

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



Ванина Дарья Дмитриевна

**Предикторы сердечно-сосудистого ремоделирования и тяжести течения
новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у пациентов с разным
индексом массы тела**

3.1.20. Кардиология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор
Подзолков Валерий Иванович

Москва-2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1. Взаимосвязь ожирения и сердечно-сосудистых заболеваний.....	12
1.2. Адипоцитокينات – обзор и современное состояние проблемы.....	16
1.3. Ремоделирование миокарда у больных с ожирением.....	20
1.4. Сосудистая жесткость как проявление сосудистого ремоделирования и способы ее оценки.....	24
1.5. sVCAM-1 – маркер эндотелиальной активации и дисфункции.....	27
1.6. Сосудистая жесткость у пациентов с ожирением.....	29
1.7. Ожирение как фактор риска тяжелого течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19).....	31
1.8. Цитокиновый шторм у пациентов с тяжелым течением COVID-19 и способы его диагностики.....	35
1.9. COVID-19 как патология эндотелия и роль сосудистых маркеров в оценке тяжести ее течения.....	36
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	40
2.1. Клинико-демографическая характеристика пациентов.....	40
2.2. Дизайн диссертационного исследования.....	45
2.3. Методы обследования.....	48
2.3.1. ПЦР-диагностика SARS-CoV-2.....	49
2.3.2. Лучевая диагностика коронавирусной пневмонии и определение тяжести ее течения.....	49
2.3.3. Эхокардиографическое исследование.....	50
2.3.4. Оценка структурного состояния сосудистой стенки.....	50
2.4. Статистический анализ.....	51
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ.....	52
3.1. Взаимосвязь индекса массы тела и сосудистой жесткости с параметрами тяжести течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19).....	52

3.1.1. Особенности течения COVID-19 у пациентов с разным индексом массы тела.....	52
3.1.2. Особенности течения COVID-19 у пациентов с нормальной и повышенной сосудистой жесткостью.....	55
3.2. Предикторы тяжелого течения COVID-19.....	57
3.2.1. Взаимосвязь гематологических индексов с параметрами тяжести течения COVID-19.....	57
3.2.2. Взаимосвязь резистина и sVCAM-1 с показателями тяжести течения COVID-19.....	64
3.2.3. Особенности лечения COVID-19 и предиктивная роль резистина и sVCAM-1.....	68
3.2.4. Независимые предикторы развития цитокинового шторма у пациентов с коронавирусной инфекцией и разным индексом массы тела.....	74
3.2.5. Независимые предикторы отрицательной КТ-динамики у пациентов с коронавирусной инфекцией и разным индексом массы тела.....	81
3.3. Маркеры сердечно-сосудистого ремоделирования у пациентов с разным индексом массы тела.....	85
3.3.1. Плазменные показатели резистина и sVCAM-1 в группах пациентов с разным индексом массы тела.....	85
3.3.2. Показатели эхокардиографии в группах пациентов с разным индексом массы тела.....	87
3.3.3. Взаимосвязь резистина с ремоделированием миокарда левого желудочка..	89
3.3.4. Особенности ремоделирования сосудов по данным объемной сфигмографии и ультразвуковой доплерографии сонных артерий.....	93
3.3.5. Маркеры сосудистой жесткости у пациентов с COVID-19 и разным индексом массы тела.....	95
3.4. Взаимосвязь ремоделирования сердца и сосудов у пациентов с различной сосудистой жесткостью.....	101
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	103
ВЫВОДЫ.....	120

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	122
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	123
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	126

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Одной из главных стратегий современного здравоохранения является уменьшение бремени сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые остаются лидирующими в структуре инвалидизации и смертности населения. Среди известных факторов риска развития кардиоваскулярной патологии особое место занимает ожирение, как потенциально модифицируемый фактор, но в то же время приобретающий масштабы мировой эпидемии [1].

В основе развития ССЗ у пациентов с ожирением лежит ремоделирование сердечно-сосудистой системы (ССС), выражающееся в развитии эндотелиальной дисфункции и повышенной жесткости сосудов, а также в структурных, геометрических и функциональных изменениях сердца [2]. Одним из возможных механизмов развития данных нарушений является влияние адипоцитокинов - особых биологически-активных веществ, синтезируемых жировой тканью. В настоящее время хорошо изучена роль лептина, адипонектина, висфатина [3], вместе с тем, диагностика ранних изменений ССС у пациентов с ожирением и разработка возможных препаратов, таргетно воздействующих на звенья патологического ремоделирования, остается актуальной.

Кроме повышенного риска развития ССЗ, больные с ожирением являются уязвимыми и в отношении инфекционных заболеваний, что наглядно продемонстрировала пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Помимо иммунных нарушений и сниженного резерва легких более тяжелое течение коронавирусной инфекции у пациентов с ожирением объясняется наличием хронического воспаления, поддерживаемого медиаторами жировой ткани [4].

Иницирующая роль повреждения эндотелия в развитии тяжелого течения инфекции COVID-19 и ее осложнений хорошо известна. Эндотелиальная дисфункция рассматривается в числе основных патогенетических механизмов

неблагоприятного течения коронавирусной инфекции у пациентов с ожирением и сердечно-сосудистой патологией [5].

Непредсказуемость исходов COVID-19 и высокий риск развития фатальных осложнений обуславливает поиск предикторов тяжелого течения данной инфекции. По данным литературы немало научных работ посвящено прогностической роли традиционных молекул воспаления [6]. Однако недостаточное внимание уделено изучению роли маркеров, связанных с сердечно-сосудистым ремоделированием у пациентов, в том числе различной массы тела. Кроме того, приоритетным направлением является поиск широкодоступных в клинической практике методик прогнозирования осложненного течения коронавирусной инфекции.

Степень разработанности темы исследования

К настоящему времени появляются публикации, посвященные изучению предикторов тяжелого течения и неблагоприятного прогноза новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Согласно данным мета-анализа Malik P. и соавт. маркерами-предикторами тяжелого течения COVID-19 являются С-реактивный белок (СРБ), D-димер, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), прокальцитонин, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), количество лимфоцитов и тромбоцитов [7]. По данным Ponti G. и соавт. помимо указанных показателей прогностически ценными оказываются значения альбумина, креатинина, ферритина, ИЛ-6, гомоцистеина [8]. Однако в большинстве представленных в мировой литературе исследований для оценки тяжелого течения коронавирусной пневмонии используются стандартные критерии – необходимость в госпитализации, в том числе в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), потребность в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и летальный исход, что ограничивает возможности выявления отрицательной динамики у пациентов до наступления фатальных осложнений. Кроме того, недостаточно изученными остаются патогенетические механизмы,

обуславливающие высокий риск неблагоприятного прогноза коронавирусной инфекции у пациентов с ССЗ и метаболическими нарушениями, что затрудняет поиск предикторов тяжелого течения COVID-19 у этих больных.

Цели и задачи исследования

Цель исследования: выявить маркеры, ассоциированные с признаками сердечно-сосудистого ремоделирования и тяжести течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у пациентов с разным индексом массы тела (ИМТ).

Задачи исследования:

1. Изучить особенности течения коронавирусной инфекции у пациентов с нормальной массой тела, избыточной массой тела, ожирением и разной степенью сосудистой жесткости.
2. Оценить роль гематологических индексов Н/Л (соотношение абсолютного количества нейтрофилов к абсолютному числу лимфоцитов), Т/Л (отношение числа тромбоцитов к числу лимфоцитов), Л/СРБ (отношение числа лимфоцитов к уровню СРБ) в оценке тяжести течения COVID-19 и наличия осложнений.
3. Определить уровень маркера дисфункции эндотелия sVCAM-1 в плазме крови пациентов с разной степенью SARS-CoV-2 – ассоциированного поражения легких и установить наличие взаимосвязи данного маркера с показателями тяжести течения COVID-19 и возможными осложнениями.
4. Изучить признаки ремоделирования миокарда у пациентов с нормальной массой тела, избыточной массой тела, ожирением и установить наличие взаимосвязи между ними и плазменными концентрациями резистина и sVCAM-1.
5. Изучить сосудистую жесткость с помощью сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (англ. cardio-ankle vascular index (CAVI)) в группах пациентов с разным ИМТ и установить факторы, ассоциированные с ее наличием.

Научная новизна

Продемонстрирована практическая ценность расчета гематологических индексов (Н/Л, Л/СРБ) в прогнозировании риска развития цитокинового шторма у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19).

В отечественной популяции пациентов с COVID-19 показана прогностическая значимость маркера эндотелиальной дисфункции sVCAM-1 в отношении вероятности развития цитокинового шторма, отрицательной динамики по данным мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки (МСКТ ОГК) – отрицательной КТ-динамики, потребности в респираторной поддержке, применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и высоких доз глюкокортикостероидов (ГКС).

Получена независимая, в том числе от ИМТ, связь концентрации резистина в плазме крови с показателем жесткости сосудистой стенки – индексом САVI, наличием гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), а также клиническими, лабораторными и инструментальными признаками неблагоприятного течения COVID-19.

Теоретическая и практическая значимость работы

Изучение признаков и биомаркеров сердечно-сосудистого ремоделирования во взаимосвязи с особенностями течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у пациентов с различным ИМТ имеет высокую теоретическую и практическую значимость.

Результаты данного исследования позволяют прогнозировать неблагоприятное течение коронавирусной инфекции и риск развития осложнений. Установлены пороговые значения гематологических индексов (Н/Л, Л/СРБ) и плазменной концентрации sVCAM-1, связанные с развитием цитокинового шторма у пациентов с COVID-19. Определены пороговые значения sVCAM-1 в плазме крови, позволяющие прогнозировать развитие отрицательной КТ-динамики,

необходимость в респираторной поддержке и применении ГИБП, высоких доз ГКС у больных с COVID-19.

Установлены пороговые значения резистина в плазме крови, независимо от ИМТ связанные с наличием повышенной жесткости сосудистой стенки ($CAVI \geq 9$), а также с наличием ГЛЖ у пациентов с АГ.

Полученные результаты диссертационного исследования внедрены в лечебную работу терапевтического отделения Университетской клинической больницы №4, а также в учебную работу кафедры факультетской терапии №2 ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора

Автором настоящей диссертационной работы было принято непосредственное участие в планировании и реализации всех этапов диссертационного исследования: изучены данные современной отечественной и мировой литературы по заданной проблематике, сформулированы цель и задачи, разработан дизайн исследования. Автором самостоятельно осуществлялся набор пациентов, изучение данных медицинской документации, проверка на соответствие критериям включения и невключения, проведение специального обследования в рамках научной работы. Полученные результаты были систематизированы автором в виде цифровой базы данных, проанализированы с помощью современных методов статистического анализа, обобщены в виде результатов и практических рекомендаций. Личный вклад автора состоит также в подготовке публикаций по теме научной работы и непосредственном написании текста диссертации.

Методология и методы исследования

В одноцентровое когортное исследование были включены 163 пациента с подтвержденным диагнозом новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и

различным ИМТ. В соответствии с целью и задачами диссертационной работы выполнен статистический анализ материала.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Концентрация sVCAM-1 и резистина в плазме крови, а также значения гематологических индексов - Н/Л, Т/Л, Л/СРБ достоверно коррелируют с клинико-лабораторными и инструментальными характеристиками тяжести течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19).
2. Маркер эндотелиальной дисфункции sVCAM-1 является независимым предиктором развития цитокинового шторма, отрицательной КТ-динамики, необходимости респираторной поддержки, назначения противовоспалительной терапии (ГИБП и высоких доз ГКС) больным с COVID-19.
3. Для диагностики сосудистой жесткости ($CAVI \geq 9$) у пациентов с различной массой тела может использоваться плазменная концентрация резистина, превышающая 4,13 нг/мл.

Степень достоверности и апробация результатов

Диссертационная работа выполнена в строгом соответствии с методологическими принципами ведения научных исследований, с обследованием достаточного количества пациентов, применением сертифицированного оборудования, использованием адекватных и современных статистических методов обработки материала.

Апробация работы состоялась 03 октября 2023 г. на заседании кафедры факультетской терапии №2 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол заседания кафедры №3 от 03 октября 2023 г.

Материалы диссертационного исследования были представлены в виде доклада на международном конгрессе ESC Preventive Cardiology 2021 (онлайн 2021 г.)

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация по поставленной цели, задачам и полученным результатам соответствует паспорту научной специальности 3.1.20. Кардиология. Результаты диссертационного исследования соотносятся с областью исследования специальности (пунктами 13 и 15 паспорта кардиологии).

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования опубликовано 9 работ, из них за последние 5 лет опубликовано 4 научные статьи, в которых излагаются основные научные результаты диссертации, из них 3 статьи в журналах, индексируемых в международных базах данных, 1 статья в журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России; 2 иные по теме диссертационного исследования (обзоры литературы), 3 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 150 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав, описывающих материалы и методы, результаты собственного исследования, обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации. Список литературы содержит 220 источников (52 отечественных и 168 зарубежных). Диссертационная работа иллюстрирована 27 таблицами и 31 рисунком.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Взаимосвязь ожирения и сердечно-сосудистых заболеваний

В основе развития ССЗ лежит ремоделирование сердца и сосудов как основополагающий и универсальный механизм. Данный патологический процесс является полиэтиологичным. Среди возможных причин лидирующее положение занимают АГ, ишемическая болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа), ожирение. Последнему в настоящее время уделяется особое внимание: распространенность ожирения растет по всему миру, приобретая масштабы пандемии. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 39% взрослого населения планеты имеет избыточный вес, 13% людей страдают ожирением [9]. Распространенность ожирения также существенно различается в разных странах, составляя 3,7% среди жителей Японии и 38,2% - в США [10]. В России согласно результатам исследования ЭССЕ-РФ распространенность ожирения, оцениваемого как ИМТ >30 кг/м², составила 33,4 %, в то время как абдоминальное ожирение было отмечено у 55 % исследуемых [11].

Ожирение признано хроническим заболеванием, характеризующимся не только фенотипическими отклонениями в виде избыточного накопления жировой ткани, но и являющимся основным фактором риска развития ССЗ и СД 2 типа [12]. Согласно эпидемиологическим исследованиям около 75% пациентов, страдающих АГ, имеют избыточный вес или ожирение [13]. ИМТ более 30 кг/м² рассматривается и как независимый фактор риска ИБС: с увеличением веса на каждые 10 кг вероятность развития данной патологии возрастает на 12% [14,15]. Кроме того, согласно данным Madala M.C. и соавт. ожирение признано одним из самых важных факторов риска развития инфаркта миокарда (ИМ) без подъема сегмента ST у молодых людей наряду с курением [16]. В метаанализе Dwivedi A.K. и соавт. была продемонстрирована U-образная взаимосвязь ИМТ со

смертностью пациентов, имеющих в анамнезе СД 2 типа в сочетании с АГ или ИБС [17].

Убедительная доказательная база представлена и в отношении тесной связи ожирения с развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН), так согласно результатам Фрамингемского исследования увеличение ИМТ на 1 кг/м² сопряжено с возрастанием риска данной патологии на 5% у мужчин и на 7% у женщин [18]. Ожирение активно изучается и как фактор риска развития фибрилляции предсердий (ФП). Согласно исследованию ARIC, в 1 из 5 случаев ФП прослеживается четкая взаимосвязь с наличием ожирения, а по данным метаанализа Wong С.Х. и соавт. возрастание ИМТ на 5 единиц приводит к увеличению риска возникновения данной аритмии до 29% [19,20]. Таким образом, взаимосвязь ожирения и многих ССЗ не вызывает сомнения, и растущая по всему миру распространенность данного нарушения обмена вносит существенный вклад в увеличение бремени кардиоваскулярной патологии и обусловленной ею смертности пациентов.

Ожирение является гетерогенным состоянием: пациенты с одинаковым ИМТ могут иметь различный кардиометаболический риск, поэтому принципиально важное значение отводится характеру распределения жировой ткани. В отличие от подкожного жира, занимающего более 80% всей жировой ткани в организме и выполняющего в основном роль депо липидов, механической защиты и терморегуляции, висцеральная жировая ткань рассматривается как самостоятельный гуморально активный орган. Висцеральной называют интраабдоминально расположенную жировую ткань, т.е. внутри и вокруг внутренних органов. Различают перикардальную, периваскулярную, околопочечную жировую ткань, а также ее скопления в печени, поджелудочной железе, скелетных мышцах [21].

Считается, что висцеральное ожирение является результатом неспособности подкожной жировой ткани к расширению через увеличение числа и размеров адипоцитов в условиях избыточного калорийного баланса. На гиперпластический потенциал подкожной жировой ткани и, следовательно, отложение жира в

непредназначенных для этого местах влияют и многие конституциональные факторы. К числу таковых относится пол – у женщин висцеральная жировая ткань занимает до 10% всей жировой массы, в то время как у мужчин – более 25%. Кроме того, значение имеют возраст человека, его этническая принадлежность, генетическая предрасположенность [22,23].

Многочисленными крупными исследованиями было доказано, что именно висцеральная жировая ткань сопряжена с высоким кардиоваскулярным риском. По данным Фрамингемского исследования, в котором проводилось наблюдение за 5209 изначально здоровыми людьми, была продемонстрирована независимая от других известных факторов риска ССЗ связь абдоминального ожирения с развитием сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [24]. Существует несколько механизмов, объясняющих тесную взаимосвязь висцерального ожирения и повышенного кардиоваскулярного риска.

Начиная с 1994 г – со времен открытия лептина, жировая ткань стала рассматриваться как активный гормонпродуцирующий орган. Впоследствии было выделено более 250 биологически активных веществ, которые способна синтезировать жировая ткань. Данные соединения, названные адипокинами или адипоцитокинами, регулируют множество процессов в организме: метаболизм глюкозы, липидов, чувствительность тканей к инсулину, свертываемость крови, уровень артериального давления (АД), состояние иммунной и других систем [25]. В отношении влияния адипоцитокинов на ССС были получены разнонаправленные данные. Лептин, резистин, висфатин, васпин, ингибитор активатора плазминогена-1, в частности, увеличивают риск развития кардиоваскулярной патологии, в то время как адипонектин, апеллин, оментин, наоборот, оказывают кардиопротективное действие [25,26]. Характер влияния адипокинов определяется видом жировой ткани. Известно, что секретируемые именно висцеральной жировой тканью адипоцитокины обладают провоспалительной активностью и превалированием отрицательных метаболических эффектов. Кроме того, особенности кровоснабжения висцеральной жировой ткани обуславливают поступление данных соединений

непосредственно в портальную систему и печень, что усиливает их негативное системное воздействие [21].

Дисфункциональная жировая ткань отличается не только нарушенной секрецией адипоцитокинов, но и ухудшением кровоснабжения, развитием гипоксии на фоне поступающих избыточных количеств жира. Указанные процессы способствуют некрозу и инфильтрации жировой ткани макрофагами, которые в свою очередь продуцируют большое количество различных цитокинов: ФНО-альфа, ИЛ-1, ИЛ-6, СРБ, МСР-1 [27]. Многими исследованиями продемонстрировано, что помимо повышенного общего содержания макрофагов, для висцеральной жировой ткани характерно нарушение баланса между провоспалительными (M1) и противовоспалительными (M2) их подтипами с преобладанием M1-подтипа. Все вышеперечисленное приводит к поддержанию хронического состояния воспаления, ассоциированного с ожирением, которое получило название «метавоспаление» [28]. Основополагающая роль воспаления в инициации атеросклеротического поражения сосудов, развитии инсулинорезистентности и многих ССЗ не вызывает сомнений [29].

Немаловажное значение в развитии кардиоваскулярной патологии у больных с ожирением имеет дислипидемия. Избыточное количество висцеральной жировой ткани способствует активации липолиза, высвобождению свободных жирных кислот, которые не только способствуют атерогенезу, но и формированию инсулинорезистентности, а также прямому повреждению тканей за счет липотоксичности [30].

Существенную роль в развитии ССЗ у больных с ожирением играют и такие факторы, как дисфункция эндотелия, повышенный тонус симпатической нервной системы и гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [31].

1.2. Адипоцитокينات – обзор и современное состояние проблемы

В настоящее время адипоцитокينات активно изучаются в качестве маркеров дисфункциональной жировой ткани и одновременно этиологических факторов развития ССЗ. Существование «парадокса ожирения», впервые упомянутого в отношении больных с ХСН и повышенным ИМТ, отличающихся лучшей выживаемостью по сравнению с пациентами более низкой массы тела, привело к открытию кардиопротективных свойств некоторых адипокинов [32,33]. Таким образом, изучение физиологии жировой ткани и ее гуморальной активности имеет основополагающее значение в понимании патогенеза ССО у больных с ожирением.

Адипонектин является гормоном жировой ткани с кардиопротективными свойствами. У здорового человека отмечается достаточно высокое по сравнению с другими адипоцитокинами его содержание в крови - 10—16 мкг/мл. У пациентов с абдоминальным ожирением, наоборот, наблюдается его снижение, что вызвано одновременным синтезом висцеральной жировой тканью ингибиторов адипонектина, таких как ФНО-альфа, ИЛ-6 и других [25,32,34].

Снижение концентрации адипонектина ассоциировано с нарушениями липидного обмена: показана обратная корреляция данного гормона с уровнем триглицеридов плазмы крови, индексом атерогенности и прямая – с холестерином липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [32]. Гипоадипонектинемия доказанно взаимосвязана с выраженностью атеросклеротического поражения сосудов. Ambroziak M. и соавт. в своем исследовании генетических вариантов адипонектина продемонстрировали взаимосвязь сниженной его концентрации с риском развития острого ИМ у молодых людей [35]. Уменьшение содержания адипонектина в плазме крови наряду с повышением систолического АД (САД) рассматривается в качестве независимого предиктора развития жесткости сосудов у пациентов с АГ [36]. Кроме того, низкий уровень адипонектина тесно связан с развитием АГ и ХСН, посредством активации симпатoadреналовой и системы РААС [26]. Механизмы васкулопротективного действия данного адипокина

связаны не только с антиатерогенными эффектами. Адипонектин также обладает противовоспалительным, антиапоптотическим на клетки эндотелия действием, снижает экспрессию молекул адгезии, усиливает выработку оксида азота, препятствует тромбообразованию [25].

Кроме адипонектина, гормоном жировой ткани с преимущественно защитным действием в отношении ССС, является оментин. Подобно содержанию адипонектина, уровень оментина снижен у пациентов с висцеральным ожирением [25,26,37]. Данному адипокину также присущи антиатерогенные свойства. В исследовании EPIC-Potsdam низкий уровень оментина в сыворотке крови был достоверно связан с развитием ИБС в общей популяционной выборке [38]. Вазкулопротективное действие данного адипокина заключается в нарушении процессов окисления липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), образования пенистых клеток, уменьшении ангиотензин II – индуцированной пролиферации гладкомышечных клеток сосудов и стимулировании NO-зависимой вазорелаксации [39].

Активно изучается взаимосвязь оментина с риском развития АГ. Согласно исследованию Çelik M. и коллег пациенты с АГ отличаются достоверно более низкими значениями оментина в сыворотке крови по сравнению с группой контроля, причем концентрация оментина обратно коррелирует со степенью повышения АД [40].

Снижение уровня оментина наблюдается и у пациентов с тяжелой ХСН. Было показано, в частности, что концентрация данного адипокина обратно коррелирует с функциональным классом по NYHA. Низкое содержание оментина характерно также для пациентов с выраженной диастолической дисфункцией (ДД) [41].

В 2005 г. был открыт висфатин. Данный адипоцитокин секретируется не только адипоцитами, но и макрофагами в ответ на их стимуляцию различными провоспалительными молекулами. Таким образом, данный гормон участвует в регуляции иммунного ответа, процессов апоптоза, оксидативного стресса и воспаления [39]. Netta H.F. и соавт. продемонстрировали сильную положительную

корреляционную взаимосвязь сывороточной концентрации висфатина с уровнем СРБ, ИЛ-6 и ФНО-альфа у пациентов с ожирением и СД 2 типа [42].

Прослеживается достоверная взаимосвязь висфатина с развитием атеросклеротического поражения коронарных артерий. По данным Yang Y. и соавт. высокий уровень данного адипоцитокина ассоциирован с 3.82-кратным увеличением риска развития острого ИМ [43]. Участие висфатина в развитии атеросклероза реализуется за счет дислипидемии: отмечена его прямая взаимосвязь с концентрацией триглицеридов и обратная с содержанием ЛПВП в плазме крови [39].

Vallejo S. и соавт. установили негативное влияние висфатина на тонус сосудов, обусловленное нарушением эндотелий-зависимой релаксации, что, в свою очередь, ведет к развитию стойкой АГ [44]. В исследовании Ozal E. и коллег уровень висфатина являлся независимым предиктором повышения как систолического, так и диастолического АД, а также был значимо ассоциирован с наличием ГЛЖ у пациентов с резистентной АГ [45].

Одним из последних среди маркеров жировой ткани был открыт резистин. Данный адипоцитокин получил свое название из-за способности вызывать резистентность к инсулину, что впервые было продемонстрировано у мышей. Источником синтеза резистина у грызунов являются исключительно адипоциты, в то время как у человека данный гормон продуцируется не только жировой тканью, а главным образом клетками макрофагальной системы, активируемыми провоспалительными стимулами. Повышенные значения резистина у пациентов с ожирением объясняются в первую очередь наличием хронического вялотекущего воспаления, поддерживаемого дисфункциональной жировой тканью. Было показано, что резистин животного происхождения только на 60% по структуре совпадает с резистином человека и в отношении связи данного гормона с нечувствительностью к инсулину у человека в литературе представлены противоречивые данные [46-48].

Резистин является регулятором воспалительных реакций и по своему действию является антагонистом адипонектина. Синтезируемый макрофагами данный

адипоцитокин повышает экспрессию других воспалительных цитокинов: ФНО-альфа, ИЛ-6, ИЛ-12, MCP-1. Потому повышенные значения резистина в плазме крови отмечаются при многих воспалительных заболеваниях – ревматоидном артрите, язвенном колите, остром панкреатите и других [49]. У пациентов с сепсисом плазменная концентрация резистина коррелирует с тяжестью состояния и является предиктором неблагоприятного исхода [50].

Негативное влияние резистина на ССС демонстрируется во многих исследованиях. Согласно данным Karłon-Cieślicka A. и соавт. концентрация резистина в плазме крови более 11 нг/мл была ассоциирована с высоким риском развития острого коронарного синдрома (ОКС), инсульта и ранней смертности у 284 пациентов с СД 2 типа [51]. В исследовании MESA продемонстрирована сильная и независимая взаимосвязь уровня резистина в крови с возникновением ИБС и ХСН в общей популяции [52].

Взаимосвязь резистина с развитием ССЗ реализуется посредством многих механизмов. Резистин ассоциирован с развитием атерогенной дислипидемии. В исследовании Norata G.D. и соавт. была продемонстрирована сильная положительная корреляционная связь концентрации резистина с уровнем триглицеридов натощак, в работе Melone M. и соавт. - с повышением ЛПНП в сыворотке крови [50,53]. Рассматриваемый адипоцитокин участвует в атеросклеротическом поражении сосудов и через такие механизмы, как воспалительная инфильтрация сосудистой стенки путем экспрессии молекул адгезии, синтез матриксных металлопротеиназ, конверсия макрофагов в пенистые клетки. Рассматривается гипотеза, согласно которой резистин высвобождается в кровотоке при разрыве атеросклеротической бляшки, обуславливая высокие концентрации у пациентов с ОКС [54]. Резистин стимулирует и развитие эндотелиальной дисфункции, что отражено в исследовании Вербового А.Ф. и соавт. в виде прямой корреляции между данным адипоцитокином и уровнем эндотелина-1 в плазме крови [55].

Все больше исследований доказывают активное участие резистина в патогенезе АГ. Так, по данным Смирновой Е.Н. и Шулькиной С.Г. для пациентов

с АГ вне зависимости от наличия ожирения характерна гиперрезистинемия, и уровень резистина в плазме крови коррелирует как с систолическим, так и диастолическим АД [56]. Более того, существуют работы, в которых повышенная концентрация резистина в крови предшествует развитию АГ у женщин, ранее не страдавших повышением АД и СД 2 типа [57]. Прямые механизмы влияния резистина на развитие АГ неизвестны, среди наиболее вероятных рассматривается активация симпатической нервной системы [25].

Много внимания в современной литературе уделено взаимосвязи резистина с развитием ХСН. Так, по данным Schwartz D.R. и коллег повышенные значения данного адипоцитокина в крови сопряжены с развитием и прогрессированием ХСН [50]. Авторами было продемонстрировано участие резистина также в процессах кардиотоксичности [58].

Таким образом, дисфункция жировой ткани, в первую очередь висцерального ее подтипа, приводит к развитию многих ССЗ. Данная взаимосвязь реализуется посредством нарушения баланса про- и противовоспалительных адипоцитокинов, принимающих непосредственное участие в процессах ремоделирования сердца и сосудов у больных с ожирением.

1.3. Ремоделирование миокарда у больных с ожирением

Ремоделированием миокарда называют изменение размеров, формы и структуры одной или более камер сердца. Наиболее часто данный термин применяется при описании изменений ЛЖ. Многочисленными исследованиями продемонстрировано, что ожирение, особенно морбидное (ИМТ > 40 кг/м²), приводит к изменению сердечной морфологии и функции, способствуя развитию ХСН, даже в отсутствие таких коморбидных заболеваний, как ИБС или АГ [59]. Ремоделирование миокарда обусловлено как гемодинамическими, так и гормонометаболическими, а также воспалительными нарушениями, вызванными избыточным накоплением жировой ткани [60] (Рисунок 1).

Наиболее часто описываемым изменением миокарда у пациентов с ожирением является ГЛЖ. Литературные данные свидетельствуют о том, что подавляющее число больных с ожирением имеют ГЛЖ вне зависимости от сопутствующей патологии [60]. Даже у пациентов с избыточной массой тела отмечается в 3 раза более высокая распространенность ГЛЖ, чем у пациентов с нормальным ИМТ [61]. В то же время хорошо известна неблагоприятная прогностическая значимость гипертрофии миокарда ЛЖ в отношении наступления сердечно-сосудистых событий. Патогенез данного изменения сердечной мышцы включает несколько механизмов.

Одно из ключевых значений в формировании ГЛЖ при ожирении придается дисбалансу адипоцитокинов. В некоторых исследованиях демонстрируется убедительная взаимосвязь повышенных концентраций лептина в крови с большим риском развития ГЛЖ. Возможным объяснением данной закономерности является развитие АГ, связанной с гиперлептинемией. Известно, что лептин является индуктором синтеза таких эндогенных вазопрессорных соединений, как эндотелин-1 и норадреналин [62]. Помимо опосредованных механизмов было обнаружено и прямое действие данного адипоцитокина на миокард. Так, Rajarurohitam V. и соавт. в эксперименте с добавлением лептина к культуре кардиомиоцитов отметили увеличение размеров последних, связанное с активацией системы протеинкиназ и усиленным синтезом белка внутриклеточных структур [63]. Активно исследуется во взаимосвязи с развитием ГЛЖ резистин. В исследовании Долгих Ю.А. отмечено влияние повышенных его значений на ремоделирование миокарда у юношей с пубертатным ожирением [31]. Наличие гипoadипонектинемии менее 10 мкг/мл также сопровождается увеличением массы миокарда ЛЖ, а его введение, наоборот, препятствует развитию ГЛЖ [31]. Bilovol A. и коллеги в одном из своих исследований представили данные об оментине как важном предикторе развития ГЛЖ [64].

Немаловажное значение в развитии гипертрофии миокарда имеет развивающаяся при ожирении инсулинорезистентность. Данный факт был наглядно продемонстрирован такими крупными исследованиями, как STRONG и

Фрамингемское исследование, в которых СД 2 типа и метаболический синдром являлись одними из основных факторов риска развития ГЛЖ [31]. Помимо непосредственного токсического влияния гипергликемии на миокард, компенсаторно развивающаяся гиперинсулинемия приводит к гиперактивации симпатoadреналовой и РААС систем, задержке натрия почками и повышению объема циркулирующей крови (ОЦК). Создаваемое таким образом увеличение преднагрузки на миокард несомненно способствует развитию ГЛЖ у пациентов с ожирением [31].

Неблагоприятные эффекты ожирения на структурное состояние миокарда объясняются в том числе феноменом «липотоксичности». Последний обусловлен накоплением триглицеридов с постепенным развитием миокардиального стеатоза, а также свободных жирных кислот, провоцирующих развитие апоптоза кардиомиоцитов и затем фиброза миокарда [65].

Для пациентов с ожирением характерны изменения не только ЛЖ, но и правого желудочка (ПЖ). В исследованиях неоднократно демонстрируется, что у данных лиц отмечаются достоверно большие размеры и толщина стенок ПЖ, чем у людей с нормальным ИМТ. Механизмы развития гипертрофии ПЖ включают: увеличение ОЦК, более частое наличие легочной гипертензии вследствие синдрома обструктивного апноэ во сне, риск которого также велик у больных с ожирением [59,66]. Однако не только структурные, но и функциональные нарушения ПЖ можно отметить у больных с ожирением. В крупном исследовании Nakanishi K. и коллег при обследовании 1085 лиц без ССЗ в анамнезе было установлено, что ожирение связано с нарушением деформации миокарда ПЖ по данным speckle tracking эхокардиографии независимо от морфологии и функции ЛЖ [67].

Наличие гипертрофии миокарда ЛЖ и развитие фиброзных изменений в нем создает предпосылки для развития ДД у больных с ожирением. Pascual и соавт. продемонстрировали, что ДД по данным эхокардиографии (ЭХОКГ) отмечается у 12% пациентов с ожирением легкой степени, 35% пациентов с ожирением средней степени и 45% больных с морбидным ожирением [68]. По данным

Баженовой Е.В. и соавт. риск развития ДД у пациентов с ИМТ \geq 30,0 кг/м² без сопутствующей АГ увеличивается в 3,7 раза [69]. Считается, что наличие ДД у пациентов с ожирением является переходным состоянием к развитию ХСН, в первую очередь – с сохранной ФВ [70]. Campbell D.J. и соавт. удалось вычислить пороговое значение ИМТ – 27,5 кг/м², ассоциированное с развитием ХСН с сохранной ФВ в течение 5 ближайших лет [71].

Негативное влияние висцерального ожирения на структурно-функциональное состояние миокарда реализуется не только посредством системного влияния, но и за счет локальных жировых депо. Так, в работе Гриценко О.В. и соавт. была отчетливо продемонстрирована ассоциация толщины эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ) \geq 7 мм с повышением маркеров фиброза миокарда (матриксной металлопротеиназой-3, трансформирующим фактором роста- β и коллагеном). Исследователями был также сделан вывод, что толщина ЭЖТ может отражать наличие ранних признаков липотоксического фиброза миокарда и доклинической стадии ДД, выявить которую не представляется возможным при помощи стандартной ЭХОКГ [72].



Примечания: ОЦК – объем циркулирующей крови; ЛЖ – левый желудочек; ЭЖТ – эпикардиальная жировая ткань; САС – симпатoadреналовая система; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; ГПЖ – гипертрофия правого желудочка.

Рисунок 1 - Влияние ожирения на сердечно-сосудистую систему [60]

1.4. Сосудистая жесткость как проявление сосудистого ремоделирования и способы ее оценки

Ремоделированием сосудов называют структурно-функциональные изменения сосудистой стенки, одним из проявлений которых является развитие сосудистой жесткости. Повышенная жесткость сосудов характерна для различных ССЗ: АГ, ИБС, ХСН, а также факторов риска их возникновения, таких как пожилой возраст, дислипидемия, СД 2 типа, курение и ожирение [73].

Рассматривая патогенез формирования артериальной жесткости, стоит в первую очередь упомянуть об атеросклерозе. Данный дегенеративный процесс преимущественно среднего слоя сосудистой стенки проявляется разрушением эластина, избыточным отложением коллагена и кальция [74]. Однако не только структурные нарушения характеризуют развитие сосудистой жесткости. Определенный вклад вносят и функциональные изменения, в частности - повышенный тонус и спазм гладкомышечного слоя сосудов [73,75].

Дисфункция или активация эндотелия, развивающаяся вследствие повреждения клеток внутреннего сосудистого слоя, также рассматривается как универсальный механизм развития сосудистого ремоделирования. Данный многокомпонентный патологический процесс включает в себя нарушение баланса вазодилататоров (главным образом, оксида азота (NO)) и вазоконстрикторов (эндотелин-1, тромбоксан А₂, ангиотензин II) с усилением активности последних; повышение сосудистой проницаемости вследствие повреждения гликокаликса и других белков межклеточных контактов; активацию оксидативного стресса и прокоагулянтных факторов, усиление агрегации тромбоцитов [76]. В подтверждение тому несколькими исследователями было продемонстрировано увеличение сосудистой жесткости у здоровых добровольцев при снижении активности NO-синтазы [77,78].

Заслуживающим отдельного внимания проявлением дисфункции эндотелия является инициация воспаления в стенке сосудов путем экспрессии различных

клеточных молекул адгезии (VCAM-1, ICAM-1, Р-селектин, Е-селектин). Роль данных молекул заключается в обеспечении адгезии и экстравазации лейкоцитов в субинтимальное пространство. Воспаление интимы лежит в основе атеросклеротического процесса, еще одного важного механизма развития артериальной жесткости [79]. В исследованиях неоднократно демонстрируется, что снижение эластичности сосудов свидетельствует о прогрессировании атеросклероза и коррелирует с распространенностью атеросклеротического процесса [73]. В литературе представлены и непосредственные доказательства связи сосудистой жесткости с различными маркерами воспаления (высокочувствительный СРБ, ФНО-альфа, ИЛ-6) [75,80].

Золотым стандартом диагностики сосудистой жесткости является измерение каротидно-фemorальной скорости пульсовой волны (кфСПВ), поскольку аорта и ее крупные ветви вносят наибольший вклад в развитие общей артериальной жесткости. Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что кфСПВ является независимым предиктором различных ССО, кардиоваскулярной и общей смертности. Пороговым значением скорости пульсовой волны (СПВ), указывающим на высокий сердечно-сосудистый риск (ССР), принято значение более 10 м/с [75,81]. Однако существенным недостатком данной методики является зависимость СПВ от уровня АД во время измерения, что затрудняет использование данного показателя для динамического мониторинга сосудистой жесткости [82]. Кроме того, регистрация кфСПВ имеет сниженную информативность у пациентов с ожирением, заболеваниями периферических артерий, СД 2 типа, ХСН со сниженной ФВ [73].

С целью устранения недостатков использования СПВ Hayashi и соавт. разработали параметр жесткости β , отражающий локальную артериальную жесткость, главным образом независимую от уровня АД. На основании данного показателя в 2006 году японскими учеными был открыт сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (cardio-ankle vascular index - CAVI), демонстрирующий тем самым истинную артериальную жесткость на участке от начала аорты до лодыжки [83]. Преимуществами данного параметра являются также простота и

сравнительно небольшое время измерения, независимость от оператора, высокая воспроизводимость [82].

Индекс САVI линейно повышается с возрастом и считается, что данная взаимосвязь в российской популяции выражена сильнее, чем у японцев [73]. В качестве патологических значений САVI, указывающих на высокий кардиоваскулярный риск, принято значение более, либо равное 9 [84].

Преимущество диагностики артериальной жесткости с помощью индекса САVI и его высокая прогностическая ценность были убедительно продемонстрированы многими исследованиями. Так, Kirigaya J. и соавт. при обследовании 387 пациентов с ОКС показали, что САVI в отличие от СПВ является независимым предиктором наступления больших сердечно-сосудистых событий, таких как внезапная сердечная смерть, повторный ОКС, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), ХСН, требующая госпитализации [85]. В исследовании Park H.E. и коллег получены данные о высокой корреляции САVI со степенью коронарного атеросклероза [86]. Kadota и соавт. в крупном популяционном исследовании также подтвердили сильную и значимую взаимосвязь индекса САVI с толщиной комплекса интима-медиа (КИМ) даже с учетом поправки на возраст и пол [87].

Предсказательная ценность индекса САVI изучалась и у пациентов с аритмиями. В работе Подзолкова В.И. и соавт. получены существенно более высокие значения данного индекса жесткости сосудов у больных с ожирением, страдающих пароксизмальной формой ФП, в отличии от пациентов с ожирением и без данной аритмии. Помимо того, в первой группе больных была продемонстрирована прямая корреляционная связь индекса САVI с частотой развития пароксизмов ФП [88].

Индекс сосудистой жесткости САVI изучался у больных с ХСН и показал достоверную обратную взаимосвязь с ФВ ЛЖ, а также возможность улучшения на фоне терапии ХСН [89]. В исследовании Takagi K. и соавт. по данным многофакторного регрессионного анализа высокий САVI являлся одним из

фактором, связанных с частотой госпитализации пациентов с ХСН и сохранной ФВ [90].

Прогностическая ценность индекса САVI была отмечена и у здоровых людей. Kotani К. и соавт. в своем наблюдательном исследовании, длившемся около 20 лет и включавшем 36647 добровольцев, продемонстрировали достоверно более высокий риск развития гипертонической болезни в будущем у пациентов с повышенными значениями САVI и исходно нормальными цифрами АД [91].

1.5. sVCAM-1 – маркер эндотелиальной активации и дисфункции

Одним из перспективных маркеров воспалительной дисфункции эндотелия, как одного из ключевых механизмов ремоделирования сосудов, является молекула адгезии сосудистого эндотелия 1 типа – VCAM-1 (от англ. vascular cell adhesion molecule 1). Данная молекула относится к семейству клеточных молекул адгезии и, взаимодействуя со специфическими рецепторами лейкоцитов, обеспечивает их плотное прилипание и трансэндотелиальное проникновение в подлежащую ткань [92]. В физиологических условиях VCAM-1 не обнаруживается на поверхности эндотелия. Индукторами ее синтеза являются различные провоспалительные цитокины, эндотелин-1, ангиотензин-II, тромбин. Противоположное действие оказывают ангиотензинпревращающий фермент 2 типа (АПФ-2) и ангиотензин 1-7 [92,93]. Растворимая форма VCAM-1 – sVCAM-1 обнаруживается в крови, где образуется путем сброса с клеточной мембраны под воздействием протеолитических ферментов. Учитывая тесную связь sVCAM-1 с воспалительной дисфункцией эндотелия, изучение данной молекулы представляется актуальным не только в контексте ССЗ, но и различных аутоиммунных и инфекционных заболеваний, сопровождающихся развитием васкулита [94].

sVCAM-1 традиционно рассматривается как индикатор атеросклероза, учитывая основополагающую роль сосудистого воспаления в развитии данного процесса. Еще в 1993 г. Davies и соавт. отметили повышенную экспрессию

VCAM-1 в местах атеросклеротического поражения сосудов [92]. К настоящему времени установлено, что среди всех молекул адгезии содержание VCAM-1 в атеросклеротических бляшках является преобладающим, в связи с чем данная молекула рассматривается как перспективный маркер ранней молекулярной диагностики атеросклероза [95,96]. В крупном исследовании Ноке М. и коллег концентрация sVCAM-1 в крови оказалась сильным и независимым предиктором смертности от ССО у пациентов с атеросклерозом сонных артерий [97].

Повышенные значения sVCAM-1 в крови обнаружены у пациентов с ИБС. Согласно исследованию Cavalcante dos Santos и соавт., изучавших активность молекул адгезии у пациентов со стабильной ИБС, сывороточная концентрация sVCAM-1 коррелировала со степенью поражения коронарных артерий по данным коронароангиографии [98]. Radecke С.Е. и коллеги показали, что содержание VCAM-1 на 73% выше у больных с острым инфарктом миокарда в сравнении с пациентами со стабильным течением ИБС [99]. Определение концентрации sVCAM-1 в крови представляет прогностическую ценность и в отношении риска развития сердечной недостаточности как осложнения острого ИМ с подъемом сегмента ST [100].

В литературе продемонстрирована возможность мониторинга эндотелиальной функции с помощью sVCAM-1 и показано снижение концентрации данной молекулы в крови на фоне приема ингибиторов АПФ и статинов [101]. Учитывая наличие хронического вялотекущего воспаления, повышенные значения sVCAM-1 характерны и для лиц с ожирением. В подтверждение тому Ziccardi Р. и соавт. отметили повышенный уровень молекулы sVCAM-1 в крови у женщин с избыточным весом и ожирением по сравнению с пациентками, имеющими нормальный ИМТ, а также отметили ее снижение в ответ на уменьшение веса [92,102].

Учитывая неразрывную связь дисфункции эндотелия с повышением АД, активно изучается роль sVCAM-1 и в развитии АГ. Так, в экспериментальных моделях АГ у животных, вызванной искусственным введением ангиотензина II (АГ II), отмечена повышенная экспрессия VCAM-1 на поверхности эндотелия

аорты и других крупных артерий [92]. Ряд исследователей приводят данные о связи sVCAM-1 с показателями толщины миокарда, отмечая повышенную концентрацию данного маркера у больных с АГ и ГЛЖ [103,104].

Активация эндотелия рассматривается в качестве ключевых звеньев патогенеза сепсиса, в связи с чем молекулы клеточной адгезии также активно изучаются в этой области. По данным различных исследований концентрация sVCAM-1 в крови достоверно выше у больных с сепсисом по сравнению с пациентами с другими критическими состояниями и здоровыми людьми. Мониторинг sVCAM-1 в крови позволяет прогнозировать развитие полиорганной недостаточности и летального исхода у этих больных [105].

1.6. Сосудистая жесткость у пациентов с ожирением

В настоящее время актуальным вопросом остается изучение взаимосвязи ожирения, учитывая масштабы его распространения, с развитием сосудистой дисфункции. Наглядным подтверждением существования данной взаимосвязи является исследование Karpus R.M. и соавт. При обследовании 165 практически здоровых молодых мужчин, часть из которых имела ожирение, а две другие - избыточный вес и нормальный ИМТ, ученые выявили, что у участников с ожирением наблюдаются не только адаптивные изменения артерий (в виде расширения их просвета, увеличения давления), но и структурные. К последним относились повышение жесткости и увеличение толщины КИМ. Примечательно, что начальные признаки ремоделирования артерий авторы отмечают даже у лиц с избыточной массой тела [106].

Влияние ожирения на ускоренное развитие сосудистого старения продемонстрировано и у пациентов с АГ. В исследовании Selcuk A. и коллег толщина кожной складки рассматривается в качестве предиктора увеличения артериальной жесткости у этих больных [107]. Аналогичным образом уменьшение массы тела оказывает благоприятное действие на состояние сосудистой стенки, что демонстрируется в исследовании японских ученых,

зафиксировавших достоверное снижение индекса САVI в ответ на ограничение калорий и увеличение физической активности [108].

Одно из ключевых положений в развитии ремоделирования сосудов у пациентов с ожирением занимает эндотелиальная дисфункция, проявляющаяся снижением биодоступности главного вазодилатора - NO и активацией различных вазоконстрикторов. Генез данных нарушений связан с избыточным содержанием свободных жирных кислот и холестерина в крови, развитием инсулинорезистентности и токсическим действием глюкозы и конечных продуктов гликозилирования [109,110]. Способствует развитию жесткости сосудов также состояние хронического воспаления, свойственное пациентам с ожирением, и в совокупности с нарушениями липидного обмена ускоряющее процессы атерогенеза [75].

Снижение эластичности сосудов у пациентов с ожирением обусловлено нарушением не только эндотелиальной, но и нейрогуморальной регуляции. Часто сочетающиеся с ожирением гипергликемия и гиперинсулинемия увеличивают активность не только системной РААС, но и локальной, функционирующей в самой жировой ткани. Последнее приводит к потенцированию эффектов АГ II на сосудистую стенку и развитию фиброзных изменений в ней. Определенный вклад в усиление функционального компонента сосудистой жесткости (генерализованного вазоспазма) вносит повышенная активность симпатической нервной системы, присущая больным с ожирением [111].

Немаловажное значение придается и нарушению баланса адипоцитокинов. Влияние последних усиливается за счет накопления жировых отложений непосредственно вокруг сосудов. Дисфункциональная периваскулярная жировая ткань характеризуется снижением экспрессии таких ангиопротективных соединений, как адипонектин, оментин и увеличением синтеза резистина, лептина, висфатина, связанных с активацией воспаления и атеросклеротическим поражением артерий [112].

1.7. Ожирение как фактор риска тяжелого течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19)

В конце 2019 г. в городе Ухань Китайской Народной Республики возникла вспышка ранее неизвестной инфекции, скорость распространения которой вызвала беспокойство всего мирового сообщества. Идентифицированная как новая коронавирусная инфекция (COVID-19), вызванная вирусом SARS-CoV-2, в марте 2020 г. ВОЗ была признана пандемией. Течение инфекции COVID-19 отличается многообразием клинических проявлений со стороны всех систем организма, а также непредсказуемостью течения. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) в настоящее время остается глобальной медико-социальной проблемой. Волнообразные подъемы заболеваемости в связи с появлением новых разновидностей вируса SARS-CoV-2 регистрируются с той или иной частотой во всех странах мира. Кроме того, все больше появляется данных о последствиях перенесенной коронавирусной инфекции, сохраняющихся спустя 12 и более недель. Последнее привело к выделению новой нозологии – постковидный синдром, к которому относят такие остаточные симптомы, как одышка, астения, когнитивные нарушения, дестабилизации цифр АД, нарушения ритма и другие [113-115].

По данным одного из первых исследований, посвященного изучению факторов риска тяжелого течения COVID-19, около 90% госпитализированных больных имели сопутствующие заболевания, такие как АГ (49,7%), ожирение (48,3%), хроническая легочная патология (34,6%), СД 2 типа (28,3%) и ССЗ (27,8%) [116]. Среди прочих факторов риска особое внимание ученых уделяется ожирению, ввиду его распространенности во всех возрастных группах. Так, согласно исследованию Simonnet A. и коллег около 90% реанимационных пациентов с коронавирусной инфекцией имели ожирение либо избыточный вес, а ИМТ независимо от возраста, наличия АГ и СД 2 типа являлся предиктором необходимости проведения ИВЛ этим больным [117]. Для объяснения

взаимосвязи ожирения с неблагоприятным течением COVID-19 предложено несколько патофизиологических механизмов.

Избыточное скопление жировой ткани в грудной и брюшной полостях связано с ограничением экскурсии грудной клетки, снижением остаточного объема и жизненной емкости легких, что характеризует наличие рестриктивных нарушений у пациентов с ожирением [118]. Регистрируемое у части больных снижение объема форсированного выдоха, как и нередкое сочетание ожирения и бронхиальной астмы, свидетельствует и об обструктивном характере нарушений дыхания [119]. Высокая частота синдрома апноэ во сне вносит дополнительный вклад в исходную склонность пациентов с ожирением к гипоксемии. Следует учитывать и трудности проведения ИВЛ этим больным [120,121].

Частое наличие коморбидной патологии, в частности АГ, также усиливает неблагоприятное влияние ожирения на течение COVID-19. По данным крупного отечественного когортного исследования более половины госпитализированных пациентов с коронавирусной пневмонией имели АГ и ожирение, причем тяжесть поражения легочной ткани и количество летальных исходов у этих больных было достоверно выше [122].

К настоящему времени доказано, что рецептором для проникновения вируса SARS-CoV-2 в клетки человека является АПФ2. Данный фермент является регулятором системы РААС, нивелируя вазоконстрикторное, провоспалительное и фиброиндуцирующее действие АГ II. Свойственная ожирению базальная гиперактивация РААС системы в совокупности с блокадой коронавирусом АПФ2 и его эффектов создают условия для большего повреждения ткани легких, выраженности воспалительного процесса и, в конечном итоге, неблагоприятного течения COVID-19. К тому же наличие метаболических нарушений - гипергликемии и гиперхолестеринемии повышает сродство SARS-CoV-2 к рецептору АПФ2 [121,123,124].

Помимо альвеолоцитов АПФ2 обнаруживается во многих тканях, в том числе жировой. Данные геномного секвенирования свидетельствуют, что экспрессия АПФ2 в подкожной и висцеральной жировой ткани даже выше, чем в легочной

[125]. В подтверждение тому многие исследователи демонстрируют повышенные значения АПФ2 у пациентов с ожирением по сравнению с пациентами, имеющими нормальный ИМТ, что напрямую коррелирует с тяжестью течения COVID-19. Таким образом, избыточное количество жировой массы может представлять собой резервуар для накопления коронавируса и способствовать более длительной его персистенции у пациентов с ожирением [125-127]. Необходимо также отметить неодинаковое влияние на тяжесть течения коронавирусной инфекции различных жировых депо. Метаболическая дисрегуляция и провоспалительный потенциал висцеральной жировой ткани создают условия, способствующие неблагоприятному прогнозу пациентов с COVID-19. Об этом свидетельствует исследование Battisti S. и коллег, показавших независимую от ИМТ взаимосвязь толщины абдоминального жира с выраженностью дыхательной недостаточности у пациентов с ожирением и коронавирусной инфекцией [128].

Тяжелое течение инфекции COVID-19 отличается также дисфункцией иммунной системы в виде снижения реактивности врожденного звена иммунитета, запоздалой активацией адаптивного иммунитета и несоответствующей потребностям гиперпродукции цитокинов. Подобного рода иммунная дисфункция имеет место и у больных с ожирением [124,129]. Действительно, наличие метаболических нарушений, переизбыток энергетических субстратов и продуктов их окисления обуславливают дисфункцию Т- и В-клеточного компонентов иммунитета, сниженную продукцию интерферонов, замедляющих разрешение вирусного процесса. Описанные нарушения иммунной системы у пациентов с ожирением связаны и с недостаточной эффективностью вакцинопрофилактики [121, 124].

Хорошо известно, что ожирение, особенно висцерального подтипа, сопряжено с наличием хронического воспаления, поддерживаемого цитокиновой и адипоцитокиновой активностью дисфункциональной жировой ткани. Последнее может приобретать фатальное значение при условии заражения COVID-19. В связи с этим, в числе возможных предикторов неблагоприятного течения

коронавирусной инфекции стали активно изучаться адипоцитокнины. Самым первым доказавшим свою диагностическую ценность оказался ИЛ-6, одним из источников синтеза которого также является жировая ткань. Данные многочисленных исследований демонстрируют возможность использования ИЛ-6 как предиктора тяжелого течения COVID-19 и летальности пациентов [130,131]. Лептин – адипокин, по своей структуре схожий с ИЛ-6 и имеющий возможность перекрестного взаимодействия с его рецепторами, также усиливает выработку различных медиаторов воспаления, индуцируя развитие цитокинового шторма у пациентов с ожирением и COVID-19 [124,132]. Согласно исследованию Van der Voort P.H.J. и коллег пациентам с коронавирусной пневмонией, имеющим повышенный уровень лептина, достоверно чаще требуется ИВЛ, чем пациентам из группы контроля [133]. Аналогичным образом, в литературе представлены данные об ассоциации резистина с выраженностью воспаления и тяжестью поражения легочной ткани у пациентов с COVID-19 [134]. Неблагоприятное влияние оказывает и свойственная больным с абдоминальным ожирением гипoadипонектинемия, ассоциированная с развитием гипервоспалительного синдрома у пациентов с коронавирусной инфекцией [124,135]. Перспективным маркером тяжелого COVID-19 признан ингибитор активатора плазминогена – 1 (PAI-1), одним из источников синтеза которого также является жировая ткань. С учетом прямого участия данной молекулы в активации свертывающей системы крови, по мнению ряда исследователей PAI-1 отводится одна из ключевых ролей в развитии тромбоза *in situ* в микроциркуляторном русле легких. Получены убедительные доказательства высокой прогностической ценности данной молекулы в отношении развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и смертности пациентов с коронавирусной инфекцией [136].

Существенным фактором в патогенезе тяжелого течения COVID-19 у пациентов с ожирением является исходно свойственная им эндотелиальная дисфункция. Проявлениями последней являются повышенная экспрессия эндотелием клеточных молекул адгезии, способствующих его воспалительной инфильтрации, а также протромботическое состояние, присущее больным с

ожирением. Коронавирусная инфекция усиливает данные нарушения функции эндотелия, приводя к генерализованному сосудистому повреждению и тромбообразованию [137, 138].

1.8. Цитокиновый шторм у пациентов с тяжелым течением COVID-19 и способы его диагностики

Развитие цитокинового шторма нередко осложняет течение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Сущность данного иммунологического феномена заключается в неконтролируемой и не имеющей защитной функции активации воспалительными цитокинами иммунных клеток с последующим выбросом ими новой порции различных медиаторов воспаления (ИЛ-6, ИЛ-1 β , ИЛ17, ФНО-альфа, MCP-1 и MCP-3, MIP1- α). В итоге несоответствующее антигену системное гипервоспаление приводит к массивному повреждению легочной ткани, развитию ОРДС, полиорганной недостаточности и смертности больных [121,124,139]. Помимо указанных нарушений характерными проявлениями цитокинового шторма являются также лихорадка, цитопения, повышение ферритина, печеночных проб, коагулопатия [140].

В настоящее время нет единого подхода к диагностике цитокинового шторма у пациентов с COVID-19. Учитывая сходство клинических проявлений данного гипервоспалительного синдрома со вторичным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом (ГЛГ), именуемым также синдромом активации макрофагов (САМ), наблюдающихся у пациентов с тяжелым течением ревматических заболеваний, некоторыми учеными предлагалось использовать соответствующие ревматологические шкалы. В то же время отмечается, что их использование имеет ряд несоответствий и применимость зависит от стадии развития цитокинового шторма у пациентов с COVID-19. Рутинное измерение профиля цитокинов также не имеет практической обоснованности ввиду нестойкости части из них в периферической крови и отсутствии референсных значений [141, 142]. В связи с этим разработаны различные комбинированные шкалы для оценки развития

цитокинового шторма у пациентов, инфицированных COVID-19. К числу таковых относятся диагностические критерии REPROGRAM, а также шкалы ряда других зарубежных и отечественных авторов, содержащие во многом схожий набор показателей: ферритин, СРБ, ИЛ-6, ЛДГ, АСТ, D-димер, наличие цитопении, а также тяжесть поражения легочной ткани, наличие респираторной поддержки и мультиорганного поражения [140, 143-145]. Однако большинство данных шкал позволяют установить наличие цитокинового шторма на развернутой стадии. В связи с этим, актуальным направлением в диагностике и лечении пациентов с COVID-19 стал поиск предикторов развития цитокинового шторма.

1.9. COVID-19 как патология эндотелия и роль сосудистых маркеров в оценке тяжести ее течения

К настоящему времени накоплена убедительная доказательная база, позволяющая рассматривать COVID-19 не просто как респираторную инфекцию, а как мультисистемное заболевание. Существенное значение у пациентов с коронавирусной инфекцией имеет поражение ССС, проявляющееся в виде острого поражения миокарда, развития миокардита, различных нарушений ритма сердца [114,146].

Ключевым патофизиологическим механизмом, объясняющим большую подверженность лиц с предшествующей кардиоваскулярной патологией неблагоприятному течению инфекции COVID-19, а также наличие ССО как последствий данной инфекции, является повреждение и дисфункция эндотелия. Сущность данных процессов заключается в потере целостности эндотелия и его повышенной проницаемости, индукции синтеза молекул адгезии для захвата лейкоцитов, что ведет к воспалительной активации эндотелия [147]. Действительно, больные с коронавирусной инфекцией имеют повышенный уровень в крови растворимых форм селектинов, VCAM-1, ICAM-1, белка адгезии сосудов-1 (VAP-1), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), ответственных за взаимодействие с форменными элементами крови [148]. Кроме того,

концентрации данных молекул достоверно коррелируют с тяжестью COVID-19 и потребностью в ИВЛ, а также служит ранним признаком развития полиорганной недостаточности [149].

Немаловажным проявлением SARS-CoV-2-ассоциированной эндотелиальной дисфункции являются тромботическая микро- и макроангиопатия, сопровождающиеся тромбоэмболическими осложнениями. Аутопсийные исследования умерших от COVID-19 пациентов подтверждают наличие диссеминированных сгустков фибрина в мелких сосудах легких, что являлось причиной развития ОРДС у этих больных [150]. Тромботическая дисфункция эндотелия имеет генерализованный характер. Так, по данным крупного популяционного исследования COVID-19 является независимым фактором риска возникновения острого ИМ (ОШ=6.61, 95%ДИ=3,56-12,20) и ишемического инсульта (ОШ=6.74, 95%ДИ=3,71-12,20) [151]. Частота венозных тромботических осложнений различной локализации по данным ряда метаанализов также повышена у пациентов с коронавирусной инфекцией и составляет около 20%, а у реанимационных больных – превышает 50% [152]. Хорошо известна высокая прогностическая ценность определения D-димера в оценке неблагоприятного течения COVID-19. В исследовании Philippe A. и соавт. среди различных изучаемых ими факторов коагуляции наилучшим эндотелиальным маркером-предиктором госпитальной смертности пациентов с COVID-19 оказался фактор фон Виллебранда [153].

Прямым доказательством поражения эндотелия является обнаружение в периферическом кровотоке слущенных эндотелиальных клеток, что наглядно отражено в работе Guervilly C. и соавт. Согласно результатам данного исследования количество циркулирующих эндотелиальных клеток являлось предиктором госпитализации пациентов с COVID-19 в отделения интенсивной терапии, независимо от их сопутствующей патологии [154].

Одним из механизмов SARS-CoV-2-ассоциированной эндотелиальной дисфункции рассматривается повреждение гликокаликса. Данный компонент клеточной стенки играет ключевую роль в поддержании целостности эндотелия,

регулирует сосудистую проницаемость и клеточную адгезию, обладает антитромботическим и противовоспалительным действием. У пациентов с тяжелым течением инфекции COVID-19 в крови обнаруживается повышенное количество продуктов деградации гликокаликса - синдекана-1, гиалуроновой кислоты, гепарансульфата. Многочисленные исследования подтверждают взаимосвязь между содержанием данных молекул в крови и риском развития ОРДС, а также смертностью пациентов с COVID-19 [155].

О воспалительной природе повреждения эндотелия свидетельствуют и неоднократные сообщения о развитии системного васкулита у детей, подобного болезни Кавасаки, а также случаи развития васкулита средних и крупных сосудов у взрослых. Диффузный лимфоцитарный эндотелиит и иммунокомплексное поражение сосудов признаны наиболее вероятными морфологическими вариантами SARS-CoV-2-ассоциированного васкулита [156].

Тропность коронавируса к эндотелию объясняется наличием на его поверхности соответствующих рецепторов – АПФ2 и TMPRSS-2, которые используются вирусом для проникновения в клетку. Вопрос о возможности репликации коронавируса внутри эндотелиоцита остается спорным, однако вирусные частицы SARS-CoV-2 обнаруживаются в эндотелиальных клетках различных органов при электронной микроскопии [157].

Вместе с тем, АПФ2 является важным регулятором системы РААС. Данный фермент осуществляет превращение АГ II в ангиотензин 1-7, который обладает противовоспалительным, а также кардио- и вазопротективным действием. Блокада коронавирусом АПФ2 и снижение его экспрессии эндотелиальными клетками являются еще одним возможным механизмом SARS-CoV-2-ассоциированного поражения сосудов [158].

Одним из ключевых механизмов развития эндотелиальной дисфункции, ассоциированной с COVID-19, является также воздействие на эндотелий медиаторов «цитокинового шторма». ИЛ-6, ИЛ-2R, ФНО-альфа являются мощными активаторами эндотелиальных клеток, вызывающими повышение сосудистой проницаемости, адгезию и миграцию лейкоцитов в субэндотелиальное

пространство, нарушение коагуляции и тромбообразование [159]. В литературе представлены данные о взаимосвязи развития «цитокинового шторма» у пациентов с тяжелым течением COVID-19 с концентрацией в плазме крови sVCAM-1 – молекулы, характеризующей воспалительную дисфункцию эндотелия [160].

Генерализованное воспаление и оксидативный стресс, наблюдаемые у пациентов с тяжелым течением COVID-19, способствуют развитию эндотелиальной дисфункции еще и посредством снижения биодоступности NO, что напрямую коррелирует с выраженностью дыхательной недостаточности у этих больных [161]. Известно, что помимо сосудорасширяющего действия, NO регулирует адгезию тромбоцитов и лейкоцитов, непосредственно участвуя в воспалении сосудов [159]. В подтверждении тому в литературе представлены работы по изучению роли ассиметричного диметиларгинина (ADMA) – эндогенного ингибитора NO-синтазы как прогностического маркера тяжелого течения COVID-19 [162].

В заключение следует отметить, что анализ данных литературы позволяет рассматривать дисфункцию эндотелия в качестве центрального звена патогенеза новой коронавирусной инфекции (COVID-19), обоснованно считающейся эндотелиальной патологией с мультисистемными проявлениями. Тесная двусторонняя взаимосвязь данной инфекции с ССЗ служит подтверждением данной теории. Хроническое воспаление, создаваемое преимущественно висцеральной жировой тканью, способствует развитию гипертрофического синдрома, характеризующего тяжелое течение коронавирусной инфекции. Поиск предикторов неблагоприятного течения COVID-19 остается актуальной проблемой, в решении которой весьма перспективными могут оказаться адипоцитокины и маркеры, ассоциированные с сердечно-сосудистой патологией.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Диссертационное исследование проведено на кафедре факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), на базе Университетской клинической больницы №4, перепрофилированной в ковид-госпиталь в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. Исследование было одобрено Локальным Этическим Комитетом (протокол №23-22 от 17.11.2022 года). Все пациенты перед участием в нем подписывали информированное добровольное согласие.

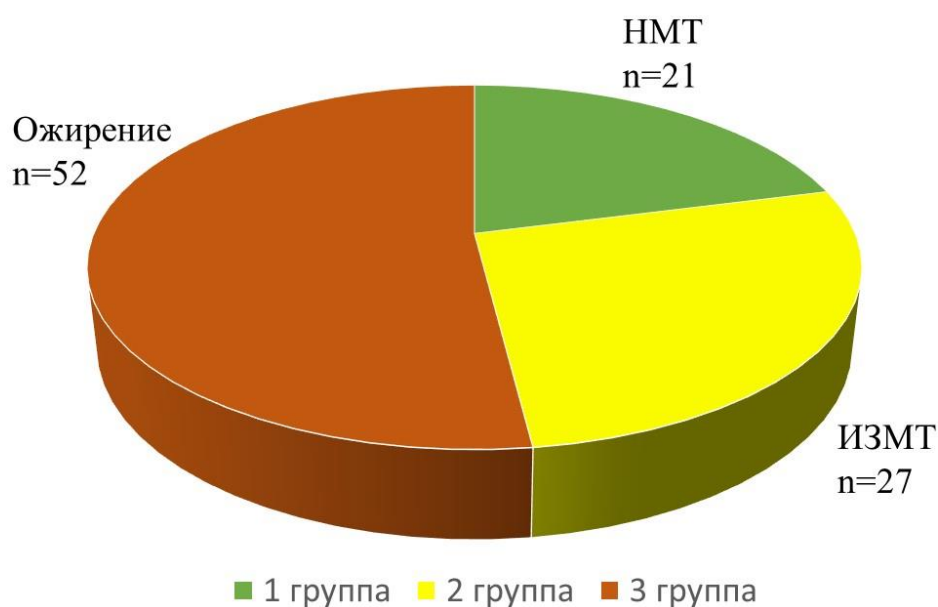
Критериями включения в исследование являлись: диагноз новой коронавирусной инфекции (COVID-19), подтверждённый наличием РНК SARS-CoV-2 в образцах мазков из носоглотки и ротоглотки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) или по данным МСКТ ОГК [163].

Критериями невключения являлись: наличие ХСН с ФВ<50%, нарушения сердечного ритма, симптоматическая АГ, наличие клинических проявлений ИБС, в т.ч. перенесенный ИМ, цереброваскулярная болезнь в анамнезе, клапанные пороки сердца, хроническое легочное сердце, стеноз брахиоцефальных артерий более 50% по данным ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных артерий (УЗДГ БЦА), клинически значимые заболевания сосудов нижних конечностей, хронические заболевания бронхолегочной системы, анемия любой этиологии, онкопатология, тяжелые заболевания печени, почек, хроническая болезнь почек (ХБП) 3-5 стадии. Пациенты с КТ 4 степенью поражения легочной ткани в исследование также не включались, так как находились в отделении реанимации и интенсивной терапии, где по этическим соображениям и техническим моментам обследование их в рамках научной работы было затруднено.

Всего было обследовано 163 пациента с новой коронавирусной инфекцией

(COVID-19), находящихся на стационарном лечении в ковид-госпитале УКБ №4 Сеченовского Университета, из которых соответственно указанным критериям в исследование были включены 100 человек (48 мужчин и 52 женщины). Средний возраст пациентов составил $62,7 \pm 13,4$ лет. Все пациенты в зависимости от ИМТ были разделены на 3 группы: в 1 группу был включен 21 пациент с нормальной массой тела (НМТ) - $ИМТ < 25 \text{ кг/м}^2$; 2 группу составили 27 пациентов с избыточной массой тела (ИЗМТ) - $ИМТ = 25,0 - 29,9 \text{ кг/м}^2$; в 3 группу были включены 52 пациента с ожирением - $ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$.

Распределение пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) на группы в зависимости от ИМТ представлено на Рисунке 2.



Примечания: НМТ – пациенты с нормальной массой тела; ИЗМТ – пациенты с избыточной массой тела.

Рисунок 2 - Распределение пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) на группы в зависимости от ИМТ

Клинико-демографическая характеристика всех пациентов в исследовании и групп с разным ИМТ в отдельности представлена в Таблице 1.

Таблица 1 - Клинико-демографическая характеристика всех пациентов с COVID-19 и групп с разным ИМТ

Параметр	Все пациенты n=100	1 группа НМТ n=21	2 группа ИЗМТ n=27	3 группа Ожирение n=52
Возраст, лет	62,7 ± 13,4	65,1 ± 17,1	60,3 ± 14,3	62,9 ± 11,2
Мужчины, n (%)	48 (48%)	10 (47,6%)	13 (48,1%)	25 (48,1%)
Женщины, n (%)	52 (52%)	11 (52,4%)	14 (51,9%)	27 (51,9%)
ИМТ, кг/м ²	29,2 [26,1;32,5]	22,9 [20,8;24,2]	27,2 [26,6;28,4]*	32,5 [31,2;34,7]*#
АГ, n (%)	73 (73%)	12 (57,1%)	19 (70,4%)	42(80,8%)*
1 степень	14 (19,1%)	3 (25%)	10 (52,6%)*	1 (2,4%)*#
2 степень	28 (38,4%)	3 (25%)	4 (21,1%)	21 (50%)#
3 степень	31 (42,5%)	6 (50%)	5 (26,3%)	20 (47,6%)
СД 2 типа, n (%)	20 (20%)	-	-	20 (38,5%)*#
Курение, n (%)	14 (14%)	4 (19%)	3 (11,1%)	7 (13,5%)

Примечания: *p<0,05 - при сравнении с 1 группой; # p<0,05 - при сравнении с 2 группой.

АГ – артериальная гипертензия; НМТ – пациенты с нормальной массой тела; ИЗМТ – пациенты с избыточной массой тела; ИМТ – индекс массы тела; СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа.

Изучаемые группы пациентов с коронавирусной инфекцией и разным ИМТ были статистически сопоставимы по возрастному составу: среднее значение возраста пациентов 1 группы - 65,1 ± 17,1 лет; 2 группы - 60,3 ± 14,3 лет; 3 группы - 62,9 ± 11,2 лет (p_{1,2,3}>0,05). Также исследуемые группы не имели достоверных гендерных различий: в группе с нормальным ИМТ было 10 человек мужского пола (47,6%) и 11 человек женского пола (52,4%); в группе с избыточным весом – 13 пациентов мужского пола (48,1%) и 14 пациентов женского пола (51,9%); в группе больных с ожирением - 25 мужчин (48,1%) и 27 женщин (51,9%).

СД 2 типа встречался только в группе больных с ожирением, где количество таких пациентов составило 20 (38,5%) человек.

АГ отмечалась у 12 пациентов 1 группы (57,1%), 19 больных 2 группы (70,4%) и 42 пациентов 3 группы (80,8%). Таким образом, пациенты с ожирением ожидаемо чаще страдали артериальной гипертензией по сравнению с пациентами, имеющими нормальный ИМТ ($p < 0,05$). По степени повышения АД распределение пациентов в изучаемых группах было следующим: 1 степень АГ была выявлена у 3 человек (25%) 1 группы, у 10 человек (52,6%) 2 группы и у 1 человека (2,4%) 3 группы; 2 степень АГ была диагностирована у 3 пациентов 1 группы (25%), у 4 (21,1%) и 21 (50%) больных 2 и 3 группы; 3 степень АГ - у 6 (50%), 5 (26,3%) и 20 (47,6%) пациентов соответственно. Лечение АГ соответствовало клиническим рекомендациям Минздрава России [164]. Характеристика антигипертензивной терапии представлена в Таблице 2.

Таблица 2 - Характеристика антигипертензивной терапии в группах пациентов с разным ИМТ

Группа препаратов	Все пациенты n=100	1 группа НМТ n=21	2 группа ИЗМТ n=27	3 группа Ожирение n=52
Ингибиторы АПФ/БРА, n (%)	42 (42%)	6 (50%)	7 (36,8%)	29 (69%)*#
Бета-адреноблокаторы, n (%)	35 (35%)	2 (16,7%)	10 (52,6%)*	23 (54,8%)*
Дигидропиридиновые антагонисты кальция, n (%)	12 (12%)	2 (16,7%)	2 (10,5%)	8 (19%)
Тиазидные и тиазидоподобные диуретики, n (%)	6 (6%)	0 (0%)	1 (5,3%)	5 (11,9%)*
Другие антигипертензивные препараты, n (%)	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,4%)

Примечания: * $p < 0,05$ - при сравнении с 1 группой; # $p < 0,05$ - при сравнении с 2 группой.

БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину II; АПФ –

ангиотензинпревращающий фермент; ИЗМТ – избыточная масса тела; НМТ – нормальная масса тела.

Результаты биохимического анализа крови в исследуемых группах пациентов представлены в Таблице 3.

Таблица 3 - Значения биохимических показателей в изучаемых группах пациентов с разным ИМТ

Параметр	Все пациенты n=100	1 группа НМТ n=21	2 группа ИЗМТ n=27	3 группа Ожирение n=52
Глюкоза, ммоль/л	5,6 [4,96;6,2]	5,2 [4,6;5,3]	5,4 [4,8;5,7]	5,99 [5,4;7,6]*#
Холестерин, ммоль/л	4,83 [4,3;5,35]	4,87 [4,1;5,3]	4,65 [4,13;5,63]	4,9 [4,3;5,5]
ЛПВП, ммоль/л	1,03 [0,88;1,19]	1,12 [0,92;1,25]	1,02 [0,9;1,33]	0,96 [0,83;1,15]
ЛПНП, ммоль/л	2,97 [2,62;3,77]	2,88 [2,4;3,79]	2,96 [2,6;3,75]	3,16 [2,72;3,9]
Триглицериды, ммоль/л	1,51 [1,21;2,05]	1,5 [1,2;1,95]	1,46 [1,01;2,2]	1,52 [1,24;2,1]
Дислипидемия, n(%)	39 (39%)	6 (28,6%)	11 (40,7%)	22 (42,3%)
Статины, n(%)	17 (17%)	3 (14,3%)	5 (18,5%)	9 (17,3%)
СКФ мл/мин/1,73м ²	77,8 [68;88,5]	73 [68;86]	79 [70;96]	77,8 [67;86]

Примечания: * $p < 0,05$ - при сравнении с 1 группой; # $p < 0,05$ - при сравнении с 2 группой.

НМТ – нормальная масса тела; ИЗМТ – избыточная масса тела; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; СКФ – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКД-ЕРІ.

Уровень глюкозы плазмы крови ожидаемо был выше в 3 группе - 5,99 [5,4;7,6] ммоль/л при сравнении с двумя другими, так как часть пациентов с ожирением имели в анамнезе СД 2 типа ($p_{1,3} < 0,001$; $p_{2,3} < 0,001$). Статистически значимых различий по параметрам липидного обмена в изучаемых группах отмечено не было. Дислипидемия, диагностированная на основании уровня холестерина более 4,9 ммоль/л и повышении триглицеридов выше 1,7 ммоль/л в плазме крови [164],

была отмечена у 39% всех включенных в исследование пациентов, достоверно не различаясь между группами. Количество больных, принимающих статины, составило 17%, что также не представляло существенных межгрупповых отличий.

Так как мы оценивали концентрацию резистина, sVCAM-1 и маркеров системного воспаления в плазме крови, нам было важно исключить больных со значительно сниженной функцией почек. Согласно последнему скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у всех обследуемых пациентов находилась в диапазоне нормальных значений и не различалась между группами.

2.2. Дизайн диссертационного исследования

В рамках одноцентрового когортного исследования были изучены данные 163 пациентов с диагнозом новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Дизайн исследования представлен на Рисунке 3. Всем больным выполнялось стандартное обследование в рамках диагностики и лечения COVID-19: выявление РНК SARS-CoV-2 в образцах мазков из носо- и ротоглотки методом ПЦР-тестирования, оценка сатурации кислорода (SPO₂) на воздухе методом пульсоксиметрии, антропометрические измерения, клинический и биохимический анализ крови, коагулограмма, МСКТ органов грудной клетки, электрокардиография (ЭКГ). После проверки на соответствие критериям включения и невключения в диссертационное исследование вошли 100 пациентов, которые в зависимости от ИМТ были распределены на 3 изучаемые группы. Дополнительными методиками, проводимыми всем пациентам, включенным в исследование, являлись: однократный при поступлении в стационар забор крови для определения плазменной концентрации резистина и молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (sVCAM-1), трансторакальная эхокардиография, УЗДГ сонных артерий, измерение жесткости сосудистой стенки методом объемной сфигмографии с помощью аппарата VaSera.

В процессе госпитализации всем пациентам, как правило на 7-10 сутки от даты поступления в стационар, выполнялась повторная МСКТ ОГК. У некоторых

больных отмечалась отрицательная динамика в виде увеличения объема поражения легочной ткани, что в нашей работе оценивалось отдельно как один из признаков неблагоприятного течения COVID-19. У некоторых пациентов, включенных в исследование, в ходе госпитализации отмечалось развитие цитокинового шторма (данный диагноз устанавливался согласно критериям REPROGRAM [143]). В диссертационной работе этим двум событиям уделено внимание как клинически и прогностически значимым.

Вместе с тем была изучена медикаментозная терапия COVID-19 с целью комплексной оценки тяжести течения данной инфекции.

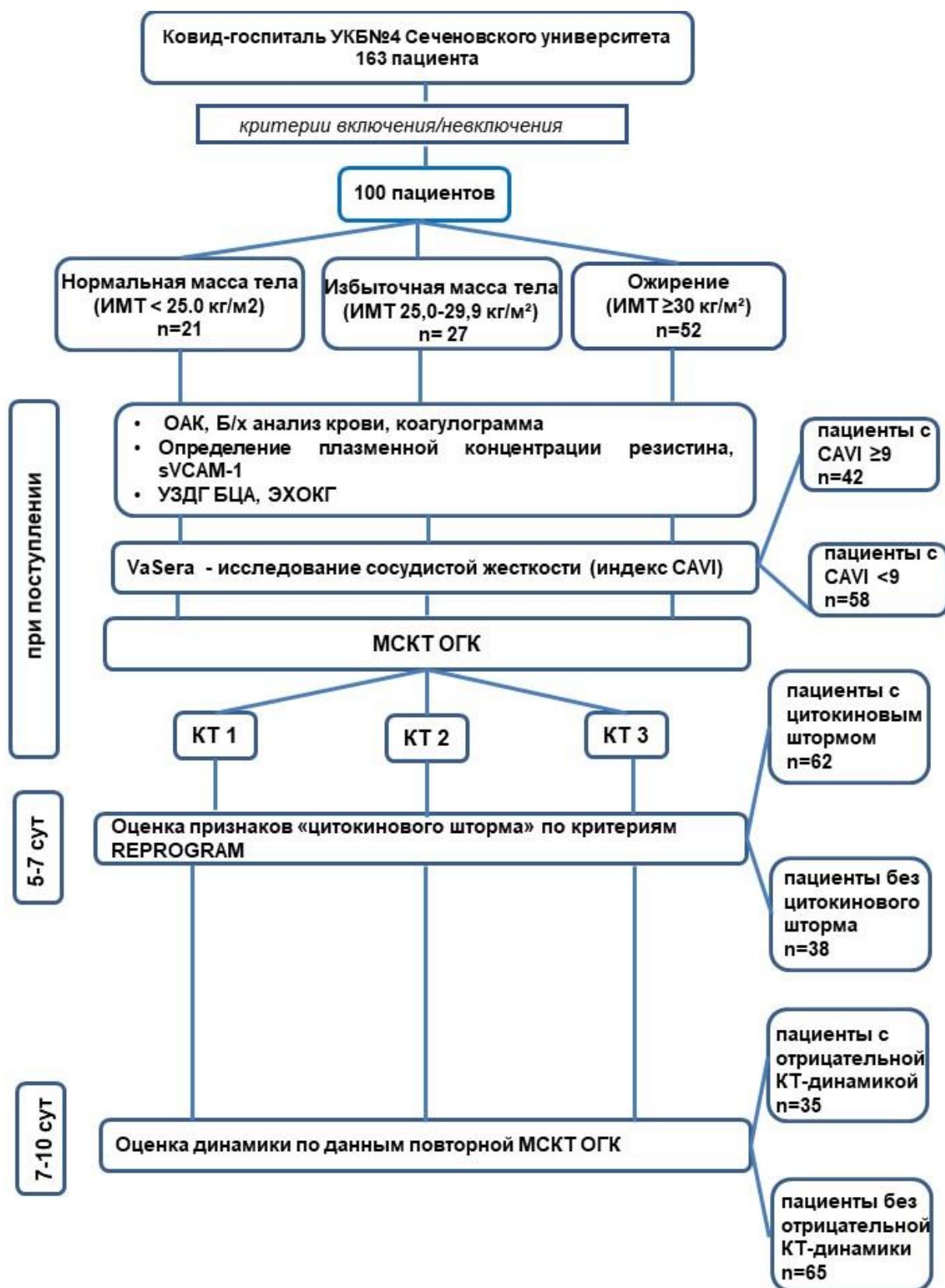


Рисунок 3 - Дизайн исследования

2.3. Методы обследования

Всем пациентам в исследовании измерялись стандартные антропометрические показатели – рост и масса тела, рассчитывался ИМТ. Измерение объема талии и других показателей висцерального ожирения не производилось по эпидемическим показаниям при работе в условиях COVID – госпиталя.

Определение уровня гипоксемии проводилось на основании сатурации кислорода (SpO₂) на воздухе, измеренной с помощью пульсоксиметра. Показанием к проведению кислородной поддержки (инсуффляции кислорода) считали SpO₂ ≤ 93% [139].

Клинический и биохимический анализы крови, коагулограмма выполнялись по стандартной методике. С учетом абсолютного количества форменных элементов крови были дополнительно рассчитаны следующие индексы: соотношение абсолютного количества нейтрофилов к абсолютному числу лимфоцитов (Н/Л); отношение числа тромбоцитов к лимфоцитам (Т/Л) и лимфоцитов к уровню СРБ (Л/СРБ). Данные индексы приводятся в работе Abrishami A. и соавт. [165]. В числе биохимических показателей крови оценивались следующие маркеры системного воспаления: уровень СРБ (референсные значения - 0-5 мг/л), концентрация ферритина (референсные значения для женщин составляют 10-120 мкг/л, для мужчин – 20-250 мкг/л), ЛДГ (референсные значения - 225-450 Ед/л), а также показатели углеводного (глюкоза) и липидного обмена (общий холестерин, ЛПВП, ЛПНП, триглицериды). По данным коагулограммы в числе стандартных показателей свертывающей системы крови оценивался уровень D-димера (референсные значения – 0-0,5 мкг/мл).

Забор венозной крови с целью оценки плазменных концентраций резистина и sVCAM-1 проводился при поступлении пациентов. Подготовка образцов плазмы крови для последующего определения концентрации изучаемых маркеров методом иммуноферментного анализа (ИФА) проводилась в строгом соответствии с инструкциями к используемым наборам реактивов. Для определения уровня резистина использовалась тест-система Resistin ELISA E50

(Mediagnost, Германия), концентрация sVCAM-1 была измерена при помощи тест-системы Human VCAM-1 ELISA (RayBioTech, США). Стандартизованных референсных значений резистина и sVCAM-1 в плазме крови производители данных тест-систем не предоставили.

2.3.1. ПЦР-диагностика SARS-CoV-2

Для идентификации РНК вируса SARS-CoV-2 использовались зарегистрированные в РФ тест-системы в соответствии с инструкциями по их применению. Основным исследуемым биоматериалом являлся материал, полученный при заборе мазка из носоглотки и ротоглотки. Забор диагностического материала, его упаковка и транспортировка осуществлялись согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [139].

2.3.2. Лучевая диагностика коронавирусной пневмонии и определение тяжести ее течения

Для верификации пневмонии, вызванной SARS-CoV-2 (COVID-19), использовалась МСКТ ОГК. Оценка степени поражения легочной ткани проводилась на основании Приказа Департамента здравоохранения города Москвы от 08.04.2020 №373 (ред. от 30.04.2020) и временных методических рекомендаций Министерства здравоохранения РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» актуальной версии [139,163]. Согласно которым, объем поражения легких < 25% соответствовал легкой степени тяжести (КТ 1); 25-49,9% - средней степени тяжести (КТ 2); 50-74,9% - тяжелой степени коронавирусной пневмонии (КТ 3). Пациентов с объемом поражения легких > 75% (КТ 4) в исследовании не было.

С целью оценки тяжести течения COVID-19 помимо степени поражения легочной ткани по данным МСКТ ОГК дополнительно учитывались клинические признаки: значения SpO₂ на воздухе, необходимость в респираторной поддержке (инсуффляции кислорода), длительность госпитализации; лабораторные показатели воспаления: СРБ, ферритин, ЛДГ, маркер тромбообразования - Д-димер, а также особенности терапии COVID-19 (необходимость в назначении ГИБП, ГКС в высокой дозе, длительность терапии ГКС).

2.3.3. Эхокардиографическое исследование

С целью изучения признаков ремоделирования миокарда использовалась трансторакальная эхокардиография, проводимая по общепринятой методике. Протокол исследования включал в себя стандартно оцениваемые показатели морфологии и функции сердца. Диагностика гипертрофии миокарда ЛЖ проводилась на основании значения ИММЛЖ >115 г/м² у мужчин и ИММЛЖ >95 г/м² у женщин. О наличии диастолической дисфункции свидетельствовало уменьшение соотношения E/A менее 1,0 [164].

2.3.4. Оценка структурного состояния сосудистой стенки

Наличие атеросклеротических изменений сосудистой стенки устанавливалось при помощи ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных артерий (УЗДГ БЦА) и оценки толщины комплекса интима-медиа (КИМ). Значения КИМ менее 0,9 мм соответствовали норме, толщина КИМ в диапазоне от 0,9 до 1,5 мм трактовалась как субклинический атеросклероз. Значения толщины КИМ, превышающие 1,5 мм, являлись характерными для атеросклеротической бляшки [164]. Пациенты, имеющие стеноз БЦА более 50%, исключались из исследования.

Оценка сосудистой жесткости проводилась на основании сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI) и лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), измеренных методом объемной сфигмографии на аппарате VaSera (VS-

1000) по общепринятой стандартной методике. Согласно инструкции к аппарату VaSera и методическим рекомендациям по проведению объемной сфигмографии в качестве нормального было принято значение индекса $CAVI < 8,0$, промежуточного $8,0 \leq CAVI < 9,0$, повышенного $\geq 9,0$ [166]. В качестве нормального значения ЛПИ принималось 1.0 - 1.3 [164, 166]. Пациенты, имеющие ЛПИ менее 0,9, исключались из исследования.

2.4. Статистический анализ

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программ Statistica 12.0 (“StatSoftInc.”, США) и MedCalc Software Ltd. Анализ типа распределения количественных переменных проводился с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Числовые данные были представлены в виде средней арифметической (M) и ее среднеквадратичного отклонения (σ) в случае нормального распределения, а также с использованием медианы и интерквартильного размаха (Me [Q25%-Q75%]) в случае распределения, отличного от нормального. С целью выявления межгрупповых различий количественных переменных использовался критерий Манна-Уитни при сравнении 2-х групп, в случае сравнения 3-х и более групп применялся критерий Краскела-Уоллиса. Сравнение качественных характеристик групп проводилось с использованием критерия хи-квадрат и точного теста Фишера. Корреляционный анализ проводился непараметрическим методом с помощью критерия Спирмена. Диагностическая значимость показателей и наличие взаимосвязей между факторами изучалась при помощи логистического регрессионного анализа. Предиктивная способность факторов оценивалась с помощью построения ROC-кривой, определения AUC (Area Under Curve), чувствительности и специфичности. За уровень статистической достоверности было принято $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1. Взаимосвязь индекса массы тела и сосудистой жесткости с параметрами тяжести течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19)

3.1.1. Особенности течения COVID-19 у пациентов с разным индексом массы тела

В группах пациентов с разным ИМТ были изучены клинические и лабораторно-инструментальные показатели, используемые в оценке степени тяжести течения коронавирусной инфекции (Таблица 4,5).

Таблица 4 - Клинические особенности течения COVID-19 у пациентов с разным ИМТ

Параметр	1 группа (НМТ) n=21	2 группа (ИЗМТ) n=27	3 группа (Ожирение) n=52	p
SpO ₂ на воздухе при поступлении	92 [90;94]	93 [91;95]	92,5 [90;94]	н/д
ЧДД в мин при поступлении	23 [22;24]	22 [21;24]	22 [21;23]	н/д
Количество пациентов, нуждающихся в респираторной поддержке (инсуффляции O ₂)	14 (66,7%)	14 (51,9%)	38 (73,1%)	p 2,3=0,049
Длительность госпитализации, дней	10 [9;15]	13 [10;15]	11 [9;13,5]	н/д

Примечание: ЧДД – частота дыхательных движений.

Таблица 5 - Особенности лабораторно-инструментальных показателей у пациентов с COVID-19 и разным ИМТ

Показатель	1 группа (НМТ) n=21	2 группа (ИЗМТ) n=27	3 группа (Ожирение) n=52	p
Лейкоциты 10*9/л	4,6 [4,2;6,8]	6,2 [4,3;7,7]	5,4 [4,25;6,62]	н/д
Нейтрофилы 10*9/л	3,3 [2,6;5,8]	4,2 [2,8;6,0]	3,7 [2,75;4,91]	н/д
Лимфоциты 10*9/л	1,1 [0,8;1,4]	1,1 [0,9;1,7]	1,2 [0,9;1,6]	н/д
Тромбоциты 10*9/л	155 [123;199]	181 [131;245]	163 [134,5;197]	н/д
СОЭ Панч., мм/ч	30 [28;35]	30 [28;40]	32,5 [28;40]	н/д
СРБ, мг/л	38,5 [13;64]	24,4 [14,6;69,9]	30,1 [17;74,4]	н/д
Д-димер, мкг/мл	0,59 [0,42;1,12]	0,45 [0,32;0,71]	0,86 [0,4;1,1]	p 2,3=0,02
Ферритин, нг/мл	394 [198;715]	398 [175;725]	464 [234;858]	н/д
АСТ, ед/л	31,9 [28;37,9]	27,3 [22,8;33,0]	30,4 [25,3;38,7]	н/д
ЛДГ, ед/л	288 [249;326]	282 [218;313]	275 [229,7;326]	н/д
Поражение легких по данным МСКТ ОГК максимальное, %	30 [20;35]	30 [7;40]	30 [25;40]	н/д
Степень тяжести поражения легких:				
КТ 1 (< 25%)	7 (33,3%)	11 (40,7%)	15 (28,8%)	н/д
КТ 2 (25-49,9%)	14 (66,7%)	14 (51,9%)	34 (65,4%)	н/д
КТ 3 (50-74,9%)	0	2 (7,4%)	3 (5,8%)	н/д

Примечания: СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; МСКТ ОГК – мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки.

При изучении клинических данных пациентов с коронавирусной инфекцией и разным ИМТ следует отметить следующее: пациентам с ожирением чаще требовалась респираторная поддержка в виде инсуффляции O₂ (73,1%), чем больным с ИЗМТ (51,9%), $p_{2,3}=0,049$. Согласно данным лабораторных исследований группа пациентов с ожирением отличалась от пациентов с ИЗМТ повышенными значениями D-димера: 0,86 [0,4;1,1] мкг/мл vs 0,45 [0,32;0,71] мкг/мл соответственно, $p_{2,3}=0,02$. Однако по содержанию маркеров воспаления, таких как СОЭ, СРБ, ферритин, а также по степени тяжести коронавирусной пневмонии согласно данным МСКТ ОГК достоверных отличий в изучаемых группах пациентов с разным ИМТ выявлено не было.

Принимая во внимание тот факт, что часть больных с ожирением (38,5%) имела в анамнезе СД 2 типа, с целью анализа сочетанного влияния данной патологии на тяжесть течения коронавирусной инфекции мы дополнительно разделили 3 группу на 2 подгруппы: 3А – больные с ожирением ($n=32$) и 3Б – больные с ожирением и СД 2 типа ($n=20$). Выявленные подгруппы были отдельно сопоставлены с 1 и 2 группами по одному из ключевых признаков тяжести течения COVID-19 - объему поражения легочной ткани (Рисунок 4). Согласно полученным данным МСКТ ОГК, процент легочного повреждения был наибольшим у пациентов с ожирением и сопутствующим СД 2 типа – 40 [30;45]%, в то время как в группах пациентов с нормальной, избыточной массой тела и просто ожирением данный показатель составил 30 [20;35]%, 30 [7;35]% и 30 [20;35]% соответственно ($p_{1,2,3,4}=0,034$). Таким образом, не просто ожирение, а его сочетание с СД 2 типа ассоциировано с более тяжелым течением COVID-19.

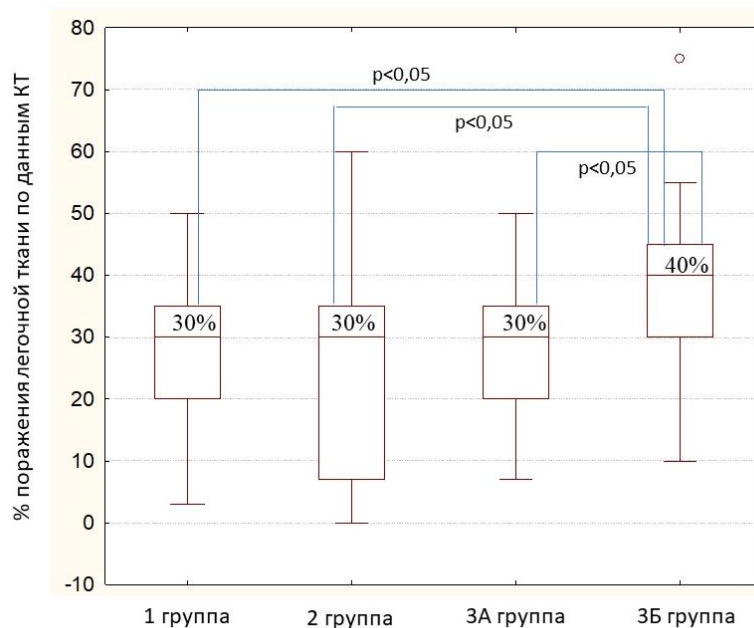


Рисунок 4 - Объем поражения легочной ткани по данным МСКТ ОГК в группах пациентов с нормальной массой тела (1 группа), избыточной массой тела (2 группа), ожирением (3А группа) и ожирением в сочетании с СД 2 типа (3Б группа)

3.1.2. Особенности течения COVID-19 у пациентов с нормальной и повышенной сосудистой жесткостью

С целью изучения особенностей течения коронавирусной инфекции у пациентов с различной сосудистой жесткостью все больные были разделены на 2 группы: пациенты с нормальными значениями индекса CAVI, не превышающими 9 (n=58), и пациенты с повышенной жесткостью сосудистой стенки, диагностированной на основании индекса $CAVI \geq 9$ (n=42).

При изучении клинических особенностей течения COVID-19 в изучаемых группах следует отметить более низкие значения сатурации кислорода (SpO₂) по данным пульсоксиметрии у пациентов с повышенной сосудистой жесткостью - 91 [89;93] в сравнении с пациентами, имеющими нормальные значения индекса CAVI - 93 [91;94], $p=0,047$. Соответственно тому, пациентам с повышенной сосудистой жесткостью чаще требовалась респираторная поддержка в виде инсuffляции кислорода (Таблица 6).

Таблица 6 - Клиническая характеристика течения COVID-19 в группах пациентов с нормальной и повышенной сосудистой жесткостью

Клиническая характеристика	Пациенты с нормальной сосудистой жесткостью (CAVI<9) n=58	Пациенты с повышенной сосудистой жесткостью (CAVI≥9) n=42	p
SpO ₂ на воздухе при поступлении	93 [91;94]	91 [89;93]	0,047
ЧДД в мин при поступлении	22 [21;23]	23 [21;24]	н/д
Количество пациентов, нуждающихся в респираторной поддержке (инсуффляции O ₂)	32 (55,2%)	37 (88,1%)	0,045
Длительность госпитализации, дней	10 [9;15]	11 [10;13]	н/д

Примечания: ЧДД – частота дыхательных движений.

При анализе лабораторно-инструментальных показателей, используемых в оценке тяжести течения COVID-19 (Таблица 7), достоверных различий как по маркерам воспаления, так и по степени тяжести коронавирусной пневмонии согласно данным МСКТ ОГК между изучаемыми группами пациентов с разной сосудистой жесткостью выявлено не было.

Таблица 7 - Лабораторно-инструментальная характеристика течения COVID-19 в группах пациентов с нормальной и повышенной сосудистой жесткостью

Показатель	Пациенты с нормальной сосудистой жесткостью (CAVI<9) n=58	Пациенты с повышенной сосудистой жесткостью (CAVI≥9) n=42	p
Лейкоциты 10*9/л	6,1 [4,3;7,4]	4,9 [4,2;6,6]	н/д

Продолжение Таблицы 7

Нейтрофилы 10*9/л	4,3 [2,6;5,6]	3,6 [2,7;4,4]	н/д
Лимфоциты 10*9/л	1,5 [0,9;1,9]	1,3 [1,1;1,7]	н/д
Тромбоциты 10*9/л	179 [134;220]	156 [123;187]	н/д
СОЭ Панч., мм/ч	30 [28;37]	30 [29;36]	н/д
СРБ, мг/л	24,4 [12;67,1]	24,8 [14,9;60,3]	н/д
Ферритин, нг/мл	432 [198;764]	455 [278;753]	н/д
АСТ, ед/л	28,2 [22,8;37,9]	31,6 [27,3;37,2]	н/д
ЛДГ, ед/л	255 [225;304]	288 [236;363]	н/д
Поражение легких по данным МСКТ ОГК максимальное, %	30 [15;35]	30 [25;40]	н/д
Степень поражения легких:			
КТ 1 (< 25%)	22 (37,9%)	12 (28,6%)	н/д
КТ 2 (25-49,9%)	28 (48,3%)	24 (57,1%)	н/д
КТ 3 (50-74,9%)	8 (13,8%)	6 (14,3%)	н/д

Примечания: СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; АСТ – аспаратаминотрансфераза; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; МСКТ ОГК - мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки.

3.2. Предикторы тяжелого течения COVID-19

3.2.1. Взаимосвязь гематологических индексов с параметрами тяжести течения COVID-19

С целью выявления возможных предикторов тяжелого течения COVID-19 все обследованные пациенты были разделены на группы в зависимости от КТ-степени поражения легочной ткани (Рисунок 5). В группу КТ 1 (n=29) вошли пациенты с объемом поражения легочной ткани менее 25%, соответствующим

легкой степени тяжести коронавирусной пневмонии; группу КТ 2 (n=61) составили пациенты с 25-49,9% легочного повреждения, что соответствовало средней степени тяжести коронавирусной пневмонии, и группу КТ 3 (n=10) – больные с тяжелым поражением легких, равным 50-74,9%. Пациентов с КТ 4 степенью коронавирусной пневмонии в исследовании не было, учитывая тяжесть состояния, пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии и потому невозможность обследования их в рамках диссертационной работы.

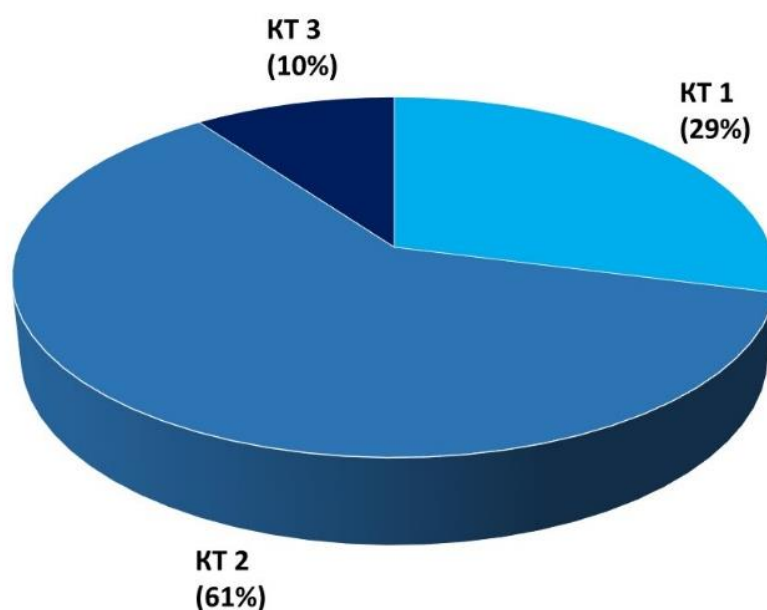


Рисунок 5 - Распределение пациентов с COVID-19 по группам с разной степенью поражения легочной ткани по данным МСКТ ОГК

Клинико-демографическая характеристика изучаемых групп с разной степенью поражения легочной ткани по данным МСКТ ОГК представлена в Таблице 8.

Таблица 8 - Клинико-демографическая характеристика групп пациентов в зависимости от КТ-степени поражения легких

Параметр	Все пациенты n=100	КТ 1 n=29	КТ 2 n=61	КТ 3 n=10
Возраст, лет	62,7 ± 13,4	61 ± 14,1	64,4 ± 14,1	58 ± 10,1
Мужчины (%)	48 (48%)	10 (34,5%)	32 (52,5%)	6 (60%)*
Женщины (%)	52 (52%)	19 (65,5%)	29 (47,5%)	4 (40%)

Продолжение Таблицы 8

ИМТ, кг/м ²	29,2 [26,1;32,5]	27,8 [25,6; 31,2]	29,5 [26,1; 32,9]	30,1 [27,2;37,5]
Ожирение, n (%)	52 (52%)	13 (44,8%)	32 (52,5%)	7 (70%)*
АГ, n (%)	73 (73%)	19 (65,5%)	45 (73,8%)	9 (90%)*
СД 2 типа, n (%)	20 (20%)	3 (10,3%)	13 (21,3%)	4 (40%)*
Курение, n (%)	14 (14%)	5 (17,2%)	8 (13,1%)	1 (10%)
СКФ, мл/мин/1,73м ²	77,8 [68;88,5]	79,7 [66;86]	74 [66;89]	85 [78;88]

Примечания: * $p < 0,05$ - при сравнении с группой КТ 1.

ИМТ – индекс массы тела; АГ – артериальная гипертензия; СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Изучаемые группы достоверно не отличались по возрасту, среднее значение которого в группе КТ 1 составило $61 \pm 14,1$ лет, в группе КТ 2 - $64,4 \pm 14,1$ лет и в группе КТ 3 - $58 \pm 10,1$ лет. При анализе гендерного состава стоит отметить, что в группе с тяжелой степенью поражения легочной ткани (КТ 3) процентное соотношение мужчин - 60% было больше, чем в группе с легкой степенью (КТ 1) - 34,5%, $p=0,047$.

Медианные значения ИМТ в изучаемых группах статистически значимо не различались: 27,8 [25,6; 31,2] кг/м² в группе КТ 1, 29,5 [26,1; 32,9] кг/м² и 30,1 [27,2;37,5] кг/м² в группах КТ 2 и КТ 3 соответственно, однако среди пациентов с тяжелой степенью поражения легких (КТ 3) количество больных, имеющих ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²) было больше. Аналогичным образом, по количеству пациентов, имеющих в анамнезе АГ и СД 2 типа выделялась группа КТ 3, в которой такие пациенты встречались достоверно чаще, чем в группе КТ 1.

Клинические данные и результаты лабораторно-инструментального обследования пациентов изучаемых групп представлены в Таблице 9.

Таблица 9 - Клиническая и лабораторно-инструментальная характеристика пациентов групп с разной степенью поражения легких по данным МСКТ ОГК

Параметр	Все пациенты n=100	КТ 1 n=29	КТ 2 n=61	КТ 3 n=10
SpO ₂ на воздухе	92 [90;94]	94 [93,0; 96,0]	91,0 [90,0; 93,0]*	86,0 [76,0; 89,0]*#
ЧДД в мин, максимальная	22 [21;24]	22 [20;23]	22 [21;23]	23 [22;26]*
Длительность госпитализации, дней	11 [10;15]	10 [8;13]	12 [10;15]*	15 [13;21]*#
Лейкоциты 10*9/л	5,7 [4,2;7,4]	5,95 [4,3;7,4]	5,5 [4,2;6,8]	5,9 [4,3; 7,7]
Нейтрофилы 10*9/л	4,1 [2,7;5,7]	4,25 [2,7;5,2]	4,1 [2,7;5,8]	5,0 [3,3;6,4]
Лимфоциты 10*9/л	1,3 [0,99;1,7]	1,69 [1,1; 2,2]	1,25 [1; 1,7]*	0,7 [0,6; 0,9]*
Лимфопения <0,8×10 ⁹ /л	13 (13%)	3 (10,3%)	7 (11,5%)	3 (30%)*#
Тромбоциты 10*9/л	168 [131;213,3]	169 [137;190]	162 [129;216]	198 [163;245]
Н/Л	3 [2;4,33]	2,13 [1,48; 4,12]	3,05 [2; 4,3]	4,7 [3,4;8,3]*
Т/Л	125,9 [97,2;180]	104,75 [78,3; 136,4]	127,3 [99,2; 188,2]	210,0 [140;396]*#
Л/СРБ	0,038 [0,016;0,097]	0,141 [0,047; 0,41]	0,033 [0,016; 0,06]*	0,015 [0,0059; 0,018]*#
СОЭ Панч., мм/ч	30 [28;39]	28 [24;33]	34 [29;41]*	33 [30;43]*
СРБ, мг/л	31,3 [14,9;71,9]	14,43 [3,8; 20,2]	41,8 [23; 71,9]*	84 [45,5;153,3]*#
D-димер, мкг/мл	0,61 [0,36;1,03]	0,44 [0,32; 0,7]	0,65 [0,4; 1,09]*	1,27 [0,91;1,89]*
Ферритин, нг/мл	459,5 [256;754]	233 [155; 467]	562 [342; 876]*	1030 [374; 1266]*
ЛДГ, ед/л	282 [236;326]	248 [207,4; 271]	293 [250; 349]*	564 [313;569]*#
АСТ, ед/л	30,5 [24,6;37,9]	27,15 [19,1;31,7]	32,7 [25,1;40,7] *	30,4 [26,5;57,5]

Продолжение Таблицы 9

% поражения легочной ткани при поступлении	30 [20;40]	15 [7;20]	35 [30;40] *	65 [55;75] *#
% остаточного поражения легочной ткани при выписке	25 [15;35]	10 [5;15]	27,5 [20;35]*	50 [20;70] *#

Примечания: * $p < 0,05$ - при сравнении с группой КТ 1; # $p < 0,05$ - при сравнении с группой КТ 2.

ЧДД – частота дыхательных движений; Н/Л - соотношение абсолютного количества нейтрофилов к абсолютному числу лимфоцитов; Т/Л - отношение числа тромбоцитов к лимфоцитам; Л/СРБ - отношение числа лимфоцитов к уровню СРБ; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; АСТ – аспаратаминотрансфераза.

Согласно результатам клинического анализа крови, представленным в таблице, у больных с тяжелой степенью пневмонии COVID-19 (группа КТ 3) ожидаемо чаще встречалась лимфопения (количество лимфоцитов менее $0,8 \times 10^9/\text{л}$) по сравнению с пациентами с легкой (группа КТ 1) и средне-тяжелой степенью (группа КТ 2), $p_{1,3} = 0,043$; $p_{2,3} = 0,044$. В качестве возможных показателей, представляющих диагностическую значимость в оценке тяжести течения COVID-19 и прогноза, дополнительно были рассчитаны следующие гематологические индексы: соотношение абсолютного количества нейтрофилов к абсолютному числу лимфоцитов (Н/Л); отношение числа тромбоцитов к числу лимфоцитов (Т/Л) и абсолютного количества лимфоцитов к уровню СРБ (Л/СРБ). Значение индекса Н/Л в среднем у всех пациентов составило 3 [2;4,33] и было наибольшим в группе пациентов КТ 3 (4,7 [3,4;8,3]) по сравнению с полученным в группе КТ 1 (2,13 [1,48; 4,12]), $p_{1,3} = 0,009$. Соотношение Т/Л в общей группе больных было равно 125,9 [97,2;180] и также оказалось более высоким среди пациентов с КТ 3 степенью поражения легких - 210,0 [140;396], чем у пациентов с КТ 1 и КТ 2 степенью тяжести - 104,75 [78,3; 136,4] и 127,3 [99,2; 188,2] соответственно, $p_{1,3} = 0,003$; $p_{2,3} = 0,017$. Значение индекса Л/СРБ в среднем у всех больных

составило 0,038 [0,016;0,097] и достоверно уменьшалось с нарастанием КТ-степени тяжести коронавирусной пневмонии: 0,141 [0,047; 0,41] – в группе КТ 1, 0,033 [0,016; 0,06] – в группе КТ 2 и 0,015 [0,0059; 0,018] – в группе КТ 3 ($p_{1,2}=0,0001$; $p_{1,3}=0,0008$; $p_{2,3}=0,017$).

С целью изучения наличия и характера взаимосвязи между рассчитанными индексами форменных элементов крови (Н/Л, Т/Л, Л/СРБ) с показателями, характеризующими тяжесть течения коронавирусной инфекции, был выполнен корреляционный анализ. Статистически значимые и достоверные полученные результаты представлены в Таблице 10.

Таблица 10 - Коэффициенты корреляции индексов Н/Л, Т/Л, Л/СРБ с показателями, характеризующими тяжесть течения COVID-19*

Показатель тяжести течения COVID-19	Н/Л	Т/Л	Л/СРБ
SpO2 на воздухе	-0,37	-0,35	0,5
Длительность госпитализации	-	-	-0,27
СРБ	0,48	0,43	-
D-димер	0,23	0,25	-0,39
Ферритин	0,27	0,25	-0,46
ЛДГ	0,26	0,27	-0,49
% поражения легких по данным МСКТ ОГК при поступлении	0,39	0,39	-0,60
% остаточного поражения легких по данным МСКТ ОГК (при выписке)	0,33	0,30	-0,52
Длительность терапии ГКС	-	-	-0,37

Примечания:* $p<0,05$ для всех представленных коэффициентов корреляции.

СРБ – С-реактивный белок, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, МСКТ ОГК – мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки, ГКС – глюкокортикостероиды.

Таким образом, выявлены прямые корреляционные взаимосвязи индексов Н/Л, Т/Л и обратная корреляционная взаимосвязь индекса Л/СРБ как с клиническими, так и лабораторно-инструментальными характеристиками тяжести

коронавирусной инфекции (Рисунок 6-8). Ценными с точки зрения прогноза являются обнаруженные корреляции данных индексов с остаточным процентным показателем поражения легких по данным МСКТ ОГК на момент выписки. Среди всех представленных результатов корреляционные взаимосвязи наибольшей силы получены для индекса Л/СРБ.

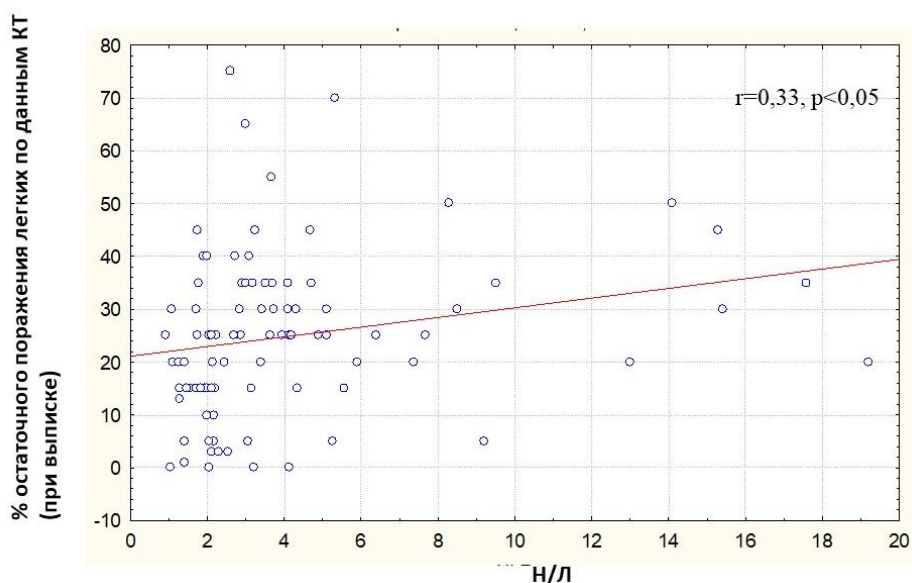


Рисунок 6 - Корреляционная зависимость между индексом Н/Л и остаточным поражением легочной ткани по данным МСКТ ОГК на момент выписки

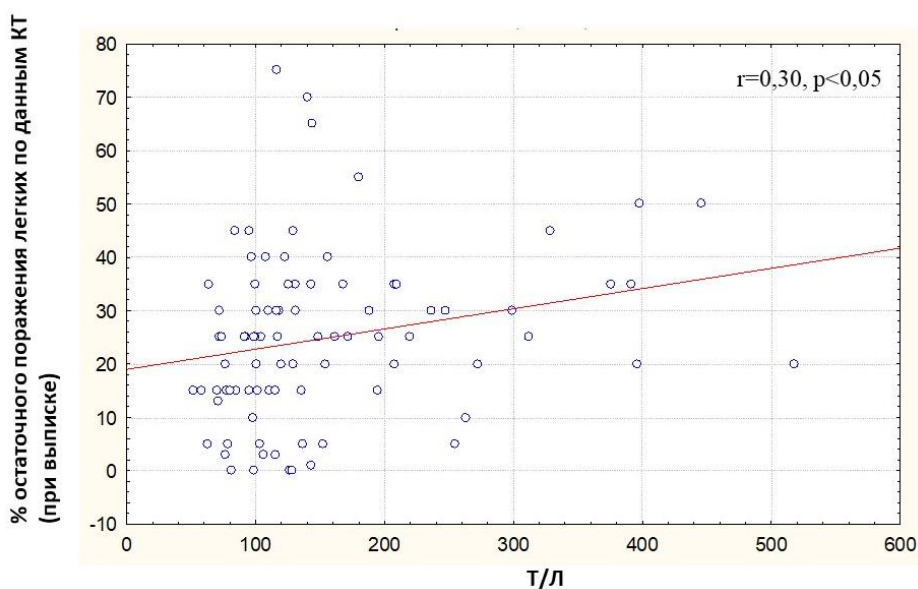


Рисунок 7 - Корреляционная зависимость между индексом Т/Л и остаточным поражением легочной ткани по данным МСКТ ОГК на момент выписки

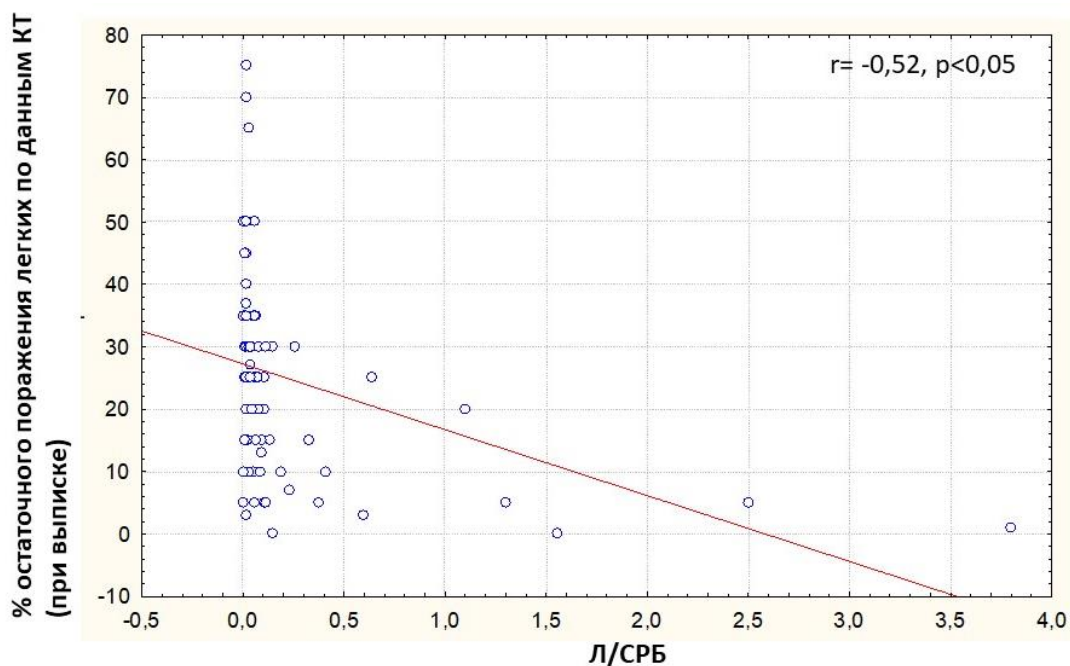


Рисунок 8 - Корреляционная зависимость между индексом Л/СРБ и остаточным поражением легочной ткани по данным МСКТ ОГК на момент выписки

При анализе данных биохимического анализа крови получены результаты, характерные для коронавирусной пневмонии: увеличение уровня основных индикаторов воспаления (СРБ, ферритина, ЛДГ), а также маркера тромбообразования – D-димера по мере нарастания КТ-степени поражения легких.

3.2.2. Взаимосвязь резистина и sVCAM-1 с показателями тяжести течения COVID-19

В группах пациентов с разной степенью легочного поражения (КТ 1, КТ 2 и КТ 3), вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), нами также были оценены плазменные концентрации резистина и sVCAM-1 (Рисунок 9).

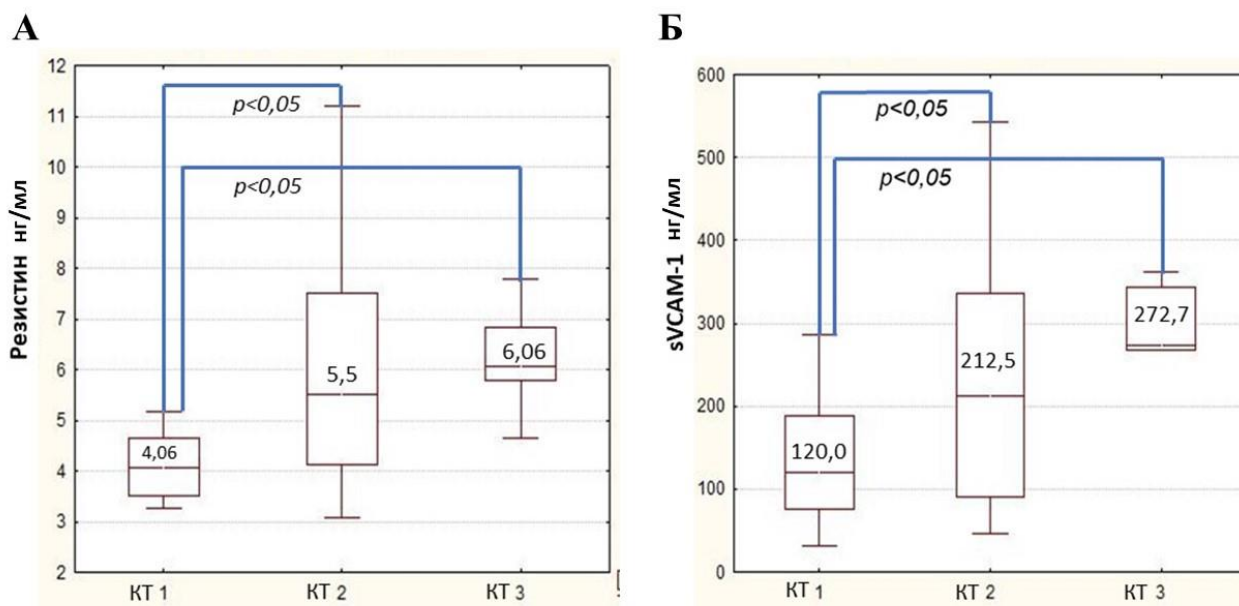


Рисунок 9 - Значения плазменных концентраций резистина (А) и sVCAM-1 (Б) у пациентов групп КТ 1, КТ 2 и КТ 3

Значение резистина в плазме крови оказалось более высоким у больных со средне-тяжелой и тяжелой степенью поражения легких в сравнении с пациентами, имеющими легкую степень коронавирусной пневмонии: 5,5 [4,13; 7,5] нг/мл в группе КТ 2; 6,06 [5,8;6,8] нг/мл в группе КТ 3 vs 4,06 [3,51; 4,64] нг/мл в группе КТ 1 ($p_{1,2}=0,003$; $p_{1,3}=0,01$). Аналогичным образом, плазменная концентрация маркера эндотелиальной дисфункции sVCAM-1 значительно возрастала с увеличением КТ степени тяжести пневмонии COVID-19, составляя 120,0 [75,3;189,2] нг/мл у больных группы КТ 1; 212,5 [90,3;335,6] нг/мл и 272,7 [267,4; 342,6] нг/мл у пациентов групп КТ 2 и КТ 3 соответственно ($p_{1,2}=0,015$; $p_{1,3}=0,008$).

С целью изучения взаимосвязи между изучаемыми маркерами и показателями, отражающими тяжесть течения COVID-19, был проведен корреляционный анализ. Статистически значимые и достоверные результаты приведены в Таблице 11.

Таблица 11 - Коэффициенты корреляции плазменных концентраций резистина и sVCAM-1 с показателями, характеризующими тяжесть течения COVID-19*

Показатель	Резистин	sVCAM-1
SpO2 на воздухе	н/д	- 0,39
Длительность госпитализации	н/д	0,24
СРБ	0,28	0,25
Ферритин	н/д	0,38
Нейтрофилы, абс.	0,26	н/д
ЛДГ	0,25	0,52
D-димер	0,38	н/д
% поражения легких по данным МСКТ ОГК при поступлении	0,3	0,41
% остаточного поражения легких по данным МСКТ ОГК (при выписке)	0,38	0,35
Длительность терапии ГКС	н/д	н/д

Примечания: * $p < 0,05$ - для всех представленных коэффициентов корреляции.

СРБ – С-реактивный белок; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; МСКТ ОГК - мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки; ГКС – глюкокортикостероиды; абс. – абсолютное количество.

Согласно представленным данным, статистически достоверные корреляционные взаимосвязи выявлены между лабораторно-инструментальными характеристиками тяжести течения COVID-19 и показателями обоих изучаемых маркеров. Кроме того, плазменная концентрация sVCAM-1 сопряжена и с клиническими данными пациентов, такими как значение сатурации кислорода при поступлении ($r = -0,39$; $p < 0,05$) и продолжительность госпитализации ($r = 0,24$; $p < 0,05$). Примечательна с точки зрения прогноза ассоциация и резистина ($r = 0,38$; $p < 0,05$), и sVCAM-1 ($r = 0,35$; $p < 0,05$) с остаточным процентом поражения легочной ткани к моменту выписки (Рисунок 10,11).

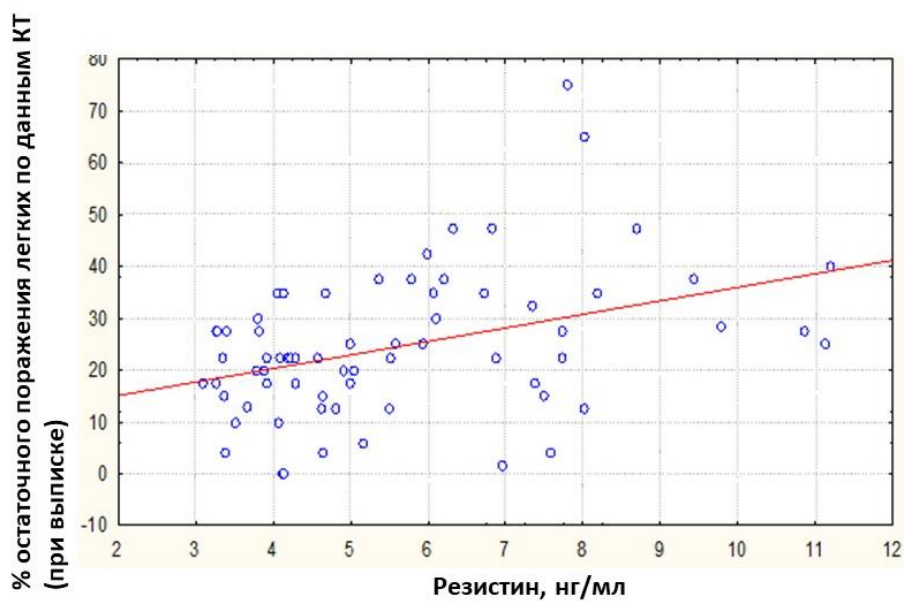


Рисунок 10 - Корреляционная взаимосвязь плазменной концентрации резистина с объемом остаточного поражения легочной ткани по данным МСКТ ОГК на момент выписки ($r= 0,38$; $p<0,05$)

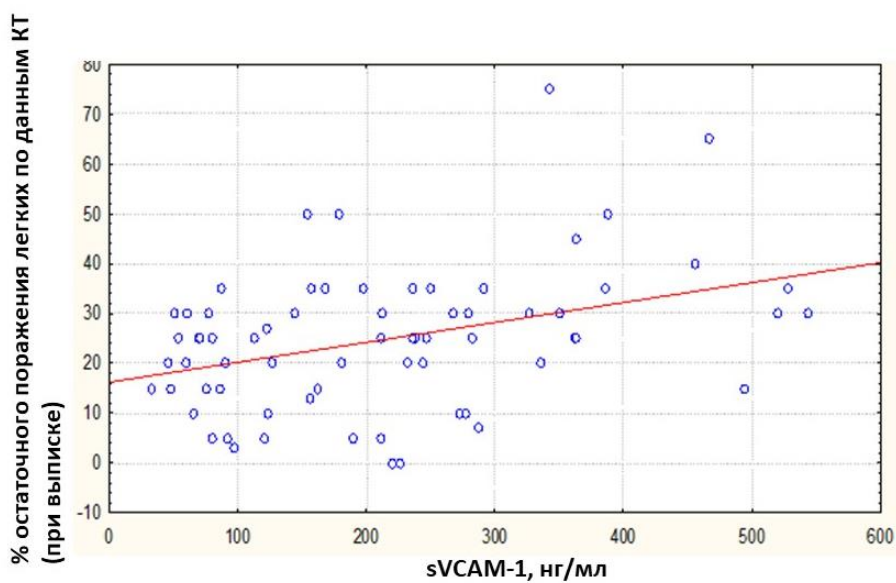


Рисунок 11 - Корреляционная взаимосвязь плазменной концентрации sVCAM-1 с объемом остаточного поражения легочной ткани по данным МСКТ ОГК на момент выписки ($r= 0,35$; $p<0,05$)

3.2.3. Особенности лечения COVID-19 и предиктивная роль резистина и sVCAM-1

С учетом выявленных корреляционных связей резистина и sVCAM-1 с маркерами воспаления и объемом поражения легочной ткани нам представилось интересным проанализировать лечение наблюдаемых пациентов и выявить возможную предиктивную роль резистина и sVCAM-1 в отношении особенностей назначаемой терапии.

В нашей клинике лечение пациентов с COVID-19 проводилось согласно временным методическим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» актуальной версии [139]. Препараты, используемые для лечения коронавирусной инфекции, приведены в Таблице 12.

Таблица 12 - Характеристика терапии инфекции COVID-19 в группах пациентов с разной КТ-степенью поражения легких

Терапия COVID-19	Все пациенты n=100	КТ 1 n=29	КТ 2 n=61	КТ 3 n=10
Респираторная поддержка (инсуффляция O ₂)	70 (70%)	14 (48,3%)	46 (75,4%)*	10 (100%)*
Антикоагулянты	100 (100%)	29 (100%)	61 (100%)	10 (100%)
ГКС в стандартной дозировке (дексаметазон 8-20 мг/сут)	96 (96%)	25 (86,2%)	61 (100%)	10 (100%)
Терапия высокими дозами ГКС (метилпреднизолон 250-500 мг/сут)	24 (24%)	1 (3,4%)	16 (26,2%)*	7 (70%)*#
Длительность терапии ГКС (дней)	10 [8;12]	9,5 [7;11]	10 [8;12]*	13 [12;17]*#
ГИБП (моноклональные антитела)	63 (63%)	9 (31%)	46 (75,4%)*	8 (80%)*

Продолжение Таблицы 12

Антибактериальные препараты	33 (33%)	1 (3,4%)	26 (42,6%)*	6 (60%)*
-----------------------------	----------	----------	-------------	----------

Примечания: * $p < 0,05$ - при сравнении с группой КТ 1; # $p < 0,05$ - при сравнении с группой КТ 2.

ГКС – глюкокортикостероиды; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты.

Респираторная поддержка в виде инсуффляции кислорода через носовые канюли (кислородную маску) в связи со снижением значений SpO_2 на воздухе менее 93% потребовалась 70 пациентам в исследовании: в группе КТ 1 – 14 больным (48,3%), в группах КТ 2 и КТ 3 – 46 (75,4%) и 10 (100%) пациентам соответственно. Учитывая наличие корреляции между значениями сатурации O_2 у больных с COVID-19 и концентрацией изучаемого маркера sVCAM-1 в плазме крови ($r = -0,39$, $p < 0,05$), нами была изучена взаимосвязь данного маркера с необходимостью в респираторной поддержке с помощью логистического регрессионного анализа (Таблица 13) в сочетании с построением ROC-кривой (Рисунок 12).

Согласно полученным данным концентрация sVCAM-1 в плазме крови более 235,9 нг/мл связана с увеличением потребности в кислородотерапии до 4,75 раз независимо от возраста, пола, ИМТ и наличия в анамнезе АГ и СД 2 типа (ОШ 4,75; ДИ 1,39-16,1; $p = 0,012$). Чувствительность найденного порогового значения достигает 50%, специфичность 82,6% ($AUC = 0,682$).

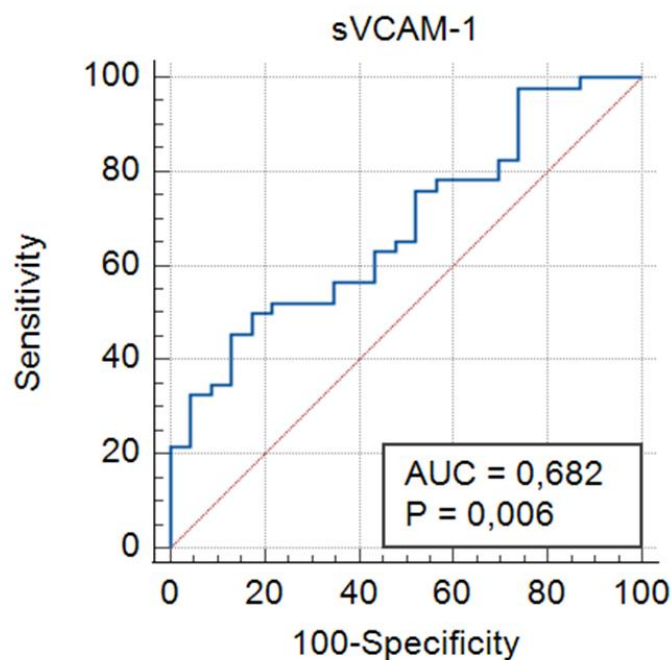


Рисунок 12 - ROC-кривая концентрации sVCAM-1 в плазме крови для прогнозирования потребности в респираторной поддержке у пациентов с коронавирусной инфекцией

Таблица 13 - Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа связи потребности в респираторной поддержке с концентрацией sVCAM-1 в плазме крови и клинико-демографическими характеристиками пациентов

Необходимость в респираторной поддержке	Фактор	ОШ	95%ДИ	p
	Пол	1,47	0,44-4,89	н/д
	Возраст	1,02	0,96-1,07	н/д
	ИМТ	1,00	0,88-1,14	н/д
	СД 2 типа	1,67	0,39-7,13	н/д
	АГ	0,59	0,12-2,92	н/д
	sVCAM-1 > 235,9 нг/мл	4,75	1,39-16,1	0,012

Примечания: ИМТ – индекс массы тела; СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа; АГ – артериальная гипертензия; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Антикоагулянтную терапию низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин 0,8-1,2 мл подкожно) получали все пациенты.

Антибактериальная терапия была назначена 1 пациенту (3,4%) в группе с легкой степенью поражения легочной ткани; 26 больным (42,6%) в группе со средне-тяжелым и 6 (60%) пациентам с тяжелым поражением легких.

Глюкокортикостероидные препараты (ГКС): дексаметозон внутривенно в дозе 8-20 мг/сут назначались большинству пациентов группы КТ 1 (86,2%) и всем больным из групп КТ 2 (100%) и КТ 3 (100%). Длительность терапии ГКС увеличивалась по мере нарастания тяжести поражения легочной ткани по данным МСКТ ОГК, составляя 9,5 [7;11] дней у пациентов группы КТ 1; 10 [8;12] и 13 [12;17] дней – у больных групп КТ 2 и КТ 3 соответственно ($p_{1,2,3}=0,0007$).

Некоторым больным в связи с тяжестью состояния и выраженным системным воспалительным ответом на инфекцию COVID-19 требовалось одномоментное введение высоких доз ГКС (метилпреднизолон 250-500 мг/сут), что также оценивалось нами отдельно как один из критериев тяжести коронавирусной инфекции. В группе КТ 1 таких пациентов было - 1 (3,4%), в группе КТ 2 - 16 (26,2%), а в группе КТ 3 - 7 (70%), что было достоверно больше при сравнении с другими группами пациентов ($p_{1,3}<0,0001$; $p_{1,2}=0,02$; $p_{2,3}=0,01$).

Принимая необходимость в назначении терапии высокими дозами ГКС как один из критериев тяжести COVID-19, мы изучили роль определяемых нами молекул (резистина и sVCAM-1), индексов форменных элементов крови (Н/Л, Т/Л, Л/СРБ), а также ИМТ и сопутствующей патологии (СД 2 типа и АГ) как возможных факторов, связанных с необходимостью применения высоких доз ГКС. По данным однофакторного регрессионного анализа значимый результат был получен только для таких факторов, как концентрация sVCAM-1 и СД 2 типа в анамнезе, который был подтвержден и в многофакторной модели, включающей также пол, возраст, ИМТ и наличие АГ в анамнезе (Таблица 14).

Таблица 14 - Результаты однофакторного и многофакторного регрессионного анализа в отношении необходимости назначения высоких доз ГКС

Фактор	Однофакторный анализ; 95% ДИ	p	Многофакторный анализ; 95% ДИ	p
sVCAM-1 > 168,2 нг/мл	4,3; 1,09-17,0	0,03	5,2; 1,01-27,13*	0,04
Резистин	1,16; 0,89-1,51	0,26	-	
Н/Л	1,05; 0,92-1,18	0,44	-	

Продолжение Таблицы 14

Т/Л	1,00; 0,99-1,01	0,79	-	
Л/СРБ	0,00; 0,00-12,85	0,13	-	
ИМТ	1,03; 0,94-1,14	0,45	-	
АГ	1,19; 0,38-3,7	0,76	-	
СД 2 типа	6,6; 2,23-19,6	0,0006	12,4; 2,2-70,2*	0,004

Примечания: * - независимо от пола, возраста, ИМТ, наличия АГ в анамнезе.

Н/Л - соотношение абсолютного количества нейтрофилов к абсолютному числу лимфоцитов; Т/Л - отношение числа тромбоцитов к лимфоцитам; Л/СРБ - отношение числа лимфоцитов к уровню СРБ; ИМТ – индекс массы тела; АГ – артериальная гипертензия; СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа.

Для включения в регрессионную модель пороговое значение sVCAM-1 было рассчитано с помощью ROC-анализа (Рисунок 13), согласно которому концентрация sVCAM-1 в плазме крови, превышающая 168,2 нг/мл, с чувствительностью 80% и специфичностью 51,9% позволяет прогнозировать необходимость применения высоких доз ГКС у пациентов с коронавирусной инфекцией (AUC=0,678).

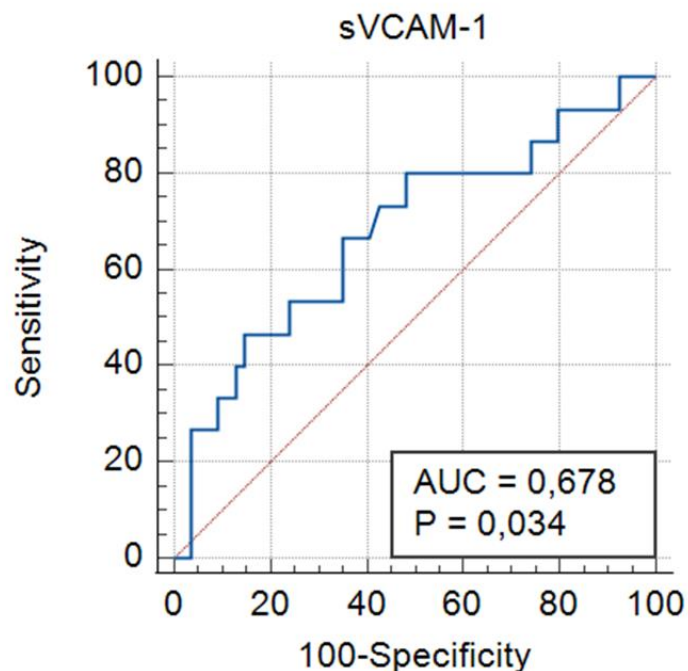


Рисунок 13 - ROC-кривая плазменной концентрации sVCAM-1 для прогнозирования необходимости применения высоких доз ГКС у пациентов с COVID-19

Таким образом, наличие у пациентов с коронавирусной инфекцией СД 2 типа в анамнезе (ОШ 12,4; ДИ 2,2-70,2, $p=0,004$) и повышение концентрации sVCAM-1 в плазме крови более 168,2 нг/мл (ОШ 5,2; ДИ 1,01-27,13, $p=0,04$) являются факторами, значимо взаимосвязанными с необходимостью применения высоких доз ГКС независимо от пола, возраста, ИМТ и наличия у пациентов с COVID-19 АГ в анамнезе.

В лечении пациентов с тяжелым течением коронавирусной пневмонии, осложненным в том числе развитием цитокинового шторма, использовались генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) – моноклональные антитела: левилимаб, тоцилизумаб. Данные препараты были назначены 9 (31%) пациентам в группе КТ 1, 46 (75,4%) больным в группе КТ 2 и 8 (80%) пациентам в группе КТ 3.

Рассматривая потребность в назначении биологической терапии как один из критериев тяжелого течения COVID-19, мы изучили в этом контексте предиктивную роль маркера эндотелиальной дисфункции sVCAM-1, как показателя, показавшего наибольшую ценность в связи с тяжестью течения COVID-19. С помощью построения ROC-кривой (Рисунок 14) было получено пороговое значение sVCAM-1–120 нг/мл, с чувствительностью 81% и специфичностью 54% позволяющее прогнозировать необходимость назначения ГИБП пациентам с COVID-19 ($AUC=0,684$). При многофакторном регрессионном анализе значимость данного фактора (ОШ 4,4; ДИ 1,5-12,9, $p=0,008$) была подтверждена независимо от пола, возраста, ИМТ и наличия АГ и СД 2 типа в анамнезе (Таблица 15).

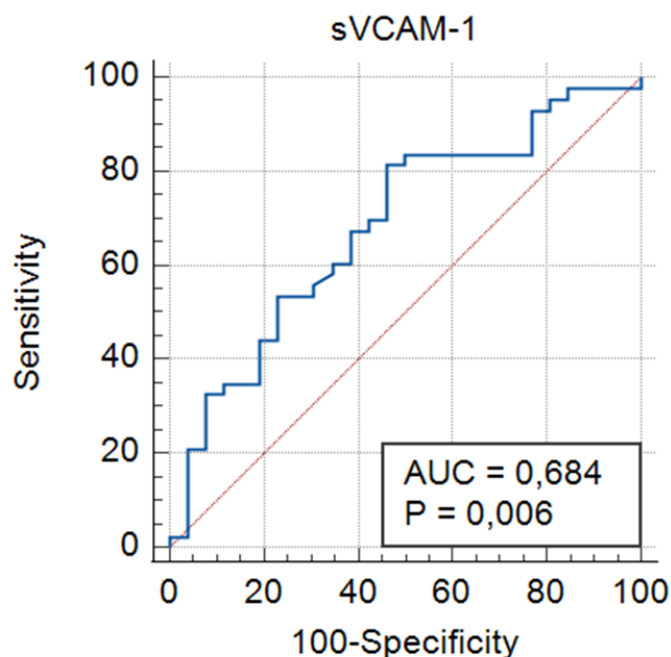


Рисунок 14 - ROC-кривая концентрации sVCAM-1 в плазме крови для прогнозирования необходимости применения ГИБП у пациентов с коронавирусной инфекцией

Таблица 15 - Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа связи потребности в назначении ГИБП с концентрацией sVCAM-1 в плазме крови и клинко-демографическими характеристиками пациентов

Потребность в назначении биологической терапии	Фактор	ОШ	95%ДИ	p
	Пол	0,83	0,26-2,67	н/д
	Возраст	1,02	0,97-1,08	н/д
	ИМТ	1,04	0,92-1,18	н/д
	СД 2 типа	0,83	0,21-3,24	н/д
	АГ	0,29	0,05-1,5	н/д
	sVCAM-1 > 120 нг/мл	4,4	1,5-12,9	0,008

Примечания: ИМТ – индекс массы тела; СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа; АГ – артериальная гипертензия; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

3.2.4. Независимые предикторы развития цитокинового шторма у пациентов с коронавирусной инфекцией и разным индексом массы тела

Одной из задач нашего исследования было изучение возможных предикторов развития цитокинового шторма (в числе которых мы предполагали исследуемые

молекулы: резистин и sVCAM-1, а также индексы форменных элементов крови – Н/Л, Т/Л, Л/СРБ), в связи с чем на 5-7 сутки стационарного лечения мы оценили количество пациентов с развившимся цитокиновым штормом в общей группе больных, используя диагностические критерии REPROGRAM [143]. В соответствии с данными критериями на 5-7 сутки стационарного наблюдения признаки цитокинового шторма были отмечены у 62 из 100 пациентов, включенных в исследование.

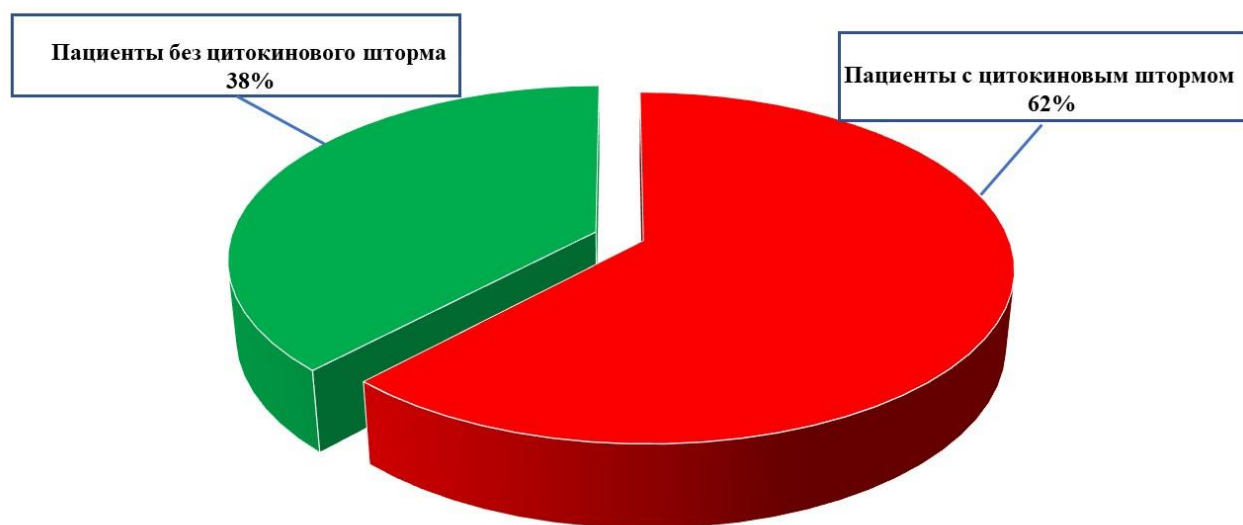


Рисунок 15 - Распределение пациентов на группы в зависимости от наличия цитокинового шторма

В зависимости от наличия цитокинового шторма все пациенты были разделены на 2 группы (Рисунок 15). Клинико-демографическая характеристика и особенности течения COVID-19 в рассматриваемых группах представлены в Таблице 16.

Таблица 16 - Клинико-демографическая и лабораторно-инструментальная характеристика групп пациентов с коронавирусной инфекцией, осложненной развитием цитокинового шторма и без данного осложнения

Параметр	Пациенты с цитокиновым штормом n=62	Пациенты без цитокинового шторма n=38	p
Возраст, лет	63,9 ± 14,9	61,1 ± 11,8	н/д

Продолжение Таблицы 16

Мужчины, n (%)	34 (54,8%)	14 (36,8%)	н/д
Женщины, n (%)	28 (45,2%)	24 (63,2%)	
ИМТ, кг/м ²	28,9 [26,1;33,3]	29,4 [26,5;32,1]	н/д
Ожирение, n (%)	32 (51,6%)	20 (52,6%)	н/д
АГ, n (%)	46 (74,2%)	27 (71,1%)	н/д
СД 2 типа, n (%)	14 (22,6%)	6 (15,8%)	н/д
Курение, n (%)	10 (16,1%)	4 (10,5%)	н/д
СКФ, мл/мин/1,73м ²	75 [66;88]	80 [69;89]	н/д
SPO ₂ на воздухе	91 [89;93]	94 [93;96]	<0,0001
Количество пациентов, нуждающихся в респираторной поддержке (инсуффляции O ₂), n (%)	54 (87,1%)	15 (39,5%)	<0,0001
Лимфопения <0,8×10 ⁹ /л, n(%)	12 (19,4%)	2 (5,3%)	0,049
СРБ, мг/л	50,6 [24,8;86,1]	16,1 [6,4;20,5]	<0,0001
D-димер, мкг/мл	0,8 [0,44;1,17]	0,47 [0,32;0,87]	0,017
Ферритин, нг/мл	582 [392;1012]	268 [168;467]	<0,0001
ЛДГ, ед/л	303,5 [265,7;367]	247 [213;282]	<0,0001
% поражения легочной ткани при поступлении	35 [30;45]	20 [7;30]	<0,0001
SAVI≥9, n (%)	27 (43,5%)	15 (39,5%)	н/д

Примечания: ИМТ – индекс массы тела; СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа; АГ – артериальная гипертензия; СРБ – С-реактивный белок; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Пациенты с коронавирусной инфекцией и цитокиновым штормом были сопоставимы по возрасту, полу, ИМТ, а также количеству больных с сопутствующим ожирением, АГ и СД 2 типа в анамнезе с группой пациентов без данного осложнения. Вместе с тем, пациенты с цитокиновым штормом

закономерно чаще нуждались в респираторной поддержке в связи с низкими показателями сатурации кислорода (91 [89;93]), а также имели более высокие значения СРБ - 50,6 [24,8;86,1] мг/л, D-димера - 0,8 [0,44;1,17] мкг/мл, ферритина - 582 [392;1012] нг/мл и ЛДГ - 303,5 [265,7;367] ед/л.

Актуальным вопросом является роль ремоделирования сосудов как фактора, потенциально предрасполагающего к тяжелому течению COVID-19, в связи с чем мы сравнили количество больных с высокими значениями сосудистой жесткости в группах пациентов, отличающихся по наличию цитокинового шторма. Как представлено в Таблице 16, достоверных различий по числу таких пациентов мы не выявили.

В исследуемых группах были изучены значения резистина и sVCAM-1 в плазме крови, а также рассчитаны индексы соотношений Н/Л, Т/Л, Л/СРБ, что представлено в Таблице 17.

Таблица 17 - Плазменные концентрации резистина, sVCAM-1 и значения гематологических индексов у пациентов с развившимся цитокиновым штормом и без данного осложнения

Параметр	Пациенты с цитокиновым штормом n=62	Пациенты без цитокинового шторма n=38	p
Резистин, нг/мл	5,04 [4,05;6,87]	4,72 [3,88;6,96]	н/д
sVCAM-1, нг/мл	235,87 [126,74;342,65]	108,41 [79,9;226,1]	0,01
Н/Л	3,58 [2,6;5,3]	2,06 [1,48;2,53]	<0,0001
Т/Л	131,3 [100,6;195,7]	104,7 [76,3;135,5]	0,004
Л/СРБ	0,021 [0,015;0,043]	0,097 [0,056;0,375]	<0,0001

Примечания: Н/Л - соотношение абсолютного количества нейтрофилов к абсолютному числу лимфоцитов; Т/Л - отношение числа тромбоцитов к лимфоцитам; Л/СРБ - отношение числа лимфоцитов к уровню СРБ.

При анализе плазменных концентраций резистина статистически достоверных различий между группами, отличающимися по наличию цитокинового шторма, получено не было. Уровень маркера эндотелиальной дисфункции sVCAM-1 в плазме крови оказался значимо выше у больных с гипериммунным воспалительным ответом: 235,87 [126,74;342,65] нг/мл vs 108,41 [79,9;226,1]

нг/мл, $p=0,01$.

Индексы соотношения форменных элементов крови (Н/Л, Т/Л, Л/СРБ) также достоверно различались между изучаемыми группами: значения Н/Л и Т/Л было выше у пациентов с развившимся цитокиновым штормом: 3,58 [2,6;5,3] и 131,3 [100,6;195,7] vs 2,06 [1,48;2,53] и 104,7 [76,3;135,5] – у больных без цитокинового шторма ($p<0,05$). Индекс Л/СРБ, наоборот, был значимо ниже у пациентов с гипериммунным воспалительным ответом (0,021 [0,015;0,043]), чем в группе без такового (0,097 [0,056;0,375]), $p<0,0001$.

С помощью многофакторного логистического регрессионного анализа была изучена роль маркера эндотелиальной дисфункции sVCAM-1 и гематологических индексов как предикторов развития цитокинового шторма (Таблица 18). Пороговые значения в случае значимости факторов были определены путем построения ROC-кривых, с оценкой чувствительности и специфичности.

Таблица 18 - Результаты множественного регрессионного анализа взаимосвязи развития цитокинового шторма с маркером эндотелиальной дисфункции sVCAM-1, гематологическими индексами и клинико-демографическими характеристиками пациентов

Показатель	ОШ	95% ДИ	p
Пол	3,93	0,72-21,4	н/д
Возраст	1,02	0,92-1,1	н/д
ИМТ	1,04	0,89-1,21	н/д
АГ	0,1	0,0092-1,036	н/д
СД 2 типа	1,93	0,35-10,4	н/д
Н/Л > 2,53	9,82	3,62-26,6	<0,0001
Т/Л	0,98	0,96-1,001	н/д
Л/СРБ ≤ 0,043	19,4	6,23-60,3	<0,0001
sVCAM-1 > 120,03 нг/мл	4,4	1,48-12,97	0,008

Примечания: ИМТ – индекс массы тела; СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа; АГ – артериальная гипертензия; Н/Л - соотношение абсолютного количества нейтрофилов к абсолютному числу лимфоцитов; Т/Л - отношение числа тромбоцитов к числу лимфоцитов; Л/СРБ - отношение абсолютного количества лимфоцитов к уровню СРБ.

Таким образом, значимыми предикторами развития цитокинового шторма у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), независимыми от пола, возраста, ИМТ больных, наличия в анамнезе АГ и СД 2 типа, являются концентрация sVCAM-1 в плазме крови более 120,03 нг/мл (ОШ 4,4; ДИ 1,48-12,97; $p < 0,05$); соотношение Н/Л более 2,53 (ОШ 9,82; ДИ 3,62-26,6; $p < 0,05$) и соотношение Л/СРБ менее 0,043 (ОШ 19,4; ДИ 6,23-60,3; $p < 0,05$).

По данным ROC-анализа (Рисунок 16) уровень маркера эндотелиальной дисфункции sVCAM-1 в плазме крови более 120,03 нг/мл с чувствительностью 81,4% и специфичностью 53,8% свидетельствует о развитии цитокинового шторма у пациентов с COVID-19 (AUC = 0,684).

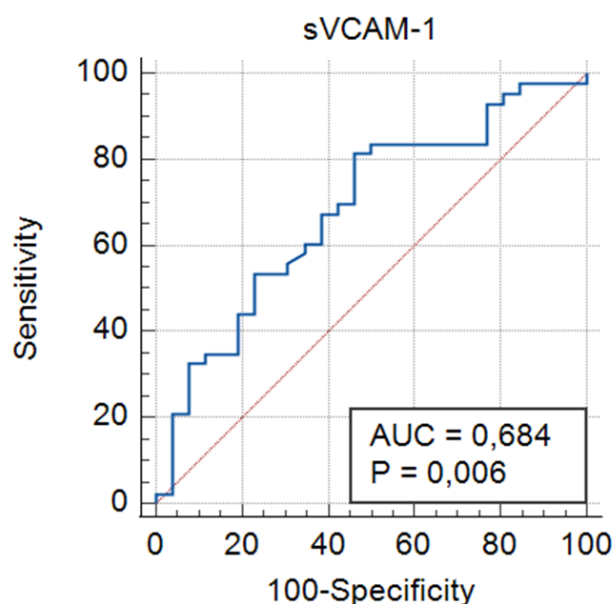


Рисунок 16 - ROC-кривая плазменной концентрации sVCAM-1 для прогнозирования риска развития цитокинового шторма у пациентов с COVID-19

Соотношение Н/Л, превышающее 2,53, сопряжено с возрастанием риска развития цитокинового шторма у пациентов с коронавирусной инфекцией до 9,8 раз. Чувствительность данного порогового значения составляет 75,9%, специфичность 75,8% (AUC=0,755), что представлено на Рисунке 17.

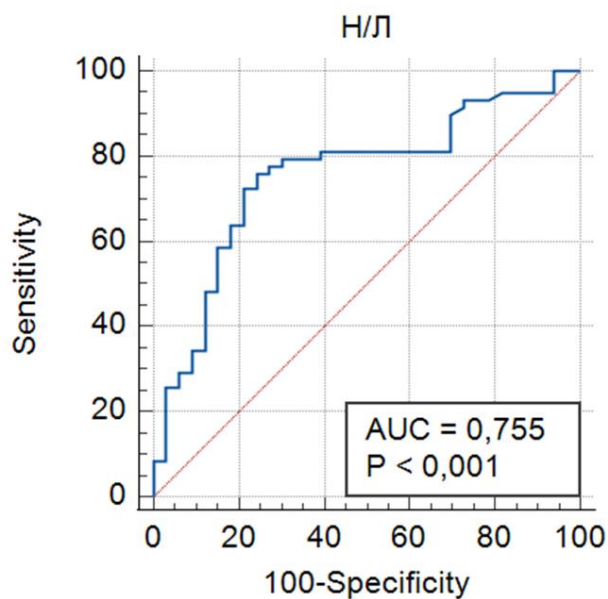


Рисунок 17 - ROC-кривая соотношения Н/Л $> 2,53$ для прогнозирования риска развития цитокинового шторма у пациентов с COVID-19

Индекс Л/СРБ обладает высокой диагностической значимостью для прогнозирования риска развития цитокинового шторма у пациентов с COVID-19 и разным ИМТ. При снижении данного показателя менее 0,043 вероятность развития цитокинового шторма возрастает до 19,4 раз. Чувствительность и специфичность полученного порогового значения составили 77,6 % и 84,8% соответственно (AUC=0,832), что представлено на Рисунке 18.

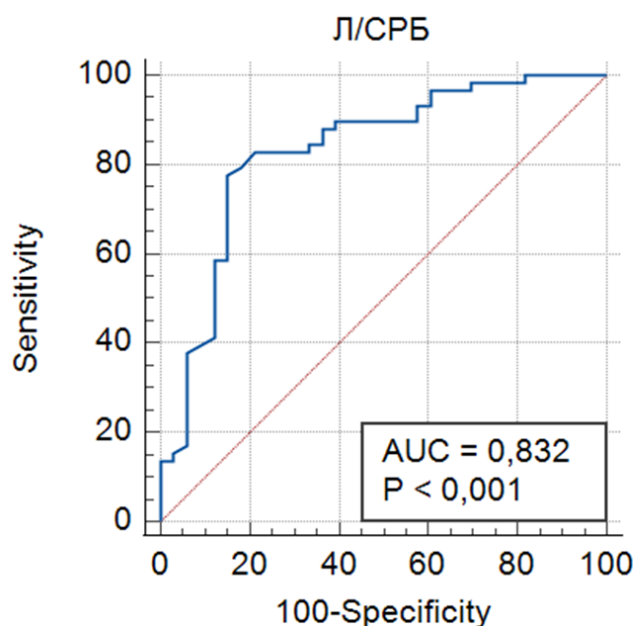


Рисунок 18 - ROC-кривая соотношения Л/СРБ $\leq 0,043$ для прогнозирования риска развития цитокинового шторма у пациентов с COVID-19

3.2.5. Независимые предикторы отрицательной КТ-динамики у пациентов с коронавирусной инфекцией и разным индексом массы тела

Всем пациентам в исследовании с целью оценки динамики состояния и эффективности проводимого лечения проводилась повторная МСКТ ОГК на 7-10 сутки от момента поступления. У части больных отмечалась отрицательная динамика в виде увеличения объема поражения легочной ткани, что служило поводом к коррекции терапии. По наличию отрицательной КТ-динамики мы разделили всех пациентов на 2 группы: в группу А вошли 35 пациентов с наличием отрицательной КТ-динамики, в группу Б были включены 65 больных без ухудшения КТ-картины легких на 7-10 сутки наблюдения (Рисунок 19).

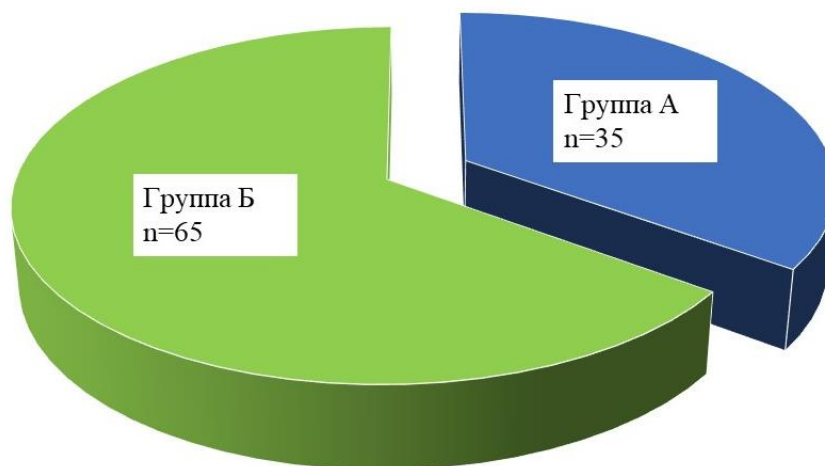


Рисунок 19 - Распределение пациентов по группам: с наличием отрицательной КТ-динамики (группа А) и без отрицательной КТ-динамики (группа Б)

Клиническая характеристика групп А и Б, а также особенности течения COVID-19 в указанных группах приведены в Таблице 19.

Таблица 19 - Клинико-демографическая характеристика и особенности течения COVID-19 в группах пациентов с отрицательной КТ-динамикой и без нее

Параметр	Группа А Пациенты, имеющие отрицательную КТ-динамику n=35	Группа Б Пациенты без отрицательной КТ-динамики n=65	р
Возраст, лет	62,3 ± 13,4	63,2 ± 14,2	н/д

Продолжение Таблицы 19

Мужчины (%)	18 (51,4%)	30 (46,2%)	н/д
Женщины (%)	17 (48,6%)	35 (53,8%)	
ИМТ, кг/м ²	30,3 [26,6;33,6]	28,3 [26,1;31,9]	н/д
Ожирение, n (%)	23 (65,7%)	29 (44,6%)	н/д
АГ, n (%)	27 (77,1%)	46 (70,8%)	н/д
СД 2 типа, n (%)	10 (28,6%)	10 (15,4%)	н/д
Курение, n (%)	5 (14,3%)	9 (13,8%)	н/д
SPO ₂ на воздухе	90,5 [88;93]	93 [91;94]	0,0008
СРБ, мг/л	45,8 [18;76,9]	29,7 [14,7;69,9]	н/д
D-димер, мкг/мл	0,83 [0,35;1,1]	0,6 [0,36;1,0]	н/д
Ферритин, нг/мл	585,5 [415;1023]	385 [175;696]	0,002
ЛДГ, ед/л	313,6 [254,4;402,3]	271 [224,2;313]	0,007
% поражения легочной ткани при поступлении	35 [30;45]	30 [15;35]	0,001
SAVI _≥ 9, n (%)	17 (48,6%)	25 (38,5%)	н/д

Примечания: ИМТ – индекс массы тела; СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа; АГ – артериальная гипертензия; СРБ – С-реактивный белок; ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

Статистически значимых межгрупповых различий по возрастному, гендерному составу, ИМТ, а также сопутствующей патологии в изучаемых группах не было. Тем не менее, следует отметить тенденцию к тому, что больных с ожирением и СД 2 типа среди пациентов, имеющих отрицательную КТ-динамику, было несколько больше. У пациентов группы А также отмечалась выраженная гипоксемия – значение SpO₂ на воздухе составляло 90,5 [88;93] и больший объем поражения легочной ткани при поступлении по данным МСКТ ОГК - 35 [30;45]%, чем у больных в группе Б - 30 [15;35]%, p=0,001. Закономерным результатом являются и более высокие значения маркеров системного воспаления - ферритина, ЛДГ, характерные для пациентов с отрицательной КТ-динамикой.

Изучая вопрос взаимосвязи ремоделирования сосудов с неблагоприятным течением COVID-19, мы сравнили количество пациентов с повышенными значениями сосудистой жесткости в группах, отличающихся по наличию отрицательной КТ-динамики. Однако, как представлено в Таблице 19, значимых

отличий мы не получили.

В обследуемых группах пациентов также были определены плазменные концентрации резистина и sVCAM-1 и рассчитаны соотношения форменных элементов крови - Н/Л, Т/Л, Л/СРБ (Таблица 20).

Таблица 20 - Плазменные концентрации резистина, sVCAM-1 и значения гематологических индексов у пациентов в группах А и Б

Маркер	Группа А Пациенты, имеющие отрицательную КТ-динамику n=35	Группа Б Пациенты без отрицательной КТ-динамики n=65	p
Резистин, нг/мл	5,78 [3,88;7,73]	4,72 [4,1;6,22]	н/д
sVCAM-1, нг/мл	272,7 [179,0;386,4]	140,3 [77,6;235,9]	0,0005
Н/Л	2,93 [2,0;5,33]	3,0 [2,0;4,1]	н/д
Т/Л	129,2 [97,2;195,7]	117,3 [97,7;171,9]	н/д
Л/СРБ	0,031 [0,015;0,06]	0,043 [0,017;0,108]	н/д

Примечания: Н/Л - соотношение абсолютного количества нейтрофилов к абсолютному числу лимфоцитов; Т/Л - отношение числа тромбоцитов к лимфоцитам; Л/СРБ - отношение числа лимфоцитов к уровню СРБ.

Изучаемые группы А и Б не имели статистически достоверных различий по содержанию резистина в плазме крови. Концентрация маркера эндотелиальной дисфункции sVCAM-1, наоборот, была значимо больше у пациентов с коронавирусной инфекцией и отрицательной динамикой по данным МСКТ ОГК (272,7 [179,0;386,4] нг/мл) по сравнению с пациентами без ухудшения КТ-картины (140,3 [77,6;235,9] нг/мл), $p=0,0005$. При анализе гематологических индексов (Н/Л, Т/Л, Л/СРБ) у пациентов с COVID-19, отличающихся по наличию отрицательной КТ-динамики, достоверных межгрупповых различий получено не было.

С целью изучения возможных предикторов развития отрицательной динамики по данным КТ у больных с коронавирусной инфекцией был проведен многофакторный регрессионный анализ, результаты которого представлены в Таблице 21. В случае значимости пороговые значения факторов для включения в регрессионную модель были определены с помощью ROC-анализа.

Таблица 21 - Результаты множественного регрессионного анализа взаимосвязи развития отрицательной КТ-динамики с маркером эндотелиальной дисфункции sVCAM-1, общевоспалительными показателями и клинико-демографическими данными пациентов

Показатель	ОШ	95%ДИ	р
Пол	1,56	0,23-10,6	н/д
Возраст	0,96	0,89-1,03	н/д
ИМТ	1,09	0,89-1,31	н/д
СД 2 типа	1,35	0,2-8,89	н/д
АГ	0,66	0,06-6,86	н/д
Курение	0,74	0,07-7,88	н/д
СРБ	0,98	0,96-1,01	н/д
Д-димер	1,92	0,81-4,53	н/д
Ферритин	1,001	0,99-1,01	н/д
ЛДГ	0,99	0,98-1,02	н/д
% поражения легочной ткани при поступлении	1,05	0,97-1,12	н/д
sVCAM-1>237,6 нг/мл	6,45	1,19-34,78	0,03

Примечания: ИМТ – индекс массы тела; СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа; АГ – артериальная гипертензия; СРБ – С-реактивный белок; ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

Согласно полученным результатам концентрация sVCAM-1>237,6 нг/мл в плазме крови является значимым предиктором развития отрицательной КТ-динамики у больных с COVID-19, независимым от пола, возраста, ИМТ пациентов, сопутствующей патологии (СД 2 типа, АГ), наличия курения в анамнезе, традиционных маркеров воспаления, таких как: СРБ, ферритин, ЛДГ, а также Д-димера и объема поражения легочной ткани при поступлении (ОШ 6,45; 95%ДИ 1,19-34,78; $p=0,03$). По данным ROC-анализа значение sVCAM-1 в плазме крови более 237,6 нг/мл позволяет прогнозировать увеличение степени повреждения легких по данным МСКТ ОГК ($AUC=0,756$) с чувствительностью 64% и специфичностью 79,5% (Рисунок 20).

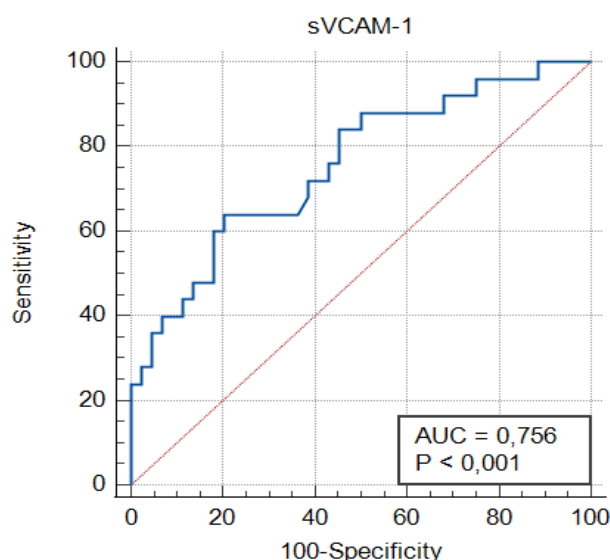


Рисунок 20 - ROC-анализ концентрации sVCAM-1 в плазме крови для прогнозирования риска развития отрицательной КТ-динамики у пациентов с COVID-19

3.3. Маркеры сердечно-сосудистого ремоделирования у пациентов с разным индексом массы тела

3.3.1. Плазменные показатели резистина и sVCAM-1 в группах пациентов с разным индексом массы тела

При определении плазменной концентрации резистина в группах пациентов с разным ИМТ были получены следующие значения (Рисунок 21): 5,58 [4,19;7,34] нг/мл – у пациентов с нормальной массой тела (1 группа); 4,12 [3,36;5,24] нг/мл – у больных с избыточной массой тела (2 группа) и 5,26 [4,17;7,76] нг/мл – у пациентов с ожирением (3 группа). Стоит отметить достоверно более высокое содержание резистина в группе пациентов с нормальной массой тела и в группе больных с ожирением по сравнению с пациентами, имеющими избыточную массу тела ($p_{2,3}=0,003$; $p_{1,2}=0,03$).

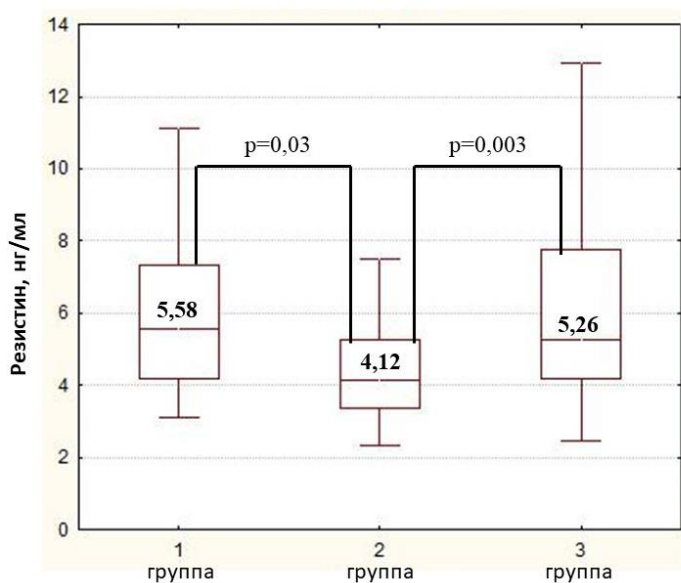


Рисунок 21 - Плазменная концентрация резистина в группах пациентов с разным ИМТ

Уровень sVCAM-1 в плазме крови (Рисунок 22) в 1 группе составил 122,96 [79,9;206,35] нг/мл, во 2 группе - 211,6 [91,6;363,7] нг/мл и у больных 3 группы - 208,7 [86,5;280,6] нг/мл так, что статистической достоверной разницы по содержанию данного маркера в изучаемых группах получено не было ($p_{1,2,3} > 0,05$).

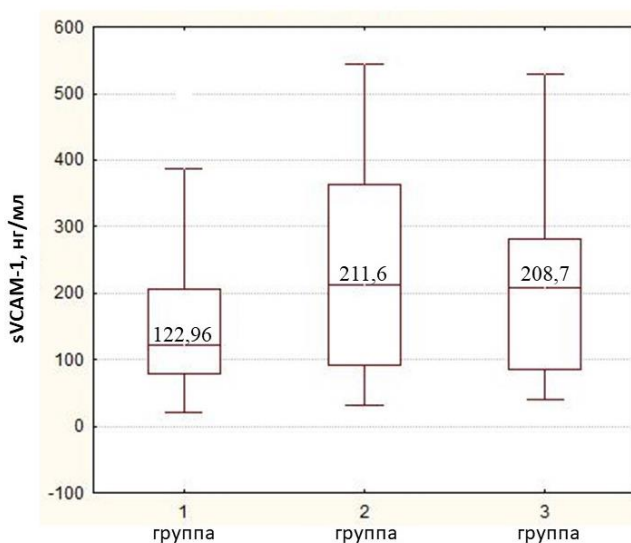


Рисунок 22 - Плазменная концентрация sVCAM-1 в группах пациентов с разным ИМТ

При проведении корреляционного анализа была выявлена прямая взаимосвязь между плазменными концентрациями резистина и sVCAM-1 в группе пациентов с ожирением ($r=0,38$, $p<0,05$) (Рисунок 23).

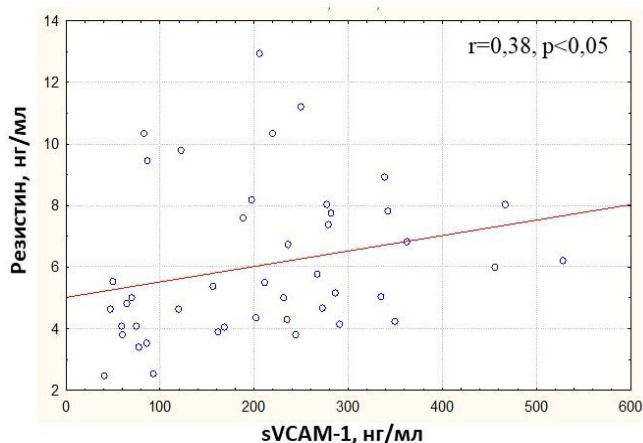


Рисунок 23 - Корреляционная связь плазменных концентраций резистина и sVCAM-1 в группе пациентов с ожирением

Статистически достоверных корреляций между изучаемыми маркерами и параметрами углеводного и липидного обмена как среди всех пациентов, так и в отдельных группах с разным ИМТ отмечено не было.

3.3.2. Показатели эхокардиографии в группах пациентов с разным индексом массы тела

Всем пациентам проводилось стандартное эхокардиографическое обследование, результаты которого и межгрупповые различия (при попарном сравнении) представлены в Таблице 22.

Таблица 22 - Показатели ЭХОКГ у пациентов с COVID-19 в группах с разным ИМТ

Параметр	Все пациенты	1 группа НМТ	2 группа ИЗМТ	3 группа Ожирение
ФВ ЛЖ, %	62 [60,5;63]	62,5 [62;63]	63 [62;64]	62 [60;63]*#
КДР ЛЖ, мм	43 [43;46]	44 [43;44]	43 [43;46]	44,5 [43;46]

Продолжение Таблицы 22

КСР ЛЖ, мм	29 [29;30,5]	29 [28;30]	29 [29;30]	30 [29;32]
КДО ЛЖ, мл	110 [103;117]	108 [98;110]	109 [102;115]	112 [109;120]*
КСО ЛЖ, мл	35,5 [34;43]	34 [32;38]	34 [34;37]	42 [34;43]*#
МЖП, мм	9,5 [8;11,5]	9 [8;11]	9 [8;10]	10 [8,5;12,5] *#
ЗСЛЖ, мм	9,5 [8;10,5]	9 [8;10,5]	9 [8;10]	10 [8,5;11]*#
ИММЛЖ, г/м ² мужчины	84,4	83,2	73,8	99,8 [80,3;113,4]
женщины	[62,9;109,2] 68,2 [53,4;89,9]	[63,3;108,2] 68,0 [55,3;89,5]	[61,1;98,6] 60,7 [52,9;78,2]	*# 80,5 [62,7;91,9]#
Количество пациентов с ГЛЖ ¹	29 (29%)	5 (23,8%)	5 (18,5%)	19 (36,5%)*#
КСР ЛП, мм	34 [32;35]	34 [32,5;34]	33 [32;34]	34 [33;35]
Объем ЛП, мл	50 [45;52]	46 [41;51]	45 [41;51]	51 [46;56]*#
Площадь ПП, мм ²	14 [13;14,7]	14 [14;15,1]	14 [13;14]	14 [13;15]
Диаметр ПЖ, мм	34 [34;38]	34 [32;36]	34 [33;36]	35 [34;39]
СДЛА, мм.рт.ст.	26 [24;28]	25,5 [23;30]	26 [22;28]	27 [25;28]
Количество пациентов с ДД ЛЖ	28 (28%)	5 (23,8%)	6 (22,2%)	17 (32,7%)

Примечания: * $p < 0,05$ - при сравнении с 1 группой; # $p < 0,05$ - при сравнении с 2 группой; ¹ – на основании ИММЛЖ > 115 г/м² (мужчины); ИММЛЖ > 95 г/м² (женщины).

У всех пациентов ФВ ЛЖ являлась нормальной, что соответствовало критериям набора пациентов в исследование.

При анализе полученных данных можно отметить, что пациенты с ожирением отличались от пациентов с нормальной и пациентов с избыточной массой тела большими объемными параметрами камер сердца, которые, однако, соответствовали нормальным пределам: КДО ЛЖ в 3 группе составил 112 [109;120] мл, в 1 и 2 группах - 108 [98;110] мл и 109 [102;115] мл соответственно ($p_{1,3} = 0,02$); КСО ЛЖ в 3 группе был равен 42 [34;43] мл, в 1 и 2 группах - 34 [32;38] мл и 34 [34;37] мл соответственно ($p_{1,3} = 0,018$; $p_{2,3} = 0,01$); объем ЛП у пациентов с ожирением составил 51 [46;56] мл, а в группах пациентов с нормальной и избыточной массой тела - 46 [41;51] мл и 45 [41;51] мл соответственно ($p_{1,3} = 0,04$; $p_{2,3} = 0,002$).

Медианные значения ИММЛЖ с учетом гендерных особенностей соответствовали норме в изучаемых группах пациентов с разным ИМТ. Однако при отдельном подсчете количества пациентов с ГЛЖ наибольшее их количество было отмечено в группе больных с ожирением – 19 человек (36,5%), в то время как в группах с нормальной и избыточной массой тела таких пациентов было 5 (23,8%) и 5 (18,5%) соответственно ($p_{2,3} < 0,05$, $p_{1,3} < 0,05$). Среди всех пациентов в исследовании признаки ДД по данным ЭХОКГ были выявлены у 28%, однако межгрупповых отличий при этом не наблюдалось. Эхокардиографические характеристики правых отделов сердца у больных всех групп соответствовали физиологической норме и не отличались между собой.

3.3.3. Взаимосвязь резистина с ремоделированием миокарда левого желудочка

Принимая во внимание тот факт, что достоверные различия между группами с разным ИМТ были получены только по содержанию резистина, мы изучили возможную взаимосвязь данного адипоцитокина с эхокардиографическими параметрами. С помощью корреляционного анализа в общей группе исследуемых пациентов была выявлена достоверная взаимосвязь плазменной концентрации резистина с КДР ЛЖ ($r = -0,29$, $p < 0,05$), КДО ЛЖ ($r = -0,45$, $p < 0,05$), толщиной МЖП ($r = 0,32$, $p < 0,05$), ФВ ЛЖ ($r = -0,24$, $p < 0,05$), что продемонстрировано на Рисунке 24.

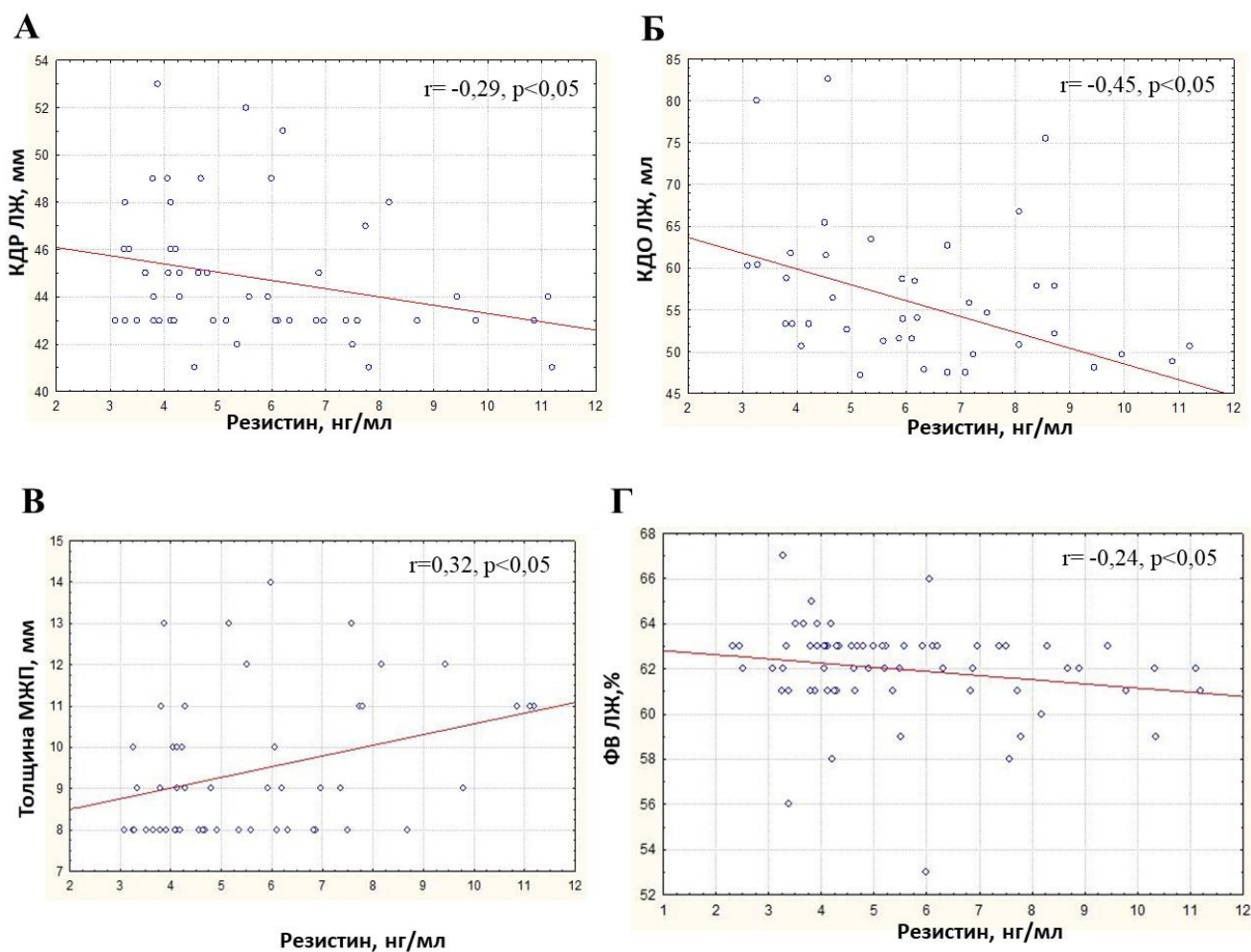


Рисунок 24 - Корреляционные связи концентрации резистина с КДР ЛЖ (А), КДО ЛЖ (Б), толщиной МЖП (В), ФВ ЛЖ (Г) в общей группе пациентов

В группе пациентов с ожирением резистин достоверно коррелировал с КДР ЛЖ ($r = -0,39, p < 0,05$), КДО ЛЖ ($r = -0,47, p < 0,05$) и толщиной МЖП ($r = 0,37, p < 0,05$), что показано на Рисунке 25.

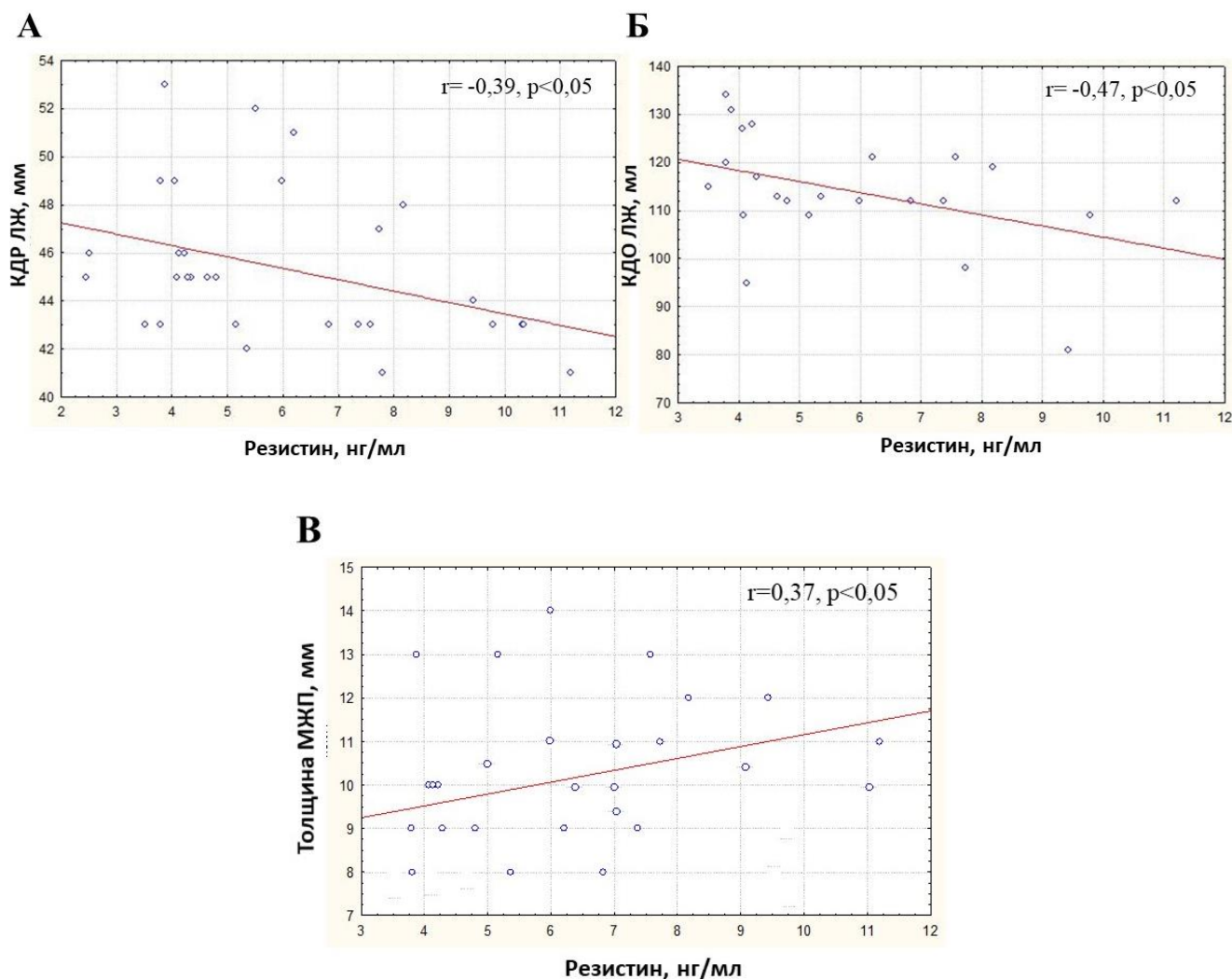


Рисунок 25 - Корреляционные связи концентрации резистина с КДР ЛЖ (А), КДО ЛЖ (Б), толщиной МЖП (В) в группе пациентов с ожирением

Учитывая выявленную корреляцию резистина с толщиной МЖП и наиболее вероятную причину ГЛЖ у обследованных больных – АГ, мы изучили возможность использования данного адипоцитокина как маркера ГЛЖ у пациентов с АГ. Для этого из общей выборки пациентов были выделены пациенты с АГ – 67 человек, которые затем были разделены на 2 группы: пациенты с АГ, имеющие ГЛЖ – 29 человек (43,3%), и пациенты с АГ без ГЛЖ – 38 человек (56,7%). Концентрация резистина оказалась значимо больше у больных с АГ и ГЛЖ - 7,73 [3,88;11,2] нг/мл, чем у пациентов с АГ без ГЛЖ – 4,57 [3,25;7,5] нг/мл, $p = 0,0009$. Взаимосвязь резистина с наличием ГЛЖ у пациентов с АГ была получена по данным однофакторного анализа. Учитывая данные о корреляции резистина с маркерами воспаления (уровнем СРБ,

количеством нейтрофилов) и объемом легочного повреждения, в многофакторную регрессионную модель помимо возраста, пола, ИМТ, СД 2 типа, были включены и эти показатели (Таблица 23).

Таблица 23 - Результаты многофакторного регрессионного анализа связи резистина с наличием ГЛЖ у пациентов с АГ

Фактор	ОШ	95%ДИ	p
Пол	0,52	0,09-2,93	н/д
Возраст	1,07	0,98-1,16	н/д
ИМТ	1,13	0,93-1,37	н/д
СД 2 типа в анамнезе	3,19	0,46-22,2	н/д
СРБ	0,99	0,97-1,02	н/д
Нейтрофилы, абс.	0,85	0,83-1,08	н/д
Процент поражения легких по данным МСКТ ОГК	0,97	0,90-1,03	н/д
Резистин	1,66	1,05-2,62	0,03

Примечания: ИМТ – индекс массы тела; СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа; СРБ – С-реактивный белок; абс. – абсолютное значение; МСКТ ОГК – мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки.

Таким образом, по данным многофакторного регрессионного анализа была получена достоверная и независимая от пола, возраста, ИМТ пациентов, наличия СД 2 типа в анамнезе, маркеров воспаления и степени тяжести коронавирусной пневмонии по данным МСКТ ОГК (ОШ 1,66; 95%ДИ 1,05-2,62) взаимосвязь концентрации резистина с наличием ГЛЖ у пациентов с АГ и COVID-19.

С помощью ROC – анализа было вычислено пороговое значение резистина - 7,37 нг/мл (Рисунок 26). Чувствительность данного маркера ГЛЖ у пациентов с АГ составила 62,5%, специфичность - 93,3% (AUC=0,792, p<0,05).

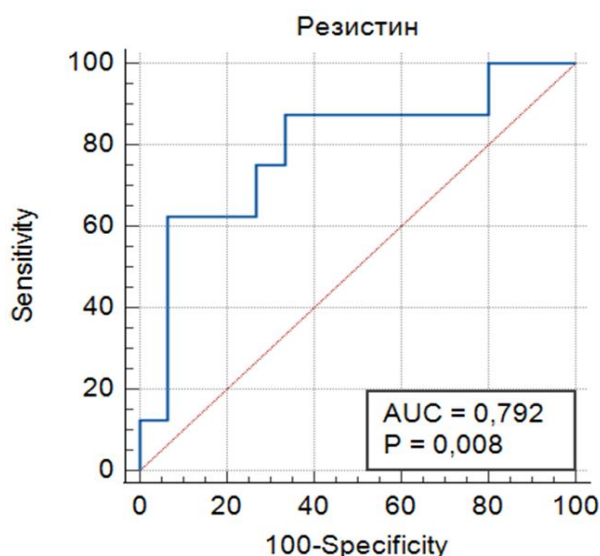


Рисунок 26 - ROC-кривая плазменной концентрации резистина, связанной с наличием ГЛЖ у пациентов с АГ

На основании полученных данных можно предполагать, что увеличение концентрации резистина в плазме крови сопряжено с уменьшением геометрических параметров ЛЖ, увеличением толщины миокарда, способствующих впоследствии развитию диастолической дисфункции. Несмотря на адипоцитарное происхождение, резистин следует рассматривать как маркер ГЛЖ у пациентов с АГ вне зависимости от массы тела.

3.3.4. Особенности ремоделирования сосудов по данным объемной сфигмографии и ультразвуковой доплерографии сонных артерий

Изучение состояния сосудистой стенки проводилось путем измерения толщины КИМ при помощи УЗДГ БЦА и изучения таких показателей жесткости сосудистой стенки, как индекс САVI и ЛПИ, измеренных методом объемной сфигмографии. Результаты комплексного исследования состояния сосудов представлены в Таблице 24.

Таблица 24 - Результаты УЗДГ БЦА и объемной сфигмографии, характеризующие состояние сосудистой стенки в группах пациентов с разным ИМТ

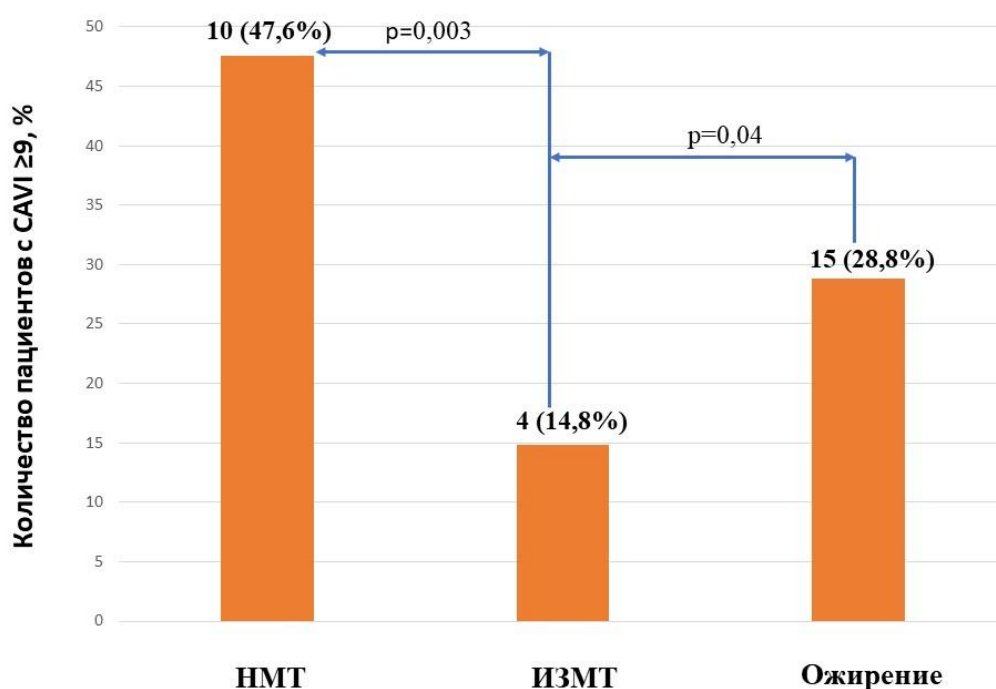
Параметр	Все пациенты n=100	1 группа НМТ n=21	2 группа ИЗМТ n=27	3 группа Ожирение n=52
Толщина КИМ, мм	0,66 [0,53;0,74]	0,57 [0,45;0,8]	0,66 [0,48;0,74]	0,67 [0,55;0,75]
ЛПИ	1,1 [1,0;1,15]	1,13 [1,1;1,16]	1,1 [1,0;1,12]	1,1 [1,0;1,2]
САVI	8,5 [7,35;9,7]	9,4 [7,57;10,3]*	8,35 [7,2;8,85]	8,57 [7,45;9,75]
Количество пациентов с индексом САVI ≥ 9	29 (29%)	10 (47,6%)*	4 (14,8%)	15 (28,8%)*

Примечания: * $p < 0,05$ - при сравнении с 2 группой.

НМТ – нормальная масса тела; ИЗМТ – избыточная масса тела; КИМ – комплекс интима-медиа; ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс.

Толщина КИМ у всех обследованных пациентов в среднем составила 0,66 мм, что является вариантом нормы, межгрупповых отличий при этом отмечено не было. Лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) у всех обследуемых больных также соответствовал норме и не различался между группами.

Несмотря на нормальные показатели толщины КИМ, значения индекса САVI ≥ 9 , характеризующие наличие повышенной жесткости сосудов, были выявлены у пациентов с COVID-19 и нормальной массой тела - 9,4 [7,57;10,3]. У пациентов с избыточным весом и пациентов с ожирением медианные значения индекса САVI соответствовали пограничным значениям - 8,35 [7,2;8,85] и 8,57 [7,45;9,75] соответственно. При сравнении количества больных с САVI ≥ 9 в группах с разным ИМТ (Рисунок 27), их оказалось больше среди пациентов с нормальным весом и пациентов с ожирением, чем в группе больных с избыточной массой тела: 10 (47,6%) и 15 (28,8%) в 1 и 3 группах соответственно vs 4 (14,8%) во 2 группе ($p_{1,2} = 0,003$; $p_{2,3} = 0,04$).



Примечания: НМТ – нормальная масса тела; ИЗМТ – избыточная масса тела.

Рисунок 27 - Распространенность повышенных значений сосудистой жесткости (CAVI ≥ 9) в группах пациентов с разным ИМТ

3.3.5. Маркеры сосудистой жесткости у пациентов с COVID-19 и разным индексом массы тела

С целью более подробного изучения факторов, связанных с наличием повышенной сосудистой жесткости, все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от индекса CAVI. Пациенты с нормальными значениями сосудистой жесткости (CAVI < 9) составили 58%, повышенными значениями CAVI (CAVI ≥ 9) – 42% (Рисунок 28).

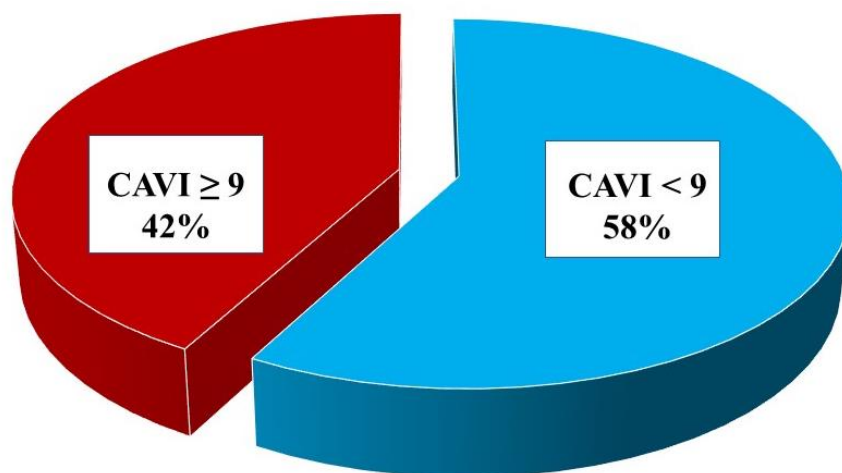


Рисунок 28 - Распределение пациентов по группам с нормальными и повышенными значениями сосудистой жесткости

Клинико-демографическая характеристика пациентов и показатели сосудистой жесткости в полученных группах приведены в Таблице 25.

Таблица 25 - Клинико-демографическая характеристика пациентов и показатели сосудистой жесткости в группах пациентов с нормальными и повышенными значениями индекса CAVI

Параметр	Пациенты с нормальной сосудистой жесткостью (CAVI <9) n=58	Пациенты с повышенной сосудистой жесткостью (CAVI ≥9) n=42	p
CAVI	7,5 [7,15;8,45]	10,2 [9,55;10,95]	<0,00001
Средний возраст, лет	54,9 ± 12,5	70,6 ± 7,8	0,000001
Пол, м%/ж%	31 (53,4%)/27 (46,6%)	20 (47,6%)/22 (52,4%)	н/д
ИМТ, кг/м ²	28,3 [26,5;32,1]	28,9 [24,8; 32,4]	н/д
АГ в анамнезе, n (%)	35 (60,3%)	36 (85,7%)	0,029
СД 2 типа, n (%)	13 (22,4%)	10 (23,8%)	н/д

Примечания: ИМТ – индекс массы тела; АГ – артериальная гипертензия; СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа.

Пациенты с повышенной сосудистой жесткостью достоверно были старше (средний возраст: $70,6 \pm 7,8$), чем больные с нормальными значениями САVI (средний возраст: $54,9 \pm 12,5$), $p < 0,001$. АГ в анамнезе ожидаемо чаще встречалась среди пациентов с повышенной сосудистой жесткостью: 36 человек (85,7%) в 2 группе vs 35 человек (60,3%) в 1 группе, $p = 0,029$.

Общепризнанным является факт, что возраст, а также наличие АГ значимо ассоциированы с патологической сосудистой жесткостью. Данная закономерность продемонстрирована и у наблюдаемых нами больных с коронавирусной инфекцией: по данным регрессионного анализа взаимосвязь возраста с наличием артериальной жесткости оценивается как ОШ=1,17, 95%ДИ=1,08-1,26, $p < 0,001$; с АГ - ОШ=4,17, 95%ДИ=1,25-13,8, $p = 0,019$.

Взаимосвязь COVID-19 с сосудистой жесткостью является малоизученной проблемой. В рамках нашего исследования мы предприняли попытку изучения данной взаимосвязи. Сопоставив основные показатели тяжести течения COVID-19 (снижение SpO2 менее 93%, уровень СРБ, максимальный процент поражения легочной ткани по данным МСКТ ОГК) с повышенными значениями индекса САVI с помощью однофакторной регрессионной модели, достоверных взаимосвязей мы не получили.

Результаты определения концентрации резистина и sVCAM-1 в группах с разной сосудистой жесткостью представлены на Рисунке 29.

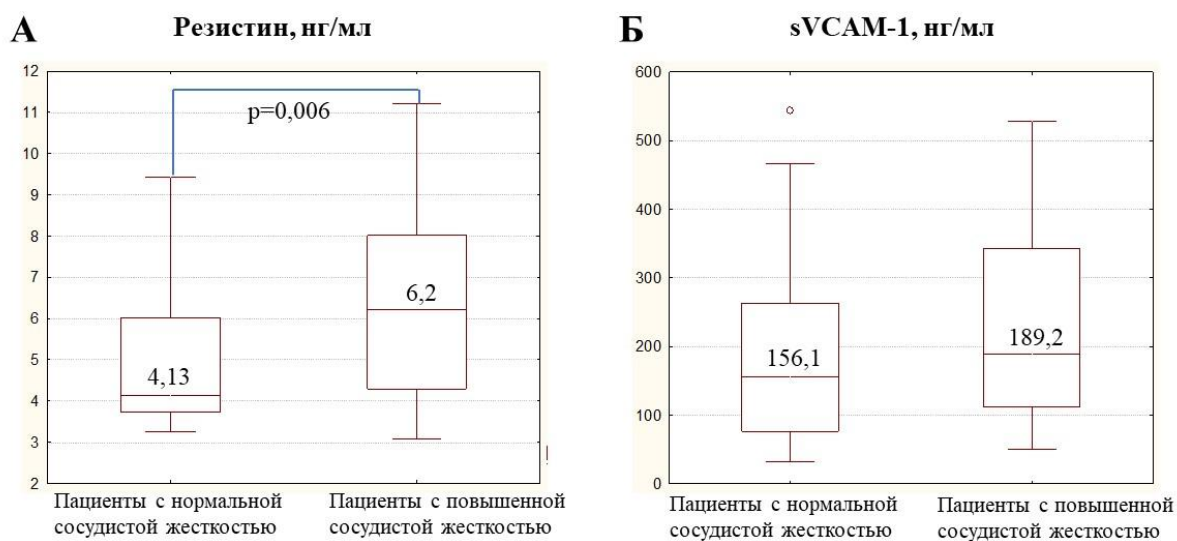


Рисунок 29 - Плазменные концентрации резистина (А) и sVCAM-1 (Б) в группах пациентов с разной сосудистой жесткостью

Плазменная концентрация резистина была значимо выше у пациентов с повышенной жесткостью артерий: 6,2 [4,29;8,02] нг/мл vs 4,13 [3,72;6,02] нг/мл у пациентов с нормальной сосудистой жесткостью, $p=0,006$. Концентрация sVCAM-1 в группе пациентов с высокими значениями САVI составила 189,2 [112,3;342,6] нг/мл, что достоверно не отличалось от показателей, полученных в группе пациентов с нормальным индексом САVI - 156,1 [76,4;263,1] нг/мл, $p=0,41$.

Учитывая выявленные различия в концентрации резистина между группами с разной сосудистой жесткостью, мы изучили взаимосвязь между данным адипоцитоклином и индексом САVI с помощью корреляционного анализа. В результате нами была обнаружена прямая и достоверная корреляция значений резистина и индекса сосудистой жесткости САVI ($r=0,38$, $p<0,05$) в общей группе пациентов (Рисунок 30).

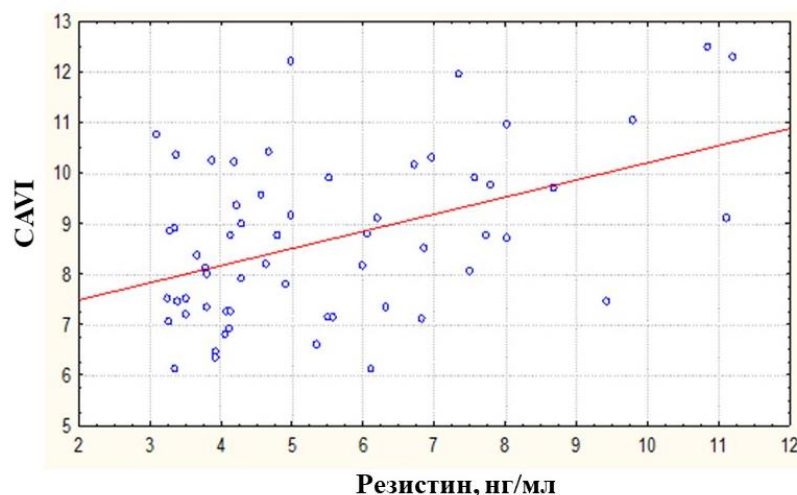


Рисунок 30 - Корреляционная взаимосвязь между концентрацией резистина в плазме крови и значением индекса CAVI ($r=0,38$, $p<0,05$)

С целью изучения прогностической ценности резистина как маркера сосудистой жесткости был проведен многофакторный регрессионный анализ, в который помимо стандартных показателей были включены маркеры воспаления (СРБ, количество нейтрофилов) и объем поражения легких для исключения влияния воспалительного процесса на связь CAVI и уровня резистина (Таблица 26).

Таблица 26 - Результаты многофакторного регрессионного анализа связи концентрации резистина в плазме крови с наличием повышенной сосудистой жесткости

Фактор	ОШ	95%ДИ	p
Пол	1,27	0,36-4,43	н/д
ИМТ	1,01	0,83-1,16	н/д
Курение	1,28	0,90-1,42	н/д
СД 2 типа	0,50	0,09-2,72	н/д
СРБ	0,97	0,91-1,03	н/д
Нейтрофилы, абс	0,94	0,90-1,02	н/д
Процент поражения легких по данным МСКТ ОГК	0,99	0,95-1,04	н/д
Резистин	1,62	1,13-2,31	0,008

Примечания: ИМТ – индекс массы тела; СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа; СРБ – С-реактивный белок; абс. – абсолютное значение; МСКТ ОГК – мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки.

Многочисленные литературные данные свидетельствуют в пользу сильной взаимосвязи САVI и возраста, учитывая это, возраст не был включен в многофакторную модель вместе с САVI.

Таким образом, в независимости от пола, ИМТ, наличия курения и СД 2 типа в анамнезе, а также маркеров воспаления и объема поражения легочной ткани, резистин оказался значимым фактором, связанным с сосудистой жесткостью (ОШ=1,62; 95%ДИ=1,13-2,31, $p=0,008$) у пациентов с коронавирусной инфекцией. С помощью ROC-анализа было определено пороговое значение резистина, ассоциированное с наличием патологической сосудистой жесткости - 4,13 нг/мл (AUC=0,713). Чувствительность и специфичность которого составили 87% и 52,8% соответственно (Рисунок 31).

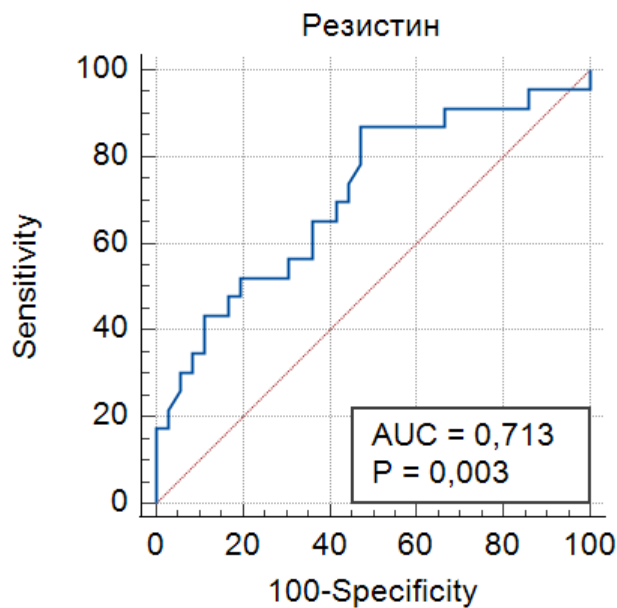


Рисунок 31 - ROC-кривая концентрации резистина, ассоциированной с наличием повышенных значений сосудистой жесткости ($CAVI \geq 9$)

Таким образом, маркером раннего сосудистого старения ($CAVI \geq 9$) у пациентов с коронавирусной инфекцией и разным ИМТ помимо возраста, наличия в анамнезе АГ, можно считать концентрацию резистина в плазме крови более 4,13 нг/мл.

3.4. Взаимосвязь ремоделирования сердца и сосудов у пациентов с различной сосудистой жесткостью

При изучении данных ЭХОКГ пациентов с различной сосудистой жесткостью стоит отметить, что пациенты с повышенными значениями индекса САVI отличались большими размерами и объемами ЛП: 34 [34;35] мм и 51 [50;56] мл при сравнении с пациентами, имеющими нормальные значения САVI, где эти характеристики ЛП составили 33 [32;34] мм и 45 [41;51] мл соответственно, $p=0,006$ и $p=0,01$. Кроме того, среди пациентов с ранним сосудистым старением чаще встречались пациенты с ГЛЖ - 18 (42,9%), чем в противоположной группе - 11 (18,9%), $p=0,02$ (Таблица 27). Полученные результаты объяснимы в первую очередь большей распространенностью АГ в группе пациентов с повышенной сосудистой жесткостью, но также могут отражать наличие взаимосвязи между ремоделированием сосудистой стенки и камер сердца. Так, по данным однофакторного логистического регрессионного анализа наличие повышенного значения индекса САVI (≥ 9) ассоциировано с почти 4х-кратным увеличением частоты встречаемости ГЛЖ (ОШ=4,2, 95%ДИ=1,16-15,18, $p=0,028$) у обследованных нами больных. Признаки ДД были отмечены у 16 человек (38,1%) с высокими значениями САVI, что оказалось значимо больше, чем в группе пациентов с нормальной сосудистой жесткостью - 12 (20,7%). По данным однофакторного регрессионного анализа между наличием повышенной сосудистой жесткости и наличием ДД также была выявлена достоверная взаимосвязь, характеризуемая как ОШ=1,58; 95%ДИ=1,05-2,39; $p=0,03$.

Таблица 27 - Параметры ЭХОКГ в группах пациентов с нормальной и повышенной сосудистой жесткостью

Показатель	Пациенты с нормальной сосудистой жесткостью (САVI <9) n=58	Пациенты с повышенной сосудистой жесткостью (САVI \geq 9) n=42	p
ФВ ЛЖ, %	63 [61;64]	62 [60;63]	0,02
КДР ЛЖ, мм	44 [43;46]	43 [43;44]	н/д

Продолжение Таблицы 27

КСР ЛЖ, мм	29 [28;30]	29 [29;30]	н/д
КДО ЛЖ, мл	110 [102;113]	112 [108;119]	н/д
КСО ЛЖ, мл	34 [34;43]	35 [34;43]	н/д
МЖП, мм	9 [8;10]	10 [8;12]	н/д
ЗСЛЖ, мм	9 [8;10]	10 [8;11]	н/д
ИММЛЖ, г/м ² мужчины женщины	78,1 [70,2;96,0] 67,5 [60,2;82,3]	96,8 [79,9;114,9] 81 [61,7;93,6]	0,033 0,045
Количество пациентов с ГЛЖ ¹	11 (18,9%)	18 (42,9%)	0,029
КСР ЛП, мм	33 [32;34]	34 [34;35]	0,006
Объем ЛП, мл	45 [41;51]	51 [50;56]	0,01
Площадь ПП, мм ²	14 [13;14]	14 [14;15]	н/д
Диаметр ПЖ, мм	34 [34;36,5]	36 [34;38]	н/д
СДЛА, мм.рт.ст.	25 [22;28]	27 [26;29]	н/д
Количество пациентов с ДД ЛЖ	12 (20,7%)	16 (38,1%)	0,044

Примечания: ¹ – на основании ИММЛЖ >115 г/м² (мужчины); ИММЛЖ >95 г/м² (женщины).

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сердечно-сосудистое ремоделирование является промежуточным звеном между факторами риска (возраст, ожирение и другие) и развитием манифестных ССЗ. В то же время пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) показала, что наиболее подвержены тяжелому ее течению люди с коморбидной патологией – заболеваниями ССС, ожирением. В качестве возможного объяснения данной закономерности многие ученые рассматривают COVID-19 как эндотелиальную патологию, приводящую к мультиорганному поражению и отдаленным последствиям у пациентов с уже имеющимися изменениями ССС [148,157]. В настоящее время различные сердечно-сосудистые маркеры изучаются в числе возможных предикторов тяжелого течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Одной из задач нашего исследования являлось изучение особенностей течения COVID-19 у пациентов с различным ИМТ. Согласно представленным результатам, больные с ожирением в целом больше нуждались в респираторной поддержке, имели повышенный прокоагулянтный фон – более высокие значения D-димера. Действительно, ожирение и особенно абдоминальный его тип способствуют рестриктивным нарушениям и ограничению резервов дыхательной системы, что в совокупности с вирусным повреждением легочной ткани ведет к развитию ОРДС у этих больных [121].

Оценивая тяжесть коронавирусной пневмонии у пациентов с различной массой тела, максимальный процент легочного повреждения мы отметили лишь при отдельном рассмотрении подгруппы больных с ожирением и СД 2 типа. По данным мировой литературы СД 2 типа с первых дней пандемии значится в числе факторов риска тяжелого течения COVID-19. Согласно мета-анализу Huang I. и соавт., систематизировавшим данные 6452 пациентов с коронавирусной инфекцией, больные с СД 2 типа имели в 2,38 раз больший риск развития ОРДС, тяжелого COVID-19 и смертности [167].

Учитывая высокую распространенность ожирения, вопросу взаимосвязи данной патологии с неблагоприятным течением COVID-19 посвящено много исследований, результаты которых являются различными. Согласно мета-анализу Cai Z. и соавт, представившим данные почти 625 тыс. пациентов с COVID-19, ожирение увеличивало риск тяжелого течения данной инфекции в 3,81 раз, необходимость госпитализации в ОРИТ в 2,25 раза и повышало смертность в 1,61 раз по сравнению с пациентами без ожирения [168]. Противоположные результаты мета-анализа представили Helvacı N. и соавт., продемонстрировав отсутствие статистически достоверной связи ожирения и повышенного риска смерти при однозначно клинически более тяжелом течении заболевания у этих больных [169]. В ряде публикаций обсуждается наличие «парадокса ожирения» в отношении смертности пациентов с COVID-19 [170]. Однако большинство проведенных исследований не исключают отягощающего влияния потенциальных конфаундеров, в числе которых главным образом значатся возраст и коморбидные заболевания. В настоящей работе нам также не представилось возможным оценить независимое от других патологических процессов влияние ожирения на тяжесть течения коронавирусной инфекции. Кроме того, одним из ограничений нашего исследования следует признать преимущественное наличие больных с первой степенью ожирения, что, вероятно, не позволило выявить значимых различий в тяжести COVID-19 между группами пациентов с разным ИМТ. Тем не менее, в литературе представлены крупные исследования, в которых ожирение 3 степени (ИМТ > 40 кг/м²) признано самостоятельным фактором риска тяжелого COVID-19 у молодых больных [171]. В то время как, для возрастных пациентов при отдельном рассмотрении, ожирение как фактор риска имеет либо меньшую силу, либо не значим вовсе [172].

В настоящем диссертационном исследовании также были изучены особенности течения коронавирусной инфекции у пациентов с нормальной и повышенной сосудистой жесткостью. При отсутствии достоверных различий в степени тяжести коронавирусной пневмонии по данным МСКТ ОГК, пациенты с индексом $SAVI \geq 9$ отличались большей гипоксемией и закономерно чаще

нуждались в респираторной поддержке. Жесткость сосудистой стенки напрямую коррелирует с повреждением и тромбогенной дисфункцией эндотелия, в том числе микроциркуляторного русла легких. В подтверждение тому многочисленные патологоанатомические исследования умерших от COVID-19 пациентов показали наличие микротромбов в легочных сосудах, что и служило причиной развития ОРДС у этих больных [173]. Тромботическая дисфункция эндотелия совместно с вирус-индуцированным системным эндотелиальным воспалением приводят к увеличению сосудистой проницаемости, альвеолярному отеку и диффузному альвеолярному повреждению. Закономерными последствиями данных нарушений являются изменение вентиляционно-перфузионного соотношения, увеличение «мертвого» пространства легких, гипоксическая вазоконстрикция и как следствие – тотальная гипоксемия и ишемическое повреждение органов [174,175].

Небольшой размер и отсутствие достаточного числа больных с тяжелой КТ-степенью повреждения легких, вероятно, не позволили нам получить статистически значимых отличий по другим критериям тяжести COVID-19 у пациентов с различной сосудистой жесткостью. Однако по данным мировой литературы роль сосудистой жесткости как фактора риска тяжелого течения COVID-19 активно обсуждается. В многоцентровом ретроспективном исследовании Rodilla E. и соавт., проанализировавших данные 12 170 пациентов с коронавирусной инфекцией, была продемонстрирована независимая прогностическая значимость сосудистой жесткости в отношении внутригоспитальной смертности (ОШ=1.27, P=0.0001) [176]. Подобным образом, S. Schnaubelt и соавт. в своем исследовании отметили более высокие показатели СПВ у умерших от COVID-19 пациентов в сравнении с выжившими, а также наличие прямой связи между сосудистой жесткостью и длительностью стационарного лечения [177].

Повреждение сосудистой стенки, неразрывно связанное с ее ремоделированием, предполагает одновременное существование воспалительных изменений в ней. Принимая во внимание тропность SARS-CoV-2 к эндотелию и

основополагающую роль эндотелиита в патогенезе данной инфекции, ожидаемой является большая подверженность пациентов с исходной эндотелиальной дисфункцией тяжелому течению COVID-19. Жесткость сосудистой стенки может являться тем промежуточным патогенетическим звеном, определяющим группы риска неблагоприятных исходов инфекции COVID-19: пожилой возраст, пациенты, имеющие кардиоваскулярную патологию, СД 2 типа [178].

Принципиально важно отметить, что сосудистая жесткость не только самостоятельно влияет на тяжесть течения коронавирусной инфекции, но и может являться последствием SARS-CoV-2-ассоциированного эндотелиального повреждения. При изучении факторов, связанных с наличием повышенной сосудистой жесткости у больных с COVID-19, нами была предпринята попытка установления взаимосвязи между значениями $CAVI \geq 9$ и СРБ, степенью легочного повреждения и дыхательной недостаточности, характеризующими тяжесть течения коронавирусной инфекции. Однако при проведении регрессионного анализа подобных связей мы не получили, что в первую очередь объясняется одномоментным характером нашего исследования, не учитывающим риск отсроченного влияния коронавирусной инфекции. В тоже время в небольшом исследовании Ratchford S.M. и соавт. даже у молодых пациентов спустя 3-4 недели после положительного результата ПЦР-тестирования на COVID-19 отмечались более высокие показатели каротидно-фemorальной СПВ в сравнении с группой здоровых добровольцев сопоставимого возраста [179]. В исследовании COSEVAST, в которое тщательно образом были отобраны 64 пациента с COVID-19 без хронических заболеваний, было отчетливо продемонстрировано увеличение СПВ пропорционально тяжести течения коронавирусной инфекции. Авторами данного исследования утверждается также, что больные с тяжело протекающим COVID-19 имеют значения СПВ даже большие, чем пациенты, длительно страдающие СД 2 типа или ИБС [180]. О более высоких показателях артериальной ригидности свидетельствует и исследование Audin E. и соавт., в котором проводился сравнительный анализ значений индекса $CAVI$ у пациентов с COVID-19 и группой сопоставимых по возрасту и коморбидной патологии

здоровых добровольцев. Авторами были отмечены значимо более высокие показатели индекса CAVI в группе больных коронавирусной инфекцией, причем степень жесткости сосудов коррелировала с тяжестью течения данной инфекции [181]. В отечественном исследовании Авдеевой И.В. и соавт. также получены доказательства взаимосвязи инфекции COVID-19 и раннего сосудистого старения. У лиц, перенесших коронавирусную инфекцию не более 3-х месяцев назад, авторами были отмечены достоверно более высокие показатели толщины КИМ, каротидно-фemorальной СПВ и индекса CAVI при сравнении с лицами, не имевшими в анамнезе инфекции COVID-19 [182].

Деструктивный потенциал вируса SARS-CoV-2 в отношении сосудистого эндотелия и развития сосудистой жесткости реализуется с помощью различных патогенетических механизмов. К таковым относят прямое цитопатическое действие вируса, связанное с наличием АПФ2 рецепторов на поверхности эндотелия и приводящее к потенцированию эффектов АГ II. Немаловажное значение имеет опосредованное цитокинами повреждение эндотелия, приводящее к его воспалению, отеку, снижению биодоступности оксида азота и активации синтеза матриксных металлопротеиназ. Последнее в совокупности с оксидативным стрессом инициирует структурно-функциональную перестройку сосудистого русла, приводящую к повышению артериальной ригидности у больных, перенесших COVID-19 [177,178].

Учитывая непредсказуемое течение новой коронавирусной инфекции и необходимость в своевременной безошибочной маршрутизации больных, назначении той или иной патогенетической терапии, актуальным является поиск маркеров – предикторов неблагоприятных исходов данной инфекции. В качестве лабораторных маркеров, сопряженных с тяжелым течением инфекции COVID-19, по данным ряда зарубежных метаанализов традиционно признаются высокий уровень ИЛ-6, СРБ, прокальцитонина, Д-димера, ЛДГ, ферритина, АСТ, КФК и другие [7,183]. Во многом схожие данные представляют и российские исследователи, демонстрируя в качестве независимых предикторов госпитализации в отделения интенсивной терапии количество нейтрофилов,

количество тромбоцитов, уровень глюкозы, СРБ и SpO₂ [184]. Нами были получены корреляционные связи таких гематологических индексов, как соотношение Н/Л, Т/Л, Л/СРБ, с клинико-лабораторными параметрами тяжести COVID-19, а также процентным показателем поражения легких по данным МСКТ ОГК. Особо хочется отметить, что показатели Н/Л и Л/СРБ у обследованных нами больных являлись предикторами развития цитокинового шторма.

Полученные результаты представляются весьма важными для практического здравоохранения, исходя из доступности и простоты расчета данных индексов, что побуждает многих исследователей к их изучению. В работе Cheng В. и соавт., в частности, было продемонстрировано, что значение Н/Л более 3,19 с чувствительностью 78,2% и специфичностью 73,9% имеет прогностическую ценность в отношении смертности пациентов с инфекцией COVID-19 [185]. Кузник Б.И. и соавт. аналогичным образом характеризуют соотношение Н/Л как один из самых точных предикторов выживаемости и смертности у пациентов с коронавирусной инфекцией, демонстрируя увеличение его диагностической точности по истечении времени от начала заболевания [186]. Преимуществом нашего исследования является определение более низкого порогового значения индекса Н/Л для прогнозирования развития цитокинового шторма, что оставляет возможность для активных терапевтических вмешательств.

Данные метаанализа Lagunas-Rangel F.A. и соавт. свидетельствуют о значимо более низком значении Л/СРБ у пациентов с тяжелой формой инфекции COVID-19, чем у пациентов со средней и легкой степенью тяжести [187]. Отечественными исследователями Петелиной Т.И. и соавт. было также показано, что снижение данного индекса менее 0,6 увеличивает вероятность поражения легочной ткани в 5,9 раз [188]. В отношении индекса Т/Л в ряде зарубежных метаанализов сходным образом продемонстрированы его достоверно большие значения у умерших от COVID-19 пациентов и наличие прямой корреляции с тяжестью болезни [189]. Suliman L. и соавт. также выявили значимую взаимосвязь индекса Т/Л с особенностями легочного поражения по данным МСКТ ОГК, отметили увеличение его значений у пациентов, подлежащих интубации [190].

При изучении концентрации резистина в группах пациентов с разной КТ степенью поражения легких, мы отметили достоверно большие его значения у больных с тяжелой COVID-19 – ассоциированной пневмонией, а также взаимосвязь с клинико-лабораторными и рентгенологическими характеристиками тяжести данной инфекции. Полученные нами результаты согласуются с данными мировой литературы. В исследовании Ebihara T. и соавт. демонстрируется, что пациенты с COVID-19 отличаются повышенными значениями резистина в крови по сравнению со здоровыми людьми. Кроме того, авторами отмечена ассоциация данного адипоцитокина с тяжестью заболевания и достоверно более высокие его значения в крови умерших от COVID-19 больных [191]. В работе Perrihan C. и соавт. получена взаимосвязь резистина с необходимостью ИВЛ независимо от наличия ожирения у пациентов, а также корреляция с рентгенологическими признаками тяжести коронавирусной пневмонии, выраженностью дыхательной недостаточности и сохранением симптомов постинфекционной астении [192]. Выявленная в нашем исследовании связь резистина с остаточным процентом легочного поражения на момент выписки пациентов, несомненно, усиливает прогностическое значение данного маркера.

Роль резистина в патогенезе COVID-19 объясняется воспалительным его происхождением – преимущественным синтезом в макрофагах, стимулируемых различными цитокинами. Кроме того, непосредственно резистин вызывает повышенную выработку провоспалительных медиаторов (ИЛ-6, ИЛ-1, MCP-1 и других) и молекул адгезии (VCAM-1 и ICAM-1), замыкая порочный круг системного гипервоспаления и повреждения эндотелия, характеризующих тяжелое течение COVID-19 [191].

Анализируя плазменные концентрации sVCAM-1 у больных с коронавирусной инфекцией, мы отметили достоверное увеличение данной молекулы пропорционально степени поражения легочной ткани и значимую ее взаимосвязь с показателями тяжести COVID-19. Выявленные нами закономерности перекликаются с данными мировых исследований. M. Tong и соавт. показали значимо более высокий уровень sVCAM-1 у пациентов с COVID-19 по сравнению

с группой здоровых добровольцев, а также увеличение данного сосудистого маркера по мере нарастания тяжести заболевания и, наоборот, снижение при выздоровлении [193]. В подтверждение тому, Lampsas S. и соавт. выявили достоверное различие между содержанием sVCAM-1 у больных в критическом состоянии и стабильными пациентами с коронавирусной инфекцией при проведении метаанализа [194]. De Raffe M. и соавт. в пилотном исследовании продемонстрировали независимую ассоциацию sVCAM-1 с наличием летального исхода COVID-19 при многофакторном регрессионном анализе (ОШ=2.80; ДИ 1.35-5.78) [195].

В большинстве исследований по изучаемой тематике оцениваются стандартные критерии тяжести коронавирусной инфекции: потребность в ИВЛ, перевод в ОРИТ и летальный исход. В нашей диссертационной работе были представлены данные о возможности использования плазменной концентрации sVCAM-1 как предиктора развития цитокинового шторма, отрицательной КТ-динамики, необходимости лечения высокими дозами ГКС и ГИБП. Полученные результаты расширяют диагностические возможности и перспективы мониторинга концентрации данной молекулы в крови у пациентов с COVID-19. Поскольку sVCAM-1 обоснованно считается маркером воспалительной активации эндотелия, результаты нашей работы вносят свой вклад в обоснование теории о ключевой роли дисфункции эндотелия в патогенезе новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Одной из задач нашего исследования являлось изучение особенностей сердечно-сосудистого ремоделирования, возможных маркеров данных изменений и взаимосвязь их с тяжестью течения COVID-19 у пациентов различной массы тела. Ранее нами были представлены результаты собственного исследования и данные литературы, свидетельствующие о неблагоприятном влиянии сосудистой жесткости на особенности течения коронавирусной инфекции. В связи с этим актуальной задачей является и изучение факторов, связанных с наличием жесткости сосудистой стенки.

Анализируя показатели сосудистой жесткости у больных с разным ИМТ, мы отметили, что наибольшее количество пациентов со значениями $CAVI \geq 9$ было среди пациентов с нормальным ИМТ и пациентов с ожирением по сравнению с пациентами, имеющими избыточный вес. При условии отсутствия значимых различий в показателях воспаления и тяжести пневмонии COVID-19, наибольшее количество больных с повышенной сосудистой жесткостью в группе пациентов с нормальной массой тела, на наш взгляд, объяснимо более возрастным составом данной группы: средний возраст пациентов в 1 группе составил $65,1 \pm 17,1$ лет, в то время как в группах 2 и 3 - $60,3 \pm 14,3$ лет и $62,9 \pm 11,2$ лет соответственно, что при межгрупповом сравнении, однако, имело уровень статистической тенденции.

Исследуя взаимосвязь возраста и артериальной жесткости, с помощью регрессионного анализа нами было продемонстрировано, что увеличение возраста на единицу повышает вероятность наличия жесткости сосудистой стенки в 1,17 раз. Действительно, сосудистое старение является неотъемлемым процессом естественного старения человека [196]. В крупном японском исследовании Namekata Т. и соавт., в котором участвовало 5969 человек без ССЗ, аналогично было продемонстрировано наличие прямой взаимосвязи между индексом $CAVI$ и возрастом. Схожие данные получены и при обследовании различных возрастных групп российской популяции [73].

Преобладание пациентов с $CAVI \geq 9$ в группе больных с ожирением по сравнению с группой пациентов, имеющих ИМТ, вероятно обусловлено наличием больных с СД 2 типа в этой группе, более высокой степенью АГ, а также более выраженным негативным влиянием жировой ткани на сосудистую жесткость по мере увеличения ИМТ. Однако при сопоставлении групп пациентов с нормальными и повышенными значениями индекса $CAVI$ достоверной разницы по ИМТ мы не обнаружено. Следует признать небольшую мощность нашего исследования в виде наличия пациентов в основном с первой степенью ожирения, что, возможно, не позволило получить нам значимых различий. Однако неоднозначные результаты по данному вопросу представлены и в мировой литературе.

Согласно данным мета-анализа Li P. и соавт. у пациентов с ИМТ ≥ 30 кг/м², не имеющих ССЗ и СД 2 типа, были отмечены более высокие значения СПВ, характеризующие сосудистую жесткость, чем в группе здоровых добровольцев с нормальной массой тела [197]. В крупномасштабном японском исследовании Nagayama D. и соавт., в которое были включены почти 23 тыс. здоровых добровольцев, напротив, была выявлена обратная корреляция индекса САVI с ИМТ [198]. Прямая взаимосвязь индекса САVI и ожирения, сочетающегося с другими компонентами метаболического синдрома, была продемонстрирована в исследовании Gomez-Sanchez L. [199].

Разнонаправленные результаты приведенных исследований, оценивающих взаимосвязь ожирения с сосудистой жесткостью, в первую очередь объясняются различиями в наборе сопутствующих метаболических факторов риска. Наглядным подтверждением тому является исследование Tang B. и соавт., посвященное оценке сосудистой жесткости с помощью СПВ у 578 практически здоровых участников, из которых 49,8% имели ожирение или избыточную массу тела. При однофакторном анализе исследователями была отмечена прямая взаимосвязь ИМТ с СПВ, однако при проведении анализа с поправкой на возраст, пол, среднее АД, уровень глюкозы и липидов, значения сосудистой жесткости имели обратную ассоциацию с ИМТ. В качестве одного из объяснений данного феномена авторы приводят существование «парадокса ожирения» в отношении артериальной ригидности [200]. Действительно, жировой ткани в целом и периваскулярной в том числе, присуще вазопротективное действие в виде синтеза различных вазорелаксирующих соединений [201].

С другой стороны, характер взаимосвязи ожирения и эластичности сосудов во многом зависит от различных подходов к диагностике ожирения, неодинаково учитывающих соотношение висцеральной и подкожной жировой ткани. Подтверждение данной точки зрения было получено в работе Park H.E. и соавт., в которой с помощью МСКТ отдельно были изучены различные компартменты (клетчаточные пространства) жировой ткани. Значимая корреляционная взаимосвязь индекса САVI была отмечена именно с абдоминальной висцеральной

и особенно эпикардальной жировой тканью. В отношении общего количества жировой ткани, учитывающего подкожную его часть, таких взаимосвязей не наблюдалось [202]. Таким образом, влияние ожирения на ускоренное сосудистое старение неоспоримо, однако для выявления данной закономерности необходимы показатели, учитывающие именно висцеральный тип его распределения, что не позволяет сделать традиционно используемый ИМТ.

Традиционно артериальная гипертензия рассматривается как один из главных факторов риска развития сосудистой жесткости и сосудистого старения, особенно в сочетании с СД 2 типа. В пользу данной взаимосвязи свидетельствуют результаты исследования Wang H. и соавт., в котором были получены достоверно большие значения индекса CAVI у пациентов с АГ, чем у нормотензивных лиц, а при сочетании АГ с СД 2 типа – уровень CAVI превосходил значения, полученные у пациентов с АГ. Кроме того, была выявлена прямая корреляционная взаимосвязь индекса CAVI как с систолическим, диастолическим, так и пульсовым давлением [203].

Основными патогенетическими механизмами развития артериальной жесткости при АГ являются процессы как атеросклероза, так и артериосклероза, неразрывно связанные с гемодинамическим повреждением сосудистой стенки [73]. Взаимосвязь данных патологических состояний была показана нами и у больных с коронавирусной инфекцией.

При изучении концентрации резистина в исследуемых группах нами были получены данные, свидетельствующие о независимой от ИМТ и наличия СД 2 типа взаимосвязи данного адипоцитокина с повышенными значениями сосудистой жесткости. Учитывая воспалительное происхождение резистина, анализ его взаимосвязи с наличием повышенных значений индекса CAVI был проведен с поправкой на уровень СРБ, абсолютное число нейтрофилов и объем поражения легочной ткани у больных с коронавирусной пневмонией.

В настоящее время резистин активно исследуется как маркер сосудистой жесткости в различных популяциях пациентов. Yang J. и соавт. при обследовании пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией установили связь

концентрации резистина с повышенными значениями СПВ по данным многофакторного регрессионного анализа [204]. Norman G. и соавт. в крупном исследовании, проведенном среди 683 пациентов преимущественно с ожирением, также продемонстрировали взаимосвязь концентрации резистина с увеличением аортальной СПВ независимо от ИМТ, индекса инсулинорезистентности HOMA-IR, СРБ и уровня АД. Последнее дало возможность авторам предполагать непосредственное участие резистина в развитии сосудистой жесткости и, следовательно, ССЗ [205]. Подобные результаты, а именно наличие корреляционной связи концентрации резистина со СПВ в аорте, отмечены и отечественными учеными при обследовании лиц молодого возраста без ожирения [206]. Преимуществом нашего исследования по изучению роли резистина в развитии ремоделирования сосудов является использование более информативного показателя – индекса САVI, отражающего истинную сосудистую жесткость независимо от влияния АД. Демонстрирующие диагностическую ценность резистина вне зависимости от ИМТ результаты собственного исследования и данные литературы объяснимы синтезом данного адипоцитокина преимущественно в висцеральной жировой ткани с большим скоплением клеток макрофагальной системы, что невозможно учесть при подсчете ИМТ.

Многие ученые сходятся во мнении, что резистин стоит рассматривать как маркер и одновременно этиологический фактор сосудистых заболеваний [207]. Существует несколько различных механизмов, объясняющих взаимосвязь данного адипоцитокина с ремоделированием сосудов. Резистин способствует развитию эндотелиальной дисфункции, повышая синтез эндотелина-1 и снижая продукцию оксида азота [46]. Кроме того, резистин усиливает образование множества провоспалительных цитокинов (MCP-1, ФНО-альфа, ИЛ-6 и др.) и молекул адгезии (VCAM-1) [208]. Наличие прямой взаимосвязи между концентрацией резистина и sVCAM-1 нами также было продемонстрировано у пациентов с ожирением. Перечисленные изменения приводят к воспалению сосудистой стенки, нарушению барьерных ее свойств, ведущих к повышенной проницаемости сосудов и прогрессированию атеросклеротического поражения.

Последнему способствует и участие резистина в развитии атерогенной дислипидемии. Непосредственная роль данного адипоцитокина в процессах атеросклероза и сосудистой жесткости заключается в стимулировании пролиферации гладкомышечных клеток сосудов и активации системы матриксных металлопротеиназ, вызывающих фиброзные изменения сосудистой стенки [207,209].

Ремоделирование сосудов тесно взаимосвязано с ремоделированием миокарда, что в зарубежной литературе также обозначается термином *ventricular-vascular coupling* (сердечно-сосудистое сопряжение)[210]. Данная закономерность отмечена и в проведенном нами исследовании в виде полученной при регрессионном анализе достоверной связи индекса CAVI с наличием ГЛЖ и ДД. Более весомые результаты приводятся в исследовании Reykjavik Study, в котором с помощью различных режимов МРТ были изучены параметры жесткости аорты и массы ЛЖ у 347 пациентов пожилого и старческого возраста. При регрессионном анализе, проведенном с поправкой на возраст, пол, антропометрические характеристики, уровень АД и другие сердечно-сосудистые факторы риска, повышенная аортальная жесткость была значимо ассоциирована с большей массой ЛЖ [211]. Патогенетическим обоснованием тому является увеличение постнагрузки на ЛЖ, что и приводит к компенсаторному развитию ГЛЖ, а также нарушению его релаксации.

Учитывая тесную взаимосвязь состояния сосудистой стенки и сердца, в круг задач нашего исследования входило также изучение особенностей ремоделирования миокарда по данным ЭХОКГ у пациентов с различной массой тела. При сравнительном анализе нами было установлено, что пациенты с ожирением отличаются большими объемными параметрами камер сердца (ЛЖ, ЛП) и чаще имеют ГЛЖ, чем пациенты с нормальной или избыточной массой тела. По данным литературы схожие результаты получены и при обследовании указанных групп пациентов с помощью радионуклидной равновесной вентрикулографии [212]. Выявленные изменения объема и толщины камер сердца имеют тенденцию к прогрессированию со временем, что продемонстрировано в

исследовании Litwin S. и соавт. Данные ученые показали достоверное увеличение КДО ЛЖ, объема ЛП, массы миокарда ЛЖ по данным ЭХОКГ в течение 11-летнего периода наблюдения за пациентами с тяжелым ожирением [213].

В исследовании Max J.P. van Hout и соавт. проводилась оценка влияния различных жировых депо на геометрические показатели и функцию ЛЖ при проведении МРТ сердца. При обследовании 4590 пациентов, среди которых 42,7% имели избыточную массу тела и 16,6% ожирение, авторами была отмечена ассоциация висцерального ожирения с меньшим КДО ЛЖ и более низкой ФВ ЛЖ. Общее ожирение, наоборот, сопряжено с большим КДО ЛЖ и минутным объемом сердца. Результаты данного исследования демонстрируют неодинаковое влияние подкожного и висцерального типа распределения жировой ткани на морфологию и функцию сердца [214].

Увеличение объемных показателей сердца является закономерным результатом гемодинамической перегрузки вследствие накопления жировой ткани, отличающейся обильным кровоснабжением. Возникающее за счет этого расширение общего объема сосудистой сети приводит к возрастанию ОЦК, увеличению преднагрузки на миокард и, следовательно, к адаптивному расширению и утолщению камер сердца [60].

Рассматривая гипертрофию миокарда как проявление ремоделирования сердца, стоит отметить все же большее влияние АГ на ее развитие. В связи с этим, мы сфокусировала внимание на изучении биомаркеров ГЛЖ именно у пациентов, страдающих АГ. С помощью проведенных регрессионного и ROC-анализа нам удалось установить, что концентрация резистина в плазме крови более 7,37 нг/мл связана с наличием ГЛЖ в отдельно взятой группе пациентов с АГ. Особо следует отметить тот факт, что выявленная взаимосвязь была независимой от ИМТ, СД 2 типа, а также показателей, характеризующих уровень воспаления (СРБ, количество нейтрофилов) и тяжесть коронавирусной пневмонии (процент поражения легких по данным МСКТ ОГК).

По данным мировой литературы можно отметить, что взаимосвязь резистина с наличием гипертрофии миокарда активно изучается, и не только у пациентов с

АГ. В работе Norman G. и соавт. при обследовании 739 пациентов, среди которых 45,3% имели АГ, концентрация резистина в плазме крови была взаимосвязана с ИММЛЖ и ГЛЖ независимо от ИМТ, уровня АД, индекса инсулинорезистентности НОМА-IR и СРБ [215]. В другом своем исследовании этим авторам удалось продемонстрировать независимость связи резистина с ГЛЖ не только от вышеуказанных факторов, но и от жесткости аорты и СКФ, изолированное влияние которых на развитие ГЛЖ известно [210]. В крупном многонациональном исследовании MESA, включавшем 1464 участника без установленных ССЗ, но имеющих ожирение, среди ряда изучаемых в этом исследовании адипоцитокинов резистин оказался наиболее значимым и достоверным во взаимосвязи с наличием ГЛЖ (ОШ 2,64; 95%ДИ 1,4-2,5) [52, 216].

В основе патогенетической связи резистина с гипертрофией ЛЖ лежит прямое его воздействие на миокард. Среди возможных эффектов резистина рассматриваются: увеличение количества внеклеточного матрикса, реализуемое за счет активации локального воспаления и системы матриксных металлопротеиназ, эндотелиальная дисфункция, провоцируемая увеличением синтеза молекул адгезии (VCAM-1 и др.), оксидативный стресс, нарушение транспорта глюкозы в кардиомиоцитах. Однако все эти эффекты резистина в основном были продемонстрированы у животных [209, 217].

Прогрессирование ГЛЖ создает предпосылки для развития в дальнейшем рестриктивных изменений миокарда и ДД. Указанные нарушения часто наблюдаются у пациентов с ожирением, особенно при наличии СД 2 типа. О возможном участии резистина и в данных патологических процессах может свидетельствовать полученная нами отрицательная корреляционная связь концентрации данного адипоцитокина с КДР ЛЖ и КДО ЛЖ у больных с ожирением. Об аналогичных и более значимых результатах сообщили в своей работе Ministrini S. и соавт.: при обследовании 492 пациентов, имеющих СД 2 типа и ожирение, концентрация резистина в сыворотке крови отрицательно коррелировала с объемом и диаметром ЛЖ, измеренными при помощи ЭХОКГ.

Об ассоциации резистина с рестриктивным типом ремоделирования миокарда свидетельствовала также его прямая взаимосвязь с показателем диастолической дисфункции E/e' [218].

В исследованиях Norman G. и соавт. отмечена прямая корреляционная взаимосвязь резистина не просто с ИММЛЖ, но и отдельно с таким показателем, как неадекватная масса миокарда ЛЖ. Указанный математический параметр, вычисляемый на основании данных ЭХОКГ, отражает не задействованную в сократительной деятельности массу миокарда. Последнее может быть причиной не только диастолических, но и систолических нарушений, связанных с высоким уровнем резистина [215]. В своей работе мы получили противоположную зависимость между концентрацией резистина и ФВ ЛЖ по данным корреляционного анализа, но важно отметить, что все обследуемые нами пациенты имели сохранную ФВ. Аналогичная корреляционная взаимосвязь получена и в ранее упомянутом исследовании MESA [216]. В исследовании Health ABC, проведенном среди 2902 пациентов преимущественно с избыточным весом в возрасте 70–79 лет, концентрация резистина была достоверно и сопоставимо ассоциирована как с риском возникновения ХСН с сохранной, так и со сниженной ФВ за период наблюдения 9,4 лет (ОШ составляло 1.42, 95%ДИ 1.27 - 1.58 и 1.35, 95%ДИ 1.20 - 1.53 соответственно) [219]. Напротив, в исследовании MESA, посвященном изучению роли резистина в возникновении ХСН и сердечного фиброза, концентрация данного маркера являлась более значимым предиктором возникновения ХСН со сниженной ФВ за 10-летний период наблюдения. Полученная взаимосвязь являлась независимой от ИМТ, наличия СД 2 типа и АГ, а также липидного профиля пациентов [220].

Таким образом, резистин является потенциальным патогенетическим звеном в развитии сосудистой жесткости, гипертрофии миокарда и, возможно, в последующем – становлении сердечной дисфункции. Все указанные процессы сердечно-сосудистого ремоделирования имеют особое значение у пациентов, страдающих ожирением, как переходное состояние к развитию манифестных ССЗ. В период пандемии COVID-19, угрожаемой в первую очередь упомянутым

больным с коморбидной патологией, изучение концентрации резистина ценно не только как маркера ремоделирования сердца и сосудов, но и в контексте прогнозирования тяжелого течения данной инфекции.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с COVID-19 обнаружены достоверные корреляционные связи таких гематологических индексов, как нейтрофилы/лимфоциты (Н/Л), тромбоциты/лимфоциты (Т/Л), лимфоциты/СРБ (Л/СРБ) с выраженностью гипоксемии, значениями маркеров системного воспаления, а также объемом поражения легочной ткани, в том числе остаточным при выписке. Значения Н/Л более 2,53 (ОШ 9,82; 95%ДИ 3,62-26,6) и Л/СРБ менее 0,043 (ОШ 19,4; 95% ДИ 6,23-60,3) являются независимыми предикторами развития цитокинового шторма у пациентов с COVID-19.
2. Уровень маркера эндотелиальной дисфункции sVCAM-1 в плазме крови у больных с коронавирусной инфекцией коррелирует с клиническими (SpO_2 , $r=-0,39$; длительность госпитализации, $r=0,24$), лабораторными (СРБ, $r=0,25$; ферритин, $r=0,38$; ЛДГ, $r=0,52$) и инструментальными (%КТ поражения легких при поступлении и остаточный % поражения при выписке, $r=0,41$ и $r=0,35$) характеристиками тяжести COVID-19. Плазменная концентрация sVCAM-1 является независимым предиктором развития цитокинового шторма, необходимости кислородной поддержки, применения ГИБП и терапии высокими дозами ГКС.
3. Концентрация sVCAM-1 в плазме крови более 237,6 нг/мл увеличивает вероятность развития отрицательной КТ-динамики у пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 в 6,45 раз (ОШ 6,45; 95%ДИ 1,19-34,78; $p=0,03$) независимо от сопутствующей патологии, маркеров воспаления и объема поражения легочной ткани при поступлении.
4. Пациенты с индексом CAVI ≥ 9 отличаются более выраженной гипоксемией по данным пульсоксиметрии и чаще нуждаются в респираторной поддержке в сравнении с пациентами, имеющими нормальные значения сосудистой жесткости.
5. Концентрация резистина в плазме крови является независимым маркером как сосудистой жесткости у пациентов с разным ИМТ (ОШ 1,62; 95%ДИ=1,13-2,31, $p=0,008$), так и наличия ГЛЖ у пациентов с АГ (ОШ 1,66; 95%ДИ 1,05- 2,62,

$p=0,03$), достоверно связанным с клиническими, лабораторными и инструментальными признаками неблагоприятного течения COVID-19.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Расчет гематологических индексов (Н/Л, Т/Л, Л/СРБ), а также определение плазменной концентрации маркера дисфункции эндотелия sVCAM-1 рекомендуется для комплексной оценки тяжести течения COVID-19 и прогнозирования развития цитокинового шторма.
2. Раннее определение sVCAM-1 в плазме крови у пациентов с новой коронавирусной инфекцией позволяет прогнозировать вероятность развития в последующем отрицательной КТ-динамики в виде увеличения объема поражения легочной ткани.
3. Определение плазменной концентрации резистина может быть рекомендовано с целью комплексной диагностики жесткости сосудов независимо от ИМТ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

CAVI — Cardio-ankle vascular index (сердечно-лодыжечный сосудистый индекс)

NO — оксид азота

sVCAM-1 — soluble vascular cell adhesion molecule 1

VCAM-1 — vascular cell adhesion molecule 1

АГ — артериальная гипертензия

АГ II — ангиотензин II

АД — артериальное давление

АЛТ — аланинаминотрансфераза

АПФ-2 — ангиотензинпревращающий фермент 2 типа

АСТ — аспартатаминотрансфераза

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения

ГИБП — генно-инженерные биологические препараты

ГКС — глюкокортикостероиды

ГЛГ — гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз

ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка

ДАД — диастолическое артериальное давление

ДД — диастолическая дисфункция

ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка

ИБС — ишемическая болезнь сердца

ИВЛ — искусственная вентиляция легких

ИЗМТ — избыточная масса тела

ИМ — инфаркт миокарда

ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка

ИМТ — индекс массы тела

КДО — конечно-диастолический объем

КДР — конечно-диастолический размер

КИМ — комплекс интима-медиа

КСО — конечно-систолический объем

КСР — конечно-систолический размер

кфСПВ — каротидно-феморальная скорость пульсовой волны

Л/СРБ—отношение абсолютного количества лимфоцитов к уровню С-реактивного белка

ЛДГ — лактатдегидрогеназа

ЛЖ — левый желудочек

ЛП — левое предсердие

ЛПВП — липопротеины высокой плотности

ЛПИ— лодыжечно-плечевой индекс

ЛПНП — липопротеиды низкой плотности

МЖП — межжелудочковая перегородка

МСКТ ОГК—мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки

Н/Л — отношение абсолютного количества нейтрофилов к абсолютному числу лимфоцитов

НМТ — нормальная масса тела

ОКС — острый коронарный синдром

ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения

ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром

ОРИТ — отделения реанимации и интенсивной терапии

ОЦК — объем циркулирующей крови

ПЖ — правый желудочек

ПП — правое предсердие

ПЦР — полимеразная цепная реакция

РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система

САД — систолическое артериальное давление

САМ — синдром активации макрофагов

СД 2 типа — сахарный диабет 2 типа

СДЛА — систолическое давление в легочной артерии

СКФ — скорость клубочковой фильтрации

СПВ — скорость пульсовой волны

СРБ — С-реактивный белок

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

ССО — сердечно-сосудистые осложнения

ССР — сердечно-сосудистый риск

ССС — сердечно-сосудистая система

Т/Л — отношение абсолютного количества тромбоцитов к абсолютному числу лимфоцитов

ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии

УЗДГ БЦА — ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий

ФВ — фракция выброса

ФП — фибрилляция предсердий

ХБП — хроническая болезнь почек

ХСН — хроническая сердечная недостаточность

ЦВБ — цереброваскулярная болезнь

ЧДД — частота дыхательных движений

ЭЖТ — эпикардальная жировая ткань

ЭКГ — электрокардиография

ЭХОКГ — эхокардиография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (национальные клинические рекомендации) / Е.В. Шляхто, С.В. Недогода, А.О. Конради [и др] // Российское кардиологическое общество. Российское научное медицинское общество терапевтов. Антигипертензивная лига. Ассоциация клинических фармакологов. – 2017. URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenie_klin_rek_proekt (дата обращения 10 июня 2021).
2. Obesity and Cardiac Remodeling in Adults: Mechanisms and Clinical Implications / M.A. Alpert, K. Karthikeyan, O. Abdullah, R. Ghadban // Progress in Cardiovascular Diseases. – 2018. - Vol. 61. - №2. - P. 114–123.
3. Карпушев, А.В. Роль адипокинов в регуляции функции сердечно-сосудистой системы / А.В. Карпушев, В.Б. Михайлова // Артериальная гипертензия. – 2019. – Т. 25. - № 5. – С. 448–459.
4. From Influenza Virus to Novel Corona Virus (SARS-CoV-2) – The Contribution of Obesity / I. Bhattacharya, C. Ghayor, A.P. Dominguez, F.E. Weber // Frontiers in Endocrinology. – 2020. – Vol. 11. – P. 1-9.
5. Романов, Ю.А. SARS-CoV-2, COVID-19 и сердечно-сосудистые осложнения: взгляд с позиции сосудистого эндотелия / Ю.А. Романов // Кардиологический вестник. – 2022. – Т. 17. - № 1. – С. 21-28.
6. Predictive Biomarkers of COVID-19 Severity in SARS-CoV-2 Infected Patients with Obesity and Metabolic Syndrome / C. Perpiñan, L. Bertran, X. Terra [et al.] // Journal of Personalized Medicine. – 2021. - Vol. 11. - № 3. – P. 1-15.
7. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis / P. Malik, U. Patel, D. Mehta [et al.] // BMJ Evidence-Based Medicine. – 2020. - Vol. 0. – P. 1-12.
8. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression / G. Ponti, M. Maccaferri, C. Ruini [et al.] // Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences. – 2020. - Vol. 57. - № 6. – P. 389–399.

9. WHO. Obesity and overweight. Report of a WHO Consultation on Obesity / WHO // Technical report Series. – 2016. URL: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/obesity-and-overweight> (дата обращения 16.08.2022). Доступна на WHO.
10. Blüher, M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis / M. Blüher // Nature Reviews Endocrinology. - 2019. - Vol. 15. - № 5. - P. 288–298.
11. Распространенность абдоминального ожирения в субъектах Российской Федерации и его связь с социально - экономическим статусом, результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ - РФ / Ю.В. Жернакова, Е.А. Железнова, И.Е. Чазова [и др.] // Терапевтический архив. - 2018. - №10. - С.14-22.
12. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: A systematic review and meta-analysis / D.P. Guh, W. Zhang, N. Bansback [et al.] // BMC Public Health. – 2009. – Vol. 9. – № 1. – P. 9–88.
13. Jordan, J. Cardiometabolic crosstalk in obesity-associated arterial hypertension / J. Jordan, A.L. Birkenfeld // Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders. - 2016. - Vol. 17. - №1. - P.19–28.
14. Obesity and Coronary Heart Disease: Epidemiology, Pathology, and Coronary Artery Imaging / N. Katta, T. Loethen, C. J. Lavie, M. A. Alpert // Current Problems in Cardiology. - 2021. - Vol. 46. - № 3. - P.1-26.
15. The Impact of Obesity on the Cardiovascular System / I. Csige, D. Ujvárosy, Z. Szabó [et al.] // Journal of diabetes research. – 2018. – Vol. 2018. – P. 1-12.
16. Obesity and age of first non-ST-segment elevation myocardial infarction / M.C. Madala, B.A. Franklin, A.Y. Chen [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2008. - Vol. 52. - № 12. - P.979-985.
17. Association Between Obesity and Cardiovascular Outcomes: Updated Evidence from Meta-analysis Studies / A.K. Dwivedi, P. Dubey, D.P. Cistola, S.Y. Reddy // Current cardiology reports. – 2020. - Vol. 22. - № 4. - P.1-19.
18. Obesity and the risk of heart failure / S. Kenchaiah, J.C. Evans, D. Levy [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2002. - Vol. 347. - № 5. - P.305-313.

19. Trajectories of Cardiovascular Risk Factors and Incidence of Atrial Fibrillation Over a 25-Year Follow-Up: The ARIC Study (Atherosclerosis Risk in Communities) / F.L. Norby, E.Z. Soliman, L.Y. Chen [et al.] // *Circulation*. – 2016. - Vol. 134. - № 8. - P.599-610.
20. Obesity and the Risk of Incident, Post-Operative, and Post-Ablation Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of 626,603 Individuals in 51 Studies / C.X. Wong, T. Sullivan, M.T. Sun [et al.] // *JACC. Clinical electrophysiology*. – 2015. - Vol. 1. - № 3. - P.139-152.
21. Висцеральное ожирение как маркер риска мультиорганного поражения / М.Е. Стаценко, С.В. Туркина, И.А. Тыщенко [и др.] // *Вестник ВолгГМУ*. – 2017. – Т.1. - № 61. - С.10-15.
22. Neeland, I.J. Cardiovascular and Metabolic Heterogeneity of Obesity: Clinical Challenges and Implications for Management / I.J. Neeland, P. Poirier, J.P. Després // *Circulation*. – 2018. - Vol. 137. - №13. - P.1391-1406.
23. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement / I.J. Neeland, R. Ross, J.P. Després [et al.] // *The lancet. Diabetes & endocrinology*. – 2019. - Vol. 7. - №9. - P.715-725.
24. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham heart study / H.B. Hubert, M. Feinleib, P.M. McNamara [et al.] // *Circulation*. – 1983. – Vol. 67. – № 5. – P. 968–977.
25. The Role of Adipokines in Cardiovascular Pathology / V.I. Podzolkov, A.E. Pokrovskaya, U.S. Bazhanova, T.S. Vargina, S.A. Knyazeva, D.D. Vanina // *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. - 2021. - Vol. 9. - № F. – P. 794-800.
26. Вавилова, Т.П. Биологическая роль адипокинов как маркеров патологических состояний / Т.П. Вавилова, А.П. Плетень, Р.К. Михеев // *Вопросы питания*. – 2017. - Т.86. - № 2. - С.5-13.
27. Бояринова, М.А. Адипокины и кардиометаболический синдром / М.А. Бояринова, О.П. Ротарь, А.О. Конради // *Артериальная гипертензия*. – 2014. - Т.20. - № 5. - С. 422-432.

28. Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity / X. Unamuno, J. Gómez-Ambrosi, A. Rodríguez [et al.] // *European Journal of Clinical Investigation*. – 2018. - Vol. 48. - №9. - P.1-11.
29. Кириченко, А.А. С-реактивный белок и сердечно-сосудистые заболевания / А.А. Кириченко, О.А. Полякова // *Поликлиника*. – 2020. - № 6. - С.50-53.
30. Free fatty acid elevation impairs insulin-mediated vasodilation and nitric oxide production / H.O. Steinberg, G. Paradisi, G. Hook [et al.] // *Diabetes*. – 2000. - Vol. 49. - № 7. - P.1231-1238.
31. Вербовой, А.Ф. Ожирение и сердечно-сосудистая система / А.Ф. Вербовой, А.В. Пашенцева, Л.А. Шаронова // *Клиническая медицина*. – 2017. - Т. 95. - № 1. - С. 31-35.
32. Драпкина, О.М. Адипокины и сердечно-сосудистые заболевания: патогенетические параллели и терапевтические перспективы / О.М. Драпкина, О.Н. Корнеева, Л.О. Палаткина // *Артериальная гипертензия*. – 2011. - Т. 17. - № 3. - С. 203-208.
33. Complex interaction of obesity, intentional weight loss and heart failure: A systematic review and meta-analysis / R. Mahajan, M. Stokes, A. Elliott [et al.] // *Heart*. – 2020. - Vol. 106. - № 1. - P.58-68.
34. Терещенко, И.В. Адипонектин в норме и патологии / И.В. Терещенко, Я.А. Каменских, А.А. Суслина // *Терапевтический архив*. – 2016. - Т. 88. - № 12. - С. 126-132.
35. Adiponectin gene variants and decreased adiponectin plasma levels are associated with the risk of myocardial infarction in young age / M. Ambroziak, M. Kolanowska, Z. Bartoszewicz, A. Budaj // *GENE*. – 2018. - Vol. 642. - P. 498-504.
36. Low serum adiponectin level is associated with metabolic syndrome and is an independent marker of peripheral arterial stiffness in hypertensive patients / M.C. Chen, C.J. Lee, C.F. Yang [et al.] // *Diabetology and metabolic syndrome*. – 2017. - Vol. 9. - № 1. - P.1-10.

37. Adipose tissue-derived omentin-1 function and regulation / T. Watanabe, K. Watanabe-Kominato, Y. Takahashi [et al.] // *Comprehensive Physiology*. – 2017. - Vol. 7. - № 3. - P. 765–781.
38. Association between chemerin, omentin-1 and risk of heart failure in the population-based EPIC-Potsdam study / J. Menzel, R. di Giuseppe, R. Biemann [et al.] // *Scientific reports*. – 2017. - Vol. 7. - № 1. - P. 1–9.
39. Berezin, A.E. Emerging Role of Adipocyte Dysfunction in Inducing Heart Failure Among Obese Patients With Prediabetes and Known Diabetes Mellitus / A.E. Berezin, A.A. Berezin, M. Lichtenauer // *Frontiers in cardiovascular medicine*. – 2020. - Vol. 7. - P. 1–20.
40. Serum omentin-1 levels in hypertensive patients / M. Çelik, R. Nar, G. Nar [et al.] // *Journal of human hypertension*. – 2021. - Vol. 35. - № 3. - P. 290–295.
41. Usefulness of Serum Omentin-1 Levels for the Prediction of Adverse Cardiac Events in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy / S.S. Yıldız, I. Sahin, G. Cetinkal [et al.] // *Medical principles and practice*. – 2018. - Vol. 27. - № 2. - P. 107–114.
42. Visfatin Serum Levels in Obese Type 2 Diabetic Patients: Relation to Proinflammatory Cytokines and Insulin Resistance / H.F. Hetta, M.E. Ez-Eldeen, G.A. Mohamed [et al.] // *The Egyptian journal of immunology*. – 2018. - Vol. 25. - № 2. - P. 141–151.
43. An elevated plasma level of visfatin increases the risk of myocardial infarction / Y. Yang, Z. Li, H.F. Tao [et al.] // *Genetics and molecular research*. – 2014. - Vol. 13. - № 4. - P. 8586–8595.
44. Visfatin impairs endothelium-dependent relaxation in rat and human mesenteric microvessels through nicotinamide phosphoribosyltransferase activity / S. Vallejo, T. Romacho, J. Angulo [et al.] // *PLoS One*. – 2011. - Vol. 6. - № 11. - P. 1–8.
45. Visfatin levels are increased in patients with resistant hypertension and are correlated with left ventricular hypertrophy / E. Ozal, I. Sahin, I. Bolat [et al.] // *Blood pressure monitoring*. – 2017. - Vol. 22. - № 3. - P. 137–142.

46. Role of resistin in cardiovascular diseases: Implications for prevention and treatment / M. Rachwalik, M. Hurkacz, B. Sienkiewicz-Oleszkiewicz, M. Jasiński // *Advances in clinical and experimental medicine*. – 2021. - Vol. 30. - № 8. - P. 1-10.
47. Вербовой, А.Ф. Лептин, резистин и оментин у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и сахарным диабетом 2-го типа / А.Ф. Вербовой, Е.С. Соломонова, А.В. Пашенцева // *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион*. – 2012. - Т. 3. - № 23. - С.52-59.
48. Visfatin/PBEF/Nampt and resistin expressions in circulating blood monocytes are differentially related to obesity and type 2 diabetes in humans / M. Laudes, F. Oberhauser, D. M. Schulte [et al.] // *Hormone and metabolic research*. – 2010. - Vol. 42. - № 4. - P. 268 – 273.
49. Park, H.K. Resistin in Rodents and Humans / H.K. Park, R.S. Ahima // *Diabetes and metabolism journal*. – 2013. - Vol. 37. - № 6. - P. 404–414.
50. Schwartz, D.R. Human resistin: Found in translation from mouse to man / D.R. Schwartz, M.A. Lazar // *Trends in endocrinology and metabolism*. – 2011. - Vol. 22. - № 7. - P. 259–265.
51. Resistin is a prognostic factor for death in type 2 diabetes / A. Kapłon-Cieślicka, A. Tymińska, M. Rosiak [et al.] // *Diabetes/metabolism research and reviews*. – 2019. - Vol. 35. - № 2. - P. 1-8.
52. The association of resistin with cardiovascular disease in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / E.D. Muse, D.I. Feldman, M.J. Blaha [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2015. - Vol. 239. - № 1. - P. 101-108.
53. Discovery of a new role of human resistin in hepatocyte low-density lipoprotein receptor suppression mediated in part by proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 / M. Melone, L. Wilsie, O. Palyha [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2012. - Vol. 59. - № 19. - P. 1697–1705.
54. Plasma resistin associated with myocardium injury in patients with acute coronary syndrome / S. Chu, W. Ding, K. Li [et al.] // *Circulation journal*. – 2008. - Vol. 72. - № 8. - P. 1249–1253.

55. Скудаева, Е.С. Уровни резистина, адипонектина и инсулинорезистентности у пациентов с разной степенью нарушений углеводного обмена / Е.С. Скудаева, А.В. Пашенцева, А.Ф. Вербовой // *Ожирение и метаболизм*. – 2011. - № 3. - С. 57–60.
56. Смирнова, Е.Н. Динамика уровня лептина, растворимых рецепторов лептина, индекса свободного лептина и резистина при снижении массы тела у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с ожирением / Е.Н. Смирнова, С.Г. Шулькина // *Артериальная гипертензия*. – 2016. - Т. 22. - № 4. - С. 382-388.
57. Zhang, L. Plasma resistin levels associate with risk for hypertension among nondiabetic women / L. Zhang, G.C. Curhan, J.P. Forman // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2010. - Vol. 21. - № 7. - P. 1185–1191.
58. Human resistin in chemotherapy-induced heart failure in humanized male mice and in women treated for breast cancer / D.R. Schwartz, E.R. Briggs, M. Qatanani [et al.] // *Endocrinology*. – 2013. - Vol. 154. - № 11. - P. 4206–4214.
59. Особенности морфологии, структуры и функции сердца при ожирении / Г.А. Чумакова, Н.Г. Веселовская, А.А. Козаренко, Ю.В. Воробьева // *Российский кардиологический журнал*. – 2012. - Т. 4. - № 96. - С. 93-99.
60. Impact of obesity on cardiac structural and functional changes / V.I. Podzolkov, A.E. Pokrovskaya, U.S. Bazhanova, D.D. Vanina, T.S. Vargina // *Russian Open Medical Journal*. – 2022. - Vol. 11. - № 1. - P. 1-7.
61. Попова, И.Р. Роль ожирения в развитии хронической сердечной недостаточности / И.Р. Попова, О.М. Драпкина // *Лечебное Дело*. – 2012. - № 3. - С. 68-73.
62. Advances in the relationship between leptin and hypertensive-left ventricular hypertrophy / D. Hu, T. Xu, J. Li [et al.] // *Journal of Central South University. Medical sciences*. – 2015. - Vol. 40. - № 7. - P. 811-815.
63. Obesity-induced upregulation of myocardial endothelin-1 expression is mediated by leptin / S. Adiartho, N. Emoto, N. Iwasa, M. Yokoyama // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2007. - Vol. 353. - № 3. - P. 623–627.

64. Altered adipocytokine profile predicts early stage of left ventricular remodeling in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus / O.M. Bilovol, I.I. Knyazkova, O.V. Al-Travneh [et al.] // *Diabetes and metabolic syndrome*. – 2020. - Vol. 14. - № 2. - P. 109-116.
65. Unger, R.H. Gluttony, sloth and the metabolic syndrome: a roadmap to lipotoxicity / R.H. Unger, P.E. Scherer // *Trends in endocrinology and metabolism*. – 2010. - Vol. 21. - № 6. - P. 345–352.
66. Association of subclinical right ventricular dysfunction with obesity / C.Y. Wong, T. O’Moore-Sullivan, R. Leano [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2006. - Vol. 47. - № 3. - P. 611–616.
67. Relation of Body Mass Index to Adverse Right Ventricular Mechanics / K. Nakanishi, M. Daimon, Y. Yoshida [et al.] // *The American journal of cardiology*. – 2021. - Vol. 144. - P. 137-142.
68. Salman, T.A. Effect of isolated obesity on systolic and diastolic left ventricular function / T.A. Salman // *Annals of Tropical Medicine and Public Health*. – 2020. - Vol. 23. - № 1. - P. 122-129.
69. Нарушение диастолической функции левого желудочка и антропометрические показатели у пациентов с абдоминальным ожирением / Е.А. Баженова, Т.Л. Каронова, Е.И. Николайчук [и др.] // *Артериальная гипертензия*. – 2018. - Т. 24. - № 1. - С. 65-73.
70. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Adipose Tissue: A Story of Two Tales / A. Oh, R. Okazaki, F. Sam, M. Valero-Muñoz // *Frontiers in cardiovascular medicine*. - 2019. - Vol. 6. - P. 1-10.
71. Threshold body mass index and sex-specific waist circumference for increased risk of heart failure with preserved ejection fraction / D.J. Campbell, F.F. Gong, M.V. Jelinek [et al.] // *European journal of preventive cardiology*. – 2019. - Vol. 26. - № 15. - P. 1594–1602.
72. Взаимосвязь эпикардального ожирения и уровней маркеров фиброза миокарда / О.В. Гриценко, Г.А. Чумакова, О.В. Груздева, И.В. Шевляков // *Российский кардиологический журнал*. – 2019. - Т. 24. - № 4. - С. 13-19.

73. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике / Ю.А. Васюк, С.В. Иванова, Е.Л. Школьник [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. - Т. 15. - № 2. - С. 4–19.
74. Фомина, Е.С. Артериальная жесткость и сосудистое старение: последствия артериальной гипертензии / Е.С. Фомина, В.С. Никифоров // Архивъ внутренней медицины. – 2021. - Т. 11. - № 3 (59). - С. 196-202.
75. Assessment of arterial stiffness, a translational medicine biomarker system for evaluation of vascular risk / X. Wang, J.C. Keith, A.D. Struthers, G.Z. Feuerstein // Cardiovascular therapeutics. – 2008. - Vol. 26. - № 3. - P. 214–223.
76. Sena, C.M. Methods to evaluate vascular function: a crucial approach towards predictive, preventive, and personalised medicine / C.M. Sena, L. Gonçalves, R. Seiça // The EPMA journal. – 2022. - Vol. 13. - № 2. - P. 209–235.
77. Endothelium-derived nitric oxide regulates arterial elasticity in human arteries in vivo / S. Kinlay, M.A. Creager, M. Fukumoto [et al.] // Hypertension. – 2001. - Vol. 38. - № 5. - P. 1049–1053.
78. Inhibition of basal nitric oxide synthesis increases aortic augmentation index and pulse wave velocity in vivo / I.B. Wilkinson, H. MacCallum, J.R. Cockcroft, D.J. Webb // British Journal of Clinical Pharmacology. – 2002. - Vol. 53. - № 2. - P. 189–192.
79. Gimbrone, M.A. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis / M.A. Gimbrone, G. García-Cardena // Circulation Research. – 2016. - Vol. 118. - № 4. - P. 620–636.
80. Mahmud, A. Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension / A. Mahmud, J. Feely // Hypertension. – 2005. - Vol. 46. - № 5. - P. 1118–1122.
81. Townsend, R.R. Arterial Stiffness: Recommendations and Standardization / R.R. Townsend // Pulse. – 2016. - Vol. 4. - № 1. - P. 3-7.
82. Сумин, А.Н. Оценка артериальной жесткости с помощью сердечно-лодыжечного сосудистого индекса - что мы знаем, и к чему стремимся / А.Н.

- Сумин, А.В. Щеглова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2021. - Т. 17. - № 4. - С. 619-627.
83. Evaluation of Blood Pressure Control using a New Arterial Stiffness Parameter, Cardio-ankle Vascular Index (CAVI) / K. Shirai, J. Utino, A. Saiki [et al.] // Current Hypertension Reviews. - 2013. - Vol. 9. - № 1. - P. 66-75.
84. Physiological diagnostic criteria for vascular failure / A. Tanaka, H. Tomiyama, T. Maruhashi [et al.] // Hypertension. – 2018. - Vol. 72. - № 5. - P. 1060–1071.
85. Impact of cardio-ankle vascular index on long-term outcome in patients with acute coronary syndrome / J. Kirigaya, N. Iwahashi, H. Tahakashi [et al.] // Journal of atherosclerosis and thrombosis. – 2020. - Vol. 27. - № 7. - P. 657–668.
86. Cardio-ankle vascular index reflects coronary atherosclerosis in patients with abnormal glucose metabolism: Assessment with 256 slice multi-detector computed tomography / H.E. Park, S.Y. Choi, M.K. Kim, B.H. Oh // International Journal of Cardiology. – 2012. - Vol. 60. - № 5. - P. 372–376.
87. Availability of cardio-ankle vascular index (CAVI) as a screening tool for atherosclerosis / K. Kadota, N. Takamura, K. Aoyagi [et al.] // Circulation journal. – 2008. - Vol. 72. - № 2. - P. 304–308.
88. Изменение жесткости сосудистой стенки у больных с ожирением и пароксизмальной формой фибрилляции предсердий / В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова, А.Е. Брагина [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2020. - Т. 16. - № 4. - С. 516-521.
89. Cardio-ankle vascular index relates to left ventricular ejection fraction in patients with heart failure: A retrospective study / C. Zhang, M. Ohira, T. Iizuka [et al.] // International heart journal. – 2013. - Vol. 54. - № 4. - P. 216–221.
90. Clinical significance of arterial stiffness as a factor for hospitalization of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: a retrospective matched case-control study / K. Takagi, S. Ishihara, N. Kenji [et al.] // International Journal of Cardiology. – 2020. - Vol. 76. - № 2. - P. 171–176.

91. Kotani, K. Clinical Significance of the Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) in Hypertension / K. Kotani, M. Miyamoto, N. Taniguchi // *Current Hypertension Reviews*. – 2010. - Vol. 6. - № 4. - P. 251–253.
92. VCAM-1 as a predictor biomarker in cardiovascular disease / M.F. Troncoso, J. Ortiz-Quintero, V. Garrido-Moreno [et al.] // *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease*. – 2021. - Vol. 1867. - № 9. - P. 1-13.
93. Москалец, О.В. Молекулы клеточной адгезии ICAM-1 и VCAM-1 при инфекционной патологии / О.В. Москалец // *Тихоокеанский медицинский журнал*. – 2018. - № 2 (72). - С. 21-25.
94. Emerging roles of vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in immunological disorders and cancer / D.H. Kong, Y.K. Kim, M.R. Kim [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2018. - Vol. 19. - № 4. - P. 13–17.
95. Vcam-1 target in non-invasive imaging for the detection of atherosclerotic plaques / K. Thayse, N. Kindt, S. Laurent, S. Carlier // *Biology*. – 2020. - Vol. 9. - № 11. - P. 1–21.
96. Касаткина, С. Г. Клинико-диагностическое значение изучения комплекса интима-медиа и уровня молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM-1 у больных сахарным диабетом 2 типа / С.Г. Касаткина, Т.Н. Панова // *Российский кардиологический журнал*. – 2012. - Т. 3. - № 95. - С. 47-50.
97. The impact of selectins on mortality in stable carotid atherosclerosis / M. Hoke, M.P. Winter, O. Wagner [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2015. - Vol. 114. - № 3. - P. 632–638.
98. Relationship between circulating VCAM-1, ICAM-1, E-selectin and MMP9 and the extent of coronary lesions / J.C. Dos Santos, M.S. Cruz, R.H. Bortolin [et al.] // *Clinics*. - 2018. - Vol. 73. - № 4. - P. 1–5.
99. Coronary artery endothelial cells and microparticles increase expression of VCAM-1 in myocardial infarction / C.E. Radecke, A.E. Warrick, G.D. Singh [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2015. - Vol. 113. - № 3. - P. 605-616.
100. Interleukin-6 and adhesion molecules VCAM-1 and ICAM-1 as biomarkers of post-acute myocardial infarction heart failure / D.O.C. Lino, I.A. Freitas, G.C. Meneses

[et al.] // Brazilian journal of medical and biological research. – 2019. - Vol. 52. - № 12. - P. 6–11.

101. Диагностическое значение растворимых молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM-1 при ишемической болезни сердца / И.С. Белокопытова, О.В. Москалец, Ф.Н. Палеев, О.В. Зотова // Атеросклероз и дислипидемии. – 2013. - № 4. - С. 62-65.

102. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year / P. Ziccardi, F. Nappo, G. Giugliano [et al.] // Circulation. – 2002. - Vol. 105. - № 7. - P. 804–809.

103. Soluble cell adhesion molecules in hypertensive concentric left ventricular hypertrophy / K. Malmqvist, H.N. Wallén, C. Held, T. Kahan // Journal of Hypertension. – 2002. - Vol. 20. - № 8. - P. 1563–1569.

104. Vascular cell adhesion molecule-1 as a biochemical marker of left ventricular mass in the patients with hypertension / Y.T. Kuroda, K. Komamura, R. Tatsumi [et al.] // American journal of hypertension. – 2001. - Vol. 14. - № 9. - P. 868–872.

105. Москалец, О.В. Диагностическое и прогностическое значение определения растворимых молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM-1 у пациентов с сепсисом / О.В. Москалец // Казанский медицинский журнал. – 2018. - Т. 99. - № 4. - С. 645-650.

106. Obesity and overweight associated with increased carotid diameter and decreased arterial function in young otherwise healthy men / R.M. Kappus, C.A. Fahs, D. Smith [et al.] // American journal of hypertension. – 2014. - Vol. 27. - № 4. - P. 628–634.

107. Skinfold Thickness as a Predictor of Arterial Stiffness: Obesity and Fatness Linked to Higher Stiffness Measurements in Hypertensive Patients / A. Selcuk, F. Bulucu, F. Kalafat [et al.] // Clinical and experimental hypertension. – 2013. - Vol. 35. - № 6. - P. 459–464.

108. Effects of body weight reduction on cardio-ankle vascular index (CAVI) / D. Nagayama, K. Endoa, M. Ohira [et al.] // Obesity Research and Clinical Practice. – 2013. - Vol. 7. - № 2. - P. e139–e145.

109. Kaur, R. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: Molecular insights and therapeutic strategies / R. Kaur, M. Kaur, J. Singh // *Cardiovascular Diabetology*. – 2018. - Vol. 17. - № 1. - P. 1–17.
110. Obesity and Arterial Compliance Alterations / A. Seifalian, T. Filippatos, J. Joshi, D. Mikhailidis // *Current vascular pharmacology*. – 2010. - Vol. 8. - № 2. - P. 155–168.
111. Ziemann, S.J. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness / S.J. Ziemann, V. Melenovsky, D.A. Kass // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2005. - Vol. 25. - № 5. - P. 932–943.
112. Ectopic fat depots: physiological role and impact on cardiovascular disease continuum / A.E. Bragina, A.I. Tarzimanova, K.K. Osadchiy [et al.] // *Russian Open Medical Journal*. – 2022. - Vol. 11. - № 1. - P. 1-8.
113. Постковидный синдром и тахикардия: теоретические основы и опыт лечения / В.И. Подзолков, А.Е. Брагина, А.И. Тарзиманова [и др.] // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2021. - Т. 17. - № 2. - С. 256-262.
114. Предикторы возникновения фибрилляции предсердий у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 (COVID-19) / В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова, А.Е. Брагина, И.Ж. Лория, А.Е. Покровская, Е.Е. Быкова, А.А. Иванников, И.И. Шведов, Д.Д. Ванина // *Российский кардиологический журнал*. – 2022. - Т. 27. - № 7. - С. 142-146.
115. Incidence and risk factors for persistent symptoms in adults previously hospitalized for COVID-19 / D. Munblit, P. Bobkova, E. Spiridonova [et al.] // *Clinical and experimental allergy*. – 2021. - Vol. 51. - № 9. - P. 1107–1120.
116. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 — COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020 / S. Garg, L. Kim, M. Whitaker [et al.] // *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*. – 2020. - Vol. 69. - № 15. - P. 458-464.
117. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation / A. Simonnet, M. Chetboun, J. Poissy [et al.] // *Obesity*. – 2020. - Vol. 28. - № 7. - P. 1195–1199.

118. Состояние функции внешнего дыхания у пациентов с ожирением / В.А. Бойков, О.С. Кобякова, И.А. Деев [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2013. - Т. 12. - № 1. - С. 86–92.
119. Attaur-Rasool, S. Body mass index and dynamic lung volumes in office workers / S. Attaur-Rasool, T.A. Khan Shirwany // Journal of the College of Physicians and Surgeons—Pakistan. – 2012. - Vol. 22. - № 3. - P. 163–167.
120. Жалобы на нарушения дыхания во сне и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний в регионах России: данные исследования ЭССЕ-РФ / М.В. Бочкарев, Л.С. Коростовцева, И.А. Фильченко [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. - № 6. - С. 152-158.
121. Ожирение и COVID-19 / Е.Н. Кравчук, А.Е. Неймарк, А.Ю. Бабенко, Е.Н. Гринева // Артериальная гипертензия. – 2020. - Т. 26. - № 4. - С. 439–445.
122. Артериальная гипертензия и неблагоприятное течение COVID-19 среди госпитализированных больных: данные когортного исследования из России / В.И. Подзолков, А.Е. Брагина, А.И. Тарзиманова [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2023. - Т. 19. - № 1. - С. 4-10.
123. Tseng, Y.H. Two hits to the renin-angiotensin system may play a key role in severe COVID-19 / Y.H. Tseng, R.C. Yang, T.S. Lu // The Kaohsiung journal of medical sciences. – 2020. - Vol. 36. - № 6. - P. 389–392.
124. Obesity and COVID-19: Mechanistic Insights from Adipose Tissue / L. Yu, X. Zhang, S. Ye [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2022. - Vol. 107. - № 7. - P. 1799–1811.
125. Al-Benna, S. Association of high level gene expression of ACE2 in adipose tissue with mortality of COVID-19 infection in obese patients / S. Al-Benna // Obesity medicine. – 2020. - Vol. 19. - P. 1-4.
126. Serum levels of ACE2 are higher in patients with obesity and diabetes / V. Emilsson, E.F. Gudmundsson, T. Aspelund [et al.] // Obesity science and practice. – 2021. - Vol. 7. - № 2. - P. 239–243.

127. Kruglikov, I.L. Obesity and diabetes as comorbidities for COVID-19: Underlying mechanisms and the role of viral–bacterial interactions / I.L. Kruglikov, M. Shah, and P.E. Scherer // *Elife*. – 2020. - Vol. 9. - P. 1–21.
128. Computed tomography highlights increased visceral adiposity associated with critical illness in covid-19 / S. Battisti, C. Pedone, N. Napoli [et al.] // *Diabetes Care*. – 2020. - Vol. 43. - № 10. - P. e129–e130.
129. Wong, L.Y.R. Immune dysregulation and immunopathology induced by SARS-CoV-2 and related coronaviruses — are we our own worst enemy? / L.Y.R. Wong, S. Perlman // *Nature Reviews Immunology*. – 2022. - Vol. 22. - № 1. – P. 47–56.
130. Демидова, Т.Ю. Особенности течения и последствия COVID-19 у пациентов с избыточным весом и ожирением. Уроки текущей пандемии / Т.Ю. Демидова, Е.И. Волкова, Е.Ю. Грицкевич // *Ожирение и метаболизм*. – 2020. – Т. 17. – № 4. – С. 375-384.
131. Coomes, E.A. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis / E.A. Coomes, H. Haghbayan // *Reviews in medical virology*. – 2020. - Vol. 30. - № 6. – P. 1–9.
132. Rebello, C.J. Obesity, the most common comorbidity in SARS-CoV-2: is leptin the link? / C.J. Rebello, J.P. Kirwan, F.L. Greenway // *International Journal of Obesity*. – 2020. - Vol. 44. - № 9. – P. 1810-1817.
133. Leptin levels in SARS-CoV-2 infection related respiratory failure: A cross-sectional study and a pathophysiological framework on the role of fat tissue / P.H.J. van der Voort, J. Moser, D.F. Zandstra [et al.] // *Heliyon*. – 2020. - Vol. 6. - № 8. – P. 1-4.
134. Взаимосвязь резистина с сосудистой жесткостью и тяжестью течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с разным индексом массы тела / В.И. Подзолков, А.Е. Покровская, Д.Д. Ванина, Т.А. Сафронова // *Лечебное дело*. – 2023. – № 1. – С. 72-80.
135. Hyperglycemia in acute COVID-19 is characterized by insulin resistance and adipose tissue infectivity by SARS-CoV-2 / M. Reiterer, M. Rajan, N. Gómez-Banoy [et al.] // *Cell metabolism*. – 2021. - Vol. 33. - № 11. – P. 2174-2188.

136. Inflammatory and Prothrombotic Biomarkers Associated With the Severity of COVID-19 Infection / S. Lopez-Castaneda, N. García-Larragoiti, A. Cano-Mendez [et al.] // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. – 2021. - Vol. 27. – P. 1-9.
137. Hypercoagulopathy and Adipose Tissue Exacerbated Inflammation May Explain Higher Mortality in COVID-19 Patients With Obesity / G. Pasquarelli-do-Nascimento, H.A. Braz-de-Melo, S.S. Faria [et al.] // *Frontiers in Endocrinology*. – 2020. - Vol. 11. – P. 1–16.
138. Obesity as A Risk Factor For Severe COVID-19 Disease / M.M. Sajjad, A. Nasir, S. Yousaf, M.W.A. Rahim // *Pakistan Armed Forces Medical Journal*. – 2022. - Vol. 72. - № 1. – P. 51–53.
139. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 16 (18.08.2022) / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 2022. URL: https://library.mededtech.ru/rest/documents/COVID-19_V16/ (дата обращения 12.11.2022). Доступна на library.mededtech.ru.
140. Основные прогностические факторы риска цитокинового шторма у пациентов с COVID-19 (ретроспективное клиническое исследование) / А.Ю. Анисенкова, С.В. Апалько, З.П. Асауленко [и др.] // *Клиническая практика*. – 2021. – Т. 12. – № 1. – С. 5-15.
141. COVID-19-индуцированный «цитокиновый шторм» — особая форма синдрома активации макрофагов / Т.М. Дворяковская, А.Г. Сурков, И.А. Криулин [и др.] // *Вестник РАМН*. - 2021. – Т. 76. – № 1. – С. 51–66.
142. On the Alert for Cytokine Storm: Immunopathology in COVID-19 / L.A. Henderson, S.W. Canna, G.S. Schulert [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. – 2020. - Vol. 72. - № 7. – P. 1059–1063.
143. Cytokine Storm in COVID-19—Immunopathological Mechanisms, Clinical Considerations, and Therapeutic Approaches: The REPROGRAM Consortium Position Paper / S. Bhaskar, A. Sinha, M. Banach [et al.] // *Frontiers in immunology*. – 2020. - Vol. 11. – P. 1-16.

144. Harfouch, R.M. Cytokine Storm Syndrome in COVID-19 Patients: Characteristics and Diagnosis / R.M. Harfouch // *Annals of Clinical Case Reports*. – 2021. - Vol. 2. - № 3. – P. 1–3.
145. Preliminary predictive criteria for COVID-19 cytokine storm / R. Caricchio, M. Gallucci, C. Dass [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2021. - Vol. 80. - № 1. – P. 88–95.
146. Extrapulmonary complications of COVID-19: A multisystem disease? / K.I. Zheng, G. Feng, W.Y. Liu [et al.] // *Journal of Medical Virology*. – 2021. - Vol. 93. - № 1. – P. 323–335.
147. Кокаева, И.О. Эндотелиальная дисфункция у больных COVID-19 – ключевой механизм развития осложнений / И.О. Кокаева, Ю.В. Жернакова, Н.В. Блинова // *Системные гипертензии*. – 2022. – Т. 19. – № 4. – С. 37–44.
148. Endothelial activation and dysfunction in COVID-19: from basic mechanisms to potential therapeutic approaches / Y. Jin, W. Ji, H. Yang [et al.] // *Signal Transduction and Targeted Therapy*. – 2020. - Vol. 5. - № 1. – P. 1–13.
149. COVID-19: the vasculature unleashed / L.A. Teuwen, V. Geldhof, A. Pasut, P. Carmeliet // *Nature Reviews Immunology*. – 2020. - Vol. 20. - № 7. – P. 389–391.
150. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study / L. Carsana, A. Sonzogni, A. Nasr [et al.] // *The Lancet. Infectious diseases*. – 2020. - Vol. 20. - № 10. – P. 1135–1140.
151. Risk of acute myocardial infarction and ischaemic stroke following COVID-19 in Sweden: a self-controlled case series and matched cohort study / I. Katsoularis, O. Fonseca-Rodríguez, P. Farrington [et al.] // *Lancet*. – 2021. - Vol. 398. - № 10300. – P. 599–607.
152. Giacca, M. The pathological maelstrom of COVID-19 and cardiovascular disease / M. Giacca, A.M. Shah // *Nature Cardiovascular Research*. – 2022. - Vol. 1. - № 3. – P. 200–210.
153. Circulating Von Willebrand factor and high molecular weight multimers as markers of endothelial injury predict COVID-19 in-hospital mortality / A. Philippe, R. Chocron, N. Gendron [et al.] // *Angiogenesis*. – 2021. - Vol. 24. - № 3. – P. 505–517.

154. Circulating Endothelial Cells as a Marker of Endothelial Injury in Severe COVID - 19 / C. Guervilly, S. Burtey, F. Sabatier [et al.] // *The Journal of infectious diseases.* – 2020. - Vol. 222. - № 11. – P. 1789–1793.
155. Zha, D. Vascular Endothelial Glycocalyx Damage and Potential Targeted Therapy in COVID-19 / D. Zha, M. Fu, Y. Qian // *Cells.* – 2022. - Vol. 11. - № 12. – P. 1-17.
156. COVID-19 associated vasculitis: A systematic review of case reports and case series / K. Wong, M.U. Farooq Alam Shah, M. Khurshid [et al.] // *Annals of medicine and surgery.* – 2021. - Vol. 74. - P. 1-5.
157. Otifi, H.M. Endothelial Dysfunction in Covid-19 Infection / H.M. Otifi, B.K. Adiga // *The American journal of the medical sciences.* – 2022. - Vol. 363. - № 4. – P. 285–291.
158. The Role of Renin-Angiotensin-Aldosterone System in the Heart and Lung: Focus on COVID-19 / A. Mascolo, C. Scavone, C. Rafaniello [et al.] // *Frontiers in pharmacology.* – 2021. - Vol. 12. – P. 1-14.
159. Романов, Ю.А. SARS-CoV-2, COVID-19 и сердечно-сосудистые осложнения: взгляд с позиции сосудистого эндотелия / Ю.А. Романов // *Кардиологический вестник.* – 2022. – Т. 17. - № 1. – С. 21-28.
160. sVCAM-1 – как маркер эндотелиальной дисфункции, ассоциированный с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / В.И. Подзолков, А.Е. Покровская, Д.Д. Ванина, И.И. Шведов // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* – 2023. – Т. 19. - № 2. – С. 134-142.
161. Oxidative stress-induced endothelial dysfunction and decreased vascular nitric oxide in COVID-19 patients / V. Montiel, I. Lobysheva, L. Gérard [et al.] // *EBioMedicine.* – 2022. - Vol. 77. – P. 1–18.
162. Elevated serum SDMA and ADMA at hospital admission predict in-hospital mortality of COVID-19 patients / J. Hannemann, P. Balfanz, E. Schwedhelm [et al.] // *Scientific reports.* – 2021. - Vol. 11. - № 1. – P. 1–12.
163. Российская Федерация. Правительство Москвы. Департамент здравоохранения города Москвы. Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 08.04.2020 № 373 "Об утверждении алгоритма действий врача при

поступлении в стационар пациента с подозрением на внебольничную пневмонию, новую коронавирусную инфекцию (COVID-19), порядка выписки из стационара 115 пациентов с внебольничной пневмонией, новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), для продолжения лечения в амбулаторных условиях (на дому)" // Департамент здравоохранения города Москвы: офиц. сайт. URL: <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/document/default/view/1245.html> (дата обращения 07.11.2022)

164. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 / Ж.Д. Кобалава, А.О. Конради, С.В. Недогода [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25. - № 3. – С. 149-218.

165. Epicardial adipose tissue, inflammatory biomarkers and COVID-19: Is there a possible relationship? / A. Abrishami, V. Eslami, Z. Baharvand [et al.] // International Immunopharmacology. – 2021. - Vol. 90. – P. 1-8.

166. Методические рекомендации. Метод объемной сфигмографии в медицине труда / И.В. Бухтияров, Н.Ф. Измеров, Л.П. Кузьмина [и др.] // Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт медицины труда». - 2015. - С. 1-24.

167. Huang, I. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia - A systematic review, meta-analysis, and meta-regression / I. Huang, M.A. Lim, R. Pranata // Diabetes and metabolic syndrome. – 2020. - Vol. 14. - № 4. – P. 395-403.

168. Cai, Z. Obesity is associated with severe disease and mortality in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis / Z. Cai, Y. Yang, J. Zhang // BMC Public Health. – 2021. - Vol. 21. - № 1. – P. 1–14.

169. Prevalence of Obesity and Its Impact on Outcome in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis / N. Helvaci, N.D. Eyupoglu, E. Karabulut, B.O. Yildiz // Frontiers in Endocrinology. – 2021. - Vol. 12. – P. 1–13.

170. Obesity Impact on SARS-CoV-2 Infection: Pros and Cons "Obesity Paradox"-A Systematic Review / D.M. Vulturar, C.B. Crivii, O.H. Orăsan [et al.] // Journal of clinical medicine. – 2022. - Vol. 11. - № 13. – P. 1-16.

171. Severe Obesity as an Independent Risk Factor for COVID-19 Mortality in Hospitalized Patients Younger than 50 / E. Klang, G. Kassim, S. Soffer [et al.] // *Obesity*. – 2020. - Vol. 28. - № 9. – P. 1595-1599.
172. Independent Role of Severe Obesity as a Risk Factor for COVID-19 Hospitalization: A Spanish Population-Based Cohort Study / U. Fresán, M. Guevara, F. Elía [et al.] // *Obesity*. – 2021. - Vol. 29. - № 1. – P. 29–37.
173. Патологическая анатомия поражения сосудов легких при COVID-19 / С.С. Тодоров, А.С. Казьмин, В.Ю. Дерibas и С.С. Тодоров (мл.) // *Клиническая и экспериментальная морфология*. – 2022. – Т. 11. - № 2. – С. 6-12.
174. Page, E.M. Mechanisms of thrombosis and cardiovascular complications in COVID-19 / E.M. Page, R.A S Ariëns // *Thrombosis research*. – 2021. - Vol. 200. – P. 1-8.
175. Особенности клеточного состава воспалительного инфильтрата в разные фазы диффузного альвеолярного повреждения легких при COVID-19 / В.Э. Родионов, А.М. Авдалян, Д.М. Коновалов [и др.] // *Архив патологии*. – 2022. – Т. 84. - № 3. – С. 5-13.
176. Impact of Arterial Stiffness on All-Cause Mortality in Patients Hospitalized With COVID-19 in Spain / E. Rodilla, M.D. López-Carmona, X. Cortes [et al.] // *Hypertension*. – 2021. - Vol. 77. - № 3. – P. 856–867.
177. Arterial stiffness in acute COVID-19 and potential associations with clinical outcome / S. Schnaubelt, J. Oppenauer, D. Tihanyi [et al.] // *Journal of internal medicine*. – 2021. - Vol. 290. - № 2. – P. 437–443.
178. Saeed, S. Arterial stiffness and COVID-19: A bidirectional cause-effect relationship / S. Saeed, G. Mancia // *The journal of clinical hypertension*. – 2021. - Vol. 23. - № 6. – P. 1099–1103.
179. Vascular alterations among young adults with SARS-CoV-2 / S.M. Ratchford, J.L. Stickford, V.M. Province [et al.] // *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*. – 2021. - Vol. 320. - № 1. – P. H404–H410.

180. The cosevast study outcome: Evidence of covid-19 severity proportionate to surge in arterial stiffness / N. Kumar, S. Kumar, A. Kumar [et al.] // *Indian journal of critical care medicine.* – 2021. - Vol. 25. - № 10. – P. 1111–1117.
181. Aydın, E. Evaluation of the cardio-ankle vascular index in COVID-19 patients / E. Aydın, A. Kant, G. Yilmaz // *Revista da Associação Médica Brasileira.* – 2022. - Vol. 68. - № 1. – P. 73–76.
182. Влияние инфекции SARS-COV-2 на структурно-функциональные свойства артерий / И.В. Авдеева, К.Н. Полежаева, Н.В. Бурко [и др.] // *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки.* – 2022. - № 2. – С. 14–25.
183. Inflammatory and hematologic markers as predictors of severe outcomes in COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis / T.I. Hariyanto, K.V. Japar, F. Kwenandar [et al.] // *The American journal of emergency medicine.* – 2021. - Vol. 41. – P. 110–119.
184. Артериальная гипертензия и неблагоприятное течение COVID-19 среди госпитализированных больных: данные когортного исследования из России / В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова, А.Е. Брагина [и др.] // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* – 2023. – Т. 19. - № 1. – С. 4-10.
185. Predictors of progression from moderate to severe COVID-19: a retrospective cohort / B. Cheng, J. Hu, X. Zuo [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection.* – 2020. - Vol. 26. - № 10. – P. 1400-1405.
186. Нейтрофилы, лимфоциты и их соотношение как предикторы исходов у больных COVID-19 / Б.И. Кузник, Ю.Н. Смоляков, В.Х. Хавинсон [и др.] // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* – 2021. – Т. 65. - № 4. – С. 34–41.
187. Lagunas-Rangel, F.A. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis / F.A. Lagunas-Rangel // *Journal of medical virology.* – 2020. - Vol. 92. - № 10. – P. 1733–1734.

188. Оценка эритроцитарных параметров общего анализа крови у пациентов, перенесших SARS-COV-2-ассоциированную пневмонию / Т.И. Петелина, Н.А. Мусихина, К.С. Авдеева [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2022. – Т. 67. - № 1. – С. 24-30.
189. Platelet-to-lymphocyte ratio, a novel biomarker to predict the severity of COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis / D.M. Simadibrata, B.A.W. Pandhita, M.E. Ananta, T.Tango // Journal of the Intensive Care Society. – 2022. - Vol. 23. - № 1. – P. 20–26.
190. The platelet-to-lymphocyte ratio versus neutrophil-to-lymphocyte ratio in prediction of COVID-19 outcome / L. Suliman, M. Elwasefy, N.S. Farrag [et al.] // Pul'monologiya. – 2022. - Vol. 32. - № 6. – P. 849–853.
191. Resistin Associated With Cytokines and Endothelial Cell Adhesion Molecules Is Related to Worse Outcome in COVID-19 / T. Ebihara, H. Matsumoto, T. Matsubara [et al.] // Frontiers in immunology. – 2022. - Vol. 13.– P. 1–10.
192. Resistin and IL-15 as Predictors of Invasive Mechanical Ventilation in COVID-19 Pneumonia Irrespective of the Presence of Obesity and Metabolic Syndrome / C. Perpiñan, L. Bertran, X. Terra [et al.] // Journal of personalized medicine. – 2022. - Vol. 12. - № 3. – P. 1-18.
193. Elevated Expression of Serum Endothelial Cell Adhesion Molecules in COVID-19 Patients / M. Tong, Y. Jiang, D. Xia [et al.] // The Journal of infectious diseases. – 2020. - Vol. 222. - № 6. – P. 894-898.
194. The Role of Endothelial Related Circulating Biomarkers in COVID-19. A Systematic Review and Meta-analysis / S. Lampsas, P. Tsaplaris, P. Pantelidis [et al.] // Current Medicinal Chemistry. – 2022. - Vol. 29. - № 21. – P. 3790-3805.
195. Time course of endothelial dysfunction markers and mortality in COVID-19 patients: A pilot study / F. Vieceli Dalla Sega, F. Fortini, S. Spadaro [et al.] // Clinical and translational medicine. – 2021. - Vol. 11. - № 3. – P. 1-6.
196. Mechanisms of vascular aging: new perspectives / Z. Ungvari, G. Kaley, R. de Cabo [et al.] // The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences. – 2010. - Vol. 65. - № 10. – P. 1028-1041.

197. Li, P. Overweightness, obesity and arterial stiffness in healthy subjects: a systematic review and meta-analysis of literature studies / P. Li, L. Wang, C. Liu // *Postgraduate Medical Journal*. – 2017. - Vol. 129. - № 2. – P. 224–230.
198. Inverse relationship of cardioankle vascular index with BMI in healthy Japanese subjects: A crosssectional study / D. Nagayama, H. Imamura, Y. Sato [et al.] // *Vascular health and risk management*. – 2017. - Vol. 13. – P. 1-9.
199. Association of metabolic syndrome and its components with arterial stiffness in Caucasian subjects of the MARK study: A cross-sectional trial / L. Gomez-Sanchez, L. Garcia-Ortiz, M.C. Patino-Alonso [et al.] // *Cardiovascular Diabetology*. – 2016. - Vol. 15. - № 1. – P. 1–12.
200. Relationship between body mass index and arterial stiffness in a health assessment Chinese population / B. Tang, F. Luo, J. Zhao [et al.] // *Medicine*. – 2020. - Vol. 99. - № 3. – P. 1-5.
201. Various Obesity Indices and Arterial Function Evaluated with CAVI – Is Waist Circumference Adequate to Define Metabolic Syndrome ? / D. Nagayama, T. Sugiura, S.Y. Choi, K. Shirai // *Vascular health and risk management*. – 2022. - Vol. 18. – P. 721-733.
202. Epicardial Fat Reflects Arterial Stiffness: Assessment Using 256- Slice Multidetector Coronary Computed Tomography and Cardio- Ankle Vascular Index / H. E. Park, S. Choi, H. S. Kim [et al.] // *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. – 2012. - Vol. 19. - № 6. – P. 570-576.
203. Arterial stiffness evaluation by cardio-ankle vascular index in hypertension and diabetes mellitus subjects / H. Wang, J. Liu, H. Zhao [et al.] // *Journal of the American Society of Hypertension*. – 2013. - Vol. 7. - № 6. – P. 426–431.
204. Relationship between serum resistin level and large arterial elasticity in patients with essential hypertension / J. Yang, X.L. Li, J. Huang [et al.] // *Zhonghua xin xue guan bing za zhi*. – 2009. - Vol. 37. - № 2. – P. 130-133.
205. Circulating resistin concentrations are independently associated with aortic pulse wave velocity in a community sample / G. Norman, G.R. Norton, M. Gomes [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2016. - Vol. 34. - № 2. – P. 274–281.

206. Жесткость аорты и содержание адипокинов в сыворотке крови у лиц европейской и южноазиатской этнической принадлежности / Т.А. Бродская, Н.И. Репина, В.А. Невзорова [и др.] // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93. - № 4. – С. 397-403.
207. Резистин - маркер сердечно-сосудистых заболеваний / А.Ф. Вербовой, И.А. Цанавы, Н.И. Вербовой, Р.А. Галкин // Ожирение и метаболизм. – 2017. – Т. 14. - № 4. – С. 5-9.
208. Resistin: A reappraisal / E. Acquarone, F. Monacelli, R. Borghi [et al.] // Mechanisms of ageing and development. – 2018. - Vol. 178. – P. 46–63.
209. Yuxiang, L. Human resistin and cardiovascular disease / L. Yuxiang, K. Fujii // International heart journal. – 2020. - Vol. 61. - № 3. – P. 421–423.
210. Associations between circulating resistin concentrations and left ventricular mass are not accounted for by effects on aortic stiffness or renal dysfunction / G. Norman, G.R. Norton, V. Peterson [et al.] // BMC cardiovascular disorders. – 2020. - Vol. 20. - № 1. – P. 1-9.
211. Relations between aortic stiffness and left ventricular structure and function in older participants in the age, gene/environment susceptibility-reykjavik study / V. Bell, S. Sigurdsson, J.J. Westenberg [et al.] // Circulation. Cardiovascular imaging. – 2015. - Vol. 8. - № 4. – P. 1-7.
212. Роль модифицируемых и немодифицируемых факторов в становлении дисфункции миокарда правого и левого желудочков у пациентов из группы высокого риска / В.И. Подзолков, Д.Д. Ванина, А.Е. Покровская, Н.А. Драгомирецкая, В.В. Козлов // Кардиология. – 2022. – Т. 62. - № 11. – С. 26–32.
213. Longitudinal Changes in Cardiac Structure and Function in Severe Obesity: 11-Year Follow-Up in the Utah Obesity Study / S.E. Litwin, T.D. Adams, L.E. Davidson [et al.] // Journal of the American Heart Association. – 2020. - Vol. 9. - № 12. – P. 1-15.
214. The impact of visceral and general obesity on vascular and left ventricular function and geometry : a cross-sectional magnetic resonance imaging study of the UK Biobank / M.J P. Van Hout, I.A. Dekkers, J.J. M. Westenberg [et al.] // European heart journal. Cardiovascular Imaging. – 2020. - Vol. 21. - № 3. – P. 273-281.

215. Independent associations between resistin and left ventricular mass and myocardial dysfunction in a community sample with prevalent obesity / G. Norman, G.R. Norton, C.D. Libhaber [et al.] // *International journal of cardiology*. – 2015. - Vol. 196. – P. 81-87.
216. Relation of leptin to left ventricular hypertrophy (from the multi-ethnic study of atherosclerosis) / M.A. Allison, D.A. Bluemke, R. McClelland [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 2013. - Vol. 112. - № 5. – P. 726–730.
217. Role of Adipocyte Impairment in Heart Failure Induction in Subjects that are Obese along with Prediabetes and Overt Diabetes Mellitus - A Systematic Review / K.K. Kaur, G. Allahbadia, M. Singh [et al.] // *International Journal of Cardiology and Cardiovascular Disorder*. – 2021. - Vol. 2. - № 1. – P. 1–21.
218. Neutrophil degranulation biomarkers characterize restrictive echocardiographic pattern with diastolic dysfunction in patients with diabetes / S. Ministrini, F. Andreozzi, F. Montecucco [et al.] // *European journal of clinical investigation*. – 2021. - Vol. 51. - № 12. – P. 1–11.
219. Serum resistin concentrations and risk of new onset heart failure in older persons: The health, aging, and body composition (Health ABC) study / J. Butler, A. Kalogeropoulos, V. Georgiopoulou [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2009. - Vol. 29. - № 7. – P. 1144–1149.
220. Resistin and risks of incident heart failure subtypes and cardiac fibrosis: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / X. Cai, M.A. Allison, B. Ambale-Venkatesh [et al.] // *ESC heart failure*. – 2022. - Vol. 9. - № 5. – P. 3452–3460.