

На правах рукописи

Ваня

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

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Подзолков Валерий Иванович

Официальные оппоненты:

Мацкеплишвили Симон Теймуразович – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Медицинский научно-образовательный центр, заместитель директора по научной работе

Жернакова Юлия Валерьевна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ученый секретарь

Ведущая организация: федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «11» июня 2024 г. в 12.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.21 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «_____» _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

Брагина Анна Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Одной из главных стратегий современного здравоохранения является уменьшение бремени сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Среди известных факторов риска их развития особое место занимает ожирение, приобретающее масштабы мировой эпидемии [Шляхто Е.В. и др., 2017]. В основе ССЗ у пациентов с ожирением лежит ремоделирование сердечно-сосудистой системы в виде наличия эндотелиальной дисфункции и повышенной жесткости сосудов, а также структурных, геометрических и функциональных изменений сердца [Alpert M.A. et al., 2018]. Весомый вклад в развитие данных нарушений вносят адипоцитокины - особые биологически-активные вещества, синтезируемые жировой тканью.

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) показала, что пациенты с ожирением входят в группу риска тяжелого течения и данной инфекции. Возможным объяснением данной закономерности является состояние хронического воспаления, обусловленное влиянием адипоцитокinov, повреждение и дисфункция эндотелия, свойственные пациентам с ожирением и ССЗ [Bhattacharya I. et al., 2020, Романов Ю.А. и др., 2022]. Непредсказуемость исходов COVID-19 и высокий риск развития фатальных осложнений обуславливают поиск предикторов тяжелого течения данной инфекции. По данным литературы немало научных работ посвящено прогностической роли традиционных молекул воспаления [Perriñan C. et al., 2021]. Однако недостаточное внимание уделено изучению роли маркеров, связанных с сердечно-сосудистым ремоделированием у пациентов, в том числе различной массы тела. Приоритетным направлением является и 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), аспаратаминотрансфераза (АСТ), количество лимфоцитов и тромбоцитов [Malik P. et

al., 2020]. 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, потребность в искусственной вентиляции легких и летальный исход, что ограничивает возможности выявления отрицательной динамики у пациентов до наступления фатальных осложнений.

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 CAVI, 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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Диссертационная работа выполнена 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 УКБ №4, перепрофилированной в ковид-госпиталь в период пандемии COVID-19.

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. При проведении МСКТ определяли степень поражения легочной ткани на основании Приказа Департамента здравоохранения города Москвы от 08.04.2020 №373 (ред. от 30.04.2020).

Критериями невключения являлись: наличие хронической сердечной недостаточности с фракцией выброса (ФВ) $<50\%$, нарушения сердечного ритма, симптоматическая АГ, наличие клинических проявлений ишемической болезни сердца, в т.ч. перенесенный инфаркт миокарда, цереброваскулярная болезнь в анамнезе, клапанные пороки сердца, хроническое легочное сердце, стеноз брахиоцефальных артерий более 50% по данным ультразвуковой доплерографии (УЗДГ БЦА), клинически значимые заболевания сосудов нижних конечностей, хронические заболевания бронхолегочной системы, анемия любой этиологии, онкопатология, тяжелые заболевания печени, почек, хроническая болезнь почек 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 обследование их в рамках научной работы было затруднено.

Всего было обследовано 163 пациента, 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. В зависимости от ИМТ все пациенты были разделены на 3 группы: в 1 группу был включен 21 пациент с нормальной массой тела (ИМТ <25 кг/м²); 2 группу составили 27 пациентов с избыточной массой тела (ИМТ=25,0-29,9 кг/м²); в 3 группу были включены 52 пациента с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²).

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 Нормальная масса тела n=21	2 группа Избыточная масса тела 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%)
Дислипидеми я, n (%)	39 (39%)	6 (28,6%)	11 (40,7%)	22 (42,3%)
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.

Достоверные межгрупповые различия по возрасту, гендерному составу, скорости клубочковой фильтрации (СКФ), количеству пациентов, имеющих в анамнезе курение и признаки дислипидемии в биохимическом анализе крови, отсутствовали. Частота встречаемости АГ была выше у пациентов 3 группы по сравнению с больными 1 группы. Сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа) в анамнезе был отмечен только у пациентов с ожирением. Лечение АГ и СД 2 типа проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями.

Всем пациентам, включенным в исследование, было проведено комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование: антропометрические

измерения, оценка сатурации кислорода (SPO₂) пульсоксиметром на воздухе, ПЦР-тест на РНК SARS-CoV-2, клинический и биохимический анализ крови, коагулограмма, определение концентрации в плазме крови резистина и sVCAM-1, МСКТ ОГК, электрокардиография и эхокардиография (ЭХОКГ), УЗИ БЦА, определение жесткости сосудистой стенки методом объемной сфигмографии на аппарате VaSera. Повышенная сосудистая жесткость определялась на основании значения сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI), большего или равного 9. Были рассчитаны гематологические индексы: соотношение абсолютного количества нейтрофилов к абсолютному числу лимфоцитов (Н/Л); отношение числа тромбоцитов к числу лимфоцитов (Т/Л) и количества лимфоцитов к уровню СРБ (Л/СРБ).

При изучении предикторов тяжелого течения COVID-19 дополнительно были рассмотрены группы пациентов с разной степенью поражения легких по данным МСКТ ОГК. В группу КТ 1 (n=29) вошли пациенты с объемом поражения легочной ткани менее 25%; группу КТ 2 (n=61) составили пациенты с 25-49,9% легочного повреждения и группу КТ 3 (n=10) – больные с поражением легких, равным 50-74,9%. Клинико-демографическая характеристика пациентов указанных групп приведена в Таблице 2.

Таблица 2 - 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, n (%)	48 (48%)	10 (34,5%)	32 (52,5%)	6 (60%)*
Женщины, n (%)	52 (52%)	19 (65,5%)	29 (47,5%)	4 (40%)
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%)

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

В числе критериев тяжести 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 через носовые канюли или кислородную маску), длительность госпитализации; лабораторные показатели воспаления: СРБ, ферритин, ЛДГ, маркер тромбообразования - D-димер, необходимость в назначении ГИБП, ГКС в высокой дозе, длительность терапии ГКС. Признаками неблагоприятного течения COVID-19 считались также развитие цитокинового шторма и наличие отрицательной динамики по данным МСКТ ОГК. Диагностика цитокинового шторма проводилась на 5-7 сутки с момента госпитализации с помощью критериев REPROGRAM, к которым относились: лимфопения менее $0,8 \times 10^9/\text{л}$; увеличение содержания одного из маркеров воспаления (ферритин >1000 нг/мл или СРБ >25 мг/л); увеличение ЛДГ >300 ЕД/л; уровень D-димера >1000 нг/мл; повышение уровня АСТ, наличие дыхательной недостаточности; рентгенологическая картина двусторонней пневмонии и прогрессирующее увеличение потребности в неинвазивной респираторной поддержке. Наличие отрицательной КТ-динамики в виде увеличения объема поражения легочной ткани оценивалось по данным повторной МСКТ ОГК, которая выполнялась всем пациентам на 7-10 сутки с момента поступления в стационар.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программ Statistica 12.0 ("StatSoftInc.", США) и MedCalc Software Ltd. Тип распределения количественных переменных определялся с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Числовые данные были представлены в виде средней арифметической и ее среднеквадратичного отклонения в случае нормального распределения. Медиана и интерквартильный размах использовались в случае распределения, отличного от нормального. Выявление межгрупповых различий количественных переменных проводилось с использованием критерия Манна-Уитни либо критерия Краскела-Уоллиса в случае множественного сравнения, категориальных переменных – с помощью критерия хи-квадрат и точного теста Фишера. Корреляционный анализ проводился с применением критерия Спирмена. Многофакторный регрессионный логистический анализ использовался с целью определения прогностических маркеров развития событий. Оценка чувствительности и специфичности маркера, расчет его порогового значения проводились с помощью ROC – анализа. Статистически значимым считали результат при вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты

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

При изучении клинических данных пациентов с коронавирусной инфекцией и разным ИМТ отмечалось следующее: больным с ожирением достоверно чаще требовалась респираторная поддержка в виде инсуффляции O₂ (73,1%), чем пациентам с избыточной массой тела (51,9%), $p_{2,3}=0,049$. Группа пациентов с ожирением также отличалась от пациентов с избыточной массой тела 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 (СОЭ, СРБ, ферритин) и по степени поражения легких согласно данным МСКТ ОГК достоверных отличий в группах пациентов с разным ИМТ выявлено не было. При обособленном рассмотрении подгруппы пациентов, имеющих сочетание ожирения и СД 2 типа, процент легочного повреждения по данным МСКТ ОГК оказался наибольшим у пациентов с нарушенным углеводным обменом – 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. Таким образом, наличие ожирения в сочетании с СД 2 типа у обследованных нами пациентов оказалось ассоциировано с более тяжелым течением COVID-19.

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 САVI, не превышающими 9 ($n=58$), и пациенты с повышенной жесткостью сосудистой стенки, диагностированной на основании индекса САVI ≥ 9 ($n=42$).

При изучении клинических особенностей течения COVID-19 в группе пациентов с повышенной сосудистой жесткостью были отмечены более низкие значения сатурации кислорода по данным пульсоксиметрии - SpO₂ 91% [89;93] в сравнении с пациентами, имеющими нормальные значения индекса САVI – SpO₂ 93% [91;94], $p=0,047$. Соответственно тому, среди пациентов с повышенной сосудистой жесткостью больше было больных, нуждающихся в респираторной поддержке (инсуффляции кислорода) – 37 (88,1%), чем в противоположной группе – 32 (55,2%), $p=0,045$. Достоверных различий

по другим лабораторно-инструментальным показателям, используемым в оценке тяжести течения COVID-19, в том числе маркерам воспаления и объему поражения легочной ткани, между изучаемыми группами пациентов с разной сосудистой жесткостью выявлено не было.

Взаимосвязь гематологических индексов, плазменных концентраций резистина и sVCAM-1 с показателями тяжести течения COVID-19

В группах с различной степенью поражения легочной ткани (КТ 1, КТ 2 и КТ 3) были рассчитаны значения гематологических индексов (Н/Л, Т/Л, Л/СРБ) и определены концентрации резистина и sVCAM-1 в плазме крови (Таблица 3).

Таблица 3 – Значения гематологических индексов, плазменных концентраций резистина и sVCAM-1 в группах с разной степенью поражения легочной ткани

Параметр	Все пациенты n=100	КТ 1 n=29	КТ 2 n=61	КТ 3 n=10
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]**#
Резистин, нг/мл	4,99 [4,05;6,87]	4,06 [3,51; 4,64]	5,5 [4,13; 7,5]*	6,06 [5,8;6,8]*
sVCAM-1, нг/мл	197,66 [90,3;282,1]	120,0 [75,3;189,2]	212,5 [90,3;335,6]*	272,7 [267,4; 342,6]*

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

Значение индекса Н/Л было наибольшим в группе пациентов КТ 3 по сравнению с группой КТ 1, соотношение Т/Л также оказалось более высоким среди пациентов с КТ 3, чем у пациентов с КТ 1 и КТ 2 степенью поражения легких. Значение индекса Л/СРБ, наоборот, достоверно уменьшалось с увеличением объема поражения легочной ткани.

Концентрация резистина в плазме крови оказалась более высокой у больных в группах КТ 2 и КТ 3, чем в группе КТ 1. Аналогичным образом, плазменная концентрация маркера эндотелиальной дисфункции sVCAM-1 значимо возрастала с увеличением КТ степени тяжести пневмонии COVID-19.

При помощи корреляционного анализа были выявлены достоверные взаимосвязи индексов Н/Л, Т/Л, Л/СРБ, а также плазменных концентраций маркеров – резистина и sVCAM-1 как с клиническими, так и лабораторно-инструментальными

характеристиками тяжести течения коронавирусной инфекции (Таблица 4).

Таблица 4 - Коэффициенты корреляции гематологических индексов, плазменных концентраций резистина и sVCAM-1 с показателями, характеризующими тяжесть течения COVID-19*

Показатель тяжести течения COVID-19	Н/Л	Т/Л	Л/СРБ	Резистин	sVCAM-1
SpO2 на воздухе	-0,37	-0,35	0,5	н/д	- 0,39
Длительность госпитализации	н/д	н/д	-0,27	н/д	0,24
СРБ	0,48	0,43	х	0,28	0,25
D-димер	0,23	0,25	-0,39	0,38	н/д
Ферритин	0,27	0,25	-0,46	н/д	0,38
ЛДГ	0,26	0,27	-0,49	0,25	0,52
% поражения легких по данным МСКТ ОГК при поступлении	0,39	0,39	-0,60	0,3	0,41
% остаточного поражения легких по данным МСКТ ОГК (при выписке)	0,33	0,30	-0,52	0,38	0,35
Длительность терапии ГКС	н/д	н/д	-0,37	н/д	н/д

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

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

Развитие цитокинового шторма к 5-7 дню стационарного лечения наблюдалось у 62 пациентов (62%) из общего числа больных. Пациенты с цитокиновым штормом отличались более высокой концентрацией sVCAM-1 в плазме крови, большими значениями индексов Н/Л и Т/Л и более низким показателем Л/СРБ (Таблица 5).

Таблица 5 - 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

В многофакторной регрессионной модели развития цитокинового шторма достоверными и независимыми от пола, возраста, ИМТ, наличия в анамнезе АГ и СД 2 типа предикторами данного осложнения являлись: плазменная концентрация sVCAM-1 >120,03 нг/мл (ОШ 4,4; ДИ 1,48-12,97); соотношение Н/Л > 2,53 (ОШ 9,82; ДИ 3,62-26,6) и соотношение Л/СРБ ≤0,043 (ОШ 19,4; ДИ 6,23-60,3) (Таблица 6). Пороговое значение, чувствительность и специфичность каждого показателя были определены с помощью ROC-анализа (Рисунок 1).

Таблица 6 – Предикторы развития цитокинового шторма

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

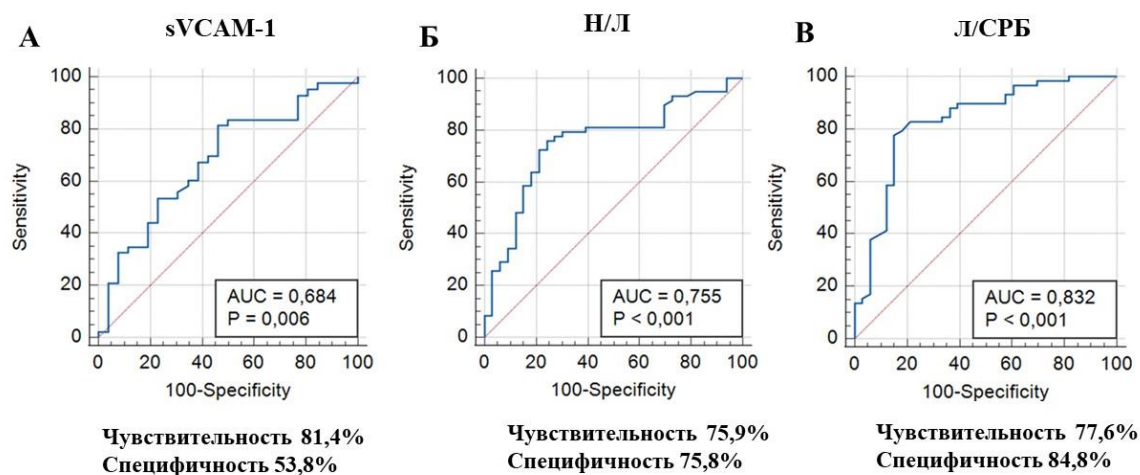


Рисунок 1 - ROC-кривые плазменной концентрации sVCAM-1 >120,03 нг/мл (А); индекса Н/Л >2,53 (Б) и Л/СРБ ≤0,043 (В) для прогнозирования риска развития цитокинового шторма у больных с COVID-19

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

При проведении повторной МСКТ ОГК на 7-10 сутки от момента поступления отрицательная КТ-динамика в виде увеличения объема поражения легочной ткани отмечалась у 35 пациентов (35%) в исследовании. Плазменная концентрация резистина и значения гематологических индексов (Н/Л, Т/Л, Л/СРБ) достоверно не различались между пациентами с отрицательной КТ-динамикой и без нее. Концентрация маркера эндотелиальной дисфункции sVCAM-1 была значимо выше у пациентов с коронавирусной инфекцией и отрицательной динамикой по данным повторной 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), $p=0,0005$.

В многофакторной регрессионной модели развития отрицательной КТ-динамики концентрация $sVCAM-1 > 237,6$ нг/мл является значимым предиктором развития данного осложнения, 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 D-димера и объема поражения легочной ткани (Таблица 7). По данным ROC-анализа полученное пороговое значение sVCAM-1 обладает чувствительностью 64% и специфичностью 79,5% для прогнозирования риска увеличения степени повреждения легких по данным МСКТ ОГК (AUC=0,756) (Рисунок 2).

Таблица 7 - Результаты множественного регрессионного анализа взаимосвязи развития отрицательной КТ-динамики с маркером эндотелиальной дисфункции sVCAM-1, общевоспалительными показателями и клиничко-демографическими данными пациентов

Показатель	ОШ	95%ДИ	p
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
D-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 легких при поступлении по данным МСКТ ОГК	1,05	0,97-1,12	н/д

Продолжение Таблицы 7

sVCAM-1 > 237,6 нг/мл	6,45	1,19-34,78	0,03
--------------------------	------	------------	------

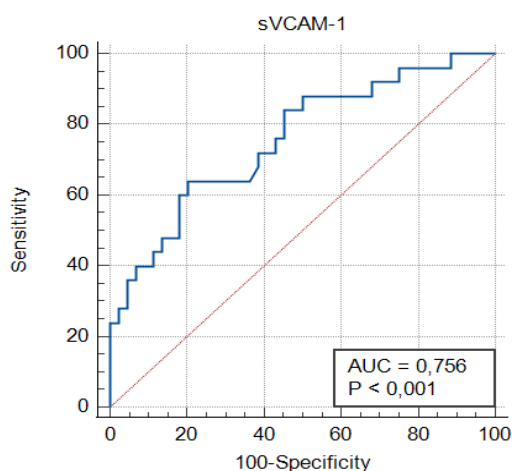


Рисунок 2 - ROC-анализ концентрации sVCAM-1 в плазме крови для прогнозирования риска развития отрицательной КТ-динамики у больных с COVID-19

Особенности лечения COVID-19 и предиктивная роль sVCAM-1

Особенности терапии коронавирусной инфекции в группах пациентов с различной КТ-степенью легочного поражения представлены в Таблице 8.

Таблица 8 - Особенности терапии 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%)*
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%)*#
ГИБП (моноклональные антитела)	63 (63%)	9 (31%)	46 (75,4%)*	8 (80%)*

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

Рассматривая необходимость в респираторной поддержке, назначении ГКС в высокой дозе и ГИБП как признаки, характеризующие неблагоприятное течение COVID-19, мы изучили в этой связи предиктивную значимость sVCAM-1, как маркера,

показавшего наибольшую ценность в контексте тяжелого течения коронавирусной инфекции.

При проведении многофакторного регрессионного анализа было установлено, что 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; $p=0,012$). Данное пороговое значение было получено с помощью ROC-анализа, чувствительность его составляет 50%, специфичность - 82,6% ($AUC=0,682$) (Рисунок 3 А).

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, $p=0,04$) по данным многофакторного регрессионного анализа 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. Чувствительность и специфичность указанного значения sVCAM-1 согласно данным ROC-анализа составляют 80% и 51,9% соответственно ($AUC=0,678$) (Рисунок 3 Б).

Концентрация sVCAM-1 более 120 нг/мл с чувствительностью 81% и специфичностью 54% позволяет прогнозировать необходимость назначения ГИБП пациентам с COVID-19 (Рисунок 3 В). При многофакторном регрессионном анализе значимость данного фактора была подтверждена независимо от пола, возраста, ИМТ и наличия АГ и СД 2 типа в анамнезе (ОШ 4,4; ДИ 1,5-12,9, $p=0,008$).

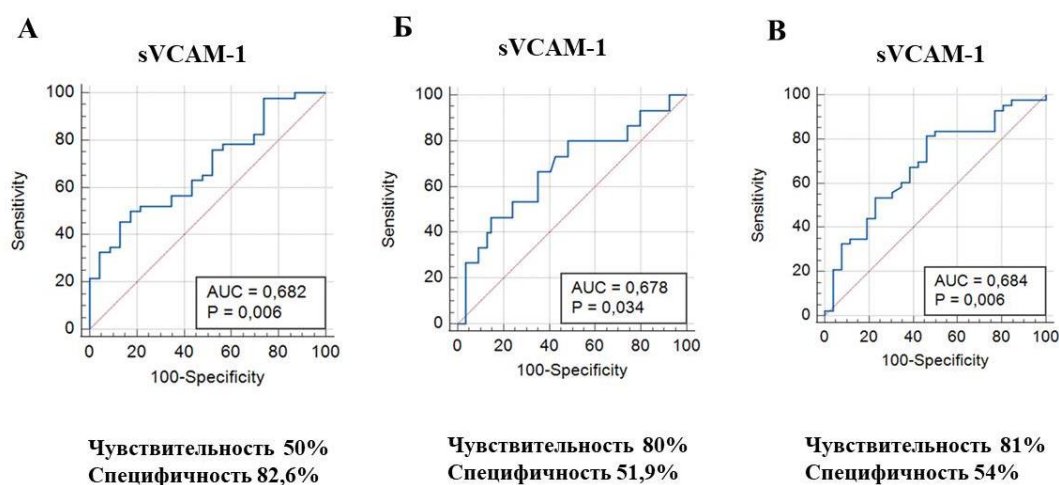


Рисунок 3 - ROC-кривые концентрации sVCAM-1 в плазме крови для прогнозирования потребности в респираторной поддержке (А); применения высоких доз ГКС (Б); терапии ГИБП (В) у пациентов с COVID-19

Взаимосвязь резистина с ремоделированием миокарда левого желудочка

Выявленная взаимосвязь повышенной сосудистой жесткости с тяжестью течения COVID-19 побудила нас к более подробному изучению и особенностей сердечного ремоделирования у пациентов с коронавирусной инфекцией и разным ИМТ.

При анализе данных ЭХОКГ в группе больных с ожирением было отмечено достоверно большее количество пациентов, имеющих гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) – 19 человек (36,5%), чем в группах пациентов с нормальной и избыточной массой тела - 5 (23,8%) человек и 5 (18,5%) человек соответственно ($p=2,3<0,05$; $p=1,3<0,05$). С помощью корреляционного анализа в общей группе исследуемых больных, как и отдельно в группе пациентов с ожирением, была выявлена достоверная взаимосвязь плазменной концентрации резистина с толщиной межжелудочковой перегородки (МЖП): $r=0,32$ и $r=0,37$ соответственно ($p<0,05$).

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 отмечена 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 9).

Таблица 9 - 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
Количество нейтрофилов	0,85	0,83-1,08	н/д

Продолжение Таблицы 9

Процент поражения легких по данным МСКТ ОГК	0,97	0,90-1,03	н/д
Резистин	1,66	1,05-2,62	0,03

По данным многофакторного регрессионного анализа выявлена 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 взаимосвязь концентрации резистина с наличием ГЛЖ у пациентов с АГ и COVID-19 (ОШ 1,66; 95%ДИ 1,05-2,62). С помощью ROC – анализа было вычислено пороговое значение резистина - 7,37 нг/мл (Рисунок 4). Чувствительность данного маркера ГЛЖ у пациентов с АГ составила 62,5%, специфичность - 93,3% (AUC=0,792, $p<0,05$).

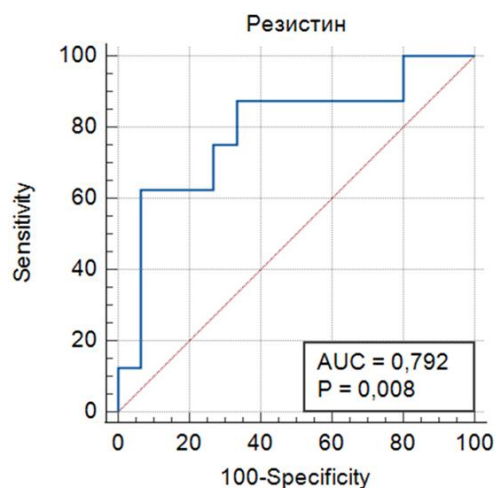


Рисунок 4 - ROC-кривая плазменной концентрации резистина, связанной с наличием ГЛЖ у пациентов с АГ

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

При сравнении количества больных с повышенной сосудистой жесткостью ($CAVI \geq 9$) в группах с разным ИМТ, их оказалось достоверно больше среди пациентов с нормальным весом и пациентов с ожирением - 10 (47,6%) и 15 (28,8%) человек, чем в группе больных с избыточной массой тела - 4 человека (14,8%) ($p_{1,2}=0,003$; $p_{2,3}=0,04$). С целью более подробного изучения маркеров сосудистой жесткости все пациенты были разделены на 2 группы: пациенты с нормальными значениями индекса $CAVI$ – 58 человек и пациенты с повышенными значениями $CAVI$ – 42 человека.

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, $p=0,41$. С помощью корреляционного анализа в общей группе пациентов была обнаружена прямая и достоверная взаимосвязь концентрации резистина в плазме крови и индекса сосудистой жесткости САVI ($r=0,38$, $p<0,05$).

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 САVI и уровня резистина (Таблица 10). Многочисленные литературные данные свидетельствуют в пользу сильной взаимосвязи САVI и возраста, учитывая это, возраст также не был включен в многофакторную модель вместе с САVI.

Таблица 10 - 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
Количество нейтрофилов	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

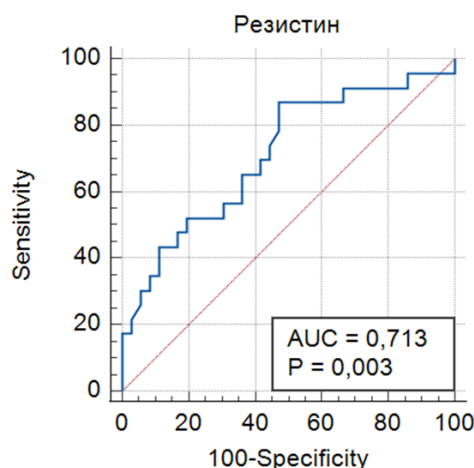


Рисунок 5 - ROC-кривая концентрации резистина, ассоциированной с наличием повышенных значений сосудистой жесткости ($CAVI \geq 9$)

Резистин оказался значимым фактором, связанным с сосудистой жесткостью вне зависимости от пола, ИМТ, наличия курения и СД 2 типа в анамнезе, а также маркеров воспаления и объема поражения легочной ткани у пациентов с коронавирусной инфекцией (ОШ=1,62; 95% ДИ=1,13-2,31, $p=0,008$). 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 5).

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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Ванина, Д.Д.** Оценка параметров сердечной гемодинамики у больных с ожирением и артериальной гипертензией / Д.Д. Ванина, В.И. Подзолков, А.Е. Покровская // XVII Всероссийский конгресс «Артериальная гипертензия 2021: новое в диагностике и лечении». Сборник тезисов. – С. 32. (17-18 марта 2021г., Москва, онлайн).

2. **Vanina, D.D.** The impact of overweight and obesity on the development of systolic and diastolic myocardial dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus / D.D. Vanina, A.E. Pokrovskaya, V.I.Podzolkov // ESC Preventive Cardiology 2021. European Journal of Preventive Cardiology. – 2021. - Vol. 28. - Suppl 1. – P. 297. (15-17 апреля 2021г., онлайн).
3. 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. (обзор литературы). [Scopus].
4. **Ванина, Д.Д.** Гендерные и возрастные особенности изменения гемодинамики сердца у пациентов с избыточной массой тела и ожирением / Д.Д. Ванина, В.И. Подзолков, А.Е. Покровская // V съезд терапевтов Республики Татарстан. Сборник тезисов. – С. 10. (31 марта – 1 апреля 2022 г., Казань, онлайн).
5. 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. (обзор литературы). [Scopus].
6. 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. [Scopus].
7. Прединдикторы 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. [Scopus].
8. 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.
9. 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. [Scopus].

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

AUC – area under curve (площадь под кривой)

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

sVCAM-1 — soluble vascular cell adhesion molecule 1 (растворимая молекула адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа)

АГ – артериальная гипертензия

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ - аспаргатаминотрансфераза

ГИБП – генно-инженерные биологические препараты

ГКС - глюкокортикостероиды

ГЛЖ - гипертрофия левого желудочка

ИМТ - индекс массы тела

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

ЛДГ - лактатдегидрогеназа

МЖП – межжелудочковая перегородка

МСКТ ОГК – мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки

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

ОШ – отношение шансов

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СРБ - С-реактивный белок

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

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

УЗДГ БЦА – ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий

ФВ – фракция выброса

ЭХОКГ - эхокардиография