

На правах рукописи



Канаева Татьяна Владимировна

**Прогнозирование развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с
перенесенным COVID-19**

3.1.18. Внутренние болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Саратов – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Кароли Нина Анатольевна

Официальные оппоненты:

Боровкова Наталья Юрьевна - доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; кафедра терапии и общей врачебной практики; исполняющий обязанности заведующего кафедрой

Загидуллин Науфаль Шамилович - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; кафедра пропедевтики внутренних болезней; заведующий кафедрой

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «__» _____ 2025 года в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.066.03 ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ имени В.И. Разумовского Минздрава России по адресу: 410012, Приволжский федеральный округ, Саратовская область, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112.

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной научной библиотеке по адресу: г. Саратов, ул. 53-й Стрелковой Дивизии, 6/9, к. 5 и на сайте (<http://science.sgmru.ru/council/21206603>) ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ имени В.И. Разумовского Минздрава России.

Автореферат разослан «__» _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук, доцент

Т.Е. Липатова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Новая коронавирусная инфекция (НКИ, COVID-19) нанесла серьезный ущерб экономике и здравоохранению всех без исключения стран. За время пандемии COVID-19 во всем мире зафиксировано около 775 миллионов подтвержденных случаев заражения вирусом Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV2), в том числе зарегистрировано около 7 миллионов летальных исходов по причине COVID-19. При этом в Российской Федерации отмечено более 24 миллионов подтвержденных случаев заражения вирусом SARS-CoV2. По показателю количества смертей от НКИ РФ находится на 4 месте в мировом рейтинге с 403 тысячами летальных исходов, а коэффициент смертности от НКИ составил 276 на 100000 населения [WHO, 2024].

Основные клинические проявления COVID-19 зависят от спектра пораженных органов и обусловлены тропностью вируса SARS-CoV2 к рецепторам ангиотензин-превращающего фермента 2 типа (АПФ2) [Wan Y. et al., 2020; Hoffmann M. et al., 2020]. АПФ2 экспрессируется на поверхности не только альвеолярных эпителиальных клеток I и II типов, но и на мембране эндотелиоцитов и кардиомиоцитов, что делает сердечно-сосудистую систему (ССС) наиболее подверженной для инвазии SARS-CoV2 [Zhang H. et al., 2020; Mason R.J. et al., 2020].

В исследованиях Böhm M. et al. (2020) и Zeng JH. et al. (2020) было отмечено, что на фоне НКИ может развиваться как острое повреждение миокарда во время инфекционного заболевания, так и хроническое повреждение ССС после выздоровления от COVID-19 [Zheng Y.Y. et al., 2020]. В условиях высокой вирусной нагрузки острое повреждение миокарда встречается у 30% больных [Wang D. et al., 2020; Zhou F. et al., 2020], миокардит – у 8-12% пациентов [Guzik T. et al., 2020], фульминантный миокардит – примерно у 7% госпитализированных [Chen C. et al., 2020], сердечная недостаточность (СН) – у 12% выживших и 52% умерших от COVID-19 [Zhou F. et al., 2020]. По мнению Vabret N. et al. (2020) гиперактивация иммунной системы при COVID-19 может приводить к развитию воспаления и/или повреждения атеросклеротической бляшки в артериях, ее разрыву и атеротромбозу, что приводит к острой ишемии миокарда [Vabret N. et al., 2020]. Наблюдения отечественных и зарубежных авторов указывают на рост числа сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и нежелательных сердечно-сосудистых событий (НССС) как во время острого периода НКИ, так и после клинического выздоровления [Арутюнов Г.П. и др., 2023; Guo T. et al., 2020; Mukkawar R.V. et al., 2024; Nalbandian A. et al., 2021]. В многонациональном, многоцентровом, проспективном исследовании ISARIC, включавшем 49479 госпитализированных с НКИ пациентов, в период нахождения в лечебном учреждении НССС диагностированы у 8829 больных (17,8%) [Reyes LF. et al., 2023]. Анализ частоты впервые выявленных заболеваний (ВВЗ) в течение 12 месяцев после госпитализации по причине COVID-19 показал, что у 18,01% пациентов регистрируется 1 и более ВВЗ, в структуре которых преобладали ССЗ – АГ (24,63%) и ИБС (8,11%) [Арутюнов Г.П. и др., 2023]. По наблюдению Fiedler L. et al. в течение 415 дней после перенесенной НКИ НССС развивались у 8,3% пациентов [Fiedler L. et al., 2023].

С первых дней распространения COVID-19 ученые по всему миру активно искали дополнительные параметры, способные спрогнозировать развитие НССС как в острой фазе заболевания, так и в период наблюдения и реабилитации после выписки из медицинского учреждения. Исследования на данную тематику немногочисленные и противоречивы, однако, в большинстве из работ в качестве прогностических маркеров авторы выделили как традиционные сердечно-сосудистые биомаркеры – высокочувствительные тропонины (всTr), креатинфосфокиназа (КФК), МВ фракция креатинфосфокиназы (КФК-МВ), Д-димер, N-терминальный промозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP), так и новые перспективные биомаркеры – стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2 (ST2) и пентраксин 3 (PT3). Определение значения данных показателей может значительно улучшить оценку состояния ССС и риска возникновения НССС на всех этапах лечения и восстановления пациентов, переживших COVID-19 [Wang D. et al., 2020; Huang C. et al., 2020; Verity R. et al., 2020; Wu J.T. et al., 2020; Guo T. et al., 2020; Del Turco S. et al., 2020; Oudit G.Y. et al., 2009; Ruan Q. et al., 2020; Shi S. et al., 2020].

Степень разработанности темы

Поискам механизмов альтерации сердца и сосудов на фоне COVID-19 было посвящено множество клинических работ и наблюдений [Liu P.P. et al., 2020; Santoso A. et al., 2021; Schaller T. et al., 2020; Shi S. et al., 2020; Tavazzi G. et al., 2020; Xiong T.Y. et al., 2020; Zheng, Y.Y. et al., 2020]. Предпосылками этих исследований послужили данные о том, что при поступлении в стационар по поводу НКИ повреждение миокарда встречалось у 15,8% больных. Также у умерших пациентов повреждение миокарда во время госпитализации было распространено значительно чаще по сравнению с выжившими (75,8% и 9,7%, соответственно, $p < 0,001$) [Shi S. et al., 2020]. По мнению одних ученых НССС развиваются в результате гиперактивации иммунной системы и цитокин-опосредованного воспаления, и нестабильности имеющейся атеросклеротической бляшки [Vabret N. et al., 2020]. Другие исследователи считают, что на фоне НКИ может происходить как острое прямое повреждение миокарда, обусловленное жизнедеятельностью вируса SARS-CoV2, так и опосредованное хроническое повреждение ССС после выздоровления от COVID-19 [Zheng, Y.Y. et al., 2020].

В ходе долгосрочных исследований за пациентами, перенесшими COVID-19, с зафиксированным повреждением миокарда по данным эндомикардиальной биопсии на этапе стационарного лечения, частота смертей от сердечно-сосудистых причин после выписки колеблется от 10% до 22%. Новые случаи госпитализации с направительным диагнозом «Острый коронарный синдром» или «СН» на постгоспитальном этапе наблюдаются в 6-8% случаев [Mitrani R.D. et al., 2020].

Несмотря на имеющиеся представления и накопившиеся данные, подтверждающие влияние НКИ на ССС, недостаточное внимание уделялось поиску предикторов наступления НССС в отдаленном периоде заболевания [Elseidy S.A. et al., 2020]. В большинстве работ изучалась прогностическая роль клинических характеристик пациентов, тяжести течения НКИ, маркеров «гиперактивации» иммунной системы в рамках «цитокинового шторма» и традиционных лабораторных сердечно-сосудистых показате-

лей в развитии НССС, тогда как диагностическая значимость перспективных биомаркеров (ST2 и PT3) изучены недостаточно, что и послужило основой для формулирования цели и задач данного исследования.

Цель исследования: прогнозирование развития сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде у пациентов с перенесенным COVID-19 без значимых сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе на основе анализа клинических, лабораторных и инструментальных данных.

Задачи исследования

1. Изучить динамику клинических, лабораторных (в том числе с оценкой концентрации традиционных и перспективных сердечно-сосудистых биомаркеров) и инструментальных показателей у пациентов с COVID-19 в различные временные периоды проспективного наблюдения: при поступлении в стационар, через 3 и 12 месяцев наблюдения.

2. Оценить взаимосвязи концентрации традиционных и перспективных сердечно-сосудистых биомаркеров между собой и с характеристиками НКИ.

3. Определить частоту развития и выявить предикторы нежелательных сердечно-сосудистых событий (острый инфаркт миокарда (ИМ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), смерть от сердечно-сосудистых причин), наступивших у пациентов в течение 1 года после перенесенного COVID-19.

4. Разработать модель прогнозирования наступления сердечно-сосудистых событий у пациентов с перенесенным COVID-19.

Научная новизна

Впервые проведено динамическое изучение изменения концентрации кардиоваскулярных биомаркеров при поступлении в стационар и через 12 месяцев после выписки у больных без значимых ССЗ, госпитализированных с COVID-19. При поступлении в стационар установлено повышение уровня выше пороговых значений для пентраксина 3 у 108 (96,4%), для ST2 у 51 (45,5%) и Д-димера у 65 (58%) больных. Не отмечено повышения концентрации КФК, КФК-МВ, вчТгТ, вчТгI, NT-proBNP в день поступления. Через год после выписки у 8 (7,1%) пациентов уровень пентраксина 3 был выше 2 нг/мл, а у 18 (16,7%) человек уровень ST2 превысил 35 нг/мл.

Впервые выявлено, что концентрации пентраксина 3 коррелируют с такими клиническими параметрами больных, как наличие ожирения, тяжесть течения НКИ и тяжесть состояния при поступлении (выраженность одышки, слабости, наличие тахипноэ, SpO₂ в покое, наличие десатурации при физической нагрузке), объем поражения легких по данным компьютерной томографии (КТ), выраженность воспалительной реакции (уровни интерлейкина-6 (ИЛ-6), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), ферритина). Не установлено значимых корреляционных взаимосвязей между значением ST2 и изученными клинико-лабораторными показателями пациентов.

Впервые доказано, что шанс развития НССС повышался на 16,2% при индексе массы тела (ИМТ)>26,5 кг/м², на 24,1% при увеличении ST2>48 нг/мл, на 16,3% при значении пентраксина 3>9,6 нг/мл и на 40,5% при концентрации Д-димера>0,65 мкг/мл.

У 13 (68,4%) из 19 больных с повышенными концентрациями сердечно-сосудистых биомаркеров в дальнейшем развились НССС (ОШ 27,6 [95% ДИ 7,01-48,63]; $\chi^2=24,82$, $p<0,001$).

Впервые создана мультифакторная математическая модель оценки риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных, госпитализированных в COVID-госпиталь, на основании оценки уровней кардиоваскулярных биомаркеров в крови.

Теоретическая и практическая значимость работы

На современном методическом уровне представлена клиническая, лабораторная и инструментальная характеристика больных, госпитализированных с НКИ, в течение 1 года с момента выписки из стационара.

Проведено многомесячное наблюдение за пациентами, перенесшими COVID-19. Выявлены факторы, ассоциированные с большей вероятностью наступления НССС в постковидном периоде. Впервые дана комплексная оценка ценности сердечно-сосудистых биомаркеров в возможности прогнозирования наступления НССС у наблюдаемых, перенесших COVID-19.

Разработанные логистические модели для прогнозирования развития НССС могут быть использованы в практическом здравоохранении на стационарном и амбулаторном этапах оказания медицинской помощи больным с новой коронавирусной инфекцией.

Результаты, полученные при проведении диссертационного исследования, используются в проведении практических занятий у студентов 5-го и 6-го курсов ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России. Материалы и результаты диссертационного исследования были внедрены в работу кардиологического и терапевтического отделений Университетской клинической больницы №1 имени С.Р. Миротворцева города Саратова.

Получены свидетельства о государственной регистрации базы данных («База данных пациентов, госпитализированных с новой коронавирусной инфекцией» № 2024621702) и о государственной регистрации программы для ЭВМ («Программа прогнозирования наступления нежелательных сердечно-сосудистых событий у пациентов с новой коронавирусной инфекцией в течение 365 дней после выписки из стационара» № 2024669242).

Методология и методы диссертационного исследования

Теоретической основой данного диссертационного исследования стало изучение трудов отечественных и зарубежных авторов, посвященных влиянию COVID-19 на ССС. Проведен критический анализ имеющихся данных с последующей формулировкой цели и задач исследования.

В первичный скрининг включено 188 пациентов с НКИ, госпитализированных в стационар для лечения. Объектом исследования стали 112 пациентов со средне-тяжелым и тяжелым течением COVID-19, соответствующих критериям включения и не имевших критериев невключения. Все участники исследования проходили стандартное клинко-лабораторное и инструментальное обследование, регламентированное временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Дополнительно каждому из пациентов производился

забор крови для определения уровня вчТг, КФК, КФК-МВ, Д-димера, NT-proBNP, ST2 и пентраксина 3. Также, пациенты выполняли нагрузочные функциональные тесты и заполняли опросники HADS и SF-36.

Полученные данные были систематизированы и обработаны с использованием методов описательной статистики, параметрических и непараметрических методов, корреляционного и логистического регрессионного анализов.

Положения, выносимые на защиту

1. При поступлении в стационар большинство пациентов имели интоксикационные и/или респираторные жалобы, у 40,2% больных выявлялись критерии «цитокинового шторма», у трети пациентов наблюдалось ограничение физической активности. Нормализация уровня СРБ и восстановление функционального статуса происходила к 3 месяцу после выписки. Однако через 3 месяца наблюдения у 63,9% обследуемых имелись жалобы, объясняемые пост-COVID-19-синдромом, сохраняющиеся у 10,2% больных через год.

2. У пациентов без значимых сердечно-сосудистых заболеваний, госпитализированных с COVID-19, не выявлено повышения «традиционных» сердечно-сосудистых биомаркеров. Установлено повышение концентрации выше установленных пороговых значений для пентраксина 3 у 108 (96,4%), для ST2 у 51 (45,5%) пациентов, для Д-димера у 65 (58%) пациентов. Ни у одного из этих больных не отмечалось клинических и инструментальных признаков значимого поражения сердечно-сосудистой системы за время нахождения в стационаре. Через 12 месяцев после выписки из стационара выявлено достоверное снижение медианы значений пентраксина 3 и ST2.

3. Высокие уровни кардиоваскулярных биомаркеров пентраксина 3, ST2 и Д-димера имеют прогностическую значимость в оценке развития НССС через 1 год после госпитализации у пациентов с COVID-19. Построенные по результатам логистической регрессии модели позволяют прогнозировать развитие НССС в течение 1 года после перенесенного COVID-19, основываясь на концентрациях пентраксина 3 > 9,6 нг/мл, ST2 > 48 нг/мл и Д-димера > 0,65 мкг/мл. Математическая модель, разработанная на основе полибиомаркерных подходов, обладает хорошей чувствительностью (85,7%), высокой специфичностью (99,0%) и имеет высокую прогностическую точность, равную 90,5%.

Степень достоверности работы и апробация результатов исследования

Достоверность результатов, полученных в ходе диссертационного исследования, обеспечена репрезентативностью выборки группы участников, а также использованием современных методов и методик, которые полностью соответствуют поставленным задачам. Выводы, сделанные в работе, обоснованы и логически вытекают из результатов проведенных исследований.

Результаты диссертационного исследования представлены в виде 24 печатных работ, из них 7 статей в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, 2 публикации в журналах, индексируемых международными базами данных Scopus / Web of Science.

Основные результаты исследования были представлены на XI Всероссийской неделе науки с международным участием, посвященной Всемирной неделе иммунизации (Саратов, 26-29 апреля 2022 г.), IV Съезде терапевтов Дальневосточного федерального округа (Владивосток, 9-10 июня 2022 г.), LXXI Всероссийской образовательной интернет сессии для врачей (Москва, 6 сентября 2022 г.), Евразийском конгрессе внутренней медицины 2022 (Москва, 26–28 октября 2022 г.), Международном медицинском форуме «Вузовская наука. Инновации» (Москва, 8-9 февраля 2023 г.), XXXIII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 10-13 октября 2023 г.), V Межрегиональной научно-практической онлайн-конференции «Кардиология: традиции и инновации», посвященная памяти профессора П.Я. Довгалевского» (Саратов, 30 ноября 2023 г.), Всероссийской научной школе «Медицина молодая» (Москва, 3-7 декабря 2023 г.), I Всероссийской Ассамблее с международным участием «Респираторная медицина» (Рязань, 22-24 апреля 2024 г.), XIII Всероссийской неделе науки с международным участием, Week of Russian science (WeRuS-2024), посвященной национальному дню донора (Саратов, 16-19 апреля 2024 г.), VII Форуме «Мультидисциплинарный больной», Конференции молодых терапевтов (Екатеринбург, 23-24 мая 2024 г.).

Апробация результатов работы состоялась на совместном заседании кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, кафедры факультетской терапии лечебного факультета, кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России (выписка из протокола №5 от «13» декабря 2024 г.).

Личный вклад автора

Автором самостоятельно сформулированы цель и задачи исследования, изучена научная литература по теме диссертации, разработан дизайн исследования, проведено клиническое и лабораторное обследование пациентов, выполнены статистическая обработка и анализ полученных данных, оформлены результаты исследования, написаны научные публикации, диссертационная работа, автореферат.

Объем и структура диссертации

Диссертационное исследование представлено в виде рукописи и изложено на 174 страницах машинописного текста, иллюстрировано 27 таблицами, 18 рисунками. Работа включает в себя следующие разделы: введение, обзор современной литературы по тематике исследования, описание методов исследования, главы, посвященные результатам собственных исследований, заключение, а также выводы, практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы. Список литературы состоит из 234 источников, включая 21 на русском языке и 213 на английском языке.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Проведение диссертационного исследования одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России (протокол №03 от 09.11.2021 года). В соответствии с поставленными целью и задачами в скрининг последовательно включены 188 больных в период с сентября 2021 года по февраль 2022

года. Впоследствии по различным причинам из исследования исключены 76 пациентов. В группу для дальнейшего анализа вошли 112 участников с подтвержденным диагнозом COVID-19, соответствующие критериям включения.

К критериям включения относились случаи госпитализации с подтвержденным диагнозом COVID-19, поражение легких при поступлении 1-4 степени, согласие больного на участие в исследовании, возраст 40-70 лет. Критериями невключения являлись любые сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе (кроме артериальной гипертензии (АГ) 1 степени), сахарный диабет 1 и 2 типа, сердечная недостаточность I-IV ФК по NYHA, хронические заболевания в стадии обострения, онкологический анамнез, признаки острой дыхательной недостаточности при поступлении, необходимость в ИВЛ при поступлении, признаки бактериальной инфекции любого генеза, беременность, ранний послеродовой период, период лактации, смерть пациента за время пребывания в стационаре, развитие сердечно-сосудистых событий за период госпитализации.

Процедура обследования пациентов, принявших участие в исследовании, включала сбор жалоб, регистрацию артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), насыщения гемоглобина крови кислородом (SpO_2), основных антропометрических данных (измерение роста и массы тела с расчетом ИМТ по формуле Кетле), а также заполнение опросников (опросник по оценке госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), опросник SF-36 «Оценка качества жизни»). В день госпитализации выполнялись общий анализ крови (ОАК) с лейкоцитарной формулой и развернутый биохимический анализ крови, коагулограмма, КТ органов грудной клетки, ЭКГ. На 2-3 сутки проводились функциональные (тест с 6-ти минутной ходьбой (6МТ), 1-минутный тест «Сесть и встать» (1МТ)) тесты. Во время визита 1 также определялись уровни сердечно-сосудистых сывороточных биомаркеров (ST2, NT-proBNP, пентраксина 3, Д-димера, КФК, КФК-МВ, вчТгТ и вчТгI).

Наблюдение за пациентами, перенесшими COVID-19, осуществлялось на протяжении 366 [365; 380] дней после выписки из стационара (визит 2 – через 3 месяца, визит 3 - через 12 месяцев). За это время производилась оценка изменения клинических, лабораторных, инструментальных и функциональных показателей, регистрация развившихся у пациентов НССС. Под НССС понималось наступление первичной конечной точки – серьезных нежелательных явлений со стороны сердца и головного мозга (которые включали в себя смерть от сердечно-сосудистой причины, развитие инфаркта миокарда или инсульта, тромбоэмболии легочной артерии).

Статистическая обработка осуществлялась при помощи программ STATISTICA 8.0, StatTech v. 4.6.3 (ООО "Статтех", Россия) и MedCalc 8.2.0.3. Для показателей с ненормальным распределением указывали медиану, верхний и нижний квартили (Me [Q1; Q3]), статистическая значимость различий определялась с помощью U-критерия Манна-Уитни и рангового дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса. Критическое значение уровня значимости (p) определяли как $p < 0,05$. Статистическую значимость различий качественных признаков определяли с помощью критерия χ^2 Пирсона. Направление и тесноту корреляционной связи оценивали с помощью коэффициента корреляции Кенделла. Прогностическая модель, характеризующая зависимость бинарной переменной от пре-

дикторов, разрабатывалась с помощью метода логистической регрессии. Для оценки прогностической значимости количественных признаков применялся ROC-анализ с оценкой чувствительности, специфичности и диагностической точности. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось требованием максимальной специфичности модели. Для оценки эффективности использования сочетания биомаркеров в развитии НССС строились кривые выживания по методу Каплана–Мейера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая, лабораторная, инструментальная и функциональная характеристика пациентов, госпитализированных с COVID-19

Пациенты, включенные в исследование, имели средний возраст 58,0 [48,5; 63,5] лет, немного чаще представлены женщинами (57,1%), имели преимущественно среднетяжелое течение НКИ (68,8%) и 1-2 стадию поражения легких по данным КТ ОГК. Больные госпитализированы на 7 [5,5; 10,0] сутки от появления первых клинических симптомов COVID-19. Длительность госпитализации составила 10,0 [8,0; 14,0] дней.

Среди модифицируемых факторов риска ССЗ курение отмечалось у 24 пациентов (21 мужчина в возрасте от 41 года до 69 лет и 3 женщины в возрасте от 46 лет до 63 лет). Избыточная масса тела встречалась у 30 (26,8%) пациентов (16 женщин и 14 мужчин), ожирение 1 степени – у 7 (6,3%) больных (5 женщин и 2 мужчин), ожирение 2 степени – у 4 (3,6%) госпитализированных (2 женщин и 2 мужчин), ожирение 3 степени не зафиксировано. Артериальная гипертензия 1 степени выявлена у 19 (17%) обследованных.

Если на момент поступления в специализированный стационар большинство пациентов жаловались на респираторные (86 (76,7%) больных) и интоксикационные (112 (100%) человек) симптомы, то на визите 2 наиболее часто встречались одышка (у 24 (22,2%) пациентов), сухой кашель (у 12 (11,1%) больных) и общая слабость (у 10 (9,3%) обследуемых) (Таблица 1).

Таблица 1 – Наиболее частые жалобы пациентов с COVID-19 в день госпитализации, через 3 и 12 месяцев наблюдения

Жалобы	Исходно (n=108)	Визит 2 (n=108)	Визит 3 (n=108)	Критерий χ^2 - Фридмана
Слабость/недомогание, n (%)	77 (68,8)	10 (9,3)*	5 (4,6)** #	62,8
Сухой кашель, n (%)	66 (58,9)	12 (11,1%)**	4 (3,7)** #	51,3
Чувство нехватки воздуха (одышка), n (%)	57 (50,9)	24 (22,2)**	1 (0,9)** ##	45,9
Сердцебиение, n (%)	38 (33,9)	5 (4,6)**	0 (0)** #	72,6
Кашель с отделением мокроты, n (%)	36 (32,1)	0 (0)**	0 (0)**	76,1
Першение/боль в горле, n (%)	28 (25)	0 (0)**	0 (0)**	65,2
Нарушения сна, n (%)	21 (18,8)	8 (7,4)**	1 (0,9)** ##	18,6
Насморк, n (%)	15 (13,4)	0 (0)**	0 (0)**	42,6
Аносмия, n (%)	18 (16,1)	3 (2,8)**	0 (0)** #	29,4

Примечание: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,001$ - достоверность различий с визитом 1; # - $p < 0,05$, ## - $p < 0,001$ - достоверность различий с визитом 2.

Через 3 месяца появляются не встречавшиеся в острый период COVID-19 жалобы на перебои в работе сердца, выпадение волос, снижение памяти. Симптомы, которые не могли быть объяснены другими заболеваниями и состояниями кроме перенесенной НКИ, отмечены у 69 (63,9%) обследуемых, из них у каждого третьего больного было сочетание нескольких жалоб. Отсутствовали жалобы у 39 (36,1%) пациентов. Через 12 месяцев жалобы отсутствовали у 91 (84,3%) пациента. У 11 (10,2%) опрошенных сохранился как минимум один симптом (преимущественно, слабость).

Исходно в ОАК лейкопения (значение лейкоцитов менее $4 \times 10^9/\text{л}$) отмечалась у 14 (12,5%) пациентов, лейкоцитоз (значение лейкоцитов более $9 \times 10^9/\text{л}$) – у 18 (16,1%) больных, лимфопения (значение лимфоцитов менее 18%) – у 50 (44,6%) пациентов, анемия наблюдалась у 3 женщин (4,7%), тромбоцитопения (значение тромбоцитов менее $150 \times 10^9/\text{л}$) – у 20 (17,9%) больных, ускоренное СОЭ наблюдалось у 61 (94,6%) пациентов.

При анализе динамики лабораторных показателей в течение года после перенесенной НКИ отмечалось постепенное снижение уровней нейтрофилов, эритроцитов, гемоглобина и повышение значения лимфоцитов, моноцитов, тромбоцитов. Через 3 месяца лейкоцитоз без других признаков бактериальной инфекции сохранился у 6 (5,4%) пациентов, у всех из них повышение уровня лейкоцитов наблюдалось и на стационарном этапе. Через 12 месяцев лейкоцитоз отмечен у 3 наблюдаемых (2 из которых перенесли инфекцию верхних дыхательных путей, у 1 пациента за несколько дней до визита была диагностирована инфекция мочеполовых путей). Лимфопения на визите 2 обнаружена у 12 (10,7%) больных, на визите 3 – не выявлена ни у одного из пациентов. Через 3 месяца тромбоцитопения выявлена у 1 (0,9%) больного, анемия легкой степени тяжести у 3 (4,7%) женщин. Ускорение СОЭ отмечено у 16 (14,8%) пациентов. Через 12 месяцев тромбоцитопении и анемии не наблюдалось, а ускорение СОЭ выявлено у 2 больных. При поступлении у 107 (95,5%) больных отмечалось повышение уровня СРБ: от 5,1 мг/л до 10 мг/л – у 7 (6,3%), от 11 до 50 мг/л – у 42 (37,5%) наблюдаемых, от 51 до 100 мг/л – у 32 (28,6%) и более 100 мг/л – у 26 (23,2%) пациентов. При динамическом наблюдении в течение года отмечалось достоверное постепенное снижение СРБ к 3 месяцу (0 [0; 0] мг/л, $p=0,000$) и 12 месяцу (0 [0; 0,5] мг/л, $p=0,000$). Через 12 месяцев уровень СРБ выше нормы (от 5,1 мг/л до 10 мг/л) выявлен у 3 обследуемых (2,7%).

Значение ИЛ-6 выше нормы (>7 пг/мл) зафиксировано у 49 (43,8%) пациентов, из них у 5 больных уровень ИЛ-6 превышал 100 пг/мл. Уровень ферритина >500 нг/мл отмечен у 38 (33,9%) пациентов. Клинико-лабораторные параметры 45 (40,2%) больных на момент госпитализации подходили под критерии «цитокинового шторма».

Особый интерес в рамках нашего исследования представлял анализ уровня сердечно-сосудистых биомаркеров, медианы значений которых отражены в Таблице 2. При поступлении уровень РТЗ более 2 нг/мл выявлен у 108 (96,4%) пациентов. Повышение ST2 более 35 нг/мл зафиксировано у 51 (45,5%) госпитализированного. Уровень Д-димера больше 0,5 мкг/мл зафиксирован у 65 (58%) больных. Не отмечено повышения концентрации КФК, КФК-МВ, вчТгТ, вчТгI, NT-proBNP выше референсных значений в день поступления. При анализе динамики концентрации новых сердечно-сосудистых

биомаркеров (РТЗ и ST2) через 12 месяцев после выписки из стационара выявлено достоверное снижение медианы значений для обоих показателей по сравнению с их госпитальными уровнями. У 8 (7,1%) пациентов сохранилось значение РТЗ>2 нг/мл. Уровень ST2 более 35 нг/мл выявлен у 18 (16,7%) наблюдаемых.

Таблица 2 - Концентрация сердечно-сосудистых биомаркеров у пациентов, госпитализированных с COVID-19 (Ме [Q25; Q75])

Биомаркер	Пациенты (n=112)
Д-димер, мкг/мл	0,61 [0,41; 1,0]
КФК, Ед/л	61 [57; 69]
КФК-МВ, Ед/л	12 [9; 15]
вчТгТ, нг/мл	3,5 [2; 5]
вчТгI, нг/мл	6 [4; 8,5]
ST2, нг/мл.	34 [29,4; 42]
NT-proBNP, пг/мл	7,3 [4,2; 12,6]
Пентраксин 3, нг/мл	5,7 [3,7; 8,0]

У больных со значением ST2>35 нг/мл чаще выявлялась избыточная масса тела и ожирение 1 степени, отмечались большие значения воспалительных показателей (ЛДГ), маркеров поражения сердечно-сосудистой системы (вчТгТ, РТЗ) и АсТ, выраженная тревога согласно опроснику HADS, чаще требовался перевод на НИВЛ и ИВЛ ($p<0,05$ для всех показателей).

Госпитализированные с уровнем РТЗ>2 нг/мл были достоверно старше, имели больший ИМТ, у них были выше показатели ЧДД и ниже исходная SpO₂, отмечалась более выраженная воспалительная реакция, о чем свидетельствует высокий уровень СРБ и ЛДГ, большая концентрация Д-димера.

Больные со значением Д-димера>0,5 мкг/мл чаще предъявляли жалобы на одышку и слабость, имели большую длительность НКИ до госпитализации. У этих пациентов чаще отмечалась отрицательная динамика по КТ ОГК, было выраженное системное воспаление.

У 19 (17%) из 112 пациентов уровень трех маркеров (ST2, РТЗ и Д-димера) был выше верхнего референсного значения.

При поступлении в стационар у 13 (11,6%) наблюдаемых выявлялись признаки ишемии миокарда, которые нивелировались к 3 и 12 месяцам наблюдения ($p<0,001$). Ни у одного из этих пациентов не было выявлено повышения концентрации маркеров некроза миокарда (КФК, КФК-МВ, вчТгТ, вчТгI) выше нормы в день госпитализации. При поступлении у 6 из 13 больных ($p>0,05$) отмечалось значение ST2>35 нг/мл, у 12 пациентов концентрация РТЗ превышала 2 нг/мл ($p<0,001$), у 8 госпитализированных уровень Д-димера был больше 0,5 мкг/мл ($p>0,05$).

Корреляционные взаимосвязи концентраций сердечно-сосудистых биомаркеров и различных клинико-лабораторных и функциональных характеристик пациентов

Традиционные сердечно-сосудистые биомаркеры (высокочувствительные тропонины, NT-proBNP) не связаны с особенностями течения COVID-19. Установлены взаи-

мосвязи вчТгТ и вчТгI с ЛДГ ($\tau=0,343$ и $\tau=0,302$ соответственно, $p<0,001$), а NT-proBNP с возрастом пациентов ($\tau=0,301$, $p<0,001$).

Концентрация Д-димера умеренно коррелировала с максимальным объемом поражения легких по данным КТ за время стационарного лечения ($\tau=0,304$, $p<0,001$).

Из «новых» биомаркеров установлены взаимосвязи РТЗ с такими клиническими параметрами больных, как наличие ожирения, тяжесть течения НКИ и тяжесть состояния при поступлении (выраженность одышки, слабости, наличие тахипноэ, SpO₂ в покое, наличие десатурации при физической нагрузке). Значение РТЗ коррелирует с объемом поражения легких по данным КТ ОГК, выраженностью воспалительной реакции (ИЛ-6, ЛДГ, ферритин), снижением толерантности к физической нагрузке (пройденное расстояние, количество выполненных повторов, исходная SpO₂, Δ SpO₂, выраженность одышки по шкале Борга). Обращает на себя внимание наличие взаимосвязей между уровнем РТЗ и максимальной степенью поражения легких по данным КТ в процессе госпитализации ($\tau=0,554$, $p<0,001$), максимальным уровнем СРБ ($\tau=0,333$, $p<0,001$), что, вероятно, также свидетельствует о взаимосвязи тяжести COVID-19 и повышением значения данного биомаркера.

Не установлено значимых корреляционных взаимосвязей между уровнем ST2 и изученными клинико-лабораторными показателями, за исключением ассоциации уровня ST2>35 нг/мл с инверсией зубца Т на ЭКГ в день поступления ($\tau=0,328$, $p<0,001$). Отсутствие значимых по силе и достоверности корреляций уровня ST2 с клиническими, лабораторными, функциональными характеристиками пациентов может указывать на то, что ST2 является самостоятельным и независимым биомаркером, для понимания роли которого в клинической практике и определения диагностической или прогностической ценности стоит проводить дальнейшие научные исследования.

Необходимо отметить, что уровни традиционных биомаркеров взаимосвязаны между собой: так, увеличение уровня вчТгТ сопровождается повышением значения КФК, КФК-МВ (Таблица 3). Из «новых» биомаркеров только РТЗ продемонстрировал взаимосвязи с КФК, КФК-МВ и Д-Димером.

Таблица 3 - Взаимосвязи концентрации сердечно-сосудистых биомаркеров

Параметры	Характеристика корреляционной связи	
	τ	р-значение
РТЗ – КФК	0,427	0,000
РТЗ – КФК МВ	0,417	0,000
РТЗ – Д-Димер	0,301	0,001
КФК-МВ – вчТгТ	0,415	0,000
КФК – вчТгТ	0,403	0,000
КФК-МВ – КФК	0,700	0,000

Примечание: приведен коэффициент корреляции Кендалла.

Оценка развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших COVID-19, при длительном наблюдении

За период 1-годового наблюдения первичные точки исследования (НССС) зарегистрированы у 14 (12,5%) пациентов, в том числе зафиксировано 4 (3,6%) летальных исхода от сердечно-сосудистых причин.

Проанализировав структуру НССС, оказалось, что с наибольшей частотой (42,9% от всех НССС) острые сердечно-сосудистые катастрофы развивались в течение первых 3 месяцев после выписки из стационара – у 5 пациентов развился ИМ (35,7%), в 1 случае – ТЭЛА (7,1%). В промежутке 3-6 месяцев зафиксировано ещё 6 случаев (42,9%) НССС – у 3 больных зарегистрирован ИМ (21,4%), у 2 наблюдаемых – ОНМК (14,3%), в 1 случае – ТЭЛА (7,1%). В течение 6-12 месяцев отмечен ещё 1 случай ТЭЛА (7,1%) и ОНМК (7,1%).

Для определения статистически значимых различий клинико-лабораторных и функциональных показателей в отношении развития НССС, пациенты были разделены на 2 группы: группа 0 – без развития первичных конечных точек при долгосрочном наблюдении; группа 1 – с развитием первичных конечных точек при долгосрочном наблюдении (Таблицы 4, 5).

Таблица 4 - Данные пациентов с COVID-19 в зависимости от развития конечных точек исследования (Me [Q25; Q75])

Параметр	Группа 0, n=98 (87,5%)	Группа 1, n=14 (12,5%)	Значение p
ИМТ, кг/м ²	24,9 [22,9; 29,0]	28,8 [25,0; 36,3]	0,018
Курение, n (%)	16 (16,3)	8 (57,1)	0,005
АГ до госпитализации:			
Нет, n (%)	85 (86,7)	8 (57,1)	0,018
1 степень, n (%)	13 (13,3)	6 (42,9)	0,030
Длительность COVID-19 до госпитализации, дни	7 [5; 9]	8 [7; 10]	0,030
Длительность госпитализации, дни	10 [8; 14]	14 [10; 20]	0,005
КТ-прогрессирование, n (%)	24 (24,5)	8 (57,1)	0,011
НИВЛ, n (%)	9 (9,2)	1 (7,1)	0,010
ИВЛ, n (%)	3 (3,1)	0 (0)	0,010
HADS (тревога), баллы	4 [3; 5]	6 [5; 7]	0,000
HADS (депрессия), баллы	4 [3; 5]	5 [5; 7]	0,003
SF-36 (физический компонент), баллы	76 [70; 82]	70 [64; 74]	0,024
SF-36 (психологический компонент), баллы	79 [73; 82]	71 [68; 76]	0,001

Приведенные данные в Таблице 4 демонстрируют, что пациенты, у которых в течение года наблюдения развились НССС, имели больший ИМТ, чаще имели анамнез курения, АГ 1 степени, позднее обращались за медицинской помощью с момента появления первых клинических симптомов COVID-19, дольше находились на стационарном этапе лечения, имели подавленное психологическое состояние и недостаточный

функциональный статус. У этих пациентов чаще отмечалось прогрессирующее поражение легочной ткани по данным КТ ОГК.

Обращает на себя внимание, что не установлено значимого влияния исходной тяжести НКИ, объема поражения легочной ткани по данным КТ ОГК, гипоксемии на развитие НССС в отдаленном периоде.

По результатам тестов с нагрузкой, пациенты групп 1 имели меньшее пройденное расстояние ($p < 0,001$) и меньшее количество выполненных повторов ($p = 0,001$), большую выраженную десатурацию ($p < 0,001$), большую выраженность исходной ($p < 0,05$) и конечной одышки ($p < 0,05$).

У больных с развившимися НССС были достоверно более высокие концентрации ИЛ-6, ЛДГ, выраженнее проявления дислипидемии, ниже уровень витамина Д, чем у пациентов без НССС в отдаленном периоде (Таблица 5).

Таблица 5 - Лабораторные данные пациентов с COVID-19 в зависимости от развития конечных точек исследования (Ме [Q25; Q75])

Параметр	Группа 0, n=98 (87,5%)	Группа 1, n=14 (12,5%)	Значение p
Нейтрофилы (с), %	74 [66; 80]	79 [73; 86]	0,035
СОЭ, мм/ч	26 [18; 33]	35 [32; 39]	0,030
АсТ, ед/л	33,5 [25; 52]	52 [42; 66]	0,013
Общий холестерин, ммоль/л	4,1 [3,5; 4,8]	5,2 [4,2; 5,8]	0,014
ХСнеЛПВП, ммоль/л	3,3 [2,7; 4,0]	4,2 [3,5; 5,0]	0,012
Глюкоза макс., ммоль/л	6,2 [5,7; 8,3]	9,8 [6,7; 11,8]	0,004
Глюкоза выписки, ммоль/л	4,9 [4,4; 5,2]	5,9 [5,1; 6,2]	0,001
Хлор, ммоль/л	99 [98; 102]	102 [101; 103]	0,008
Витамин Д, нг/мл	35 [31; 38]	30 [24; 35]	0,017
Интерлейкин-6, пг/мл	2,9 [0,6; 29,1]	15,9 [7,8; 58,5]	0,017
ЛДГ, ед/л	175 [170; 180]	210 [195; 210]	0,000

Из исследуемых сердечно-сосудистых биомаркеров различия выявлены как по уровню традиционных (всТгТ, КФК, КФК-МВ, Д-димер), так и «новых» биомаркеров (ST2, РТ3) (Таблица 6). Уровни NT-proBNP и всТгТ достоверно не различались между группами. Необходимо отметить, что у 13 (68,4%) из 19 больных с повышенными концентрациями всех трех «новых» сердечно-сосудистых биомаркеров (ST2, РТ3, Д-димера) в дальнейшем развились НССС.

На следующем этапе проведен непараметрический корреляционный анализ, позволивший выявить наличие и силу взаимосвязи между отдельными клинико-лабораторными характеристиками пациентов и наступлением НССС.

В корреляционный анализ были включены исходные показатели пациентов – 42 клинических, 52 лабораторных и 16 функциональных параметров. Ниже приведены данные только для тех характеристик, для которых с развитием НССС установлены значимые корреляционные взаимосвязи ($p < 0,05$) при значении коэффициента корреляции $\tau > 0,3$. Полученные данные свидетельствуют о том, что сердечно-сосудистые биомарке-

ры (РТЗ и ST2) взаимосвязаны с развитием НССС у пациентов, перенесших COVID-19. Традиционные биомаркеры, за исключением КФК-МВ и Д-димера, не продемонстрировали такой связи.

Таблица 6 - Данные сердечно-сосудистых биомаркеров у пациентов с COVID-19 в зависимости от развития конечных точек исследования (Me [Q25; Q75])

Параметр	Группа 0, n=98 (87,5%)	Группа 1, n=14 (12,5%)	Значение p
КФК, ед/л	60 [57; 66]	71 [68; 83]	0,000
КФК-МВ, ед/л	11 [9; 14]	23 [15; 33]	0,000
вчТгТ, нг/мл	3 [2; 5]	6 [4; 6]	0,003
вчТгI, нг/мл	6 [4; 8]	7 [5; 12]	0,150
ST2 исх., нг/мл	33,3 [28,5; 38]	64 [55; 84,3]	0,000
ST2 через 1 год, нг/мл	26,8 [24,5; 30,2]	50,5 [44,7; 62,8]	0,000
ST2>35 нг/мл через 1 год, n (%)	10 (10,2)	10 (71,4)	0,000
NT-proBNP, пг/мл	7,3 [4,3; 13,2]	5,0 [3,2; 7,4]	0,106
РТЗ исх., нг/мл	5,0 [3,5; 6,7]	16,1 [10,7; 29,3]	0,000
РТЗ через 1 год, нг/мл	0,8 [0,4; 1,2]	2,3 [1,4; 2,9]	0,000
РТЗ>2 нг/мл через 1 год, n (%)	4 (4,1)	5 (35,7)	0,000
Д-димер, мкг/мл	0,56 [0,38; 0,92]	1,2 [0,8; 1,9]	0,001

Для оценки прогностической ценности клинических, лабораторных и функциональных характеристик в возникновении неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших COVID-19, использовался метод логистической регрессии. В модели логистического регрессионного анализа в качестве зависимой переменной выступал факт развития НССС. В качестве независимой переменной в логистическую регрессию включались параметры со значением коэффициента корреляции $\tau > 0,3$ при $p < 0,05$ и устанавливалось влияние отдельных и сочетания факторов на развитие НССС у пациентов, перенесших COVID-19, при длительном наблюдении. Результаты однофакторного и многофакторного анализов с наиболее сильными предикторами приведены в Таблице 7.

Таблица 7 - Анализ ассоциации клинических, лабораторных и функциональных характеристик и развития НССС

Предикторы	Однофакторный логистический регрессионный анализ			Многофакторный логистический регрессионный анализ		
	ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ	p
ИМТ>26,5 кг/м ²	1,144	1,029- 1,273	0,012	1,162	1,017-1,327	0,025
РТЗ>9,6 нг/мл	1,257	1,133-1,394	0,000	1,163	1,003-1,555	0,000
ST2>48 нг/мл	1,233	1,107-1,373	0,000	1,241	1,060-1,452	0,000
Д-димер>0,65 мкг/мл	1,744	1,092-2,786	0,009	1,409	1,400-4,053	0,049
Константа						p<0,05

Оптимальная точка отсечения достоверных количественных предикторов развития НССС определена в процессе ROC-анализа (Таблица 8, Рисунок 1).

Таблица 8 – Чувствительность и специфичность точек отсечения количественных предикторов (ROC-анализ)

Фактор	Точка отсечения	Sn, %	Sp, %	AUC	p
ИМТ, кг/м ²	26,5	57,1	65,3	0,695 ± 0,082	0,019
PT3, нг/мл	9,6	99,0	90,8	0,964±0,035	0,000
ST2, нг/мл	48	85,7	92,9	0,948±0,042	0,000
Д-димер, мкг/мл	0,65	92,9	60,2	0,787±0,075	0,049

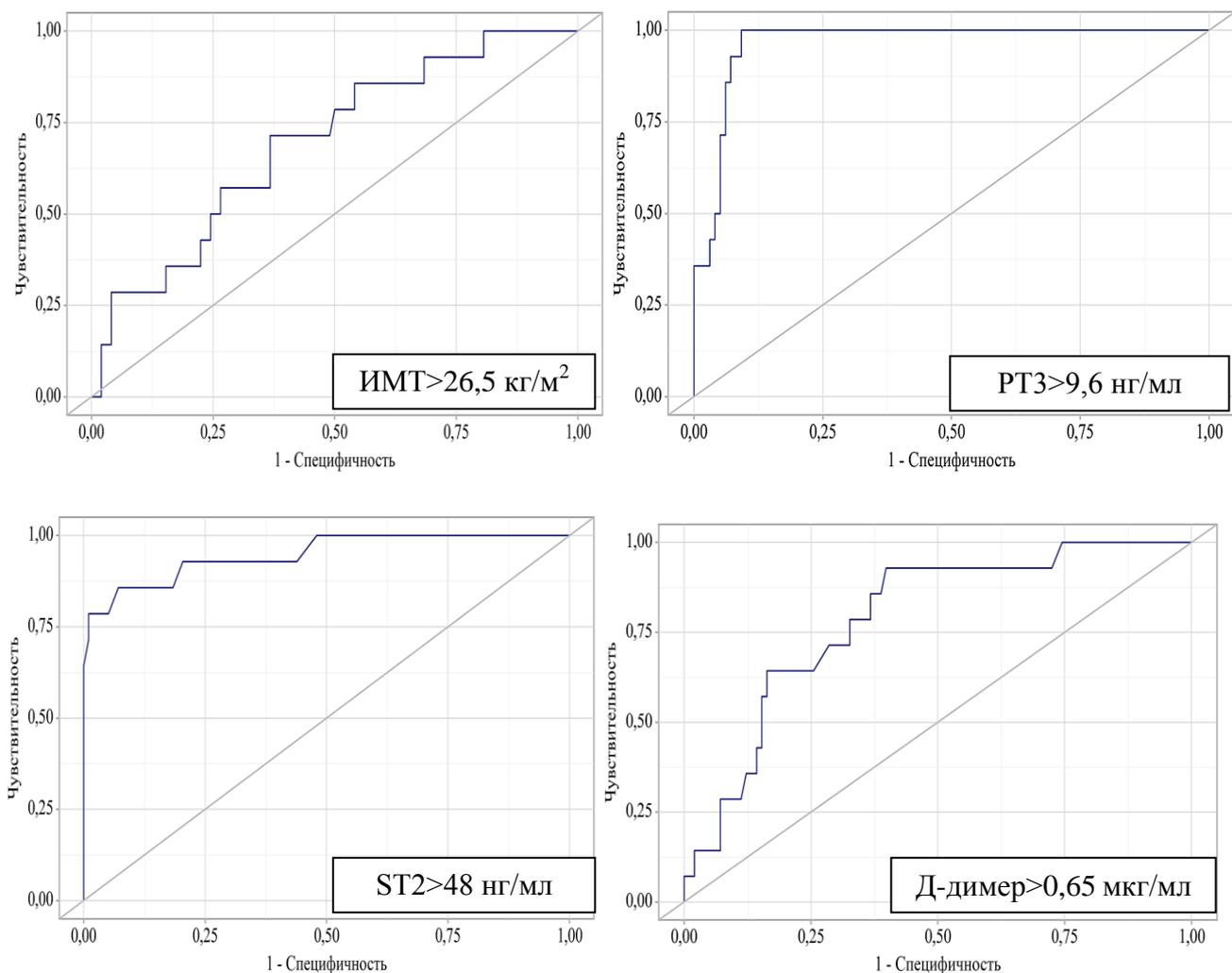


Рисунок 1 - Определение точки отсечения для значения ИМТ, PT3, ST2 и Д-димера в прогнозировании НССС в течение 1 года после перенесенного COVID-19 (ROC-анализ)

По результатам логистической регрессии из лабораторных показателей с развитием НССС у пациентов, перенесших COVID-19, были ассоциированы:

- ИМТ > 26,5 кг/м² (ОШ 1,162 [95% ДИ 1,017-1,327]; χ^2 Вальда=18,481, AUC 0,695 ± 0,082 [95% ДИ 0,534-0,856], чувствительность 57,1%, специфичность 65,3%, p=0,019),

- уровень РТЗ > 9,6 нг/мл (ОШ 1,163 [95% ДИ 1,003-1,555]; χ^2 Вальда=19,241, AUC 0,964±0,035 [95% ДИ 0,894-0,999], чувствительность 99,0%, специфичность 90,8%, p=0,000),
- уровень ST2 > 48 нг/мл (ОШ 1,241 [95% ДИ 1,060-1,452]; χ^2 Вальда=1,484, AUC 0,948±0,042 [95% ДИ 0,866-0,999], чувствительность 85,7%, специфичность 92,9%, p=0,000),
- уровень Д-димера > 0,65 мкг/мл (ОШ 1,409 [95% ДИ 1,400-4,053]; χ^2 Вальда=5,544, AUC 0,787±0,075 [95% ДИ 0,640-0,934], чувствительность 92,9%, специфичность 60,2%, p=0,049).

Шанс наступления НССС у пациентов, перенесших COVID-19, в течение 1 года после выписки повышался на 24,1% при изменении уровня ST2 на единицу измерения, а верхняя граница ДИ указывает, что этот шанс может составлять 45,2%. Изменение концентрации РТЗ на 1 нг/мл повышал шанс развития НССС на 16,3% при максимальном риске в 55,5%. Увеличение Д-димера на 1 единицу измерения повышало шансы НССС на 40,5%, а ИМТ – в 16,2 раза.

Точка cut-off для концентрации РТЗ > 9,6 нг/мл описывает 96,4% случаев НССС с чувствительностью 99,0% и специфичностью 90,8%, p=0,000. Площадь AUC=0,964 указывает на отличное качество прогностической модели. Точка cut-off для концентрации ST2 > 48 нг/мл описывает 94,8% случаев НССС с чувствительностью 85,7%, специфичностью 92,9%, p=0,000. Площадь AUC под ROC-кривой, равная 0,948, указывает на отличное качество прогностической модели. Точка отсечения для концентрации Д-димера > 0,65 мкг/мл описывает 78,7% случаев НССС с чувствительностью 92,9% и специфичностью 60,2%, p=0,049. Площадь AUC=0,787 говорит о хорошем качестве прогностической модели.

Математические модели прогнозирования развития НССС у пациентов, перенесших COVID-19, при длительном наблюдении

Имея в распоряжении несколько лабораторных параметров (РТЗ, ST2 и Д-димер), оптимально описывающих вероятность наступления НССС у пациентов в течение первого года после перенесенного COVID-19, мы вывели математические уравнения вероятности наступления нежелательного исхода.

Построенная по результатам логистической регрессии общая модель представляет собой уравнение вида:

$Y = \exp^*(b_0 + b_1X_1 + \dots + b_nX_n) / [1 + \exp^*(b_0 + b_1X_1 + \dots + b_nX_n)]$, где Y – отклик (развитие НССС), b_0 – свободный член, пересечение (Intercept), b_n – регрессионные коэффициенты для предикторов, X_n – значение предиктора X_n у n-го наблюдения.

Частные модели прогнозирования развития НССС, основанные на значениях лабораторных показателей (РТЗ, ST2 и Д-димера), обладающих предсказывающим потенциалом, имеют следующий вид:

- развитие НССС (концентрация РТЗ) = $2,72 * (-3,79 + 0,20 * \text{Концентрация РТЗ}) / [1 + 2,72 * (-3,79 + 0,20 * \text{Концентрация РТЗ})]$,

- развитие НССС (концентрация ST2) = $2,72*(-3,56 + 0,19*Концентрация\ ST2) / [1 + 2,72*(-3,56 + 0,19*Концентрация\ ST2)]$,
- развитие НССС (концентрация Д-димера) = $2,72*(-7,81 + 0,05*Концентрация\ Д-димера) / [1 + 2,72*(-7,81 + 0,05*Концентрация\ Д-димера)]$.

Полибиомаркерный подход в прогнозировании развития НССС у пациентов, перенесших COVID-19, при длительном наблюдении

В ходе ранее проведенного статистического исследования были выявлены ключевые биомаркеры, которые имеют весомое прогностическое значение для прогнозирования развития НССС у пациентов после перенесенного COVID-19. К таким биомаркерам относятся PT3, ST2 и Д-димер. Также, для каждого из биомаркеров нами определены оптимальные точки отсечения для прогнозирования вероятности наступления НССС.

С помощью метода Каплана-Мейера была проведена оценка наступления НССС у пациентов, перенесших COVID-19, в течение 1 года после выписки из стационара. Различия между группами больных по наступлению НССС проанализированы в зависимости от различного сочетания концентраций прогностических биомаркеров в день поступления. Анализ различий между группами пациентов по времени до наступления НССС осуществлялся с использованием Log-Rank-теста.

Сначала мы предприняли попытку разделения пациентов в 5 групп (Рисунок 2) в зависимости от комбинаций значений биомаркеров PT3, ST2 и Д-димера, обладающих прогностическим потенциалом.

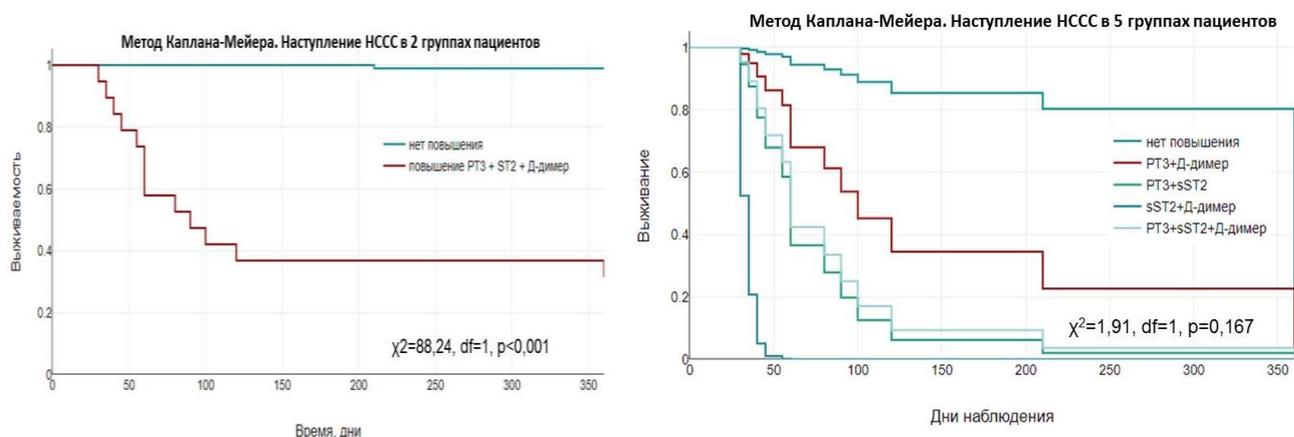


Рисунок 2 - Кривые Каплана-Мейера для 5 и 2 групп пациентов на основании сочетания концентрации биомаркеров PT3, ST2 и Д-димера

При построении кривых выживаемости для 5 групп пациентов мы получили незначительное их расхождение ($p=0,167$). При анализе межгрупповых различий для пациентов с разными комбинациями биомаркеров также не получено достоверности в расхождении кривых выживаемости ($p>0,05$ для каждого сравнения). Далее мы перераспределили пациентов в 2 группы (Рисунок 2): группа 1 – нет повышения значений биомаркеров выше точек cut-off, группа 2 – имеется повышение концентрации всех трех биомаркеров (PT3>9,6 нг/мл, Д-димера>0,65 мкг/мл и ST2>48 нг/мл) выше точек cut-off. При построении кривых выживаемости получено достоверное расхождение кривых

($p < 0,001$). В группе пациентов со значениями трех биомаркеров выше точек отсечения НССС развились в 13 из 14 зафиксированных случаев, при медиане времени развития события, равной 90 [60; 360] дней.

После нами разработана прогностическая модель для определения вероятности развития НССС в течение 1 года после выписки в зависимости от концентрации РТЗ, ST2 и Д-димера, определенных в день госпитализации. Построенная логистическая модель описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-(8,389 + 0,210 \times \text{Д-димер, мкг/мл} + 0,222 \times \text{ST2, нг/мл} + 0,225 \times \text{Пентраксин-3, нг/мл})}) \times 100\%.$$

С помощью ROC-анализа была получена кривая, которая объясняет 90,5% наблюдаемой дисперсии НССС ($AUC = 0,905 \pm 0,032$ [95% ДИ 0,900-1,000]). Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,370. Развитие НССС прогнозировалось при значении логистической функции P выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 85,7% и 99,0%, соответственно, $p < 0,001$.

ВЫВОДЫ

1. Новая коронавирусная инфекция характеризуется наличием респираторных и/или интоксикационных симптомов у всех госпитализированных пациентов. Через 3 месяца у 63,9% человек сохранялись жалобы, объясняемые пост-COVID-19-синдромом, через 12 месяцев симптомы имелись у 10,2% пациентов. Установлено снижение толерантности к физической нагрузке у каждого третьего больного, госпитализированного с COVID-19. Восстановление функционального статуса наблюдалось у всех пациентов к 3 месяцу наблюдения. При поступлении у 44,6% пациентов с COVID-19 выявлялась лимфопения, у 40,2% имелись проявления «цитокинового шторма», которые не определялись уже через 3 месяца после госпитализации.

2. Концентрации КФК, КФК-МВ, вчТгТ, вчТгI, NT-proBNP в день поступления были в пределах референсных значений у всех пациентов, госпитализированных с COVID-19. Отмечалось повышение концентрации для пентраксина 3 у 108 (96,4%), для ST2 у 51 (45,5%) и для Д-димера у 65 (58%) больных. Повышение всех трех сердечно-сосудистых биомаркеров (пентраксина 3, ST2 и Д-димера) установлено у 19 пациентов. Через 12 месяцев после выписки повышение пентраксина 3 сохранялось у 8 (7,1%), а ST2 - у 18 (16,7%) человек. У пациентов, имеющих повышение всех трех биомаркеров (пентраксина 3, ST2 и Д-димера) при поступлении, чаще развивались неблагоприятные сердечно-сосудистые события при динамическом наблюдении ($p < 0,001$).

3. Пациенты, госпитализированные с COVID-19, со значением $ST2 > 35$ нг/мл при поступлении имели больший ИМТ, больные с пентраксином $3 > 2$ нг/мл были старше, имели больший ИМТ, более выраженный воспалительный ответ и более тяжелое течение COVID-19. У пациентов с Д-димером $> 0,5$ мкг/мл отмечалась длительная персистенция симптоматики до госпитализации, более выраженная воспалительная реакция. Традиционные сердечно-сосудистые биомаркеры (КФК, КФК-МФ, тропонины, NT-proBNP) не связаны с особенностями течения НКИ и клиническими характеристиками обследованных пациентов. Уровни традиционных биомаркеров взаимосвязаны между собой, в

то время как из «новых» биомаркеров только пентраксин 3 продемонстрировал взаимосвязи с КФК, КФК-МВ и Д-димером.

4. При поступлении в стационар у 11,6% больных, госпитализированных с COVID-19, регистрировались признаки ишемии миокарда, которые нивелировались к 3 месяцу наблюдения ($p < 0,001$). Ни у одного из этих пациентов не было выявлено повышения концентрации традиционных маркеров некроза миокарда (КФК, КФК-МВ, вчТгТ, вчТгI) выше нормы в день госпитализации. В то же время отмечалось повышение ST2 у 46% ($p > 0,05$), Д-димера у 50% ($p > 0,05$) и пентраксина 3 у 92,3% ($p < 0,001$) больных.

5. За период 1-годичного наблюдения нежелательные сердечно-сосудистые события зарегистрированы у 12,5% пациентов, перенесших COVID-19, в том числе зафиксировано 3,6% летальных исхода от сердечно-сосудистых причин. Установлено, что неблагоприятные сердечно-сосудистые события чаще развивались у лиц с избыточной массой тела, курящих, имеющих анамнез артериальной гипертензии. Не установлено значимого влияния тяжести COVID-19, объема поражения легочной ткани, наличия гипоксемии, выраженности системного воспаления на развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде.

6. Предикторами наступления нежелательных сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших COVID-19, являются уровни пентраксина 3 $> 9,6$ нг/мл, ST2 > 48 нг/мл, Д-димера $> 0,65$ мкг/мл, определенные при поступлении в стационар. Пороговые значения могут использоваться для стратификации долгосрочного сердечно-сосудистого риска у госпитализированных пациентов. Шанс развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий повышался на 16,2% при ИМТ $> 26,5$ кг/м², на 24,1% при увеличении ST2 > 48 нг/мл, на 16,3% при значении пентраксина 3 $> 9,6$ нг/мл и на 40,5% при концентрации Д-димера $> 0,65$ мкг/мл.

7. У 68,4% больных из всех случаев повышения концентрации всех трех сердечно-сосудистых биомаркеров (пентраксина 3, ST2 и Д-димера) при поступлении в стационар в дальнейшем развились неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы (ОШ 27,6 [95% ДИ 7,01-48,63], $p < 0,001$). Использование полибиомаркерных подходов (РТЗ $> 9,6$ нг/мл, Д-димера $> 0,65$ мкг/мл и ST2 > 48 нг/мл) может улучшить стратификацию риска наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки толерантности к физической нагрузке и выявлению десатурации у пациентов с COVID-19 с сопоставимой диагностической значимостью могут использоваться тесты с 6-ти минутной ходьбой и 1-минутный тест «Сесть и встать».

2. При выявлении у госпитализированных пациентов с НКИ признаков ишемии миокарда, целесообразно проводить мониторинг значений не только традиционных маркеров некроза (КФК, КФК-МВ, вчТгТ, вчТгI), но и выполнять дополнительные лабораторные исследования с определением уровней ST2, РТЗ и Д-димера.

3. При госпитализации в лечебное учреждение больных с НКИ для определения прогноза развития НССС в течение 1 года после выписки из стационара целесообразно определять концентрации РТЗ, ST2 и Д-димера. Выявление уровня РТЗ $> 9,6$ нг/мл,

ST2>48 нг/мл, Д-димера>0,65 мкг/мл указывает на повышенный риск развития НССС в данной группе пациентов.

4. Группу риска по возможному повышению указанных биомаркеров составляют пациенты с большим ИМТ, старшей возрастной группы, с тяжелым течением НКИ и выраженным воспалительным ответом.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Антибактериальная терапия у пациентов с новой короновирусной инфекцией на амбулаторном этапе / **Т.В. Канаева**, М.В. Грашкина, Н.А. Кароли // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика**. – 2021. – Т. 20, № 1S. – С. 39-40. (**Scopus**)

2. Обоснованность назначения антибактериальных препаратов у пациентов с подтвержденным диагнозом новой короновирусной инфекции / **Т.В. Канаева**, Н.А. Кароли // XI Международная Конференция Евразийской Ассоциации Терапевтов «Внутренние болезни в 2021 году. Уроки Пандемии»: Сборник тезисов XI Международной Конференции Евразийской Ассоциации Терапевтов «Внутренние болезни в 2021 году. Уроки Пандемии». – К., 2021. – С. 19.

3. Сравнение результатов 6MWT и 1STST функциональных тестов для диагностики десатурации у пациентов, госпитализированных с COVID-19/**Т.В. Канаева**, Н.А. Кароли // IV Съезд терапевтов Дальневосточного федерального округа: Сборник тезисов IV Съезда терапевтов Дальневосточного федерального округа. Владивосток, 9-10 июня 2022 года. - В., 2022.- С. 21.

4. Антибактериальная терапия на амбулаторном этапе у пациентов с COVID-19 / Н. А. Кароли, **Т. В. Канаева**, М. В. Грашкина, А. П. Ребров // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2022. – Т. 3, № 2. – С. 80-85.

5. Особенности постковидного синдрома у пациентов с ревматическими заболеваниями / Н. М. Никитина, Н. А. Кароли, Л. Р. Богдалова, **Т. В. Канаева**, Н.Д. Смирнова, А. П. Ребров // **Медицинский алфавит**. – 2022. – № 29. – С. 49-53. (**ВАК**)

6. Прогностические маркеры поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов с COVID-19: обзор литературы / **Т. В. Канаева**, Н. А. Кароли // **Сеченовский вестник**. – 2022. – Т. 13, № 3. – С. 14-23. (**ВАК**)

7. Биомаркеры, связанные с неблагоприятными событиями при 3-х месячном наблюдении за пациентами, перенесших COVID-19 / **Т.В. Канаева**, Н.А. Кароли // Евразийский конгресс внутренней медицины 2022: Сборник тезисов Евразийского конгресса внутренней медицины 2022. Москва, 6–28 октября 2022 года. – М., 2022. – С. 40.

8. Структура постковидного синдрома у пациентов / С. О. Вискова, В. А. Полякова, **Т. В. Канаева** // Week of Russian science (WeRuS-2023) : Сборник материалов XII Всероссийской недели науки с международным участием, посвященной Году педагога и наставника, Саратов, 18–21 апреля 2023 года / Редколлегия: Н.А. Наволокин, А.М. Мыльников, А.С. Федонников. – Саратов: Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского, 2023. – С. 278-279.

9. Новая коронавирусная инфекция и ее влияние на дальнейший прогноз острых сердечно-сосудистых событий / К. Е. Хрусталева, К. С. Чамкина, **Т. В. Канаева** // Week

of Russian science (WeRuS-2023) : Сборник материалов XII Всероссийской недели науки с международным участием, посвященной Году педагога и наставника, Саратов, 18–21 апреля 2023 года / Редколлегия: Н.А. Наволокин, А.М. Мыльников, А.С. Федонников. – Саратов: Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского, 2023. – С. 295-296.

10. Сывороточные биомаркеры и развитие неблагоприятных событий у пациентов, перенесших COVID-19 / **Т.В. Канаева**, Н.А. Кароли // Евразийский конгресс внутренней медицины 2023: Сборник тезисов Евразийского конгресса внутренней медицины 2023. Москва, 5–7 апреля 2023 года. – М., 2023. – С. 72.

11. Сравнение информативности тестов «6-минутного шагового» и «Сесть и встать» у пациентов после COVID-19 / **Т. В. Канаева**, Л. Р. Богдалова, Н. М. Никитина, Н. А. Кароли // **Профилактическая медицина**. – 2024. – Т. 27, № 1. – С. 76-83. (ВАК)

12. Факторы риска развития сердечно-сосудистых событий и особенности течения заболевания у пациентов с COVID-19 / **Т. В. Канаева**, Л. Р. Богдалова, Н. А. Кароли // Сборник проектов конкурса "Всероссийская научная школа "Медицина молодая": III научно-образовательный форум, Москва, 07 декабря 2023 года. – Москва: Международный фонд развития биомедицинских технологий им. В.П. Филатова, 2023. – С. 271-276.

13. Возможности применения 1-минутного теста «сесть и встать» у пациентов с COVID-19 / **Т.В. Канаева**, Н.А. Кароли // Евразийский Конгресс Внутренней Медицины: Сборник тезисов Евразийского Конгресса Внутренней Медицины. Москва, 03 – 05 апреля 2024 года. – М., 2024. – С. 28-29.

14. Применение системных глюкокортикоидов у госпитализированных пациентов с COVID-19 / Н.А. Кароли, **Т.В. Канаева**, Л.Р. Богдалова, А.П. Ребров, Н.М. Никитина // **Профилактическая медицина**. – 2024. – Т. 27, №5. – С. 75-80. (ВАК)

15. Сывороточные биомаркеры и неблагоприятные кардиоваскулярные события у пациентов, перенесших COVID-19 / **Т.В. Канаева**, Н.А. Кароли // **Терапия**. – 2024. Т. 10, № 3S. – С. 70.

16. Значение сывороточных биомаркеров в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших COVID-19 / **Т.В. Канаева**, Н.А. Кароли // **Кардиологический вестник**. – 2024. Т. 19. – С. 46-47. (Scopus)

17. Пентраксин-3: возможности и перспективы использования биомаркера у пациентов с перенесенным COVID-19 / **Т.В. Канаева**, Н.А. Кароли // **Саратовский научно-медицинский журнал**. – 2024. – Т. 20, №1. – С. 22-28. (ВАК)

18. Шаговый 6-минутный тест у пациентов, госпитализированных с COVID-19 / **Т. В. Канаева**, Н. А. Кароли // **Медицинский совет**. – 2024. – Т. 18, № 9. – С. 160-167. (ВАК)

19. Прогностическая роль биомаркера ST2 в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию / **Т.В. Канаева**, Н.А. Кароли // **Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний**. – 2024. – Т. 12, № 42. – С. 16-23. (ВАК)

20. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2024621702 Российская Федерация. База данных пациентов, госпитализированных с новой корона-

вирусной инфекцией : № 2024621349 : заявл. 11.04.2024 : опубл. 18.04.2024 / **Т. В. Канаева**, Н. А. Кароли ; заявитель федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

21. 1-минутный тест «сесть и встать» у пациентов, госпитализированных с COVID-19 / **Т. В. Канаева**, Н. А. Кароли // Земский Врач. – 2024. – № 3. – С. 16-23.

22. Прогностический потенциал сердечно-сосудистых биомаркеров в контексте наступления неблагоприятных кардиоваскулярных событий у пациентов, перенесших COVID-19 / **Т. В. Канаева**, Н. А. Кароли // Week of Russian science (WeRuS-2024) : Сборник материалов XIII Всероссийской недели науки с международным участием, посвященной Национальному дню донора, Саратов, 16–19 апреля 2024 года. – Саратов: Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского, 2024. – С. 11-12.

23. Риск развития острых сердечно-сосудистых событий после перенесенного COVID-19 / Ю. В. Андреев, И. И. Намазов, **Т. В. Канаева** // Week of Russian science (WeRuS-2024) : Сборник материалов XIII Всероссийской недели науки с международным участием, посвященной Национальному дню донора, Саратов, 16–19 апреля 2024 года. – Саратов: Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского, 2024. – С. 475-477.

24. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2024669242 Российская Федерация. Программа прогнозирования наступления нежелательных сердечно-сосудистых событий у пациентов с новой коронавирусной инфекцией в течение 365 дней после выписки из стационара : № 2024666666 : заявл. 17.07.2024 : опубл. 15.08.2024 / **Т. В. Канаева**, Н. А. Кароли, Ю. Н. Степанцова.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

всТгI – высокочувствительный тропонин I

всТгТ – высокочувствительный тропонин Т

ИМ – острый инфаркт миокарда

НКИ – новая коронавирусная инфекция

НССС – нежелательные сердечно-сосудистые события

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

COVID-19 – COrona VIrus Disease 2019, коронавирусное заболевание 2019 года

NT-proBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида

PT3 – пентраксин 3

ST2 – стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2

Канаева Татьяна Владимировна

Прогнозирование развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с перенесенным COVID-19

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать .
Формат 60 × 84 1/16.
Бумага офсетная. Гарнитура Times. Печать трафаретная.
Объем 1,0 печ. л. Тираж 100. Заказ №

Отпечатано с готового оригинал-макета
адрес