

DOI: 10.52727/2078-256X-2025-21-1-34-48

Липопротеин (а) как предиктор вероятности мультифокального атеросклероза у больных стабильной ишемической болезнью сердца в постковидном периоде

Д.А. Яхонтов, Д.А. Деришева

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Новосибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Россия, 630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52*

Аннотация

Цель исследования – изучить особенности течения стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) в зависимости от степени тяжести перенесенного COVID-19 и определить значение липопротеина (а) как потенциального предиктора мультифокального атеросклероза (МФА) у больных в постковидном периоде. **Материал и методы.** Обследован 431 пациент с диагнозом стабильной ИБС, перенесший подтвержденный COVID-19 давностью от 3 до 18 месяцев. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от тяжести перенесенного COVID-19: группа 1 включала 203 пациента с легкой формой, группа 2 – 228 пациентов со среднетяжелой формой COVID-19 в остром периоде. В исследовании использовались клинико-лабораторные и инструментальные методы диагностики, включая показатели липидного профиля (уровень аполипопротеинов А1 (апо А1), В (апо В), липопротеина (а) (Лп(а)) и коронароангиографию для оценки степени атеросклеротических изменений. Для выявления МФА на основании комплексного анализа клинических данных использован метод логистической регрессии. **Результаты.** Пациенты со среднетяжелой формой COVID-19 в постковидном периоде характеризовались достоверно более выраженными нарушениями липидного и углеводного обмена, а также большей частотой гемодинамически значимого поражения коронарных артерий, приводящими к утяжелению течения основного заболевания – ИБС и возрастанию риска осложнений. У них значимо чаще выявлялись неконтролируемая артериальная гипертензия ($p < 0,001$), фибрилляция предсердий ($p = 0,035$) и сахарный диабет 2 типа ($p = 0,007$), был выше уровень конечного фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида ($p < 0,001$), гликированного гемоглобина (HbA1c) ($p = 0,005$), апо А1 ($p < 0,001$), меньше отношение апо В/апо А1 ($p = 0,04$) и больше концентрация Лп(а) ($p < 0,001$). Построение многофакторной модели логистической регрессии показало, что у больных стабильной ИБС в постковидном периоде уровень Лп(а) $> 317,56$ мкг/мл увеличивал риск МФА в 2,74 раза, уровень апо А1 $> 199,4$ мг/дл – в 5,27 раза, уровень HbA1c $> 5,85$ % – в 8 раз, индекс массы миокарда левого желудочка $> 122,23$ г/м² – в 1,92 раза, мужской пол – в 2,92 раза. **Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о том, пациенты со стабильной ИБС, перенесшие среднетяжелую форму COVID-19, составляют группу высокого риска утяжеления течения основного заболевания и развития МФА. Уровень Лп(а) может служить важным предиктором риска МФА в постковидный период.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, инфекция SARS-CoV-2, постковидный период, мультифокальный атеросклероз, аполипопротеин А1, аполипопротеин В, липопротеин (а).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Деришева Д.А., one.d@mail.ru

Для цитирования: Яхонтов Д.А., Деришева Д.А. Липопротеин (а) как предиктор вероятности мультифокального атеросклероза у больных стабильной ишемической болезнью сердца в постковидном периоде. *Атеросклероз*, 2025; 21 (1): 34–48. doi: 10.52727/2078-256X-2025-21-1-34-48

Lipoprotein (a) as a predictor of the possibility of multifocal atherosclerosis in patients with stable CHD in the post-COVID period

D.A. Yakhontov, D.A. Derisheva

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education
"Novosibirsk State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation
52, Krasny ave., Novosibirsk, 630091, Russia*

Abstract

Objective. The study aims to investigate the relationship between the severity of COVID-19 and the course of stable coronary heart disease (CHD), as well as to evaluate the role of lipoprotein(a) [LP(a)] as a predictor of multifocal atherosclerosis in patients during the post-COVID period. **Material and methods.** 431 patients with stable coronary heart disease (CHD) who had confirmed COVID-19 infections lasting between 3 to 18 months were examined. Patients were divided into two groups according to the severity of COVID-19: Group 1 included 203 patients with mild COVID-19 and Group 2 included 228 patients with moderate COVID-19 in the acute period. Clinical, laboratory and instrumental diagnostic methods including lipid profile indices (apolipoprotein A1 (apoA1), B (apoB), lipoprotein (a) (Lp(a)) and coronary angiography to assess the extent of atherosclerosis were used in the study. Logistic regression method was used to identify predictors of multifocal atherosclerosis (MFA) based on comprehensive analysis of clinical data. **Results.** CHD patients with a moderately severe course of acute COVID-19 in the post-COVID period were characterised by more pronounced altered indices of lipid and carbohydrate metabolism, as well as a higher frequency of hemodynamically significant coronary artery lesions, leading to a worsening of the course of the CHD and an increased risk of complications. They were significantly more likely have uncontrolled arterial hypertension ($p < 0.001$), atrial fibrillation ($p = 0.035$) and type 2 diabetes ($p = 0.007$), and higher levels of such biomarkers as the terminal fragment of brain natriuretic peptide precursor ($p < 0.001$), glycated haemoglobin (HbA1c) ($p = 0.005$), apoA1 ($p < 0.001$), lower apoB/A1 ratio ($p = 0.04$) and higher Lp(a) concentration ($p < 0.001$). Construction of multivariate logistic regression model found that in patients with stable CHD in the post-COVID period, Lp(a) level $> 317.56 \mu\text{g/ml}$ increased the risk of MFA by 2.74 times, apoA1 level $> 199.4 \text{ mg/dl}$ – by 5.27 times, level, HbA1c $> 5.85 \%$ – by 8 times, left ventricular mass index $> 122.23 \text{ in g/m}^2$ – by 1.92 times, male sex – by 2.92 times. **Conclusions.** The obtained data suggest that patients with stable CHD who underwent COVID-19 of medium severity in the acute stage of the infectious process represent a risk group of subsequent more severe course of the underlying disease.

Keywords: coronary heart disease, SARS-CoV-2 infection, post-Covid period, multifocal atherosclerosis, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, lipoprotein (a).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence: Derisheva D.A., e-mail: one.d@mail.ru

Citation: Yakhontov D.A., Derisheva D.A. Lipoprotein (a) as a predictor of the possibility of multifocal atherosclerosis in patients with stable CHD in the post-COVID period. *Atherosclerosis*, 2025; 21 (1): 34–48. doi: 10.52727/2078-256X-2025-21-1-34-48

Введение

С момента, когда миллионы людей столкнулись с последствиями заражения коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2), у них начали проявляться стойкие постковидные симптомы, оказывающие значительное долгосрочное влияние на повседневную жизнь. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются частью постковидных осложнений, при которых у многих пациентов

наблюдаются симптомы или осложнения, указывающие на аритмию, ишемические или тромботические явления [1]. Доказано, что некоторые патологии сердца повышают риск развития постковидных симптомов. В частности, в крупном метаанализе с наличием 860 783 участников показано, что у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) риск развития постковидного синдрома на 28 % выше, чем у больных без ИБС [2]. Эти внушительные цифры подчеркивают необходимость более тщательного

исследования осложнений COVID-19, связанных с ССЗ, что в свою очередь делает проблему мультифокального атеросклероза (МФА) у больных стабильной ИБС особенно актуальной. Согласно имеющимся данным, примерно каждый пятый пациент с установленным диагнозом «атеросклероз» сталкивается с одновременным поражением нескольких сосудистых бассейнов, что может значительно усложнять клиническую практику и прогноз [3].

Несмотря на то что термин «МФА» не является общепринятым в некоторых странах, российские и европейские эксперты используют его для обозначения системного заболевания, характеризующегося поражением двух и больше артериальных бассейнов, которое имеет тенденцию к прогрессированию и распространению за пределы клинически выраженного бассейна [4]. Эта установка во многом перекликается с определением Европейского общества кардиологов 2017 г., в котором «клинически значимым» считается атеросклеротическое поражение, затрагивающее как минимум два основных артериальных бассейна [5]. Одновременное атеросклеротическое поражение различных артериальных бассейнов является независимым прогностическим фактором, способствующим ухудшению прогноза в отношении серьезных сердечно-сосудистых событий, в первую очередь – острого коронарного синдрома и инсульта [6]. Важно отметить, что SARS-CoV-2 вызывает повреждение эндотелия в качестве дебютного проявления сосудистых расстройств как напрямую, так и косвенно, через иммунную дисрегуляцию, что может привести к цитокиновому шторму, что может привести к цитокиновому шторму с усугублением дисфункции эндотелия и возникновению сосудистых осложнений [7]. Поэтому проблема МФА становится все более актуальной, так как ассоциируется с ухудшением прогноза и повышением вероятности серьезных сердечно-сосудистых событий.

Липопротеин (Лп(а)) – это сложный белок плазмы, состоящий из трех компонентов: холестерина липопротеинов низкой плотности с аполипопротеином В100, который связан с аполипопротеином (а) дисульфидной связью [8]. Повышенный уровень Лп(а) увеличивает риск дегенеративного стеноза аортального клапана, атеросклероза, острого коронарного синдрома, острого нарушения мозгового кровообращения и атеротромбоза [9]. Этот маркер может также иметь значение в контексте острых воспалительных процессов, в том числе инфекции SARS-CoV-2 [10]. Уровень Лп(а) преимущественно генетически детерминирован и очень неоднороден: у разных людей он может различаться в 200 раз. В исследовании S. di Maio et

al. показано, что уровень Лп(а), повышенный во время COVID-19, снизился через год на 48,08 %, что демонстрирует потенциальное временное повышение уровня Лп(а) во время острой инфекции, такой как SARS-CoV-2, и ставит под сомнение прежнее мнение о том, что уровень Лп(а) остается стабильным на протяжении всей жизни. Повышенный уровень Лп(а) во время COVID-19 сильнее коррелировал с риском ИБС, чем у пациентов, не переносивших COVID-19. Следовательно, пациенты с высокими концентрациями Лп(а) могут рассматриваться как группа высокого риска в случае инфекции COVID-19 [11]. С учетом подхода к оценке атеросклероза как системного заболевания, особенно в свете влияния SARS-CoV-2 на состояние эндотелия и прогрессирование сосудистых расстройств, понимание особенностей течения стабильной ИБС в зависимости от тяжести COVID-19 в остром периоде является важным для разработки стратегий профилактики осложнений, что может повысить качество жизни пациентов и сократить риск тяжелых исходов.

Цель исследования – изучить особенности течения стабильной ИБС в зависимости от степени тяжести COVID-19 в остром периоде и определить значение Лп(а) как предиктора МФА у больных в постковидном периоде.

Материал и методы

В исследование включен 431 пациент с верифицированной стабильной ИБС, перенесший COVID-19 давностью от 3 до 18 мес. Исследование одобрено комитетом по этике ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 149 от 20.12.2022). Все пациенты, включенные в исследование, предоставили письменное информированное добровольное согласие на участие в соответствии с требованиями действующего законодательства и международных стандартов биоэтики. Критерии включения: стабильная ИБС функционального класса I–III, возраст 40–70 лет, наличие подписанного добровольного информированного согласия; документированная серологически инфекция SARS-CoV-2 давностью от 3 до 18 мес. Для обеспечения чистоты исследования установлены строгие критерии исключения: клинические или лабораторные признаки острого течения COVID-19 на начало исследования, перенесенный менее чем за 6 месяцев инфаркт миокарда или острый коронарный синдром, хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской кардиологиче-

ской ассоциации (New York Heart Association, NYHA), наличие имплантированного электрокардиостимулятора, онкологические заболевания (включая активные формы), семейная гиперхолестеринемия, аутоиммунные патологии, хронические заболевания в стадии обострения и морбидное ожирение.

Распределение пациентов по группам проводилось на основе объективных клинических и инструментальных данных, что позволило минимизировать влияние субъективных факторов на результаты исследования. Лица, соответствующие критериям включения, были разделены на две группы в зависимости от тяжести перенесенной коронавирусной инфекции в остром периоде. Первая группа включала 203 пациента с легкой формой COVID-19, вторая группа – 228 больных, перенесших среднетяжелую форму заболевания. Критерии определения степени тяжести COVID-19 основывались на «Временных методических рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции» (версия 16 от 22.02.2022) [12]. Легкая степень тяжести характеризовалась наличием лихорадки до 38 °С, кашля, слабости, болей в горле и отсутствием признаков среднетяжелого или тяжелого течения. У пациентов с легкой формой не наблюдалось значительного ухудшения общего состояния, требующего госпитализации или интенсивной терапии. Среднетяжелое течение диагностировалось при наличии следующих клинических и лабораторных признаков: повышение температуры тела выше 38 °С, частота дыхательных движений более 22 в минуту, одышка при физической нагрузке, изменения на компьютерной томографии или рентгенографии грудной клетки, характерные для вирусного поражения легких, насыщение крови кислородом менее 95 %, уровень С-реактивного белка в сыворотке крови выше 10 мг/л, соотношение парциального давления кислорода в артериальной крови к фракции вдыхаемого кислорода ≤ 300 мм рт. ст., а также нарушения сознания, систолическое артериальное давление ниже 90 мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление ниже 60 мм рт. ст., диурез менее 20 мл/ч.

Диагностика ИБС в обеих группах основывалась на данных клинической картины, электро- и эхокардиографии, нагрузочных тестов и коронароангиографии.

Биохимический анализ крови проводился с использованием стандартных лабораторных методик. Концентрацию apo B и apo A1 в сыворотке крови измеряли методом иммунотурбидиметрии с использованием тест-системы, предоставленной АО «Вектор-Бест» (Россия).

Согласно инструкции к набору для иммуноферментного анализа (ИФА), нормативные значения apo A1 составляют 112–222 мг/дл для женщин и 101–172 мг/дл для мужчин. Для apo B целевое значение, соответствующее пациентам с очень высоким сердечно-сосудистым риском, установлено на уровне 65 мг/дл [13]. Соотношение apo B/apo A1 считалось повышенным при значениях $>0,9$ у мужчин и $>0,8$ у женщин. Содержание высокочувствительного С-реактивного белка определялось методом ИФА с использованием тест-систем от АО «Вектор-Бест» (Россия), при этом референсные значения составляли 0–5 мг/л. Уровень N-концевого фрагмента предшественника натрийуретического пептида (NT-proBNP) измерялся с помощью набора реагентов NT-proBNP-ИФА-Бест от АО «Вектор-Бест» (Россия), референсные значения – менее 125 пг/мл. Содержание Лп(а) в сыворотке крови определялось с использованием набора AssayMax Human Lp(a) ELISA (США), указанные в инструкции нормативные значения составляли 70–180 мкг/мл [14, 15]. Всем пациентам проводилась коронарная ангиография на аппарате GE INNOVA 3100 (США). В большинстве случаев применялся трансрадиальный доступ, однако при технических затруднениях использовался трансфеморальный доступ. Для одной съемки вводилось 5–8 мл контрастного вещества. Для обеспечения адекватной визуализации всех сегментов левой коронарной артерии выполнялось не менее шести проекций, в то время как для правой коронарной артерии проводилось не менее трех проекций.

Статистический анализ данных осуществлялся с использованием интегрированной среды разработки RStudio (версия 2022.07.2+576, США) на языке программирования R (версия 4.1.3, Австрия). Для проверки нормальности распределения непрерывных переменных применялся критерий Шапиро – Уилка, а для оценки гомоскедастичности использовался F-критерий Фишера. Описательные статистики непрерывных данных представлены в виде медианы и интерквартильного диапазона (медиана (Me) [Q25; Q75]), а также среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm m$) для данных с нормальным распределением. Для бинарных и категориальных данных использовались количество событий и частота (n , %). Ввиду того, что распределение большинства (96 %) непрерывных показателей не соответствовало нормальному, для межгруппового сравнения применялся U-критерий Манна – Уитни. Для сравнения бинарных и категориальных переменных использовался точный критерий Фишера. Все статистические тесты проводились двусторон-

не. Логистическая регрессия использовалась для выявления предикторов развития МФА. Многофакторные регрессионные модели строились методом обратного исключения из некоррелируемых ковариат ($|r| < 0,3$) с уровнем значимости p не более 0,3 в однофакторных моделях. ROC-анализ применялся для определения оптимального порога риска по показателю Юдена в многофакторной модели, а также для оценки прогностических характеристик с 95%-м доверительным интервалом (95 % ДИ): чувствительности, специфичности, частоты случаев метода, фактической частоты случаев, положительной и отрицательной прогностической ценности. Согласованность прогностических частот многофакторных моделей с фактическими частотами негативных событий оценивалась с помощью теста Хосмера – Лемешова. Проверка статистических гипотез проводилась при уровне значимости $p = 0,05$, что означало статистическую значимость различий при $p < 0,05$.

Результаты

В группу 1 исследования вошли 203 пациента, перенесших COVID-19 в легкой форме. Медиана возраста в этой группе составила 61 год, при этом доля мужчин – 65,3 %. В группу 2 были включены 228 пациентов, у которых COVID-19 протекал в среднетяжелой форме. Медиана возраста в этой группе была 62 года, а доля мужчин составила 62,0 %, ($p = 0,026$). Обе группы были сопоставимы по демографическим характеристикам и наличию факторов риска, что позволило минимизировать влияние этих параметров на результаты исследования (табл. 1).

Индекс массы тела у пациентов группы с легким течением COVID-19 составил 29,06 [25,97; 32,08] кг/м², тогда как у пациентов группы с среднетяжелым течением COVID-19 – 31,40 [27,36; 35,02] кг/м² ($p = 0,01$). Ожирение, являющееся независимым фактором развития постковидного синдрома [16], статистически значимо чаще выявлялось у больных группы 2. У 2/3 всех больных имелся семейный анамнез ССЗ. По частоте наличия гипертонической болезни, инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения группы не различались. Однако фракция выброса по Симпсону была меньше у пациентов, перенесших среднетяжелый COVID-19, чем у больных с легким течением заболевания (соответственно $62,1 \pm 6,1$ и $59,9 \pm 7,1$ %, $p < 0,001$).

Кроме того, стенокардия функционального класса III статистически чаще имела ме-

сто среди пациентов группы 2 (38,1 %), чем в группе 1 (26,6 %) ($p = 0,002$). Тяжесть течения заболевания у больных группы 2 определялась также большей частотой неконтролируемой АГ ($p < 0,001$), сахарного диабета 2 типа ($p = 0,007$) и фибрилляции предсердий ($p = 0,029$), см. табл. 1. В нашем исследовании МФА определялся как поражение двух и более артериальных бассейнов. Изолированное поражение коронарных артерий наблюдалось редко как в группе 1 (18 человек (8,8%)), так и в группе 2 (6 случаев (2,6 %)), $p < 0,001$. В большинстве случаев у пациентов был диагностирован МФА с вовлечением двух артериальных бассейнов, реже – трех, без статистически значимых различий (рис. 1).

Статистический анализ показал отсутствие значимых различий между двумя группами по частоте применения антигипертензивных препаратов и основных групп препаратов, влияющих на прогноз при стабильной ИБС, в течение года, предшествующего госпитализации (табл. 2).

При оценке биохимических показателей крови обнаружено статистически значимое повышение содержания гликированного гемоглобина ($p = 0,005$), глюкозы натощак ($p = 0,002$), NTproBNP ($p < 0,001$) и триглицеридов ($p = 0,005$) у больных стабильной ИБС со среднетяжелым течением коронавирусной инфекции в остром периоде по сравнению с лицами, перенесшими COVID-19 в легкой форме (табл. 3). Уровень высокочувствительного С-реактивного белка как маркера системного воспаления был выше ($p < 0,001$) в группе 2, содержание апо А1 – меньше, а отношение апо В/апо А1 – больше (см. табл. 3). Роль Лп(а) в патогенезе коронавирусной инфекции остается недостаточно изученной, несмотря на его известные протромботические и антифибринолитические свойства. В нашем исследовании выявлено, что концентрация Лп(а) у пациентов, перенесших COVID-19 в среднетяжелой форме, статистически значимо больше, чем у пациентов с легким течением заболевания, однако в обеих группах превышает референсные значения.

Для выявления предикторов риска наличия МФА использовался метод логистической регрессии как для однофакторных, так и для многофакторных моделей (табл. 4). В однофакторных моделях логистической регрессии выявлены отдельные значимые предикторы, увеличивающие вероятность наличия МФА у пациентов со стабильной ИБС в постковидном периоде. Однако при включении этих ковариат в многофакторную модель их значимость снижалась. Построение многофакторной модели логистической регрессии продемонстрировало увеличение шан-

Клиническая характеристика пациентов в зависимости от степени тяжести COVID-19

Clinical characteristics of patients according to COVID-19 severity

Показатель / Indicator	Группа пациентов / Patient groups		
	Группа 1, n = 203 / Group 1, n = 203	Группа 2, n = 228 / Group 2, n = 228	p
Возраст, лет, Ме [Q1; Q3]/ Age, years, Me [Q1; Q3]	61,00 [55,00; 66,00]	62,50 [58,00; 66,00]	0,026
Мужчины, n (%) / Men, n (%)	132 (65,0)	143 (62,7)	0,688
Курящие, n (%) / Smokers, n (%)	127 (62,6)	154 (67,5)	0,311
Ожирение II степени, n (%) / Obesity II degree, n (%)	26 (12,8)	50 (23,7)	0,005
Стенокардия напряжения I функционального класса, n (%) / Tension angina I functional class, n (%)	54 (26,6)	40 (16,7)	0,018
Стенокардия напряжения II функционального класса, n (%) / Tension angina II functional class, n (%)	101 (49,7)	101 (44,2)	0,246
Стенокардия напряжения III функционального класса, n (%) / Tension angina III functional class, n (%)	48 (23,6)	87 (38,1)	0,002
Длительность ИБС, МЕ [Q1;Q3] / CHD duration, ME [Q1;Q3]	2,00 [1,00; 6,00]	3,00 [1,00; 9,00]	0,036
Постинфарктный кардиосклероз, n (%) / Postinfarction cardiosclerosis, n (%)	72 (35,5)	85 (37,3)	0,764
Артериальная гипертензия (АГ), n (%) / Arterial hypertension (АН), n (%)	197 (97,0)	222 (99,5)	0,055
Контролируемая АГ, n (%) / Controlled АН, n (%)	131 (64,5)	107 (46,9)	< 0,001
Неконтролируемая АГ, n (%) / Uncontrolled АН, n (%)	66 (32,5)	120 (52,6)	< 0,001
Сахарный диабет 2 типа, n (%) / Type 2 diabetes mellitus, n (%)	52 (25,6)	86 (37,7)	0,007
Фибрилляция предсердий, n (%) / Atrial fibrillation, n (%)	20 (9,8)	39 (17,1)	0,035
Гемодинамически значимое поражение коронарных артерий, n (%) [95 % ДИ] / Haemodynamically significant coronary arteries lesion, n (%) [95 % CI]	138 (68,0) [61,3; 74,0]	197 (86,4) [81,3; 90,3]	< 0,001
МФА с поражением двух артериальных бассейнов, n (%) [95 % ДИ] / MFA with involvement of 2 arterial basins, n (%) [95 % CI]	162 (79,8) [62,3; 87,3]	174 (76,3) [62,3; 83,6]	0,416
МФА с поражением трех и более артериальных бассейнов, n (%) [95 % ДИ] / MFA with involvement of 3 or more arterial basins, n (%) [95 % CI]	23 (11,3) [7,7; 16,4]	28 (12,3) [8,6; 17,2]	0,881
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м ² , МЕ [Q1; Q3] / Left ventricular myocardial mass index, g/m ² , ME [Q1; Q3]	125,33 [104,23;146,83]	125,33 [104,23;146,83]	0,121
Фракция выброса левого желудочка, %, МЕ [Q1; Q3]/ Left ventricular ejection fraction, %, ME [Q1; Q3]	63,00 [60,00; 66,00]	59,50 [55,00; 63,00]	< 0,001
Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям, n (%) / Aggravated heredity for cardiovascular diseases, n (%)	127 (62,6)	154 (67,5)	0,311
Острое нарушение мозгового кровообращения в прошлом, n (%) / Past history of acute cerebral circulatory failure, n (%)	10 (4,9)	14 (6,1)	0,815
Чрескожное коронарное вмешательство в прошлом, n (%) / Past percutaneous coronary intervention, n (%)	72 (35,5)	86 (37,7)	0,689

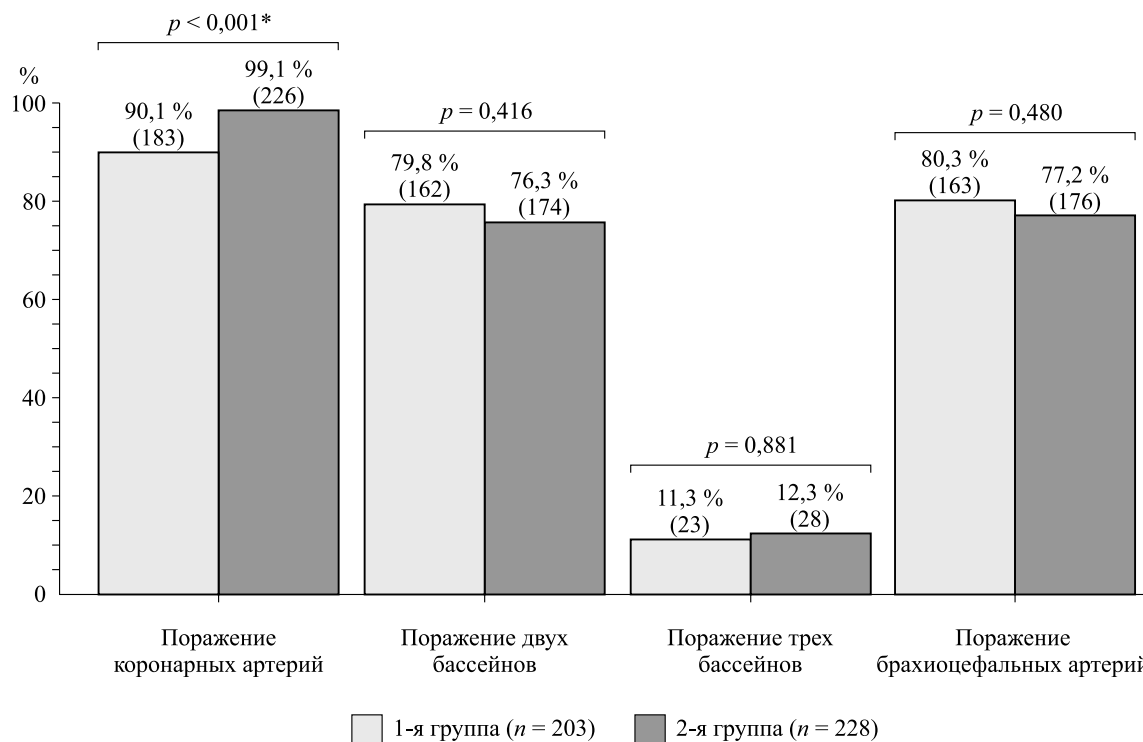


Рис. 1. Количество пораженных сосудистых бассейнов у пациентов со стабильной ИБС в постковидном периоде

Fig. 1. Number of affected vascular basins in patients with stable CHD in the post-COVID-19 period

Таблица 2

Медикаментозная терапия больных стабильной ИБС в постковидном периоде на амбулаторном этапе

Table 2

Drug therapy of stable CHD patients in the post-covid period at the outpatient stage

Препарат/ Drugs	Группа 1, n = 203, n (%) [95 % ДИ] / Group 1, n = 203 n (%) [95 % CI]	Группа 2, n = 228, n (%) [95 % ДИ] / Group 2, n = 228 n (%) [95% CI]	Отношение шансов (ОШ) [95 % ДИ] / Odds ratio (OR) [95% CI]	p
1	2	3	4	5
Дезагреганты / Disaggregants	165 (81,3) [75,4; 86,0]	191 (83,8) [78,4; 88,0]	1,2 [0,7; 2,0]	0,526
Бета-адреноблокаторы / Beta-adrenoblockers	145 (71,4) [64,9; 77,2]	172 (75,4) [69,5; 80,6]	1,2 [0,8; 1,9]	0,382
Статины / Statins	160 (78,8) [73,8; 82,3]	191(83,8) [78,4; 88,0]	1,2 [0,7; 2,1]	0,281
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента / Angiotensin-converting-enzyme inhibitors	87 (42,9) [36,2; 49,7]	88 (38,6) [32,5; 45,1]	0,8 [0,6; 1,3]	0,378
Антагонисты рецепторов ангиотензина II / Angiotensin II receptor antagonists	69 (34,0) [27,8; 40,7]	98 (43,0) [36,7; 49,5]	1,5 [1,0; 2,2]	0,060
Диуретики / Diuretics	55 (27,1) [21,4; 33,6]	69 (30,3) [24,7; 36,5]	1,2 [0,8; 1,8]	0,523

1	2	3	4	5
Блокаторы медленных кальциевых каналов / Slow calcium channel blockers	55 (27,1) [21,4; 33,6]	61 (26,8) [21,4; 32,9]	1 [0,6; 1,5]	>0,999
Нитраты и нитратсодержащие препараты / Nitrates and nitrate-containing preparations	50 (24,6) [19,2; 31,0]	74 (32,5) [26,7; 38,8]	1,5 [0,9; 2,3]	0,088
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов / Mineralocorticoid receptor antagonists	19 (9,4) [6,1; 14,2]	38 (16,7) [12,4; 22,0]	1,9 [1,0; 3,7]	0,032
Фиксированные комбинации лекарственных средств / Fixed drug combinations	14 (6,9) [4,2; 11,2]	23 (10,1) [6,8; 14,7]	1,5 [0,7; 3,3]	0,302

Таблица 3

Данные биохимического анализа крови у больных стабильной ИБС в постковидном периоде

Table 3

Data of blood biochemical analysis in patients with stable CHD in the post-COVID-19 period

Показатель / Indicator	Группа 1, n = 203, Me [Q1; Q3] / Group 1, n = 203	Группа 2, n = 228, Me [Q1; Q3] / Group 1, n = 228	p
Уровень глюкозы натощак, ммоль/л / Fasting glucose level, mmol/l	5,50 [5,00; 6,00]	5,80 [5,10; 7,05]	0,002
Содержание HbA1c, % / HbA1c content, %	7,20 [6,25; 8,07]	8,20 [6,80; 9,60]	0,005
Уровень мочевой кислоты, ммоль/л / Uric acid level, mmol/l	321,00 [276,85; 374,45]	355,05 [284,55; 423,73]	< 0,001
Уровень NTproBNP, пг/мл / NTproBNP level, pg/ml	123,00 [46,00; 231,99]	201,78 [121,15; 394,54]	< 0,001
Уровень общего холестерина, ммоль/л / Total cholesterol level, mmol/l	4,28 [3,51; 5,14]	4,41 [3,60; 5,30]	0,189
Уровень липопротеинов низкой плотности, ммоль/л / Low density lipoprotein level, mmol/l	2,50 [2,00; 3,18]	2,60 [2,10; 3,39]	0,074
Уровень липопротеинов высокой плотности, ммоль/л / High density lipoprotein level, mmol/l	1,27 [1,05; 1,50]	1,23 [1,00; 1,45]	0,472
Уровень триглицеридов, ммоль/л / Triacylglycerols level, mmol/l	1,60 [1,30; 2,10]	1,80 [1,40; 2,50]	0,005
Уровень высокочувствительного С-реактивного белка, мг/л / High-sensitivity C reactive protein level, mg/l	3,90 [1,48; 7,75]	7,10 [3,02; 9,13]	< 0,001
Уровень апо А1, мг/дл / apoA1 level, mg/dl	140,76 [121,12; 164,52]	126,24 [105,98; 147,12]	< 0,001
Уровень апо В, мг/дл / apoB level, mg/dl	82,75 [70,72; 100,66]	97,32 [80,85; 119,09]	< 0,001
Соотношение апо В/апо А1 / apoB/A1 ratio	0,57 [0,46; 0,71]	0,76 [0,59; 1,06]	< 0,001
Уровень Лп(а), мкг/мл / Lp (a) level, µg/ml	197,28 [105,22; 213,10]	321,40 [321,10; 365,40]	< 0,001

сов наличия МФА при учете нескольких факторов: при индексе массы тела > 28,73 кг/м², гемодинамически значимом поражении более двух коронарных артерий, содержании NT-proBNP > 544 пг/мл, мочевой кислоты > 321,75 ммоль/л, Лп(а) > 317,56 мкг/мл. Также идентифицированы значимые предикторы, связанные с вероятностью МФА у пациентов со стабильной ИБС, перенесших COVID-19: содержание апо А1 > 199,4 мг/дл – в 5,27 раза, содержание HbA1c более 5,85 % – в 8 раз, индекс массы

миокарда левого желудочка > 122,23 г/м² – в 1,92 раза, мужской пол – в 2,92 раза. Полученные данные подчеркивают необходимость применения мультидисциплинарного подхода при оценке риска развития сердечно-сосудистых событий у пациентов со стабильной ИБС в постковидном периоде. Совокупность выявленных предикторов демонстрирует высокую прогностическую ценность, что подтверждается информационным критерием Акаике (AIC).

Таблица 4

Значения ковариат в моделях логистической регрессии, влияющих на риск развития МФА у больных стабильной ИБС, перенесших COVID-19

Table 4

Values of covariates in logistic regression models affecting the risk of MFA in stable CHD patients surviving COVID-19

Ковариата / Covariate	Однофакторная модель / Single-factor models		Многофакторная модель / Multifactor model	
	ОШ [95 % ДИ] / OR [95 % CI]	<i>p</i>	ОШ [95 % ДИ] / OR [95 % CI]	<i>p</i>
Возраст старше 61,5 года / Age over 61,5 years	2,13 [1,17; 4,03]	0,016	1,45 [0,60; 3,59]	0,413
Индекс массы тела > 28,73 кг/м ² / Body mass index > 28,73 kg/m ²	0,55 [0,30; 0,99]	0,045	0,36 [0,16; 0,79]	0,012
Мужской пол / Male sex	2,92 [1,44; 6,57]	0,005		
Гемодинамически значимое поражение > 2,5 коронарных артерий / Haemodynamically significant lesion > 2,5 coronary arteries	3,36 [1,85; 6,22]	<0,001	5,65 [2,44; 13,99]	<0,001
Уровень NT-proBNP > 544 пг/мл / NT-proBNP level > 544 pg/ml	3,08 [1,47; 6,18]	0,002*	5,45 [2,0; 15,3]1	0,001*
Гемодинамически значимое поражение коронарных артерий / Haemodynamically significant lesion of coronary arteries	5,18 [1,84; 21,68]	0,007*		
Атеросклеротический стеноз брахицефальных артерий <50 % / Atherosclerotic stenosis of brachiocephalic arteries < 50 %	7,94 [2,40; 49,15]	0,005*		
Длительность стенокардии напряжения > 8,5 лет / Duration of angina pectoris > 8,5 years	2,25 [1,18; 4,17]	0,011*		
Постинфарктный кардиосклероз / Postinfarction cardiosclerosis	2,09 [1,28; 3,41]	0,003*		
Повторный инфаркт миокарда в анамнезе / Recurrent myocardial infarction in the anamnesis	2,2 [0,97; 4,59]	0,045*		
Уровень мочевой кислоты > 321,75 ммоль/л / Uric acid level > 321,75 mmol/l	2,58 [1,36; 5,17]	0,005*	3,46 [1,46; 8,79]	0,006
Уровень Лп(а) > 317,56 мкг/мл / Lp(a) level > 317,56 µg/ml	2,73 [1,40; 5,74]	0,005*	2,74 [1,19; 6,84]	0,023
Уровень апо А1 > 199,4 мг/дл / apoA1 level > 199,4 mg/dl	5,27 [1,00; 24,88]	0,029*		
HbA1c > 5,85 % / HbA1c > 5,85 %	8 [1,97; 32,96]	0,003*		
Уровень креатинина в крови > 97,02 ммоль/л / Blood creatinine level > 97,02 mmol/l	0,53 [0,29; 0,95]	0,036*	0,29 [0,12; 0,68]	0,005*
Индекс массы миокарда левого желудочка > 122,23 г/м ² / Left ventriculus myocardial mass index > 122,23 g/m ²	1,92 [1,04; 3,73]	0,044*		

Примечание. В таблицу внесены только ковариаты, показавшие влияние при однофакторном анализе (*p* < 0,3).
Note. Only covariates that showed an effect in single factor analysis (*p* < 0.3) are included in the table.

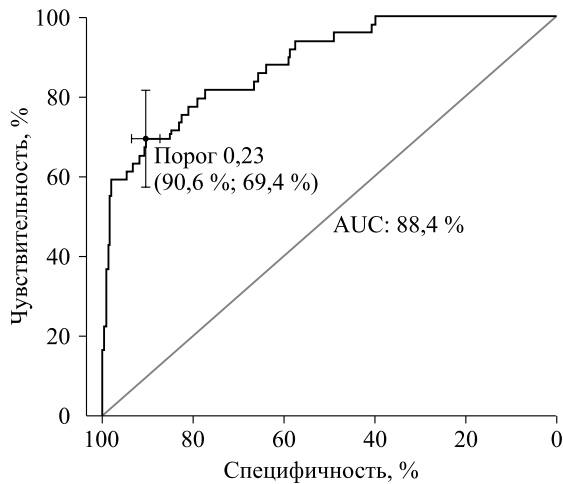


Рис. 2. ROC-кривая для многофакторной модели (n = 391)

Fig. 2. ROC curve for the multifactor model (n = 391)

Для многофакторной модели с помощью ROC-анализа определены наилучшие по индексу Юдена (сумме) показатели чувствительности – 69,4 %, и специфичности – 96,5 % (рис. 2) для порогового значения вероятности МФА, равного 23,2 %.

Для исследования прогностических свойств многофакторной модели наличия МФА у больных стабильной ИБС в постковидном периоде составлена таблица соответствия (табл. 5) и рассчитаны прогностические метрики (табл. 6). Суммарное количество пациентов в многофакторной модели – 392, что на 24 меньше, чем в общей выборке, из-за пропущенных данных в ковариатах. Уровень значимости, полученный в результате теста Хосмера – Лемешова ($p = 0,201$), указывает на соответствие между предсказанными частотами откалиброванной модели и фактическими частотами МФА у пациентов со стабильной ИБС в постковидном периоде. Комплексная метрика AUC (area under curve, площадь под кривой), равная 88,4 %, свидетельствует о высоком качестве прогностической способности модели в классификации случаев.

Обсуждение

Полученные результаты согласуются с данными литературы, касающимися ухудшения течения ИБС у пациентов в постковидном периоде. Так, в исследовании UK Biobank обнаружено двукратное увеличение риска инфаркта, инсульта и смерти среди перенесших COVID-19

Таблица 5

Таблица соответствия (сопряженности) многофакторной модели МФА (число случаев)

Table 5

Table of fit (contiguity) of the multifactor MFA model (number of cases)

Прогноз МФА / Prognosis MFA	МФА / MFA		Всего / Total
	«+»	«-»	
«+»	34	32	66
«-»	15	310	325
Всего / Total	49	342	391

Таблица 6

Прогностические метрики многофакторной модели, %

Table 6

Predictive metrics of the multifactor model

Характеристика / Characterisation	Значение (95 % ДИ) / Meaning (95 % CI)
Частота случаев метода / Method case frequency	16,9 [13,3; 21,0]
Фактическая частота случаев / Actual frequency of cases	12,5 [9,4; 16,2]
Чувствительность / Sensitivity	69,4 [54,6; 81,7]
Специфичность / Specificity	90,6 [87,0; 93,5]
Положительная прогностическая ценность / Positive predictive value	51,5 [38,9; 64,0]
Отрицательное прогностическое значение / Negative predictive value	95,4 [92,5; 97,4]

в целом и почти четырехкратное среди госпитализированных по сравнению с лицами без COVID-19 в анамнезе [17]. У пациентов с ИБС, перенесших ранее инфаркт миокарда, значительно увеличивается риск развития постковидного синдрома [18].

У большинства пациентов со стабильной ИБС обеих групп нами обнаружены проявления МФА, затрагивающие два артериальных бассейна без значимых различий между группами, что подтверждает важность динамического наблюдения за данной категорией больных, относящихся к категории очень высокого сердечно-сосудистого риска [19]. Высокая частота МФА среди пациентов со ИБС была также установлена в исследовании регистра REACH. Так, в это исследование было включено 68236 пациентов, и распространенность МФА, ассоциированного с повышенным риском сердечно-сосудистых со-

бытий, составила почти 16 % [20]. МФА является мощным независимым фактором риска неблагоприятных кардиоваскулярных событий, превосходя даже сахарный диабет 2 типа, что открывает новые горизонты для переосмысления ранее существовавших представлений о рисках, связанных с этим состоянием. Высокая распространенность МФА у больных ИБС подтверждается данными как российских, так и международных исследований [21, 22]. Ранее известные факторы риска развития постковидного синдрома, такие как ожирение и сердечная недостаточность, также являются существенными аспектами. Мы обнаружили, что тяжесть течения заболевания у больных группы 2 определялась также большей частотой сахарного диабета 2 типа и фибрилляцией предсердий, что оказалось сопоставимым с результатами метаанализа 18 исследований с участием 259978 пациентов, у которых обнаружено 6%-е увеличение вероятности постковидного синдрома при сахарном диабете 2 типа [2, 23]. На данный момент существует ограниченное количество исследований, посвященных оценке Лп(а) в постковидном периоде у пациентов со стабильной ИБС. В нашем исследовании более тяжелые формы COVID-19 были ассоциированы с повышенным риском кардиоваскулярных осложнений, включая увеличение уровня Лп(а), что частично подтверждается литературными данными. Так, в исследовании N.S. Nurgohamed et al. сообщается о тройном увеличении уровня Лп(а) в течение первых трех недель после госпитализации больных COVID-19, что свидетельствует о его возможной зависимости от продолжающегося воспаления [24]. K.E. Dzobo et al. рассматривают Лп(а) как белок острой фазы [25]. Концентрация ЛП(а) в крови генетически определяется локусом гена *LPA* и остается стабильной на протяжении всей жизни [26]. Однако с учетом вышеизложенного встает вопрос о достаточности единовременного определения уровня Лп(а), как указано в действующих рекомендациях. Наши результаты согласуются с данными других авторов [27–28] и в отношении оценки содержания аполипопротеинов в постковидном периоде.

Использование метода логистической регрессии для определения предикторов наличия МФА позволило выявить дополнительные факторы риска у пациентов с ИБС в постковидном периоде. В частности, многофакторная модель указала на значимость таких предикторов, как возраст, индекс массы тела, гемодинамически значимые поражения коронарных артерий, концентрация NT-proBNP, мочевой кислоты и

Лп(а). Это подчеркивает важность мультидисциплинарного подхода к оценке кардиоваскулярных рисков у постковидных пациентов и создает основу для дальнейших исследований.

Заключение

Последствия COVID-19, отражающиеся на состоянии различных органов и систем, вероятно, будут проявляться еще долгое время. Особенно важно учитывать потенциальные осложнения у пациентов с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском, включая лиц со стабильной ИБС. В обеих исследуемых группах большинство пациентов со стабильной ИБС имели документированные признаки МФА, затрагивающего два артериальных бассейна. Пациенты, перенесшие COVID-19 средней степени тяжести в остром периоде, демонстрировали более выраженные нарушения липидного и углеводного обмена, а также повышенный уровень NT-proBNP по сравнению с больными, перенесшими инфекцию в легкой форме. Пациенты со стабильной ИБС, перенесшие среднетяжелый COVID-19, имели значимо более высокие показатели содержания апо В и соотношения апо В/А1, что может рассматриваться в качестве многообещающих биомаркеров оценки сердечно-сосудистого риска в постковидном периоде. Еще одним важным выводом проведенного исследования является наличие статистически значимого повышения уровня Лп(а) у пациентов со стабильной ИБС, перенесших COVID-19 в среднетяжелой степени, что может также оказаться маркером неблагоприятного прогноза. Из-за различий в уровне показателя ЛП(а) в разные периоды течения COVID-19 следует рассмотреть вопрос о том, достаточно ли определять уровень ЛП(а) один раз в жизни, как указано в действующих рекомендациях. Не вызывает сомнений, что оценка содержания Лп(а), вошедшего также в число предикторов формирования МФА, представляет ценную информацию для определения тяжести клинического течения и, возможно, дальнейших терапевтических стратегий у больных стабильной ИБС, перенесших COVID-19.

Полученные результаты подчеркивают важность комплексного подхода к ведению пациентов с ИБС в постковидном периоде, а также необходимость дальнейших исследований для углубленного понимания долгосрочных последствий COVID-19.

Ограничения исследования

Поскольку в исследование включены пациенты, перенесшие COVID-19 давностью 3–18 месяцев, влияние более длительного срока постковидного периода на состояние сердечно-сосудистой системы могло отличаться. Не проводилось долгосрочное наблюдение за пациентами и не оценивался их социально-экономический статус.

Список литературы / References

- Xie Y., Xu E., Bowe B., Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat. Med.*, 2022; 28: 583–590.
- Tsampanian V., Elghazaly H., Chattopadhyay R., Debski M., Naing T.K.P., Garg P., Vassiliou V.S. Risk factors associated with post-COVID-19 condition: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern. Med.*, 2023; 183 (6): 566–580. doi: 10.1001/jamainternmed.2023.0750
- Bhatt D.L., Steg P.G., Ohman E.M., Hirsch A.T., Ikeda Y., Mas J.L., REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*, 2006; 295 (2): 180–189. doi:10.1001/jama.295.2.180
- Клиническая кардиология: диагностика и лечение. Т. 3. Ред. Л.А. Бокерия, Е.З. Голухова. М.: Изд-во НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева, 2011. 662 с. [Clinical cardiology: diagnosis and treatment. V. 3. Eds. L.A. Bockeria, E.Z. Golukhova. Moscow: Publishing house Scientific Center for Cardiovascular Surgery named after A. N. Bakulev, 2011. 662 p. (In Russ.)].
- Aboyans V., Ricco J.B., Bartelink M.E.L., Björck M., Brodmann M., Cohnert T., Collet J.P., Czerny M., de Carlo M., Debus S., Espinola-Klein C., Kahan T., Kownator S., Mazzolai L., Naylor A.R., Roffi M., Röther J., Sprynger M., Tendera M., Tepe G., Venerno M., Vlachopoulos C., Desormais I., Widimsky P., Kolh P., Agewall S., Bueno H., Coca A., de Borst G.J., Delgado V., Dick F., Erol C., Ferrini M., Kakkos S., Katus H.A., Knuuti J., Lindholt J., Mattle H., Pieniazek P., Piepoli M.F., Scheinert D., Sievert H., Simpson I., Sulzenko J., Tamargo J., Tokgozoglul., Torbicki A., Tsakountakis N., Tucyn J., Vega de Ceniga M., Windecker S., Zamorano J.L. Editor's Choice — 2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 2018; 55 (3): 305–368. doi: 10.1016/j.ejvs.2017.07.018
- van Den Berg M.J., Bhatt D.L., Kappelle L.J., de Borst G.J., Cramer M.J., van Der Graaf SMART study group; REACH Registry investigators. Identification of vascular patients at very high risk for recurrent cardiovascular events: validation of the current ACC/AHA very high risk criteria. *Eur. Heart J.*, 2017; 38 (43): 3211–3218. doi:10.1093/eurheartj/ehx102
- Liu Y., Zhang H.G. Vigilance on new-onset atherosclerosis following SARS-CoV-2 infection. *Front. Med.*, 2021; 7: 629413. doi: 10.3389/fmed.2020.629413
- Ugovšek S., Šebestjen M. Lipoprotein (a) – the crossroads of atherosclerosis, atherothrombosis and inflammation. *Biomolecules*, 2021; 12: 26. doi: 10.3390/biom12010026
- Li J., Li S., Pan Y., Wang M., Meng X., Wang Y. Relationship between lipoprotein (a) [Lp(a)] and cognition in different ischemic stroke subtypes. *Front. Neurol.*, 2021; 12: 1–8. doi: 10.3389/fneur.2021.736365
- Pawlos A., Gorzelak-Pabiś P., Staciwa M., Broncel M. Elevated Lp(a) and course of COVID-19: is there a relationship? *PLoS One*, 2022; 17: 1–10. doi: 10.1371/journal.pone.0266814
- di Maio S., Lamina C., Coassin S., Forer L., Würzner R., Schönherr S., Kronenberg F. Lipoprotein(a) and SARS-CoV-2 infections: susceptibility to infections, ischemic heart disease and thromboembolic events. *J. Intern. Med.*, 2022; 291: 101–107. doi: 10.1111/joim.13338
- Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 16. Режим доступа: https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/193/original/BMP_COVID-19_V16.pdf [Interim guidelines “Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19)”. Version 16. Available at: https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/193/original/BMP_COVID-19_V16.pdf(date of access – 01.02.2024) (In Russ.)].
- Бойцов С.А., Погосова Н.В., Аншелес А.А., Бадтиева В.А., Балахонова Т.В., Барбараш О.Л., Васюк Ю.А., Гамбарян М.Г., Гендлин Г.Е., Голицын С.П., Драпкина О.М., Дроздова Л.Ю., Ежов М.В., Ершова А.И., Жиров И.В., Карпов Ю.А., Кобалава Ж.Д., Концевая А.В., Литвин А.Ю., Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю., Мацкеплишвили С.Т., Метельская В.А., Мешков А.Н., Мишина И.Е., Панченко Е.П., Попова А.Б., Сергиенко И.В., Смирнова М.Д., Смирнова М.И., Соколова О.Ю., Стародубова А.В., Сухарева О.Ю., Терновой С.К., Ткачева О.Н., Шальнова С.А., Шестакова М.В. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. *Рос. кардиол. журн.*, 2023; 28 (5): 5452. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5452 [Boyctsov S.A., Pogosova N.V., Ansheles A.A., Badiyeva V.A., Balakhonova T.V., Barbarash O.L., Vasyuk Yu.A., Gambaryan M.G., Gendlin G.E., Golitsyn S.P., Drapkina O.M., Drozdova L.Yu., Yezhov M.V., Ershova A.I., Zhirov I.V., Karpov Yu.A., Kobalava Zh.D., Kontsevaya A.V., Litvin A.Yu., Lukyanov M.M., Martsevich S.Yu., Matskeplishvili S.T., Metelskaya V.A., Meshkov A.N., Mishina I.E., Panchenko E.P., Popova A.B., Sergienko I.V., Smirnova M.D., Smirnova M.I., Sokolova O.Yu., Starodubova A.V., Sukhareva O.Yu.,

- Ternovoy S.K., Tkacheva O.N., Shalnova S.A., Shestakova M.V. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. *Russ. J. Cardiol.*, 2023; 28 (5): 5452. (In Russ.]. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5452
14. Walldius G., Jungner I. Apolipoprotein B and apolipoprotein A-I: risk indicators of coronary heart disease and targets for lipidmodifying therapy. *J. Internal Med.*, 2004; 255: 188–205. doi: 10.1046/j.1365-2796.2003.01276.x
 15. Carnevale Schianca G.P., Pedrazzoli R., Onolfo S., Colli E., Cornetti E., Bergamasco L., Fra G.P., Bartoli E. ApoB/apoA-I ratio is better than LDL-C in detecting cardiovascular risk. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 2011; 21: 406–411. doi: 10.1016/j.numecd.2009.11.002
 16. Xiang M., Wu X., Jing H., Novakovic V.A., Shi J. The intersection of obesity and (long) COVID-19: hypoxia, thrombotic inflammation, and vascular endothelial injury. *Front. Cardiovasc. Med.*, 2023; 10: 1062491. doi: 10.3389/fcvm.2023.1062491
 17. Ayoubkhani D., Khunti K., Nafilyan V., Maddox T., Humberston B., Diamond I., Banerjee A. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with COVID-19: retrospective cohort study. *BMJ*, 2021; 372: n693. doi: 10.1136/bmj.n693
 18. Ioannou G.N., Baraff A., Fox A., Shahoumian T., Hickok A., O'Hare A.M., Hynes D.M. 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. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.24359
 19. de Vreede J.J., Gorgels A.P., Verstraaten G.M., Vermeer F., Dassen W.R., Wellens H.J. Did prognosis after acute myocardial infarction change during the past 30 years? A meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1991; 18 (3): 698–706. doi: 10.1016/0735-1097(91)90792-8
 20. Krempf M., Parhofer K.G., Steg P.G., Bhatt D.L., Ohman E.M., Röther J., Reach Registry Investigators. Cardiovascular event rates in diabetic and nondiabetic individuals with and without established atherothrombosis (from the REduction of Athethrombosis for Continued Health [REACH] Registry). *Am. J. Cardiol.*, 2010; 105 (5): 667–671. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.10.048
 21. Барбараш О.Л., Кашталап В.В. Выявление латентного некоронарного атеросклероза у пациентов с острым коронарным синдромом. Есть ли смысл? *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*, 2012; (1): 12–16. doi: 10.17802/2306-1278-2012-1-12-16 [Barbarash O.L., Kashtalap V.V. Diagnosis of latent forms of non-coronary atherosclerosis in acute coronary syndrome patients. Is there any practical sense? *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*, 2012; (1): 12–16. (In Russ.]. doi: 10.17802/2306-1278-2012-1-12-16
 22. Fowkes F.G., Low L.P., Tuta S., Kozak J.; AGATHA Investigators. Ankle-brachial index and extent of atherothrombosis in 8891 patients with or at risk of vascular disease: results of the international AGATHA study. *Eur. Heart J.*, 2006; 27 (15): 1861–1867. doi: 10.1093/eurheartj/ehl114
 23. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Беленков Ю.Н., Конради А.О., Лопатин Ю.М., Ребров А.П., Терещенко С.Н., Чесникова А.И., Айрапетян Г.Г., Бабин А.П., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Балькова Л.А., Благоднравова А.С., Болдина М.В., Вайсберг А.Р., Галявич А.С., Гомонова В.В., Григорьева Н.Ю., Губарева И.В., Демко И.В., Евзерикина А.В., Жарков А.В., Камилова У.К., Ким З.Ф., Кузнецова Т.Ю., Ларева Н.В., Макарова Е.В., Мальчикова С.В., Недогода С.В., Петрова М.М., Починка И.Г., Протасов К.В., Проценко Д.Н., Рузанов Д.Ю., Сайганов С.А., Сарыбаев А.Ш., Селезнева Н.М., Сугралиев А.Б., Фомин И.В., Хлынова О.В., Чижова О.Ю., Шапошник И.И., Шукарев Д.А., Абдрахманова А.К., Аветисян С.А., Авоян О.Г., Азрян К.К., Аймаханова Г.Т., Айыпова Д.А., Акунов А.Ч., Алиева М.К., Апаркина А.В., Арусланова О.Р., Ашина Е.Ю., Бадина О.Ю., Барышева О.Ю., Батчаева А.С., Бихтеев И.У., Бородулина Н.А., Брагин М.В., Буду А.М., Бурьгина Л.А., Быкова Г.А., Варламова Д.Д., Везикова Н.Н., Вербицкая Е.А., Вилкова О.Е., Винникова Е.А., Вустина В.В., Галова Е.А., Генкель В.В., Горшенина Е.И., Гостищев Р.В., Григорьева Е.В., Губарева Е.В., Даблылова Г.М., Демченко А.И., Долгих О.Ю., Дуванов И.А., Дуйшобаев М.Ы., Евдокимов Д.С., Егорова К.Е., Ермилова А.Н., Желдыбаева А.Е., Заречнова Н.В., Иванова С.Ю., Иванченко Е.Ю., Ильина М.В., Казаковцева М.В., Казымова Е.В., Калинина Ю.С., Камардина Н.А., Караченова А.М., Каретников И.А., Кароли Н.А., Карпов О.В., Карсиев М.Х., Каскаева Д.С., Касьмова К.Ф., Керимбекова Ж.Б., Керимова А.Ш., Ким Е.С., Киселева Н.В., Клименко Д.А., Климова А.В., Ковалишена О.В., Колмакова Е.В., Колчинская Т.П., Колядич М.И., Кондрякова О.В., Коновал М.П., Константинов Д.Ю., Константинова Е.А., Кордюкова В.А., Королева Е.В., Крапошина А.Ю., Крюкова Т.В., Кузнецова А.С., Кузьмина Т.Ю., Кузьмичев К.В., Кулчорова Ч.К., Куприна Т.В., Куранова И.М., Куренкова Л.В., Курчугина Н.Ю., Кушубакова Н.А., Леванкова В.И., Левин М.Е., Любавина Н.А., Магдеева Н.А., Мазалов К.В., Майсеенко В.И., Макарова А.С., Марипов А.М., Марусина А.А., Мельников Е.С., Моисеенко Н.Б., Мурадова Ф.Н., Мурадян Р.Г., Мусаелин Ш.Н., Никитина Н.М., Огурлиева Б.Б., Одегова А.А., Омарова Ю.В., Омурзакова Н.А., Оспанова Ш.О., Пахомова Е.В., Петров Л.Д., Пластинина С.С., Погребецкая В.А., Петляков Д.С., Пономаренко Е.В., Попова Л.Л., Прокофьева Н.А., Пудова И.А., Раков Н.А., Рахимов А.Н., Розанова Н.А., Серикболкызы С., Симонов А.А., Скачкова В.В., Смирнова Л.А., Соловьева Д.В., Соловьева И.А., Сохова Ф.М., Субботин А.К., Сухомлинова И.М., Сушилова А.Г., Тагаева Д.Р., Титойкина Ю.В., Тихонова Е.П., Токмин Д.С., Торгунакова М.С., Треногина К.В., Тростянецкая Н.А., Трофимов Д.А., Туличев А.А.,

- Тупицин Д.И., Турсунова А.Т., Уланова Н.Д., Фатенков О.В., Федоришина О.В., Филь Т.С., Фомина И.Ю., Фомина И.С., Фролова И.А., Цвингер С.М., Цома В.В., Чолпонбаева М.Б., Чудиновских Т.И., Шахгильдян Л.Д., Шевченко О.А., Шешина Т.В., Шишкина Е.А., Шишков К.Ю., Щербakov С.Ю., Яшева Е.А. Международный регистр «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ SARS-CoV-2): анализ предикторов неблагоприятных исходов острой стадии новой коронавирусной инфекции. *Рос. кардиол. журн.*, 2021; 26 (4): 4470. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4470 [Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G., Belenkov Yu.N., Konradi A.O., Lopatin Yu.M., Rebrov A.P., Tereshchenko S.N., Chesnikova A.I., Hayrapetyan H.G., Babin A.P., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Balykova L.A., Blagonravova A.S., Boldina M.V., Vaisberg A.R., Galyavich A.S., Gomonova V.V., Grigorieva N.Yu., Gubareva I.V., Demko I.V., Evzerikhina A.V., Zharkov A.V., Kamilova U.K., Kim Z.F., Kuznetsova T.Yu., Lareva N.V., Makarova E.V., Malchikova S.V., Nedogoda S.V., Petrova M.M., Pochinka I.G., Protasov K.V., Protsenko D.N., Ruzanov D.Yu., Sayganov S.A., Sarybaev A.Sh., Selezneva N.M., Sugraliev A.B., Fomin I.V., Khlynova O.V., Chizhova O.Yu., Shaposhnik I.I., Schukarev D.A., Abdrahmanova A.K., Avetisian S.A., Avoyan H.G., Azarian K.K., Aimakhanova G.T., Ayipova D.A., Akunov A.Ch., Alieva M.K., Aparkina A.V., Aruslanova O.R., Ashina E.Yu., Badina O.Yu., Barisheva O.Yu., Batchayeva A.S., Bikhteyev I.U., Borodulina N.A., Bragin M.V., Budu A.M., Burygina L.A., Bykova G.A., Varlamova D.D., Vezikova N.N., Verbitskaya E.A., Vilkova O.E., Vinnikova E.A., Vustina V.V., Galova E.A., Genkel V.V., Gorshenina E.I., Gostishev R.V., Grigorieva E.V., Gubareva E.Yu., Dabylova G.M., Demchenko A.I., Dolgikh O.Yu., Duvanov I.A., Duyshobayev M.Y., Evdokimov D.S., Egorova K.E., Ermilova A.N., Zheldybayeva A.E., Zarechnova N.V., Ivanova S.Yu., Ivanchenko E.Yu., Ilina M.V., Kazakovtseva M.V., Kazymova E.V., Kalinina Yu.S., Kamardina N.A., Karachenova A.M., Karetnikov I.A., Karoli N.A., Karpov O.V., Karsiev M.Kh., Kaskaeva D.S., Kasyanova K.F., Kerimbekova Zh.B., Kerimova A.Sh., Kim E.S., Kiseleva N.V., Klimenko D.A., Klimova A.V., Kovalishena O.V., Kolmakova E.V., Kolchinskaya T.P., Kolyadich M.I., Kondriakova O.V., Konoval M.P., Konstantinov D.Yu., Konstantinova E.A., Kordukova V.A., Koroleva E.V., Kraposhina A.Yu., Kriukova T.V., Kuznetsova A.S., Kuzmina T.Yu., Kuzmichev K.V., Kulchoroeva Ch.K., Kuprina T.V., Kouranova I.V., Kurenkova L.V., Kurchugina N.Yu., Kushubakova N.A., Levankova V.I., Levin M.E., Lyubavina N.A., Magdeyeva N.A., Mazalov K.V., Majseenko V.I., Makarova A.S., Maripov A.M., Marusina A.A., Melnikov E.S., Moiseenko N.B., Muradova F.N., Muradyan R.G., Musaelian Sh.N., Nikitina N.M., Ogurlieva B.B., Odegova A.A., Omarova Yu.M., Omurzakova N.A., Ospanova Sh.O., Pahomova E.V., Petrov L.D., Plastinina S.S., Pogrebetskaya V.A., Polyakov D.S., Ponomarenko E.V., Popova L.L., Prokofeva N.A., Pudova I.A., Rakov N.A., Rakhimov A.N., Rozanova N.A., Serikbolkyzy S., Simonov A.A., Skachkova V.V., Smirnova L.A., Soloveva D.V., Soloveva I.A., Sokhova F.M., Subbotin A.K., Sukhomlinova I.M., Sushilova A.G., Tagayeva D.R., Titokkina Yu.V., Tikhonova E.P., Tokmin D.S., Torgunakova M.S., Trenogina K.V., Trostianetckaia N.A., Trofimov D.A., Tulichev A.A., Tupitsin D.I., Tursunova A.T., Ulanova N.D., Fatenkov O.V., Fedorishina O.V., Fil T.S., Fomina I.Yu., Fominov I.S., Frolova I.A., Tsvinger S.M., Tsoma V.V., Cholponbaeva M.B., Chudinovskikh T.I., Shakhgildyan L.D., Shevchenko O.A., Sheshina T.V., Shishkina E.A., Shishkov K.Yu., Sherbakov S.Y., Yausheva E.A. International register “Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors” (АКТИВ SARS-CoV-2): analysis of predictors of short-term adverse outcomes in COVID-19. *Russ. J. Cardiol.*, 2021; 26 (4): 4470. (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2021-4470
24. Nurmohamed N.S., Collard D., Reeskamp L.F., Kaiser Y., Kroon J., Tromp T.R.; Amsterdam UMC Covid-19 Biobank; van den Born B.H., Coppens M., Vlaar A.P.J., Beudel M., van de Beek D., van Es N., Moriarty P.M., Tsimikas S., Stroes E.S.G. Lipoprotein(a), venous thromboembolism and COVID-19: a pilot study. *Atherosclerosis*, 2021; 341: 43–49. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.12.008
 25. Dzobo K.E., Kraaijenhof J.M., Stroes E.S., Nurmohamed N.S., Kroon J. Lipoprotein(a): an underestimated inflammatory mastermind. *Atherosclerosis*, 2022; 349: 101–109. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.004
 26. Kronenberg F. Human genetics and the causal role of lipoprotein(a) for various diseases. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 2016; 30 (1): 87–100. doi: 10.1007/s10557-016-6648-3
 27. Berezhnoy G., Bissinger R., Liu A., Cannet C., Schäfer H., Kienzle K., Bitzer M., Häberle H., Göpel S., Trautwein C., Singh Y. Maintained imbalance of triglycerides, apolipoproteins, energy metabolites and cytokines in long-term COVID-19 syndrome patients. *Front. Immunol.*, 2023; 14: 1144224. doi: 10.3389/fimmu.2023.1144224
 28. Hilser J.R., Han Y., Biswas S., Gukasyan J., Cai Z., Zhu R., Allayee H. Association of serum HDL-cholesterol and apolipoprotein A1 levels with risk of severe SARS-CoV-2 infection. *J. Lipid Res.*, 2021; 62: 100061. doi: 10.1016/j.jlr.2021.100061

Сведения об авторах:

Давыд Александрович Яхонтов, д-р мед. наук, проф. кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины фармакологического факультета, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-4735-5178, e-mail: mich99@mail.ru

Дарья Александровна Деришева, канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины фармакологического факультета, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-5097-1855, e-mail: one.d@mail.ru

Information about the authors:

Davyd A. Yakhontov, doctor of medical sciences, professor of department of pharmacology, clinical pharmacology and evidence-based medicine, faculty of pharmacology, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-4735-5178, e-mail: mich99@mail.ru

Daria A. Derisheva, candidate of medical sciences, associate professor of department of pharmacology, clinical pharmacology and evidence-based medicine of faculty of pharmacology, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-5097-1855, e-mail: one.d@mail.ru

Статья поступила 17.01.2025

После доработки 10.02.2025

Принята к печати 27.02.2025

Received 17.01.2025

Revision received 10.02.2025

Accepted 27.02.2025

