

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ  
КАРДИОЛОГИЯ

УДК 616.12-005.4-07

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-2-82-95>

# ПРЕДИКТОРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ

ДЕРИШЕВА Д.А.<sup>1</sup> ✉, ЯХОНТОВ Д.А.<sup>1</sup>, ЛУКИНОВ В.Л.<sup>2</sup><sup>1</sup>Новосибирский государственный медицинский университет, пр-т Красный, д. 52, г. Новосибирск, 630091, Россия<sup>2</sup>Институт вычислительной математики и математической геофизики Сибирского отделения Российской академии наук, пр-т академика Лаврентьева, д. 6, г. Новосибирск, 630090, Россия

## Основные положения

Результаты исследования демонстрируют, что прогрессирование ишемической болезни сердца у пациентов, перенесших COVID-19, связано с комплексом факторов, включая длительность стенокардии, метаболические нарушения, почечную дисфункцию, системное воспаление и структурные изменения миокарда (диастолическая дисфункция, снижение ФВ ЛЖ). Выявленные предикторы, такие как гемодинамически значимое поражение коронарных артерий, мультифокальный атеросклероз и перенесенный COVID-19 среднетяжелой степени тяжести, подчеркивают важность системного подхода к ведению таких пациентов.

## Резюме

**Цель.** Оценить особенности течения стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) в зависимости от времени ее дебюта в контексте перенесенной COVID-19 и определить предикторы прогрессирования заболевания в постковидном периоде. **Материалы и методы.** В исследование включен 431 пациент со стабильной ИБС, перенесший подтвержденную COVID-19 инфекцию с 2020 по 2023 гг., за 3 месяца и более до исследования. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от времени дебюта ИБС: в 1-ю группу вошли 198 больных, у которых ИБС была впервые диагностирована в постковидном периоде, во 2-ю группу – 233 больных с ИБС, диагностированной до перенесенной COVID-19 инфекции. В исследовании использовались клинико-лабораторные методы диагностики, включая показатели липидного профиля (уровень аполипопротеинов А1 (апо А1), В (апо В), липопротеина (а) (Лп(а)), N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (Nt-proBNP), стимулирующего фактора роста (ST2), а также коронароангиография. Для выявления предикторов прогрессирования ИБС на основании комплексного анализа клинических данных использован метод логистической регрессии. **Результаты.** Пациенты 2-й группы были старше (медиана возраста 62 vs 61 лет,  $p = 0,009$ ), имели больший индекс массы тела (ИМТ) (31,02 vs 28,73 кг/м<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ) и более длительный анамнез артериальной гипертензии (15 vs 9,5 лет,  $p < 0,001$ ). Течение COVID-19 во 2-й группе характеризовалось большей тяжестью: статистически чаще требовалась госпитализация (50,2% vs. 37,8%,  $p = 0,012$ ) и преобладала среднетяжелая степень SARS CoV-2 в остром периоде (58,7% vs. 45,9%,  $p < 0,009$ ). Также во 2-й группе преобладали пациенты с перенесенным инфарктом миокарда (51,0% vs. 26,7%,

$p < 0,001$ ) и гемодинамически значимым поражением коронарных артерий (86,2% vs. 67,6%,  $p < 0,001$ ). В то же время неизменные коронарные артерии чаще встречались у пациентов 1-й группы (8,5% vs. 7,2%,  $p = 0,003$ ), что может указывать на роль микрососудистого повреждения в патогенезе ИБС в постковидном периоде. Распространенность мультифокального атеросклероза была высокой в обеих группах (75,7% vs. 79,8%,  $p = 0,351$ ). ХСН с умеренно сниженной ФВ значимо чаще выявлялась во 2-й группе больных (10,7% vs. 5,0%,  $p = 0,034$ ), тогда как ХСН с сохраненной ФВ преобладала в 1-й группе (94,9% vs. 89,2%,  $p = 0,034$ ). ФВ ЛЖ и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) были статистически ниже во 2-й группе (60% vs. 62%,  $p = 0,007$ ) и (63,0 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> vs. 67,5 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ) соответственно. Лабораторные показатели также демонстрировали различия: показатели триглицеридов, Лп(а), апоВ, мочевой кислоты и цистатина С были значимо выше во 2-й группе ( $p < 0,05$ ). Многофакторный анализ выявил значимые предикторы прогрессирования ИБС в постковидном периоде, к которым отнесены длительность стенокардии  $> 2,5$  лет, ИМТ  $> 29,66$  кг/м<sup>2</sup>, перенесенный COVID-19 среднетяжелой степени, Лп(а)  $> 317,6$  мг/дл и Nt-proBNP  $> 161,04$  пг/мл. **Заключение.** Результаты исследования подчеркивают значимость временного фактора дебюта ИБС у пациентов, перенесших COVID-19 инфекцию, что требует дифференцированного подхода к стратегии их ведения для прогнозирования течения заболевания.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, инфекция SARS-CoV-2, мультифокальный атеросклероз, апо А1, апо В, Лп(а), постковидный период, системный атеросклероз, метаболические нарушения, предикторы прогрессирования ИБС

## Корреспонденцию адресовать:

Деришева Дарья Александровна, 630091, Россия, г. Новосибирск, пр. Красный, д. 52, E-mail: one.d@mail.ru  
© Деришева Д. А. и др.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования и формы первичной документации утверждены комиссией по медицинской этике при Новосибирском государственном медицинском университете №149 от 20.12.2022 года с выводом о соответствии работы современным требованиям биоэтики и морально-этических норм. Все пациенты

подписали согласие на участие в исследовании.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

## Для цитирования:

Деришева Д.А., Яхонтов Д.А., Лукинов В.Л. Предикторы прогрессирования стабильной ишемической болезни сердца в постковидном периоде. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2025;10(2):82-95. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-2-82-95>

Поступила:

04.04.2025

Поступила после доработки:

22.05.2025

Принята в печать:

30.05.2025

Дата печати:

30.06.2025

## Сокращения

ИБС – ишемическая болезнь сердца  
COVID-19 – новая коронавирусная инфекция  
SARS-CoV-2 – severe acute respiratory syndrome-related coronavirus-2  
ИМТ – индекс массы тела  
апо А1, апо В – аполипопротеины А1, В

Лп(а) – липопротеин (а)  
Nt-proBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида  
ST2 – стимулирующий фактор роста  
СРБ – С-реактивный белок  
САД – систолическое артериальное давление  
ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ЧТКА – чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика  
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка  
ФП – фибрилляция предсердий  
ХБП – хроническая болезнь почек  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
HbA1c – гликированный гемоглобин

ORIGINAL RESEARCH  
CARDIOLOGY

# PREDICTORS OF STABLE CORONARY ARTERY DISEASE PROGRESSION IN THE POST-COVID PERIOD

DARIA A. DERISHEVA<sup>1</sup> ✉, DAVYD A. YAKHONTOV<sup>1</sup>, VITALIY L. LUKINOV<sup>2</sup><sup>1</sup>Novosibirsk State Medical University, Krasnyi Prospekt, 52, Novosibirsk, 630091, Russia<sup>2</sup>Institute of Computational Mathematics and Mathematical Geophysics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Akademika Lavrentieva Prospekt, 6, Novosibirsk, 630090, Russia

## HIGHLIGHTS

The results of this study demonstrate that the progression of coronary artery disease in patients with past medical history of COVID-19 is associated with a complex interplay of factors, including angina duration, metabolic disorders, renal dysfunction, systemic inflammation, and chronic heart failure. Identified predictors, such as hemodynamically significant coronary artery lesions, peripheral atherosclerosis, and moderate COVID-19 severity, highlight the importance of a comprehensive approach to managing these patients.

## Abstract

**Aim.** To evaluate the clinical course of stable coronary artery disease (CAD) depending on the timing of disease onset in relation to COVID-19 infection, and to identify predictors of disease progression during the post-COVID period. **Materials and Methods.** This study included 431 patients with stable CAD who had a confirmed history of COVID-19 between 2020 and 2023, with a minimum of 3 months between infection and enrollment. Patients were divided into two groups based on the timing of CAD diagnosis: patients diagnosed with CAD in the post-COVID period ( $n = 198$ , post-COVID-CAD) and patients diagnosed with CAD before their COVID-19 infection ( $n = 233$ , pre-COVID-CAD). We further evaluated clinical and laboratory parameters, including lipid profile (apolipoprotein A1, apolipoprotein B, lipoprotein(a)), N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), ST2, and coronary angiography. Logistic regression analysis was used to identify predictors of CAD progression. **Results.** Patients with pre-COVID-CAD were older (median age 62 vs. 61 years,  $p = 0.009$ ), had a higher body mass index (BMI: 31.02 vs. 28.73 kg/m<sup>2</sup>,  $p < 0.001$ ), and a longer history of arterial hypertension (15 vs. 9.5 years,  $p < 0.001$ ). COVID-19 was more severe in patients with pre-COVID-CAD, with a higher hospitalization rate (50.2% vs. 37.8%,  $p = 0.012$ ) and more frequent moderate cases during the acute phase (58.7% vs. 45.9%,  $p < 0.009$ ). Patients with pre-COVID-CAD also had a higher prevalence of prior myocardial infarction (51.0% vs. 26.7%,  $p < 0.001$ ) and hemodynamically significant coronary artery lesions (86.2% vs. 67.6%,  $p <$

0.001). Conversely, normal coronary arteries were more often observed in patients with post-COVID-CAD (8.5% vs. 7.2%,  $p = 0.003$ ), possibly indicating microvascular involvement in post-COVID-CAD pathogenesis. Multifocal atherosclerosis was prevalent in both groups (75.7% vs. 79.8%,  $p = 0.351$ ). Heart failure with mildly reduced ejection fraction (HFmrEF) was more common in patients with pre-COVID-CAD (10.7% vs. 5.0%,  $p = 0.034$ ), whereas heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) predominated in patients with post-COVID-CAD (94.9% vs. 89.2%,  $p = 0.034$ ). Left ventricular ejection fraction and glomerular filtration rate were significantly lower in patients with pre-COVID-CAD (60% vs. 62%,  $p = 0.007$ ; 63.0 vs. 67.5 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>,  $p < 0.001$ , respectively). Laboratory indicators such as triglycerides, Lp(a), apoB, uric acid, and cystatin C were significantly elevated in patients with pre-COVID-CAD ( $p < 0.05$ ). Multivariate analysis identified the following significant predictors of CAD progression in the post-COVID period: angina duration  $> 2.5$  years, BMI  $> 29.66$  kg/m<sup>2</sup>, a history of moderate COVID-19, Lp(a)  $> 317.6$  mg/dL, and NT-proBNP  $> 161.04$  pg/mL. **Conclusion.** The timing of CAD onset in relation to COVID-19 significantly influences the disease course, emphasizing the need for a differentiated management strategy in post-COVID patients to predict CAD progression.

**Keywords:** coronary artery disease, SARS-CoV-2 infection, peripheral atherosclerosis, apoA1, apoB, lipoprotein(a), post-COVID period, systemic atherosclerosis, metabolic disorders, predictors of CAD progression

### Corresponding author:

Dr. Daria D. Derisheva, Krasnyi Prospekt, 52, Novosibirsk, 630091, Russia, E-mail: one.d@mail.ru

© Daria A. Derisheva, et al.

**Ethics Statement.** The research protocol and primary documentation forms were approved by the Local Bioethics Committee at Novosibirsk State Medical University (NSMU), Ministry of Health of Russia (Protocol #149, dated 20.12.2022), with a conclusion confirming compliance with modern

bioethical standards and moral-ethical norms. All patients provided written informed consent to participate in the study.

**Conflict of Interest.** None declared.

**Funding.** None declared.

**For citation:** Daria A. Derisheva, Davyd A. Yakhontov, Vitaliy L. Lukinov. Predictors of stable coronary artery disease progression in the post-COVID period. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2025;10(2):82-95. (In Russ.). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-2-82-95>

Received:  
04.04.2025

Received in revised form:  
22.05.2025

Accepted:  
31.05.2025

Published:  
30.06.2025

## Введение

Высокая смертность и неблагоприятные исходы, связанные с поражением миокарда во время острой фазы COVID-19, вызвали интерес у исследовательских сообществ к изучению долгосрочных последствий заражения SARS-CoV-2 для сердечно-сосудистой системы [1,2]. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что COVID-19 может усугублять течение хронических заболеваний, включая стабильную ИБС, за счет прямого повреждения миокарда, эндотелиальной дисфункции, активации воспалительных процессов и тромботических осложнений [3,4]. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и их осложнения, такие как аритмии, ишемические и тромботические события, часто наблюдаются у пациентов после перенесенного COVID-19. Сходство кардиометаболического профиля COVID-19 и ССЗ позволяет предположить, что COVID-19 может способствовать обострению ИБС и декомпенсации сердечной недостаточности (СН). Это объясняет высокую частоту инфаркта миокарда 2-го типа у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [12], а также увеличение числа случаев впервые выявленных ССЗ [13].

Среди потенциальных механизмов, способствующих этим процессам выделяют дисрегуляцию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РАС) [14], эндотелиальную дисфункцию [15, 16] и повреждение почек [17]. Дисбаланс РАС играет ключевую роль в патофизиологии острой фазы инфекции, однако уровни ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE2) в сыворотке крови и препараты, влияющие на ось РАС, не оказывают значимого влияния на тяжесть или проявления COVID-19 [6]. Крупные ретроспективные когортные исследования подтверждают увеличение частоты новых случаев ССЗ после COVID-19. В работе Al-Aly et al. [7], включавшей 73 435 пациентов (медиана возраста 61 год, 88% мужчин), не госпитализированных и получавших медицинскую помощь, был выявлен повышенный риск смерти, а также сердечно-сосудистых и метаболических осложнений в течение 30 дней после инфицирования. Исследование, проведенное в Великобритании с участием 47 780 госпитализированных пациентов с COVID-19 (средний возраст 65 лет, 55% мужчин), показало, что диагноз COVID-19 ассоциирован с трёхкратным увеличением риска серьёзных сердечно-сосудистых событий в течение 4 месяцев после заболевания, по сравне-

нию с контрольной группой, не подвергавшейся госпитализации [8]. В постковидном периоде у пациентов с ИБС наблюдается повышенный риск прогрессирования заболевания, что проявляется увеличением частоты острых коронарных синдромов, декомпенсацией СН и другими неблагоприятными исходами [5]. До 1/3 пациентов, госпитализированных с COVID-19, имеют в анамнезе хронические сердечно-сосудистые заболевания, в том числе ИБС [9, 10]. Наличие сопутствующей кардиологической патологии обычно связано с повышенной внутрибольничной смертностью, более высоким риском тромбоэмболии и увеличением частоты септического шока [11]. Однако механизмы, лежащие в основе ухудшения течения стабильной ИБС после перенесенной COVID-19, остаются недостаточно изученными. Результаты систематического обзора и метаанализа, охватившего когорту из почти 10 миллионов человек, свидетельствуют о значительном увеличении риска развития ИБС у пациентов с длительным течением COVID-19. Совокупный относительный риск возникновения ИБС у данной категории пациентов был в 1,61 раза выше (95% доверительный интервал: 1,13–2,31), по сравнению с лицами, не переносившими COVID-19. При этом абсолютная разница в риске между группами составила 0,22% (95% ДИ: –0,06, 0,50) [19]. Эти данные подчеркивают необходимость дальнейшего изучения долгосрочных кардиоваскулярных последствий COVID-19 и разработки стратегий для своевременной диагностики и профилактики осложнений у больных ИБС в постковидном периоде.

## Цель исследования

Оценить особенности течения стабильной ИБС в зависимости от времени ее дебюта в контексте перенесенной COVID-19 и определить предикторы прогрессирования заболевания в постковидном периоде.

## Материалы и методы

В исследование включен 431 пациент с диагностированной стабильной ИБС, перенесший подтвержденную COVID-19 инфекцию с 2020 по 2023 гг., более 3 месяцев до начала исследования. Все пациенты находились на лечении в ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер». Критерии включения: диагноз стабильной ИБС I–III ФК, возраст 40–70 лет, лабораторно под-

твержденная SARS-CoV-2 инфекция давностью более 12 недель, наличие подписанного информированного согласия. Критерии невключения: признаки острого периода COVID-19 на момент включения, перенесенный острый коронарный синдром менее 6 месяцев назад, ХСН IV ФК (NYHA), наличие имплантированного электрокардиостимулятора, обострение хронических заболеваний, морбидное ожирение, активные онкологические заболевания. Выполнено обсервационное исследование с целью оценки анамнестических, клинических и лабораторных показателей у больных стабильной ИБС, впервые диагностированной в постковидном периоде ( $n = 198$ ; 1-я группа), в сравнении с больными, перенесшими документированную инфекцию COVID-19 давностью более 12 недель с диагностированной стабильной ИБС до перенесенной инфекции ( $n = 233$ ; 2-я группа). Основными причинами госпитализации пациентов были: потребность в плановых интервенционных вмешательствах, несмотря на стабильное течение заболевания, а также нестабильность артериального давления, требующая коррекции терапии, и наличие ХСН III ФК (NYHA). Диагностика ИБС в обеих группах основывалась на данных клинической картины, ЭКГ, эхокардиографии, и коронароангиографии. В рамках настоящего исследования под прогрессированием стабильной ИБС понималось: нарастание клинико-инструментальных и ангиографических признаков ишемии: увеличение ФК стенокардии напряжения, снижение толерантности к нагрузке, углубление ишемических изменений на ЭКГ, ухудшение локальной сократимости миокарда, снижение ФВ ЛЖ, появление новых или расширение существующих коронарных стенозов, а также рестенозирование в ранее пролеченных сегментах. Подход к определению прогрессирования был стандартизирован и идентичен для обеих когорт. Биохимический анализ крови был выполнен с использованием стандартных методик. Концентрацию АпоВ и АпоА1, в сыворотке крови определяли методом иммунотурбидиметрии с применением тест-системы АО «Вектор-Бест» (Россия). Высокочувствительный С-реактивный белок (СРБ), ST2, цистатина С, Nt-proBNP определяли с помощью тест-системы ELISA (АО «Вектор-Бест», Россия). Липопротеин (а) в сыворотке крови определяли с использованием набора AssayMax Human Lp(a) ELISA. Ориентиром были нормативные зна-

чения, представленные в инструкции к набору для Сэндвич-ИФА 70-180 мкг/мл. Всем пациентам проводилась коронарная ангиография (КАГ) на аппарате INNOVA 3100. В большинстве случаев использовался трансрадиальный, а в случаях технических затруднений – трансфemorальный доступ. В одну съемку вводилось 5-8 мл контрастного вещества. Для адекватной визуализации всех сегментов левой коронарной артерии осуществлялось не менее шести проекций, в то время как для правой коронарной артерии выполнялось не менее трех проекций. Для статистической обработки данных использовалась IDE RStudio (версия 2024.12.0 Build 467) и R (версия 4.4.2 (2024-10-31)). Нормальность и сопоставимость отклонений в сравниваемых группах у непрерывных переменных проверялась критерием Шапиро-Уилка и F-критерием Фишера соответственно. Непрерывные переменные описываются в виде медиан и интерквартильных интервалов (медиана (Me) [Q25; Q75]); категориальные и бинарные переменные - количеством событий и частотами ( $n$  (%)). Непрерывные переменные сравнивались U-критерием Манна-Уитни, бинарные и категориальные переменные – точным критерием Фишера. Для сравнения использовались только двусторонние критерии. Логистической регрессией определялись предикторы прогрессирования стабильной ИБС. У многофакторной модели методом ROC-анализа определялся порог риска, максимизирующий показатель Юдена для найденного порога риска. Рассчитывались прогностические характеристики с 95% ДИ, тестом Хосмера-Лемешова исследовалась согласованность модели. Критический уровень значимости полагали равным 0.05, т.е. нулевые гипотезы отвергались при  $p < 0.05$ .

## Результаты

Обе группы характеризовались преобладанием мужчин, однако пациенты 2-й группы были статистически значимо старше (Me возраста 62 [57; 66] vs 61 лет [55; 65],  $p = 0,009$ ) и имели значимо более высокий ИМТ – Me 31,02 кг/м<sup>2</sup> [27,97; 34,94] против 28,73 кг/м<sup>2</sup> [25,86; 32,28] в 1-й группе ( $p < 0,001$ ). Течение COVID-19 в группах также различалось: пациентам 2-й группы статистически чаще требовалось стационарное лечение в остром периоде инфекционного процесса (50,2% vs. 37,8%,  $p = 0,012$ ), они статистически чаще имели среднетяжелую степень заболевания

(58,7% vs. 45,9%,  $p < 0,009$ ). Распространенность АГ была сопоставимой в обеих группах (98,4% и 98,7%,  $p = 0,706$ ), однако длительность АГ была значимо больше во 2-й группе (Ме 15 [8; 25] vs. 9,5 лет [4; 19,25],  $p < 0,001$ ).

**Таблица 1.**  
Клиническая характеристика больных стабильной ИБС в постковидном периоде

**Table 1.**  
Clinicopathological features of patients diagnosed with coronary artery disease (CAD) in the post-COVID period ( $n = 198$ , post-COVID-CAD) and patients diagnosed with CAD before their COVID-19 infection ( $n = 233$ , pre-COVID-CAD)

Переменная Parameter		1-я группа Post-COVID-CAD ( $n = 198$ ) Me [Q1; Q3]	2-я группа Pre-COVID-CAD ( $n = 233$ ) Me [Q1; Q3]	p
Пол (мужской), n (%) Male gender, n (%)		119 (60%)	156 (67%)	0,159
Возраст, лет Ме [Q1; Q3] Age, years, Me [Q1; Q3]		61,00 [55,00;65,00]	62,00 [57,00;66,00]	0.009*
Курящие, n (%) Smokers, n (%)		63 (31,8%)	58 (24,8%)	0,132
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> Ме [Q1; Q3] BMI, kg/m <sup>2</sup> , Me [Q1; Q3]		28.73 [25.86;32.28]	31.02 [27.97;34.94]	<0.001*
Стационарное лечение в остром периоде COVID-19, n (%) Hospital admission during the acute phase of COVID-19, n (%)		75 (37,8%)	117 (50,2%)	0.012*
Среднетяжелая степень течения COVID-19 Moderate severity of COVID-19, n (%)		91 (45,9%)	137 (58,7%)	<0.009*
Артериальная гипертензия (АГ), n (%) Arterial hypertension (AH), n (%)		192 (98,4%)	230 (98,7%)	0,706
Целевой уровень АД достигнут, n (%) Target blood pressure level achieved, n (%)		115 (58,0%)	123 (52,7%)	0,708
Длительность АГ, лет, Ме [Q1; Q3] Duration of arterial hypertension, years, Me [Q1; Q3]		9.50 [4.00;19.25]	15.00 [8.00;25.00]	<0.001*
Стенокардия напряжения Angina pectoris	ФК I, n (%) Functional class I, n (%)	54 (27,2%)	37 (15,8%)	0,004*
	ФК II, n (%) Functional class II, n (%)	85 (42,9%)	114 (48,9%)	0,245
	ФК III, n (%) Functional class III, n (%)	54 (27,2%)	80 (34,3%)	0,119
Длительность стенокардии, лет Me [Q25; Q75] Duration of angina pectoris, years, Me [Q25; Q75]		1.00 [0.50;00]	7.00 [4.00;11.00]	<0.001*
Постинфарктный кардиосклероз, n (%) Cardiac fibrosis, n (%)		53 (26,7%)	119 (51,0%)	<0.001*
Гемодинамически значимое поражение коронарных артерий, n (%) [95%ДИ] Hemodynamically significant coronary artery stenosis, n (%) [95% CI]		134 (67,6%) [61%; 74%]	201 (86,2%) [81%; 90%]	<0,001*
Неизмененные коронарные артерии, n (%) [95%ДИ] Non-significant coronary artery stenosis, n (%) [95% CI]		17 (8,5%) [5%; 13%]	17 (7,2%) [5%; 13%]	0.003*
МФА с поражением 2 артериальных бассейнов, n (%) Peripheral atherosclerosis with involvement of $\geq 2$ arterial territories, n (%)		150 (75,7%)	186 (79,8%)	0,351

ИММЛЖ, мужчины, г/м <sup>2</sup> , МЕ [Q1; Q3] Left ventricular mass index (LVMI), men, g/m <sup>2</sup> , Me [Q1; Q3]	128,7 [106,9;147,0]	131,8 [114,4;153,9]	0,225
ИММЛЖ, женщины, г/м <sup>2</sup> , МЕ [Q1; Q3] Left ventricular mass index (LVMI), women, g/m <sup>2</sup> , Me [Q1; Q3]	115,2 [10,5;143,0]	124,3 [109,0;146,3]	0,150
Фракция выброса левого желудочка, %, МЕ [Q1; Q3] Left ventricular ejection fraction (LVEF), %, Me [Q1; Q3]	62,00 [58,00; 66,00]	60,0 [55,00; 64,00]	0,007*
Чрескожное коронарное вмешательство в прошлом, n (%) Past medical history of percutaneous coronary intervention (PCI), n (%)	24 (12,1%)	122 (52,3%)	<0,001*
Фибрилляция предсердий, n (%)/ Atrial fibrillation, n (%)	20 (10,1%)	39 (16,7%)	0,050*
ХСН с сохраненной ФВ, n (%) Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), n (%)	188 (94,9%)	208 (89,2%)	0,034*
ХСН с умеренно сниженной ФВ, n (%) Heart failure with mildly reduced ejection fraction (HFmrEF), n (%)	10 (5,0%)	25 (10,7%)	0,034*
СКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , n (%) GFR, mL/min/1,73 m <sup>2</sup> , n (%)	67,5 [57,2;77,0]	63,0 [57,0;70,0]	<0,001*

**Примечание:** символом «\*» обозначено статистически значимое различие; ИМТ – индекс массы тела; АГ – артериальная гипертензия; АД – артериальное давление; ИММЛЖ – Индекс массы миокарда левого желудочка; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФК – функциональный класс; Возраст, ИМТ, длительность АГ и стенокардии сравнивались U – критерием Манна-Уитни, остальные показатели – точным критерием Фишера.

**Note:** \*statistically significant differences. Age, body mass index, duration of arterial hypertension, and angina pectoris were compared using the Mann-Whitney U-test; other indicators were compared using Fisher's exact test.

Целевой уровень АД был достигнут у 58,0% пациентов 1-й группы и у 52,7% пациентов 2-й группы ( $p = 0,708$ ). Клиническая картина стенокардии напряжения также имела различия: в 1-й группе статистически значимо чаще встречался ФК I (27,2% vs. 15,8%,  $p = 0,004$ ), тогда как ФК II и III были сопоставимы между группами. Длительность ишемического анамнеза была значительно больше во 2-й группе (Ме 7 [4; 11] vs. 1 лет [0,5; 2],  $p < 0,001$ ).

Перенесенный ИМ в анамнезе преобладал у пациентов 2-й группы (51,0% vs. 26,7%,  $p < 0,001$ ), что сопоставимо с более высокой частотой гемодинамически значимого поражения коронарных артерий (86,2% vs. 67,6%,  $p < 0,001$ ). В то же время неизменные коронарные артерии значимо чаще встречались в 1-й группе (8,5% vs. 7,2%,  $p = 0,003$ ), что может указывать на роль микрососудистого повреждения и эндотелиальной дисфункции в патогенезе ИБС в постковидном периоде. Мультифокальный атеросклероз (МФА) характеризуется наличием атеросклеротических поражений в двух и бо-

лее артериальных бассейнах, таких как коронарные, церебральные, периферические или почечные артерии. В исследовании поражение двух артериальных бассейнов было выявлено у 150 (75,7%) пациентов 1-й группы и у 186 (79,8%) пациентов 2-й группы. Различия между группами не достигли статистической значимости ( $p = 0,351$ ), что указывает на схожую тяжесть атеросклеротического поражения вне зависимости от времени манифестации ИБС относительно перенесенной COVID-19 инфекции.

ХСН с умеренно сниженной ФВ значимо чаще встречалась во 2-й группе (10,7% vs. 5,0%,  $p = 0,034$ ), тогда как ХСН с сохраненной ФВ преобладала в 1-й группе (94,9% vs. 89,2%,  $p = 0,034$ ). Функциональные показатели сердца также демонстрировали различия: ФВ ЛЖ была значимо ниже во 2-й группе (Ме 60% [55; 64] vs. 62% [58; 66],  $p = 0,007$ ); ИММЛЖ был сопоставим между группами у мужчин и женщин, различия не достигли статистической значимости.

СКФ рассчитанная по формуле СКД-ЕРІ была значимо ниже у пациентов 2-й группы (Ме

63,0 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [57,0; 70,0]. vs. 67,5 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [57,2; 77,0], (p < 0,001). Инвазивные вмешательства в анамнезе, такие как чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), статистически значимо чаще выполнялись во 2-й группе (52,3% vs. 12,1%, p < 0,001).

Анализ липидного спектра выявил значимое повышение уровня триглицеридов у пациентов 2-й группы (p = 0,003), **таблица 2**. Концентрация Лп (а) превышала референсные значения в обеих группах (1-я группа: 247,84 мг/дл; 2-я группа: 321,40 мг/дл), при этом во 2-й группе показатели были статистически значимо выше (p = 0,023). Уровень апо В также был статистически значимо выше во 2-й группе (91,08 [76,08; 111,23] мг/дл) по сравнению с 1-й группой (84,20 [71,14; 104,38] мг/дл).

Уровень NT-proBNP был статистически значимо выше во 2-й группе больных (Ме 190,3 пг/мл) по сравнению с 1-й- (Ме 136,1 пг/мл; p = 0,012). Однако, концентрация ST2, марке-

ра фиброза и воспаления миокарда, не показала статистически значимых различий между группами. Уровень мочевой кислоты был значимо повышен во 2-й группе (355,1 [290,0; 417,0] ммоль/л) vs (316,7 [261,0; 379,5] ммоль/л; p < 0,001). Аналогично, уровень цистатина С, маркера почечной дисфункции, был выше во 2-й группе (1,6 [1,3; 1,8] мг/л) по сравнению с 1-й (1,4 [1,1; 1,6] мг/л; p < 0,001, **таблицы 1,2**.

В ходе исследования проведен анализ частоты амбулаторного применения лекарственных препаратов с доказанным влиянием на прогноз у пациентов со стабильной ИБС. Результаты показали отсутствие статистически значимых различий между группами по частоте использования дезагрегантов (p = 0.704), бета-адреноблокаторов (p = 0.155) и блокаторов РААС (p = 0.694). Однако, больные 2-й группы значимо чаще принимали статины (p = 0.004), блокаторы медленных кальциевых каналов (p = 0,016) диуретики (p = 0,011) (**рисунок 1**).

**Таблица 2.**

Данные биохимического анализа крови у больных стабильной ИБС в постковидном периоде

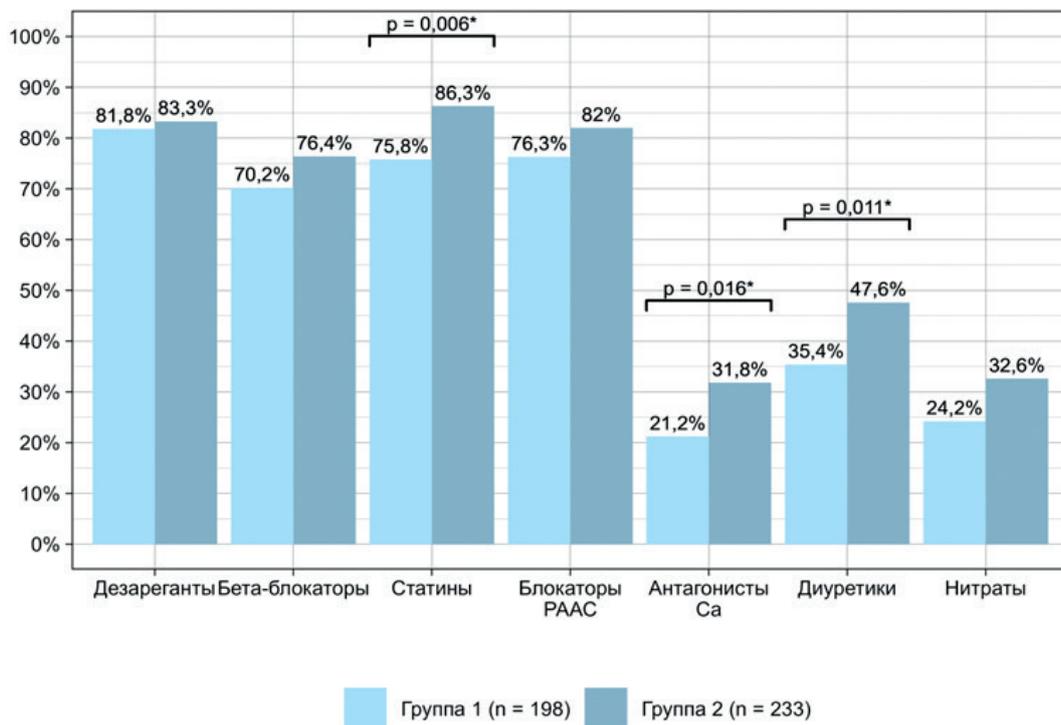
**Table 2.**

Data of blood biochemical analysis in patients with coronary artery disease (CAD) in the post-COVID period (n = 198, post-COVID-CAD) and patients diagnosed with CAD before their COVID-19 infection (n = 233, pre-COVID-CAD)

Переменная Indicator	1-я группа Post-COVID-CAD (n = 198) Me [Q1; Q3]	2-я группа Pre-COVID-CAD (n = 233) Me [Q1; Q3]	p
Общий холестерин, ммоль/л / Total cholesterol, mmol/L	4.30 [3.50;5.20]	4.40 [3.62;5.30]	0.295
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л / Low-density lipoprotein cholesterol, mmol/L	2.46 [2.04;3.33]	2.60 [2.10;3.30]	0.367
Липопротеинов высокой плотности, ммоль/л / High-density lipoprotein cholesterol, mmol/L	1.27 [1.02;1.54]	1.24 [1.04;1.40]	0.275
Триглицериды, ммоль/л / Triglycerides, mmol/L	1.60 [1.30;2.15]	1.90 [1.40;2.50]	0.003*
Аполипопротеин А1, мг/дл / apoA1, mg/dL	131.36 [114.33;151.68]	136.00 [116.07;154.74]	0.291
Аполипопротеин В, мг/дл / apoB, mg/dL	84.20 [71.14;104.38]	91.08 [76.08;111.23]	0.022*
Соотношение apoB/apoA1 / apoB/A1 ratio	0.63 [0.52;0.79]	0.66 [0.57;0.86]	0.107
Лп(а), мкг/мл / Lp (a), µg/mL	247.84 [140.32;337.84]	321.40 [195.55;365.40]	0.023*
Уровень NT-proBNP, пг/мл / NT-proBNP level, pg/mL	136.1 [73.0;286.6]	190.3 [100.2;341.2]	0.012*
ST2, нг/мл / ST2, ng/mL	34.7 [27.4;60.4]	36.5 [28.3;55.3]	0,764
Мочевая кислота, ммоль/л / Uric acid, mmol/L	316.7 [261.0;379.5]	355.1 [290.0;417.0]	<0.001*
Цистатин С, мг/л / Cystatin C, mg/L	1.4 [1.1;1.6]	1.6 [1.3;1.8]	<0.001*

**Примечание:** символом «\*» обозначено статистически значимое различие; Апо – аполипопротеины; Лп – Липопротеин (а), ST2 – стимулирующий фактор роста 2.

**Note:** \*statistically significant differences



**Рисунок 1.** Медикаментозная терапия больных стабильной ИБС в постковидном периоде на амбулаторном этапе

**Figure 1.** Pharmacological therapy of patients with stable coronary artery disease (CAD) in the post-COVID period during the outpatient care

Предикторы прогрессирования стабильной ИБС в постковидном периоде определялись построением однофакторных и многофакторной модели логистических регрессий (таблица 3). При построении однофакторных моделей выявлены отдельные значимые предикто-

ры. Так, длительность анамнеза АГ более 5,5 лет, наличие стенокардии напряжения выше II ФК и офисное САД более 132,5 мм рт. ст. увеличивали шансы прогрессирования стабильной ИБС в 3,34, в 2,02 и 1,58 раза соответственно.

Ковариата / Covariate	Однофакторные модели / Univariate analysis		Многофакторная модель / Multivariate analysis	
	ОШ [95%ДИ] OR [95% CI]	p	ОШ [95% ДИ] OR [95% CI]	p
Длительность стенокардии напряжения более 2,5 лет / Duration of angina pectoris ≥ 2.5 years	115.03 [58.36; 248.03]	< 0.001*	298.3 [98.86; 1157.9]	< 0.001*
Операция ЧТКА в анамнезе / Past medical history of percutaneous coronary intervention	6.16 [3.8; 10.32]	< 0.001*		
Длительность АГ более 5,5 лет / Duration of arterial hypertension ≥ 5.5 years	3.34 [2.14; 5.26]	< 0.001*		
САД выше 132.5 мм рт. ст. / Systolic blood pressure ≥ 132.5 mmHg	1.58 [1.05; 2.38]	0.030*	1.08 [0.43; 2.69]	0.870
ЧСС более 58 уд. в мин. / Heart rate (HR) more than 58 beats per minute	1.44 [0.86; 2.43]	0.164		
Неизмененные коронарные артерии / Intact coronary arteries	0.33 [0.21; 0.53]	< 0.001*		
Стенокардия напряжения от II ФК / Angina pectoris, functional class II	2.02 [1.28; 3.24]	0.003*	1.14 [0.37; 3.66]	0.819
Перенесенный COVID-19 среднетяжелой степени тяжести / Past medical history of moderate COVID-19	1.68 [1.15; 2.46]	0.008*		

**Таблица 3.** Значения ковариат в моделях логистической регрессии, влияющих на риск прогрессирования стабильной ИБС у больных, перенесших COVID-19

**Table 3.** Values of covariates in logistic regression models affecting the risk of progression of stable coronary artery disease (CAD) in patients with a past medical history of COVID-19

**Примечание:** в таблице представлены только ковариаты, показавшие влияние или тенденцию к влиянию при однофакторном анализе, т.е. достаточно малые значения *p*, Apo – Аполипопротеин; СРБ – С-реактивный белок; САД – Систолическое артериальное давление; ИММЛЖ – Индекс массы миокарда левого желудочка; ЧТКА – Чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика; ФВ ЛЖ – Фракция выброса левого желудочка; ФП – Фибрилляция предсердий; ХБП – Хроническая болезнь почек; ХСН – Хроническая сердечная недостаточность; HbA1c – Гликированный гемоглобин.  
Note: HbA1c is for glycosylated hemoglobin.  
\*statistically significant predictors, OR is for odds ratio.

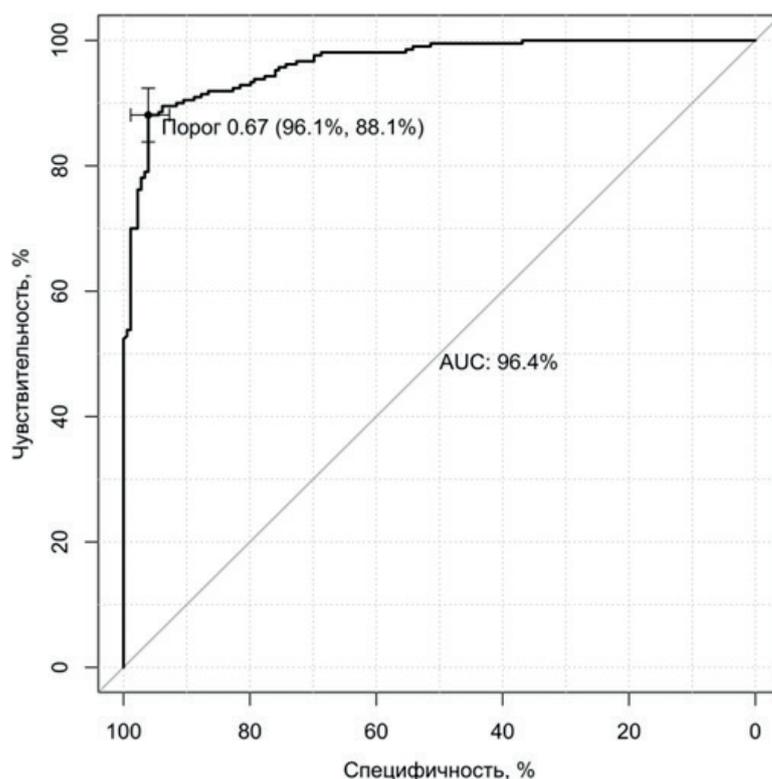
Госпитализация в ковидный госпиталь/ Hospital admission into a COVID hospital	0.6 [0.41; 0.89]	0.010*		
Возраст старше 51,5 лет/ Age > 51.5 years	4.79 [2.39; 10.46]	< 0.001*		
Гемодинамически значимое поражение коронарных артерий/ Hemodynamically significant coronary artery disease	3 [1.87; 4.88]	< 0.001*		
Поражение брахиоцефальных артерий/ Brachiocephalic artery stenosis	1.37 [0.87; 2.19]	0.177		
Постинфарктный кардиосклероз/ Cardiac fibrosis	2.26 [1.59; 3.26]	< 0.001*		
ХСН с умеренно сниженной ФВ/ Heart failure with mildly reduced ejection fraction (HFmrEF)	2.26 [1.09; 5.05]	0.035*		
ХБП С3/ Chronic kidney disease, stage C3	1.54 [1.01; 2.37]	0.045*		
Мужской пол/ Male gender	1.34 [0.91; 2]	0.141		
Наличие персистирующей формы ФП/ Presence of persistent atrial fibrillation	1.79 [1.02; 3.24]	0.048*		
Мультифокальный атеросклероз/ Peripheral atherosclerosis	1.82 [1; 3.44]	0.057		
Индекс массы тела > 29.66 кг/м <sup>2</sup> / Body mass index > 29.66 kg/m <sup>2</sup>	2.37 [1.61; 3.5]	< 0.001*	2.06 [0.92; 4.72]	0.081
Мочевая кислота > 372,5 ммоль/л /Uric acid level > 372.5 mmol/L	2.36 [1.58; 3.58]	< 0.001*	0.94 [0.36; 2.36]	0.895
СКФ менее 70,5 мл/мин. / glomerular filtration rate < 0.5 mL/min	2.32 [1.54; 3.51]	< 0.001*	2.01 [0.78; 5.38]	0.153
Ожирение 2 стадии /Obesity stage 2	2.18 [1.49; 3.22]	< 0.001*		
Миоглобин > 20.05 мкг/л / Myoglobin > 20.05 µg/L	2.77 [1.64; 4.71]	< 0.001*		
NT-проBNP > 161.04 пг/мл / NT-proBNP > 161.04 pg/mL	2 [1.36; 2.94]	< 0.001*	3.43 [1.38; 9.27]	0.011*
ST 2 > 37.06 нг/мл /ST2 > 37.06 ng/mL	1.41 [0.85; 2.36]	0.184		
Цистатин С > 1.54 мг/л Cystatin C > 1.54 mg/L	2.34 [1.39; 3.97]	0.002*		
HbA1c > 5.95% / HbA1c > 5.95%	1.71 [0.82; 3.61]	0.155		
Лп(а) > 317.6 мг/дл / Lp(a) > 317.6 mg/dL	1.83 [1.1; 3.05]	0.021*		
СРБ > 6.65 мг/л / CRP > 6.65 mg/L	1.29 [0.88; 1.89]	0.188	0.66 [0.26; 1.62]	0.886
АпоВ > 85.91 мг/дл / ApoB > 85.91 mg/dL	1.94 [1.17; 3.25]	0.011*		
АпоВ/АпоА > 0.54 мг/дл / ApoB/ApoA ratio > 0.54	2.04 [1.12; 3.77]	0.021*		
Кортизол > 420.7 нмоль/л / Cortisol > 420.7 nmol/L	1.73 [0.98; 3.07]	0.060		
ИММЛЖ > 118.91 г/м <sup>2</sup> / Left ventricular mass index > 118.91 g/m <sup>2</sup>	1.72 [1.17; 2.55]	0.006*		
Диастолическая дисфункция ЛЖ/ Left ventricular diastolic dysfunction	7.55 [2.51; 32.61]	0.001*		
ФВ ЛЖ менее 62.5% / Left ventricular ejection fraction < 62.5%	1.83 [1.24; 2.71]	0.002*		

Длительность стенокардии напряжения более 2,5 лет, прием короткодействующих нитратов, ИМТ более 29,66 кг/м<sup>2</sup> и концентрация вч-СРБ более 6.65 мл/л увеличивали риск прогрессирования ИБС в постковидном периоде в 115,03, 1,51, 3,87 и 1,29 раза соответственно. Также были идентифицированы значимые предикторы, связанные с вероятностью прогрессирования ИБС у больных перенесших COVID-19: уровень мочевой кислоты > 372,5 ммоль/л – в 2,36 раза, снижение СКФ менее 70,5 мл/мин. – в 2,32 раза, систолическое давление в легочной артерии более 22.5 мм рт ст – в 1,41 раза. По результатам однофакторной модели идентифицированы значимые предикторы, связанные с вероятностью прогрессирования стабильной ИБС у больных перенесших COVID-19: перенесенная ЧТКА в анамнезе (OR 6.16, p<0.001); гемодинамически значимое поражение коронарных артерий (OR = 3.0, p < 0.001) и постинфарктный кардиосклероз (OR = 2.26, p < 0.001); ХСН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ (OR = 2,26, p = 0,035) и наличие персистирующей формы ФП (OR = 1,79, p = 0,048); Мультифокальный атеросклероз (OR = 1,82, p = 0,057); повышенный уровень АроВ > 85,91 мг/дл (OR = 1,94, p = 0,011) и соотношение АроВ/АроА > 0,54 (OR = 2,04, p = 0,021); повышенный уровень NT-проBNP > 161,04 пг/мл (OR = 3,43, p = 0,011); перенесенный COVID-19 среднетяжелой степени тяжести (OR = 1,68, p = 0,008). Госпитализация в

ковидный госпиталь (OR = 0,6, p = 0,010) связана с меньшим риском, что может быть обусловлено своевременным лечением. Наличие диастолической дисфункции ЛЖ (OR = 7,55, p = 0,001), снижение ФВ ЛЖ < 62,5% (OR = 1,83, p = 0,002), уровень мочевой кислоты > 372,5 ммоль/л (OR = 2,36, p < 0,001); D-димера (OR = 2,8, p < 0,001) и миоглобина > 20,05 мкг/л (OR = 2,77, p < 0,001). являются значимыми предикторами, связанными с вероятностью прогрессирования стабильной ИБС у больных, перенесших COVID-19.

В многофакторной модели ROC-анализом определен наилучший по сумме чувствительности — 88,1 % и специфичности — 96,1% (**рисунок 2**) порог риска прогрессирования ИБС в постковидном периоде, равный 66,8%, т.е. для пациентов с риском менее 66/8%, полученным по многофакторной модели, прогноз прогрессирования ИБС ставился отрицательным, иначе – положительным.

Для многофакторной модели прогрессирования ИБС в постковидном периоде с пороговым значением риска 66,8% составлена таблица соответствия (**таблица 4**), согласно которой рассчитаны прогностические метрики (**таблица 5**). Суммарное количество пациентов в многофакторной модели — 389, что на 24 меньше, чем в общей выборке из-за пропущенных данных в ковариатах. Уровень значимости, полученный в результате теста Хосмера-Лемешова (p = 0,417), указывает



**Рисунок 2.** График ROC-кривой многофакторной модели прогрессирования ИБС (n = 389)

**Figure 2.** ROC curve plot calculated at multivariate analysis to predict the progression of stable coronary artery disease (n = 389)

**Таблица 4.**  
Таблица соответствия многофакторной модели прогрессирования ИБС в постковидном периоде (число случаев)

**Table 4.**  
Concordance table of the multivariate model to predict the progression of coronary artery disease (CAD) in the post-COVID period

Прогноз прогрессирования ИБС в постковидном периоде Prediction of CAD progression in the post-COVID period	Прогрессирование ИБС в постковидном периоде Progression of CAD in the post-COVID period		Всего/ Total
	«+»	«-»	
«+»	185	7	192
«-»	25	172	197
Всего / Total	210	179	389

**Таблица 5.**  
Таблица соответствия многофакторной модели прогрессирования ИБС в постковидном периоде (число случаев)

**Table 5.**  
Concordance table of the multivariate model to predict the progression of coronary artery disease (CAD) in the post-COVID period

Характеристика / Parameter	Значение (95% CI)
Частота случаев метода / Method case frequency	49.4% [44.3%; 54.4%]
Фактическая частота случаев / Actual frequency of cases	54% [48.9%; 59%]
Чувствительность / Sensitivity	88.1% [82.9%; 92.1%]
Специфичность / Specificity	96.1% [92.1%; 98.4%]
Положительное предсказуемое значение / Positive predictive value	96.4% [92.6%; 98.5%]
Отрицательное предсказуемое значение / Negative predictive value	87.3% [81.8%; 91.6%]

на соответствие между предсказанными частотами модели и фактическими частотами прогрессирования ИБС в постковидном периоде. Характеристика AUC (area under curve, площадь под кривой), равная 96,4%, свидетельствует о высоком качестве прогностической способности модели для классификации случаев (таблица 5).

## Обсуждение

Результаты проведенного исследования демонстрируют значимые различия в клинико-лабораторных характеристиках пациентов со стабильной ИБС в зависимости от времени дебюта заболевания относительно перенесенной COVID-19 инфекции. Полученные данные согласуются с научной литературой, которая указывает на ухудшение течения стабильной ИБС у пациентов в постковидном периоде. В частности, исследование UK Biobank продемонстрировало, что у лиц, перенесших COVID-19, риск развития инфаркта миокарда, инсульта и летального исхода увеличивается в 2 раза, по сравнению с теми, кто не переносил COVID-19. При этом у пациентов, госпитализированных с COVID-19, этот риск возрастает почти в 4 раза [8]. Nannoni S et al. в объединённом мета-анализе подсчитали, что общая частота острых сердечно-сосудистых осложнений при COVID-19 составляет 1,4% [23]. В нашем исследовании у большинства пациентов обеих групп были

обнаружены проявления МФА, затрагивающие два артериальных бассейна без значимых различий между группами, что подтверждает важность динамического наблюдения за данной категорией больных. В то же время больные с прогрессированием ИБС в постковидном периоде статистически чаще имели более высокую частоту гемодинамически значимого поражения коронарных артерий ( $p < 0,001$ ) и ИМ в анамнезе ( $p < 0,001$ ), что согласуется с результатами исследования Seitz A et al. (2021), которые показали, что COVID-19 может усугублять течение атеросклероза за счет эндотелиальной дисфункции и провоспалительных эффектов [22]. Ioannou G.N. et al. обнаружили, что у больных ИБС, имеющих в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда, существенно повышается вероятность развития постковидного синдрома [18]. В настоящий момент стандартизированного определения постковидного синдрома до сих пор не существует, что приводит к отсутствию консенсуса. Центры по контролю и профилактике заболеваний США используют термин «постковидные состояния» как обобщающее понятие, охватывающее широкий спектр последствий для здоровья, которые проявляются более чем через четыре недели после острой инфекции [20]. Тяжесть течения заболевания у больных 2-й группы определялась большей частотой фибрилляции предсердий ( $p < 0,001$ ),

ХСН с умеренно сниженной ФВ  $p = 0.034$ ), что согласуется со статистически значимым повышением NTproBNP ( $p = 0,012$ ). В крупном метаанализе показано, что в постковидном периоде совокупный риск развития сердечной недостаточности был в 1,72 (1,15, 2,59) раза выше, чем у пациентов без COVID-19 [19].

В настоящее время известно, что COVID-19 может способствовать формированию атеросклеротического процесса вследствие чрезвычайно высокого уровня провоспалительных цитокинов, вырабатываемых после заражения SARS-CoV-2 [29]. Содержание липидов в сыворотке крови может служить биомаркером, предсказывающим тяжесть заболевания и смертность, и даёт представление о патогенезе COVID-19 [28]. В нашем исследовании значимое повышение уровня триглицеридов ( $p = 0,003$ ), Лп (а) ( $p = 0.023$ ) и апоВ ( $p = 0,22$ ) во 2-й группе свидетельствует о более выраженных нарушениях липидного обмена, что согласуется с результатами исследования Nurmohamed N.S. et al. и Wang G. et al., которые показали, что COVID-19 может вызывать дислипидемию за счет системного воспаления и эндотелиальной дисфункции [25,24].

Использование метода логистической регрессии позволило выявить дополнительные факторы риска прогрессирования стабильной ИБС в постковидном периоде. Результаты многофакторного анализа выявили ключевые предикторы прогрессирования ИБС у пациентов, перенесших COVID-19. Длительность стенокардии  $> 2,5$  лет, ИМТ  $> 29,66$  кг/м<sup>2</sup>, уровень вчСРБ  $> 6,65$  мл/л и прием короткодействующих нитратов увеличивали риск прогрессирования ИБС. Уровень мочевой кислоты  $> 372,5$  ммоль/л, СКФ  $< 70,5$  мл/мин. и систолическое давление в легочной артерии  $> 22,5$  мм рт. ст. также были значимыми предикторами. Однофакторный анализ показал, что перенесенная ЧТКА, гемодинамически значимое поражение

коронарных артерий, постинфарктный кардиосклероз, ХСН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ, мультифокальный атеросклероз и повышенный уровень ApoB ( $> 85,91$  мг/дл) ассоциированы с ухудшением течения ИБС. COVID-19 средней степени тяжести увеличивал риск прогрессирования ИБС (OR = 1,68,  $p = 0,008$ ), тогда как госпитализация в ковидный госпиталь снижала риск (OR = 0,6,  $p = 0,010$ ), вероятно, благодаря своевременному лечению. Диастолическая дисфункция ЛЖ, снижение ФВ ЛЖ  $< 62,5\%$ , повышенные уровни D-димера, вчСРБ и миоглобина также были значимыми предикторами.

Эти данные подчеркивают важность учета метаболических, воспалительных и функциональных нарушений для прогнозирования течения ИБС в постковидном периоде. Необходимы дальнейшие исследования для разработки персонализированных стратегий профилактики и лечения.

## Заключение

Результаты исследования демонстрируют, что прогрессирование ИБС у пациентов, перенесших COVID-19, связано с комплексом факторов, включая длительность стенокардии, метаболические нарушения, почечную дисфункцию, системное воспаление и структурные изменения миокарда (диастолическая дисфункция, снижение ФВ ЛЖ). Выявленные предикторы, такие как гемодинамически значимое поражение коронарных артерий, мультифокальный атеросклероз и перенесенный COVID-19 среднетяжелой степени тяжести, подчеркивают важность системного подхода к ведению таких пациентов. Полученные данные указывают на необходимость тщательного мониторинга и агрессивного управления факторами риска для предотвращения ухудшения течения ИБС в постковидном периоде, а также на важность дальнейших исследований для разработки персонализированных стратегий лечения.

## Вклад авторов

**Д.А. Деришева:** разработка концепции и дизайна исследования, сбор и анализ данных, подготовка текста рукописи; полная ответственность за содержание.

**Д.А. Яхонтов:** разработка концепции и дизайна исследования, критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

**В.Л. Лукинов:** статистическая обработка данных.

Все авторы утвердили окончательную версию статьи.

## Author contributions

**Daria A. Derisheva:** conceived and designed the study; collected and processed the data; wrote the manuscript.

**Davyd A. Yakhontov:** conceived and designed the study; wrote the manuscript.

**Vitaliy L. Lukinov:** performed the statistical analysis.

All authors approved the final version of the article.

## Литература :

- Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
- Shi S., Qin M., Cai Y., Liu T., Shen B., Yang F. et al. Characteristics and clinical significance of myocardial injury in patients with severe coronavirus disease 2019. *Eur Heart J*. 2020;41(22):2070–2079. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa408>
- Shi S., Qin M., Shen B., Cai Y., Liu T., Yang F. et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):802–810. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>
- Lala A., Johnson K.W., Januzzi J.L., Russak A.J., Paranjpe I., Richter F. et al. Prevalence and impact of myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2020;76(5):533–546. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.007>
- Lombardi C.M., Carubelli V., Iorio A., Inciardi R.M., Bellasi A., Canale C. et al. Association of troponin levels with mortality in Italian patients hospitalized with coronavirus disease 2019: results of a multicenter study. *JAMA Cardiol*. 2020;5(11):1274–1280. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3538>
- Avanoglu Guler A., Tombul N., Aysert Yildiz P., Özger H.S., Hızal K., Gulbahar O. et al. The assessment of serum ACE activity in COVID-19 and its association with clinical features and severity of the disease. *Scand. J. Clin. Lab. Invest*. 2021;81(2):160–165. doi:10.1080/00365513.2021.1871641
- Al-Aly Z., Xie Y., Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature*. 2021;594(7862):259–264. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03553-9>
- Ayoubkhani D., Khunti K., Nafilyan V., Maddox T., Humberstone B., Diamond I., et al. Post-COVID syndrome in individuals admitted to hospital with COVID-19: retrospective cohort study. *BMJ*. 2021;372:n693. <https://doi.org/10.1136/bmj.n693>
- Drake T.M., Riad A.M., Fairfield C.J., Egan C., Knight S.R., Pius R. et al. Characterisation of in-hospital complications associated with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol UK: a prospective, multicentre cohort study. *Lancet*. 2021;398(10296):223–237. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00799-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00799-6)
- Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Inciardi R.M., Adamo M., Lupi L., Cani D.S., Di Pasquale M., Tomasoni D. et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy. *Eur Heart J*. 2020;41(19):1821–1829. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa388>
- Sandoval Y., Januzzi Jr J.L., Jaffe A.S. Cardiac troponin for the diagnosis and risk-stratification of myocardial injury in COVID-19: JACC review topic of the week. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2020;76(10):1244–1258. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.068>
- Daugherty S.E., Guo Y., Heath K., Dasmariñas M.C., Jubilo K.G., Samranvedhya J. et al. Risk of clinical sequelae after the acute phase of SARS-CoV-2 infection: retrospective cohort study. *BMJ*. 2021;373:n1098. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1098>
- Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., Madhavan M.V., McGroder C., Stevens J.S. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat. Med*. 2021;27(4):601–615. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>
- Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417–1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
- Evans P.C., Rainger G.E., Mason J.C., Guzik T.J., Osto E., Stamataki Z. et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC working group for atherosclerosis and vascular biology, and the ESC council of basic cardiovascular science. *Cardiovasc. Res*. 2020;116(14):2177–2184. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa230>
- Robbins-Juarez S.Y., Qian L., King K.L., Stevens J.S., Husain S.A., Radhakrishnan J. et al. Outcomes for patients with COVID-19 and acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int. Rep*. 2020;5(8):1149–1160. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.06.013>
- Ioannou G.N., Baraff A., Fox A., Shahoumian T., Hickok A., O'Hare A.M. et al. Rates and Factors Associated With Documentation of Diagnostic Codes for Long COVID in the National Veterans Affairs Health Care System. *JAMA Netw. Open*. 2022;5(7):e2224359. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.24359>
- Zhang T., Li Z., Mei Q., Walline J.H., Zhang Z., Liu Y. et al. Cardiovascular outcomes in long COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Front. Cardiovasc. Med*. 2025;12:1450470. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2025.1450470>
- Behnood S.A., Shafran R., Bennett S.D., Zhang A.X.D., O'Mahoney L.L., Stephenson T.J. et al. Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection amongst children and young people: a meta-analysis of controlled and uncontrolled studies. *J. Infect*. 2022;84:158–170. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.11.011>
- Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., Madhavan M.V., McGroder C., Stevens J.S. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat. Med*. 2021;27:601–615. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>
- Seitz A., Ong P. Endothelial dysfunction in COVID-19: a potential predictor of long-COVID? *Int. J. Cardiol*. 2022;349:155–156. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.11.051>
- Nannoni S., de Groot R., Bell S., Markus H.S. Stroke in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Stroke*. 2021;16(2):137–149. <https://doi.org/10.1177/1747493020972922>
- Wang G., Zhang Q., Zhao X., Dong H., Wu C., Wu F. et al. Low high-density lipoprotein level is correlated with the severity of COVID-19 patients: an observational study. *Lipids Health Dis*. 2020;19(1):204. <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01382-9>
- Nurmohamed N.S., Collard D., Reeskamp L.F., Kaiser Y., Kroon J., Tromp T.R. et al. Lipoprotein(a), venous thromboembolism and COVID-19: a pilot study. *Atherosclerosis*. 2021;341:43–49. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.12.010>
- Vinciguerra M., Romiti S., Fattouch K., Bellis A., Greco E. Atherosclerosis as Pathogenetic Substrate for Sars-Cov2 Cytokine Storm. *J. Clin. Med*. 2020;9(7):2095. <https://doi.org/10.3390/jcm9072095>
- Poznyak A.V., Bezsonov E.E., Eid A.H., Popkova T.V., Nedosugova L.V., Starodubova A.V. et al. ACE2 Is an Adjacent Element of Atherosclerosis and COVID-19 Pathogenesis. *Int. J. Mol. Sci*. 2021;22(9):4691. <https://doi.org/10.3390/ijms22094691>
- Chidambaram V., Shanmugavel Geetha H., Kumar A., Majella M.G., Sivakumar R.K., Voruganti D. et al. Association of Lipid Levels With COVID-19 Infection, Disease Severity and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Cardiovasc. Med*. 2022;9:862999. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.862999>
- Liu Y., Zhang H.-G. Vigilance on New-Onset Atherosclerosis Following SARS-CoV-2 Infection. *Front. Med*. 2021;7:629413. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.629413>

## References:

- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J., et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
- Shi S, Qin M, Cai Y, Liu T, Shen B, Yang F, et al. Characteristics and clinical significance of myocardial injury in patients with severe coronavirus disease 2019. *Eur Heart J*. 2020;41(22):2070–2079. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa408>
- Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):802–810. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>
- Lala A, Johnson KW, Januzzi JL, Russak AJ, Paranjpe I, Richter F, et al. Prevalence and impact of myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(5):533–546. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.007>
- Lombardi CM, Carubelli V, Iorio A, Inciardi RM, Bellasi A, Canale C, et al. Association of troponin levels with mortality in Italian patients hospitalized with coronavirus disease 2019: results of a multicenter study. *JAMA Cardiol*. 2020;5(11):1274–1280. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3538>
- Avanoglu Guler A, Tombul N, Aysert Yildiz P, Özger H.S., Hızal K., Gulbahar O, et al. The assessment of serum ACE activity in COVID-19 and its association with clinical features and severity of the disease. *Scand J Clin*

- Lab Invest.* 2021;81(2):160–165. doi:10.1080/00365513.2021.1871641
7. Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature.* 2021;594(7862):259–264. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03553-9>
  8. Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V, Maddox T, Humberstone B, Diamond I, et al. Post-COVID syndrome in individuals admitted to hospital with COVID-19: retrospective cohort study. *BMJ.* 2021;372:n693. <https://doi.org/10.1136/bmj.n693>
  9. Drake TM, Riad AM, Fairfield CJ, Egan C, Knight SR, Pius R, et al. Characterisation of in-hospital complications associated with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol UK: a prospective, multicentre cohort study. *Lancet.* 2021;398(10296):223–237. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00799-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00799-6)
  10. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
  11. Inciardi RM, Adamo M, Lupi L, Cani DS, Di Pasquale M, Tomasoni D, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy. *Eur Heart J.* 2020;41(19):1821–1829. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa388>
  12. Sandoval Y, Januzzi Jr JL, Jaffe AS. Cardiac troponin for the diagnosis and risk-stratification of myocardial injury in COVID-19: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(10):1244–1258. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.068>
  13. Daugherty SE, Guo Y, Heath K, Dasmariñas MC, Jubilo KG, Samranvedhya J, et al. Risk of clinical sequelae after the acute phase of SARS-CoV-2 infection: retrospective cohort study. *BMJ.* 2021;373:n1098. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1098>
  14. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021;27(4):601–615. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>
  15. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417–1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
  16. Evans PC, Rainger GE, Mason JC, Guzik TJ, Osto E, Stamataki Z, et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC working group for atherosclerosis and vascular biology, and the ESC council of basic cardiovascular science. *Cardiovasc Res.* 2020;116(14):2177–2184. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa230>
  17. Robbins-Juarez SY, Qian L, King KL, Stevens JS, Husain SA, Radhakrishnan J, et al. Outcomes for patients with COVID-19 and acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int Rep.* 2020;5(8):1149–1160. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.06.013>
  18. Ioannou GN, Baraff A, Fox A, Shahoumian T, Hickok A, O'Hare AM, et al. Hynes DM. Rates and Factors Associated With Documentation of Diagnostic Codes for Long COVID in the National Veterans Affairs Health Care System. *JAMA Netw Open.* 2022;5(7):e2224359. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.24359>
  19. Zhang T, Li Z, Mei Q, Walline JH, Zhang Z, Liu Y, et al. Cardiovascular outcomes in long COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2025;12:1450470. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2025.1450470>
  20. Behnood SA, Shafran R, Bennett SD, Zhang AXD, O'Mahoney LL, Stephenson TJ, et al. Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection amongst children and young people: a meta-analysis of controlled and uncontrolled studies. *J Infect.* 2022;84:158–170. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.11.011>
  21. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021;27:601–615. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>
  22. Seitz A, Ong P. Endothelial dysfunction in COVID-19: a potential predictor of long-COVID? *Int J Cardiol.* 2022;349:155–156. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.11.051>
  23. Nannoni S, de Groot R, Bell S, Markus HS. Stroke in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke.* 2021;16(2):137–149. <https://doi.org/10.1177/1747493020972922>
  24. Wang G, Zhang Q, Zhao X, Dong H, Wu C, Wu F, et al. Low high-density lipoprotein level is correlated with the severity of COVID-19 patients: an observational study. *Lipids Health Dis.* 2020;19(1):204. <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01382-9>
  25. Nurmohamed NS, Collard D, Reeskamp LF, Kaiser Y, Kroon J, Tromp TR, et al. Strokes E.S. Lipoprotein(a), venous thromboembolism and COVID-19: a pilot study. *Atherosclerosis.* 2021;341:43–49. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.12.010>
  26. Vinciguerra M, Romiti S, Fattouch K, Bellis A, Greco E. Atherosclerosis as Pathogenetic Substrate for Sars-Cov2 Cytokine Storm. *J Clin Med.* 2020;9(7):2095. <https://doi.org/10.3390/jcm9072095>
  27. Poznyak AV, Bezsonov EE, Eid AH, Popkova TV, Nedosugova LV, Starodubova AV, et al. ACE2 Is an Adjacent Element of Atherosclerosis and COVID-19 Pathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4691. <https://doi.org/10.3390/ijms22094691>
  28. Chidambaram V, Shanmugavel Geetha H, Kumar A, Majella MG, Sivakumar RK, Voruganti D, et al. Association of Lipid Levels With COVID-19 Infection, Disease Severity and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:862999. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.862999>
  29. Liu Y, Zhang H-G. Vigilance on New-Onset Atherosclerosis Following SARS-CoV-2 Infection. *Front Med.* 2021;7:629413. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.629413>

## Сведения об авторах

**Дерисева Дарья Александровна** ✉, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины фармакологического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
**ORCID:** 0000-0002-5097-1855

**Яхонтов Давыд Александрович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины фармакологического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
**ORCID:** 0000-0003-4735-5178

**Лукинов Виталий Леонидович**, кандидат физико-математических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории численного анализа стохастических дифференциальных уравнений Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт вычислительной математики и математической геофизики Сибирского отделения Российской академии наук».  
**ORCID:** 0000-0002-3411-508X

## Authors

**Dr. Daria A. Derisheva** ✉, MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Faculty of Pharmacology, Novosibirsk State Medical University.  
**ORCID:** 0000-0002-5097-1855

**Prof. David A. Yakhontov**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Faculty of Pharmacology, Novosibirsk State Medical University.  
**ORCID:** 0000-0003-4735-5178

**Dr. Vitaliy L. Lukinov**, Cand. Sci. (Physical and Mathematical Sciences), Leading Researcher, Laboratory of Numerical Analysis of Stochastic Differential Equations, Institute of Computational Mathematics and Mathematical Geophysics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences.  
**ORCID:** 0000-0002-3411-508X