

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

На правах рукописи

УДК: 616.98-036/.132

Юсупова Мохинабону Фаруховна

**ВЛИЯНИЕ COVID-19 НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ИБС В
СОЧЕТАНИИ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

Специальность: 5А510105 – Кардиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание академической степени магистра

**Научный руководитель:
д.м.н., проф. Ташкенбаева Э.Н.**

Самарканд- 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

	ВВЕДЕНИЕ.....	4
	ГЛАВА I. Особенности клинического течения COVID-19 у больных с ИБС на фоне метаболического синдрома (Обзор литературы)	9
1.1	Эпидемиологические взгляды на течение COVID-19 у больных с ИБС на фоне метаболического синдрома.....	9
1.2	Поражение сердечно-сосудистой системы при COVID-19	19
1.3	Клинические особенности течения COVID – 19 у больных с ИБС на фоне метаболического синдрома.....	26
1.4	Особенности лечения больных с ИБС и COVID – 19 на фоне метаболического синдрома	30
	ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ...	42
2.1	Клиническая характеристика обследования больных.....	43
2.2	Методы исследования больных	46
2.3	Статистическая обработка результатов исследования.....	49
	ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	50
3.1	Клинические особенности течения у больных COVID – 19 с ИБС на фоне метаболического синдрома.....	51
3.2	Сравнительная оценка клинико – лабораторных показателей ИБС на фоне метаболического синдрома у больных перенесших COVID-19	56
3.3	Результаты инструментальных исследований пациентов с ИБС на фоне МС, у лиц перенесших COVID-19.....	60
3.4	Особенности лечения ИБС с COVID-19 на фоне метаболического синдрома.....	66
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	73
	ВЫВОДЫ	74
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	75
	СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	76

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
МС	метаболический синдром
ИМТ	индекс массы тела
ИБС	ишемическая болезнь сердца
КБЗ	коронарная болезнь сердца
ЖЕЛ	жизненная емкость легких
КСР	конечный систолический размер
ЛП	левое предсердие
МК	мочевая кислота
ММЛЖ	масса миокарда левого желудочка
НС	нестабильная стенокардия
ОИМ	острый инфаркт миокарда
ОКС	острый коронарный синдром
СС	стабильная стенокардия
ССЗ	сердечно сосудистые заболевания
ССС	сердечно-сосудистая система
ССО	сердечно сосудистые осложнения
ТМЖП	толщина межжелудочковой перегородки
ТЗСЛЖ	толщина задней стенки левого желудочка
ФВЛЖ	фракция выброса левого желудочка
ФК	функциональный класс
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЧСС	частота сердечных сокращений
КВВ	конденсат выдыхаемого воздуха
КДО	конечно-диастолические объемы левого желудочка, мл
КСО	конечно-систолические объёмы левого желудочка, мл
ОФВ1	объём форсированного выдоха
ОФВ	объём форсированного выдоха
ПСВ	пиковая скорость выдоха
ПИКС	постинфарктный кардиосклероз
ФВД	функция внешнего дыхания
ЭКГ	электрокардиография
ЭХОКГ	эхокардиография
СД	сахарный диабет
ЛПВП	липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	липопротеиды низкой плотности
ТГ	триглицериды
НТГ	нарушение толерантности к глюкозе
ОБ	окружность бедер
ООС	общая окислительная способность крови
ОТ	окружность талии
НbA1c	гликированный гемоглобин

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности проблемы. С января 2020 года почти 600 миллионов человек во всем мире были инфицированы вирусом SARS-CoV-2, у подавляющего большинства из которых развился COVID-19. COVID-19 также привел к почти 6 миллионам смертей, в основном в результате повреждения легких и его последующих сопутствующих заболеваний. Несмотря на наличие нескольких вакцин и бустеров, пандемия продолжается, и риски развития осложнений продолжают расти. Самый последний вирусный вариант в начале 2022 года, омикрон, быстро распространился практически в каждой стране, со значительной заболеваемостью и смертностью в сочетании с большей степенью заразности. Хотя большинство людей, инфицированных SARS-CoV-2, выздоравливают, существует значительная субпопуляция пациентов со стойкими симптомами через 4 недели после заражения, даже среди пациентов с легкой и средней степенью тяжести течения COVID-19¹.

Кроме того, ученые обеспокоены тем, подвергаются ли пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями большему риску 2019-nCoV и влияют ли новые коронавирусные инфекции на сердечно-сосудистую систему. Предыдущие исследования показали взаимосвязь между сердечно-сосудистыми, метаболическими заболеваниями и SARS и MERS. Систематический анализ 637 случаев MERS - CoV показал, что диабет и гипертония распространены примерно у 50% пациентов, а сердечные заболевания присутствуют в 30% случаев. Диабет рассматривался как независимый предиктор смертности и заболеваемости у пациентов с SARS².

¹ Sehgal A.K, Gupta A, Madhavan M, McGroder C. 2021. Stevens JS et al Post acute Covid 19 Syndrome. Nature Medicine 27:601–615.

² Yang X., Yu Y., Xu J., Shu H., Xia J., Liu H., et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med. 2020 May;8(5):475–481.

Во время острого COVID-19 сердечно-сосудистые заболевания могут возникать как прямое следствие вирусной инфекции или как косвенный результат воспаления и респираторного дистресса. Последствия COVID-19 могут отличаться по своему патогенезу от острой инфекции SARS-CoV-2, но уместно рассмотреть основные метаболические факторы, которые способствуют тяжести первоначальной инфекции, частично, если вирусная персистенция и хроническое воспаление в жировых депо или в другом месте является основным риском для длительной симптоматики. Основная метаболическая дисфункция, связанная с ожирением, включает почти в каждом случае снижение функциональности белой жировой ткани, характеризующееся воспалением и снижением нейтрального накопления липидов в адипоцитах. Это, в свою очередь, приводит к отложению липидов в других тканях и провоцирует иммунную и сосудистую патологию¹.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), более 2,9 млрд взрослых людей имеют избыточную массу тела. Из них свыше 800 млн человек страдают от ожирения. За последнее десятилетие количество больных ожирением увеличилось на 77%. Ожидается, что к 2030 г. в Европе от ожирения будут страдать уже 75% мужчин и 65% женщин. Еще в середине XX в. ученые обратили внимание на взаимосвязь ожирения с повышенным риском развития сахарного диабета (СД) 2-го типа и ССЗ.

Во время пандемии, вызванной коронавирусной инфекцией, особую группу риска составляют пациенты с ССЗ, которые часто встречаются в населении. Пациенты с ССЗ, гипертонией, ожирением и диабетом подвержены повышенному риску худшего исхода. С другой стороны, при COVID-19, возможно дополнительное повреждение сердца и сосудов, способствующее

³Барбараш О.Л., Каретникова В.Н., Кашталап В.В., Зверева Т.Н., Кочергина А.М. Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и сердечно-сосудистые заболевания //Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020. Т. 9. № 2. С. 17-28.

возникновению сердечно-сосудистых осложнений (ССО) вплоть до летального исхода и утяжеления течения ССЗ.

Распространение коронавирусной инфекции представляет особую опасность в отношении декомпенсации имеющихся хронических заболеваний, специфического поражения сердечно-сосудистой системы (ССС), особенно в случае тяжёлого течения коронавирусной инфекции и высокого риска неблагоприятных исходов у больных с ССЗ. В связи с этим в настоящее время представляет особый интерес изучение данной проблемы.

Степень изученности темы: Сочетание коронавирусной инфекции с ССЗ создаёт дополнительные сложности в диагностике, определении правильной тактики, изменении порядков направления пациентов с неотложными состояниями, выбора терапии. Ситуация осложняется дефицитом информации, значительным объёмом ежедневных, зачастую противоречивых, публикаций по данным вопросам, и крайне высокой важностью решения ряда вопросов для клинической практики. На сегодняшний день опубликовано и продолжает публиковаться в ведущих медицинских журналах, онлайн-ресурсах и социальных сетях большое количество информации. В основном это описание клинических случаев и данные наблюдательных проспективных и ретроспективных клинических исследований и их мета-анализов (Шляхто Е. В., Конради А. О. Виллевалде С. В., Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. 2020).

Несмотря на то, что COVID-19 является новым заболеванием, ряд ведущих ученых в Узбекистане, Аляви А.Л., Камилова У.К., Каюмов У.К. проводят исследования по влиянию данной патологии на коморбидные состояния и ее последствий. Трудности в лечении COVID-19 определили необходимость выявления прогностических факторов развития осложненного течения заболевания, критических состояний и смерти.

Цель исследования: изучить особенности влияния компонентов метаболического синдрома на прогрессирование клинического течения ишемической болезни сердца у больных COVID-19.

Задачи:

1. Оценить особенности клинических проявлений метаболического синдрома у больных COVID-19 и ИБС.
2. Изучить особенности течения ИБС в коморбидности с метаболическим синдромом у больных COVID-19.
3. Выявить факторы риска прогрессирования ИБС у больных COVID-19 на фоне метаболического синдрома.

Объект исследования: на базе Самаркандского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи (СФРНЦЭМП) и Самаркандского филиала Республиканского специализированного научно-практического центра кардиологии с 2020 по 2023 гг. было обследовано 147 пациентов с диагнозом ишемическая болезнь сердца (ИБС).

Предмет исследования: является общий анализ крови и мочи пациентов, биохимический анализ крови, коагулограмма, кардиомаркеры и экспресс тест на COVID – 19, иммунологический анализ крови (IgM и IgG), анализ крови на ЛПВП, ЛПНП, ТГ, ЭКГ, ЭХОКГ, рентгенография грудной клетки и компьютерная томография.

Методы исследования. В данной диссертационной работе были использованы общеклинические, инструментальные, иммунологические, генетические и статистические исследования.

Научная новизна:

установлено повышение индекса атерогенности, среднего уровня ТГ, уменьшение средних значений сывороточной концентрации ЛПВП по сравнению с контрольными показателями и значениями при ИБС на фоне МС у больных с COVID-19;

выявлено, что лица, имеющие нормальную геометрическую модель ЛЖ, среди больных COVID-19 с ИБС без МС была достоверно ниже, чем в группе пациентов с COVID-19 и ИБС с МС. В структуре ремоделирования левого желудочка у больных ИБС в сочетании с метаболическим синдромом

преобладала эксцентрическая гипертрофия ЛЖ ($p < 0,05$), в группе сравнения чаще встречалась концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ.

Практическая значимость:

выявленная взаимосвязь между компонентами метаболического синдрома и факторами риска ССЗ позволит раннему выявлению и своевременному предотвращению сердечно-сосудистых осложнений у лиц с COVID-19 и ИБС на фоне метаболического синдрома;

впервые, предложен индивидуализированный подход к профилактике и диагностике прогрессирования ИБС на фоне метаболического синдрома у больных с COVID-19 в зависимости от результатов молекулярно-генетического тестирования.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 1 международной и 1 республиканской научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации всего опубликовано 14 научных работ, в том числе две методические рекомендации и 10 журнальных статей, из которых 4 в республиканских и 6 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан.

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения и списка использованной литературы. Объём диссертации составляет 92 страниц.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ИБС У БОЛЬНЫХ С COVID – 19 НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

1.1 Эпидемиологические взгляды на течение ИБС у больных с COVID – 19 на фоне метаболического синдрома

Эпидемия ожирения представляет собой одну из основных проблем области здравоохранения в мире, например, в странах Европейского региона 1/2 взрослого населения и каждый 5-й ребенок имеют избыточную массу тела, а 1/3 из них страдают ожирением. Избыточная масса тела и ожирение играют важную роль в развитии многих неинфекционных болезней, приводят к сокращению продолжительности жизни и оказывают неблагоприятное воздействие на качество жизни. Каждый год заболевания связанные с избыточной массой тела становятся причиной более 1,3 млн случаев смерти в странах Европы [15].

По данным ВОЗ, в 2016 г. около 13% взрослого населения планеты (11% мужчин и 15% женщин) страдали ожирением. Высокая распространенность этой патологии в мире и в Узбекистане актуализирует проблему ожирения не только как самостоятельного заболевания, но и в связи с пандемией коронавирусной инфекции 2019 (COVID-19) [31].

Ожирение связано с высоким риском развития патологии сердечно-сосудистой системы. В последние годы эта связь рассматривается в сочетании с МС. Одним из ключевых компонентов МС является абдоминальное ожирение. Доказано, что при отношении окружности талии к окружности бедер более 1,0 у мужчин и более 0,85 у женщин очень высок риск сахарного диабета (СД), ишемической болезни сердца, инсульта.

Висцеральное ожирение чаще сочетается с такими состояниями как артериальная гипертензия (АГ), СД 2-го типа, дислипидемия, повышение

тромбообразования, причем такая комбинация является смертельной для ранней сердечно-сосудистой патологии. Доказано, что висцеральное ожирение характеризуется протромбогенными изменениями гемостаза и фибринолиза, а также состоянием хронического системного воспаления, что значительно увеличивает риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. С одной стороны, в условиях инсулинорезистентности и гиперинсулинемии имеет место повышение активности симпатoadреналовой системы и сосудистого тонуса, что, в свою очередь, способствует росту активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Как результат стимулируется липогенез, и липиды накапливаются в адипоцитах. Увеличение массы жировой ткани потенцирует системное действие тканевого ангиотензина II, что нарушает микроциркуляцию, эластичность сосудистой стенки и приводит к ее гипертрофии, прогрессированию атеросклероза, росту сосудистого сопротивления, инициации АГ и развитию хронической сердечной недостаточности.

С другой стороны, секретируемые в жировой ткани лептин, адипонектин, цитокины (например, интерлейкин ИЛ-1, 6), а также компоненты так называемой локальной РААС (лРААС) имеют важное патофизиологическое значение в развитии и течении ожирения, дислипидемии, АГ, инсулинорезистентности и СД 2-го типа. В жировой ткани лРААС представлена ангиотензиногеном, ренином, ангиотензином I и II, альдостероном, а также их рецепторами и дополнительными факторами внутриклеточной сигнализации. В жировой ткани выявлена экспрессия всех компонентов РААС и показано, что снижение массы тела может приводить к уменьшению активности как системной РААС, так и лРААС, что позитивно отражается на значениях среднесуточного артериального давления [15].

Пандемия COVID-19 заставила направить значительные усилия на выявление прогностических факторов риска развития критических состояний и смерти. Пожилой возраст, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), сахарный диабет, хронические легочные заболевания, артериальная

гипертензия и онкологическая патология были связаны с повышенным риском смерти при COVID-19 в соответствии с данными из Китая и Европы, впоследствии европейские и американские исследователи расширили группы риска, включив в них пациентов с ожирением. Ожирение потенцирует множественные сердечно-сосудистые факторы риска, лежащие в основе клинического сердечно-сосудистой системы, приводя к развитию ССЗ и неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. В настоящее время активно изучается роль биологических молекул медиаторов воспаления, которые участвуют в сердечно-сосудистой системе. Хроническое воспаление и ожирение играют ключевую роль в развитии этого континуума, а пациенты с ожирением более подвержены развитию инфекционных заболеваний.

В китайском анализе 44 672 подтвержденных случаев инфекции, наибольшая смертность наблюдалась при сопутствующих ССЗ (10,5%), сахарном диабете (7,3%), по 6% при хронических респираторных заболеваниях, гипертонии и злокачественных новообразованиях, однако данные об ожирении не были представлены. В апреле 2020 г. опубликованы данные американского исследования, анализирующего госпитализированных по поводу COVID-19 в марте 2020 г. Исследование включает данные из 99 округов в 14 штатах, что составляет около 10% от общей численности населения США. Почти 90% пациентов, поступивших с COVID-19, имели сопутствующие заболевания. Артериальная гипертония была наиболее распространенным сопутствующим заболеванием (49,7%), за которым следовали ожирение (48,3%), хронические заболевания легких (34,6%), сахарный диабет (28,3%) и ССЗ (27,8%). Эти данные перекликаются с результатами китайского исследования, в котором выявлено, что сахарный диабет диагностировался у 42,3% пациентов с COVID-19. Артериальная гипертония (АГ), сахарный диабет (СД) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) были связаны с гораздо более высоким уровнем смертности, что помогло исследователям сделать вывод, что сопутствующие заболевания могут быть важным фактором в смертности пациентов с COVID-19. Отдельного внимания

заслуживают данные о связи тяжести этого инфекционного заболевания и ожирения, поскольку ожирение считают неинфекционной пандемией в связи с крайне высокой распространенностью. Во французском исследовании риск инвазивной ИВЛ у пациентов с инфекцией COVID-19, поступивших в отделение интенсивной терапии, более чем в 7 раз выше для тех, у кого индекс массы тела (ИМТ) >35 по сравнению с ИМТ <25 кг/м². При анализе данных пациентов в возрасте до 60 лет в Нью-Йорке отмечено, что в сравнении с пациентами с ИМТ <30 кг/м², у лиц с ИМТ 30–34,9 кг/м² и более 35 кг/м² в 1,8 и в 3,6 раза соответственно выше шансы попасть в отделение интенсивной терапии при COVID-19. Кроме того, ожирение усиливает риск тромбоза, очень актуально, учитывая связь между тяжелым течением COVID-19 и протромботической диссеминированной внутрисосудистой коагуляцией и большой частотой венозной тромбоэмболии [22].

Термин Пост-острые последствия CoV-2 (*Post-Acute Sequelae CoV-2*) используется для обозначения симптомов после COVID-19, хотя непрофессиональная терминология «длительный-COVID» («long-COVID») часто используется взаимозаменяемо. Однако, поскольку клинический спектр COVID-19 продолжает развиваться из-за различий в различных странах, вакцинах и восприимчивости по этнической принадлежности и расе, чрезвычайно сложно определить синдромы после COVID-19. Тем не менее, есть признаки того, что метаболическая дисфункция может способствовать или усиливать эти синдромы. Тем не менее, только собрав лучшие данные о патогенезе, мы можем надеяться понять временные аспекты этого пост-вирусного синдрома и разработать наиболее подходящие подходы к лечению.

Распространенность последствий COVID-19 неизвестна, и оценки различаются по географическому положению, срокам заболевания, продолжительности, этнической принадлежности, расовой принадлежностью, составу, полу, вирусному варианту и статусу вакцинации. Текущие оценки сильно различаются; где-то между 12% и 50% людей, инфицированных SARS-CoV-2, вероятно, будут иметь симптомы после COVID-19 более чем через

месяц после первоначальной инфекции [18]. Некоторые, но не все исследователи считают, что последствия COVID-19 является явным пост-вирусным синдромом, связанным с SARS-CoV-2, похожим по началу и продолжительности на другие постинфекционные состояния. Следует отметить, что существует много бессимптомных инфекций, часто не включенных в текущие эпидемиологические оценки, и это особенно верно для омикронных инфекций. Эти недостающие случаи актуальны при рассмотрении общей распространенности последствий COVID-19, а также последующего клинического течения. К сожалению, без широкого использования антител к нуклеокапсидам величина этого компонента пандемии, вероятно, останется неизвестной.

Патогенез SARS-CoV-2. Первичным клеточным рецептором для SARS-CoV-2 является мембраносвязанная аминопептидаза ангиотензинпревращающего фермента-2 (АПФ-2). В дополнение к связыванию с ACE-2, спайковый белок SARS-CoV-2 должен быть расщеплен на границе S1/S2 [9]. Это расщепление может быть осуществлено протеазами поверхности клетки-хозяина, трансмембранной протеазой, серином 2 (TMPRSS2) и эндосомальным цистеиновым протеазом катепсина В/L, который затем праймирует спайковый белок SARS-CoV-2 для входа [10]. Дополнительное расщепление фурином создает мотив последовательности, который связывается с нейропилином поверхности клетки-1, который усиливает инфекцию SARS-CoV-2 *in vitro* [11]. *In vivo* SARS-CoV-2 в первую очередь нацелен на эпителиальные клетки в дыхательных путях, включая пневмоциты 2 типа в нижних дыхательных путях. Хотя первоначальные исследования показали, что SARS-CoV-2 может также инфицировать эндотелиальные клетки [12], это недавно было поставлено под сомнение [13]. Центральное место в патогенезе инфекции SARS-CoV-2 занимает индукция дисрегулируемой провоспалительной реакции, называемой цитокиновым штормом. Считается, что этот цитокиновый шторм и связанная с ним иммунопатология играют значительную роль как при первичной вирусной

пневмонии, так и при остром респираторном дистресс-синдроме, который характерен для тяжелой формы COVID-19 [14].

Во время острого COVID-19 сердечно-сосудистые заболевания могут возникать как прямое следствие вирусной инфекции или как косвенный результат воспаления и респираторного дистресса (рисунок 1). С точки зрения прямой вирусной инфекции, исследования *in vitro* показали, что SARS-CoV-2 может эффективно заражать и реплицироваться в кардиомиоцитах человека, полученных из плюрипотентных стволовых клеток (hPSC-CMs), связываясь с АПФ-2 [33-36]. Напротив, гладкомышечные клетки человека, полученные из плюрипотентных стволовых клеток, невосприимчивы к инфекции.³⁴ Инфекция SARS-CoV-2 hPSC-CMs приводит к прекращению биения, гибели клеток, нарушению электрофизиологической функции, транскрипционным и морфологическим сигнатурам повреждения и нарушение сократительной функции [34-36], все из которых могут способствовать сердечно-сосудистым заболеваниям *in vivo*. Тем не менее, доказательства *in vivo* инфекции SARS-CoV-2 в сердце остаются двусмысленными. В образцах вскрытия и биопсии эндомиокарда у 4 пациентов с COVID-19 вирусный белок был обнаружен путем иммуноокрашивания в кардиомиоцитах, но не в макрофагах сердца, фибробластах или эндотелиальных клетках [36]. Аналогичным образом, при вскрытии [39] пациентов с COVID-19 РНК SARS-CoV-2 была обнаружена в миокарде 24 пациентов, в то время как отрицательное РНК (свидетельствующее об активной репликации вируса) было обнаружено только в миокарде 5 пациентов с самой высокой вирусной нагрузкой [37]. Исследование вскрытия еще 41 пациента показало, что в то время, как РНК SARS-CoV-2 может быть обнаружена в сердцах большого числа пациентов ($n = 30$), sars-CoV-2⁺ клетки в миокарде были редкими [38]. В отличие от этих результатов, среди образцов вскрытия пяти пациентов с COVID-19 вирусные антигены не были обнаружены в сердце, хотя все у пациентов наблюдались тяжелые

миофибриллярные аномалии [35]. Аналогичным образом, в 8 вскрытиях COVID-19 SARS-CoV-2 не удалось обнаружить в сердце ни одного пациента путем гибридизации *in situ*, иммуногистохимии или qRT-ПЦР [39]. Таким образом, вклад прямой вирусной инфекции кардиомиоцитов в филогенез *in vivo* остается неясным.

При рассмотрении последствий прямой вирусной инфекции сердца важно признать, что клеточный рецептор SARS-CoV-2, АПФ-2, играет неотъемлемую роль в ренин-ангиотензиновой системе (РАС). В сигнальном пути РАС ACE и ACE-2 играют противоположные роли. С одной стороны, АПФ преобразует ангиотензин I в ангиотензин II, чтобы вызвать сосудосуживающие, проокислительные и провоспалительные эффекты [31, 32, 40].

SARS-CoV-2 связывается с ACE-2 в миокарде для попадания в клетку-мишень. Это вызывает снижение регуляции АПФ-2, которая превращает сосудосуживающий / воспалительный ангиотензин II в сосудорасширяющий / противовоспалительный белок ангиотензин 1-7. Концентрация ангиотензина 1-7 снижается, а концентрация ангиотензина II увеличивается, способствуя уменьшению потока коронарных артерий, ишемии миокарда и воспалению. Повышенный ангиотензин II также вызывает сужение сосудов в альвеолярно-капиллярном русле, что приводит к специфическому увеличению нагрузки на правое сердце, которое уже борется из-за гипоксической легочной вазоконстрикции и микрососудистых тромбозов.⁵² Повреждение клеток, такое как фиброз миокарда и апоптоз, вызвано как прямым вирусным поражением, так и системным воспалением от дисбаланса Т-хелпера 1 и 2 ответа, обозначаемые повышенными сывороточными цитокинами, способствующими длительному заболеванию, включая аритмии и гиперкоагуляцию. Повышенная кардиометаболическая потребность приводит к снижению сердечного резерва, обозначаемому компенсативной гипертрофией левого желудочка, что в дальнейшем способствует дисрегуляции ангиотензин-

альдостероновой системы. Методы лечения, используемые во время острой фазы инфекции, такие как лечение высокими дозами стероидов, могут увеличить образование бляшек и гипертонию и снизить сердечную функцию. Высокие дозы стероида также могут работать как гормон стресса, вызывая избыток катехоламинов, что приводит к избыточному потреблению кислорода миокардом и снижению сердечной функции.⁵³ Сердечное повреждение приводит к повышению уровня сердечного тропонина (СТН) и NT-pro BNP. Все механизмы способствуют дестабилизации зубного налета и увеличивают напряжение сдвига стенки.

С другой стороны, АПФ-2 ухудшает ангиотензин II до ангиотензин [1–7], что приводит к профилактике гипертонии, фиброза, воспаления, диабета и сердечно-сосудистых заболеваний [41]. SARS-CoV-2 связывает и интернализует ACE-2 при инфекции, способствуя повышению уровня ангиотензин II и, как следствие, увеличению биологических эффектов, вызванных ангиотензин II, что делает пациентов с COVID-19 больше подвержен сердечно-сосудистым заболеваниям [27]. Эта дисрегуляция PAC может возникать в сочетании с вызванным вирусом сердечно-сосудистым повреждением и системным воспалением, сочетание которых может увеличить развитие *de novo* осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. Действительно, роль АПФ-2 как в репликации вируса, так и в PAC может объяснить, почему SARS-CoV-2 вызывает более высокий уровень сердечных осложнений, чем другие вирусные инфекции, вызывающие пневмонию (которые не связываются с ACE-2), такие как вирус сезонного гриппа [42, 43].

Инфекция SARS-CoV-2 также вызывает системную воспалительную реакцию, которая может способствовать повреждению миокарда [5]. Обнаружение молекулярных паттернов ассоциации патогенов SARS-CoV-2 и связанных с опасностью молекулярных паттернов в легких приводит к индукции провоспалительных цитокинов и интерферонов

(ПЦИ) и индуцирует экспрессию генов, стимулируемых ПЦИ (ИЭГ). В то время как служит для снижения репликации и распространения вируса, дисрегулируемая провоспалительная реакция или «цитокиновый шторм» сама по себе достигнет кульминации в повреждении тканей, привлекая больше клеток, секретирующих цитокины в легкие и провоцирующий апоптоз/некроз эпителиальных клеток. Эта легочная воспалительная реакция еще больше обосновывается в сосудистой системе, где эндотелиальные клетки, хотя и не инфицированы непосредственно SARS-CoV-2, реагируют на вирусную инфекцию в соседних эпителиальных клетках и развивается воспалительная реакция.¹³ Местный и системный профиль цитокинов во время COVID-19 включает IL-6, IL-10, IL-1b, IL-18, фактор некроза опухоли а (TNF-a), IFN (IFN-a/b, IFN-c) и мотив С-Х-С хемокин-лиганд 10 (CXCL10) [5, 44]. Этот цитокиновый шторм может вызвать острое поражение сердца с помощью различных механизмов. Провоспалительные цитокины, такие как TNF-a, IL-1 и IL-6, оказывают отрицательное инотропное действие на сократимость сердца [23]. Кроме того, вызванная TNF-a непрерывная активация воспалительной сигнализации может вызвать широко распространенный апоптоз кардиомиоцитов, приводящий к патологическому ремоделированию левого желудочка и, в конечном счете, острой сердечной недостаточности [23]. Среди пациентов с основными сопутствующими заболеваниями воспаление может вызвать сердечно-сосудистые заболевания, вызывая разрыв коронарной атеросклеротической бляшки [45]. Наконец, эта воспалительная реакция не может быть независимой от вирусной инфекции сердца. Инфекция сердца SARS-CoV-2 не только усилит сердечно-сосудистое воспаление, но и приведет к снижению регуляции АПФ-2, что также послужит дальнейшему увековечению воспалительной реакции [27, 46, 47].

В дополнение к системному воспалению, возможно, что SARS-CoV-2 косвенно способствует сердечно-сосудистым заболеваниям через

индукцию респираторного дистресса, острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и системной гипоксии, с результирующая гипоксическая легочная сужение сосудов [48]. Длительная гипоксия вызывает травмы и некроз клеток миокарда, а также сердечные аритмии [4, 49, 50]. В частности, кардиомиоциты подвергаются разрушению клеточной мембраны в результате внутриклеточного ацидоза и производства активных форм кислорода (АФК), вызванного снижением кислорода и энергоснабжения крови (гипоксемия) [51]. Гипоксемия также вызывает приток ионов кальция, что способствует повреждению кардиомиоцитов и апоптозу. Альтернативно, возможно, что вирусная пневмония и часто связанные с ней тромбозы легочной артерии приводят к аномалиям правого желудочка.

В настоящее время остается неясным, как долго сердечно-сосудистые осложнения COVID-19 могут сохраняться у выздоравливающих людей. Госпитализация по поводу бактериальной пневмонии связана с повышенным долгосрочным риском сердечно-сосудистых заболеваний [55]. Напротив, сердечно-сосудистые осложнения, связанные с острым птичьим гриппом (включая тахикардию, фибрилляцию предсердий и изменения ST), проходят в течение 1 года после заражения [56]. Ограниченное число исследований, проведенных по долгосрочным осложнениям COVID-19, свидетельствует о том, что распространенность сердечно-сосудистых заболеваний может варьироваться в зависимости от рассматриваемой популяции пациентов. Такие исследования, как долгосрочное воздействие на экстренное оказание медицинской помощи пациентам, переживших коронавирусную болезнь-19 [57], могут пролить свет на это.

Среди лиц, которые имели тяжелый COVID-19 (т.е. госпитализированы во время острой фазы заболевания), признаки

стойкого сердечно-сосудистого заболевания, по-видимому, относительно распространены.

1.2 Поражение сердечно-сосудистой системы при COVID-19

Распространенность поражения миокарда и сердечно-сосудистых заболеваний в острой фазе COVID-19 резко варьируется между исследованиями. Это, вероятно, отражает различные сердечно-сосудистые осложнения инфекции SARS-CoV-2, а также больничные и лабораторные учреждения, доступные в разных странах.

Повреждение миокарда определяется как аномалии электрокардиограммы или увеличение уровня сердечных ферментов и биомаркеров в сыворотке крови, таких как тропонин (сТnT), вызванные ишемией или неишемическими причинами [15]. Повреждение миокарда, определяемая повышенным сТnT, встречается у 19,7–27,8% пациентов с COVID-19, нуждающихся в госпитализации.⁴ Аномальные результаты в эхокардиографии также обнаруживаются у 55% пациентов с COVID-19 во время их первоначальной госпитализации, включая 39% аномалий левого желудочка (ЛЖ) и 33% аномалий правого желудочка (RV).¹⁶ Напротив, данные из Китая свидетельствуют о том, что примерно у 7% пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, развивается повреждение сердца, определяемое как повышенный высокочувствительный сердечный тропонин I или новый эхокардиографический, ЭКГ нарушения [17]. Эта распространенность увеличивается до 25% у госпитализированных с COVID-19 [18] и до 22% у пациентов, которым потребовалась госпитализация в ОИТ [17]. После этих поражений миокарда могут последовать различные сердечные осложнения, такие как сердечные аритмии, сердечная недостаточность и миокардит.

Сердечные аритмии — это аномальные ритмы сердцебиения, которые могут проявляться в виде тахикардии (аномально быстрого сердцебиения), брадикардии (аномально медленного сердцебиения) или

нерегулярного сердцебиения [19]. Учащенное сердцебиение было наиболее распространенным симптомом аритмии у пациентов с COVID-19, у которых не было лихорадки или кашля [20]. В исследовании 137 пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, сообщалось о учащенном сердцебиении в 10 (7,3%) случаях [21]. Среди 138 госпитализированных пациентов с COVID-19 сердечные аритмии наблюдались у 16,7% всех пациентов и были более распространены в случаях госпитализации в ОИТ [17]. В исследовании 85 смертельных случаев с COVID-19 сердечные аритмии были обнаружены в 51 (60%) случаях [22] угрожающие жизни аритмии также были зарегистрированы у 11 (5,9%) из 187 пациентов с COVID-19.

Миокардит – это осложнение COVID-19, которое относится к воспалению сердечной мышцы [23]. Сообщалось об аномалиях движения сегментарных стенок или снижении фракции выброса ЛЖ, хотя это не специфично для COVID-19, а также обнаружено при остром коронарном синдроме. Среди 68 смертельных случаев COVID-19 были выявлены 5 пациентов (7%) с миокардитом и недостаточностью кровообращения, в то время как у 22 пациентов (33%) был миокардит и дыхательная недостаточность [24]. Систематический обзор 14 случаев миокардита, связанного с COVID-19, включал 58% мужчин со средним возрастом 50,4 года и показал, что наиболее распространенная сопутствующая патология связана с миокардитом была гипертония (33%) [25]. Результаты ЭКГ варьировались от случая к случаю, но повышение уровня тропонина наблюдалось в 91% случаев. Из пациентов, прошедших эхокардиографию, у 60% наблюдалась сниженная фракция выброса. Общая выживаемость составила 81%, а выживаемость у тех, кто получал стероиды, составила 85%.

Сердечная недостаточность — это состояние, при котором сердечный выброс недостаточен для удовлетворения потребности

организма в кислороде. Сердечная недостаточность может быть вызвана SARS-CoV-2 в результате острого коронарного синдрома (после разрыва бляшек) или несоответствия между предложением кислорода и спросом из-за гипоксической дыхательной недостаточности или вирусная кардиомиопатия [26]. Это осложнение характеризуется увеличением сывороточного NT-proBNP и уменьшением фракции выброса левого желудочка [27]. В исследовании 799 пациентов с COVID-19 сердечная недостаточность была зарегистрирована у 24% всех пациентов и у 49% умерших [22]. Среди 191 пациента с COVID-19 сердечной недостаточностью страдают 23% всех пациентов и 52% умерших.

Клинические последствия сердечно-сосудистых заболеваний при остром течении COVID-19

По большей части острое начало сердечно-сосудистых заболеваний из-за COVID-19 связано с плохим общим прогнозом [17, 18]. Например, пациенты с COVID-19 с поражением сердца имели более высокую смертность, чем пациенты без сердечной травмы во время госпитализации: 51,2% против 4,5% [29] или 59,6% против 8,9% соответственно [4]. Аналогичным образом, повышенные сердечные биомаркеры были связаны с плохим прогнозом COVID-19. Среди 41 пациента с COVID-19 5 (12%) имели острое поражение сердца, из которых 4 были госпитализированы в отделение интенсивной терапии (ОИТ) [5]. Исследование 138 госпитализированных пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, обнаружило поражение сердца у 10 пациентов (7,2%), почти все из которых нуждались в ОИТ [17]. Исследование 191 пациента с COVID-19 показало, что у 33 (17%) пациентов развилось острое повреждение миокарда, из которых 32 пациента умерли [28]. В другой когорте из 416 пациентов с COVID-19 поражение сердца наблюдалось у 19,7% пациентов во время госпитализации, а поражение сердца было идентифицировано как независимый фактор риска внутрибольничной

подвижности [29]. Эти данные свидетельствуют о том, что острое повреждение миокарда может быть связано с тяжестью и смертностью для стационарных пациентов с COVID-19.

В настоящее время нет специального лечения сердечно-сосудистых заболеваний, вызванных COVID-19. Однако на ранних стадиях пандемии COVID-19 существовала серьезная обеспокоенность по поводу того, что использование ингибиторов АПФ (иАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) для *de novo* или ранее существовавших сердечно-сосудистых заболеваний увеличит степень тяжести COVID-19. Это было основано на предположении, что иАПФ/БРА может повысить уровень АПФ-2 и тем самым способствовать увеличению репликации SARS-CoV-2. Однако, когда он ограничен гипертонической подгруппой, недавний мета-анализ показал значительную связь между ингибированием ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и *снижением* риска смерти [30]. Это, скорее всего, отражает сосудорасширяющие и противовоспалительные эффекты, связанные с повышенной экспрессией АПФ-2, который действует, чтобы уравновесить ренин-ангиотензиновую систему путем деградации ангиотензина II [31, 32].

Этиопатогенетические механизмы влияния метаболического синдрома на клиническое течение COVID – 19 и ИБС

Всемирная федерация ожирения (World Obesity Federation WOF) считает, что ожирение является как самостоятельным заболеванием, так и фактором риска для многих неинфекционных заболеваний (НИЗ). Люди с ранее существовавшими НИЗ оказываются более уязвимыми для заражения COVID-19 и развития серьезных осложнений. Хотя люди с избыточной массой тела или ожирением не входят в группу повышенного риска заражения SARS-CoV-2 и развития COVID-19, однако ожирение является одним из наиболее распространенных сопутствующих заболеваний у госпитализированных по

поводу COVID-19 пациентов. Кроме того, люди с ожирением подвергаются гораздо более высокому риску осложнений и неблагоприятных исходов COVID-19, чем те, кто имеет нормальную массу тела. Практически все клиники мира, работающие с пациентами с коронавирусной инфекцией (в том числе и мы), подтверждают этот факт.

Одна из причин заключается в том, что ожирение само по себе приводит к нарушениям функции дыхательной системы, а именно: снижению объема легких, уменьшению диаметра бронхов и развитию резистентности их гладкой мускулатуры, гиперреактивности дыхательных путей. Бесспорно, лица с ожирением находятся в группе риска тяжелого и труднокурабельного течения COVID-19 и в силу коморбидности, и в силу сложности организации оказания помощи (маршрутизация, интубация, прочие реанимационные мероприятия, визуализирующие технологии – могут иметь ограничения). Простейшая (но крайне эффективная!) процедура – размещение пациента в положение «лежа на животе» на продолжительное время может быть труднодостижимой при ожирении.

Ожирение нарушает сбалансированную работу иммунной системы организма и запускает каскад воспалительных реакций, что негативно сказывается на возможности организма бороться с вирусом [16].

Существует три теории патогенеза метаболического синдрома: глюкоцентрическая, липоцентрическая, липокиновая. Все они отражают различные механизмы, с помощью которых усиливается скорость развития атеросклеротического процесса и развивается клиника ишемической болезни сердца.

В основе глюкоцентрической теории лежит инсулинорезистентность периферических тканей, возникшая в связи с гиперинсулинемией. Считается, что патологические процессы, протекающие в организме, возникают за счет избытка инсулина и относительного избытка глюкозы. Избыток глюкозы и гиперинсулинемия влияют на пролиферацию сосудистых гладкомышечных клеток, вызывают дисфункцию эндотелия, гиперактивацию ионнообменных

механизмов, способствующих задержке натрия и кальция, развитию ожирения и гиперлептинемии. Возникает додиабетическая гипергликемия, способствующая гликированию белков и дисрегуляторным, ангиоспастическим изменениям в сосудах. Инсулин усиливает деление гладкомышечных клеток и фибробластов, увеличивает выработку эндогенного холестерина, способствует захвату ЛПНП. Гипергликемия индуцирует клеточные реакции, способствующие увеличению реактивных форм кислорода. В условиях гипергликемии снижается продукция NO эндотелиальными клетками. У здоровых людей инсулин способствует продукции NO эндотелием, увеличивая активность NO-синтазы за счет активации фосфатидилинозитол-3-киназы. При инсулинорезистентности синтез NO эндотелием снижается и, как следствие, уменьшается возможность вазодилатации. Кроме того, увеличивается синтез эндотелина. Эндотелин способствует сокращению гладкомышечных клеток и увеличению их массы [24].

В основе липоцентрической теории лежит абдоминально-висцеральное ожирение. Таким образом, по липоцентрической теории, главным звеном МС служит избыток жира, превышающий возможности липоцитов по его безопасному хранению. Это вызывает «выплеск» липидов за пределы малых липоцитов подкожного жира и исчерпание возможностей их пролиферации. Нарушается дифференцировка подкожных липоцитов. Липогенез вызывает их гипертрофию, а затем, по исчерпанию резервов депонирующей функции подкожной жировой ткани, жир перемещается в абдоминальные липоциты.

При помощи гормончувствительной липазы из липоцитов в кровь активно выделяются свободные жирные кислоты (СЖК). Инсулинорезистентность не позволяет инсулину эффективно ингибировать липолиз. Висцеральная жировая ткань способствует избытку жирных кислот в крови, и, как следствие, увеличению концентрации ЛПНП и ЛПОНП и снижению концентрации ЛПВП [24]. Данные изменения способствуют повышению индекса атерогенности и ускорению развития

атеросклеротического поражения [24]. СЖК способствуют увеличению продукции свободных радикалов, активируют протеинкиназу C и усугубляют течение дислипидемии. Высокий уровень СЖК в крови способствует уменьшению активности ассоциированный с инсулиновыми рецепторами 1 типа фосфатидилинозитол-3-киназы. Такое взаимодействие приводит к нарушению функции NO-синтазы. Кроме того, высокий уровень СЖК способствует активации продукции ЛПОНП и синтезу сложных эфиров холестерина. Высокий синтез и низкий распад образований, богатых триглицеридами, сопровождается гипертриглицеридемией. Повышение уровня ТГ в крови приводит к снижению уровня ЛПВП. Все изменения связанные с ЛПОНП, ЛПВП и ТГ влияют на состояние сосудистой стенки и способствуют дисфункции эндотелия [22].

Липокиновая теория рассматривает патогенез МС именно с этих позиций. Адипоциты способны секретировать в кровь следующие активные вещества: лептин, адипонектин, ФНО- α (кахексин), интерлейкины-1, 6, 8 (ИЛ 1, 6, 8), ингибитор активатора плазминогена I типа, белок-стимулятор ацилирования, ангиотензин II, резистин, адипсин, трансформирующий фактор роста- β (ТФР- β), адипофилин, перилипин [15].

Лептин — один из главных иммунонейроэндокринных регуляторов, основной сигнал для гипоталамуса о насыщении. При ожирении у человека в большинстве случаев имеется селективная центральная резистентность к лептину, а его периферическое действие сохраняется и с учетом гиперлептинемии может даже усиливаться. При ожирении выявлена связь между концентрацией лептина в крови, уровнем инсулина и глюкозы, установлена способность лептина нарушать связывание инсулина с рецепторами в адипоцитах. Гиперлептинемия вносит вклад в формирование инсулинорезистентности поскольку лептин ингибирует экспрессию инсулиновой м-РНК и секрецию инсулина [17].

Производство адипонектина связано с липоцитами висцерального жира. По мере увеличения индекса массы тела (ИМТ) отмечается снижение

концентрации адипонектина. В эксперименте показано, что адипонектин способствует уменьшению инсулинорезистентности, снижает поступление СЖК в печень и стимулирует их окисление, способствуя снижению продукции глюкозы печенью и синтеза триглицеридов (ТГ), ХС ЛОНП. В мышечной ткани адипонектин стимулирует, подобно лептину, окисление СЖК, улучшает чувствительность мышечной ткани к инсулину. Несмотря на антиатерогенное действие адипонектина, четкой связи между концентрацией адипонектина и риском развития ИБС найдено не было. Таким образом, использование адипонектина в прогнозировании риска ССЗ является нецелесообразным [1].

1.3 Клинические особенности течения COVID – 19 у больных с ИБС на фоне метаболического синдрома.

Пациенты, инфицированные вирусом SARS-CoV-2 и его клиническим заболеванием COVID-19, часто имеют минимальные симптомы или бессимптомны. Более серьезные проявления включают пневмонию и острый респираторный дистресс-синдром. У некоторых пациентов может быть поражено сердце, и это может произойти у людей с или без предварительного диагноза сердечно-сосудистой системы. Доказательства повреждения миокарда, определяемые как повышенный уровень тропонина, распространены среди пациентов, госпитализированных с COVID-19, с предполагаемыми причинами, включая стрессовую кардиомиопатию, гипоксическое повреждение, ишемическое повреждение (вызванное повреждением микрососудов сердца или эпикардальной коронарной артериальной болезнью) и системным синдромом воспалительного ответа (цитокиновый шторм). У меньшинства пациентов с повышенным уровнем тропонина наблюдаются симптомы и признаки, указывающие на острый коронарный синдром. Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями, гипертонией, ожирением и диабетом подвержены повышенному риску

плохого прогноза. Кроме того, пациенты с повреждением миокарда, независимо от причины, имеют худший прогноз.

У больных с НУО любой выраженности инфекция SARS-CoV-2 протекает тяжелее. При этом лица с манифестным СД2 склонны к наиболее тяжелому течению COVID-19, а пациенты с предиабетом по тяжести заболевания занимают промежуточное положение между ними и больными без НУО. Ожирение является весомым фактором риска тяжелого течения COVID-19 среди пациентов с начальными НУО (предиабетом), что отчасти опосредовано предшествующей дисфункцией печени на фоне метаболического синдрома. Нарастание провоспалительных сдвигов и гиперкоагуляции взаимосвязано с утяжелением COVID-19 у больных с и без НУО. Наибольшую выраженность и стойкость данные нарушения имели на фоне СД2.

При наличии МС втрое увеличивается вероятность смерти от заболеваний сердечно-сосудистой системы. Известно, что пациенты, страдающие СД, имеют более выраженное атеросклеротическое изменение коронарного русла с преобладанием многососудистого поражения. В работе F. Mouquet et al. показано, что при окклюзии коронарных артерий у лиц с МС по сравнению с лицами без МС и СД степень развития коллатерального русла меньше ($p=0,005$). Инсулин, так называемый атерогенный гормон, ускоряет формирование атеросклеротических бляшек на тканевом уровне. Ряд исследований показывают, что ИБС у пациентов с МС протекает более злокачественно, приводя к развитию инфаркта миокарда и хронической сердечной недостаточности. К особенностям течения атеросклероза при ИБС и МС относятся более частое развитие различных осложнений, в частности нарушений ритма. Нарушения ритма также чаще встречаются при сочетании ИБС и МС. В настоящее время все больше научных исследований подтверждают, что одним из основных механизмов, ведущих к развитию сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с МС, является специфическая гормональная активность висцеральной жировой ткани, адипоциты которой в

норме располагаются не только в абдоминальной области, но и вокруг сердца, почек, печени, сосудов, и имеется ее избыточное развитие у данной категории пациентов.

У пациентов с МС наиболее актуален вопрос раннего выявления коронарной болезни, влекущий за собой коррекцию симптомов, определяющих дальнейшее прогрессирование атеросклероза, и своевременность выполнения интервенционного вмешательства. На настоящий момент существуют три группы диагностических критериев МС. Критерии, рекомендованные экспертами Национального института здоровья США, комиссией по лечению атеросклероза, действующей в рамках национальной образовательной программы (NCEP АТР III), являются наиболее адаптированными к клинической практике (табл. 1.1). Допустимо использование для диагностики МС критериев Всемирной организации здравоохранения, отличительной чертой которых является обязательное наличие инсулинорезистентности (табл. 2). Ее диагностика требует дополнительных специальных исследований состояния углеводного обмена, что затрудняет широкое применение этих критериев в практической медицине и является их главным недостатком.

Таблица 1.1

Критерии метаболического синдрома NCEP АТР III

Фактор риска	Диагностический критерий
Абдоминальное ожирение, см мужчины женщины	>102 >88
Триглицериды мг/дл(ммоль/л)	>105(1.69)
Холестерин ЛПВП, мг/дл(ммоль/л) мужчины женщины	<40(1.04) <50(1.29)
Артериальное давление, мм.рт.ст.	>130/85
Уровень глюкозы натощак, мг/дл(ммоль/л)	>100(>6.1)

Таблица 1.2

Критерии метаболического синдрома ВОЗ

Фактор риска	Диагностический критерий
Артериальная гипертензия, мм.рт.ст	>160/90
Общее ожирение , ИМТ, кг/м ²	>30
Абдоминальное ожирение, ОТ/ОБ	>0.90
мужчины	>0.85
женщины	
Дислипидемия ТГ, ммоль/л	1.7
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	<0.9
мужчины	<1.0
женщины	
Нарушение углеводного обмена	НТГ, ИНСД
Микроальбуминурия , мкг/мин	>20

ИБС с метаболическим синдромом имеют следующие признаки: – артериальная гипертензия (60% больных, страдающих АГ, имеют различные клинические варианты МС); – инсулиннезависимый СД (среди лиц с СД 2-го типа МС встречается в 90% случаев); – ожирение (вероятность выявления МС увеличивается по мере нарастания массы тела); – нарушение обмена мочевой кислоты (гиперурикемия или подагра); – наличие ИБС, заболеваний периферических сосудов (вероятность обнаружения МС составляет 50%); – цереброваскулярные заболевания; – прямые родственники с ИБС в возрасте до 60 лет. Абсолютное и неоспоримое доказательство важности разработки концепции МС является современная стилизация подходов к его лечению. До эпохи G. Reaven и его последователей в клинической практике доминировали протоколы разрозненного влияния на каждый из компонентов МС. Большой

частью эти попытки с точки зрения первичной профилактики ССЗ и СД 2-го типа не были успешными. Преимущество в лечении МС имеют те лекарственные препараты, которые способны повлиять одновременно на несколько звеньев патогенеза: углеводный и липидный обмен, массу тела, цифры АД. Артериальная гипертензия при МС, так же как инсулинорезистентность, играет ключевую роль в патогенезе, а не является всего лишь одним из диагностических критериев данного симптомокомплекса.

1.4 Особенности лечения больных с ИБС и COVID – 19 на фоне метаболического синдрома

Подход к лечению ожирения должен быть комплексным и включать изменение характера питания с обязательным ведением пищевого дневника, сокращение размеров порций, калорийности еды и напитков, отказ от приема пищи непосредственно перед сном, избегание эпизодов компульсивного переедания. В дополнение к мероприятиям, направленным на изменение образа жизни, лечение ожирения может быть дополнено лекарственной терапией ожирения и сопутствующих заболеваний. Медикаментозная терапия показана пациентам с ИМТ >30 кг/м² или с ИМТ >27 кг/м² при наличии сопутствующих заболеваний. Есть больные, отвечающие и не отвечающие на лекарственную терапию. Критерием ответа на лечение является потеря веса на 5% у пациентов без диабета и >3% веса у больных диабетом после 3-месячного курса. В противном случае препарат следует отменить. Эти препараты противопоказаны детям, беременным и кормящим женщинам. При неэффективности консервативной терапии ИМТ более 40 кг/м² или более 35 кг/м² и наличии ассоциированных с ожирением заболеваний возможно рассмотреть вопрос о проведении бариатрических хирургических вмешательств. Выбор лекарственных средств для снижения веса как в нашей стране, так и за рубежом ограничен. В странах Евросоюза одобрены 3 препарата: лираглутид 3 мг, орлистат, налтрексон/бупропион. В США

разрешены для применения 5 препаратов: орлистат, лираглутид 3 мг, налтрексон/бупропион, лоркасерин, фентермин/топирамат. Для клинического применения в Российской Федерации одобрены: орлистат, лираглутид 3 мг и сибутрамин, в т.ч. в форме фиксированной комбинации с метформином.

Лираглутид является аналогом глюкагоноподобного пептида 1. Это инкретин (кишечный гормон), который выделяется в подвздошной кишке в ответ на прием пищи. Оказывает стимулирующее влияние на центры насыщения и подавляющее влияние на центры аппетита в гипоталамической области, снижает моторику желудка, что также ускоряет наступление насыщения. Стимулирует глюкозозависимую секрецию инсулина. Препарат инъекционный, и продолжительность его действия составляет около 24 ч. Используется для лечения диабета 2 типа в дозе 0,6–1,8 мг/сут.

Лираглутид 3,0 мг может рассматриваться как предпочтительный вариант для пациентов с ожирением и наличием сопутствующих ССЗ в связи с доказанным снижением сердечно-сосудистых рисков. Использование препаратов группы лираглутида также связано с риском развития панкреатита. При подозрении на панкреатит прием лираглутида необходимо немедленно отменить. Пациенты, которые получают лираглутид, должны быть проинформированы о риске обезвоживания в связи с нежелательными побочными реакциями со стороны ЖКТ и о необходимости соблюдения мер предосторожности, чтобы избежать гиповолемии. Орлистат является мощным и селективным ингибитором липазы поджелудочной железы, уменьшая всасывание жира в кишечнике. Препарат существует в дозировках 60 мг/день и 120 мг/сут. Обе дозировки даются перед каждым приемом пищи, содержащей жиры, вызывая умеренную потерю массы тела, большую, чем при сравнении с плацебо. Основным побочным эффектом является стеаторея, так как невсосавшиеся в кишечнике жиры выводятся с калом. Последнее обстоятельство может привести к дефициту жирорастворимых витаминов, поэтому может быть целесообразным назначение вместе с орлистатом

поливитаминов. Сибутрамин представляет собой ингибитор обратного захвата нейромедиаторов: серотонина (53%), норадреналина (54%) и дофамина (16%), вследствие чего возрастает концентрация этих медиаторов в синаптическом пространстве. Вследствие такого двойного механизма действия препарат оказывает влияние на обе стороны энергетического баланса, т.е., усиливая и пролонгируя чувство насыщения, уменьшает поступление энергии за счет снижения количества потребляемой пищи и увеличивает ее расход вследствие усиления термогенеза.

Усиление термогенеза на фоне применения сибутрамина устраняет характерное при снижении массы тела замедление скорости основного обмена, что вносит дополнительный вклад в достижение отрицательного энергобаланса. Активация бурой жировой ткани способствует окислению липидов, повышению утилизации глюкозы, а связанное с этим снижение веса повышает возможности восстановления метаболического здоровья. Снижение массы тела сопровождается увеличением концентрации в сыворотке крови липопротеинов высокой плотности и снижением количества триглицеридов, общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, мочевой кислоты, глюкозы и гликированного гемоглобина (у пациентов с СД2). В качестве начальной дозы сибутрамин назначают по 10 мг утром 1 р/сут, независимо от приема пищи. При снижении массы тела за 1-й месяц лечения менее чем на 2 кг следует увеличить дозу до 15 мг при условии приемлемой переносимости. Предиктором успешного снижения и долговременного удержания массы тела является потеря более 2 кг за 1-й месяц лечения или более 5% исходной массы за 3 мес. Препарат противопоказан больным с неконтролируемой АГ, ИБС, декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью, аритмиями, цереброваскулярными заболеваниями (транзиторными нарушениями мозгового кровообращения, инсультом), при тяжелых поражениях печени и почек, которые часто встречаются при морбидном ожирении, в случае одновременного приема или спустя менее 2 нед после отмены ингибиторов моноаминоксидазы или других препаратов, действующих на ЦНС.

Нежелательные побочные явления, а именно запор, сухость во рту, бессонница, головная боль, потливость, имеют преходящий характер, чаще проявляются в 1-й месяц лечения, слабо выражены и обычно не требуют отмены лечения. Следует отметить, что подобные побочные проявления в целом характерны для большинства препаратов центрального действия, используемых при лечении ожирения в мировой практике.

Терапия ожирения сибутрамином требует обязательного врачебного контроля. Оценка АД и пульса необходима у всех больных до начала лечения, далее с 1-го по 3-й месяц лечения — каждые 2 нед, с 4-го по 6-й месяц — ежемесячно, с 6-го по 12-й месяц — каждые 3 мес. Препарат отменяют при повторяющихся на двух визитах подряд учащении пульса более чем на 10 в минуту, повышении АД более чем на 10 мм рт. ст., а также в случае, если оно превышает 140/90 мм рт. ст. при ранее компенсированной АГ, если прогрессируют одышка, боли в груди или отеки суставов .

При лечении ожирения для компенсации метаболических нарушений необходимо дополнительное патогенетическое воздействие, направленное на снижение инсулинорезистентности, гиперинсулинемии и липо- и глюкозотоксичности. С патогенетической точки зрения препаратом первого выбора для лечения подобных состояний является метформин . Основными свойствами препарата являются способность влиять на инсулинорезистентность, глюконеогенез, уменьшать повышенную продукцию глюкозы печенью, тормозить всасывание глюкозы в тонком кишечнике . Метформин не оказывает непосредственного влияния на секрецию инсулина, чем и обусловлено отсутствие гипогликемических эпизодов при его назначении. В результате терапии метформином улучшается чувствительность рецепторов к инсулину, уменьшается гиперинсулинемия, понижается аппетит, что также способствует снижению массы тела. В контексте рассматриваемой проблемы взаимосвязи ожирения и осложненного течения COVID-19 стоит отметить наблюдаемое на фоне терапии метформином улучшение функции гемостаза, снижение воспаления и

оксидативного стресса . Более того, известно, что метформин повышает экспрессию АПФ-2 посредством активации АМФК, что с учетом известной на данный момент патофизиологии SARS-Cov-2 может рассматриваться как протективный эффект. Ряд исследований показал протективный эффект метформина и в отношении легочной ткани. Так, в экспериментальных работах метформин снижал выраженность поражения легких при гипероксии или ИВЛ-ассоциированном поражении. В ретроспективном исследовании Jo et al. наблюдался меньший процент смертельных исходов, связанных с ОРДС, у пациентов, ранее принимавших метформин (42,4% vs 55,3% соответственно) . Схожие результаты были получены в рамках обсервационного исследования в Китае, где наблюдалась более низкая летальность у пациентов с COVID-19, получавших метформин для лечения диабета, по сравнению с пациентами, получавшими другую терапию. Можно заключить, что назначение метформина клинически оправдано как для метаболического здоровья, так и в связи с широким спектром протективных эффектов, но минимальная динамика снижения веса на его фоне (1–5 кг в год) не позволяет использовать препарат в качестве монотерапии для лечения ожирения .

Метформин может быть рекомендован в качестве комбинированной терапии с другими препаратами, зарегистрированными для снижения массы тела, с нашей точки зрения, оптимально — вместе с препаратом центрального действия. В исследовании А.С. Аметова и соавт. (2020) с использованием комбинированного препарата Редуксин®Форте была подтверждена клиническая обоснованность совместного применения сибутрамина и метформина .

Клинически значимого снижения веса на 5% и более за 6 мес терапии достигли 94% пациентов, при этом 91% пациентов удалось снизить вес на 10% и более. Снижение веса сопровождалось уменьшением окружности талии, атерогенных фракций крови, а также снижением уровня свободных жирных кислот, что говорит о снижении выраженности липотоксичности и оксидативного стресса. Более того, у пациентов с ранними нарушениями

углеводного обмена наблюдалось достоверное снижение глюкозы крови натощак, постпрандиальной глюкозы крови и уровня гликированного гемоглобина на 12,9, 16 и 7,5% соответственно. При этом достижение нормальных значений параметров гликемии наблюдалось у 93,2% пациентов. На фоне лечения препаратом Редуксин®Форте, по данным показателей суточного мониторирования артериального давления, достоверно увеличилось число «dippers» до 86,3%. В целом по популяции наблюдения отмечалось некоторое снижение систолического и диастолического артериального давления и отсутствовали значимые изменения показателей ЧСС. Полученные результаты свидетельствовали о хорошей переносимости пациентами принимаемого препарата. Серьезных нежелательных побочных явлений зарегистрировано не было. Побочные эффекты встречались редко: преобладали сухость во рту (9%) и потливость (8%), также имели место бессонница (7%), головные боли (4%) и тошнота (3%). Все побочные эффекты носили временный характер и не требовали прекращения лечения .

Таким образом, за счет разнонаправленного действия метформина и сибутрамина и широкого спектра плеiotропных эффектов применение данной комбинации позволяет не только повысить эффективность снижения массы тела. Это говорит о целесообразности применения данной комбинации у пациентов с ожирением для уменьшения уязвимости и повышения резистентных.[Т.Ю. Демидова, Е.И. Волкова, Е.Ю. Грицкевич.2019]

Одно из последних исследований, сравнивающее эффективность хирургических методов лечения и медикаментозной терапии (STICH), оценивало роль аортокоронарного шунтирования (АКШ) в улучшении прогноза жизни больных ИБС, осложненной выраженной сердечной недостаточностью. В исследование включались больные ИБС с фракцией выброса менее 35 %. Средний возраст составил 60 лет, у 75% в анамнезе был ИМ. Все больные были разделены на 2 группы: первой выполнялось АКШ и назначалось медикаментозное лечение, второй- только медикаментозная

терапия. Средний срок наблюдения составил 56 месяцев. Ожидали, что в группе АКШ + медикаментозная терапия смертность будет на 25 % ниже, чем в другой группе. Однако даже при длительном сроке наблюдения преимуществ АКШ не было (E. Velazquez, K. Lee, M. Deja et al., 2011; J. Fang, 2011).

Лечение этих пациентов должно базироваться на постановке реалистичных целей в отношении снижения массы тела без вреда для здоровья и дальнейшего удержания достигнутой массы тела. Следует проводить беседы с пациентами, что ожирение является хроническим заболеванием, поэтому важно избегать кратковременных «разгрузочных диет», но при этом сфокусироваться на формировании здорового пищевого поведения.

Подход к лечению ожирения должен быть комплексным и включать изменение характера питания с обязательным ведением пищевого дневника, сокращение размеров порций, калорийности еды и напитков, отказ от приема пищи непосредственно перед сном, избегание эпизодов компульсивного переедания. В дополнение к мероприятиям, направленным на изменение образа жизни, лечение ожирения может быть дополнено лекарственной терапией ожирения и сопутствующих заболеваний. Медикаментозная терапия показана пациентам с ИМТ > 30 кг/м² или с ИМТ > 27 кг/м² при наличии сопутствующих заболеваний. Есть больные, отвечающие и не отвечающие на лекарственную терапию. Критерием ответа на лечение является потеря веса на 5% у пациентов без диабета и >3% веса у больных диабетом после 3-месячного курса. В противном случае препарат следует отменить. Эти препараты противопоказаны детям, беременным и кормящим женщинам. При неэффективности консервативной терапии ИМТ более 40 кг/м² или более 35 кг/м² и наличии ассоциированных с ожирением заболеваний возможно рассмотреть вопрос о проведении бариатрических хирургических вмешательств. Выбор лекарственных средств для снижения веса как в нашей стране, так и за рубежом ограничен. В странах Евросоюза одобрены 3 препарата: лираглутид 3 мг, орлистат, налтрексон/бупропион. В США

разрешены для применения 5 препаратов: орлистат, лираглутид 3 мг, налтрексон/бупропион, лоркасерин, фентермин/топирамат. Для клинического применения в Российской Федерации одобрены: орлистат, лираглутид 3 мг и сибутрамин, в т.ч. в форме фиксированной комбинации с метформином.

Лираглутид является аналогом глюкагоноподобного пептида 1. Это инкретин (кишечный гормон), который выделяется в подвздошной кишке в ответ на прием пищи. Оказывает стимулирующее влияние на центры насыщения и подавляющее влияние на центры аппетита в гипоталамической области, снижает моторику желудка, что также ускоряет наступление насыщения. Стимулирует глюкозозависимую секрецию инсулина. Препарат инъекционный, и продолжительность его действия составляет около 24 ч. Используется для лечения диабета 2 типа в дозе 0,6–1,8 мг/сут.

Лираглутид 3,0 мг может рассматриваться как предпочтительный вариант для пациентов с ожирением и наличием сопутствующих ССЗ в связи с доказанным снижением сердечно-сосудистых рисков. Использование препаратов группы лираглутида также связано с риском развития панкреатита. При подозрении на панкреатит прием лираглутида необходимо немедленно отменить. Пациенты, которые получают лираглутид, должны быть проинформированы о риске обезвоживания в связи с нежелательными побочными реакциями со стороны ЖКТ и о необходимости соблюдения мер предосторожности, чтобы избежать гиповолемии. Орлистат является мощным и селективным ингибитором липазы поджелудочной железы, уменьшая всасывание жира в кишечнике. Препарат существует в дозировках 60 мг/день и 120 мг/сут. Обе дозировки даются перед каждым приемом пищи, содержащей жиры, вызывая умеренную потерю массы тела, большую, чем при сравнении с плацебо. Основным побочным эффектом является стеаторея, так как невсосавшиеся в кишечнике жиры выводятся с калом. Последнее обстоятельство может привести к дефициту жирорастворимых витаминов, поэтому может быть целесообразным назначение вместе с орлистатом поливитаминов. Сибутрамин представляет собой ингибитор обратного захвата

нейромедиаторов: серотонина (53%), норадреналина (54%) и дофамина (16%), вследствие чего возрастает концентрация этих медиаторов в синаптическом пространстве. Вследствие такого двойного механизма действия препарат оказывает влияние на обе стороны энергетического баланса, т.е., усиливая и пролонгируя чувство насыщения, уменьшает поступление энергии за счет снижения количества потребляемой пищи и увеличивает ее расход вследствие усиления термогенеза.

Усиление термогенеза на фоне применения сибутрамина устраняет характерное при снижении массы тела замедление скорости основного обмена, что вносит дополнительный вклад в достижение отрицательного энергобаланса. Активация бурой жировой ткани способствует окислению липидов, повышению утилизации глюкозы, а связанное с этим снижение веса повышает возможности восстановления метаболического здоровья. Снижение массы тела сопровождается увеличением концентрации в сыворотке крови липопротеинов высокой плотности и снижением количества триглицеридов, общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, мочевой кислоты, глюкозы и гликированного гемоглобина (у пациентов с СД2). В качестве начальной дозы сибутрамин назначают по 10 мг утром 1 р/сут, независимо от приема пищи. При снижении массы тела за 1-й месяц лечения менее чем на 2 кг следует увеличить дозу до 15 мг при условии приемлемой переносимости. Предиктором успешного снижения и долговременного удержания массы тела является потеря более 2 кг за 1-й месяц лечения или более 5% исходной массы за 3 мес. Препарат противопоказан больным с неконтролируемой АГ, ИБС, декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью, аритмиями, цереброваскулярными заболеваниями (транзиторными нарушениями мозгового кровообращения, инсультом), при тяжелых поражениях печени и почек, которые часто встречаются при морбидном ожирении, в случае одновременного приема или спустя менее 2 нед после отмены ингибиторов моноаминоксидазы или других препаратов, действующих на ЦНС. Нежелательные побочные явления, а именно запор, сухость во рту,

бессонница, головная боль, потливость, имеют преходящий характер, чаще проявляются в 1-й месяц лечения, слабо выражены и обычно не требуют отмены лечения. Следует отметить, что подобные побочные проявления в целом характерны для большинства препаратов центрального действия, используемых при лечении ожирения в мировой практике.

Терапия ожирения сибутрамином требует обязательного врачебного контроля. Оценка АД и пульса необходима у всех больных до начала лечения, далее с 1-го по 3-й месяц лечения — каждые 2 нед, с 4-го по 6-й месяц — ежемесячно, с 6-го по 12-й месяц — каждые 3 мес. Препарат отменяют при повторяющихся на двух визитах подряд учащении пульса более чем на 10 в минуту, повышении АД более чем на 10 мм рт. ст., а также в случае, если оно превышает 140/90 мм рт. ст. при ранее компенсированной АГ, если прогрессируют одышка, боли в груди или отеки суставов .

При лечении ожирения для компенсации метаболических нарушений необходимо дополнительное патогенетическое воздействие, направленное на снижение инсулинорезистентности, гиперинсулинемии и липо- и глюкозотоксичности. С патогенетической точки зрения препаратом первого выбора для лечения подобных состояний является метформин . Основными свойствами препарата являются способность влиять на инсулинорезистентность, глюконеогенез, уменьшать повышенную продукцию глюкозы печенью, тормозить всасывание глюкозы в тонком кишечнике. Метформин не оказывает непосредственного влияния на секрецию инсулина, чем и обусловлено отсутствие гипогликемических эпизодов при его назначении. В результате терапии метформином улучшается чувствительность рецепторов к инсулину, уменьшается гиперинсулинемия, понижается аппетит, что также способствует снижению массы тела. В контексте рассматриваемой проблемы взаимосвязи ожирения и осложненного течения COVID-19 стоит отметить наблюдаемое на фоне терапии метформином улучшение функции гемостаза, снижение воспаления и оксидативного стресса. Более того, известно, что метформин повышает

экспрессию АПФ-2 посредством активации АМФК, что с учетом известной на данный момент патофизиологии SARS-Cov-2 может рассматриваться как протективный эффект. Ряд исследований показал протективный эффект метформина и в отношении легочной ткани. Так, в экспериментальных работах метформин снижал выраженность поражения легких при гипероксии или ИВЛ-ассоциированном поражении. В ретроспективном исследовании Jo et al. наблюдался меньший процент смертельных исходов, связанных с ОРДС, у пациентов, ранее принимавших метформин (42,4% vs 55,3% соответственно). Схожие результаты были получены в рамках обсервационного исследования в Китае, где наблюдалась более низкая летальность у пациентов с COVID-19, получавших метформин для лечения диабета, по сравнению с пациентами, получавшими другую терапию. Можно заключить, что назначение метформина клинически оправдано как для метаболического здоровья, так и в связи с широким спектром протективных эффектов, но минимальная динамика снижения веса на его фоне (1–5 кг в год) не позволяет использовать препарат в качестве монотерапии для лечения ожирения.

Метформин может быть рекомендован в качестве комбинированной терапии с другими препаратами, зарегистрированными для снижения массы тела, с нашей точки зрения, оптимально — вместе с препаратом центрального действия. В исследовании А.С. Аметова и соавт. (2020) с использованием комбинированного препарата Редуксин®Форте была подтверждена клиническая обоснованность совместного применения сибутрамина и метформина.

Клинически значимого снижения веса на 5% и более за 6 мес терапии достигли 94% пациентов, при этом 91% пациентов удалось снизить вес на 10% и более. Снижение веса сопровождалось уменьшением окружности талии, атерогенных фракций крови, а также снижением уровня свободных жирных кислот, что говорит о снижении выраженности липотоксичности и оксидативного стресса. Более того, у пациентов с ранними нарушениями углеводного обмена наблюдалось достоверное снижение глюкозы крови

натошак, постпрандиальной глюкозы крови и уровня гликированного гемоглобина на 12,9, 16 и 7,5% соответственно. При этом достижение нормальных значений параметров гликемии наблюдалось у 93,2% пациентов. На фоне лечения препаратом Редуксин®Форте, по данным показателей суточного мониторирования артериального давления, достоверно увеличилось число «dippers» до 86,3%. В целом по популяции наблюдения отмечалось некоторое снижение систолического и диастолического артериального давления и отсутствовали значимые изменения показателей ЧСС. Полученные результаты свидетельствовали о хорошей переносимости пациентами принимаемого препарата. Серьезных нежелательных побочных явлений зарегистрировано не было. Побочные эффекты встречались редко: преобладали сухость во рту (9%) и потливость (8%), также имели место бессонница (7%), головные боли (4%) и тошнота (3%). Все побочные эффекты носили временный характер и не требовали прекращения лечения.

Таким образом, за счет разнонаправленного действия метформина и сибутрамина и широкого спектра плеiotропных эффектов применение данной комбинации позволяет не только повысить эффективность снижения массы тела. Это говорит о целесообразности применения данной комбинации у пациентов с ожирением для уменьшения уязвимости и повышения резистентных [19].

Одно из последних исследований, сравнивающее эффективность хирургических методов лечения и медикаментозной терапии (STICH), оценивало роль аортокоронарного шунтирования (АКШ) в улучшении прогноза жизни больных ИБС, осложненной выраженной сердечной недостаточностью. В исследование включались больные ИБС с фракцией выброса менее 35 %. Средний возраст составил 60 лет, у 75% в анамнезе был ИМ. Все больные были разделены на 2 группы: первой выполнялось АКШ и назначалось медикаментозное лечение, второй- только медикаментозная терапия. Средний срок наблюдения составил 56 месяцев. Ожидали, что в группе АКШ + медикаментозная терапия смертность будет на 25 % ниже, чем

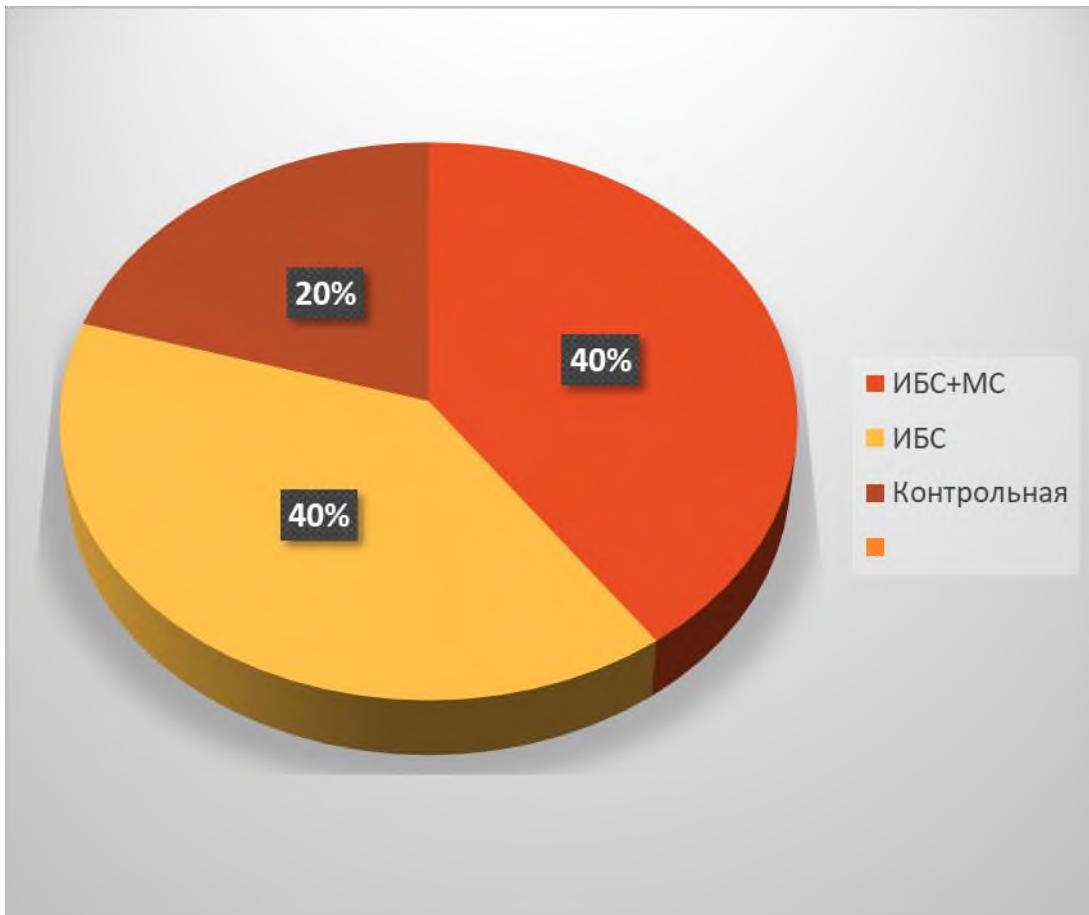
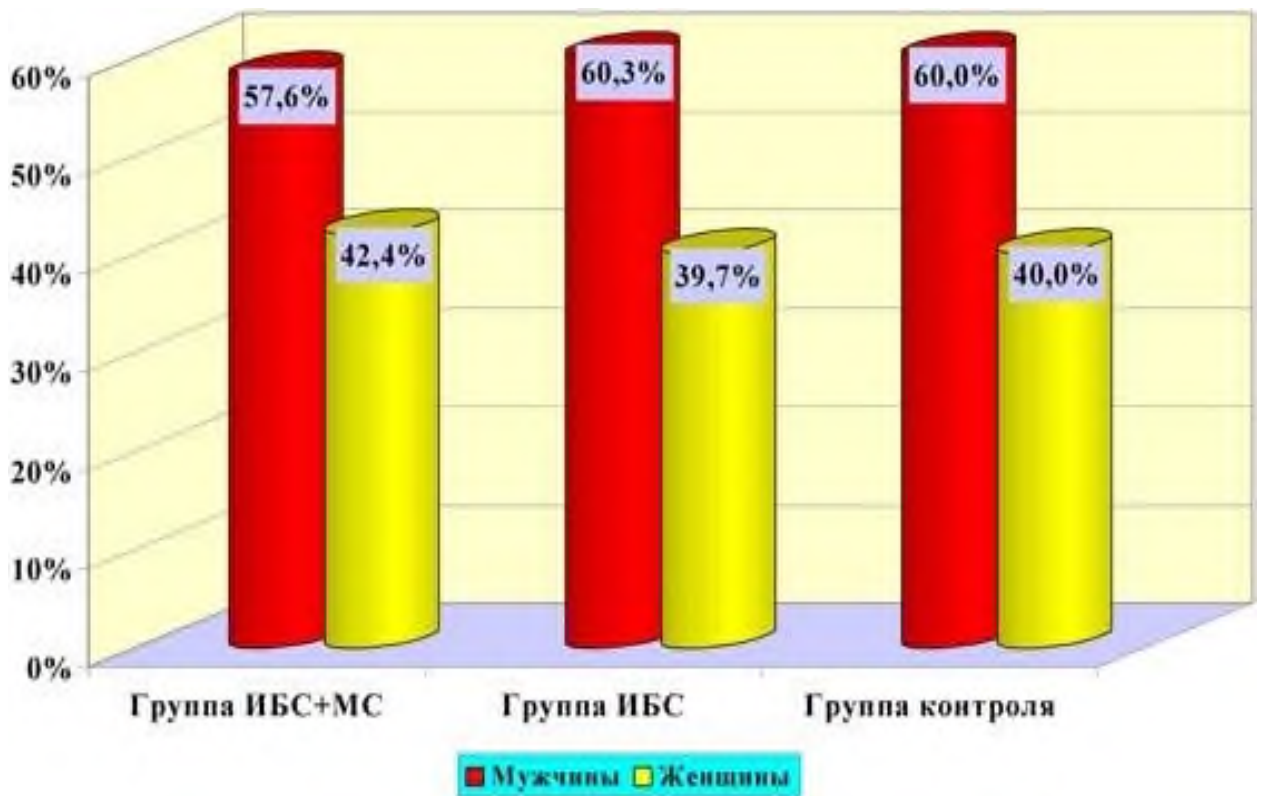
в другой группе. Однако даже при длительном сроке наблюдения преимуществ АКШ не было (E. Velazquez, K. Lee, M. Deja et al., 2011; J. Fang, 2011).

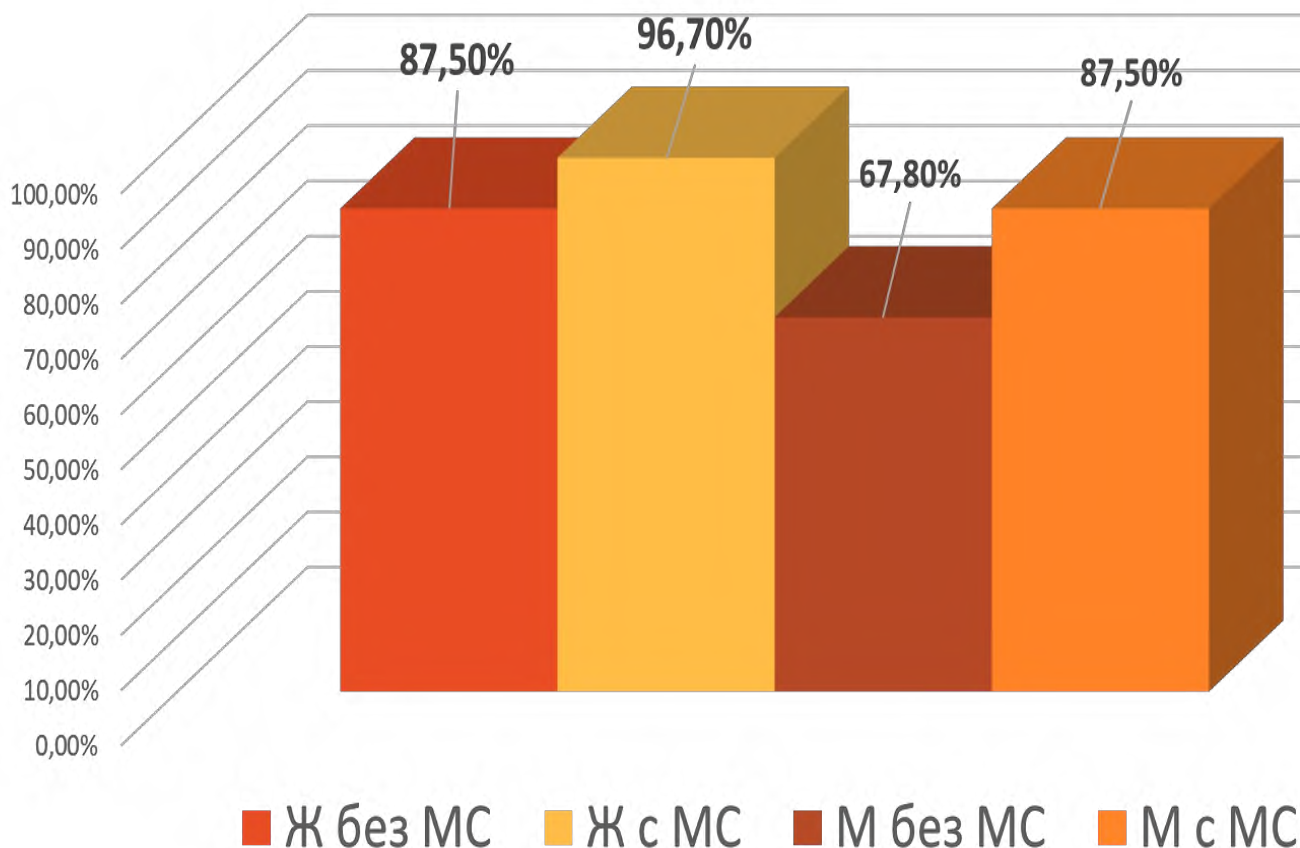
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика обследованных больных

На базе Самаркандского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи (СФРНЦЭМП) и Самаркандского филиала Республиканского специализированного научно-практического центра кардиологии с 2020 по 2022 гг. было обследовано 147 пациента, госпитализированных в стационар с ИБС и COVID-19. Из них было 30 мужчин и 29 женщин с метаболическим синдромом, 59 мужчин и 32 женщины без метаболического синдрома. В таблице 3.1 представлены жалобы госпитализированных пациентов, наличие в анамнезе вредных привычек (курение), физикальные данные, изменения на ЭКГ.

Из таблицы видно, что у женщин с COVID-19 на фоне метаболического синдрома чаще по сравнению с женщинами без МС и мужчинами встречались безболевые формы ИБС. Вероятнее всего это связано с большей частотой сахарного диабета 2 типа и развитием диабетической нейропатии среди женщин. Кроме того видно, что более чем 50% госпитализированных мужчин курили. Возможно, этим можно объяснить более раннее начало и пик заболеваемости ИБС у мужчин по сравнению с женщинами.





Критерии включения в исследование:

- мужчины и женщины старше 18 лет;
- для первой группы было необходимо наличие ИБС в сочетании с метаболическим синдромом, с перенесенной коронавирусной инфекцией в анамнезе;
- для второй группы критерием включения были наличие ИБС в сочетании с метаболическим синдромом без перенесенного COVID-19 в анамнезе.

Критерии исключения в исследование:

- Отказ пациента от участия в исследовании;
- Беременность, ранний послеродовой период и период лактации;
- Тяжёлое и нестабильное состояние пациента, затрудняющее проведение анкетирования (по этическим соображениям);

- Острое нарушение мозгового кровообращения, транзиторная ишемическая атака;
- Острый или хронический психоз в анамнезе;
- Тяжелые и декомпенсированные заболевания других органов и систем, туберкулез любой локализации в активной стадии;
- Жизни угрожающие нарушения ритма (эпизод клинической смерти, фибрилляция желудочков в анамнезе);
- Операция на сердце давностью менее 2 месяцев (в том числе баллонная ангиопластика со стентированием коронарных артерий и радиочастотная абляция РЧА).

Верифицированные заболевания и состояния, которые могут сопровождаться аритмиями:

-Инфаркт миокарда или острый коронарный синдром давностью менее 6 месяцев;

-Врожденные пороки сердца (за исключением дефекта межпредсердной перегородки без гемодинамически значимого сброса крови, вустворчатого аортального клапана, пролапса митрального клапана и других пороков, скорригированных в детстве);

-Ревматические пороки сердца;

-Инфекционный эндокардит давностью менее 6 месяцев;

-Тиреотоксическое сердце;

- Состояние после химиотерапии препаратами антрациклинового ряда;

За всеми пациентами на протяжении всего исследования закреплялось право добровольно выйти из исследования по собственному желанию, уведомив об этом исследователя в письменной или устной форме.

При проведении исследования особое внимание уделялось клиническому обследованию пациентов, которое в свою очередь вючало в себя сбор жалоб, анамнеза, а также физикальное обследование.

2.2. Методы исследования больных.

Общеклинические обследования

Клиническое обследование всех пациентов, вошедших в исследование, включало:

1. Сбор жалоб и анамнеза. Особое внимание уделялось данным, отражающим давность заболевания, связь развития с перенесенной инфекцией. Для пациентов аритмической группы оценивалось количество ААП, эффективность их приема и наличие противопоказаний к их назначению.
2. Внешний осмотр, пальпация, аускультация, определение антропометрических показателей и индекса массы тела для оценки степени ожирения согласно классификации ВОЗ.

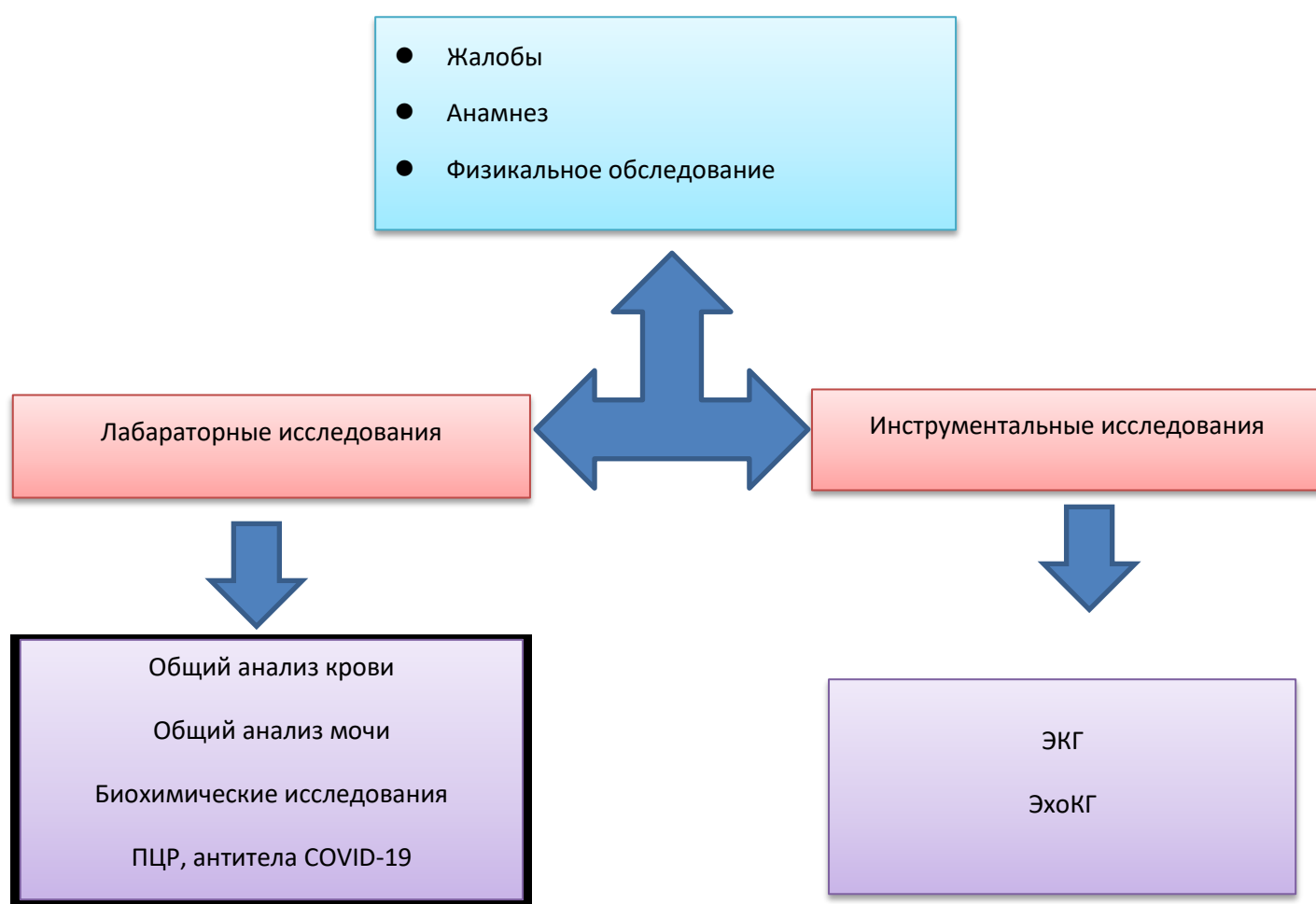
Лабораторные исследования

Стандартные лабораторные исследования были выполнены на базе лабораторий Самаркандского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи (СФРНЦЭМП) и Самаркандского филиала Республиканского специализированного научно-практического центра кардиологии (СФРСНПЦК).

Забор крови проводили из локтевой вены натощак на менее чем через 12 часов после приема пищи. Первые 24-48 часов всем больным проводили лабораторные исследования, такие как общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимические исследования крови, в т.ч. глюкоза, липидный профиль,

печеночный профиль, почечный профиль. А также лабораторные исследования включали взятие мазка на ПЦР, и взятие венозной крови на наличие антител против COVID-19.

Дизайн исследования



Инструментальные исследования

Инструментальные исследования проводились на базе отделений функциональной диагностики, лучевой диагностики и рентгенодиагностического отделения ангиографии Самаркандского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи (СФРНЦЭМП) и Самаркандского филиала Республиканского

специализированного научно-практического центра кардиологии (СФРСНПЦК).

1. Регистрация ЭКГ в 12 отведениях на аппарате Fukuda FX-7102 (Китай)

2. Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру с возможностью записи

ЭКГ по 2 отведениям (General Electric, Schiller, ДМС Передовые технологии).

Оценивались средняя, минимальная и максимальная частота сердечных

сокращений (ЧСС) в дневное и ночное время, число НЖЭ, ЖЭ, наличие эпизодов пароксизмальных нарушений ритма, в том числе и продолжительность ФП.

3. ЭхоКГ проводилось на аппарате Mindray в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии в М- и В-режимах. В М-режиме измерения проводились через парастернальный доступ по оси ЛЖ в соответствии с рекомендациями Penn Convention Method. Изучили следующие параметры внутрисердечной гемодинамики: КДР и КСР ЛЖ, ТМЖП и ТЗСЛЖ в диастолу. КДО и КСО рассчитывались по формуле Teichholtz L. E. И соавт.:

$$V = D^3 \times 7 / (2,4 + D),$$

где V – объём (КДО или КСО) ЛЖ,

D – размер ЛЖ (конечно-диастолический или конечно-систолический).

ФВ ЛЖ оценивали по формуле:

$$\text{ФВ} = (\text{КДО} - \text{КСО}) / \text{КДО} \times 100\%,$$

где ФВ – фракция выброса, %;

КДО – конечно-диастолические объёмы левого желудочка, мл;

КСО – конечно-систолические объёмы левого желудочка, мл.

Измерялись размеры корня Ао (в мм) и полостей сердца –ЛП (в мм).

ММЛЖ (в гр.) рассчитывалась по формуле Devereux R. B. et. al.:

$$\text{ММЛЖ} = 1,04 \times [(\text{КДР} + \text{ТМЖП} + \text{ТЗСЛЖ})^3 - \text{КДР}^3] - 13,6 \text{ (в граммах),}$$

где ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, гр;

КДР – конечно-диастолический размер левого желудочка, см;

ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, см;

ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, см.

Также констатировались наличие участков дискинезии и акинезии, гипертрофии миокарда, уплотнения МЖП, дисфункцию папиллярных мышц, пролабирование митрального клапана, наличие дополнительных хорд, тромбов в полости ЛЖ. Наличие ГЛЖ диагностировали при $\text{иММЛЖ} > 115 \text{ г/м}^2$ для мужчин и $> 95 \text{ г/м}^2$ для женщин.

Эхо-КГ выполнялась на аппарате Vivid 7 Dimension фирмы General Electric Healthcare (США) с электронным датчиком частотой 5,0 МГц в М-режиме, двумерном и доплеровском режимах в стандартных позициях по общепринятой методике (Feigenbaum H., 1986). Определяли КДР ЛЖ (см), конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ (мл), переднезадний размер правого желудочка (ПЖ) (см), объем левого предсердия (ЛП) (мл) и правого предсердия (ПП) (мл), диастолическую функцию ЛЖ по соотношению пиков Е к А, систолическую функцию ЛЖ: ФВ ЛЖ (%) по Simpson, наличие гипокинезов и акинезов, толщину межжелудочковой перегородки (МЖП) (см), задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ) (см), степень митральной (МР), трикуспидальной (ТР) регургитации, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) (мм рт ст), наличие выпота с полости перикарда, тромбов в полостях сердца.

4. При необходимости для исключения ИБС выполнялся тредмил-тест . Использовались протоколы Bruce, Mod Bruce или Cornell до достижения субмаксимальной ЧСС. Оценивались динамика сегмента ST, наличие или появление нарушений ритма и проводимости, уровень АД, максимальная мощность нагрузки в ваттах с определением метаболического эквивалента. При неинформативности тредмил-теста выполнялась сцинтиграфия миокарда с нагрузкой.

2.3. Статистическая обработка результатов исследования

Хранение и первичная обработка данных производились в базе данных Microsoft Excel 2018 с использованием программы Statistica 10. Данные выражены следующим образом: среднее значение (M) ± стандартное отклонение (SD). Т-критерий Стьюдента (с параметрическим распределением) использовался для определения статистической значимости различий в непрерывных значениях в зависимости от типа распределения.

Оценивалась важность различий в групповых сравнениях; Достоверность различий в частоте распространения исследуемых свойств в группах определялась двусторонней версией точного критерия Фишера.

Достоверность (p) сравниваемых величин. Определяется по таблице факториалов с использованием критерия χ^2 , вычисляемого по формуле Holdene: $\chi^2 = W y^2$ с учетом одной степени свободы – $df=1$, где после преобразования конечная формула приобретает следующий вид:

$$\chi^2 = \frac{\left[\frac{((a+0.5)x(d+0.5))^2}{(b+0.5)x(c+0.5)} \right]}{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}$$

Если хотя бы одна из величин a,b,c,d равна 1, то достоверность различий в частоте встречаемости генов и гаплотипов рассчитывается с помощью χ^2 с поправкой на Йейтса на непрерывность выборки:

$$\chi^2 = \frac{(axb + bxc)^2 xN}{(a+b)x(c+d)x(a+c)x(b+d)}$$

Значение χ^2 , которое превышает 3,841 (что соответствует $p < 0,05$), изучается как показатель достоверного различия между частотными характеристиками в сравниваемых группах.

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Клинические особенности течения у больных COVID – 19 с ИБС на фоне метаболического синдрома

Было обследовано 147 пациента, госпитализированных в стационар с ИБС и COVID-19. Из них было 30 мужчин и 29 женщин с метаболическим синдромом, 59 мужчин и 32 женщины без метаболического синдрома. В таблице 3.1 представлены жалобы госпитализированных пациентов, наличие в анамнезе вредных привычек (курение), физикальные данные, изменения на ЭКГ.

Из таблицы видно, что у женщин с COVID-19 на фоне метаболического синдрома чаще по сравнению с женщинами без МС и мужчинами встречались безболевые формы ИБС. Вероятнее всего это связано с большей частотой сахарного диабета 2 типа и развитием диабетической нейропатии среди женщин. Кроме того видно, что более чем 50% госпитализированных мужчин курили. Возможно, этим можно объяснить более раннее начало и пик заболеваемости ИБС у мужчин по сравнению с женщинами.

У всех пациентов при госпитализации определялись уровни артериального давления. У женщин без МС систолическое давление составило $138,3 \pm 18,3$ мм рт. ст., диастолическое- $81,7 \pm 11,2$ мм рт. ст.; у женщин с МС- $140 \pm 40,7$ и $83,1 \pm 22,4$ мм рт. ст. соответственно. У мужчин без МС систолическое давление было $130,4 \pm 21,9$ мм рт. ст., диастолическое- $79 \pm 11,7$ мм рт. ст.; у мужчин с МС- $131,1 \pm 22,9$ и $81,1 \pm 10,9$ мм рт. ст. соответственно.

В таблице 3.2 приведены данные о распределении частоты артериальной гипертензии в разных группах.

Таблица 3.1

**Клинические характеристики больных с ИБС у больных с
COVID-19**

	Женщины без МС	Женщины с МС	Мужчины без МС	Мужчины с МС
Боли за гру- диной	27 (93,1%)*	20 (66,67%)* **	25 (89,28%)	26 (86,67%)**
Одышка	7 (24,1%)	9 (30%)	7 (25%)	10 (33,33%)
Перебои в работе сердца	5 (17,24%)	7 (23,3%)	5 (17,87%)	7 (24,1%)
Тошнота	4 (13,79%)	7 (23,3%)	7 (25%)	5 (17,24%)
Угнетение сознания	2 (6,9%)	3 (10%)	4 (14,28%)	4 (13,79%)
Слабость	25 (86,2%)	27 (90%)	25 (89,28%)	28 (93,33%)
Курение	2 (6,9%)	2 (6,67%)	15 (53,57%)	4 (13,79%)
Хрипы в лег- ких	7 (24,1%)	11 (36,67%)	7 (25%)	11 (39,28%)
Перебои в сердце при аускультации	6 (20,68%)	9 (30%)	6 (21,43%)	8 (28,57%)
На ЭКГ эле- вация сегмен- та ST	17 (58,62%)	22 (73,33%)	21 (75%)	21 (75%)
На ЭКГ де- прессия сег- мента ST	12 (41,38%)	8 (26,67%)	6 (21,43%)	9 (32,14%)

* $\chi^2=7,276$, $p=0,003493$ ** $\chi^2=3,8$, $p=0,02496$

Таблица 3.2

Частота артериальной гипертензии

	Женщины без МС	Женщины с МС	Мужчины без МС	Мужчины с МС
Количество человек в группе	26	28	19	26
% от общего количества в группе	87,5	96,7	67,8	87,5

В группах не было выявлено достоверных различий во встречаемости артериальной гипертензии и уровнях артериального давления на момент госпитализации.

При выявлении традиционных факторов риска ИБС были проанализированы следующие данные: артериальная гипертензия, ожирение, табакокурение, семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний (у женщин ранее 65 лет, у мужчин ранее 55 лет) и СД 2-го типа среди родственников первой степени (родители, родные братья, сестры).

Артериальная гипертензия была выявлена у 56 (94,92%) пациентов, что соответствовало частоте встречаемости АГ в группе сравнения. Достоверные различия цифр АД при первичном осмотре у больных с COVID-19 между пациентами с ИБС+МС и пациентами, не имеющими МС, отсутствовали. Распространенность курения среди лиц основной группы исследования составила 37,29% (22 чел.) и достоверно не отличалась от этого показателя в группах сравнения и контроля.

Клиническая характеристика обследуемых лиц

Показатель ($M \pm m$)	Пациенты с COVID-19 ИБС+МС ($n = 59$)	Пациенты с COVID-19 ИБС ($n = 58$)	Группа контроля ($n = 30$)
Возраст [§] , лет	46,42 ± 4,54	45,31 ± 5,46	43,34 ± 2,39
Давность ИБС [§] , лет	2,25 ± 0,73	1,91 ± 0,63	–
ЧСС [§] , мин ⁻¹	82,34 ± 1,14	78,45 ± 2,06	80,65 ± 3,19
Систолическое АД, мм рт. Ст. при первичном осмотре	159,85 ± 1,32•	157,12 ± 2,75•	128,56 ± 2,19
Диастолическое АД, мм рт. Ст. при первичном осмотре	98,96 ± 2,54•	100,23 ± 3,65•	75,70 ± 1,46
ИМТ, кг/м ²	36,98 ± 3,89•	27,94 ± 1,89	25,87 ± 1,74

• $p < 0.05$

Диагностически значимое увеличение окружности талии, величины ИМТ, отягощенный семейный анамнез ранней ИБС и СД 2-го типа встречались у пациентов с метаболическим синдромом чаще, чем в группе ИБС и у здоровых лиц.

На момент включения в исследование все больные получали адекватную гипотензивную терапию, показатели гемодинамики были стабилизированы на уровне «целевых» значений АД. У пациентов контрольной группы отсутствовал основной критерий МС - абдоминальный тип ожирения (окружность талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин). Также учитывались такие показатели, как ИМТ, окружность бедер (ОБ) и отношение ОТ к ОБ. В контрольной группе с АГ без МС пациентов с ожирением (ИМТ \geq 30) не было, 10 (27,8%) человек имели избыточный вес (ИМТ \geq 25).

Клинические особенноститечения ИБС

Признак ($P \pm m$)	Основная группа		Группа сравнения	
	абс	%	абс	%
Семейный анамнез ранней ИБС	36	61*	19	32
Семейный анамнез СД 2-го типа	42	71•	8	13
Курение [§]	22	37	21	36
Абдоминальное ожирение (объем талии ≥ 80 см у женщин, ≥ 94 см у мужчин)	41	69	15	25
Артериальная гипертензия [§] ($\geq 130/85$ мм р. ст.)	56	94	54	93
Изменения ЭКГ покоя [§] :	56	94	52	89
нарушения сердечного ритма	5	8	7	12
нарушения проводимости	2	3	1	1
признаки гипертрофии миокарда ЛЖ	48	81	46	79
изменения конечной части желудочкового комплекса	52	88	48	82

* $-p < 0,05$

При сравнении средних значений основных антропометрических данных в основной группе и группе контроля с помощью критерия Стьюдента получены следующие результаты (таблица 3.5).

Из представленных в таблице данных видно, что в группе пациентов с COVID-19 и ИБС на фоне МС средние значения ОТ, ОТ/ОБ, ИМТ оказались достоверно выше, чем в группе контроля ($t_1=10,4$, $p<0,05$; $t_2=8,44$, $p<0,05$ $t_3=15,7$, $p<0,05$).

Сравнительный анализ антропометрических данных у пациентов с COVID-19 ИБС в зависимости от наличия МС

	Пациенты с COVID-19 и ИБС с МС	Пациенты с COVID-19 с ИБС без МС	t	P
	Среднее значение показателей, δ			
ОТ	99,5±12,25	82,52±7,26	10,4	0.002
ОБ	103,53±7,77	105,91±9,15	- 1,42	0.16
ОТ/ОБ	0,96±0,11	0,78±0.11	8,44	0.002
ИМТ	31,63±3,49	24,14±2,19	15,7	0,002

Анализ результатов ЭКГ-12 показал разнообразные, но малоспецифичные для метаболического синдрома изменения конечной части желудочкового комплекса (депрессия сегмента ST, инверсия зубца T у 52 человек (88,14%)), ритма (единичная желудочковая экстрасистолия у 5 (8,47%)) и проводимости (блокада передней ветви левой ножки пучка Гисау 2 (3,39%)). У 48 (81,36%) пациентов были обнаружены признаки гипертрофии ЛЖ.

3.2 Сравнительная оценка клинико – лабораторных показателей ИБС у больных, перенесших COVID-19 на фоне метаболического синдрома.

Результаты общего анализа крови больных с ИБС показали, что количество лейкоцитов в общей крови в основная группа больных была на 32% ($p < 0,05$) выше чем в контрольной группе, а гемоглобин показатель был относительно низким (табл 3.5).

Таблица 3.6**Результаты общего анализа крови**

№ показатели	Анализируемые	Основная группа n=49	Группа сравнения n = 41
	Эритроциты(10x12/l)	3,9±0,7	4,4±0,8
	Гемоглабин(g/l)	119±11,3	120±12,5
	Лейкоциты(10x9/l)	9,8±2,6	7,8±1,6
	ESR(мин)	18,3±3,5	14,9±6,3

Хотя не было межгрупповой разницы в количестве эритроцитов в крови значительная разница наблюдалась по СОЭ. Этот показатель был на 23,5% ($p < 0,05$) выше у больных основной группы, в отличии от группы сравнения (табл. 3.6)

Таблица 3.7**Показатели коагулограммы**

№ Анализируемые показатели	Основная группа n=68	Контрольная группа n = 60
Фибриноген	4,5±1,03	3,6±1,7
ПТИ	83±0,12	83±0,13
ИНР	2,2±2,3	1,5±0,06

Несмотря на то, что межгрупповых различий не было между показателями фибриногена и протромбинового индекса (ПТИ), значительная разница наблюдалась в показателе международного нормализованного отношения (МНО). Этот показатель оказался на 44% выше у больных в основной группе, чем у больных в группе сравнения (табл. 3.7).

При анализе показателей липидограммы у больных COVID-19 и ишемической болезнью сердца с метаболическим синдромом выявлено повышение индекса атерогенности, среднего уровня ТГ, ЛПОНП по сравнению с пациентами ИБС, не имеющими метаболического синдрома.

Значения сывороточной концентрации ОХ и ЛПНП у больных ИБС были выше оптимальных показателей, однако межгрупповые различия оказались

Таблица 3.8

**Показатели липидного спектра крови у
больных ИБС**

Показатель ($M \pm m$)	Группа исследования	
	ИБС+МС ($n = 59$)	ИБС ($n = 58$)
Общий холестерин, ммоль/л	6,49 ± 1,93	6,38 ± 2,04
Триглицериды, ммоль/л	3,89 ± 0,67*	1,52 ± 0,49
ЛПНП, ммоль/л	5,61 ± 1,72	4,50 ± 1,05
ЛПВП, ммоль/л	0,67 ± 0,09•	2,26 ± 0,54
Индекс атерогенности	5,34 ± 1,23*	2,68 ± 0,21

П р и м е ч а н и е. * – достоверность различия показателей при сравнении с группой ИБС при $p < 0,05$, • – при $p < 0,01$

недостоверными. Средний уровень ЛПВП был снижен у лиц с метаболическим синдромом по сравнению с оптимальными показателями и значениями в группе ИБС (табл. 3.8).

Выявлено достоверное увеличение распространенности гиперлипидемии и дислипидемии в основной группе исследования. Наиболее частым вариантом нарушений липидного обмена при метаболическом

синдроме было сочетание гипертриглицеринемии, низкого уровня ЛПВП и повышения фракции ЛПНП (табл. 3.9).

Таблица 3.9

Доля лиц с нарушением липидного обмена среди пациентов, имеющих атеросклеротическое поражение коронарных артерий

Признак ($P \pm m$)	Группа ИБС+МС ($n = 59$)		Группа ИБС ($n = 58$)	
	абсолютная величина	на 100 обследованных	абсолютная величина	на 100 обследованных
ТГ > 1,7 ммоль/л	8	70,37 ± 6,21*	5	48,07 ± 6,93
ЛПНП > 2,6 ммоль/л	9	72,23 ± 6,09	7	71,15 ± 6,28
ОХ > 5,0 ммоль/л	5	64,81 ± 6,49	2	80,76 ± 5,47
ЛПВП < 1,0 ммоль/л (муж.), < 1,3 ммоль/л (жен.)	0	74,07 ± 5,96•	1	40,38 ± 6,80

П р и м е ч а н и е. * – достоверность различия показателей при сравнении с группой ИБС при $p < 0,05$, • – при $p < 0,01$, ■ – при $p < 0,001$.

Таким образом, выявлено достоверное увеличение распространенности гиперлипидемии и дислипидемии у больных ишемической болезнью сердца с метаболическим синдромом. У таких больных установлено повышение

индекса атерогенности, среднего уровня ТГ, уменьшение средних значений сывороточной концентрации ЛПВП по сравнению с оптимальными показателями и значениями в группе COVID-19 и ИБС.

3.3 Результаты инструментальных исследований пациентов с ИБС на фоне МС, у лиц перенесших COVID-19

С целью оценки вида ремоделирования ЛЖ были определены эхокардиографические показатели, согласно рекомендациям ASE/EACVI, такие как толщина межпредсердной перегородки, задней стенки левого желудочка, масса миокарда левого желудочка, конечно-диастолический размер, конечно- систолический размер (КСР) ЛЖ, проведено вычисление относительной толщины стенок ЛЖ, индекса массы миокарда ЛЖ. При инструментальном исследовании с помощью ультразвукового дуплексного сканирования экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий измерялась толщина КИМ в области бифуркации сонной артерии с обеих сторон (использовалось наибольшее полученное значение). Как следует из результатов, представленных в таблице 3.10, в группе пациентов с ИБС и МС отмечались достоверно более высокие показатели значений МЖП, ЗСЛЖ, ОТС, ММЛЖ, ИММЛЖ в сравнении с группой пациентов с ИБС без МС ($t_1 = 4.98, p < 0,05$; $t_2 = 6.28, p < 0,05$, $t_3 = 3.1, p < 0,05$; $t_4 = 4.22, p < 0,05$, $t_5 = 3.33, p < 0,05$). При этом значения КДР, КСР в основной группе и в группе контроля значимо не отличались ($t_1 = 0.66, p > 0,05$, $t_2 = -0.77, p > 0,05$).

При сравнении частоты обнаружения ремоделирования миокарда ЛЖ установлено, что нормальная геометрия сердца встречалась чаще в группе пациентов с ИБС без МС по сравнению с группой ИБС с МС (30,5% и 12% соответственно). Концентрическое ремоделирование достоверно чаще наблюдалось в группе с пациентов с ИБС без МС (55,5% против 25%, $\chi^2=12.54, p < 0.005$), тогда как концентрическая ГЛЖ достоверно чаще отмечалась в основной группе пациентов с ИБС и МС (60% против 11,1% $\chi^2=26,95, p < 0.005$). В обеих группах эксцентрическая ГЛЖ регистрировалась

гораздо реже других типов ремоделирования с одинаковой частотой 3% (таблица 3.11).

Таблица 3.10

Сравнительный анализ результатов инструментальных показателей, характеризующих ремоделирование ЛЖ и сосудистой стенки у пациентов с ИБС в зависимости от наличия МС

	Основная группа с ИБС и МС	Группа сравнения с ИБС без МС	t	P
МЖП, см	1,19±0,14	1,05±0,14	4.98	0.002
ЗСЛЖ, см	1,12±0,13	0,97±0,09	6.28	0.001
ОТС, см	0,49±0,07	0,45±0,09	3.1	0.002
КДР, см	4,88±0,6	4,8±0,62	0.66	0.50
КСР, см	3,32±0,54	3,39±0,52	-0.77	0.45
ММЛЖ гр	202,78±51,39	163,61±40,6	4.22	0.002
ИММЛЖ гр/м ²	106,68±22,37	93,18±17,78	3.33	0.002

В группе пациентов с ИБС и МС чаще диагностировались неблагоприятные типы ремоделирования ЛЖ (эксцентрическая и концентрическая ГЛЖ).

Таким образом, полученные результаты продемонстрировали, что сердечное и сосудистое ремоделирование у лиц с ИБС зависит от наличия МС и его тяжести. Ультразвуковые показатели ремоделирования ЛЖ и утолщения КИМ регистрировались достоверно чаще при сочетании ИБС и МС. При этом достоверно чаще регистрировались неблагоприятные формы сердечного ремоделирования, которые чаще диагностировались у лиц с полным МС.

Таблица 3.11

Частота обнаружения типов ремоделирования миокарда

	Основная группа с ИБС и МС		Группа контроля с ИБС без МС		χ^2 Пирсона	Р
	N		N			
Нормальная геометрия	16	12%	11	30,5%	6,89	0.01
Концентрическое ремоделирование	32	25%	20	55,5%	12,54	0.01
Концентрическая ГЛЖ	78	60%	4	11,1%	26,95	0.002
Эксцентрическая ГЛЖ	4	3%	1	3%	0.009	0.926

При анализе частоты обнаружения нарушения функции ЛЖ были получены следующие результаты (представлены в таблице 3.12).

У пациентов с ИБС и МС достоверно чаще, чем при ИБС без МС, диагностировалась ДДЛЖ ($\chi^2=36.44$, $p<0.005$). Следует подчеркнуть, что преобладал первый тип ДДЛЖ, тем не менее, второй тип ДДЛЖ в группе пациентов с ИБС и МС обнаруживался достоверно чаще, чем у пациентов с ИБС без МС ($\chi^2_1=17.46$, $p<0.005$, $\chi^2_2=4.89$, $p<0.005$) (рисунок 6).

Таблица 3.12

Частота обнаружения ДДЛЖ и ее типов у больных с ИБС в зависимости от наличия МС

	Основная группа ИБС и МС		Группа контроляс ИБС без МС		χ^2 Пирсона	p
	N		N			
Нормальная ДФЛЖ	36	27,7%	30	83,3%	36.44	0.001
1 тип ДФЛЖ	56	43%	2	5,6%	17.46	0.001
2 тип ДФЛЖ	38	29,3%	4	11,1%	4.89	0.027

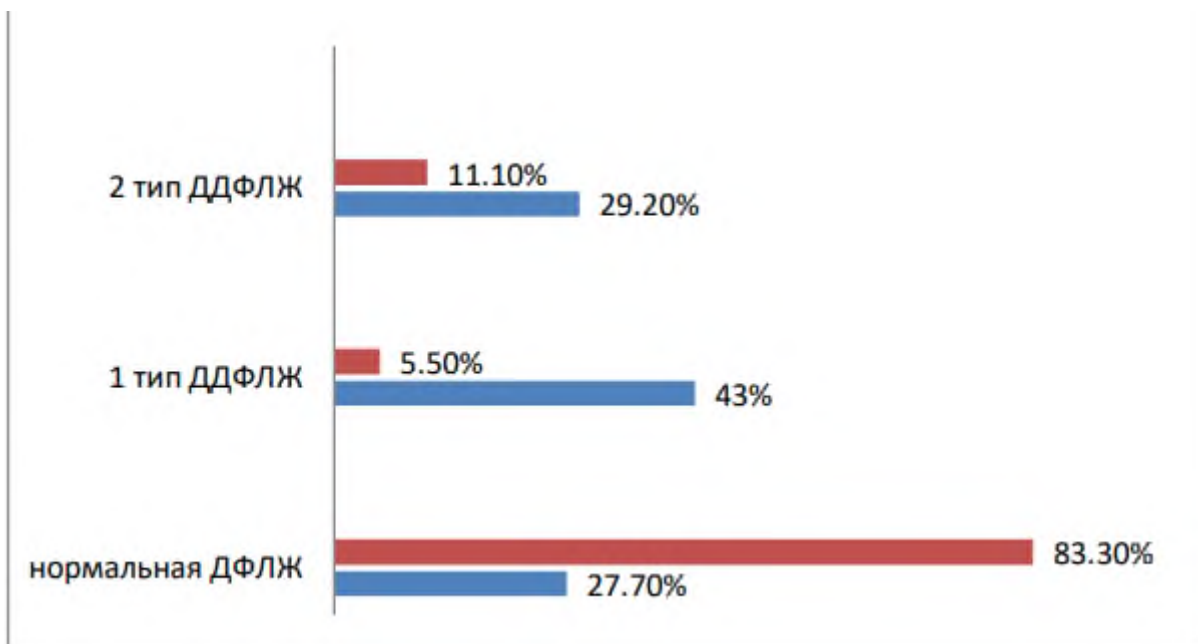


Рисунок 3.1. Степень ДДЛЖ у пациентов с ИБС в зависимости от наличия МС

При анализе зависимости степени ДДЛЖ от варианта МС (полный или неполный) были получены следующие результаты (рисунок 3.2).

в группе пациентов с ИБС и МС в 72,31% случаев имела место ДДЛЖ, которая регистрировалась у всех пациентов с ИБС и полным МС и у 70% пациентов с ИБС и неполным МС. При этом полный МС сочетался с более выраженной степенью ДДЛЖ (второй тип регистрировался у 71% пациентов с ИБС и полным МС), тогда как при ИБС и неполном МС чаще выявлялся первый тип (у 41% пациентов).

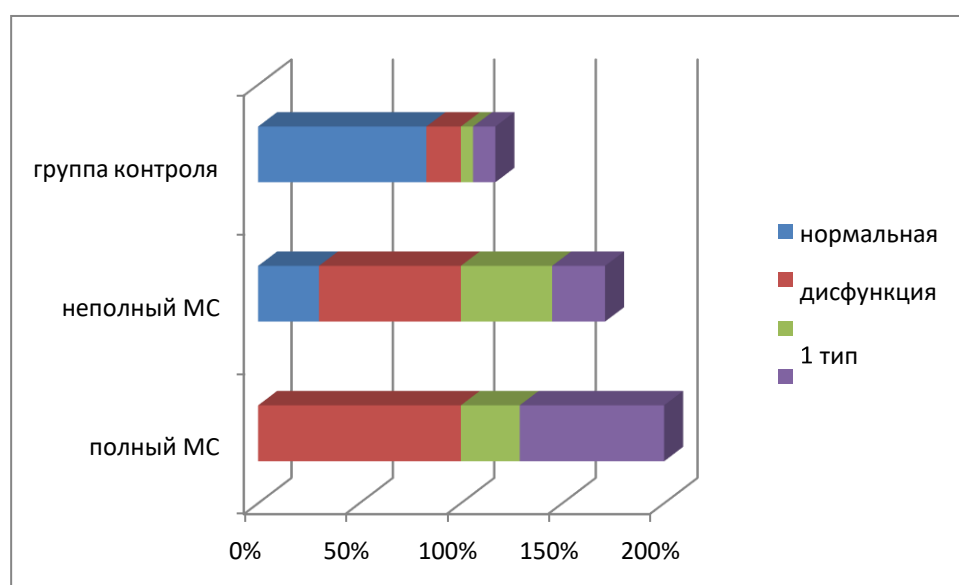


Рис. 3.2. Процентное соотношение пациентов с ИБС и изменением ДДЛЖ в зависимости от наличия и выраженности МС

Таким образом, полученные нами результаты говорят об ассоциации нарушения функции ЛЖ с МС у лиц с ИБС, а также о зависимости степени нарушения диастолической функции от тяжести МС.

В заключении следует отметить, что степень выраженности МС связана с сердечно-сосудистым ремоделированием и нарушением функции ЛЖ. Так выявлено, что в группе пациентов с ИБС и МС чаще имела место концентрическая гипертрофия ЛЖ, сочетающаяся с ДДЛЖ, которая регистрировалась у всех пациентов с АГ и полным МС и у 70% пациентов с

ИБС и неполным МС. При этом полный МС сочетался с более выраженной степенью ДДЛЖ (второй тип регистрировался у 71% пациентов с полным МС), тогда как при неполном МС чаще выявлялся первый тип (у 41% пациентов). Ремоделирование миокарда сочеталось с сосудистым ремоделированием: увеличение КИМ имело место у всех пациентов с полным МС и у 74% пациентов с неполным МС против 50% в группе контроля.

Таким образом, МС характеризуется нарушением геометрии ЛЖ, главным образом, по типу концентрической ГЛЖ, реже эксцентрической ГЛЖ, нарушением ДФЛЖ. При этом ДДЛЖ по 1 му типу чаще наблюдается при ИБС и неполном МС, по 2 му типу при ИБС и полном МС. Также достоверно чаще наблюдается утолщение КИМ при ИБС и МС. Кроме того, мы установили достоверную взаимосвязь между ультразвуковыми показателями, характеризующими наличие и выраженность ремоделирование ЛЖ, сосудистой стенки и ДДЛЖ со степенью выраженности отдельных признаков МС. Наиболее значимая достоверная корреляция средней силы наблюдалась между основными показателями, характеризующими ГЛЖ (МЖП, ЗСЛЖ, ОТС, ММЛЖ) и такими компонентами МС, как ожирение (ИМТ, ОТ, ОБ, ОТ/ОБ) и показатели липидного спектра крови (ЛПВП, ЛПНП). Эхокардиографические показатели, отражающие ДФЛЖ (ИОЛП, е'с, е'л, е'ср, скорость регургитации на ТК) также умеренно коррелировали с антропометрическими данными (ОТ, ОТ/ОБ, ИМТ), показателями липидного спектра крови (ЛПВП, ЛПНП, ТГ) и углеводного обмена(гликемия натощак) у пациентов с МС. Как следует из результатов корреляционного анализа существует взаимосвязь между основными клиническими и лабораторными проявлениями МС с одной стороны и сердечно-сосудистым ремоделированием, а также нарушением диастолической функции миокарда ЛЖ с другой стороны.

3.4 Особенности лечения ИБС с COVID-19 на фоне метаболического синдрома

Проведен анализ динамики показателей в группе, получающих метформин, и в группе немедикаментозного лечения (табл. 3.12). Обе группы были сопоставимы по средним значениям индекса НОМА и частоте ИР, которая составила 50% в группе с приемом метформина и 54% в группе сравнения. Гипергликемия натощак и нарушение толерантности глюкозе встречались в 26,1% в основной группе и в 30,0% случаев в группе сравнения.

В основной группе за 3 мес произошло достоверное снижение МТ, САД и ДАД, ОТ, индекса НОМА и всех показателей липидограммы, кроме ХС ЛПВП. В группе сравнения также снизились МТ, САД и ДАД, ХС, ХС ЛПНП, а такие показатели, как ОТ, индекс НОМА, ИА, ХС ЛПОНП, ТГ достоверно не изменились.

Кроме того, снижение изучаемых показателей оказалось более выраженным в основной группе. Так, МТ у них снизилась на 4,5 кг (в группе сравнения на 1,7 кг; $p=0,010$), ОТ — на 4,2 см (в группе сравнения на 1,1 см; $p=0,009$). Необходимо отметить, что снижение ИР происходило только у пациентов, получающих метформин.

Проведена оценка эффективности препарата с учетом наличия либо отсутствия МС (табл. 3.13). В подгруппе метформина и с наличием МС достигнуты большие эффекты, чем в подгруппе без МС. Так, МТ и ОТ при МС снизились в большей степени, чем в подгруппе без МС. Однако прием метформина положительно влиял на изучаемые показатели даже в отсутствие МС. Так, происходит достоверное снижение ОТ, МТ, АД, ТГ, ХС, ХС ЛПНП.

Таблица 3.12

**Динамика показателей у обследуемых с МС при назначении метформина и в
группе сравнения**

показатель	Группа метформина (n=25)			Группа сравнения (n=24)		
	до	после	<i>p</i> _w	до	посл е	<i>p</i> _w
МТ, кг	92,8±2,5	88,6±2,2	<0,001	92,2±2,5	90,5±2,5	0,055
ОТ, см	106,5±2,0	102,3±2,1	<0,001	102,7±2,0	101,6±2,5	—
САД, мм рт.ст.	144,8±3,7	128,9±2,3	<0,001	132,0±2,1	126,0±2,5	<0,001
ДАД, мм рт.ст.	90,3±2,1	80,8±1,2	<0,001	82,3±1,6	79,3±1,6	<0,001
ХС, ммоль/л	6,08±0,29	5,16±0,24	0,004	5,40±0,19	4,97±0,22	0,002
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,44±0,06	1,56±0,1	—	1,38±0,07	1,54±0,1	—
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1,07±0,20	0,58±0,10	0,002	0,80±0,11	0,70±0,18	—
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,59±0,22	2,96±0,29	0,039	3,21±0,14	2,81±0,18	0,004
ТГ, ммоль/л	2,28±0,43	1,22±0,20	0,002	1,98±0,27	1,57±0,47	—
ИА, отн. ед.	3,33±0,27	2,46±0,25	0,024	3,11±0,23	2,44±0,22	—
Глюкоза в крови, ммоль/л	4,7±0,1	4,6±0,1	—	5,0±0,2	4,8±0,1	—
Инсулин, пмоль/л	19,46±2,8	18,31±1,5	—	16,84±1,71	19,95±1,68	—

Таблица 3.13

Динамика показателей МС на фоне приема метформина

показатель	Группа метформина (n=25)			Группа сравнения (n=24)		
	до	пос ле		до	пос ле	
МТ, кг	94,1± 3,1	88, 0±3 ,1	<0, 001	91,4± 4,7	88, 1±3 ,4	0, 00 5
ОТ, см	107,7 ±2,8	101 ,9± 2,6	<0, 001	104,3± 4,3	102 ,2± 3,9	0, 00 5
САД, мм рт.ст.	145,8 ±3,4	128 ,5± 3,0	<0, 001	149,5± 10,1	129 ,3± 4,3	< 0, 00 1
ДАД, мм рт.ст.	88,5± 1,9	79, 3±1 ,8	<0, 001	93,0± 5,2	82, 0±2 ,0	< 0, 00 1
ХС, ммоль/л	6,22± 0,42	5,4 1±0 ,31	0,0 74	5,72±0 ,42	4,8 3±0 ,37	0, 03 7
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,32± 0,08	1,6 2±0 ,17	—	1,67±0 ,11	1,5 5±0 ,1	—
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1,29± 0,33	0,7 1±0 ,17	<0, 001	0,44±0 ,04	0,4 1±0 ,07	—
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,60± 0,31	3,0 3±0 ,44	0,0 40	3,60±0 ,35	2,8 7±0 ,38	0, 04 7
ТГ, ммоль/л	2,90± 0,78	1,5 8±0 ,37	0,0 26	0,97±0 ,10	0,7 9±0 ,09	0, 05 0
ИА, отн. ед.	3,73± 0,28	2,6 6±0 ,37	—	2,49±0 ,27	2,2 3±0 ,34	—
Глюкоза, ммоль/л	4,88± 0,19	4,5 5±0 ,12	—	4,25±0 ,15	4,5 3±0 ,15	—

Достигнутое снижение ряда показателей под воздействием метформина оказалось более выраженным у пациентов с МС. ОТ уменьшилась на $5,8 \pm 1,1$ см (без МС — на $2,1 \pm 0,5$ см; $p=0,008$), ТГ — на $1,32 \pm 0,58$ ммоль/л (без МС — на $0,18 \pm 0,08$ ммоль/л; $p=0,035$).

Более выраженные обменные нарушения при МС, без сомнения, могут объяснить лучшую динамику метаболических показателей, однако у пациентов с МС, не получающих метформин, немедикаментозных мероприятий оказалось недостаточно для достижения значимого эффекта. В этой группе за 3 мес МТ снизилась только на 2,2 кг ($p=0,015$ при сравнении с группой метформина), причем ОТ и индекс НОМА практически не изменились (табл. 3.14). У пациентов с МС на фоне немедикаментозного лечения произошло улучшение ряда липидных показателей, кроме уровня ТГ. Достоверного снижения индекса НОМА не выявлено ни в одной из групп.

Учитывая, что основным механизмом действия метформина является повышение чувствительности к инсулину, нарушения которой служат механизмом развития МС, мы изучили влияние препарата у пациентов с наличием и в отсутствие ИР (табл. 3.15).

Анализ динамики показателей МС на фоне терапии метформином в зависимости от наличия или отсутствия ИР показал, что прием метформина при АО даже в отсутствие ИР способствует снижению САД, МТ, ХС, ХС ЛПНП, ТГ, ИА, хотя в группе с ИР снижение МТ более выражено и имеется достоверное уменьшение ОТ.

Лечение этих пациентов должно базироваться на постановке реалистичных целей в отношении снижения массы тела без вреда для здоровья и дальнейшего удержания достигнутой массы тела. Следует проводить беседы с пациентами, что ожирение является хроническим заболеванием, поэтому

Таблица 3.14

Динамика показателей в группе сравнения при наличии и в отсутствие МС

показатель	Группа метформина (n=25)			Группа сравнения (n=24)		
	до	пос ле		до	пос ле	
МТ, кг	92,1± 3,5	89, 9±3 ,3	0,04 8	87,8± 2,3	87, 1±2 ,5	
ОТ, см	102,9 ±3,1	103 ,1± 3,4		101,8± 3,1	100 ,6± 3,1	
САД, мм рт.ст.	138,1 ±2,6	129 ,3± 2,8	0,00 1	128,1± 3,0	121 ,3± 3,4	—
ДАД, мм рт.ст.	86,6± 1,8	82± 1,8	0,00 1	85,0± 2,7	75, 6±1 ,8	—
ХС, ммоль/л	5,34± 0,31	5,0 2±0 ,32	0,0 36	5,52±0 ,33	4,8 8±0 ,27	0, 05 0
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,38± 0,1	1,5 3±0 ,12	—	1,54±0 ,07	1,4 9±0 ,13	—
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,84± 0,12	0,8 2±0 ,29	—	0,43±0 ,05	0,5 0±0 ,11	—
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,14± 0,21	2,7 6±0 ,25	0,0 48	3,56±0 ,30	2,8 9±0 ,28	0, 03 8
ТГ, ммоль/л	1,93± 0,25	1,7 7±0 ,64	—	0,96±0 ,11	1,1 1±0 ,25	—
ИА, отн. ед.	3,08± 0,29	2,4 2±0 ,3	—	2,65±0 ,25	2,4 7±0 ,35	—
Глюкоза, ммоль/л	18,8± 4,1	15, 0±2 ,5	—	25,7± 2,9	19, 8±1 ,2	—

Таблица 3.15

показатель	Группа метформина (n=25)			Группа сравнения (n=24)		
	до	после		до	после	
МТ, кг	92,4±3,3	87,5±3,1 <0, 001	92,1± 3,6	89,5±2,8	0,027	
ОТ, см	113,5±3,2	108,8±2, 9 0,0 25	109,0± 3,2	107,5±3, 2	—	
САД, мм рт.ст.	143,0±3,0	127,5±3, 2 —	161,7± 15,8	140,8±6, 6	0,041	—
ДАД, мм рт.ст.	88,0±1,8	80,0±4,1 0,0 08	96,7± 8,4	90,8±3,8	—	—
ХС, ммоль/л	6,08±0,44	5,16±0,3 0,0 35	5,84±0 ,35	4,95±0,4 1	0,040	0, 05 0
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,36±0,07	1,45±0,1 —	1,63±0 ,18	1,91±0,2 7	—	—
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1,06±0,30	0,68±0,1 5 —	0,61±0 ,15	0,33±0,0 4	—	—
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,63±0,33	2,97±0,3 6 0,0 12	3,60±0 ,27	2,71±0,5 8	0,046	0, 03 8
ТГ, ммоль/л	2,35±0,72	1,43±0,3 3 0,0 10	1,35±0 ,33	0,72±0,1 0	0,045	—
ИА, отн. ед.	3,48±0,32	2,68±0,3 0 0,0 40	2,70±0 ,25	1,89±0,5 2	0,025	—
Глюкоза, ммоль/л	26,49±4,78	17,81±2, 05 0,0 30	7,8±0, 72	13,8±2,8 1	—	—

важно избегать кратковременных «разгрузочных диет», но при этом сфокусироваться на формировании здорового пищевого поведения.

Метформин в настоящее время не используется для терапии ожирения. В рекомендациях Всероссийского научного общества кардиологов (2007) показанием к назначению метформина считались ИМТ более 30 кг/м² или ИМТ более 27 кг/м² в сочетании с АО, наследственной предрасположенностью к СД 2-го типа и наличием дислипидемии, артериальной гипертензии, СД 2-го типа [17]. В дальнейшей редакции этих рекомендаций метформин не упоминается в качестве средства терапии ожирения, а рекомендуется к использованию только при наличии у больных МС углеводных нарушений [4].

В нашем исследовании гипергликемия натощак и нарушение толерантности к глюкозе встречались только в 26,1% в основной группе и в 30,0% случаев в группе сравнения. Необходимо отметить, что нарушения углеводного обмена появляются после ИР и гиперинсулинемии, и, следовательно, служат поздним проявлением МС [18]. Прием метформина при АО может быть эффективен в плане профилактики метаболических сдвигов и снижения МТ и без МС и ИР, определяемой по индексу НОМА. Это объясняется двумя факторами: во-первых, при АО даже в отсутствие ИР, верифицированной по индексу НОМА, вероятно, все равно имеется снижение чувствительности к инсулину, для диагностики которой должны быть применены другие более чувствительные, но сложные в практическом исполнении, методы. Во-вторых, у метформина имеются другие механизмы действия на МТ, в частности анорексигенный эффект метформина связан с влиянием на метаболизм глюкагоноподобного пептида 1-го типа, регулирующего пищевое поведение [19].

Таким образом, наше исследование продемонстрировало возможность применения метформина у лиц с АО для снижения МТ и ОТ, а также лечения и профилактики МС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одним из важных не модифицируемых ФР развития ИБС на фоне метаболического синдрома у лиц перенесших COVID-19 считается наследственная предрасположенность. Связь не модифицируемых генетических ФР с предрасположенностью к развитию ССЗ обнаруживаются в определенных группах больных, которые подвергаются к воздействиям дополнительных неблагоприятных внешних ФР. В связи с этим активное профилактическое воздействие на модифицируемые ФР заболевания у пациентов с COVID-19 препятствуют реализации воздействия неблагоприятных генетических ФР. Было проведено несколько исследований, консорциумов, анализа геномных ассоциаций и эпидемиологических исследований, чтобы понять различные аспекты этого заболевания. Конвенционные угрозы включают диабет 2 типа (СД2), артериальную гипертензию, дислипидемию и курение [27].

Применение метформина лицами с АО способствует снижению МТ на 4,2 кг против 1,7 кг в группе сравнения, ОТ — на 4,2 см против 1,1 см. Прием препарата приводит к более выраженному, чем в группе сравнения, улучшению липидного состава крови. Снижение индекса НОМА выявлено только в группе лиц, получающих метформин.

Эффекты метформина более существенны при АО с МС и ИР, чем без таковых. Назначение метформина лицам с АО приводит к снижению ОТ, МТ и улучшению липидного обмена даже в отсутствие МС, что позволяет использовать его в качестве препарата для профилактики МС при АО.

ВЫВОДЫ

1. Особенностью клинического течения ИБС с МС у больных с COVID-19 являются частые многократные ангинозные приступы, случаи тахикардии, нарушение вариабельности ритма в виде желудочковых экстрасистол, полной блокады левой ножки пучка Гиса, элевации сегмента ST на ЭКГ, увеличение инверсии зубца T, прогрессирования нестабильных вариантов стенокардии.

2. У больных ИБС с МС установлено, что у 20 % реконвалесцентов инфекции COVID-19 в течение трех месяцев после выписки сохраняются жалобы на боли в области сердца, соответствующая риску прогрессирования ишемической болезни сердца, а также влияния новой коронавирусной инфекции на переход доманифестного периода МС в СД 2 типа (32% случаев) и настороженность к развитию кардиоваскулярных расстройств, требующая высокоспециализированного динамического наблюдения терапевта и кардиолога.

3. У больных ИБС на фоне МС с COVID-19 установлено повышение индекса атерогенности, среднего уровня ТГ, уменьшение средних значений сывороточной концентрации ЛПВП по сравнению с оптимальными показателями и значениями в группе пациентов без МС.

4. Степень выраженности МС связана с сердечно-сосудистым ремоделированием и нарушением функции ЛЖ. В группе пациентов с ИБС и МС отмечались достоверно более высокие показатели значений МЖП, ЗСЛЖ, ОТС, ММЛЖ, ИММЛЖ в сравнении с группой пациентов с ИБС без МС ($t_1 = 4.98, p < 0,05$; $t_2 = 6.28, p < 0,05$, $t_3 = 3.1, p < 0,05$; $t_4 = 4.22, p < 0,05$, $t_5 = 3.33$

Практические рекомендации

1. Лиц, у которых отмечался МС с ИМТ 32 кг/м и больше следует относить к группе больных с потенциальным риском сердечно-сосудистых расстройств, которое усугубляет течение ИБС и COVID-19.
2. У больных ИБС и COVID-19 высокий уровень ИМТ, превышающий физиологический уровень в 1,3 раза больше, чаще возникают сердечно-сосудистые осложнения, сложнее протекают приступы ангинозных болей, нарушение вариабельности ритма в виде желудочковых экстрасистол, полной блокады левой ножки пучка Гиса, что необходимо учитывать при разработке адекватной тактики ведения этих больных.
3. В связи с тем, что структурно-функциональные нарушения являются предикторами сердечно-сосудистых осложнений, хронической сердечной недостаточности и внезапной коронарной смерти, анализ показателей геометрической модели левого желудочка и оценку его диастолической функции у лиц с ИБС на фоне метаболического синдрома с COVID-19 целесообразно проводить на ранних стадиях заболевания.

Список литературы

1. Авдеев, С. Н. Хроническая обструктивная болезнь легких: обострения / С. Н. Авдеев // Пульмонология. - 2018. - № 3. - С. 5-19.
2. Авдеев, С. Н. Фенотипы хронической обструктивной болезни легких: особенности терапии / С. Н. Авдеев // Болезни органов дыхания. Прил. к жури. Consilium medicum. - 2018. - № 1. - С. 23-28.
3. Авдеев, С. Н. Хроническая обструктивная болезнь легких : карманное рук. для практ. врачей / С. Н. Авдеев. - 2-е изд. - Москва : Атмосфера, 2018.
4. Авдеев, С. Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание / С. Н. Авдеев // Хроническая обструктивная болезнь легких. - Москва : Атмосфера, 2018. - С. 131-149.
5. Авдеев, С. Н. Воспаление дыхательных путей у больных ХОБЛ и новые возможности противовоспалительной терапии / С. Н. Авдеев // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. - 2018. - № 3. - С. 28-36.
6. Авдеев, С. Н. Можно ли улучшить прогноз у больных хронической обструктивной болезнью легких? / С. Н. Авдеев // Пульмонология. - 2019. - Т. 25, № 4. - С. 469-476.
7. Айсанов, З. Р. Фенотип хронической обструктивной болезни легких с частыми обострениями и современная противовоспалительная терапия / З. Р. Айсанов, Е. Н. Калманова, О. Ю. Стулова // Пульмонология. - 2013. - № 1. - С. 68-76.
8. Алексеенко, С. Н. Сердечно-сосудистые заболевания: эпидемиология, факторы риска, профилактика [Электронный ресурс] / С. Н. Алексеенко, Е. В. Дробот // Алексеенко, С. Н. Профилактика заболеваний / С. Н. Алексеенко, Е. В. Дробот. - Москва, 2018. - Гл. 9. - Режим доступа: <https://monographies.ru/ru/book/section?id=9649> (дата обращения: 05.10.2018).
9. Анаев, Э. Х. Биомаркеры конденсата выдыхаемого воздуха при ХОБЛ / Э. Х. Анаев, Т. Н. Анохина, М. Э. Гаджиева // Атмосфера. - 2018. - № 4. - С. 13-18.

10. Андреева, Е. А. Ранняя диагностика хронической обструктивной болезни легких - миф или реальность? / Е. А. Андреева, О. Ю. Кузнецова, М. А. Похазникова // Вестн. Санкт-Петербургской мед. академии последипломного образования. - 2018. - Т. 3, № 4. - С. 136-140.
11. Арутюнов, Г. П. Терапия факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний : руководство / Г. П. Арутюнов. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017.
12. Астафьева, Н. Г. Эффективность и валидность русскоязычного Вопросника по оценке респираторного здоровья и Вопросника для дифференциального диагноза ХОБЛ при выявлении пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / Н. Г. Астафьева, Д. Ю. Кобзев, О. С. Наумова [и др.] // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. - 2018. - № 1. - С. 45-50.
13. Асямов, К. В. Взаимосвязь качества жизни и показателей функции внешнего дыхания у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в фазе обострения / К. В. Асямов // Вести. Рос. военно-мед. академии. - 2018. - № 2 (34). - С. 36-39.
14. Атякшин, Д. А. Показатели иммунного статуса при хронической обструктивной болезни легких / Д. А. Атякшин, Л. Н. Цветикова, Н. В. Лобеева [и др.] // Успехи современного естествознания. - 2015. - № 9 (часть 2). - С. 195-197.
15. Афанасьева, О. И. Маркеры воспаления у больных хронической ишемической болезнью сердца со стенозом аортального клапана / О. И. Афанасьева, Н. А. Тмоян, Е. А. Клесарева [и др.] // Рос. кардиологический жури. - 2018. - Т. 23, № 9. - С. 17-22.
16. Ахмедова, О. С. Качество жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / О. С. Ахмедова // Известия Рос. гос. педагогического ун-та им. А. И. Герцена. - 2018. - Т. 22.
17. Ахминеева, А. Х. Некоторые патогенетические аспекты сочетания хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца / А. Х. Ахминеева, О. С. Полунина, Л. П. Воронина [и др.] // Астраханский мед.

жури. - 2018. - № 3 (8). - С. 44-46.

18. Баймаканова, Г. Е. Обострение ХОБЛ: диагностическое и прогностическое значение биологических маркеров: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Г. Е. Баймаканова. - Москва, 2018. - 50 с.

19. Баланова, Ю. А. Распространенность курения в России. Что изменилось за 20 лет? / Ю. А. Баланова, С. А. Шальнова, А. Д. Деев [и др.] // Профилактическая медицина. - 2019. - Т. 18, № 6. - С. 47-52.

20. Балева, Е. С. Перспективы исследования качества жизни больных ишемической болезнью сердца / Е. С. Балева, О. Ю. Алешкина // Бюл. мед. интернет-конференций. - 2018. - Т. 1, № 7. - С. 43-44.

21. Баранова, И. И. Все ли факторы риска ХОБЛ мы учитываем? / И. И. Баранова, И. В. Лещенко // Русский мед. жури. – 2017.

22. Бачинский, О. Н. Системное воспаление при хронической обструктивной болезни легких различного генеза [Электронный ресурс] / О. Н. Бачинский, В. И. Бабкина, Е. Ю. Племенова // Диагностика и лечение наиболее распространенных заболеваний человека. - Режим доступа: <http://econf.rae.ru/article/4379> (дата обращения: 23.09.2018).

23. Белоцерковская, Ю. Г. Пневмококковая вакцина у взрослых снижает риск инфекций, вызванных *Streptococcus pneumoniae* / Ю. Г. Белоцерковская, А. Г. Романовских, Е. А. Стырт // Клиническая медицина. - 2018. - Т. 94, № 1. С.61-66.

24. Бельснер, М. С. Влияние ожирения на качество жизни больных с различными стадиями хронической обструктивной болезни легких : дис. ... канд. мед. наук / М. С. Бельснер. - Челябинск, 2018. - 166 с.

25. Бердникова, Н. Г. Некоторые вопросы стратегии лечения обострений ХОБЛ: причины и последствия / Н. Г. Бердникова, О. Ю. Климова, Д. В. Цыганко [и др.] // Русский мед. жури. - 2018. - № 16.

26. Боев, С. С. Сочетание хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца. Вопросы рациональной терапии / С. С. Боев, Н. Я. Доценко, И. А. Шехунова [и др.] // Therapia (Украшський медичний

В1сник). - 2018. - № 2. - С. 30-32.

27. Бокерия, Л. А. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика / Л. А. Бокерия, Д. М. Аронов // Кардио Соматика. - 2018. - Т. 7, № 3-4.

28. Бородкин, А. В. Особенности хронической сердечной недостаточности у больных с наличием и в отсутствие хронической обструктивной болезни легких [Электронный ресурс] / А. В. Бородкин, Н. А. Кароли, А. П. Ребров // Современные проблемы науки и образования. - 2018. - № 4. - Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=21327> (дата обращения: 03.10.2018).

29. Брико, Н. И. Оценка качества и эффективности иммунопрофилактики / Н. И. Брико // Лечащий врач. - 2018. - № 10. - С. 57.

30. Брико, Н. И. Оценка эффективности вакцинации: основные подходы и спорные вопросы / Н. И. Брико, Ю. В. Лобзин, А. А. Баранова [и др.] // Педиатрическая фармакология. - 2018. - Т. 11, № 4. - С. 8-15.

31. Будневский, А. В. Диагностическое значение биомаркеров при обострении хронической обструктивной болезни легких / А. В. Будневский, Е. С. Овсянников, А. В. Чернов [и др.] // Пульмонология. - 2018. - № 4. - С.100-104.

32. В Минздраве России состоялось видеоселекторное совещание с субъектами Российской Федерации по вопросам организации в эпидемическом сезоне 2017-2018 гг.[Электронный ресурс].- Режим доступа: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/23/stranitsa-967/v-minzdrave-rossii-sostoyalos-videselektornoe-soveschanie-s-sub-ektami-rossiyskoy-federatsii-po-voprosam-organizatsii-v-epidemicheskoy-sezone-2017-2018-gg> (дата обращения: 09.10.2018).

33. Вериги, Я. И. Особенности повреждения эндотелия у больных бронхиальной астмой в сочетании с ишемической болезнью сердца / Я. И. Вериги, И. В. Демко, М. М. Петрова [и др.] // Пульмонология. - 2017. - Т. 27, № 4. - С. 490-495.

34. Верткин, А. Л. Коморбидность / А. Л. Верткин, М. А. Румянцев, А. С. Скотников [и др.] // *Consilium medicum*. - 2018. - № 2. - С. 10-14.
35. Верткин, А. Л. Коморбидность при ХОБЛ: роль хронического системного воспаления / А. Л. Верткин, А. С. Скотников, Е. Ю. Тихоновская [и др.] // *Русский мед. жури. Медицинское обозрение*. - 2018. - № 11. - С. 811817.
36. Визель, А. А. Больные хронической обструктивной болезнью легких: анализ реальной клинической практики / А. А. Визель, И. Н. Салахова, И. Ю. Визель, А. Р. Вафина, Г. Р. Шакирова, Э. З. Кудрявцева // *Consilium Medicum*. - 2018. - № 03. - С. 35-39.
37. Визель, А. А. Хроническая обструктивная болезнь легких: состояние проблемы / А. А. Визель, И. Ю. Визель // *Лечащий врач*. - 2016. - № 4. - С. 7885.
38. Внутренние болезни. Кн. 5. Болезни сердечно-сосудистой системы / Е. Браунвальд, К. Дж. Иссельбахер, Р. Г. Петерсдоф [и др.]. - Москва : Медицина, 2018.
39. Волкова, Л. И. С-реактивный белок как показатель системного воспаления у больных хронической обструктивной болезнью легких [Электронный ресурс] / Л. И. Волкова, А. В. Тимофеева // *Современные проблемы науки и образования*. - 2018. - № 6. - Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=11769> (дата обращения: 04.10.2018).
40. Всемирный атлас профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и борьбы с ними / под ред. S. Mendis, P. Puska, B. Norrving. - Женева : Всемирная организация здравоохранения, 2018. - 15 с.
41. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких. Пересмотр 2008 г. / пер. с англ. под ред. А. С. Белевского. - Москва : Российское респираторное общество, 2019. - 100 с.
42. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2018 г.) / пер. с англ. под ред. А. С. Белевского. - Москва : Российское респираторное общество, 2018- 80 с.
43. Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака:

краткий обзор, 2018 г.[Электронный ресурс]. - Режим доступа:

http://www.who.int/tobacco/surveillance/survey/gats/gats_2018-rus-executive-summary-Ru.pdf (дата обращения: 04.10.2018).

44. Гноевых, В. В. Нозологические последствия табакокурения среди лиц молодого возраста / В. В. Гноевых, В. А. Семенов, А. Ю. Смирнова [и др.] Вестн. новых мед. технологий. - 2018. - Т. 15,.

45. Гурылева, М. Э. Оценка качества жизни больных с заболеваниями органов дыхания / М. Э. Гурылева, Л. В. Хузиева, А. В. Визель // Пробл. туберкулеза. - 2018. - № 5. - С. 55-61.

46. Дворецкий, Л. И. Пожилой больной ХОБЛ: стратегия и тактика бронхолитической терапии / Л. И. Дворецкий // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. - 2018. - № 4. - С. 13-16.

47. Дворецкий, Л. И. Ишемическая болезнь сердца у женщин / Л. И. Дворецкий, Н. Т. Гибрадзе, Н. А. Черкасова // Русский мед. жури. - 2018. - № 2. - С. 79-84.

48. Дворецкий, Л. И. Ключевые вопросы антибактериальной терапии обострений хронической обструктивной болезни легких / Л. И. Дворецкий // Пульмонология. - 2017. - № 4. - С. 87-96.

49. Долинина, Л. Ю. Особенности локального воспаления при хронической обструктивной болезни легких в зависимости от степени тяжести / Л.

Ю. Долинина, А. Н. Делиева, Е. О. Богданова, О. В. Галкина, И. Трофимов // Мед. иммунология. - 2018. - № 15 (2). - С. 141-146.

50. Заремба, Е. Ф. Хроническая обструктивная болезнь легких как фактор риска развития ишемической болезни сердца / Е. Ф. Заремба, М. И. Федечко // Лечебное дело. - 2017. - № 1 (35). - С. 40-43.

51. Заридзе, Д. Г. Курение - основная причина высокой смертности россиян / Д. Г. Заридзе, Р. С. Карпов, С. М. Киселева [и др.] // Вести. РАМН. - 2017. - № 9. - С. 40-45.

52. Зафираки, В. К. Коронарный атеросклероз у больных хроническими формами ишемической болезни сердца в сочетании с хронической

обструктивной болезнью легких (обзор) / В. К. Зафираки, К. В. Скалецкий, Е. Д. Космачева [и др.] // Сердце. - 2015. - № 14 (6).

53. Захарова, И. А. Влияние курения на вентиляционную функцию легких в молодом возрасте / И. А. Захарова // Клиническая медицина. - 2017 - № 3 (93). - С. 45-48.

54. Игнатова, Г. Л. Сравнительный анализ основных патофизиологических механизмов и клинико-функциональных взаимосвязей при изолированных и сочетанных формах хронического бронхита и ишемической болезни сердца : дис. ... д-ра мед. наук / Г. Л. Игнатова. - Челябинск, 2018. - 291 с.

55. Игнатова, Г. Л. Динамика клинических и функциональных нарушений дыхательной системы в зависимости от возраста и анамнеза курения / Г. Л. Игнатова, И. А. Захарова, Е. А. Александрова // Бюл. физиологии и патологии дыхания. - 2018. - Вып. 50. - С. 19-22.

56. Игнатова, Г. Л. Распространенность табакокурения как основного фактора риска формирования заболеваний легких среди лиц молодого возраста крупного промышленного города [Электронный ресурс] / Г. Л. Игнатова, И. А. Захарова, Е. В. Блинова [и др.] // Клиническая и профилактическая медицина: опыт и новые открытия : сб. материалов междунар. науч. конф. - Москва, 2017. - С. 286-291. - 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

57. Калинина, Е. П. Иммунометаболические фенотипы хронической обструктивной болезни легких у мужчин / Е. П. Калинина, Е. Г. Лобанова, М. В. Антонюк // Мед. иммунология. - 2017. - Т. 16, № 4. - С. 375-380.

58. Кардиоваскулярная профилактика 2017 [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://scardio.ru/content/Guidelines/Cardiovascular-prof-2017.pdf> (дата обращения: 08.10.2018).

Кароли, Н. А. Современные подходы к лечению хронической сердечной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких / Н. А. Кароли, А. П. Ребров // Consilium Medicum. - 2018. - №3. - С.13-22.

59. Карпов, Ю. А. Стабильная ишемическая болезнь сердца: стратегия

итактика лечения / Ю. А. Карпов, Е. В. Сорокин. - Москва : Реафарм, 2018.

60. Кваша, Е. А. Курение и сердечно-сосудистые заболевания [Электронный ресурс] / Е. А. Кваша // Украинский кардиологический журнал. - 2017. - № 6. - Режим доступа: http://www.rql.ua/cardio_j/2017/6/kvasha.htm (дата обращения: 01.06.2017).

61. Аметов А.С. Отчет о программе ВЕСНА. Эффективное лечение ожирения — путь борьбы с эпидемией DIABETUS MELLITUS // Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение. — 2013. — №2. — С. 12-16. [Ametov A.S. Otchet o programme VESNA. Effektivnoe lechenie ozhireniya-put' bor'by s epidemiey diabetes mellitus. *Endokrinologiya: Novosti. Mneniya. Obuchenie.* 2013;(2):12-16. (In Russ.)].

63. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Стратегия управления ожирением: итоги Всероссийской наблюдательной программы «ПримаВера» // Ожирение и метаболизм. — 2016. — Т. 13. — №1. — С. 36-44. [Dedov II, Mel'nichenko GA, Romantsova TI. The strategy of obesity management: the results of All-Russian observational program "Primavera." *Obesity and Metabolism.* 2016;13(1):36-44. (In Russ.)].
doi: <https://doi.org/10.14341/omet2016136-44>

64. Дедов И.И., Романцова Т.И., Шестакова М.В. Рациональный подход к терапии пациентов с СД2 и ожирением: Итоги Всероссийской наблюдательной программы «АВРОРА» // Ожирение и метаболизм. — 2018. — Т. 15. — №4. — С. 48-58. [Dedov II, Romantsova TI, Shestakova MV. Rational approach to patients treatment with type 2 diabetes and obesity: results of the All-Russian observational program «AURORA». *Obesity and Metabolism.* 2019;15(4):48-58. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet10076>

65. Демидова Т.Ю., Кишкович Ю.С. Предиабет: современное состояние проблемы и возможности коррекции // РМЖ.

- Медицинское обозрение. — 2019. — Т. 10. — №2. — С. 60-67.
[Demidova TYu, Kishkovich YuS. Prediabet: sovremennoe sostoyanie
problemy i vozmozhnosti korrektsii. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie*.
2019;10(2):60-67. (In Russ.)].
66. Shen X, Fan B, Hu X, et al. Metformin Reduces Lipotoxicity-
Induced Meta-Inflammation in β -Cells through the Activation
of GPR40-PLC-IP3 Pathway. *J Diabetes Res*. 2019;2019(4):1-16.
doi: <https://doi.org/10.1155/2019/7602427>
67. Hundal RS, Krssak M, Dufour S, et al. Mechanism
by which metformin reduces glucose production
in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2000;49(12):2063-2069.
doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.49.12.2063>
68. Zilov AV, Abdelaziz SI, AlShammary A, et al. Mechanisms
of action of metformin with special reference to cardiovascular
protection. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019;35(7):2063-2069.
doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3173>
69. Malhotra A, Hepokoski M, McCowen KC, Y-J Shyy J. ACE2,
Metformin, and COVID-19. *iScience*. 2020;23(9):101425.
doi: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101425>
70. Jian M-Y, Alexeyev MF, Wolkowicz PE, et al. Metformin-stimulated
AMPK- α 1 promotes microvascular repair in acute
lung injury. *Am J Physiol Cell Mol Physiol*. 2013;305(11):L844-L855.
doi: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00173.2013>
71. Shang F, Zhang J, Li Z, et al. Cardiovascular Protective Effect
of Metformin and Telmisartan: Reduction of PARP1 Activity via
the AMPK-PARP1 Cascade. Huang Y, ed. *PLoS One*. 2016;11(3):e0151845.
doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151845>
72. Tsaknis G, Siempos II, Kopterides P, et al. Metformin attenuates
ventilator-induced lung injury. *Crit Care*. 2012;16(4):R134.
doi: <https://doi.org/10.1186/cc11439>

73. Jo YS, Choi SM, Lee J, et al. Effect of Preadmission Metformin Use on Clinical Outcome of Acute Respiratory Distress Syndrome among Critically Ill Patients with Diabetes. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2017;80(3):296. doi: <https://doi.org/10.4046/trd.2017.80.3.296>
74. Luo P, Qiu L, Liu Y, et al. Metformin Treatment Was Associated with Decreased Mortality in COVID-19 Patients with Diabetes in a Retrospective Analysis. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;103(1):69-72. doi: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0375>
75. Malin SK, Kashyap SR. Effects of metformin on weight loss. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014;21(5):323-329. doi: <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000095>
76. Аметов А.С., Пьяных О.П., Невольникова А.О. Современные возможности управления метаболическим здоровьем у пациентов с ожирением и нарушениями углеводного обмена // Эндокринология: новости, мнения, обучение. — 2020. — Т. 9. — №1. — С. 17-26. [Ametov AS, P'yanykh OP, Nevol'nikova AO. Sovremennye vozmozhnosti upravleniya metabolicheskim zdorov'em u patsientov s ozhireniem i narusheniyami uglevodnogo obmena. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2020;9(1):17-26. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2020-9-1-17-26>
77. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the Proactive Study (Prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events): A randomised controlled trial / J.A. Dormandy [et al.] // *Lancet*. — 2005. — Vol. 366. — P. 1279–1289.
78. Sex-dependent role of glucocorticoids and androgens in the pathophysiology of human obesity / R. Pasquali [et al.] // *Int. J. Obes*. — 2008. — Vol. 32, N 12. — P. 1764–1779.
79. Sexual dimorphism in plasma leptin concentration / M.F. Saad [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1997. — Vol. 82. — P.579—584.

80. Song J. Role of Sirtuins in Linking Metabolic Syndrome with Depression./ J. Song // *Front Cell Neurosci.* –2016. — Mar 31. –Vol. 10. –P. 86.
81. Steinmetz A. Treatment of dyslipoproteinemia in the metabolic syndrome / A. Steinmetz, S. Fenselau, J. Schrezenmeir // *Exp. Clin. Endocrinol Diabetes.* – 2001. – Vol. 109, N 4. – P. 548-559.
82. Stressful life events and the metabolic syndrome: the prevalence, prediction and prevention of diabetes (PPP)-Botnia Study / A.J. Pyykkönen [et al.] // *Diabetes Care.* –2010. –Vol. 33, N 2. –P. 378-384.
83. Supraphysiological hyperinsulinemia acutely increases hypothalamic-pituitary-adrenal secretory activity in humans / B. Fruehwald-Schultes [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1999. – Vol. 84, N 9. – P. 3041–3046.
84. Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men / D.E. Laaksonen [et al.] // *Diabetes Care.* – 2004. – Vol. 27, N 5. – P. 1036-1041.
- 378
85. Testosterone for secondary prevention in men with ischaemic heart disease? / C.J. Malkin [et al.] // *Q. J. Med.* – 2003. – Vol. 96, N 7. – P. 521-529.
86. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes / D. Kapoor [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2006. – Vol. 154, N 6. – P. 899-906.
87. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts male aging study / R.K. Stellato [et al.] // *Diabetes Care.* – 2000. – Vol. 23, N 4. – P. 490–494.
88. The association between c-reactive protein levels and depression: results from the Northern Finland 1966 Birth Cohort Study / T. Liukkonen [et al.] // *Biological Psychiatry.* – 2006. – Vol. 60, N 8. – P. 825–830.

89. The association of leptin with dyslipidemia, arterial hypertension and obesity in Kyrgyz (Central Asian nation) population [Resource electronic] / E. Irrakhimov [et al.] // BMC Res Notes. – 2014. – Vol. 7, N 1. – P. 411.

90. The chronic inflammatory hypothesis for the morbidity associated with morbid obesity: implications and effects of weight loss / D.R. Cottam [et al.] // *Obes. Surg.* – 2004. – Vol. 14. – P. 589.

91. The effects of varying doses of T on insulin sensitivity, plasma lipids, apolipoproteins, and C-reactive protein in healthy young men / A.B. Singh [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 87, N 1. – P. 136-143.

92. The emergence of triglycerides as a significant independent risk factor in coronary artery disease / G. Assmann // *Eur. Heart J.* – 1998. – Vol. 19, Suppl. M. – P. 8-14.

93. The Framingham Offspring Study. Design and preliminary data / M. Feinleib [et al.] // *Preventive Medicine.* – 1975. – Vol. 4, N 4. – P. 518-525.

94. The increasing prevalence of metabolic syndrome among Finnish men and women over a decade / G. Hu [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 93, N 3. – P. 832-836.

379

95. The Metabolic Syndrome / M.A. Cornier [et al.] // *Endocr. Rev.* – 2008. – Vol. 29, N 7. – P. 777-822.

96. The metabolic syndrome / R.H. Eckel [et al.] // *Lancet.* – 2010. – Vol. 375, N 9710. – P. 181-183.

97. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men / H.M. Lakka [et al.] // *JAMA.* – 2002. – Vol. 288, N 21. – P. 2709-2716.

98. The metabolic syndrome is associated with different clinical outcome after the cardiac resynchronization therapy in patients with ischemic and non-ischemic

cardiomyopathy /B. Szepietowska [et al.] // *Cardiol. J.*– 2016 . –Apr 11. Epub ahead of print]

99. The Metabolic Syndrome, LDL Particle Size, and Atherosclerosis: The Atherosclerosis and Insulin Resistance (AIR) Study / J. Hulthe [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2000. – Vol. 20. – P. 2140-2147.

100. The Orlistat and Cardiovascular risk profile in patients with metabolic syndrome and type 2 Diabetes (ORLICARDIA) Study / T.P. Didangelos [et al.] // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2004. – Vol. 20. – P. 1393–1401.

101. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies [Resource electronic] / J. van Vliet-Ostaptchouk [et al.] // *BMC Endocrine Disorders*. – 2014. – Vol. 14, N 9. – Режимдоступа: <http://www.biomedcentral.com/1472-6823/14/9>.

102. The prevalence of the metabolic syndrome did not increase in Mexico City between 1990-1992 and 1997-1999 despite more central obesity / C. Lorenzo [et al.] // *Diabetes Care*. – 2005. – Vol. 28. – P. 2480–2485.

103. The relationship of lipoprotein lipase activity and LDL size is dependent on glucose metabolism in an elderly population: the Hoorn Study / G. Bos [et al.] // *Diabetes Care*. –2004 . –Vol. 27, N 3. –P. 796-798.

380

104. The Roles of Adipokines, Proinflammatory Cytokines, and Adipose Tissue Macrophages in Obesity-Associated Insulin Resistance in Modest Obesity and Early Metabolic Dysfunction / Y.E. Kang [et al.]// *PLoS One*. –2016. – Apr 21. –Vol.11, N 4.

105. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes / P. King [et al.] // Br. J. Clin. Pharmacol. –1999. – Vol. 48, N 5. –P. 643–648.
106. Toker S. Depression and the metabolic syndrome: gender-dependent associations / S. Toker, A. Shirom, S. Melamed // Depression and Anxiety. – 2008. – Vol. 25, N 8. – P. 661–669.
107. Trend in the prevalence of the metabolic syndrome and its impact on cardiovascular disease incidence: the San Antonio Heart Study / C. Lorenzo [et al.] // Diabetes Care. – 2006. – Vol. 29. – P. 625–630.
108. Trends in the Prevalence of Coronary Heart Disease in the U.S.: National Health and Nutrition Examination Survey, 2001-2012 / S.S. Yoon Am. J. Prev. Med.– 2016. – Apr 6. [Epub ahead of print]
109. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes / S.F. Grant [et al.] // Nat. Genet. – 2006. – Vol. 38. – P. 320–323.
110. VEGF and IL-4 gene variability and its association with the risk of coronary heart disease in north Indian population / R.C. Sobti [et al]. // Mol. Cell Biochem. – 2010. – Vol. 341, N 1-2. – P. 139-148.
111. Vermeulen A. Ageing, hormones, body composition, metabolic effects / A. Vermeulen // World J. Urol. – 2002. – Vol. 20, N 1. – P. 23-27.
112. Veronica G. Aging, metabolic syndrome and the heart / G. Veronica, R.R. Esther // Aging Dis. – 2012. – Vol. 3, N 3. – P. 269-279.
113. Walczak R. PPARadigms and PPARadoxes: expanding roles for PPAR in the control of lipid metabolism / R. Walczak, P. Tontonoz // J. Lipid Res. – 2002. – Vol. 43. – P. 177–186.
114. Cai Q., Chen F., Wang T., Luo F., Liu X., Wu Q., He Q., et al. Obesity and COVID-19 severity in a designated hospital in Shenzhen, China. Diabetes Care. 2020;43(7):1392- 1398.

115. Chen N., Zhou M., Dong X., et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507-13.
- 116.. Engin A.B., Engin E.D., Engin A. Two important contro- versial risk factors in SARS-CoV-2 infection: obesityand smoking. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2020;78:103411.
117. Fatulloyeva D. S. et al. Evaluation of the effectiveness of thrombolytic therapy in myocardial infarction in the conditions of the samarkand branch of rscemc //Euro-Asia Conferences. – 2021. – T. 1. – №. 1. – C. 177-182.
118. Ghoneim S., Butt M.U., Hamid O., Shah A., Asaad I. The incidence of COVID-19 in patients with metabolic syn- drome and non-alcoholic steatohepatitis: A population- based study. *Metabol Open.* 2020;8:100057.