

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САРАТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ В.И. РАЗУМОВСКОГО» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



Канаева Татьяна Владимировна

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

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор
Кароли Нина Анатольевна

Саратов - 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	17
1.1. Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) на современном этапе: этиология, патогенез, клинические особенности	17
1.2. Влияние клинико-демографических характеристик пациентов и сопутствующих заболеваний на течение и клинический исход пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19).....	22
1.3. Взаимное влияние новой коронавирусной инфекции (COVID-19) на сердечно-сосудистую систему и сердечно-сосудистых заболеваний на течение и исходы пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)	25
1.4. Повреждение миокарда при новой коронавирусной инфекции.....	31
1.5. Прогностические сывороточные биомаркеры поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)	34
1.5.1. Высокочувствительные тропонины	35
1.5.2. N-терминальный промозговой натрийуретический пептид.....	38
1.5.3. Креатинфосфокиназа и МВ фракция креатинфосфокиназы	39
1.5.4. Стимулирующий фактор роста, экспрессирующийся геном 2 (growth Stimulation expressed gene 2, ST2).....	41
1.5.5. Пентраксин 3	44
1.5.6. Д-димер	48
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	50
2.1. Клиническая характеристика обследованных пациентов.....	50
2.2. Методы обследования	55
2.2.1. Общеклиническое обследование пациентов	55

2.2.2. Оценка уровня сердечно-сосудистых биомаркеров	55
Кроме общеизвестных маркеров повреждения сердечно-сосудистой системы (всTrT, всTrI, NT-proBNP, Д-димер) в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с COVID-19 изучалась роль перспективных сердечно-сосудистых биомаркеров (PT3 и ST2).	56
2.2.3. Инструментальное обследование пациентов	58
2.2.4. Оценка уровня тревоги и депрессии	59
2.2.5. Оценка качества жизни	59
2.2.6. Оценка функционального статуса.....	60
2.2.7. Оценка факторов сердечно-сосудистого риска	61
2.2.8. Методы статистической обработки материала	62
ГЛАВА 3. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ С COVID-19	64
3.1. Клиническая, лабораторная, инструментальная и функциональная характеристика пациентов без значимых сердечно-сосудистых заболеваний, госпитализированных с COVID-19	64
ГЛАВА 4. ВЗАИМОСВЯЗЬ КОНЦЕНТРАЦИИ ТРАДИЦИОННЫХ И ПЕРСПЕКТИВНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ БИОМАРКЕРОВ С ХАРАКТЕРИСТИКАМИ COVID-19.....	84
4.1. Анализ клинико-лабораторных характеристик пациентов с нормальным и повышенным значением ST2, PT3 и Д-димера при поступлении	84
4.2. Определение корреляционных взаимосвязей концентрации сердечно-сосудистых биомаркеров и различных клинико-лабораторных и функциональных характеристик пациентов.....	90
ГЛАВА 5. ОТДАЛЕННЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ СОБЫТИЯ, НАСТУПИВШИЕ У ПАЦИЕНТОВ В	

ТЕЧЕНИЕ 1 ГОДА ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО COVID-19 И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ	95
5.1. Оценка развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших COVID-19, при длительном наблюдении	95
5.2. Математические модели прогнозирования развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших COVID-19, при длительном наблюдении	114
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	123
ВЫВОДЫ	141
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	144
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	145
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	148

ВВЕДЕНИЕ

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. По состоянию на апрель 2024 года в Российской Федерации (РФ) 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 COVID-19 составил 276 на 100000 населения [212].

В свою очередь, проблема своевременной диагностики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является одной из актуальных тем мирового здравоохранения на протяжении последних десятилетий. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ССЗ остаются главной причиной смертности во всем мире. Это подтверждается тем, что только за последний год умерло около 17 миллионов человек с документированными ССЗ [211].

Клиническая картина НКИ может быть разнообразной и варьировать от бессимптомных форм до крайне тяжелого течения заболевания. Основные клинические проявления COVID-19 зависят от спектра пораженных органов и обусловлены тропностью вируса SARS-CoV2 к рецепторам ангиотензин-превращающего фермента 2 типа (АПФ2) [202, 94]. 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) одной из главных мишеней для инвазии SARS-CoV2 [226, 20, 136].

Данные регистра АКТИВ SARS-CoV-2 (Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2) демонстрируют, что наиболее распространенной сопутствующей патологией у госпитализированных с COVID-19 пациентов были: артериальная гипертензия (АГ) (58,5%), ожирение (41,2%), ишемическая болезнь сердца (ИБС) (21,5%) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (13,6%) [4]. Распространенность АГ по данным итальянского и китайского регистров составила 49% и 30,5%, ИБС – 21% и 10,6% [214, 145]. Пациенты с документально подтвержденными ССЗ и/или традиционными факторами риска ССЗ (пожилой возраст, мужской пол, АГ и ожирение) относятся к группе повышенного риска тяжелого течения COVID-19 и смертности [70]. Наличие НКИ в сочетании с ССЗ увеличивает риск смертельных исходов в 2,4 раза [101], с АГ – в 3,1 раза [232], с ИБС – в 4,3 раза [53].

Сердечно-сосудистые симптомы в рамках НКИ было предложено обозначать термином «острый COVID-19-ассоциированный сердечно-сосудистый синдром» (acute COVID-19 cardiovascular syndrome), который включает в себя широкий спектр сердечно-сосудистых и тромбоэмболических осложнений. Эти осложнения могут включать острое миокардиальное повреждение, молниеносный миокардит, кардиомиопатию (стресс-индуцированную и цитокин-опосредованную), сердечную недостаточность (СН), кардиогенный шок, тампонаду сердца, выпотной перикардит, нарушения ритма и проводимости сердца, артериальные и венозные тромбоэмболические нарушения [90].

Среди различных последствий тяжелой формы COVID-19, сердечно-сосудистые осложнения оказались наиболее неблагоприятными и чаще других приводящими к летальному исходу [82, 84, 131].

Следует отметить, что сердечно-сосудистые осложнения встречались не только во время острого периода НКИ, но и выявлялись после клинического выздоровления от COVID-19 [141]. 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 течение первых трех месяцев о возникновении ВВЗ сообщили 8,17% пациентов, за четыре-шесть месяцев – 6,30%, за семь-двенадцать месяцев – 3,54%. В структуре впервые диагностированных ССЗ преобладали АГ (24,63%) и ИБС (8,11%) [3].

Методы визуализации сердца, такие как электрокардиография (ЭКГ) [66] и эхокардиография (ЭхоКГ) [68], помогают определить степень и обширность поражения сердца у пациентов с COVID-19 на этапе стационарного лечения. Однако эти методы не могут спрогнозировать, возникнут ли у пациента неблагоприятные сердечно-сосудистые события (НССС) после перенесенной НКИ [68, 7, 207]. Поэтому с начала пандемии COVID-19 исследователи разных стран находились в поиске других показателей альтерации ССС, которые позволят спрогнозировать развитие НССС как во время острой фазы заболевания, так и после выписки и диспансерного наблюдения за пациентами, перенесшими COVID-19. Такими показателями могут являться традиционные (высокочувствительные тропонины (всТг), креатинфосфокиназа (КФК), МВ фракция креатинфосфокиназы (КФК-МВ), N-терминальный промозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP)), перспективные (стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2 (ST2) и пентраксин 3 (PT3)), а также другие сывороточные биомаркеры (Д-димер), ассоциированные с поражением ССС, определение концентрации которых помогает оценить состояние сердца и сосудов и риск наступления НССС на госпитальном и постгоспитальном этапах оказания медицинской помощи больным [203, 96, 11, 199, 213, 84, 9, 62, 147, 164, 179].

Однако для большинства из этих параметров не установлены оптимальные референсные границы, которые могут использоваться для стратификации сердечно-сосудистого риска пациентов, перенесших COVID-19, что обуславливает актуальность и практическую значимость данного диссертационного исследования.

Степень разработанности темы исследования

Во время пандемии COVID-19 ученых и клиницистов особенно интересовал вопрос о том, как вирус SARS-CoV-2 повреждает ССС. Поискам механизмов альтерации сердца и сосудов было посвящено множество клинических исследований и наблюдений [131, 169, 174, 179, 190, 215, 231].

В исследованиях Böhm M. et al. (2020) и Zeng JH. et al. (2020) было отмечено, что ССС может быть основной мишенью для SARS-CoV-2, а ССЗ были наиболее распространенной сопутствующей патологией во время пандемии COVID-19 [37, 224]. При поступлении в стационар по поводу НКИ повреждение миокарда встречалось в 15,8% случаев. Также у умерших пациентов повреждение миокарда во время госпитализации было распространено значительно чаще по сравнению с выжившими (75,8% и 9,7%, соответственно, $p < 0,001$) [180].

В условиях высокой вирусной нагрузки острое поражение миокарда встречается у 30% больных [203, 232], миокардит – у 8-12% пациентов [85], фульминантный миокардит – примерно у 7% госпитализированных [51], СН – у 12% выживших и 52% умерших от COVID-19 [232]. 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, её разрыву и атеротромбозу, что приводит к острой ишемии миокарда со всеми вытекающими последствиями [196]. Zheng Y.Y. et al. (2020) считают, что на фоне НКИ может развиваться как острое повреждение миокарда во время инфекционного заболевания, так и хроническое повреждение ССС после

выздоровления от COVID-19 [231]. Поэтому особое внимание следует уделять защите ССС во время пандемии COVID-19 и после ее завершения [231].

В долгосрочных исследованиях за пациентами, перенесшими COVID-19, у которых было зафиксировано повреждение миокарда по данным эндомиокардиальной биопсии на этапе стационарного лечения, частота смертей от сердечно-сосудистых причин колеблется от 10% до 22% [50], а новые случаи госпитализации с направительным диагнозом «Острый коронарный синдром (ОКС)» или «СН» в рамках постковидного синдрома наблюдаются в 6-8% наблюдений [138].

Несмотря на имеющиеся представления и накопившиеся данные, подтверждающие влияние НКИ на ССС, недостаточное внимание уделялось поиску предикторов наступления НССС в отдаленном периоде заболевания [69]. В большинстве работ изучалась прогностическая роль клинических характеристик пациентов, тяжести течения НКИ и маркеров «гиперактивации» иммунной системы в рамках «цитокинового шторма», традиционных лабораторных сердечно-сосудистых показателей в развитии НССС, тогда как диагностическая значимость перспективных биомаркеров (ST2 и PT3) изучены недостаточно.

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, 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, вчTrT, вчTrI, 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 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 в отдаленном периоде 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.

Методология и методы исследования

Теоретической базой настоящего диссертационного исследования послужило изучение трудов отечественных и зарубежных авторов, изучавших

проблему COVID-19, с критическим анализом имеющейся информации и последующей формулировкой цели и задач.

Объектом исследования являлись 112 пациентов со средне-тяжелым и тяжелым течением COVID-19, госпитализированных в стационар для лечения. Включенные в исследование пациенты проходили стандартное клинико-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 вЧГг, КФК, КФК-МВ, Д-димера, NT-proBNP, ST2 и РТЗ. Также, пациенты выполняли нагрузочное функциональное тестирование, заполняли опросники HADS и SF-36.

Все полученные данные были систематизированы и обработаны с применением современных пакетов статистического анализа.

Положения, выносимые на защиту

1. При поступлении в стационар большинство пациентов имели интоксикационные и/или респираторные жалобы, у 40,2% больных выявлялись критерии «цитокиново-го 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

их 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%.

Личное участие автора в получении результатов

В процессе работы над диссертацией автор активно участвовал на каждом из этапов исследования: определение цели и постановка задач, концептуализация дизайна, отбор пациентов в группу наблюдения в соответствии с критериями включения, динамическое наблюдение за пациентами, сбор и документирование клинических, лабораторных и функциональных данных пациентов с COVID-19 во время повторных обследований,

Автор лично изучил современные зарубежные и отечественные источники литературы по тематике исследования, провёл оценку клинико-лабораторных показателей, сердечно-сосудистых биомаркеров поражения ССС и функциональных тестов, а также осуществил статистическую обработку полученных результатов.

На основе полученных результатов автор обосновал и сформулировал выводы, а также разработал модель прогнозирования наступления НССС у пациентов, перенесших COVID-19.

Степень достоверности и апробация результатов работы

В работе представлены научные положения и практические рекомендации, которые были получены на основе анализа значительного объема клинико-лабораторных данных госпитализированных пациентов.

В диссертационном исследовании использованы современные методы и методики, которые полностью соответствуют поставленным задачам. Выводы, сделанные в работе, обоснованы и логически вытекают из результатов проведенных исследований.

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.).

Соответствие паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует шифру научной специальности 3.1.18 «Внутренние болезни» (п. 2, 3) как ключевому разделу клинической медицины, который изучает причины возникновения, клинико-патогенетические особенности и подходы к диагностике, лечению и прогнозированию рисков и исходов соматических заболеваний у человека, включая новую коронавирусную инфекцию.

Внедрение результатов исследования

Полученные результаты внедрены в практическую деятельность врачей терапевтов, кардиологов Университетской клинической больницы №1 имени С.Р. Миротворцева, а также применяются в учебном процессе кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО СГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России.

По результатам диссертационного исследования зарегистрировано 2 объекта интеллектуальной собственности:

- Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2024621702. База данных пациентов, госпитализированных с новой коронавирусной инфекцией: № 2024621349 : заявл. 11.04.2024 : опубл.

18.04.2024 / Т.В. Канаева, Н.А. Кароли ; заявитель, патентобладатель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – 1 с.

- Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2024669242. 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 ; заявитель, патентобладатель Т.В. Канаева. – 1 с.

Публикации

По тематике и результатам диссертационного исследования опубликовано 24 печатные работы, из них 7 статей в журналах, входящих в перечень Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации, 2 публикации в журналах, индексируемых международными базами данных Scopus / Web of Science.

Объем и структура диссертационной работы

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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) на современном этапе: этиология, патогенез, клинические особенности

Коронавирусы получили свое название от латинского слова «Corona», дословно переводящегося как «корона» или «ореол», из-за расположенных на поверхности шипов, напоминающих корону при электронной микроскопии [158]. Коронавирусы представляют собой оболочечные, несегментированные, РНК-содержащие вирусы, относящиеся к подсемейству Coronavirinae семейства Coronaviridae порядка Nidovirales [173, 205]. Подсемейство Coronavirinae на основании анализа последовательности генома подразделяется на 4 рода: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Deltacoronavirus и Gammacoronavirus [205, 233]. Геном коронавирусов заканчивается 5'-кэп и 3'-поли (А) хвостом, поэтому при заражении клетки-хозяина выступает в роли матричной РНК (мРНК) для трансляции белков репликазы, необходимых для вирусной репликации [173]. Резервуарами для коронавирусов выступают летучие мыши, мыши, крысы, куры, собаки, кошки, лошади и верблюды [60, 197]. При этом представители Alphacoronavirus и Betacoronavirus могут инфицировать млекопитающих, Gammacoronavirus – птиц, Deltacoronavirus – птиц и млекопитающих [121].

В конце декабря 2019 г. в Китайской Народной Республике (КНР) была зарегистрирована вспышка новой коронавирусной инфекции с эпицентром в городе Ухань. В последствии в качестве возбудителя неизвестного заболевания идентифицирован новый представитель семейства Coronaviridae, официально названный Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2). 11 февраля 2020 г. Всемирной организацией здравоохранения присвоено номенклатурное название инфекционному заболеванию, вызванному новым штаммом коронавируса – COVID-19 («Coronavirus disease 2019»), которое 11 марта 2020 г. приобрело статус пандемии [133, 212].

Вирус SARS-CoV-2 попадает в организм воздушно-капельным путем, а проникновение вируса SARS-CoV-2 в макроорганизм происходит за счет белков S (поверхностный спайковый (spike) трансмембранный гликопротеин S), N (нуклеокапсидный белок N), M (интегральный структурный мембранный гликопротеин M) и E (интегральный мембранный белок E) [201, 146, 137, 19]. В своем естественном состоянии белок S существует в виде неактивного белка-предшественника. Во время инвазии вируса протеазы в клетках-мишенях изменяют конформационное состояние белка S и активируют его, расщепляя на субъединицы S1 и S2, а трансмембранная сериновая протеаза II типа (TMPRSS2) связывается с рецептором клеток-мишеней в качестве праймера для S-белка [146, 137, 153]. Кроме TMPRSS2 S-белок активируется катепсином В и L, эластазой, трипсином и другими клеточными протеазами, способствуя проникновению SARS-CoV-2 в клетки [153].

Основным рецептором, с которым преимущественно связываются и SARS-CoV (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus), и SARS-CoV2, являются рецепторы ангиотензин-превращающего фермента 2 типа [202, 94]. Взаимодействие субъединицы S1 с рецептором АПФ2 вызывает конформационную перестройку в субъединице S2, в результате чего происходит слияние оболочки вируса с плазматической мембраной и инвазия нуклеокапсида вируса в цитоплазму клеток хозяина [226, 115]. После чего происходит репликация, транскрипция и трансляция вирусных структурных белков (M, E и N), сборка вирусных агентов, высвобождающихся из цитозоля инфицированных клеток путем экзоцитоза [115].

Около 83% рецепторов АПФ2 экспрессируется на поверхности альвеолярных эпителиальных клетках I и II типов, что делает их первичной мишенью для вирусной инвазии. Полиорганная дисфункция, наблюдаемая у пациентов с COVID-19, может быть объяснена широким распространением рецепторов АПФ2 во внелегочных тканях, включая клетки сердца, эндотелия,

пищевода, кишечника, головного мозга, гипоталамуса, гипофиза, мочевого пузыря и надпочечников [226, 20, 136].

Аутопсийные данные, полученные при анализе биоптатов пациентов, умерших от острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), продемонстрировали диффузное повреждение альвеол с клеточным фибромиксоидным экссудатом в просвете альвеол, десквамацией альвеоцитов, инфильтрацией интерстиция мононуклеарами с преобладанием лимфоцитов и развитием отека легких. Также описана чрезмерная активация Т-клеток с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов с высвобождением цитотоксических гранул и иммунному повреждению тканей пациентов [122]. Помимо повреждения легких, анализ аутопсийного материала подтвердил, что SARS-CoV-2 способен приводить к поражению сердечно-сосудистой системы [174, 190], а также развитию тромбоэмболических осложнений, включая высокую частоту тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоза легочной артерии [208].

Жизненный цикл SARS-CoV-2 в организме человека можно разделить на три клинические стадии. Первая стадия – «стадия виремии» – начинается с момента попадания вируса из пораженных органов в периферическую кровь. На этой стадии вирус активно размножается и распространяется по всему организму. Вторая стадия – «острая стадия» – характеризуется массивным повреждением альвеоцитов II типа и эндотелиальных клеток, развитием гиперреакции иммунной системы («цитокиновый шторм»), распространенным тромбозом сосудов микроциркуляторного русла и повышением уровня Д-димера, развитием полиорганной недостаточности. Третья стадия – «стадия выздоровления» – наступает, когда вирусная нагрузка снижается или «стадия летального исхода» – если развиваются жизнеугрожающие осложнения. Важно отметить, что эти стадии не являются строго последовательными и в течении COVID-19 может наблюдаться отсутствие вышеуказанной стадийности [136, 129, 56, 81].

Для диагностики COVID-19 проводится сбор жалоб, данных эпидемиологического анамнеза, клиническое обследование, включающее ряд лабораторных и инструментальных методов исследования. Жалобы при COVID-19 являются неспецифичными и могут быть связаны как с действием вируса на организм, так и с обострением имеющихся хронических заболеваний. Эпидемиологический анамнез включает наличие зарубежных поездок, а также наличие контактов за последние 14 дней с лицами, подозрительными на инфицирование SARS-CoV-2, или лицами с лабораторно подтвержденным COVID-19. Лабораторная диагностика COVID-19 основана на качественном выявлении РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Основным биоматериалом для лабораторного исследования является материал, полученный при заборе мазка из носоглотки и/или ротоглотки [1].

Поражение вирусом SARS-CoV-2 дыхательной системы заключается в COVID-19-ассоциированном поражении легких, чаще всего двустороннего, с периферическим распространением, с формированием КТ-паттернов «матового стекла», консолидации «матовых стекол», «булыжной мостовой», «обратного гало» [132, 148]. В рамках полиорганной альтерации развивается некроз и атрофия селезенки, некроз лимфатических узлов, очаговые кровоизлияния и дисфункцию почек, инфильтрация воспалительными клетками и отек паренхимы печени, отек и дегенерация нейронов периферической и центральной нервной системы [221]. Патологические механизмы, лежащие в основе повреждения миокарда у больных НКИ, включают спазм коронарных сосудов, гипоксию миокарда, микротромбоз, прямое повреждение эндотелия сосудов, гиперкоагуляцию и нестабильность атеросклеротических бляшек, что повышает риск развития острого инфаркта миокарда вследствие острой коронарной окклюзии [1]. У пациентов с COVID-19 отмечалось нарушение обоняния, связанное с влиянием вируса на сенсорные клетки и обонятельную луковицу [134].

Систематический обзор, проведенный группой ученых из Китая, в котором приняли участие 72 314 пациентов, выявил несколько ключевых эпидемиологических и клинических особенностей течения COVID-19. Клинические проявления COVID-19 варьируются от отсутствия явных симптомов или наличия только легких симптомов поражения верхних дыхательных путей у 81% пациентов до тяжелой пневмонии у 14% пациентов и критических состояний, таких как ОРДС, сепсис, септический шок и синдром полиорганной недостаточности у 5% пациентов [214]. Наиболее распространенными клиническими симптомами инфицированных пациентов выступает лихорадка (в 91,3% случаев), кашель (у 67,7 % пациентов), усталость (у 51,0 % больных), одышка (в 30,4 % случаев), нарушения ритма и проводимости (у 20% % пациентов) [220].

Таким образом, клиническая картина НКИ может быть разнообразной и варьироваться от бессимптомных форм до крайне тяжелого течения заболевания. Основные клинические проявления зависят от спектра пораженных органов и проявляются различными синдромами. Интоксикационный синдром включает лихорадку, слабость, потерю аппетита, головную боль, быструю утомляемость, миалгии и артралгии. Респираторный синдром проявляется в виде сухого и влажного кашля, одышки и боли в грудной клетке. Сердечно-сосудистый синдром включает боль в области сердца, перебои в работе сердца и одышку. Желудочно-кишечный синдром может проявляться в виде диареи, тошноты и боли в животе. Кожные симптомы могут включать монморфную сыпь. Неврологический синдром проявляется в виде аносмии (потери обоняния), агевзии (потери вкуса) и парестезий (нарушения чувствительности). Кроме того, могут наблюдаться и другие клинические проявления COVID-19 [221, 1, 134, 203, 231].

1.2. Влияние клинико-демографических характеристик пациентов и сопутствующих заболеваний на течение и клинический исход пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)

С начала пандемии COVID-19 клиническими исследователями было отмечено, что клинико-демографические характеристики пациентов (возраст [152, 96, 199, 213], пол [96, 123, 135], индекс массы тела (ИМТ) [135, 227, 128, 181], стаж курения [227] и другие показатели), а также наличие сопутствующих заболеваний (сердечно-сосудистых [96, 135], бронхолегочных [96, 213], эндокринных [182, 178, 78, 48], онкологических [126] и других), влияли на течение и исходы НКИ у госпитализированных пациентов.

Мета-анализ 59 исследований, в которых приняли участие 36 470 пациентов, показал, что у пациентов в возрасте старше 70 лет риск инфицирования COVID-19 на 65% выше по сравнению с людьми младше 70 лет (отношение рисков (ОР) 1,65; [95% доверительный интервал (ДИ) 1,50-1,81], $p < 0,05$) [152]. Помимо повышенного риска заражения вирусом SARS-CoV2, возраст считается фактором, влияющим на прогрессирование заболевания и риск смертности среди инфицированных. Согласно предыдущим исследованиям, частота тяжелого и критического течения заболевания или риск смерти увеличивается с возрастом > 50 лет [214, 96, 199]. Согласно данным 79 394 пациентов с COVID-19 в КНР, уровень смертности среди пациентов старше 59 лет был примерно в 5,1 раза выше, чем у пациентов от 30 до 59 лет после появления симптомов НКИ [213]. В результате мета-анализа, включавшего 212 исследований с участием 281 461 человека из 11 стран и регионов, было обнаружено, что среди пациентов с тяжелой формой COVID-19 средний возраст составлял 60,4 лет, и более половины из них (61%) были мужчины [123].

В начале февраля 2020 года группа китайских ученых опубликовала результаты ретроспективного исследования, в котором приняли участие 214

пациентов, госпитализированных в стационары города Ухань в период с января по середину февраля 2020 года с подтвержденным диагнозом «Новая коронавирусная инфекция – COVID-19». Средний возраст пациентов составил $52,9 \pm 15,5$ года. Согласно критериям течения заболевания, у 88 (41,1%) пациентов было тяжелое течение COVID-19, а у 126 (58,9%) пациентов – легкое или средней тяжести. В этом исследовании также было показано, что возраст и сопутствующие заболевания влияют на тяжесть инфекции. Пациенты с тяжелым течением были значительно старше ($58,2 \pm 15,0$ года) по сравнению с пациентами с легким или средней тяжести течением ($48,9 \pm 14,7$ года). У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и злокачественными новообразованиями были выявлены более низкие уровни тромбоцитов и лимфоцитов в крови, что было связано с более тяжелым течением COVID-19. Кроме того, у этих пациентов был обнаружен более высокий уровень Д-димера и более высокий уровень внутрибольничной смертности по сравнению с пациентами без сердечно-сосудистых заболеваний (10,4% и 2,9% соответственно) [135].

Группа пациентов старше 65 лет подвержена более высокому риску развития тяжелого течения НКИ из-за более высокой частоты сопутствующих заболеваний [227]. Исследование Zhang JJ. et al. (2020) показало, что заражение вирусом SARS-CoV-2 менее вероятно у курильщиков, но у них может быть более высокий риск развития тяжелого течения заболевания при инфицировании [227].

Данные ученых из Соединенных Штатов Америки (США) и Франции показывают, что ожирение может рассматриваться как независимый фактор риска госпитализации и тяжелого течения COVID-19 [128], а показатель $ИМТ > 35 \text{ кг/м}^2$ повышал шансы необходимости проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) для стабилизации состояния больных [181].

Распространенность сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа) у пациентов с COVID-19 варьируется в разных странах мира. В Китае этот показатель

составляет 5-20%, в Италии – 17%, а в США – 33% [182, 178, 78]. СД 2 типа может негативно влиять на исход пациентов с COVID-19, так как гипергликемия снижает силу иммунного ответа и защиту от инфекций. А также у пациентов с СД 2 типа часто встречаются сопутствующие заболевания (ССЗ, заболевания почек, ожирение, артериальная гипертензия и синдром обструктивного апноэ сна) [110, 67].

В крупномасштабном общенациональном обсервационном исследовании CORONADO, проведенном в марте 2020 года и объединившем наблюдения 68 французских центров за пациентами с СД 2 типа, госпитализированными по поводу COVID-19, было обнаружено, что значение показателя ИМТ повышает шанс (отношение шансов (ОШ) 1,28; [95% ДИ 1,10-1,47], $p < 0,05$) наступления первичной конечной точки (перевод на ИВЛ и смерть в течение первых 7 дней с момента госпитализации). В 20,3% случаев потребовалось подключение к аппарату ИВЛ, уровень смертности составил 10,6% в течение 7 дней после поступления пациентов в больницу [48].

Приведенные в международном регистре АКТИВ SARS-CoV-2 (Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2) данные демонстрируют, что наиболее распространенной сопутствующей патологией у госпитализированных пациентов были АГ (58,5%), ожирение (41,2%), ишемическая болезнь сердца (ИБС) (21,5%), СД 2 типа (17,9%) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (13,6%) [4]. Распространенность АГ по данным итальянского и китайского регистров составила 49% и 30,5%, ИБС – 21% и 10,6%, СД – 17% и 14,4% [214, 145].

Предикторами летальности (3,7%) у госпитализированных с НКИ пациентов являлись возраст старше 60 лет (ОШ 7,523 [95% ДИ 2,584-21,898], $p = 0,001$), также степень поражения легких КТ-3 и КТ-4 повышала риск смерти по сравнению с 1-2 степенью в 7 раз (ОШ 6,880 [95% ДИ 2,940-16,099], $p = 0,0001$), наличие двух и более сопутствующих хронических заболеваний

увеличивало летальность в 9,5 раз (ОШ 9,461 [95% ДИ 2,831-31,613], $p=0,001$) [4].

Наиболее высокий уровень смертности коморбидных пациентов отмечен по данным регистра Италии (7,2%) [145]. В мета-анализе, объединившем наблюдения ученых из Китая и США, а также в национальном регистре КНР, уровень летальности был равен 3,2% и 2,3% соответственно [214, 95].

Таким образом, исследования групп ученых и крупных международных регистров показали, что возраст и наличие сопутствующих заболеваний значительно ухудшали течение COVID-19 и были предикторами летальности у госпитализированных пациентов.

1.3. Взаимное влияние новой коронавирусной инфекции (COVID-19) на сердечно-сосудистую систему и сердечно-сосудистых заболеваний на течение и исходы пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)

АПФ2 – это мембраносвязанный фермент, который играет важную роль в работе сердечно-сосудистой и иммунной систем. В недавнем времени АПФ2 был идентифицирован как функциональный рецептор, с которым связываются коронавирусы (SARS-CoV и SARS-CoV-2). У пациентов с ССЗ отмечается большая экспрессия АПФ2 по сравнению с людьми, не имеющими ССЗ. Это создает большую площадь контакта с SARS-CoV-2 с кардиомиоцитами и эндотелиоцитами и увеличивает вероятность проникновения вируса в клетки [195].

Сердечно-сосудистые проявления COVID-19 предлагается обозначать термином «острый COVID-19-ассоциированный сердечно-сосудистый синдром», который включает в себя широкий спектр сердечно-сосудистых и тромбоэмболических осложнений. Эти осложнения могут включать острое миокардиальное повреждение, молниеносный миокардит, кардиомиопатию

(стресс-индуцированную и цитокин-опосредованную), сердечную недостаточность, острую или декомпенсированную ХСН, кардиогенный шок, тампонаду сердца, выпотной перикардит, нарушения ритма и проводимости сердца, артериальные и венозные тромбоэмболические нарушения (острый коронарный синдром (ОКС), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), ТЭЛА, ТГВ) [90].

Случаи развития острого миокардита и острой сердечной недостаточности (ОСН) были описаны во время вспышки коронавирусной инфекции, вызванной коронавирусом ближневосточного респираторного синдрома (Middle East respiratory syndrome-related coronavirus (MERS-CoV)) [23]. SARS-CoV-2 и MERS-CoV имеют схожую патогенность, и повреждение миокарда, вызванное заражением этими вирусами, увеличивает сложность лечения таких пациентов [60, 121, 23].

В исследованиях Böhm M. et al. (2020) и Zeng J.H. et al. (2020) было отмечено, что ССС может быть основной мишенью для SARS-CoV-2, а ССЗ были наиболее распространенной сопутствующей патологией во время пандемии COVID-19 [37, 224]. По мнению Zheng Y.Y. et al. (2020) на фоне НКИ может развиваться как острое повреждение миокарда в период инфекционного заболевания, так и хроническое повреждение ССС после выздоровления от COVID-19 [231]. Поэтому особое внимание следует уделять протекции сердечно-сосудистой системы во время пандемии COVID-19 [231].

В мета-анализ Yang J. et al. (2020) [220] вошли результаты семи исследований, в которых участвовали 1576 инфицированных вирусом SARS-CoV-2 людей. Анализ показал, что наиболее часто у пациентов встречались АГ (21,1%, [ДИ 95% 13,0%-27,2%], СД 2 типа (9,7%, [ДИ 95% 7,2%-12,2%]) и ССЗ (8,4% [ДИ 95% 3,8%-13,8%]). У пациентов с тяжелым течением НКИ по сравнению с пациентами с легким и средне-тяжёлым течением НКИ ОР АГ, СД 2 типа и ССЗ был выше 2,36 ([ДИ 95% 1,46-3,83], $p < 0,05$), 2,46 ([ДИ 95% 1,76-3,44], $p < 0,05$) и 3,42 ([ДИ 95% 1,88-6,22], $p < 0,05$), соответственно [220].

В условиях высокой вирусной нагрузки острое поражение миокарда встречается у 30% больных [203, 232], миокардит – у 8-12% пациентов [85], фульминантный миокардит – примерно у 7% госпитализированных [51], СН – у 12% выживших и 52% умерших от COVID-19 [232]. При этом все авторы [203, 232, 85] сходятся во мнении, что механизмы развития острого повреждения миокарда при COVID-19 требуют уточнения.

COVID-19 может привести к нестабильности атероматозной бляшки и последующему развитию инфаркта миокарда, что увеличивает летальность инфицированных пациентов (в среднем до 40% от общей смертности при COVID-19) [203]. Частота развития ТЭЛА при COVID-19 колеблется от 8 до 27% [89] у пациентов терапевтических отделений и от 20,6% до 31,0%, у госпитализированных в палату интенсивной терапии (ПИТ), а при сопутствующих ССЗ риск тромбоэмболических осложнений (ТЭО) возрастает в 3,8 раза [101].

Механизм острого повреждения миокарда, вызванного инфекцией COVID-19, может быть связан с тропностью вируса SARS-CoV-2 к АПФ2, широкой экспрессией АПФ2 не только в дыхательной, но и в ССС, активации сигнальных путей поражения сердца [231]. Другие предлагаемые механизмы повреждения миокарда включают несбалансированный ответ Т-хелперов 1-го и 2-го типов, гиперпродукцию ими провоспалительных цитокинов, а также дыхательную дисфункцию и гипоксемическую альтерацию кардиомиоцитов [96, 210].

Среди различных последствий тяжелой формы COVID-19, сердечно-сосудистые осложнения оказались наиболее неблагоприятными и чаще других приводящими к летальному исходу [82, 84, 21, 131].

Пациенты с документально подтвержденными ССЗ и/или традиционными факторами риска ССЗ (пожилой возраст, мужской пол, АГ, СД и ожирение) относятся к группе повышенного риска тяжелого течения COVID-19 и смертности [70]. Наличие НКИ в сочетании с ССЗ увеличивает риск

смертельных исходов в 2,4 раза [101], с АГ – в 3,1 раза [232], с ИБС – в 4,3 раза [53].

Следует отметить, что сердечно-сосудистые осложнения встречались не только во время острого периода НКИ, но и выявлялись после клинического выздоровления от COVID-19. 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, причем наиболее часто ВВЗ возникали в первые 3 месяца после выписки пациентов из стационара. В течение первых 3 месяцев о возникновении ВВЗ сообщили 8,17% пациентов, за 4-6 мес. - 6,30% пациентов и за 7-12 мес. - 3,54% пациентов. В структуре впервые диагностированных ССЗ преобладала АГ (24,63%), СД 2 типа (7,79%) и ИБС (8,11%). Среди острых ССС инсульт за первые 3 месяца отмечен у 3,08% пациентов, через 4-6 месяцев - 3,70% пациентов, через 7-12 месяцев - у 8,22% пациентов [3].

Так как поражение ССС при COVID-19, главным образом, проявляется повреждением эндотелия и миокарда, важно понимать основные звенья патогенеза и механизмы альтерирующего действия вируса SARS-CoV-2 на сердце и сосуды.

Важным звеном иммунного ответа на инфекцию является активация сосудистого эндотелия. Именно состояние эндотелия обуславливает процессы миграции макрофагов из кровеносного русла в периферические ткани [14].

Активация эндотелия в последующем сменяется его дисфункцией. Эндотелиальную дисфункцию можно рассматривать как одно из патогенетических механизмов повреждения сердца и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [62]. При НКИ возникает выраженная дисфункция эндотелия, связанная с внедрением вируса в клетки, повреждением эндотелия, эндотелиальной дисфункцией, а также периваскулярным воспалением, которое усиливает повреждение эндотелия [99].

Эндотелиоциты являются одним из основных типов клеток, поражаемых вирусом SARS-CoV-2, в связи с чем в своей работе отдельные ученые используют термин «вирус-индуцированный эндотелиит» [198]. Проникновение вируса SARS-CoV-2 в эндотелиальные клетки происходит в результате того, что на эндотелиоцитах с большой плотностью экспрессируются рецепторы АПФ2. В исследовании Chen L. et al. (2020) показано, что АПФ2 распределены как на эндотелиоцитах артериальных, так и венозных сосудов большинства органов и тканей организма человека, за исключением эндотелия синусоидных капилляров печени. Также, в исследовании авторы делают акцент на том, что АПФ2 представлен на гладкомышечных клетках артериальных сосудов. Большая экспрессия рецепторов АПФ2 обуславливает широкий спектр клинических симптомов при COVID-19 [198, 52].

Под воздействием вируса SARS-CoV-2 происходит активация макрофагов и нейтрофилов, что приводит к увеличению выработки провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1 (ИЛ-1), интерлейкина-2, интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-10 и фактора некроза опухоли), а также простагландинов и лейкотриенов. Провоспалительные цитокины прямо и опосредованно повышают экспрессию селектинов, молекул адгезии (молекулы межклеточной адгезии 1-го типа и молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа), которые взаимодействуют с соответствующими лигандами лейкоцитов, обеспечивают их адгезию к эндотелию сосудов и альвеолярному эпителию [62, 198, 92]. Кроме того, снижается экспрессия эндотелиальной NO-синтазы, что приводит к снижению выработки оксида азота и связанной с ним вазодилатирующей, антикоагулянтной и противовоспалительной функции эндотелия [92, 88]. Поврежденные эндотелиоциты легочных сосудов производят большое количество эндотелина, формируется локальный спазм сосудов микроциркуляторного русла легких, повышается легочное артериальное давление. Жидкость из сосудистого русла проникает в

интерстициальное пространство, развивается интерстициальный отек, затрудняющий транспорт газов через альвеолярно-капиллярный барьер и усиливающий гипоксемию, развивается дыхательный ацидоз, в результате чего у пациентов прогрессирует дыхательная недостаточность [62, 99, 198, 92]. В почках более значимым является выработка вазоконстрикторных простагландинов H_2 , что приводит к внутриклубочковой гипертензии, замедлению кровотока и снижению скорости клубочковой фильтрации [99, 198, 92].

По мнению Xu P. et al. (2020) [216], в процессе жизнедеятельности вирус SARS-CoV-2 разрушает мембрану тромбоцитов, приводит к развитию тромбоцитопении и удлинению активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), повышению уровня Д-димера, лимфопении при нормальном уровне лейкоцитов крови. Также в статье авторы обобщили механизмы, приводящие к развитию тромбоцитопении. Во-первых, SARS-CoV-2 может проникать в костномозговые клетки и нарушать процессы кроветворения за счет угнетения деления кровяных ростков. Во-вторых, при COVID-19 «цитокиновый шторм» приводит к угнетению тромбоцитопоэза, что связано с токсическим действием ИЛ-6, высвобождающегося активированными Т-клетками и мононуклеарными макрофагами, на мегакариоциты костного мозга. В-третьих, при COVID-19 возможно развитие иммуноопосредованной тромбоцитопении, вызванной повышением уровня аутоантител и циркулирующих иммунных комплексов, включающих компоненты мембраны тромбоцитов. Антитела и иммунные комплексы, осажденные на поверхности тромбоцитов, распознаются как чужеродные антигены и вместе с тромбоцитарной мембраной разрушаются выработанными аутоантителами. В-четвертых, при COVID-19 происходит генерализованное повреждение эндотелия сосудистой стенки. Поврежденный эндотелий активирует тромбоциты, запуская процесс агрегации и тромбообразования, что увеличивает потребление тромбоцитов

У пациентов с COVID-19 и развившейся тромбоцитопенией отмечен повышенный уровень Д-димера и изменение показателей коагулограммы в сторону гиперкоагуляции, что еще раз подтверждает вышеизложенную гипотезу о повышенном потреблении тромбоцитов у пациентов с COVID-19. По мнению авторов, скорректировать возникающую тромбоцитопению могут лечебные схемы, включающие высокие дозы системных глюкокортикостероидов (ГКС) [88, 216].

Таким образом, повреждение эндотелия сосудов и эндотелиальная дисфункция является одним из основных звеньев патогенеза поражения ССС при COVID-19. Поражение ССС обусловлено нарушением баланса между эндотелиальными вазоконстрикторами и вазодилататорами, что может играть ключевую роль в механизмах как системного повышения артериального давления (АД), так и локального ангиоспазма и гипоперфузии внутренних органов. Кроме того, эндотелиальная дисфункция приводит к дисбалансу между тромбогенными и атромбогенными веществами, образующихся в эндотелии и регулирующих в процесс гемостаза. Тромбоцитопению и другие нарушения коагуляционного потенциала можно рассматривать в контексте эндотелиальной дисфункции, возникшей при COVID-19.

1.4. Повреждение миокарда при новой коронавирусной инфекции

Поражение ССС вирусом SARS-CoV-2 активно обсуждалось с начала пандемии COVID-19. Хотя точный патофизиологический механизм, лежащий в основе COVID-19-ассоциированного повреждения миокарда до конца не изучен, анализ опубликованных аутопсийных исследований подтвердил наличие повреждения миокарда у госпитализированных с COVID-19 пациентов [174, 190, 96]. При этом у 35% пациентов с подтвержденным COVID-19, умерших от ОРДС, геном SARS-CoV-2 был обнаружен в кардиомиоцитах [208]. Эти данные повышают вероятность прямого повреждающего действия вируса

SARS-CoV-2 на кардиомиоциты, в результате чего могут повышаться сывороточные сердечно-сосудистые биомаркеры [133].

Вирусные частицы, проникая через слизистую оболочку дыхательных путей и одновременно связываясь с рецепторами АПФ2 на клетках сердца и сосудов, запускает в данных клетках серию иммунных реакций и «цитокиновый шторм» [147]. Результатом «цитокинового шторма» может являться COVID-19-ассоциированное повреждение миокарда, которое проявляется повышенными уровнями ИЛ-6, ферритина, ЛДГ, Д-димера и высокочувствительных сердечных тропонинов (вчТг) [57].

У пациентов с развившимся миокардитом, острой правожелудочковой недостаточностью, тромбоэмболией, нарушением сердечного ритма и асистолией, случившимися во время госпитализации по поводу COVID-19, было отмечено повышение концентрации вчТг [164, 179]. К сывороточным маркерам повреждения миокарда, наряду с вчТг, относят креатинфосфокиназу, МВ фракцию креатинфосфокиназы, миоглобин и РТЗ [108].

В нескольких исследованиях было показано, что уровни вчТг, промозгового натрийуретического пептида и КФК-МВ коррелировали с уровнями СРБ, ферритина, уровни интерлейкина-1 (ИЛ-1) и ИЛ-6 в плазме. Это указывает на то, что повреждение миокарда может быть тесно связано с развитием гипервоспалительной реакции, лежащей в основе прогрессирования COVID-19 [4, 57, 179]. Huang C. et al. подчеркнули, что у пациентов с COVID-19 наблюдается повышенная активность макрофагов, Т-хелперов-1 и Т-хелперов-2 с высвобождением большого количества провоспалительных цитокинов, приводящего к «цитокиновому шторму» [96]. А сам «цитокиновый шторм» способствует повреждению миокарда в результате снижения коронарного кровотока, уменьшения поступления кислорода к кардиомиоцитам, кислородного голодания последних, дестабилизации атеросклеротических бляшек и микротромбообразования [190, 129, 203, 96, 84, 179, 109].

Обобщая имеющиеся данные о потенциальных механизмах, лежащих в основе развития сердечно-сосудистых осложнений при НКИ, можно выделить следующие патогенетические аспекты повреждающего действия вируса SARS-CoV-2 на CCC:

1. Прямое повреждающее воздействие SARS-CoV-2 на клетки CCC: перициты, кардиомиоциты и фибробласты. Перициты, в связи с высоким уровнем экспрессии АПФ2 на своей поверхности, особенно уязвимы для вируса [208, 104, 31];

2. Прямое повреждающее действие SARS-CoV-2 на эндотелий крупных и мелких сосудов с развитием эндотелиальной дисфункции и связанными с ней сосудистыми осложнениями [62, 198, 170, 184];

3. Повреждающее действие SARS-CoV-2 на миокард, опосредованное чрезмерным высвобождением провоспалительных медиаторов и цитокинов в рамках «цитокинового шторма», оказывающих повреждающее действие на миокард [57, 179, 104, 31, 91];

4. Микро- и макро-тромбозы на фоне гиперкоагуляции, обусловленной эндотелиальной дисфункцией, повышенной активностью тромбоцитов, повышенной выработкой ингибитора тканевого активатора плазминогена 1-го типа и сниженной продукцией тканевого активатора плазминогена, стимулирующего фибринолиз [88, 216, 170];

5. Повреждающее действие SARS-CoV-2 на гемоглобин и уменьшение кислородной емкости крови с развитием гипоксемии, которая может привести к усилению анаэробных процессов и внутриклеточному ацидозу, а также оксидативному стрессу [216, 170];

6. Острое повреждение миокарда, нестабильность атеромы и ее разрыв с тромбозом коронарной артерии в результате дисбаланса между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой возникнуть на фоне вирус-индуцированного воспаления, гипоксии, оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции [85];

7. Катехоламин-индуцированный вазоспазм, гипоперфузия миокарда и жизнеугрожающие аритмии в результате активации симпатического отдела вегетативной нервной системы [215];

8. Электролитный дисбаланс, развивающийся при тяжелом течении COVID-19 и проявляющийся гипокалиемией, может способствовать развитию нарушения сердечного ритма и тахиаритмий [170, 90].

1.5. Прогностические сывороточные биомаркеры поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)

НКИ представляет собой глобальную проблему для мирового здравоохранения и в период пандемии, и на сегодняшний день. Это связано с тропностью вируса SARS-CoV-2 ко многим тканям организма, экспрессирующим рецептор АПФ2. При том одной из главных мишеней SARS-CoV-2 остается ССС [31, 66, 179, 194]. Повреждение миокарда тесно связано с тяжелым течением COVID-19 и высоким риском летального исхода [84, 85, 96, 101]. В то же время прогноз у пациентов с ССЗ, но без повреждения миокарда за время стационарного лечения, обычно более благоприятный. В большинстве случаев повреждение миокарда приводит к нарушению работы сердца, жизнеугрожающим аритмиям, НССС [80, 84, 96].

Методы визуализации сердечной мышцы, такие как электрокардиография [66] и эхокардиография [68], помогают определить степень и обширность поражения сердца у пациентов, инфицированных вирусом SARS-CoV-2. Однако эти методы не могут спрогнозировать, возникнут ли у пациента неблагоприятные сердечно-сосудистые события в будущем [68, 7, 207]. В исследовании Duerr G.D. et al. (2020) ЭхоКГ и магнитно-резонансная томография сердца подтверждали уже развившиеся острые сердечно-сосудистые катастрофы, но не предсказывали наступление НССС в будущем, в

отличие от концентрации вчТгТ [68]. У лиц с интактными коронарными артериями, у которых повреждение ССС обусловлено прямой альтерацией клеток SARS-CoV-2 и цитокин-обусловленным воспалением, визуализирующие и инвазивные методы не оказались эффективными прогностическими маркерами острых коронарных событий, по сравнению с теми же вчТг [127].

Поэтому с начала пандемии НКИ ученые разных стран находились в поиске других показателей альтерации ССС, которые позволят спрогнозировать развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов как во время острой фазы заболевания, так и после выписки и диспансерного наблюдения за пациентами, перенесшими COVID-19. Такими показателями являются сывороточные биомаркеры, определение концентрации которых помогают оценить состояние ССС и риск наступления НССС на госпитальном и постгоспитальном этапах оказания медицинской помощи больным [203, 96, 199, 213, 84, 62, 147, 164, 179]. При этом для корректной оценки состояния пациентов с COVID-19 при поступлении, необходимо установить новые более оптимальные пороговые значения для сердечно-сосудистых биомаркеров. И связано это с тем, что использование стандартных лабораторных референсных интервалов может привести к недооценке степени поражения ССС у пациентов с НКИ. Определение и правильная интерпретация значения специфических сывороточных биомаркеров при поступлении поможет выявить пациентов с COVID-19, которые находятся в группе высокого риска развития НССС, что позволит оптимизировать тактику ведения, мониторинга и диспансерного наблюдения после выписки [84, 85, 96, 101, 140, 45, 29].

1.5.1. Высокочувствительные тропонины

Высокочувствительный тропонин I (вчТгI) и высокочувствительный тропонин T (вчТгT) высвобождаются в ответ на повреждение миокарда и являются наиболее специфичными и чувствительными маркерами некроза

сердечной мышцы [80]. В международных исследованиях была выявлена корреляция между более высокими концентрациями вчТгI и вчТгT и развитием сердечно-сосудистых конечных точек, таких как декомпенсация хронической сердечной недостаточности, инфаркт миокарда и вирусный миокардит [192, 113].

Миокардиальное повреждение, определяемое по повышению вчТгI более 28 пг/мл, было диагностировано у 5 из первых 41 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 в Ухане и для стабилизации состояния больных потребовало госпитализации в палату интенсивной терапии [96], а значение вчТгI выше 99-го перцентиля отмечалось у 46% умерших пациентов [232]. В другом исследовании, проведенном в Китае, повреждение миокарда, определяемое по повышению уровня вчТгI или новым нарушениям на ЭКГ или ЭхоКГ, обнаружено у 7,2% пациентов дневного стационара и у 22% пациентов, находившихся в ПИТ [203]. В отчете китайских авторов сообщается, что у 12% пациентов без известных сердечно-сосудистых заболеваний во время госпитализации по поводу НКИ наблюдался повышенный уровень вчТгI или смерть по причине остановки сердца [231]. В исследовании Zhou F. et al. (2020) [232] подчеркнуто, что средние концентрации вчТгI в сыворотке крови увеличились с 57,6 до 290,6 пг/мл в период с 16 по 22 день после начала заражения COVID-19 у умерших больных [232].

В мета-анализе, объединившем результаты четырех исследований, установлено, что более высокий уровень вчТгI при поступлении в медицинскую организацию имеют пациенты с тяжелыми и крайне тяжелыми формами НКИ [130], которым впоследствии может потребоваться перевод в отделение реанимации или ПИТ, а в группе пациентов с высокими значениями вчТгI риск смерти в течение года после перенесенной НКИ в 4 раза выше по сравнению с группой пациентов с нормальными значениями тропонинов [130, 169]. По данным Shi S. et al. (2022) у 82 (19,7%) из 416 пациентов с COVID 19 выявлено повреждение миокарда, определенное по значительному повышению значения

всТгI в сыворотке [179]. Среди больных с повреждением миокарда регистрировался больший уровень смертности (51,2%) по сравнению с уровнем смертности в 4,5% у пациентов без повреждения миокарда и с нормальным уровнем всТгI [179].

Согласно анализу выживаемости в течение года после выписки из больницы, проведенному Lukas J. et al. (2022), были получены следующие данные: у 11 из 269 наблюдаемых пациентов был зарегистрирован летальный исход. Умершие пациенты были значительно старше (73 года и 59 лет, $p < 0,001$), чаще болели артериальной гипертензией и не имели различий по клиническим характеристикам. Наиболее точными предикторами риска смерти в течение 1 года после выписки оказались уровни ST2 (ОР 1,006; [95% ДИ 1,002-1,009], $p < 0,001$) и всТгI (ОР 1,362; [95% ДИ 1,050-1,766], $p = 0,024$) [140].

В другом проспективном исследовании, в котором приняли участие 187 пациентов с COVID-19, у 52 (27,8%) было обнаружено повреждение миокарда, на что указывало повышение уровня всТгТ выше 99%-перцентиля. Во время госпитализации у пациентов с повышенным уровнем всТгТ чаще развивались такие осложнения, как острый респираторный дистресс-синдром (30 (57,7%) больных и 16 (11,9%) больных, $p < 0,05$), злокачественные аритмии (6 (11,5%) пациентов и 7 (5,2%) пациентов, $p < 0,05$), включая желудочковую тахикардию/фибрилляцию желудочков, тромбозы (25 (65,8%) человек и 17 (20,0%) человек, $p < 0,05$) и потребность в ИВЛ. Смертность в течение первых трех месяцев после выписки из специализированного стационара среди пациентов с повышенным уровнем всТгТ в плазме во время госпитализации была значительно выше, чем среди пациентов с нормальным уровнем всТгТ (31 (59,6%) человек и 12 (8,9%) человек, $p < 0,05$). У пациентов с сопутствующими ССЗ, но с нормальным уровнем всТгТ во время заболевания COVID-19 прогноз был более благоприятным по сравнению с пациентами с повышенным уровнем всТгТ, но без сопутствующих ССЗ (смертность 13,3% и 37,5%, $p < 0,05$) [84]. При этом, уровень всТгТ выше 25,7 мг/л может служить предвестником

неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ОКС, ТЭЛА, больничная летальность) у госпитализированных с COVID-19 пациентов [5].

Таким образом, концентрации $v\text{CrI}$ и $v\text{CrT}$ могут быть предикторами более тяжелого течения НКИ, перевода пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии, потребности в ИВЛ или неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ), а также более высокой вероятности летального исхода в течение года после выписки из стационара. Маркеры повреждения миокарда следует оценивать у всех пациентов с имеющимся ССЗ и у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 для стратификации риска неблагоприятного исхода и возможного раннего выявления жизнеугрожающих осложнений.

1.5.2. N-терминальный промозговой натрийуретический пептид

N-терминальный промозговой натрийуретический пептид представляет собой белок, который вырабатывается в левом желудочке сердца в ответ на растяжение его стенок и задержку жидкости, что приводит к усилению экскреции натрия и воды из организма. NT-proBNP широко используется в кардиологической практике для диагностики острой СН (ОСН) и ХСН. Уровень NT-proBNP помогает определить степень тяжести этих состояний и выбрать наиболее эффективное лечение [192, 100]. Определение концентрации NT-proBNP является прогностически значимым в отношении повышенного риска внезапной сердечной смерти, рецидива ИМ или развития ХСН у пациентов с любой формой ИБС [119], но уступает $v\text{CrT}$ в выявлении острого повреждения миокарда [75,106].

Кроме сердечно-сосудистых заболеваний, доказано, что уровень NT-proBNP повышается у пациентов с тяжелым течением COVID-19. Наблюдение за изменением концентрации NT-proBNP в динамике коррелировало с высокими значениями $v\text{CrT}$ у пациентов без анамнеза сердечно-сосудистых

заболеваний. Более высокие концентрации NT-proBNP и вчТгТ были связаны с увеличением частоты возникновения злокачественных аритмий во время госпитализации и увеличением вероятности госпитальной смертности у пациентов с COVID-19 [84].

В исследовании Caro-Codón J. et al. (2021) у 192 из 396 пациентов с COVID-19, не имеющих сопутствующей сердечной недостаточности, был обнаружен повышенный уровень NT-proBNP. У пациентов с более высоким уровнем NT-proBNP во время госпитализации чаще наблюдались кровотечения, аритмии и декомпенсация сопутствующих заболеваний [49]. В работе Wang L. et al. (2021) было показано, что уровень NT-proBNP в плазме крови пациентов с COVID-19 был в значительной степени связан с тяжестью течения пневмонии. У пациентов с уровнем NT-proBNP \geq 300 пг/мл наблюдалось более тяжелое течение НКИ, и был выявлен потенциально более высокий риск смертности по сравнению с пациентами, у которых уровень NT-proBNP был $<$ 300 пг/мл (смертность 8,7% и 0% соответственно, $p<0,05$) [204]. В другом исследовании рассчитано пороговое значение NT-proBNP для прогнозирования внутрибольничной летальности, которое составило 88,64 пг/мл с чувствительностью 100% и специфичностью 66,67% [73].

Во всех вышеупомянутых исследованиях отмечается высокая прогностическая способность NT-proBNP для определения тяжести течения заболевания и прогноза выживаемости пациентов с COVID-19.

1.5.3. Креатинфосфокиназа и МВ фракция креатинфосфокиназы

КФК – это внутриклеточный фермент скелетных мышц, сердца, головного мозга и других висцеральных органов, существующий в трех изоформах: КФК-ВВ обнаруживается только в головном мозге и легких, КФК-МВ связана с сердцем, а КФК-ММ – со скелетными мышцами [200]. Высвобождению изоформ КФК из цитозоля клеток в системный кровоток

способствует гипоксия или любое другое повреждение, разрушающее клеточную мембрану [125, 25]. Концентрация КФК могут быть использованы в качестве биомаркера многих заболеваний и состояний. Например, уровень КФК-МВ в сыворотке крови коррелирует со временем и обширностью ИМ, хотя на точность и специфичность этого показателя может влиять множество факторов [86].

Во время пандемии COVID-19 исследователи отметили, что при тяжелой форме COVID-19, осложненной ОРДС, дыхательной недостаточностью (ДН) и повреждением ССС, определяется повышение концентрации цитозольных ферментов (ЛДГ, КФК, КФК-МВ). В систематическом обзоре, объединившем 207 исследований и посвященному изучению больничной и внебольничной летальности пациентов с COVID-19, выявлена прогностическая значимость 49 параметров, включающих кроме возраст-гендерных характеристик (пожилой возраст, мужской пол), анамнестических данных (курение, сопутствующие заболевания), лабораторных показателей (нейтрофиллез, лимфопения, тромбоцитопения, ускорение СОЭ, высокий уровень СРБ, Д-димера, креатинина, мочевины, аспаратаминотрансферазы (АсТ)), маркеры повреждения сердечной мышцы – КФК, КФК-МВ, NT-proBNP, миоглобин и ЛДГ [103]. При исследовании 28-дневной выживаемости среди 7106 пациентов, у которых изначально были повышены значения биомаркеров повреждения сердца, наиболее прогностически ценными оказались фракции КФК-МВ, миоглобина и вчТг [159].

Guo T. et al. (2020) обнаружили, что у пациентов с возникшими сердечно-сосудистыми осложнениями после перенесенного COVID-19 были более высокие уровни КФК-МВ и миоглобина во время госпитализации по поводу НКИ [84]. Высокие концентрации КФК-МВ, ЛДГ, АсТ, аланинаминотрансферазы (АлТ) коррелировали с уровнем СРБ и являлись предвестниками впервые выявленной АГ, фибрилляции предсердий (ФП), ОКС у пациентов с COVID-19 в исследовании Mo J. et al. (2020) [139]. При этом

раннее начало кардиопротективной терапии нивелировало риски развития данных осложнений [139].

Таким образом, КФК и КФК-МВ являются хорошо зарекомендовавшими себя маркерами повреждения ССС и других органов, которые сохранили актуальность в отношении определения прогноза и тактики ведения пациентов с COVID-19.

1.5.4. Стимулирующий фактор роста, экспрессирующийся геном 2 (growth Stimulation expressed gene 2, ST2)

ST2 (Стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2) является членом семейства рецепторов ИЛ-1, занимающий ведущую роль в регуляции иммунного и противовоспалительного ответов, экспрессируемый иммунными клетками, кардиомиоцитами, фибробластами и эндотелиоцитами [64], способный существовать в двух изоформах:

1. Мембранно-связанная форма рецептора (ST2L), которая опосредует кардиопротекторные эффекты путем продукции и связывания лиганда интерлейкина-33.

2. Растворимая форма ST2 (ST2), которая выступает в качестве рецептора для ИЛ-33, подавляя его кардиопротекторные эффекты. ST2 входит в семейство рецепторов ИЛ-1, которое в последнее время приобретает большое значение для диагностики ССЗ на ранних стадиях [55].

Повышение уровня ST2 может наблюдаться при различных патологических состояниях, включая ХСН с ремоделированием камер сердца, ИМ, атеросклероз и сепсис [222, 108, 166]. Хотя NT-proBNP является «золотым биохимическим стандартом» установления диагноза ХСН, его уровень может варьироваться в зависимости от гормонального дисбаланса, пола, возраста, ИМТ [42]. Концентрация NT-proBNP также может изменяться при различных заболеваниях почек и после перенесенных инфекций и повышаться только на

фоне наличия клинических проявлений СН [166, 18]. По данным литературы, уровень ST2 не зависит от таких факторов, как возраст, пол, ИМТ, анамнеза ФП, СН, анемии и почечной недостаточности. Также с помощью определения значения ST2 можно заподозрить СН у бессимптомных пациентов [166, 6] и спрогнозировать развитие СН у пациентов с перенесенным ИМ [222].

В 2013 году ST2 включен в рекомендации Американского колледжа кардиологов/Американской ассоциации сердца (ACC/AHA) по диагностике и лечению СН как дополнительный к NT-proBNP инструмент стратификации риска у пациентов с ХСН (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности В) [219].

В исследовании PHFS (Penn Heart Failure Study), в котором приняли участие 1141 человек с ХСН, было обнаружено, что уровень ST2 в крови может быть мощным индикатором риска смерти или необходимости пересадки сердца. Концентрация ST2 более 36,3 нг/мл увеличивало риск летального исхода в 1,9 раз ([95% ДИ 1,3-2,9], $p=0,002$) [118]. В международном исследовании CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure) исходный уровень ST2 был ассоциирован с развитием первичной (смерть от сердечно-сосудистых причин, ИМ, ОНМК) и вторичной конечных точек (смерть от всех причин, госпитализаций по поводу НССС или декомпенсации ХСН) [44].

Кроме ХСН, биомаркер ST2 зарекомендовал себя как один из потенциальных кандидатов для стратификации сердечно-сосудистого риска у пациентов с острым повреждением миокарда. Так, Zhang Q. et al. (2021) установлено, что уровень $ST2 \geq 34,2$ нг/мл (AUC 0,662, чувствительность 66,7%, специфичность 65,2%, $p<0,001$) повышал риски наступления НССС у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (OR=10,22 95 % ДИ 4,05-25,7, $p<0,001$) [229].

В исследовании Pascual-Figal D.A. et al. (2018) показано, что у пациентов с известной СН ST2 активно вырабатывался в альвеоцитах и повышался при

кардиогенном отеке легких и бронхопневмониях [149]. Zeng Z. et al. (2020) установили взаимосвязь между сывороточной концентрацией ST2 и активностью воспалительного ответа при COVID-19 [225].

Учитывая возможную продукцию ST2 в легочной ткани [149], активацию выработки ST2 иммунными клетками при активном системном воспалении [164] и миокардиальном стрессе [149,177], ассоциацию с выраженностью воспаления при COVID-19 [225] актуально более подробное изучение роли плазменного уровня ST2 в повреждении миокарда у пациентов, перенесших COVID-19 [10].

Несколько авторов независимо друг от друга сообщили о наличии корреляционной связи между уровнем ST2 и СРБ, а также необходимостью госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии, летальностью в течение года после выписки из COVID-госпиталя [225,168].

В работе Zagidullin N. et al. (2023) определены надежные предикторы НССС, развившихся в течение 12 месяцев после выписки у пациентов, перенесших COVID-19, которыми выступили значения вчТгI (ОР 1,354, 95 % ДИ 1,073-1,710, $p=0,011$) и ST2 (ОР 1,002, 95 % ДИ 1,000-1,004, $p=0,017$), определенные в день поступления [165]. Схожие данные получены Motloch L.J. et al. (2022), в исследовании которого концентрация ST2 в день госпитализации по поводу НКИ обладала хорошим прогностическим потенциалом в отношении предсказания 1-годовой летальности [140].

Несмотря на убедительные доказательства того, что ST2 может прогнозировать риск НССС у пациентов с ХСН, остается открытым вопрос о целесообразности его включения в стандартные анализы для оценки сердечно-сосудистого риска у пациентов, перенесших НКИ. Наше исследование может помочь определить, как использовать этот биомаркер в клинических моделях для оценки риска неблагоприятных исходов у пациентов, переболевших COVID-19.

1.5.5. Пентраксин 3

Пентраксин 3 (Pentraxin 3, PT3) – представитель большого семейства белков, называемых циклическими мультимерными пентраксинами, участвующих в обеспечении механизмов гуморального звена врожденного иммунного ответа. PT3 относится к группе длинных пентраксинов, отличается от классических коротких пентраксинов, которые включают в том числе СРБ, наличием в белковой цепочке длинного N-концевого домена и первоначально был выделен из фибробластов и эндотелиальных клеток, стимулированных ИЛ-1 [218, 209].

В экспериментальных условиях доказано, что провоспалительные цитокины (в том числе ИЛ-1, ИЛ-6) могут стимулировать выработку PT3. Основной отличительной характеристикой PT3 от СРБ является то, что пик концентрации PT3 наблюдается через 6-8 часов после действия провокационного фактора, в то время как пик концентрации СРБ наступает через 24-48 часов [76]. Вероятно, временные различия в достижении максимальных уровней маркеров обусловлены возможной локальной продукцией PT3 в очаге воспаления широким спектром стромальных и миелоидных клеток, включающих моноциты, эндотелиальные клетки и фибробласты. В то время как СРБ синтезируется клетками печени в ответ на стимулирующее действие ИЛ-6, образовавшегося в месте воспаления [173].

В крови здоровых людей концентрация PT3 очень низкая и составляет менее 2 нг/мл. У пожилых пациентов, преимущественно женщин, уровень PT3 может быть немного выше. Уровень PT3 в плазме крови положительно коррелирует с увеличением возраста и отрицательно - с уровнем триглицеридов и индексом массы тела, и не коррелирует со значением СРБ. Также значение PT3 повышается при воспалительных и инфекционных процессах в организме [218].

В исследовании Albumin Italian Outcome Sepsis (ALBIOS) высокий уровень РТЗ у 958 пациентов, поступивших в ПИТ, указывал на риск развития полиорганной недостаточности, а отсутствие снижения уровня РТЗ за время госпитализации свидетельствовало о повышенном риске наступления смерти [46]. В других исследованиях также выявлена связь между высокой концентрацией РТЗ в плазме крови у пациентов с сепсисом или септическим шоком и уровнем смертности, но не выявлено корреляций уровней РТЗ с СРБ [87, 107, 96].

Если СРБ является классическим биомаркером активности инфекционного и неинфекционного воспаления [151], который ассоциирован с риском развития ИМ, инсульта и заболеваний периферических артерий и активно используется как независимый предиктор НССС у лиц с анамнезом ИБС [162, 30], то перспективы возможности применения РТЗ для диагностики ССЗ лишь предстоит установить. Многочисленные клинические исследования показывают, что воспаление играет ключевую роль в развитии атеросклероза, прогрессирования и нестабильности атероматозной бляшки, развития осложнений ИБС [79].

В ряде статей выявлена прямая корреляция между уровнем РТЗ в жировой ткани и уровнем липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Причем, у больных с высоким значением РТЗ отмечалось повышение ЛПНП выше целевых цифр [41, 22]. При иммуногистохимическом исследовании атеросклеротических бляшек у людей с диагностированным мультисосудистым атеросклерозом выявлено, что макрофаги и нейтрофилы бляшек содержат РТЗ [172].

О роли эндотелиоцитов в синтезе РТЗ сообщил ещё в 1992 году Breviaro F. et al. (1992) [43]. Авторы идентифицировали новый ген, отвечающий за усиленную продукцию РТЗ в сосудистой эндотелии в ответ на повреждение внутренней стенки сосудов провоспалительными цитокинами [43]. Повышение плазменного значения РТЗ наблюдалось у мышей с отсутствием

аполипопротеина E, что может указывать на атеропротекторные свойства РТЗ [144]. В ответ на альтерацию сосудистой стенки медиаторами воспаления наблюдается пролиферация гладкомышечных клеток с выработкой фактора роста фибробластов 2 [165, 156]. РТЗ конкурентно связывается с рецепторами фактора роста фибробластов 2, ингибируя митогенные и пролиферативные свойства последнего при воспалении, ангиогенезе и атеросклерозе [165, 156].

В последние годы ученые активно исследуют, как можно использовать РТЗ для прогнозирования развития и течения СН и ССЗ [144, 162, 218]. В экспериментальных условиях при моделировании ИМ у лабораторных белых мышей индукция ишемии миокарда повышала плазменный уровень РТЗ, последующая реперфузия этот уровень снижала [167, 230]. У пациентов с ИБС, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), высокий уровень РТЗ коррелировал с большей площадью и объемом бляшки, повышенным риском ее разрыва и худшими показателями перфузии миокарда после ЧКВ [102, 24]. В 1 сутки после установки стента в инфаркт-связанную артерию у пациентов с подъемом сегмента ST на ЭКГ отмечалось повышение концентрации РТЗ, обусловленного ответной реакцией эндотелия на повреждение [211].

В исследовании Lipid Assessment Trial Italian Network (LATIN), включавшем 748 пациентов с острым ИМ и подъемом сегмента ST, были измерены концентрации РТЗ, СРБ, NT-proBNP и вчТгТ в течение первых суток после появления болевого синдрома. Среди всех показателей только уровень РТЗ, превышающий 10,73 нг/мл, оказался единственным независимым предиктором, предсказывающим трехмесячную смертность от сердечно-сосудистых причин [209]. У больных с нестабильной стенокардией значение РТЗ выше, чем у здоровых людей, что позволяет предположить возможное использование РТЗ в качестве маркера ИБС [102].

В других опытах изучалась роль РТЗ в процессе ремоделирования тканей. Обнаружено, что РТЗ локализуется в перицеллюлярном матриксе и

способствует миграции фибробластов, участвующих в накоплении фибрина и ремоделировании тканей [65, 38]. Чрезмерная экспрессия РТЗ способствует ремоделированию и фиброзообразованию в миокарде с последующей дисфункцией левого желудочка [188].

В последние годы активно изучались возможности использования РТЗ у пациентов с COVID-19 [9, 45]. Уровень РТЗ в сыворотке крови связан с тяжестью НКИ, длительностью пребывания в больнице, концентрацией вчТгТ и вчТгI, Д-димера и тромботическими осложнениями во время госпитализации [193, 77]. У пациентов, находящихся в ПИТ, уровень РТЗ был выше, чем у пациентов из терапевтических отделений, и был единственным фактором, который мог предсказать возникновение НССС после выписки из больницы [29].

Целью исследования Brunetta E. et al. (2021) была оценка значимости РТЗ у госпитализированных пациентов с COVID-19. У 96 из 163 пациентов обнаружены повышенные концентрации РТЗ в плазме крови. В результате многофакторного анализа выяснилось, что именно РТЗ является наиболее значимым независимым фактором, предсказывающим смертность пациентов с COVID-19 в течение 28 дней после госпитализации [45]. У тех пациентов, у которых течение НКИ осложнялось септическим шоком и переводом в ПИТ, отмечался более высокое исходное значение РТЗ. Кроме того, у 28 пациентов, которые скончались от COVID-19 (концентрация РТЗ составляла 19-64 нг/мл), уровень циркулирующего РТЗ был выше, чем у тех, кто выжил (концентрация РТЗ составляла 11-36 нг/мл) [157].

Таким образом, воспаление является ключевым фактором в развитии ССЗ. Исследования на животных моделях показали, что РТЗ может выполнять кардиопротекторную и атеропротекторную функции, регулируя воспаление в сосудистой стенке. РТЗ также изучался в клинических условиях как потенциальный биомаркер ССЗ. В частности, он исследовался у пациентов, перенёсших НКИ. Собранные данные указывают на то, что уровень РТЗ в

плазме крови быстро повышается при остром инфаркте миокарда, сердечной недостаточности, остановке сердца, сепсисе и COVID-19 и может использоваться в качестве перспективного биомаркера НССС.

1.5.6. Д-димер

Д-димер является продуктом распада фибрина и важным маркером, отражающим активность внутрисосудистого тромбообразования при НКИ [228, 232]. В работе Wang D. et al. (2020) уровень Д-димера был выше у больных с тяжелым течением НКИ и у умерших пациентов [203]. В крупном мета-анализе, который включал двенадцать исследований с участием 2197 больных, изучались маркеры острого повреждения миокарда и их прогностическая значимость в плане выживаемости и развития критических состояний. В результате анализа было обнаружено, что концентрация Д-димера, тропонинов и КФК была значительно выше у умерших пациентов и больных с развившимися критическими событиями (ОРДС, ОКС, перевод на ИВЛ), по сравнению с выжившими пациентами без наступивших острых состояний [60].

У пациентов, переболевших COVID-19, в трети случаев был повышен уровень Д-димера и чаще наблюдались серьезные осложнения со стороны ССС и смертельные исходы [130, 189]. Значение Д-димера более 2 мкг/мл (ОР 51,5 [95% ДИ 12,9–206,7], $p < 0,001$) [228] и более 1 мкг/мл [232] и значение ЛДГ (ОШ 1,03 [95% ДИ 1,01-1,06], $p = 0,007$) были связаны с тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом у больных с COVID-19 [232, 191, 124]. Д-димер, совместно с ЛДГ, показал свою ассоциацию с тяжестью течения НКИ и госпитальной смертностью от всех причин [59, 103].

Таким образом, Д-димер можно рассматривать как маркер, ассоциированный с развитием осложнений COVID-19 на госпитальном и постгоспитальном этапах лечения и наблюдения за пациентами.

Таким образом, на сегодня известно, что вирус SARS-CoV-2 оказывает токсический, провоспалительный, прокоагулянтный и проаритмогенный эффект на ССС. НКИ приводит к декомпенсации имеющихся ССЗ и повышает вероятность острого и хронического повреждения сердца и сосудов как во время госпитализации в связи с COVID-19, так и после выздоровления. Поэтому важным вопросом для стратификации сердечно-сосудистого риска у госпитализированных и перенесших НКИ пациентов является поиск ранних и долгосрочных перспективных маркеров повреждения миокарда. Из опубликованных данных следует, что наряду с клиническими характеристиками пациентов (пол, возраст, коморбидность) в прогнозировании наступления госпитальных НССС хорошо себя зарекомендовали и лабораторные параметры (вчТг, КФК, КФК-МВ, NT-proBNP, Д-димер). Однако недостаточно изучена значимость клинико-лабораторных показателей в развитии НССС при долгосрочном наблюдении за больными, перенесшими COVID-19.

Также необходимо отметить, что в большинстве исследований включенные пациенты имели предшествующие ССЗ, в то время как частота развития НССС и возможность использования кардиоспецифичных биомаркеров у больных без ССЗ в анамнезе изучены недостаточно.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика обследованных пациентов

В соответствии с поставленными целью и задачами в скрининг последовательно включены 188 пациентов, госпитализированных с подтвержденным диагнозом COVID-19, в период с сентября 2021 года по февраль 2022 года. Размер выборки, репрезентативной генеральной совокупности для проверки альтернативной гипотезы, при статистической мощности исследования, равной 0,8-0,9, частоте ошибок I рода в 5% и при уровне статистической значимости, равному 0,05, определен по методике К.А. Отдельновой [16], В.И. Паниотто [17], номограмме D.G. Altman [25] и равен 80 человек. В последующем по различным причинам из исследования исключены 76 больных. В группу для дальнейшего анализа вошли 112 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 в возрасте от 40 до 70 лет (медиана возраста 58,0 [48,5; 63,5] лет), соответствующие критериям включения. Из них 48 мужчин (42,9%), 64 женщины (57,1%).

Критерии включения:

1. Госпитализированные пациенты с подтвержденным COVID-19.
2. Поражение легких при поступлении 1-4 степени.
3. Согласие больного на участие в исследовании.
4. Возраст 40-70 лет.

Критерии невключения:

1. Любые сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе (кроме АГ 1 степени).
2. Сахарный диабет 1 и 2 типа
3. Сердечная недостаточность I-IV ФК по NYHA
4. Хронические заболевания в стадии обострения.
5. Онкологическая патология.

6. Признаки острой дыхательной недостаточности при поступлении.
7. Необходимость в ИВЛ при поступлении.
8. Признаки бактериальной инфекции любого генеза.
9. Беременность, ранний послеродовой период, период лактации.
10. Смерть пациента за время пребывания в стационаре.
11. Развитие острых сердечно-сосудистых событий за период госпитализации.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Проведение диссертационного исследования одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России (протокол № 03 от 09.11.2021 года).

Дизайн проспективного открытого сравнительного исследования схематично представлен на Рисунке 1.

Забор крови, инструментальное обследование, функциональные тесты, заполнение опросников производились при контрольном осмотре больных в момент госпитализации (визит 1), при амбулаторном посещении клиники пациентом через 3 месяца (визит 2) и спустя 12 месяцев (визит 3).

Наблюдение за пациентами, перенесшими COVID-19, осуществлялось на протяжении 366 [365; 380] дней после выписки из COVID-госпиталя. За это время производилась оценка изменения клинических, лабораторных, инструментальных и функциональных показателей, а также регистрация развившихся у больных НССС либо при непосредственном опросе наблюдаемых, либо на основании имеющейся медицинской документации (выписка из лечебного учреждения в случае предшествующей госпитализации, медицинское свидетельство о смерти, предоставляемое родственниками пациентов, в случае наступления летального исхода).

Под НССС понималось наступление первичной комбинированной 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).

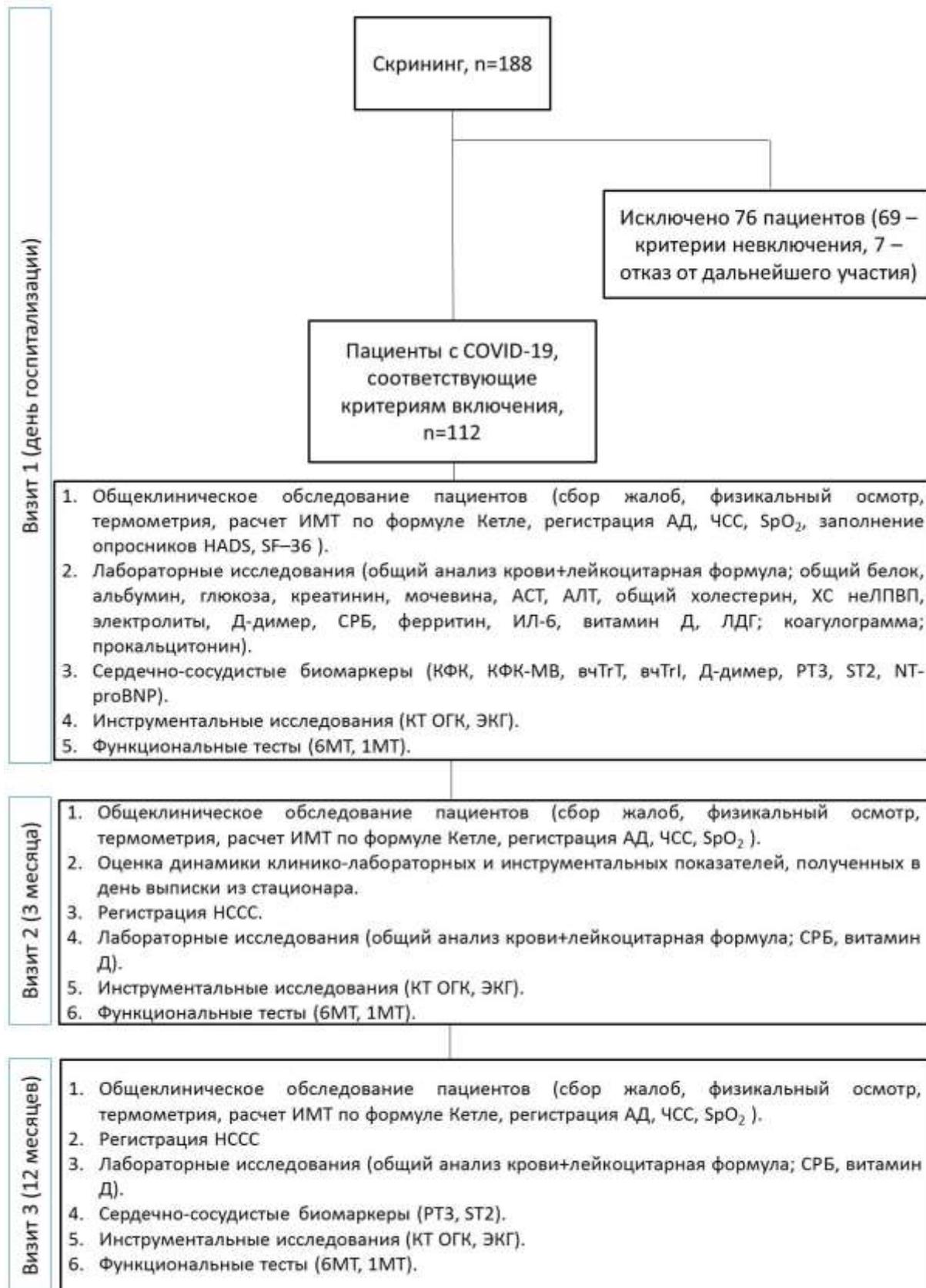


Рисунок 1 - Дизайн исследования

На амбулаторном этапе, предшествующем госпитализации в COVID-госпиталь, по поводу симптомов НКИ больным назначено следующее лечение: антибактериальные препараты – в 73 случаях (65,2%), в том числе комбинированная антибактериальная терапия – в 29 случаях (25,9%); противовирусные препараты – в 66 случаях (58,9%); комбинация антибактериальных и противовирусных препаратов – в 40 случаях (35,7%); пероральные антикоагулянты – в 18 случаях (16,1%); нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – в 12 случаях (10,7%), пероральные ГКС – в 4 случаях (3,6%).

Для контроля сопутствующих состояний (АГ) пациенты получали следующую монотерапию: иАПФ – в 4 случаях (3,6%); сартаны – в 14 случаях (12,5%); блокаторы кальциевых каналов – в 1 случае (0,9%).

На стационарном этапе (Таблица 1) абсолютное большинство больных получали глюкокортикостероиды и антикоагулянты.

С гастропротективной целью 111 (99,1%) больных получали ингибиторы протонной помпы.

29,5% пациентов получали биологическую терапию – ингибиторы интерлейкина-6 (олокизумаб), блокаторы растворимых и мембранных рецепторов интерлейкина-6 (левилимаб) и ингибиторы янус-киназ (тофацитиниб). Биологические агенты использовались у 16 (20,8%) госпитализированных со средне-тяжелым течением COVID-19 и у 17 (48,6%) обследуемых с тяжелым течением COVID-19.

В 27 (24,1%) случаях, при наличии показаний в виде гнойной мокроты/лейкоцитоза/перевода в реанимационное отделение, были назначены антибактериальные препараты (преимущественно цефалоспорины 4 поколения и карбапенемы).

Из-за дестабилизации течения имеющейся АГ или впервые выявленных случаев повышения цифр АД в стационаре антигипертензивная терапия добавлена 14 пациентам, ранее ее не получавшим.

Таблица 1 - Медикаментозная терапия, получаемая пациентами на стационарном этапе

Группа лекарственных препаратов	Количество пациентов, n (%)
Глюкокортикоиды:	
Системные глюкокортикоиды	98 (87,5)
Пульс-терапия глюкокортикоидами	56 (50)
Биологические агенты (тофацитиниб / левелимаб / олокизумаб)	33 (29,5)
Антикоагулянты:	
Низкомолекулярные гепарины	96 (85,7)
Гепарин	24 (21,4)
Антибиотики перорально:	
Респираторные фторхинолоны	3 (2,7)
Макролиды	1 (0,9)
Антибиотики парентерально:	
Карбапенемы	12 (10,7)
Цефалоспорины 4 поколения	11 (9,8)
Гипотензивные препараты:	
Монотерапия (ингибиторы АПФ)	10 (8,9)
Монотерапия (сартаны)	10 (8,9)
Монотерапия (антагонисты кальция)	2 (1,8)
Монотерапия (диуретики)	5 (4,5)
Комбинация препаратов:	
Ингибиторы АПФ+диуретик	3 (2,7)
Сартаны+диуретик	10 (8,9)
Статины	11 (9,8)
Муколитики	66 (58,9)
Ингибиторы протонной помпы	111 (99,1)
Противогрибковые препараты (флуконазол)	41 (36,6)

Примечание: АПФ - ангиотензин-превращающий фермент

2.2. Методы обследования

2.2.1. Общеклиническое обследование пациентов

Процедуры обследования пациентов, принявших участие в исследовании, включали сбор жалоб, регистрацию цифр 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 (общий белок, альбумин, глюкоза, креатинин, мочевины, АсТ, АлТ, общий холестерин, холестерин ЛПВП, холестерин неЛПВП, электролиты, ЛДГ, СРБ, ферритин, ИЛ-6, прокальцитонин, витамин Д), коагулограмма, инструментальные (КТ органов грудной клетки, ЭКГ) обследования. На 2-3 сутки нахождения в лечебном учреждении проводились функциональные (тест с 6-ти минутной ходьбой (6МТ), 1-минутный тест «Сесть и встать» (1МТ)) тесты. Во время визита 1 определялись уровни сердечно-сосудистых биомаркеров (ST2, NT-proBNP, РТЗ, Д-димер, КФК, КФК-МВ, вчТгТ и вчТгI), на визите 3 исследовались концентрации ST2 и РТЗ.

Во время визита 2 (через 3 месяца) и визита 3 (через 12 месяцев) проводилось измерение АД, ЧСС, SpO_2 , исследовался общий анализ крови (ОАК) с лейкоцитарной формулой, определялся уровень СРБ и витамина Д, выполнялись КТ ОГК, ЭКГ, функциональные тесты.

2.2.2. Оценка уровня сердечно-сосудистых биомаркеров

Кроме общеизвестных маркеров повреждения сердечно-сосудистой системы (всTrT, всTrI, NT-proBNP, Д-димер) в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с COVID-19 изучалась роль перспективных сердечно-сосудистых биомаркеров (PT3 и ST2).

Для определения концентрации PT3 использовался коммерческий набор RayBio® Human PT3 ELISA Kit (ЗАО «БиоХимМак», Москва, Россия), предназначенный для количественного определения человеческого PT3 методом иммуноферментного анализа в образцах сыворотки, плазмы крови, а также супернатантов клеточных культур. В лунки 96-луночного микропланшета, покрытых антителами к PT3 человека, вносились анализируемые образцы. PT3 сыворотки пациентов связывался с антителами лунок микро-планшета. После промывки в лунки микропланшета вносились биотинилированные антитела к PT3 человека. После этого несвязавшиеся антитела удалялись промывкой и вносился конъюгат стрептавидина с пероксидазой хрена. После инкубации лунки микропланшета повторно промывались и вносился раствор тетраметилбензидин-субстрата (ТМБС), что приводило к развитию цветной реакции. Согласно инструкции, прилагаемой к набору, пороговым принято значение PT3, равное 2 нг/мл.

Для определения уровня ST2 использовался коммерческий набор Presage® ST2 Assay (ЗАО «БиоХимМак», Москва, Россия). Анализ проводился в 96-луночных микро-планшетах, дно лунок которых покрыто моноклональными антителами. Разбавленные образцы плазмы или сыворотки крови вносились в соответствующие лунки микро-планшета и инкубировались в течение указанного времени. После промывки реагенты удалялись из лунок микро-планшета, а также вносились дополнительные реагенты, которые затем вымывались. Концентрация ST2 обнаруживалась при добавлении колориметрического реагента. Пороговое значение ST2 принято за 35 нг/мл.

Для определения уровня NT-proBNP использовался коммерческий набор «Имуноферментный набор для количественного определения NT-proBNP в

человеческой сыворотке или ЭДТА плазме» (ЗАО «БиоХимМак», Москва, Россия). На первом этапе образец и конъюгат (овечьи антитела к человеческому NT-proBNP-HRPO) вносились в лунки микро-планшета, покрытые поликлональными овечьими антителами к NT-proBNP. NT-proBNP, присутствующий в образцах, связывался с антителами, сорбированными в лунках, и образовывался «сэндвич»-комплекс с конъюгатом (детектирующие антитела). При последующей промывке из лунок удалялись все несвязавшиеся компоненты. На втором этапе в лунки микропланшета вносился ТМБС. По интенсивности развившейся окраски (катализируется ферментом), пропорциональной количеству NT-proBNP в образце, оценивалась концентрация NT-proBNP. Пороговым принято значение $NT-proBNP \leq 125$ пг/мл.

Для определения уровня вчТгI использовался коммерческий набор Abbott ARCHИТЕСТ STAT High Sensitive Troponin-I, вчТгТ (ООО "Эбботт Лэбораториз", Москва, Россия). Сначала выполнялось центрифугирование пробирок с кровью на протяжении 10 минут со скоростью 1800-2200 оборотов в минуту для отделения сыворотки крови, которая замораживалась при температуре $-70^{\circ}C$. Затем образцы сыворотки крови и калибраторы размораживались при комнатной температуре в течение 90-120 минут. Образцы крови повторно центрифугировали на протяжении 10 минут со скоростью 1800-2200 оборотов в минуту. Размороженные калибраторы тщательно перемешивались и сразу использовались. Пороговое значение 99-го перцентиля верхнего референтного предела для анализатора Abbott ARCHИТЕСТ STAT High Sensitive Troponin-I, заявленное производителем: общий – менее 26,2 нг/мл, мужчины – менее 34,2 нг/мл, женщины – менее 15,6 нг/мл, а для вчТгТ: общий – менее 14,0 нг/мл, мужчины – менее 16,0 нг/мл, женщины – менее 9,0 нг/мл.

2.2.3. Инструментальное обследование пациентов

Всем пациентам в день госпитализации в стационар выполнялась КТ ОГК на томографе «Ingenuity CT» (Philips, Nederland) в режиме спирального сканирования с толщиной реконструируемого среза 1,2 мм. Оценка выраженности изменений легочной ткани производилась с использованием модуля CT COPD (КТ-оценка при ХОБЛ). В соответствии с действующими временными методическими рекомендациями [1] в зависимости от объема поражения легких выделяли следующие КТ-стадии: КТ-0 – норма (данных за поражение легких нет), КТ-1 (до 25% поражения легких) - легкая форма, КТ-2 (25-50% поражения легких) - средняя форма, КТ-3 (50-75% поражения легких) - тяжелая форма и КТ-4 (выше 75% поражения легких) - критическая форма COVID-19- ассоциированного поражения легких.

Для определения насыщения гемоглобина крови кислородом проводилась неинвазивная спектрофотометрическая методика – пульсоксиметрия. Для оценки уровня сатурации использовались портативные пульсоксиметры с индикацией пульсовой волны и ЧСС ("Окситест - 1" с взрослым датчиком и с сетевым адаптером (Россия)).

Для регистрации ЭКГ использовался 12-канальный компьютерный электрокардиограф Валента ЭКГК-02 («Биофизприбор», Россия) при скорости движения лентопротяжного механизма, равному 50 мм/с, и амплитуде контрольного милливольт, равному 10 мм/мВ. Под перегрузкой ЛП понимали уширение зубца P > 0,11 секунды и в I и II стандартных отведениях, увеличение амплитуды и продолжительности отрицательной фазы зубца P в отведении V1-V2) или формирование отрицательного зубца P в V1. Под гипертрофией ЛЖ считали увеличение амплитуды зубца R в левых грудных отведениях (V5, V6) и амплитуды зубца S в правых грудных отведениях (V1, V2), при этом амплитуда $R_{V4} < R_{V5}$ или $R_{V4} < R_{V6}$, или $R_{V5, 6} \geq 25$ мм, или $R_{V5, 6} + S_{V1} \geq 35$ мм для лиц старше 40 лет; смещение электрической оси сердца влево ($R_I > R_{II}$), при этом

$RI \geq 15$ мм, $RaVL \geq 11$ мм, $RI + SIII \geq 25$ мм; признаки гемодинамической перегрузки в виде смещения сегмента ST ниже изолинии в отведениях V5, 6, I, aVL и формирование отрицательного или двухфазного (-/+) зубца T в данных отведениях; увеличение длительности интервала внутреннего отклонения QRS в левых грудных отведениях (V5, V6) $> 0,05$ секунд [187, 32]. Под ФП понимали отсутствие видимых повторяющихся волн P и нерегулярные R-R интервалы ≥ 30 секунд [93].

2.2.4. Оценка уровня тревоги и депрессии

Для оценки уровня тревоги и депрессии у пациентов, госпитализированных с COVID-19, использовался опросник HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), состоящий из двух частей: часть I (оценка уровня тревоги) и часть II (оценка уровня депрессии) [234, 111, 13].

Каждая часть опросника HADS состоит из 7 вопросов. К каждому вопросу предложены 4 варианта ответов, оценивающиеся по бальной шкале от 0 до 3 баллов. После заполнения опросника больным производилась суммация баллов по каждой части опросника HADS в отдельности: 0-7 баллов – «норма» (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии); 8-10 баллов – «субклинически выраженная тревога / депрессия»; 11-21 балл – «клинически выраженная тревога / депрессия».

2.2.5. Оценка качества жизни

Для оценки качества жизни пациентов использовалась стандартная форма опросника Short form medical outcomes study (SF-36), состоящая из 36 вопросов, сгруппированных в 8 шкал, содержащих от 2 до 10 вопросов [15]. Для расчета баллов по шкалам использовались 35 вопросов, для расчета динамической оценки изменения состояния пациентов за последний месяц использовался 1

вопрос. Опросник SF-36 дает представление о физическом и психологическом компоненте здоровья. По каждому из компонентов можно набрать от 0 до 100 баллов. Чем выше суммарный балл, тем качественнее обследуемый представляет свое психологическое и физическое состояние. Нижняя граница нормального значения усредненного показателя физического и психологического компонента здоровья для населения РФ составляет 75 баллов [2].

2.2.6. Оценка функционального статуса

Для определения функционального статуса пациентам с COVID-19 проводились тесты с физической нагрузкой – 1-минутный тест «Сесть и встать» и тест с 6-ти минутной ходьбой.

1-минутный тест «Сесть и встать». При выполнении 1МТ использовался стул стандартной высоты (46 см) без подлокотников. Спинка стула в вертикальной плоскости соприкасалась с поверхностью стены. Пациент сидел на стуле с согнутыми под углом 90 градусов тазобедренными и коленными суставами, стопы бли расположены на полу, а кисти рук упирались в бедра. Пациентам было предложено встать со стула в вертикальное положение, а затем сесть в исходное положение на стул с самостоятельно выбранной, комфортной и удобной скоростью как можно больше раз в течение 1 минуты. При выполнении упражнения запрещалось использовать руки для помощи во время подъема или присаживания. Пациентам разрешалось отдыхать в течение 1-минутного теста неопределенное количество раз. По завершении выполнения теста было записано количество выполненных повторений. Стандартизация проведения и интерпретации результатов 1МТ произведена Strassmann A. et al. (2013) [186] для населения Швейцарии. Среднее число повторений варьирует от 50 в минуту [41-57] у молодых мужчин и 47 в минуту [39-55] у молодых женщин в возрасте 20-24 лет, до 30 в минуту

[25-55] у женщин средних лет, 37 в минуту у пожилых мужчин и 27 в минуту [22-30] у пожилых женщин 75-79 лет [186]. Хотя стандартизация 1-МТ производилась исходя из параметров населения одной страны, данные результаты охватывают широкий возрастной диапазон и, вероятно, могут быть применены к населению других стран.

Тест с 6-ти минутной ходьбой. 6МТ был выполнен в соответствии с международными рекомендациями [183]. Пациентам было предложено пройти как можно большее расстояние по 30-метровому коридору лечебного учреждения. Должное расстояние (ДР) определяли по формулам, которые учитывают возраст в годах, массу тела в килограммах, рост в сантиметрах, индекс массы тела. Значение должного пройденного расстояния по результатам 6МТ для мужчин: $ДР\ 6МТ = 7,57 \times \text{рост} - 5,02 \times \text{возраст} - 1,76 \times \text{масса} - 309$. Значение должного пройденного расстояния (ДР) по результатам 6МТ для женщин: $ДР\ 6МТ = 2,11 \times \text{рост} - 2,29 \times \text{масса} - 5,78 \times \text{возраст} + 667$ [183]. Также рассчитывалась нижняя граница нормы пройденного расстояния (НГНПР) по формуле: НГНПР = ДР 6МТ-153 метра для мужчин, НГНПР = ДР 6МТ-139 метра для женщин [98].

Для оценки выраженности одышки использовалась оригинальная шкала Борга (6-20) [40] непосредственно перед и после каждого теста. Контроль SpO₂ производился непрерывно на протяжении тестов. С целью исключения погрешности измерения значений SpO₂ до и после проведения тестов для оценки уровня сатурации использовался один и тот же пульсоксиметр. После выполнения теста рассчитывался показатель снижения сатурации ($\Delta\ SpO_2$) – разница между значениями SpO₂ до и после нагрузочного теста, а также определялось наличие десатурации – снижение значения SpO₂ более 4% от исходного или менее 90%.

2.2.7. Оценка факторов сердечно-сосудистого риска

Риск развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий в ближайшие 10 лет у пациентов в возрасте ≥ 40 лет без анамнеза имеющихся ССЗ, СД, ХБП, семейной гиперхолестеринемии рассчитывался с использованием шкалы SCORE-2 (Systematic Coronary Risk Evaluation 2) [175, 176]. Шкала SCORE-2 рассчитывает сердечно-сосудистый риск на основании анализа пола, возраста, статуса курения, уровня систолического артериального давления и холестерина не-ЛПВП. Интерпретация сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE-2 следующая: менее 5% - низкий, от ≥ 5 до 10% - умеренный, от $\geq 10\%$ - высокий.

2.2.8. Методы статистической обработки материала

Статистическая обработка полученных результатов производилась с использованием программы Statistica 8 (StatSoft Inc., США), StatTech v. 4.6.3 (ООО "Статтех", Россия) и MedCalc 8.2.0.3. Проверка распределения признака на соответствие с нормальным законом проводилась с помощью критериев Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова.

Для описания признаков с распределением, близким к нормальному, вычислялись средняя арифметическая величина (M) и ее стандартное отклонение ($\pm\sigma$). Различия между группами анализировали параметрическими методами с использованием t-критерия Стьюдента для 2 групп признаков и с использованием дисперсионного анализа (ANOVA) для 3 групп признаков. Для описания признаков с распределением, отличным от нормального, указывали медиану, верхний и нижний квартили (Me [Q1; Q3]). Различия между группами в данном случае анализировали непараметрическими методами с использованием U-критерия Манна – Уитни для 2 групп признаков и с использованием рангового критерия Краскела-Уоллиса для 3 групп признаков.

Различия между категориальными переменными анализировались с помощью критерия χ^2 Пирсона, а при количестве ячеек в таблице квадратов для од-

ного или нескольких признаков менее 5 применялся точечный тест Фишера. Категоральные признаки представлены в абсолютных и числовых значениях. Различия показателей, высчитанных в одной и той же выборке пациентов в трех последовательных условиях при ненормальном распределении изучаемого признака, анализировались с использованием критерия χ^2 Фридмана.

При ненормальности распределения признаков наличие взаимосвязи между непрерывными величинами анализировалось с помощью коэффициента корреляции Спирмена (r_s) и ранговой корреляции Кендалла (τ). При проведении корреляционного анализа приведены данные для достоверных параметров ($p < 0,05$) при значении коэффициента корреляции $\tau > 0,3$.

Для прогнозирования развития НССС в зависимости от значений клинико-лабораторных и функциональных показателей использовался логистический регрессионный анализ с расчетом натуральных логарифмов отношения шансов (ОШ) при 95% доверительном интервале (ДИ). В логистическую регрессию включены факторы, имеющие коэффициент корреляции $> 0,3$. Для оценки правдоподобия диагностических моделей использовался критерий χ^2 Вальда.

Для определения прогностической ценности количественных признаков (в том числе биомаркеров) проводился ROC-анализ (ROC – receiver operating characteristic, рабочая характеристика приёмника) и рассчитывалась площадь под ROC-кривой (AUC). В процессе ROC-анализа определялась точка cut-off с расчетом чувствительности и специфичности при соблюдении требования оптимальной специфичности модели. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

Для оценки эффективности использования сочетания биомаркеров в развитии НССС строились кривые выживания по методу Каплана–Мейера. Цензурируемыми считали события ненаступления НССС, нецензурируемыми считали случаи регистрации НССС.

Как статистически значимые различия рассматривались при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ С COVID-19

3.1. Клиническая, лабораторная, инструментальная и функциональная характеристика пациентов без значимых сердечно-сосудистых заболеваний, госпитализированных с COVID-19

Основные клинические характеристики пациентов на момент поступления в стационар представлены в Таблице 2.

Из Таблицы 2 следует, что в исследование были включены больные с преимущественно средне-тяжелым течением COVID-19 (68,8%) и минимальным поражением легких по данным КТ ОГК. Тяжелое течение НКИ отмечено у 35 (31,2%) госпитализированных. Степень тяжести течения НКИ устанавливалась на основании классификации COVID-19 по степени тяжести, предложенной во Временных методических рекомендациях Минздрава России [1]. Длительность госпитализации составила 10,0 [8,0; 14,0] дней.

Пациенты госпитализированы преимущественно на 7 сутки (7,0 [5,5; 10,0] суток) от появления первых клинических симптомов COVID-19.

Всем пациентам был рассчитан риск развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий в ближайшие 10 лет по шкале SCORE-2. У 58% больных отмечался высокий кардио-васкулярный риск развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий. Это может быть обусловлено тем, что Российская Федерация отнесена к странам с очень высоким сердечно-сосудистым риском и мужчины старше 60 лет, имеющие хотя бы один фактор риска (курение, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия) будут относиться к группе с высоким риском ССЗ по шкале SCORE-2 [8, 146].

Возрастно-половая характеристика пациентов на момент госпитализации отражена в Таблице 3, из которой следует, что больные разных возрастных групп были представлены равномерно ($p < 0,05$). При сборе анамнеза

установлено, что отягощенная наследственность по развитию ССЗ имелась у 23 пациентов (20,5%), отсутствовала у 48 больных (42,9%) и у 41 госпитализированного (36,6%) наследственность не известна.

Таблица 2 - Основная клиническая характеристика пациентов на момент госпитализации (Me [Q25; Q75])

Параметр	Пациенты (n=112)
Возраст, годы	58,0 [48,5; 63,5]
Мужчины n (%)	48 (42,9)
Женщины, n (%)	64 (57,1)
Курение, n (%)	24 (21,4)
Длительность курения, лет	10 [5; 18]
Интенсивность курения, пачка/лет	8 [5; 15]
Индекс массы тела, кг/м ²	25,3 [23,3; 29,4]
Длительность госпитализации, дни	10,0 [8,0; 14,0]
Длительность заболевания на момент госпитализации, дни	7,0 [5,5; 10,0]
SCORE-2, риск на момент госпитализации:	
низкий, n (%)	4 (3,6)
умеренный, n (%)	43 (38,4)
высокий, n (%)	65 (58)
Течение НКИ:	
среднетяжелое	77 (68,8)
тяжелое	35 (31,2)
Стадия КТ на момент госпитализации:	
1-я	63 (56,3)
2-я	31 (27,7)
3-я	16 (14,3)
4-я	2 (1,8)

Примечание к Таблице 2: SCORE-2 - Systematic Coronary Risk Evaluation 2, НКИ - новая коронавирусная инфекция, КТ - компьютерная томография

Таблица 3 - Пол и возраст пациентов с COVID-19

Возраст, лет	Мужчины, n (%)	Женщины, n (%)	Всего, n (%)
40-50	13 (11,6)	23 (20,5)	36 (32,1)
51-60	16 (14,3)	14 (12,5)	30 (26,8)
61-70	19 (17)	27 (24,1)	46 (41,1)
Всего	48 (42,9)	64 (57,1)	112 (100)

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). Интенсивность курения легкой степени (менее 10 сигарет в сутки) зафиксирована у 2 мужчин и 2 женщин, умеренной степени (от 10 до 19 сигарет в сутки) – у 9 мужчин и 1 женщины, высокая интенсивность курения (20 и более сигарет в сутки) – у 10 мужчин. Медиана возраста курящих мужчин составила 55 [51; 62] лет, при индексе пачка/лет, равному 12 [10; 15] лет. Медиана возраста курящих женщин составила 49 [46; 63] лет, при индексе пачка/лет, равному 5 [5; 8] 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 (табл. 4).

Таблица 4 - Сопутствующая патология у пациентов, госпитализированных с COVID-19

Сопутствующие заболевания	Пациенты, n (%)
АГ на момент госпитализации:	
1 степени, n (%)	19 (17)
Избыточная масса тела, n (%)	30 (26,8)
Экзогенно-конституциональное ожирение:	
1 степени, n (%)	7 (6,3)
2 степени, n (%)	4 (3,6)

Примечание: АГ - артериальная гипертензия

Распространенность АГ среди мужчин составила 10,4%, среди женщин 21,9%. Медиана САД равнялась 125 [115;130] мм рт. ст. (128 [117;132] мм рт. ст. у женщин и 125 [115;130] мм рт. ст. у мужчин, $p=0,189$), ДАД – 76 [70;83] мм рт. ст. (76 [70;84] мм рт. ст. у женщин и 76 [70;83] мм рт. ст. у мужчин, $p=0,138$).

Наиболее распространенными жалобами на момент поступления являлись слабость/недомогание, сухой кашель и одышка (Таблица 5).

Таблица 5 - 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
Конъюнктивит, n (%)	7 (6,3)	0 (0)**	0 (0)**	19,3
Диарея, n (%)	6 (5,4)	0 (0)**	0 (0)**	16,7
Боль/чувство сдавления в груди, n (%)	4 (3,6)	2 (1,8)	0 (0)*	4,8
Кожные изменения, n (%)	2 (1,8)	0 (0)	0 (0)	1,7
Аносмия, n (%)	18 (16,1)	3 (2,8)**	0 (0)** #	29,4
Агевзия, n (%)	6 (5,4)	1 (0,9)*	1 (0,9)*	7,1

Примечание к Таблице 5: АД - артериальное давление; * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,001$ - достоверность различий с визитом 1; # - $p < 0,05$, ## - $p < 0,001$ - достоверность различий с визитом 2

При госпитализации субфебрильная лихорадка (не выше $38,0^{\circ}\text{C}$) отмечалась у 71 (63,4%) больного, фебрильная лихорадка (выше $38,0^{\circ}\text{C}$) зафиксирована у 28 (25%) наблюдаемых, повышение температуры отсутствовало у 13 (11,6%) пациентов. Через 3 месяца субфебрилитет сохранился у 2 (1,8%) наблюдаемых, через 12 месяцев у всех людей была нормальная температура.

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). Через 3 месяца появляются не встречавшиеся в острый период COVID-19 жалобы на перебои в работе сердца у 7 (6,5%) пациентов, выпадение волос у 7 (6,5%) больных, снижение памяти у 4 (3,7%) человек, артралгии и тревожность у 1 (0,9%) больного. Отсутствовали жалобы у 39 (36,1%) пациентов. 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.

Через 12 месяцев жалобы отсутствовали у 91 (84,3%) пациента. У 11 (10,2%) опрошенных сохранялся как минимум один симптом: у 5 (4,6%) сохранялась немотивированная общая слабость, ещё у 4 (3,7%) пациентов - сухой кашель. На снижение памяти и настроения предъявили жалобы два (1,8%) человека.

Изменение клинических характеристик во время различных визитов отражены в Таблице 6. При поступлении в стационар, в соответствии с критериями включения/невключения, у всех пациентов отсутствовали признаки

гипоксемии покоя ($SpO_2 \geq 95\%$). За время стационарного лечения у 17 (15,2%) больных зафиксирована гипоксемия ($SpO_2 < 92\%$), потребовавшая назначения кислородотерапии. В 10 (8,9%) случаях потребовалось проведение НИВЛ, а в 3 (2,7%) случаях – ИВЛ. При динамическом наблюдении через три и двенадцать месяцев у всех пациентов (100%) отсутствовали признаки гипоксемии.

При госпитализации повышение САД более 140 мм рт.ст. наблюдалось у 6 больных, из них у 3 обследованных отмечено повышение ДАД более 90 мм рт.ст. Не получено существенных изменений медианы значений САД и ДАД во время визитов 2 и 3 ($p > 0,05$ для всех параметров). В течение трех месяцев после выписки у 26 наблюдаемых (23,2%), которые ранее не имели анамнеза гипертонии, наблюдалось повышение цифр АД более 140 и 90 мм рт.ст. У 7 пациентов (6,3%) с ранее контролируемой гипертонией, возникшей до НКИ, отмечалась дестабилизация показателей АД. Через 12 месяцев после выписки повышение давления носило эпизодический характер и не требовало назначения гипотензивной терапии.

Таблица 6 - Динамика клинических характеристик (Me [Q25; Q75])

Параметры	Визит 1 (n=108)	Визит 2 (n=108)	Визит 3 (n=108)	Критерий χ^2 - Фридмана
SpO ₂ , %	96 [94; 97]	98 [98; 99]	99 [98; 99]	154,7
ЧСС, в минуту	85 [75; 95]	68 [64; 84]*	76 [69; 91]	1,6
САД, мм рт.ст.	125 [115; 130]	128 [110; 132]	126 [118; 134]	2,9
ДАД, мм рт.ст.	76 [70; 83]	81 [68; 94]	80 [72; 86]	2,7
ЧДД, в минуту	18 [16; 20]	16 [14; 16]	14 [14; 16]	14,4

Примечание: ЧСС - частота сердечных сокращений, САД - систолическое АД, ДАД - диастолическое АД, ЧДД - частота дыхательных движений. * - $p < 0,05$ - достоверность различий с визитом 1

Как указывалось выше (Таблица 1), при поступлении преобладали пациентки с минимальными изменениями при КТ легких. У 16 (14,3%) больных обширность поражения легких была более 50%, у 2 (1,8%) госпитализированных – более 75%. Через 3 месяца по данным КТ ОГК отсутствие изменений было зафиксировано у 83 (74,1%). У 29 (25,9%) человек выявлялись признаки пневмофиброза и плевральные спайки. У большинства из них (24 (82,8%) наблюдаемых) отмечалось исходно тяжелое течение НКИ с максимальным объемом поражения более 50% площади легочной ткани.

В процессе госпитализации у 9 (8,0%) пациентов с COVID-19 развилось осложнение в виде плеврального выпота. Однако при проведении контрольной КТ ОГК через три и двенадцать месяцев после завершения лечения НКИ данное осложнение не было обнаружено ни у одного из наблюдаемых. Также у 2 (1,8%) больных с тяжелым течением COVID-19 был зафиксирован обтурационный ателектаз. При повторных визитах это осложнение не наблюдалось.

В ходе лабораторного обследования пациентов были определены 52 различных параметра. Динамические данные общего анализа крови представлены в Таблице 7.

Исходно в ОАК лейкопения (значение лейкоцитов менее $4 \times 10^9/\text{л}$) отмечалась у 14 пациентов (12,5%), лейкоцитоз (значение лейкоцитов более $9 \times 10^9/\text{л}$) – у 18 больных (16,1%), лимфопения (значение лимфоцитов менее 18%) – у 50 обследуемых (44,6%), анемия наблюдалась у 3 женщин (4,7%), тромбоцитопения (значение тромбоцитов менее $150 \times 10^9/\text{л}$) – у 20 больных (17,9%), ускоренное СОЭ более 20 мм/ч наблюдалось у 61 (95,3%) женщины и более 15 мм/ч – у 45 (93,8%) мужчин.

При анализе динамики лабораторных показателей в течение года после перенесенной НКИ отмечалось постепенное снижение уровней нейтрофилов, эритроцитов, гемоглобина и повышение уровня 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 больных (10,7%), на визите 3 – не выявлена ни у одного из пациентов. Через 3 месяца тромбоцитопения выявлена у 1 больного (0,9%), анемия легкой степени тяжести у 3 (4,7%) женщин. Ускорение СОЭ отмечено у 13 (20,3%) женщин и у 3 (6,3%) мужчин. Через 12 месяцев тромбоцитопении и анемии не наблюдалось, а ускорение СОЭ выявлено у 1 женщины и 1 мужчины.

Таблица 7 - Динамика лабораторных показателей (Me [Q25; Q75])

Параметры	Визит 1 (n=108)	Визит 2 (n=108)	Визит 3 (n=108)	Критерий Фридмана (χ^2)
Лейкоциты, 10^9 /л	6,7 [4,5; 8,8]	7,2 [6,1; 8,2]*	6,7 [5,7; 7,7] #	3,1
Нейтрофилы (п), %	1 [1; 2]	1 [1; 2]	1 [0; 2]	0,6
Нейтрофилы (с), %	75 [66; 80]	68 [64; 72]	65 [62; 68]	38,9
Лимфоциты, %	19 [12; 26]	23 [19; 28]**	25 [21; 27]	21,9
Моноциты, %	5 [3; 7]	7 [5; 9]**	7 [5; 8]**	18,4
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	197 [149; 263]	269 [228; 341]**	274 [237; 249]**	58,1
Гемоглобин, г/л	139 [129; 150]	135 [128; 144]	128 [124; 134]	50,8
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л	4,6 [4,3; 4,9]	4,5 [4,2; 4,9]*	4,3 [4,2; 4,5]** ##	24,1
СОЭ, мм/ч	28 [19; 36]	10 [7; 15]**	7 [4; 9]**	149,3

Примечание: Нейтрофилы (п) - нейтрофилы палочкоядерные, нейтрофилы (с) - нейтрофилы сегментоядерные, СОЭ - скорость оседания эритроцитов. * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,001$ - достоверность различий с визитом 1; # - $p < 0,05$, ## - $p < 0,001$ - достоверность различий с визитом 2

Данные биохимического анализа при поступлении отражены в Таблице 8.

Таблица 8 - Параметры биохимического анализа крови и результатов коагулограммы у пациентов с COVID-19 (Ме [Q25; Q75])

Параметр	Пациенты (n=112)
СРБ, мг/л	44,1 [19,5; 99,5]
ЛДГ, ед/л	175 [170; 190]
Креатинин, мкмоль/л	84 [80,5; 98,5]
СКФ, мл/мин/м ²	77 [60; 94,5]
Мочевина, ммоль/л	5,9 [3,2; 8,6]
АлТ, ед/л	35,5 [26; 60,5]
АсТ, ед/л	37 [28; 63]
Ферритин, нг/мл	299 [162; 630]
Общий белок, г/л	74,0 [71,0; 77,0]
Альбумин, г/л	44,0 [41,0; 47,0]
Общий холестерин, ммоль/л	4,2 [3,5; 5,0]
ХСнеЛПВП, ммоль/л	3,45 [2,7; 4,1]
Глюкоза, ммоль/л	6,0 [5,4; 7,4]
Калий, ммоль/л	3,8 [3,8; 3,9]
Натрий, ммоль/л	139 [138; 139]
Хлор, ммоль/л	99 [98; 102]
Интерлейкин-6, пг/мл	4,2 [0,75; 29,35]
Витамин Д, нг/мл	34 [30; 38]
Фибриноген, г/л	2,75 [2,3; 3,3]
МНО, ед	1,0 [0,9; 1,1]
Протромбиновое время, сек	11,3 [10,6; 12,3]
АЧТВ, сек	24,5 [22,7; 26,3]
Протромбиновый индекс, %	98,3 [85,3; 114,2]

Примечание: СРБ - С-реактивный белок, ЛДГ - лактатдегидрогеназа, СКФ - скорость клубочковой фильтрации, АлТ - аланинаминотрансфераза, АсТ - аспаратаминотрансфераза, ХСнеЛПВП - холестерин не-липопротеидов высокой плотности, МНО - международное нормализованное отношение, АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время

У 107 больных (95,5%) 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 3 месяца повышение СРБ от 5,1 мг/л до 10 мг/л наблюдалось у 2 больных (1,8%), у 1 пациента (0,9%) значение СРБ находилось в диапазоне от 11 до 15 мг/л. 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%) обследуемых. Уровень ЛДГ выше нормы (для лаборатории нормальное значение ЛДГ лежит в диапазоне 120-220 ед/л) наблюдался у 2 (1,8%) пациентов.

Клинико-лабораторные параметры 45 (40,2%) больных на момент госпитализации подходили под критерии «цитокинового шторма».

Повышение АлТ выше референсных значений (более 31 ед/л для женщин и более 41 ед/л для мужчин) наблюдалось у 6 (5,4%) женщин и 3 (2,7%) мужчин. Значение АсТ больше верхней границы зафиксировано у 7 (6,3%) женщин (при норме до 32 ед/л) и у 3 (2,7%) мужчин (при норме до 40 ед/л).

Среднее значение общего холестерина равнялось $4,3\pm 1,1$ ммоль/л ($4,3\pm 1,1$ ммоль/л среди мужчин и $4,3\pm 1,0$ ммоль/л среди женщин, $p=0,533$). Среднее значение ХС неЛПВП составило $3,5\pm 1,0$ ммоль/л ($3,3\pm 1,1$ ммоль/л среди мужчин и $3,5\pm 0,9$ ммоль/л среди женщин, $p=0,525$). Дислипидемия при значении ХС неЛПВП $\geq 2,6$ ммоль/л определялась в 51 случае (45,5%).

Значение витамина Д менее 20 нг/мл (дефицитное состояние) выявлено у 5 (4,5%) больных, концентрация от 21 до 40 нг/мл (недостаточный уровень) – у 99 (88,4%) госпитализированных, более 40 нг/мл (норма) – у 8 (7,1%) пациентов. В динамике отмечалось повышение витамина Д к 3 (38 [34; 40]

нг/мл, $p=0,000$) и 12 месяцам (36 [31; 41] нг/мл, $p=0,000$). Через 3 и 12 месяцев уровень витамина Д менее 20 нг/мл не зафиксирован. Концентрация в диапазоне от 21 до 40 нг/мл отмечалась у 83 больных к визиту 2 и у 76 пациентов к визиту 3. Уровень более 40 нг/мл зафиксирован у 25 обследуемых (23,1%) через 3 месяца и у 32 пациентов (29,6%) через год после выписки.

Уровень мочевины более 8,2 ммоль/л выявлен у 2 (1,8%) пациентов и менее 2,9 ммоль/л – у 1 (0,9%) больного. Повышение концентрации креатинина (при референсном диапазоне 49-92 мкмоль/л) наблюдалось у 25 (22,3%) госпитализированных. На основании значения креатинина, пола и возраста пациентов рассчитывалась СКФ, снижение которой менее 60 мл/мин/м² при поступлении отмечена у 27 (24,1%) больных. Следует отметить, что все 27 пациентов на амбулаторном этапе получали АБ-препараты, в том числе 11 больных – НПВП. Также у 4 наблюдаемых ранее диагностированы заболевания почек – у 3 пациентов мочекаменная болезнь, у 1 больной – хронический пиелонефрит. При выписке уровень мочевины у всех больных был в пределах нормы, снижение СКФ менее 60 мл/мин/м² сохранилось у 1 женщины с анамнезом хронического пиелонефрита. Восстановление СКФ у этой пациентки произошло через 1 месяц.

Положительных значений прокальцитонина отмечено не было. Отклонений в результатах коагулограммы не наблюдалось.

Особый интерес в рамках нашего исследования представлял анализ уровня сердечно-сосудистых биомаркеров. Медианы значений сывороточных биомаркеров отражены в Таблице 9.

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.

Таблица 9 - Концентрация сердечно-сосудистых биомаркеров у пациентов, госпитализированных с COVID-19 (Me [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]
РТЗ, нг/мл	5,7 [3,7; 8,0]

Примечание: КФК - креатинфосфокиназа, КФК-МВ - МВ фракция креатинфосфокиназы, вчТг - высокочувствительный тропонин, ST2 - стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2, NT-proBNP - N-терминальный промозговой натрийуретический пептид, РТЗ - пентраксин 3

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 (Рисунок 2, 3). У 8 (7,1%) пациентов сохранилось значение РТЗ > 2 нг/мл. Уровень ST2 более 35 нг/мл выявлен у 18 (16,7%) наблюдаемых.

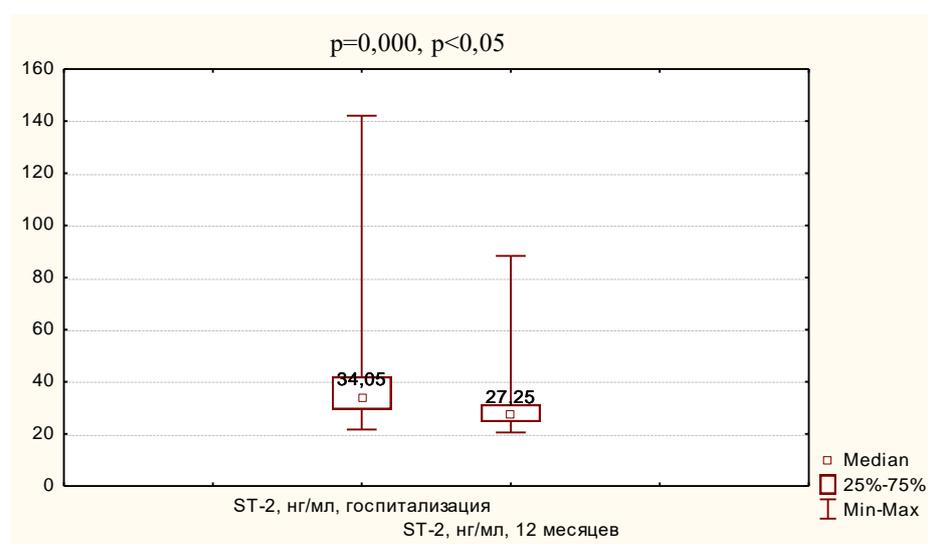


Рисунок 2 - Динамика изменения концентрации биомаркера ST2 при 1-годовом наблюдении (Me [Q25; Q75])

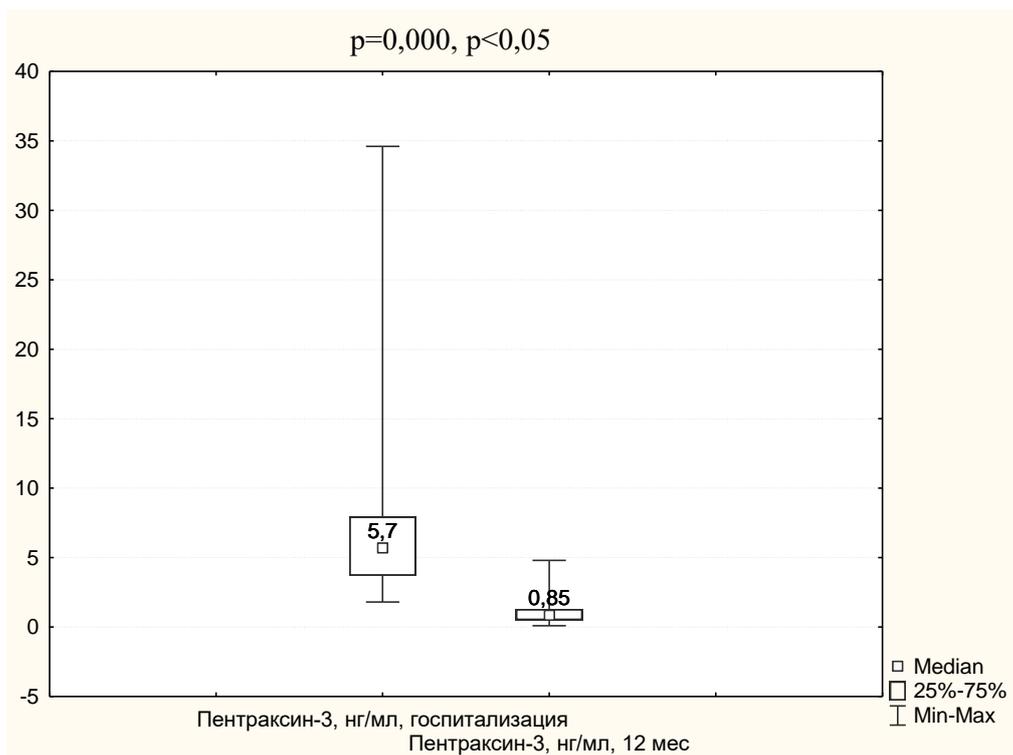


Рисунок 3 - Динамика изменения концентрации биомаркера РТЗ при 1-годовом наблюдении (Me [Q25; Q75])

В стационаре всем обследуемым пациентам выполнялась стандартная ЭКГ (Таблица 10). Отсутствие отклонений при записи ЭКГ отмечено лишь у 61 (54,5%) пациента. Согласно результатам ЭКГ-исследования, синусовая тахикардия, встречающаяся в стационаре у 48 (42,9%) больных, значительно реже регистрировалась во время визитов 2 и 3 ($p<0,001$). За три месяца наблюдения количество случаев синусовой брадикардии возросло с 3 до 15 ($p<0,001$), а к концу года вернулось к первоначальному уровню – 3 случаям ($p<0,001$).

На момент госпитализации у 16 (14,3%) пациентов были выявлены нарушения проводимости, преимущественно - блокады ножек пучка Гиса. Через 3 месяца блокады диагностированы у 6 человек. Через 12 месяцев в 1 случае выявлялась неполная блокада правой ножки пучка Гиса ($p<0,05$).

При поступлении в стационар у 7 пациентов были зафиксированы нарушения ритма (суправентрикулярные экстрасистолии – у 2 больных,

желудочковые – у 5). Число гетеротопных нарушений сердечного ритма возрастало к 3 месяцу наблюдения и для суправентрикулярных ($p < 0,05$) и для желудочковых ($p > 0,05$) экстрасистолий. Однако к 12 месяцу желудочковые экстрасистолии не выявлялись, суправентрикулярные отмечались у 3 человек.

Таблица 10 - Динамика ЭКГ-изменений у пациентов с COVID-19

ЭКГ-синдромы	Визит 1 (n=108)		Визит 2 (n=108)		Визит 3 (n=108)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Синусовая тахикардия	48	42,9	7**	6,3	3** #	2,7
Синусовая брадикардия	3	2,7	15**	13,4	3##	2,7
ФП	0	0	9**	8,0	9**	8,0
Перегрузка ЛП	5	4,5	0*	0	0*	0
Гипертрофия ЛЖ	8	7,1	8	7,1	8	7,1
Инверсия зубца Т	13	11,6	5**	4,5	0** #	0
НБ ПВЛНПГ	6	5,4	4	3,6	0** #	0
НБ ПНПГ	6	5,4	1*	0,9	1*	0,9
ПБ ПВЛНПГ	2	1,8	0	0	0	0
ПБ ПНПГ	2	1,8	1	0,9	0	0
Ранняя реполяризация желудочков	2	1,8	0	0	0	0
СЭС	2	1,8	5*	4,5	3	2,7
ЖЭС	5	4,5	7	6,3	0* ##	0

Примечание: ФП - фибрилляция предсердий, ЛП - левое предсердие, ЛЖ - левый желудочек, НБ ПВЛНПГ - неполная блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, НБ ПНПГ - неполная блокада правой ножки пучка Гиса, ПБ ПВЛНПГ - полная блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, СЭС - суправентрикулярная экстрасистолия, ЖЭС - желудочковая экстрасистолия; * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,001$ - достоверность различий с визитом 1; # - $p < 0,05$, ## - $p < 0,001$ - достоверность различий с визитом 2

Исходно косвенные признаки перегрузки ЛП (измененный уширенный зубец Р) фиксировались у 5 (4,5%) человек, фибрилляции предсердий не было ни у одного пациента. На визите 2 перегрузки ЛП не встречалось. Через 3 месяца у 9 (8,0%) пациентов впервые была зарегистрирована фибрилляция предсердий, носящая у 6 больных пароксизмальный характер, а у 3 наблюдаемых выявлена длительно персистирующая или постоянная форма ФП, сохранившаяся через год.

Синдрома «ранней реполяризации желудочков» и наличия волны J на контрольных визитах не регистрировалось. Косвенные признаки гипертрофии ЛЖ наблюдались у 8 (7,1%) одних и тех же пациентов с анамнезом АГ на протяжении 1 года после выписки из стационара.

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 ($p > 0,05$).

Для оценки функционального состояния пациентам проводились тесты с физической нагрузкой (Таблица 11). В процессе 6МТ пациенты прошли 390 метров [340,0; 420,0], а при выполнении 1МТ сделали 16 [14,0; 18,0] повторений. Полученные результаты значительно ниже установленных возрастно-половых расчетных значений. Дистанция, пройденная 27 (24,1%) пациентами, была менее 80% от нижней границы расчетного значения. У 37 (33%) больных с COVID-19 количество выполненных повторов после 1 МТ составило менее Q1-квантиля возрастно-половой нормы.

В связи с нарастанием выраженности одышки до 20 баллов по шкале Борга и невозможностью дальнейшего продолжения теста проведение 1МТ

было остановлено в 1 случае, а 6МТ – в 7 случаях ($p>0,05$), что может свидетельствовать об относительно большей безопасности 1МТ. Снижение SpO_2 было сопоставимым у пациентов обеих групп. Десатурация зарегистрирована у 24 (21,4%) пациентов при проведении 6МТ и у 24 (21,4%) больных при проведении 1МТ ($p=0,534$). Во всех случаях это были одни и те же пациенты. Полученные данные свидетельствуют о сопоставимой результативности тестов при более простом исполнении и, возможно, даже большей безопасности 1МТ.

Таблица 11 - Данные тестов с физической нагрузкой

Параметр	6МТ (n=108)	1МТ (n=108)	p-значение
SpO_2 исходно, %	96 [95,0; 97,0]	97 [96,0; 98,0]	0,109
SpO_2 в конце теста, %	94 [91,0; 96,0]	95 [92,0; 96,0]	0,432
ΔSpO_2 , %	2 [2,0; 4,0]	2 [1,0; 3,5]	0,101
Одышка по шкале Борга исходно, баллы	8 [6,0; 12,0]	8 [6,0; 12,0]	0,876
Одышка по шкале Борга в конце теста, баллы	9 [6,0; 15,0]	9 [6,0; 14,0]	0,305
Δ одышки по шкале Борга, баллы	1 [0; 2,0]	0 [0; 1,0]	0,120
Количество больных с десатурацией, n (%)	24 (21,4)	24 (21,4)	0,534

Примечание: ΔSpO_2 - разница между значениями SpO_2 до и после нагрузочного теста, Δ одышки по шкале Борга - разница между выраженностью одышки по шкале Борга до и после нагрузочного теста

Установлена взаимосвязь между результатами тестов с физической нагрузкой: пациенты, которые проходили меньшее расстояние при 6-минутном тесте демонстрировали меньшее количество повторений в процессе 1-минутного теста ($rs=0,79$, $p<0,001$) (Рисунок 4).

Анализ результатов функционального тестирования продемонстрировал постепенное увеличение пройденной дистанции после 6МТ и большее

количество выполненных повторов после 1МТ во время визитов 2 и 3 по сравнению с госпитальными показателями (таблицы 12-13).

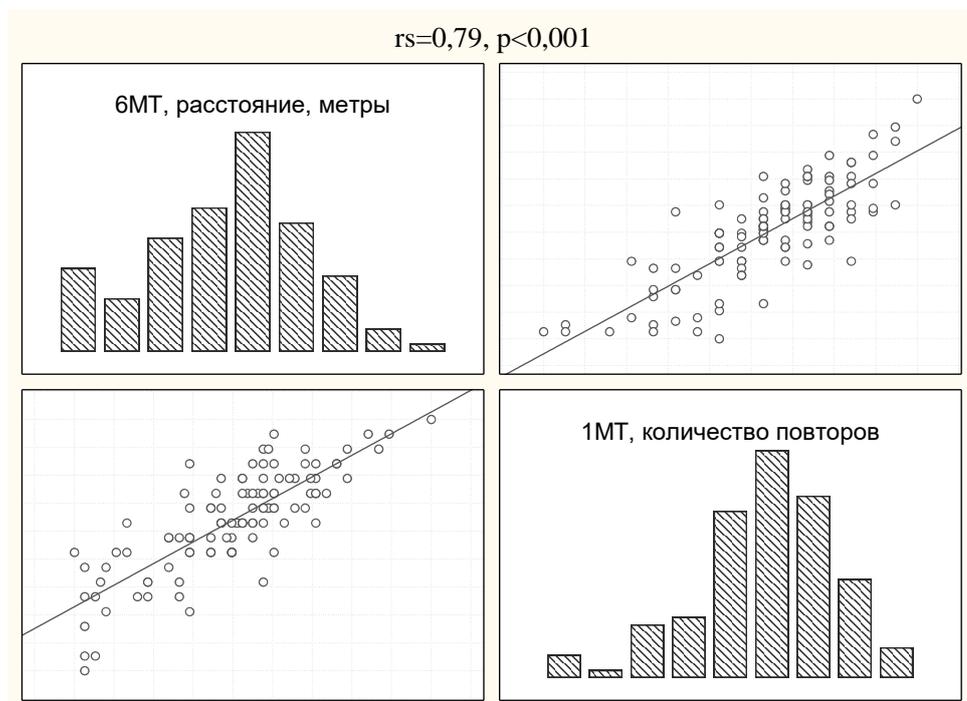


Рисунок 4 - Диаграммы рассеяния корреляционных взаимосвязей результатов 6МТ и 1МТ тестов

Таблица 12 - Динамика результатов функциональных тестов (1МТ) (Me [Q25; Q75])

Параметры	Визит 1 (n=108)	Визит 2 (n=108)	Визит 3 (n=108)	Критерий Фридмана (χ^2)
Повторы	16 [14; 18]	18 [17; 20]*	19 [18; 20]*	117,3
SpO ₂ исходн, %	97 [96; 98]	98 [98; 99]	99 [98; 99]	119,1
SpO ₂ после теста, %	95 [92; 96]	97 [96; 98]	98 [97; 98]	105,3
Δ SpO ₂ , %	2 [1; 3,5]	1 [1; 2]	1 [1; 1]	70,0
Одышка по шкале Борга исходно, баллы	8 [6; 12]	6 [6; 7]*	6 [6; 6]	108,5
Одышка по шкале Борга в конце, баллы	9 [6; 14]	7 [6; 8]*	6 [6; 7]	69,8

Примечание к Таблице 12: ΔSpO_2 - разница между значениями SpO_2 до и после нагрузочного теста, * - $p < 0,05$ - достоверность различий с визитом 1

Таблица 13 - Динамика результатов функциональных тестов (6МТ) (Ме [Q25; Q75])

Параметры	Визит 1 (n=108)	Визит 2 (n=108)	Визит 3 (n=108)	Критерий Фрид-мана (χ^2)
Расстояние, м	390 [340; 420]	412 [390; 440]	450 [410; 497]**#	138,1
Расстояние, % от должного	92 [80; 104]	96 [92; 110]	98 [97; 115]	34,5
SpO_2 исходно, %	96 [95; 97]	98 [98; 99]	99 [98; 99]	135,8
SpO_2 после теста, %	94 [91; 96]	97 [95; 98]*	97 [97; 98]#	105,4
ΔSpO_2 , %	2 [2; 4]	2 [1; 2]	1 [1; 2]	154,7
Одышка по шкале Борга исходно, баллы	8 [6; 12]	6 [6; 7]*	6 [6; 6]#	114,5
Одышка по шкале Борга в конце, баллы	9 [6; 15]	7 [6; 8]*	6 [6; 7]#	87,6

Примечание: ΔSpO_2 - разница между значениями SpO_2 до и после нагрузочного теста, * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,001$ - достоверность различий с визитом; # - $p < 0,05$ - достоверность различий с визитом 2

Спустя 3 и 12 месяцев после выписки все пациенты проходили расстояние более 80% от нижней границы расчетного значения ($p < 0,05$) и выполняли количество повторов более Q1-квантиля установленной нормы ($p < 0,05$). Десатурация на контрольных визитах не зафиксирована ($p < 0,001$). Также отмечается достоверное увеличение значения SpO_2 как до тестов ($p < 0,05$), так и после физических нагрузок ($p < 0,05$), снижение показателя ΔSpO_2 ($p < 0,05$) и выраженности одышки по шкале Борга ($p < 0,05$).

В Таблице 14 описана динамика результатов опросников HADS и SF-36, заполненных пациентами в день госпитализации и через 12 месяцев после выписки. Исходно у 10 (8,9%) больных отмечалась субклинически выраженная

тревога и у 6 (5,4%) обследуемых клинически выраженная депрессия. 60 (53,4%) госпитализированных набрали менее 75 баллов физического компонента и 45 пациентов (40,2%) набрали менее 75 баллов психологического компонента здоровья согласно опроснику SF-36. Расхождения результатов опросников в оценке психологического статуса больных могут быть обусловлены тем, что SF-36, по сравнению с HADS, включает в себя большее количество подшкал и дает более всестороннюю оценку состояния на конкретный момент времени.

Через 12 месяцев ни у одного из пациентов не наблюдалось тревоги ($p < 0,001$) и/или депрессии ($p < 0,05$). 4 (3,6%) пациента оценили свое физическое состояние ниже, чем оптимальное, набрав менее 75 баллов физического компонента здоровья опросника SF-36 ($p < 0,001$). Еще у 3 (2,7%) больных количество баллов психологического компонента здоровья было немного меньше медианных значений нормы ($p < 0,001$).

Таблица 14 - Результаты опросников HADS и SF-36 (Me [Q25; Q75])

Параметры	Визит 1 (n=108)	Визит 3 (n=108)	Значение p
HADS (тревога), баллы	4 [3; 5]	3 [2; 5]	0,069
HADS (депрессия), баллы	4 [3; 5]	4 [2; 6]	0,104
SF-36 (физический компонент), баллы	75 [68; 80]	81 [78; 84]	0,000
SF-36 (психологический компонент), баллы	78 [72; 82]	82 [78; 85]	0,000

Примечание: HADS - опросник по оценке госпитальной шкалы тревоги и депрессии, SF-36 - опросник SF-36 «Оценка качества жизни».

Таким образом, включенные в исследование пациенты имели преимущественно средне-тяжелое течение НКИ с минимальным поражением легких при поступлении. На момент госпитализации все пациенты предъявляли

жалобы на респираторные и/или на интоксикационные симптомы. Через 3 месяца у 63,9% человек сохранялись жалобы, объясняемые пост-COVID-19-синдромом, через 12 месяцев они имелись 10,2% пациентов. Обращает на себя внимание, что за время наблюдения изменяется структура жалоб (наиболее часто распространены одышка, слабость и сухой кашель) и появляются ранее не встречавшиеся симптомы (например, аритмии, выпадение волос, нарушение сна и снижение памяти).

При поступлении у 44,6% пациентов выявлялась лимфопения, у 40,2% имелись проявления «цитокинового шторма», которые не определялись уже через 3 месяца после госпитализации.

Установлено снижение толерантности к физической нагрузке у 24,1% госпитализированных по результатам 6МТ и у 33% по результатам 1 МТ, которая восстанавливалась у всех пациентов к 3 месяцу наблюдения. При поступлении 53,4% пациентов набрали менее 75 баллов физического компонента и 40,2% - менее 75 баллов психологического компонента здоровья согласно опроснику SF-36. Через 12 месяцев лишь 4 пациента оценили свое физическое состояние ниже, чем оптимальное, и у 3 человек количество баллов психологического компонента здоровья было меньше медианных значений нормы ($p < 0,001$).

Наиболее распространенными традиционными факторами сердечно-сосудистого риска у обследованных пациентов являлись дислипидемия и избыточная масса тела. Среди сердечно-сосудистых биомаркеров отмечалось повышение концентрации РТЗ у 108 (96,4%) и ST2 у 51 (45,5%) госпитализированных больных. При этом не зафиксировано повышения уровня NT-proBNP, вчTrT, вчTrI, КФК и МВ-КФК. При анализе динамики через 12 месяцев после выписки из стационара выявлено достоверное снижение медианы РТЗ и ST2 по сравнению с их госпитальными уровнями. Спустя год после выписки у 8 пациентов (7,1%) значение РТЗ было больше 2 нг/мл, а уровень ST2 выше 35 нг/мл был обнаружен у 18 человек (16,7%).

ГЛАВА 4. ВЗАИМОСВЯЗЬ КОНЦЕНТРАЦИИ ТРАДИЦИОННЫХ И ПЕРСПЕКТИВНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ БИОМАРКЕРОВ С ХАРАКТЕРИСТИКАМИ COVID-19

4.1. Анализ клинико-лабораторных характеристик пациентов с нормальным и повышенным значением ST2, PT3 и Д-димера при поступлении

Учитывая, что на момент госпитализации у 51 (45,5%) больного отмечалось повышение уровня $ST2 > 35$ нг/мл, у 108 (96,4%) госпитализированных концентрация PT3 была больше 2 нг/мл и у 65 (58%) пациентов концентрация Д-димера превышала 0,5 мкг/мл, мы представили статистически значимые различия в клинико-лабораторных характеристиках данных пациентов в Таблицах 15-17.

Пациенты с нормальным и повышенным уровнем ST2 не различались по демографическим характеристикам (полу и возрасту), сердечно-сосудистому риску по шкале SCORE-2, анамнезу и интенсивности курения, распространенности сопутствующей АГ, предъявляемым жалобам при госпитализации, клиническим параметрам (ЧСС, ЧДД, АД, SpO_2), физическому статусу (результатам нагрузочных тестов и опроснику SF-36), параметрам стандартной ЭКГ ($p > 0,05$ для всех показателей).

У больных со значением $ST2 > 35$ нг/мл чаще выявлялась избыточная масса тела и ожирение 1 степени ($p < 0,05$), отмечались большие значения воспалительных показателей (ЛДГ), маркеров поражения сердечно-сосудистой системы (вчТгТ, PT3) и АсТ, выраженная тревога согласно опроснику HADS (Таблица 15).

Таблица 15 - Клинико-лабораторные показатели групп пациентов в зависимости от уровня биомаркера ST2 (Me [Q25; Q75])

Параметр	Пациенты с ST2 >35 нг/мл, n=51	Пациенты с ST2 ≤35 нг/мл, n=61	p-значение
Избыточная масса тела, n (%)	16 (31,4)	14 (22,9)	0,035
Экзогенно-конституциональное ожирение: 1 степени, n (%)	4 (7,8)	3 (4,9)	0,044
	2 степени, n (%)	2 (3,3)	0,085
HADS (тревога), баллы	4 [3; 6]	4 [3; 4]	0,040
НИВЛ, n (%)	8 (15,7)	2 (3,3)	0,004
ИВЛ, n (%)	3 (5,9)	0 (0)	0,026
ЛДГ, ед/л	180 [170; 205]	175 [170; 180]	0,020
АсТ, ед/л	45 [30; 66]	32 [25; 50]	0,022
вчТгТ, нг/мл	4 [3; 6]	3 [2; 5]	0,044
РТЗ, нг/мл	5,8 [3,8; 14,7]	5,6 [3,5; 7,2]	0,047

Примечание: ST2 - стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2, HADS - опросник по оценке госпитальной шкалы тревоги и депрессии, НИВЛ - неинвазивная вентиляция легких, ИВЛ – искусственная вентиляция легких, ЛДГ - лактатдегидрогеназа, АсТ - аспартатаминотрансфераза, вчТгТ - высокочувствительный тропонин Т, РТЗ - пентраксин 3

Несмотря на отсутствие различий по тяжести течения НКИ и объему поражения легких, госпитализированным с концентрацией ST2 выше нормы чаще требовался перевод на НИВЛ ($p<0,05$) и ИВЛ ($p<0,05$). Среди отсроченных неблагоприятных последствий, у больных со значением $ST2>35$ нг/мл при госпитализации достоверно чаще развивался ИМ в первые 3 месяца с момента выписки ($p<0,05$).

Необходимо отметить, что у подавляющего числа госпитализированных пациентов отмечалось повышение пентраксина 3 выше пороговых значений. Эти больные были достоверно старше, имели больший ИМТ и риск фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий по шкале SCORE-2, у них были выше показатели ЧДД и ниже SpO₂, отмечалась более выраженная воспалительная реакция, о чем свидетельствует высокий уровень СРБ и ЛДГ, и высокий риск тромбообразования, на что указывает большая концентрация Д-димера при поступлении в стационар (Таблица 16). Тяжелое течение COVID-19 было диагностировано только среди госпитализированных с уровнем РТЗ >2 нг/мл.

Таблица 16 - Клинико-лабораторные показатели групп пациентов в зависимости от уровня биомаркера РТЗ (Ме [Q25; Q75])

Параметр	Пациенты с РТЗ >2 нг/мл, n=108	Пациенты с РТЗ ≤2 нг/мл, n=4	р-значение
Возраст, лет	59 [50; 64]	45,5 [43,5; 51,5]	0,000
ИМТ, кг/м ²	25,6 [23,7; 30,3]	23,5 [22,1; 25,0]	0,023
Время от появления симптомов до госпитализации, дни	8 [6; 10]	5 [4; 7]	0,036
ЧДД, в минуту	18 [16; 20]	15 [15; 17]	0,010
Исходная SpO ₂ , %	95 [95; 96]	97 [95; 97]	0,010
Тяжелое течение COVID-19, n (%)	35 (32,4)	0 (0)	0,026
СРБ, мг/л	56 [23; 103]	16 [7; 29]	0,000
ЛДГ, ед/л	175 [170; 190]	170 [165; 172]	0,040
АсТ, ед/л	45 [30; 66]	32 [25; 50]	0,022
Д-димер, мкг/мл	0,6 [0,4; 1,0]	0,3 [0,2; 0,5]	0,020
Риск по шкале SCORE-2, %	12 [7; 17]	4 [3; 11]	0,001

Примечание к Таблице 16: РТЗ - пентраксин 3, ИМТ - индекс массы тела, ЧДД - частота дыхательных движений, СРБ - С-реактивный белок, ЛДГ - лактатдегидрогеназа, АсТ - аспаргатаминотрансфераза, SCORE-2 - Systematic Coronary Risk Evaluation 2

В Таблице 17 представлены различия клинико-лабораторных данных пациентов в зависимости от уровня Д-димера.

Таблица 17 - Клинико-лабораторные показатели групп пациентов в зависимости от уровня биомаркера Д-димера (Ме [Q25; Q75])

Параметр	Пациенты с Д-димером >0,5 мкг/мл, n=65	Пациенты с Д-димером ≤0,5 мкг/мл, n=47	р-значение
Время от появления симптомов до госпитализации, дни	8 [6; 10]	6 [4; 9]	0,020
Одышка, n (%)	24 (36,9)	13 (27,7)	0,014
Слабость, n (%)	29 (44,6)	13 (27,7)	0,026
ЧСС, в минуту	87 [80; 98]	80 [72; 92]	0,020
САД, мм рт.ст.	128 [118; 132]	122 [115; 128]	0,015
Прогрессирование по КТ ОГК, n (%)	6 (9,2)	0 (0)	0,033
ЛДГ, ед/л	180 [170; 195]	172 [170; 180]	0,036
АсТ, ед/л	44 [32; 57]	31 [22; 46]	0,004
КФК, ед/л	63 [58; 71]	59 [55; 65]	0,010
КФК-МВ, ед/л	13 [10; 18]	10 [8; 14]	0,002
вчТгТ, нг/мл	4 [2; 6]	3 [2; 5]	0,023
ИЛ-6, пг/мл	1,5 [0,5; 9,3]	5,6 [3,5; 7,2]	0,004
РТЗ, нг/мл	6,4 [4,4; 10,4]	4,3 [3,1; 5,9]	0,000

Примечание: ЧСС - частота сердечных сокращений, САД - систолическое АД, КТ - компьютерная томография, ЛДГ - лактатдегидрогеназа, АсТ - аспаргатаминотрансфераза, КФК - креатинфосфокиназа, КФК-МВ - МВ фракция креатинфосфокиназы, вчТг - высокочувствительный тропонин, ИЛ - интерлейкин, РТЗ - пентраксин 3

Больные со значением Д-димера $>0,5$ мкг/мл в отличие от больных со значением Д-димера $\leq 0,5$ мкг/мл длительное время имели симптомы НКИ, чаще предъявляли жалобы на одышку и слабость. У пациентов с Д-димером $>0,5$ мкг/мл отмечалось увеличение объема поражения легких за время госпитализации и было выражено системное воспаление, о чем говорят высокие концентрации ИЛ-6, ЛДГ. На возможное повреждение ССС у данных людей указывают клинические (показатели ЧСС и САД) и лабораторные характеристики (достоверно большие концентрации КФК, КФК-МВ, вчТгТ, РТЗ и АсТ).

На момент госпитализации у 19 (17%) из 112 пациентов уровень трех маркеров (СТ2, РТЗ и Д-димера) был выше верхнего референсного значения. У 13 (68,4%) из 19 больных с повышенными концентрациями сердечно-сосудистых биомаркеров в дальнейшем развились НССС.

В Таблице 18 приведены достоверные различия параметров пациентов без повышения трех биомаркеров (группа 0) и с повышением трех биомаркеров (группа 1).

Пациенты с повышением всех трех биомаркеров в момент госпитализации имели более выраженные клинические проявления гипоксемии (выраженность одышки, тахипноэ, тахикардия, минимальные значения сатурации), лабораторные признаки системного воспаления (более высокие концентрации СРБ, ЛДГ, ферритина, ИЛ-6), снижение толерантности к физической нагрузке (худшие результаты функциональных тестов и выраженная десатурация) и психоэмоционального статуса (меньшие баллы опросника HADS). Также у этих больных отмечался более высокий уровень «стандартных» кардиоспецифичных биомаркеров (КФК, КФК-МВ, вчТгТ).

Таблица 18 - Клинико-лабораторные показатели групп пациентов в зависимости от уровня биомаркеров ST2, PT3 и Д-димера (Ме [Q25; Q75])

Параметр	Группа 0, n=93	Группа 1, n=19	Значение, p
ИМТ, кг/м ²	24,9 [22,9; 29,0]	28,8 [25,0; 36,3]	0,008
Одышка, n (%)	42 (45,2)	15 (78,9)	0,007
Слабость, n (%)	60 (64,5)	17 (89,5)	0,033
ЧДД, в минуту	17 [16; 20]	18 [17; 21]	0,022
ЧСС, в минуту	85 [75; 95]	93 [82; 115]	0,047
Длительность госпитализации, дни	10 [8; 14]	14 [10; 19]	0,003
Минимальная SpO ₂ в госпитализацию, %	95 [92; 96]	93 [87; 96]	0,028
Прогрессирование по КТ ОГК, n (%)	22 (23,7)	10 (52,6)	0,011
SCORE-2, %	10 [5; 15]	14 [11; 20]	0,019
АГ до госпитализации:			
Нет, n (%)	81 (87,1)	12 (63,2)	0,009
1 степень, n (%)	12 (12,9)	7 (36,8)	0,023
Экзогенно-конституциональное ожирение:			
1 степени, n (%)	4 (4,3)	3 (15,8)	0,027
2 степени, n (%)	3 (3,2)	1 (5,3)	0,044
СРБ, мг/л	38 [17; 91]	75 [51; 128]	0,012
ЛДГ, ед/л	175 [170; 180]	205 [180; 210]	0,000
ИЛ-6, пг/мл	2,4 [0,6; 26,4]	15,7 [5,1; 62,7]	0,013
Ферритин, нг/мл	283 [150; 601]	465 [287; 667]	0,046
АсТ, ед/л	33 [24; 50]	54 [42; 80]	0,007
КФК, ед/л	60 [57; 66]	70 [60; 76]	0,005
КФК-МВ, ед/л	11 [9; 14]	15 [12; 24]	0,000
вчТгТ, нг/мл	3 [2; 5]	6 [3; 6]	0,007
бМТ, расстояние, метры	400 [340; 425]	360 [255; 380]	0,000
бМТ, десатурация, %	2 [1; 3]	3 [2; 6]	0,033
1МТ, повторы	17 [15; 19]	15 [10; 16]	0,021
1МТ, десатурация, %	2 [1; 2]	3 [2; 5]	0,037
HADS (тревога), баллы	3 [3; 5]	5 [4; 7]	0,000
HADS (депрессия), баллы	4 [3; 5]	5 [4; 7]	0,006

Примечание к Таблице 18: ИМТ - индекс массы тела, ЧДД - частота дыхательных движений, ЧСС - частота сердечных сокращений, КТ - компьютерная томография, SCORE-2 - Systematic Coronary Risk Evaluation 2, АГ - артериальная гипертензия, СРБ - С-реактивный белок, ЛДГ - лактатдегидрогеназа, ИЛ - интерлейкин, РТЗ - пентраксин 3, ST2 - стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2, АсТ - аспаратаминотрансфераза, КФК - креатинфосфокиназа, КФК-МВ - МВ фракция креатинфосфокиназы, вчТг - высокочувствительный тропонин, 6МТ - тест с 6-ти минутной ходьбой, 1МТ - 1-минутный тест «Сесть и встать», HADS - опросник по оценке госпитальной шкалы тревоги и депрессии

4.2. Определение корреляционных взаимосвязей концентрации сердечно-сосудистых биомаркеров и различных клинико-лабораторных и функциональных характеристик пациентов

В Таблице 19 приведены данные по наличию достоверных, статистически значимых взаимосвязей концентрации традиционных и перспективных сердечно-сосудистых биомаркеров с основными клиническими, лабораторными, функциональными показателями и характеристиками НКИ.

Как видно из представленных данных, традиционные сердечно-сосудистые биомаркеры (высокочувствительные тропонины, NT-proBNP) не связаны с особенностями течения COVID-19.

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

В то же время обращают на себя внимание корреляционные взаимосвязи КФК и КФК-МВ с такими симптомами, как слабость, ограничение физической работоспособности (результаты тестов с физической нагрузкой), выраженность воспаления (уровни ЛДГ, ферритина, интерлейкина-6), наличие десатурации при физической нагрузке, выраженность тревоги. С выраженностью тревоги и депрессии также взаимосвязан уровень тропонинов: пациенты с большей

выраженностью тревоги и депрессии имеют более выраженное повышение вчТгТ.

Таблица 19 - Взаимосвязи концентрации биомаркеров при поступлении с основными клиническими, лабораторными, функциональными характеристиками пациентов

Параметр	РТЗ	КФК	КФК-МВ	вчТгТ
Наличие ожирения	0,302	-	-	-
Наличие одышки	0,546	-	-	-
Наличие слабости	0,429	0,387	0,355	
ЧДД в минуту	0,465	-	0,310	-
SpO ₂ , %	-0,458	-	-	-
ЛДГ, ед/л	0,494	0,466	0,466	0,343
Ферритин, нг/мл	-	0,339	-	-
ИЛ-6, пг/мл	0,300	0,386	0,389	-
КТ ОГК	0,311	-	-	-
Течение COVID-19	0,494	-	-	-
6МТ, метры	-0,548	-0,438	-0,396	-0,308
6МТ, исходная SpO ₂ , %	-0,355	-	-	-
Δ SpO ₂ , %	0,512	0,397	0,320	0,376
6МТ, одышка по шкале Борга, исходно	0,518	-	-	-
1МТ, повторы	-0,506	-	-	-
1МТ, исходная SpO ₂ , %	-0,314	-	-	-
Δ SpO ₂ , %	0,561	-	-	-
1МТ, одышка по шкале Борга, исходно	0,523	-	-	-
HADS (тревога), баллы	-	0,397	0,360	0,328
SF-36 (физический компонент), баллы	-	-0,352	-	-
SF-36 (психологический компонент), баллы	-	-	-0,362	-

Примечание: ЧДД - частота дыхательных движений, ЛДГ - лактатдегидрогеназа, ИЛ - интерлейкин, КТ ОГК - компьютерная томография органов грудной клетки, 6МТ - тест с 6-ти

минутной ходьбой, 1МТ - 1-минутный тест «Сесть и встать», ΔSpO_2 - разница между значениями SpO_2 до и после нагрузочного теста; приведен коэффициент корреляции Кендалла при достоверности корреляции: $p < 0,05$

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, SpO_2 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 SpO_2 , ΔSpO_2 , 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 $ST2 > 35$ нг/мл с инверсией зубца Т на ЭКГ в день поступления ($\tau=0,328$, $p < 0,001$).

Необходимо отметить, что уровни традиционных биомаркеров взаимосвязаны между собой: так, увеличение уровня вЧГгТ сопровождается повышением значения КФК, КФК-МВ (Таблица 20). Из «новых» биомаркеров только РТЗ продемонстрировал взаимосвязи с КФК, КФК-МВ и Д-Димером.

Таблица 20 - Взаимосвязи концентрации сердечно-сосудистых биомаркеров

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

Примечание: приведен коэффициент корреляции Кендалла при достоверности корреляции: $p < 0,05$

Таким образом, пациенты со значением $ST2 > 35$ нг/мл имели больший ИМТ, чаще страдали ожирением и были подвержены субклинической тревоге. У них отмечались большие значения ЛДГ, АсТ, вчТгГ и РТЗ и в большем проценте случаев требовалось проведение НИВЛ/ИВЛ. Обращает на себя внимание ассоциация $ST2 > 35$ нг/мл с инверсией зубца Т на ЭКГ в день поступления ($\tau = 0,328$, $p < 0,001$), что может указывать на диагностическую значимость этого маркера в выявлении «субклинического» поражения миокарда. 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.

Больные с концентрацией $РТЗ > 2$ нг/мл были достоверно старше, имели больший ИМТ и сердечно-сосудистый риск по шкале SCORE-2. У этих

пациентов был более выраженный воспалительный ответ, о чем говорят более высокие значения СРБ, ЛДГ и Д-димера, а также более тяжелое течение НКИ с меньшим исходным значением SpO_2 и большими показателями ЧДД и объема поражения легких. Необходимо отметить наличие ассоциации концентраций РТЗ и кардиоспецифических ферментов (КФК, КФК-МВ, Д-Димера).

У пациентов со значением Д-димера $>0,5$ мкг/мл отмечалась длительная персистенция симптоматики и лихорадки до госпитализации, более сильная воспалительная реакция, о чем свидетельствуют повышенные уровни ИЛ-6, ЛДГ и РТЗ. В данной группе больных зачастую встречалась тахикардия и высокие цифры САД, чаще наблюдалось более высокое значение маркеров КФК, КФК-МВ, АсТ, вчТгТ, концентрации которых при этом находились в референсных интервалах.

У 19 человек (17%) уровень трех биомаркеров (ST2, РТЗ и Д-димера) был выше установленной нормы. У этих пациентов до госпитализации чаще наблюдалось наличие АГ и ожирения, стационарный этап лечения был дольше, концентрация воспалительных ферментов (СРБ, ЛДГ, ИЛ-6, ферритина) выше. На возможное «субклиническое» повреждение ССС указывают клинические параметры (тахикардия) и лабораторные показатели (большие уровни традиционных биомаркеров КФК, КФК-МВ, вчТгТ). В этой группе обследуемых регистрировались низкие результаты ФТ (меньшее пройденное расстояние и небольшое количество повторов, выраженная десатурация) и большие баллы выраженности госпитальной тревоги и депрессии согласно опроснику HADS.

ГЛАВА 5. ОТДАЛЕННЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ СОБЫТИЯ, НАСТУПИВШИЕ У ПАЦИЕНТОВ В ТЕЧЕНИЕ 1 ГОДА ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО COVID-19 И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ

5.1. 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 (Таблица 21).

Таблица 21 - Структура наступивших первичных конечных точек исследования при 1-годовом наблюдении за пациентами

Первичные конечные точки исследования	Пациенты, n (%)
Нежелательные сердечно-сосудистые события	
ИМ	9 (8,0)
ОНМК	3 (2,7)
ТЭЛА	2 (1,8)
Смерть от сердечно-сосудистых причин	
ИМ	3 (2,7)
ТЭЛА	1 (0,9)

Примечание: ИМ - острый инфаркт миокарда, ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения, ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии

Проанализировав структуру НССС (Рисунок 5), 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%).

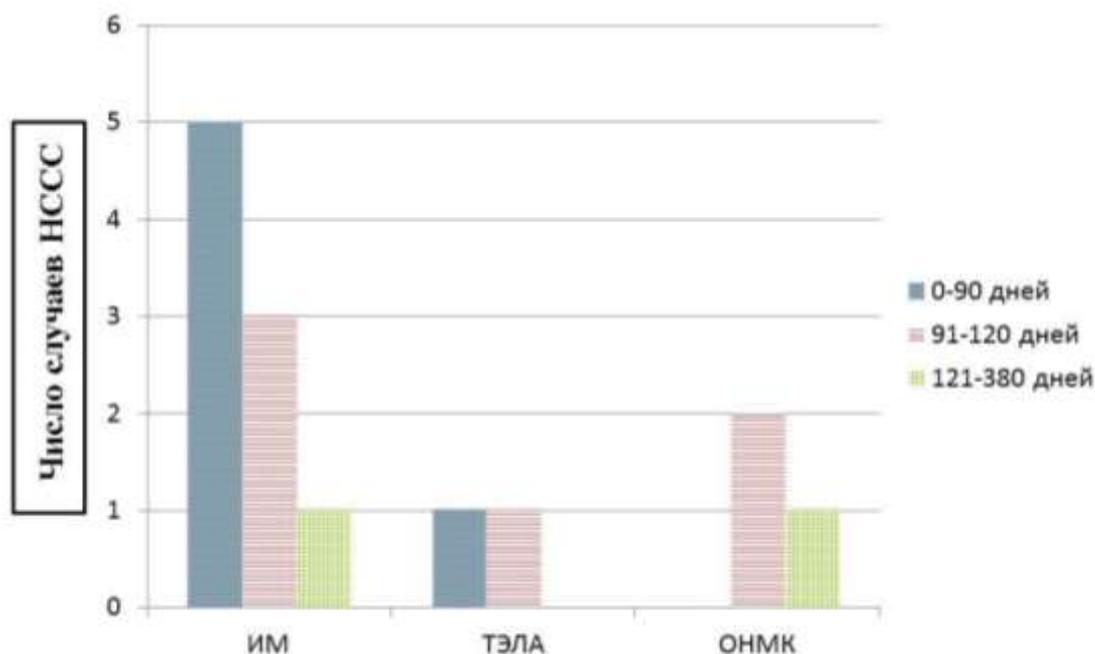


Рисунок 5 - Развитие НССС при 1-годичном наблюдении

Далее, 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 22-24).

Приведенные данные в Таблице 22 демонстрируют, что пациенты, у которых в течение года наблюдения развились НССС, имели больший ИМТ ($p=0,018$), более высокий риск сердечно-сосудистых событий по шкале SCORE-2 ($p=0,010$), чаще имели анамнез курения ($p=0,005$) и большую его интенсивность ($p=0,026$), АГ 1 степени ($p=0,020$), позднее обращались за

медицинской помощью с момента появления первых клинических симптомов COVID-19 ($p=0,030$), дольше находились на стационарном этапе лечения ($p=0,005$). У этих пациентов чаще отмечалось увеличение объема поражения легочной ткани по данным КТ ОГК ($p=0,011$), но при этом реже требовался перевод на НИВЛ/ИВЛ.

Таблица 22 - Данные пациентов с COVID-19 в зависимости от развития конечных точек исследования (Me [Q25; Q75])

Параметр	Группа 0, n=98	Группа 1, n=14	Значение, p
Пол			
Мужской, n (%)	42 (42,9)	6 (42,9)	0,563
Женский, n (%)	56 (57,1)	8 (57,1)	0,563
Возраст, лет	58 [49; 64]	57 [46; 63]	0,933
ИМТ, кг/м ²	24,9 [22,9; 29,0]	28,8 [25,0; 36,3]	0,018
SCORE-2, %	10 [5; 15]	14 [12; 21]	0,010
Курение, n (%)	16 (16,3)	8 (57,1)	0,005
Индекс пачка/лет	0 [0; 0]	5 [0; 12]	0,026
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
SpO ₂ , %	96 [94; 97]	96 [88; 96]	0,077
Длительность госпитализации, дни	10 [8; 14]	14 [10; 20]	0,005
КТ-стадия при поступлении:			
КТ-1, n (%)	54 (55,1)	9 (64,3)	0,383
КТ-2, n (%)	28 (28,6)	3 (21,4)	0,529
КТ-3, n (%)	15 (15,3)	1 (7,1)	0,063
КТ-4, n (%)	1 (1,0)	1 (7,1)	0,163

Продолжение таблицы 22

Параметр	Группа 0, n=98	Группа 1, n=14	Значение, p
Течение COVID-19:			
Средне-тяжелое, n (%)	70 (71,4)	7 (50)	0,105
Тяжелое, n (%)	28 (28,6)	7 (50)	0,216
КТ-стадия, макс.:			
КТ-1, n (%)	41 (41,8)	2 (14,3)	0,003
КТ-2, n (%)	30 (30,6)	5 (35,7)	0,522
КТ-3, n (%)	21 (21,4)	2 (14,3)	0,138
КТ-4, n (%)	6 (6,1)	5 (35,7)	0,013
КТ-прогрессирование, n (%)	24 (24,5)	8 (57,1)	0,011
Потребность в оксигенотерапии в процессе госпитализации, n (%)	39 (39,8)	6 (42,9)	0,168
Потребность в НИВЛ в процессе госпитализации, n (%)	9 (9,2)	1 (7,1)	0,010
Потребность в ИВЛ в процессе госпитализации, 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

Примечание: ИМТ - индекс массы тела, SCORE-2 - Systematic Coronary Risk Evaluation 2, АГ - артериальная гипертензия, КТ - компьютерная томография, КТ-стадия, макс - максимальный объем поражение легочной ткани по данным КТ ОГК за время стационарного лечения, НИВЛ - неинвазивная вентиляция легких, ИВЛ - искусственная вентиляция легких, HADS - опросник по оценке госпитальной шкалы тревоги и депрессии, SF-36 - опросник SF-36 «Оценка качества жизни»

Пациенты группы 1 были больше подвержены госпитальной тревоге и депрессии, о чем говорят большие баллы опросника HADS ($p < 0,05$). Больные с развившимися НССС набирали меньшие баллы при заполнении опросника SF-

36, что указывает на их подавленное психологическое состояние и недостаточный функциональный статус ($p < 0,05$).

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

У больных с развившимися НССС были достоверно более высокие концентрации интерлейкина-6, ЛДГ, АсТ, общего холестерина и ХСнеЛПВП, ниже уровень витамина Д, чем у пациентов без НССС в отдаленном периоде (Таблица 23). Группы пациентов не различались по результатам ОАК, за исключением сегментоядерных нейтрофилов и СОЭ.

Таблица 23 - Лабораторные данные пациентов с COVID-19 в зависимости от развития конечных точек исследования (Me [Q25; Q75])

Параметр	Группа 0, n=98	Группа 1, n=14	Значение, р
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
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

Примечание: нейтрофилы (с) - нейтрофилы сегментоядерные, СОЭ - скорость оседания эритроцитов, АсТ - аспаратаминотрасфераза, ЛДГ - лактатдегидрогеназа

В Таблице 24 представлены различия результатов функциональных тестов у пациентов с COVID-19 в зависимости от развития НССС в отдаленном периоде.

Таблица 24 - Результаты функциональных тестов у пациентов с COVID-19 в зависимости от развития конечных точек исследования (Me [Q25; Q75])

Параметр	Группа 0, n=98	Группа 1, n=14	Значение р
6MT			
Пройденное расстояние, метры	392 [340; 420]	280 [250; 380]	0,000
Расчетное значение, метры	408 [359; 482]	399 [339; 484]	0,635
% от расчетного значения	95 [82; 104]	73 [66; 79]	0,000
SpO ₂ исходно, %	96 [95; 98]	96 [95; 97]	0,272
Δ SpO ₂ , %	2 [2; 3]	5 [3; 8]	0,000
Одышка по шкале Борга исходно, баллы	7 [6; 12]	13 [8; 16]	0,002
Одышка по шкале Борга в конце теста, баллы	8 [6; 14]	15 [10; 20]	0,000
1MT			
Результаты, повторы	17 [15; 19]	14 [9; 16]	0,001
SpO ₂ исходно, %	97 [96; 98]	96 [96; 97]	0,521
Δ SpO ₂ , %	2 [1; 3]	3 [2; 8]	0,001
Одышка по шкале Борга исходно, баллы	7 [6; 12]	12 [8; 16]	0,006
Одышка по шкале Борга в конце теста, баллы	8 [6; 13]	15 [9; 18]	0,002

Примечание: 6MT - тест с 6-ти минутной ходьбой, 1MT - 1-минутный тест «Сесть и встать», Δ SpO₂ - разница между значениями SpO₂ до и после нагрузочного теста достоверность различий: p<0,05

Сравнивая результаты нагрузочных тестов, можно сделать вывод о худшем физическом состоянии пациентов группы 1 по сравнению с

пациентами группы 0. На это указывает меньшее пройденное расстояние и меньшее количество выполненных повторов, большая разница между значениями SpO₂ до и после нагрузочного теста, более выраженная исходная и конечная одышка, что может свидетельствовать о более значительном нарушении функциональных возможностей дыхательной и сердечно-сосудистой систем.

Из исследуемых сердечно-сосудистых биомаркеров различия выявлены как по уровню традиционных (вчТгТ, КФК, КФК-МВ, Д-димер), так и «новых» биомаркеров (ST2, PT3) (Таблица 25). Уровни NT-proBNP и вчТгI достоверно не различались между группами.

Таблица 25 - 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 р
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
PT3 исх., нг/мл	5,0 [3,5; 6,7]	16,1 [10,7; 29,3]	0,000
PT3 через 1 год, нг/мл	0,8 [0,4; 1,2]	2,3 [1,4; 2,9]	0,000
PT3>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

Примечание к Таблице 25: КФК - креатинфосфокиназа, КФК-МВ - МВ фракция креатинфосфокиназы, вчТг - высокочувствительный тропонин, ST2 - стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2, РТЗ - пентраксин 3

На следующем этапе статистического анализа для отбора значимых факторов, связанных с развитием НССС, 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 $\tau > 0,3$ (Таблица 26).

Проведенный корреляционный анализ выявил прямые умеренные взаимосвязи между НССС и ИМТ ($\tau = 0,301$, $p < 0,05$), ЧДД ($\tau = 0,323$, $p < 0,05$), одышкой ($\tau = 0,317$, $p < 0,05$), курением ($\tau = 0,328$, $p < 0,001$), а также некоторыми лабораторными показателями (концентрации Д-Димера, РТЗ, ST2, ЛДГ, общего холестерина), выраженностью тревоги по опроснику HADS и степенью десатурации после 6 МТ. Результаты ФТ (пройденное расстояние/выполненные повторы) находятся в обратной корреляции с развитием НССС.

Полученные данные свидетельствуют о том, что сердечно-сосудистые биомаркеры (РТЗ и ST2) взаимосвязаны с развитием НССС у больных, перенесших COVID-19, при долгосрочном наблюдении. Традиционные биомаркеры, за исключением КФК-МВ и Д-димера, не продемонстрировали такой связи.

Таблица 26 - Взаимосвязи наступления НССС с основными клиническими, лабораторными и функциональными характеристиками пациентов

Параметры	Характеристика корреляционной связи	
	τ	p-значение
НССС – ИМТ	0,301	0,004
НССС – Одышка	0,317	0,004
НССС – Курение	0,328	0,000
НССС – Д-димер	0,370	0,000
НССС – РТЗ	0,438	0,000
НССС – ST2	0,422	0,000
НССС – КФК-МВ	0,347	0,000
НССС – ЛДГ	0,363	0,000
НССС – Общий холестерин	0,323	0,013
НССС – 6МТ, расстояние	-0,339	0,001
НССС – 6МТ, десатурация	0,310	0,001
НССС – 1МТ, повторы	-0,309	0,001
НССС – HADS (тревога)	0,355	0,000

Примечание: ИМТ - индекс массы тела, 6МТ - тест с 6-ти минутной ходьбой, 1МТ - 1-минутный тест «Сесть и встать», РТЗ - пентраксин 3, ST2 - стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2, КФК-МВ - МВ фракция креатинфосфокиназы, ЛДГ – лактатдегидрогеназа

Для поиска и исключения мультиколлинеарных факторов ранее мы установили взаимосвязи между сердечно-сосудистыми биомаркерами и клинико-лабораторными показателями пациентов (Таблица 19, 20).

С целью оценки прогностической ценности клинических, лабораторных и функциональных характеристик в возникновении неблагоприятных сердечно-сосудистых событий использовался метод логистической регрессии. В модели

логистического регрессионного анализа в качестве зависимой переменной выступал факт развития НССС. В качестве независимой переменной в логистический регрессионный анализ 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 27.

Таблица 27 - 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
Одышка, факт	15,954	1,962-129,715	0,000	11,311	0,836-152,615	0,064
Курение, факт	6,833	2,059-22,676	0,002	4,293	0,868-21,220	0,071
ИМТ > 26,5, кг/м ²	1,144	1,029- 1,273	0,012	1,162	1,017-1,327	0,025
ST2 > 48 нг/мл	1,233	1,107-1,373	0,000	1,241	1,060-1,452	0,000
PT3 > 9,6 нг/мл	1,257	1,133-1,394	0,000	1,163	1,003-1,555	0,000
Д-димер > 0,65 мкг/мл	1,744	1,092-2,786	0,009	1,409	1,400-4,053	0,049
ОХЛ > 3,3 ммоль/л	2,042	1,188-3,507	0,008	5,950	1,232-28,736	0,024
ЛДГ, ед/л	1,103	1,055- 1,153	0,000	0,980	0,901- 1,066	0,643
6МТ, расстояние	1,020	1,010-1,030	0,000	1,010	0,990-1,030	0,280
6МТ, десатурация	0,670	0,540-0,840	0,000	1,010	0,680-1,510	0,968
1МТ, повторы	1,420	1,170-1,720	0,000	1,210	0,880-1,670	0,273
HADS (тревога)	0,560	0,410-0,780	0,000	0,670	0,440-1,010	0,058
Константа						p < 0,05

Примечание к Таблице 27: ИМТ - индекс массы тела, ST2 - growth stimulation expressed gene 2, стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2, PT3 - пентраксин 3, ОХЛ - общий холестерин, ЛДГ - лактатдегидрогеназа, 6МТ - тест с 6-ти минутной

ходьбой, 1МТ - 1-минутный тест «Сесть и встать», HADS - опросник по оценке госпитальной шкалы тревоги и депрессии

При однофакторном анализе среди изученных клинических параметров с развитием НССС у пациентов, перенесших COVID-19, статистически значимо были ассоциированы такие характеристики пациентов, как:

- наличие одышки при поступлении (ОШ 15,954; [95% ДИ 1,962-129,715]; χ^2 Вальда=6,860, $p=0,000$),
- анамнез курения (ОШ 6,833 [95% ДИ 2,059-22,676]; χ^2 Вальда=10,081, $p=0,002$),
- ИМТ>26,5 кг/м² (ОШ 1,162 [95% ДИ 1,017-1,327]; χ^2 Вальда=18,481, $p=0,025$).

В результате многофакторного анализа было выявлено, что только и значение ИМТ>26,5 кг/м² (ОШ 1,162 [95% ДИ 1,017-1,327]; χ^2 Вальда=18,481, $p=0,025$) достоверно повышает риск развития НССС.

Положительность регрессора означает его прямую связь с наступлением НССС: шанс наступления НССС у пациентов, перенесших COVID-19, повышался на 16,2% при изменении ИМТ на единицу измерения, а верхняя граница ДИ указывает, что этот шанс может составлять 32,7%.

Другие клинические характеристики, которые были значимыми при однофакторном анализе, не показали такой же достоверности при включении их в многофакторные модели прогнозирования НССС.

При низкой чувствительности и неспецифичности параметра ИМТ следует продолжить поиск более качественных предикторов наступления НССС, потому на следующем этапе статистического анализа мы проанализировали прогностическую возможность лабораторных показателей и сердечно-сосудистых биомаркеров.

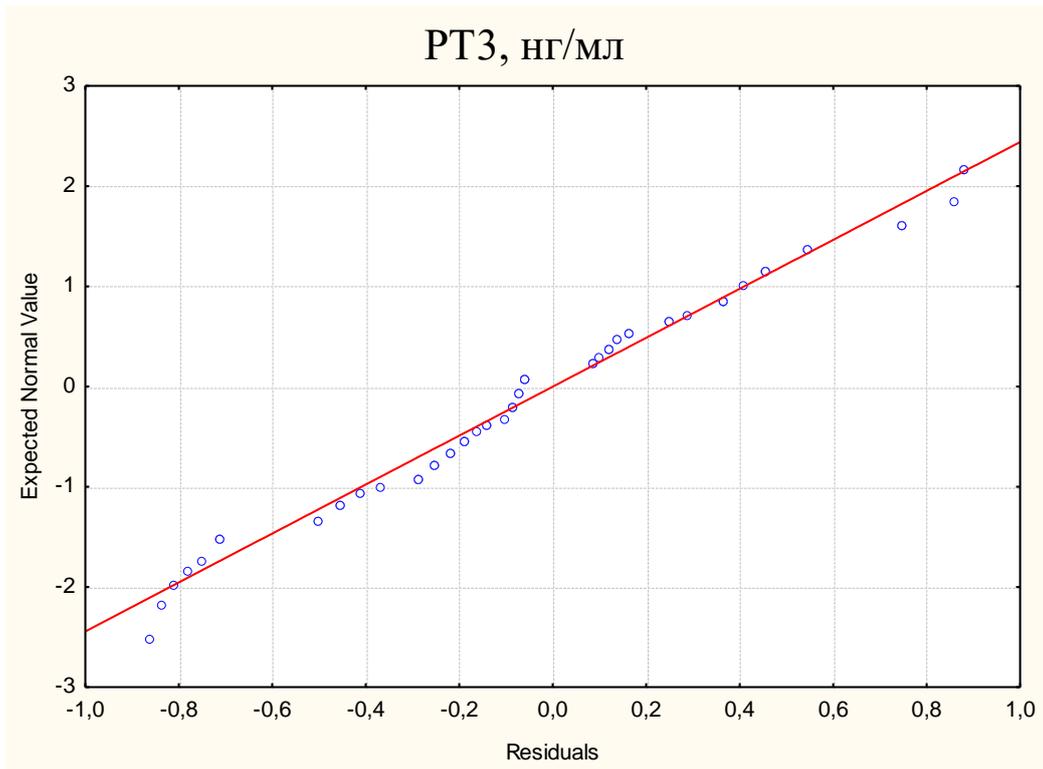
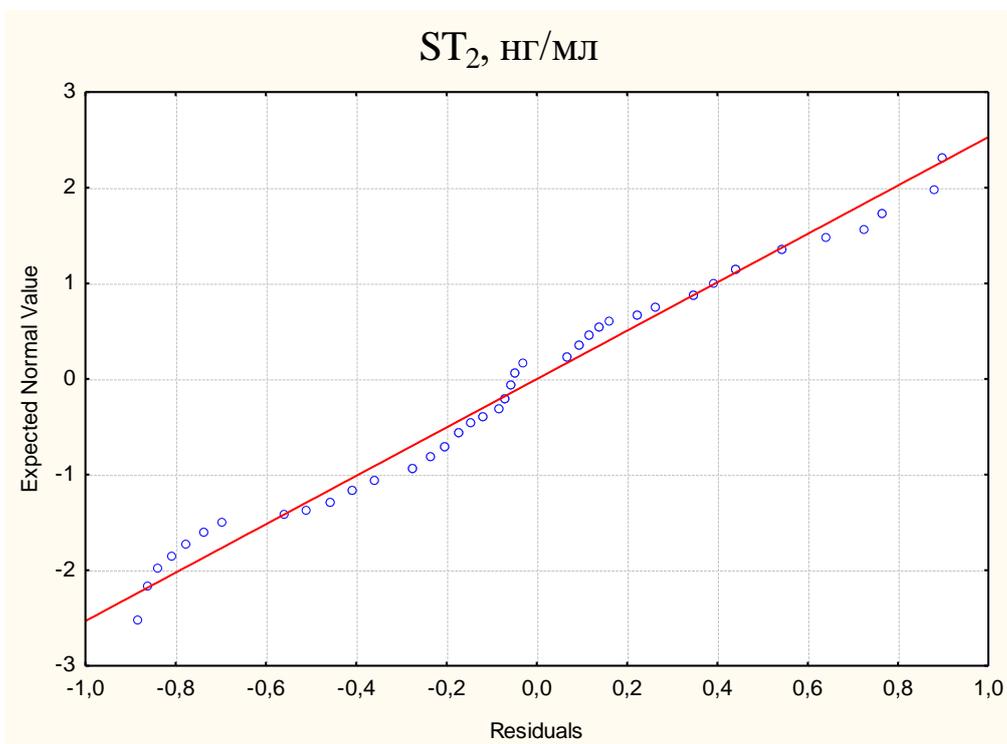
По результатам логистической регрессии из лабораторных показателей с развитием НССС у пациентов, перенесших COVID-19, были ассоциированы:

- 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),
- уровень общего холестерина > 3,3 ммоль/л (ОШ 5,950 [95% ДИ 1,232-28,736]; χ^2 Вальда=6,839, AUC 0,654, чувствительность 75%, специфичность 86,1%, p=0,024).

При оценке адекватности прогностических моделей, основанных на значениях маркеров РТЗ, ST2, Д-димера и общего холестерина, по результатам регрессионного анализа производился анализ распределения остатков (разностей фактических и предсказанных значений отклика) относительно линии регрессии, построенной по методу наименьших квадратов (Рисунок 6-9).

Нормальность и случайность распределения остатков для РТЗ, ST2, Д-димера делает возможным использование результатов регрессионного анализа для прогнозирования развития НССС у пациентов, перенесших COVID-19.

Дисперсия остатков общего холестерина гетероскедатична, что не позволяет использовать его концентрацию для построения моделей прогноза НССС в дальнейшем.

Рисунок 6 - График нормальности распределения остатков PT₃Рисунок 7 - График нормальности распределения остатков ST₂

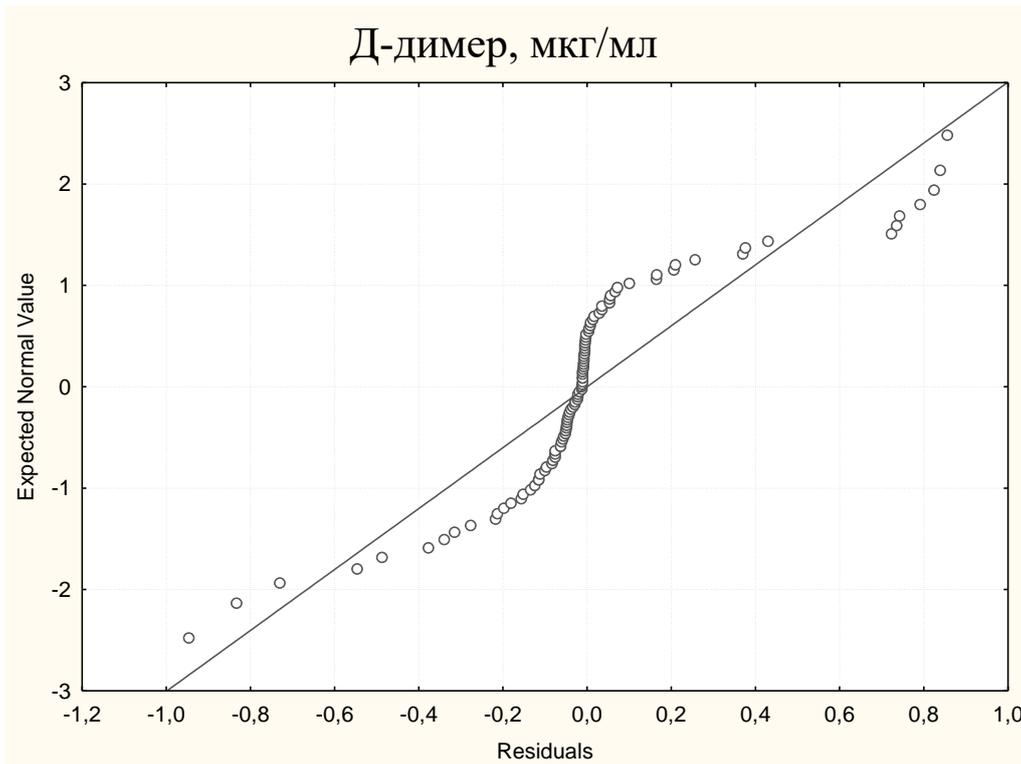


Рисунок 8 - График нормальности распределения остатков Д-димера

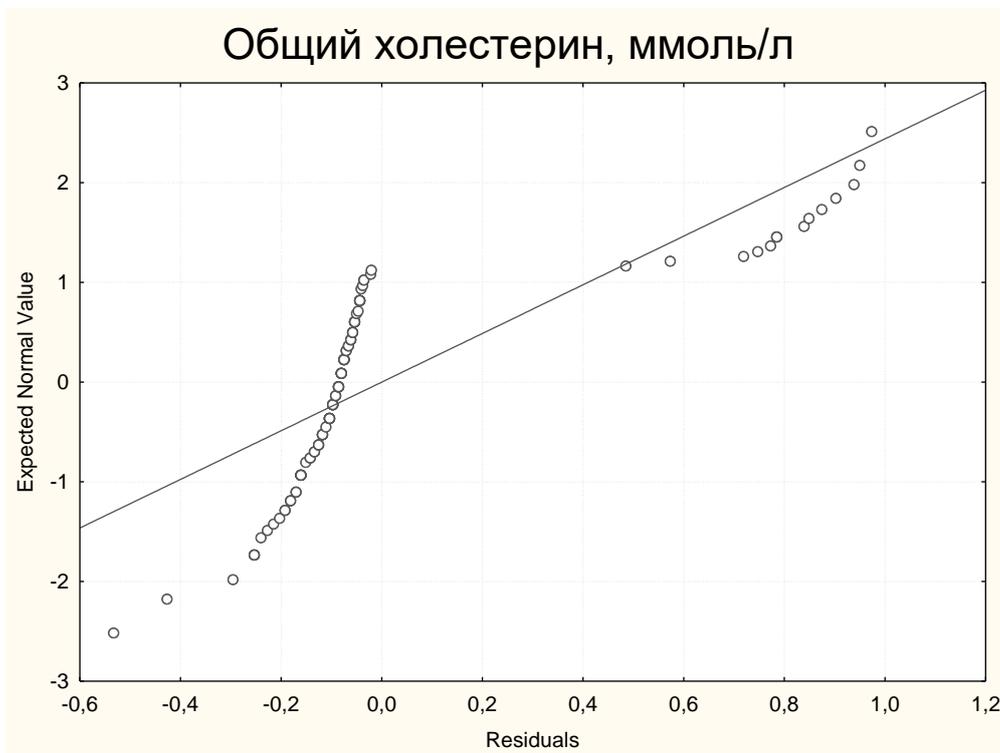


Рисунок 9 - График нормальности распределения остатков общего холестерина

Из полученных данных следует, что сумма χ^2 для всех регрессоров равняется 57,136 при 4 степенях свободы, означая, что, по крайней мере, один из регрессоров связан с НССС. В нашем случае на развитие НССС значимо влияют концентрации ST2, PT3 и Д-димера на уровне значимости $p < 0,000$. Положительность регрессоров означает их независимую связь с наступлением НССС.

Оптимальная точка отсечения достоверных количественных предикторов развития НССС определена в процессе ROC-анализа (Рисунок 10-13).

Точка отсечения значения ИМТ $> 26,5$ кг/м² (AUC $0,695 \pm 0,082$ [95% ДИ 0,534-0,856]), чувствительность 57,1%, специфичность 65,3%, $p = 0,019$) определена в процессе ROC-анализа. Площадь AUC = 0,695 указывает на среднее качество модели.

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 PT3 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 общего холестерина – в 5,950 раз.

Точка cut-off для концентрации PT3 $> 9,6$ 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.

Точка cut-off для концентрации общего холестерина $>3,3$ ммоль/л описывает только 65,4% случаев НСС с чувствительностью 75%, специфичностью 86,1%, $p=0,021$. Площадь AUC под ROC-кривой, равная 0,654, указывает на среднее качество прогностической модели.

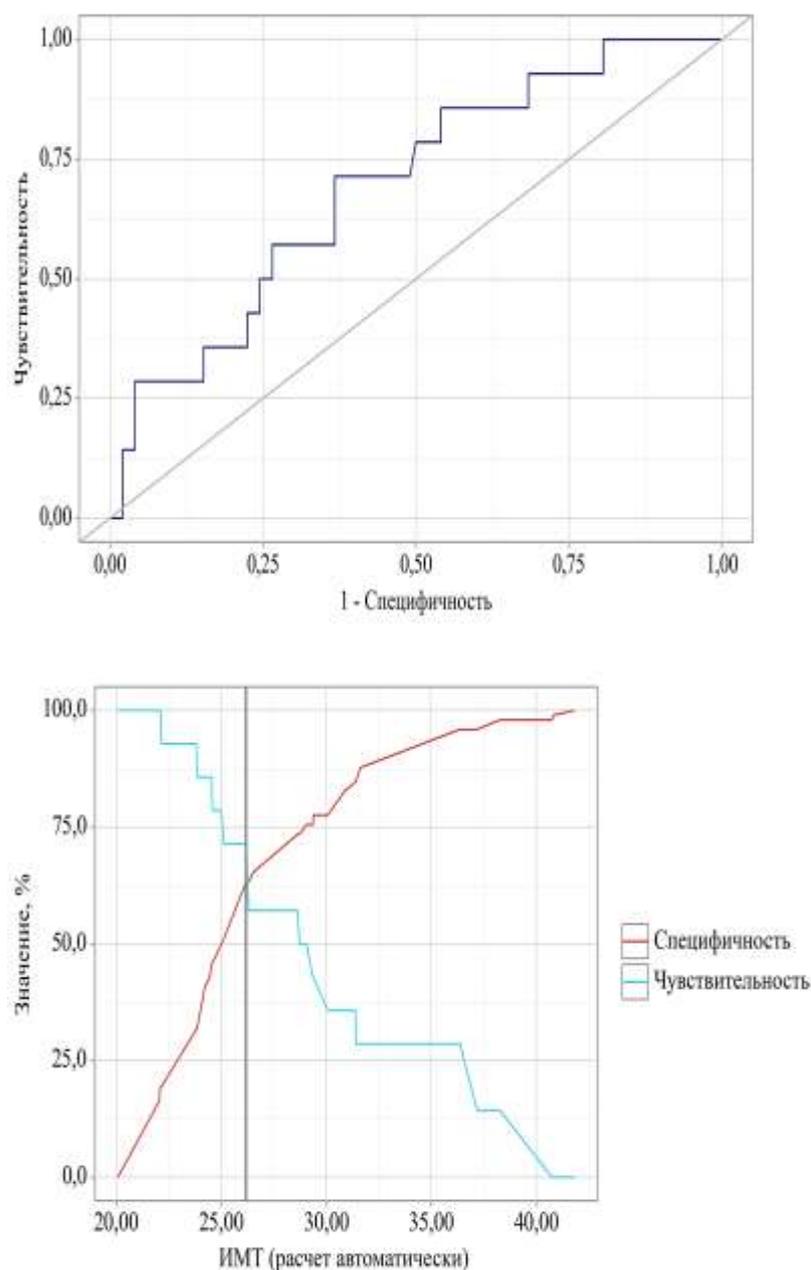


Рисунок 10 - Определение точки отсечения для значения ИМТ в прогнозировании НСС в течение 1 года после перенесенного COVID-19

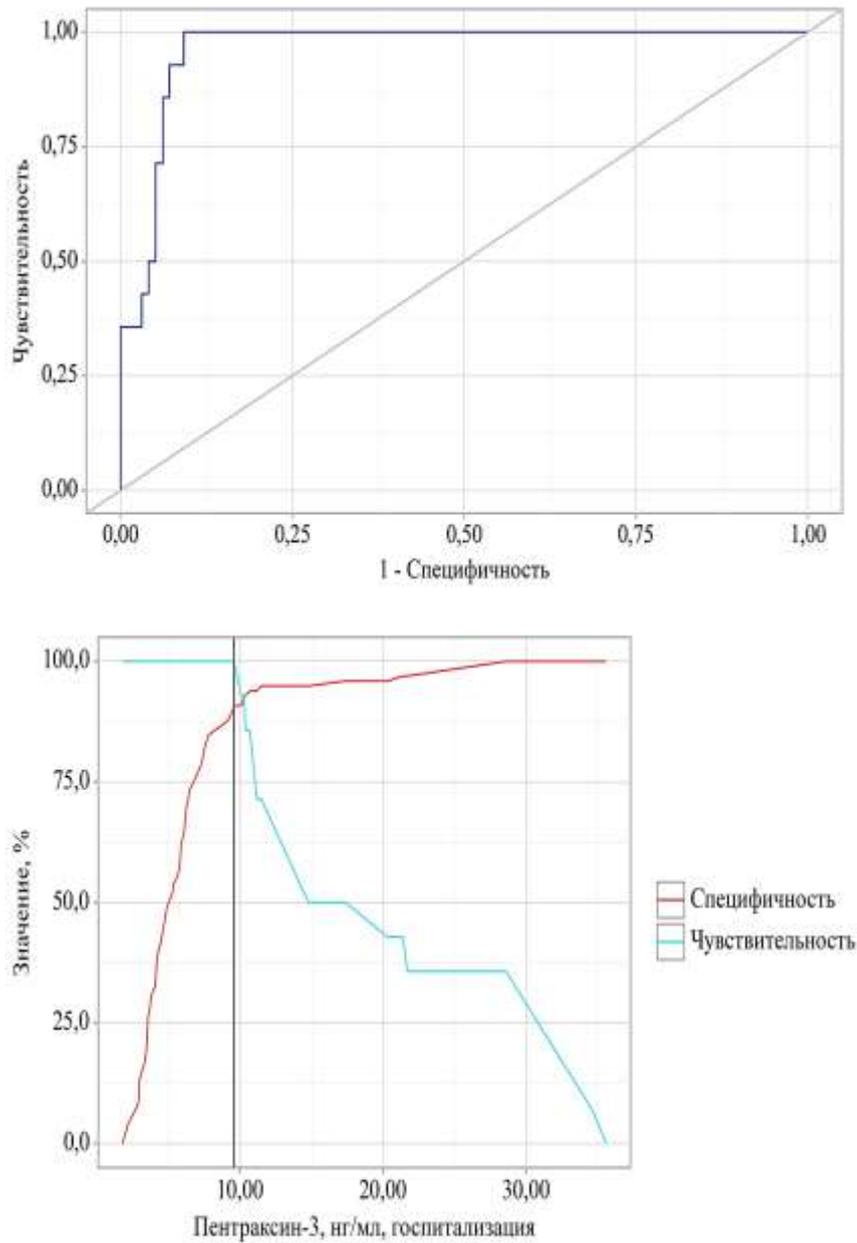


Рисунок 11 - Чувствительность и специфичность сывороточной концентрации РТЗ в стратификации риска развития НССС у пациентов, перенесших COVID-19 (ROC-анализ)

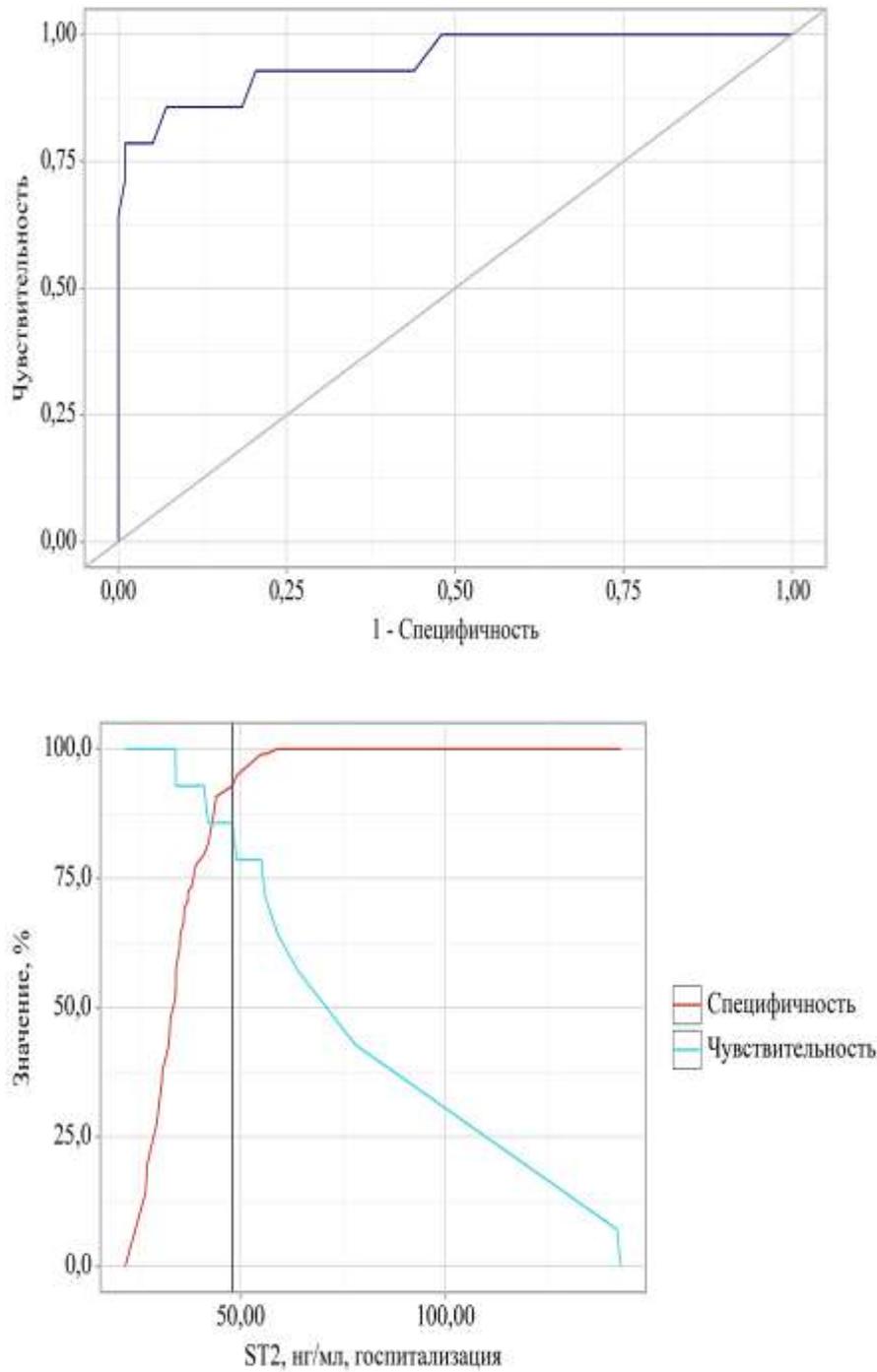


Рисунок 12 - Чувствительность и специфичность сывороточной концентрации ST2 в стратификации риска развития HCC у пациентов, перенесших COVID-19 (ROC-анализ)

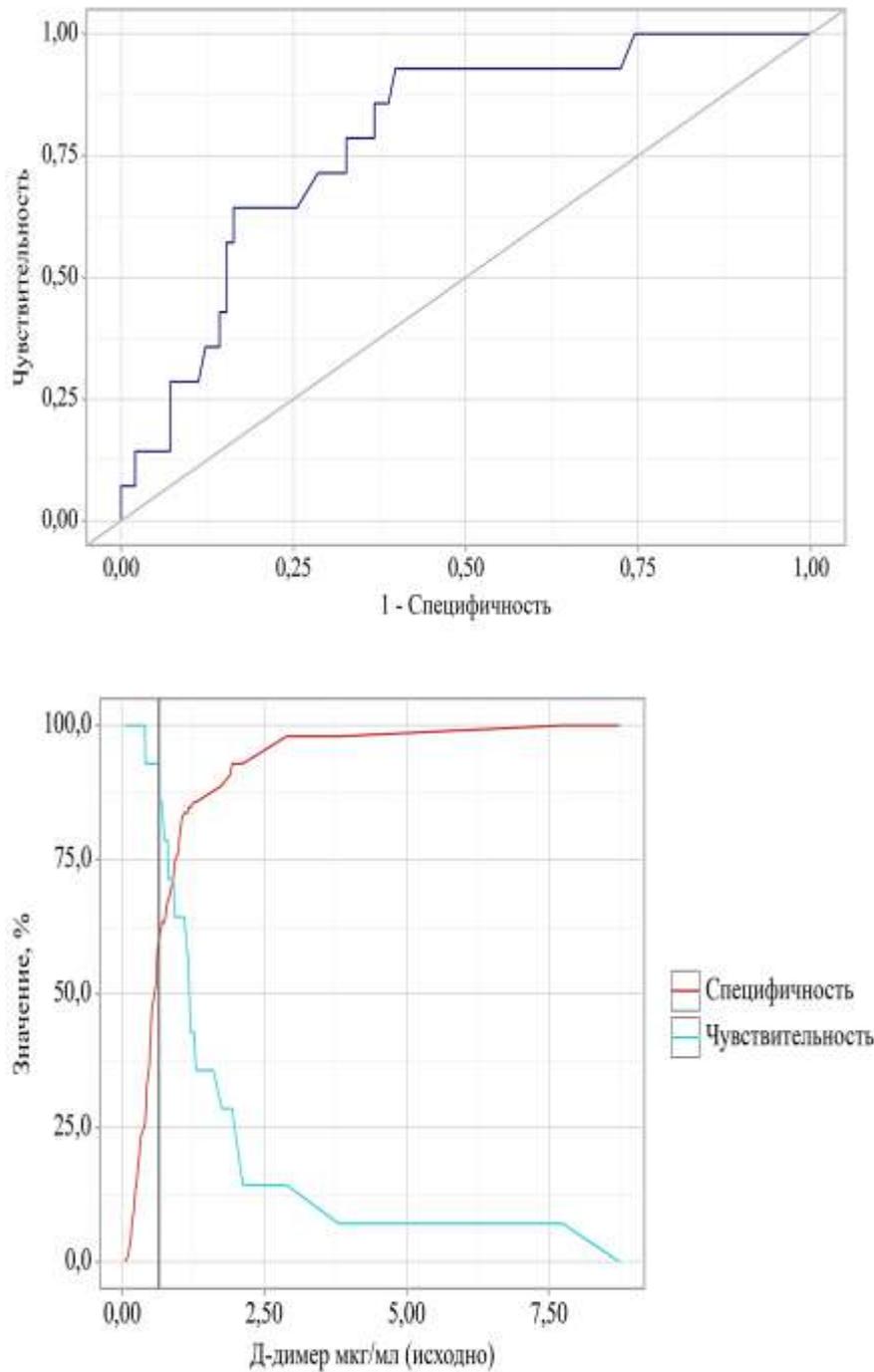


Рисунок 13 - Чувствительность и специфичность сывороточной концентрации Д-димера в стратификации риска развития НССС у пациентов, перенесших COVID-19 (ROC-анализ)

5.2. Математические модели прогнозирования развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших COVID-19, при длительном наблюдении

Имея в распоряжении несколько лабораторных параметров (PT3, 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.

При этом значение Y принадлежит отрезку от 0 до 1. Значение Y на отрезке $0 \leq Y \leq 0,5$ указывает на низкую вероятность наступления НССС, а на отрезке $0,5 < Y \leq 1,0$ указывает на высокую вероятность наступления НССС в первый год после выписки из COVID-госпиталя.

Частные модели прогнозирования развития НССС, основанные на значениях лабораторных показателей (PT3, ST2 и Д-димера), обладающих предсказывающим потенциалом, имеют следующий вид:

- развитие НССС (концентрация PT3) = $2,72*(-3,79 + 0,20*\text{Концентрация PT3}) / [1 + 2,72*(-3,79 + 0,20*\text{Концентрация PT3})]$ (Рисунок 14 (а));
- развитие НССС (концентрация ST2) = $2,72*(-3,56 + 0,19*\text{Концентрация ST2}) / [1 + 2,72*(-3,56 + 0,19*\text{Концентрация ST2})]$ (Рисунок 14 (б));
- развитие НССС (концентрация Д-димера) = $2,72*(-7,81 + 0,05*\text{Концентрация Д-димера}) / [1 + 2,72*(-7,81 + 0,05*\text{Концентрация Д-димера})]$ (Рисунок 14 (в)).

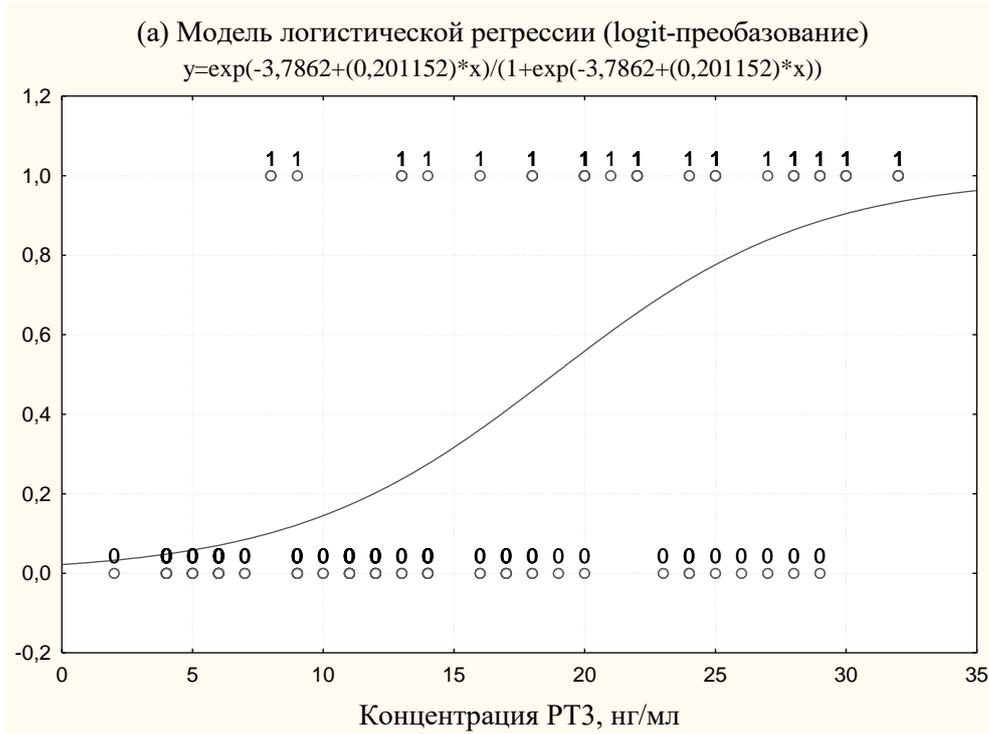


Рисунок 14 (а) - Модели прогнозирования развития НССС в зависимости от концентраций РТЗ

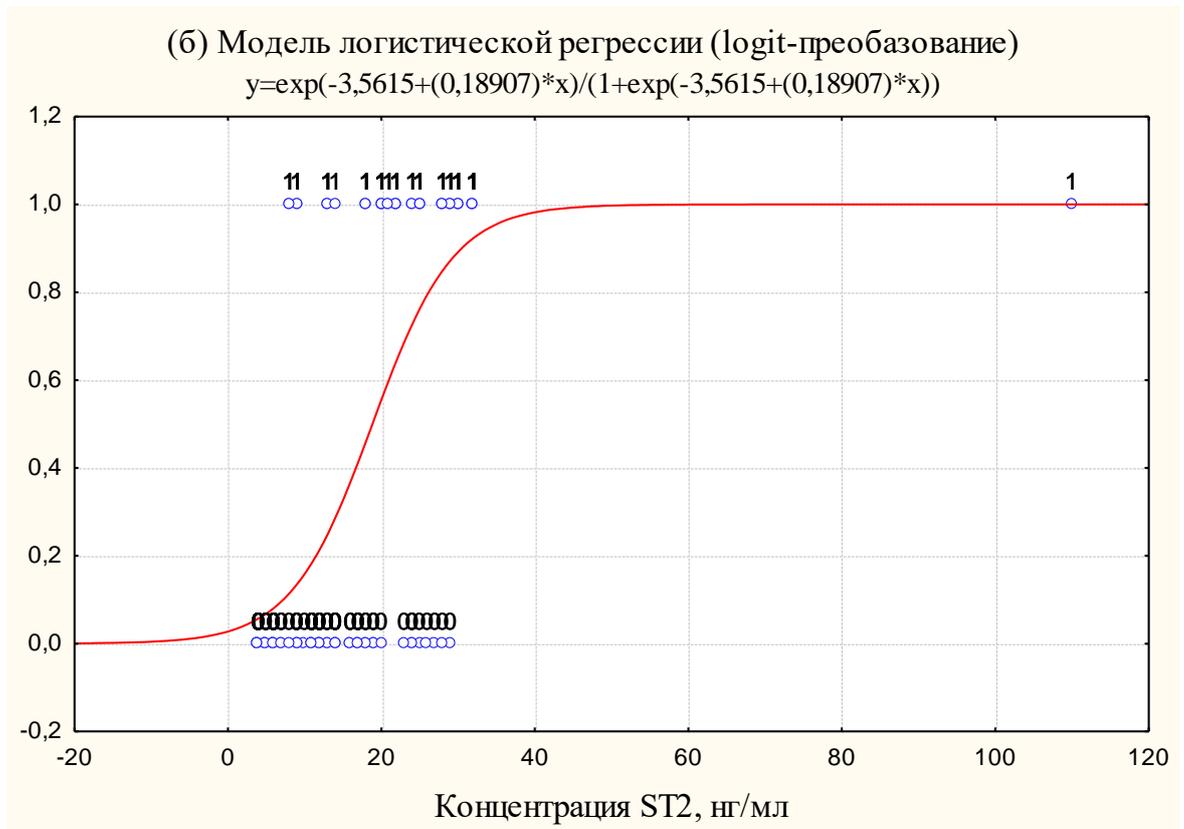


Рисунок 14 (б) - Модели прогнозирования развития НССС в зависимости от концентраций ST2

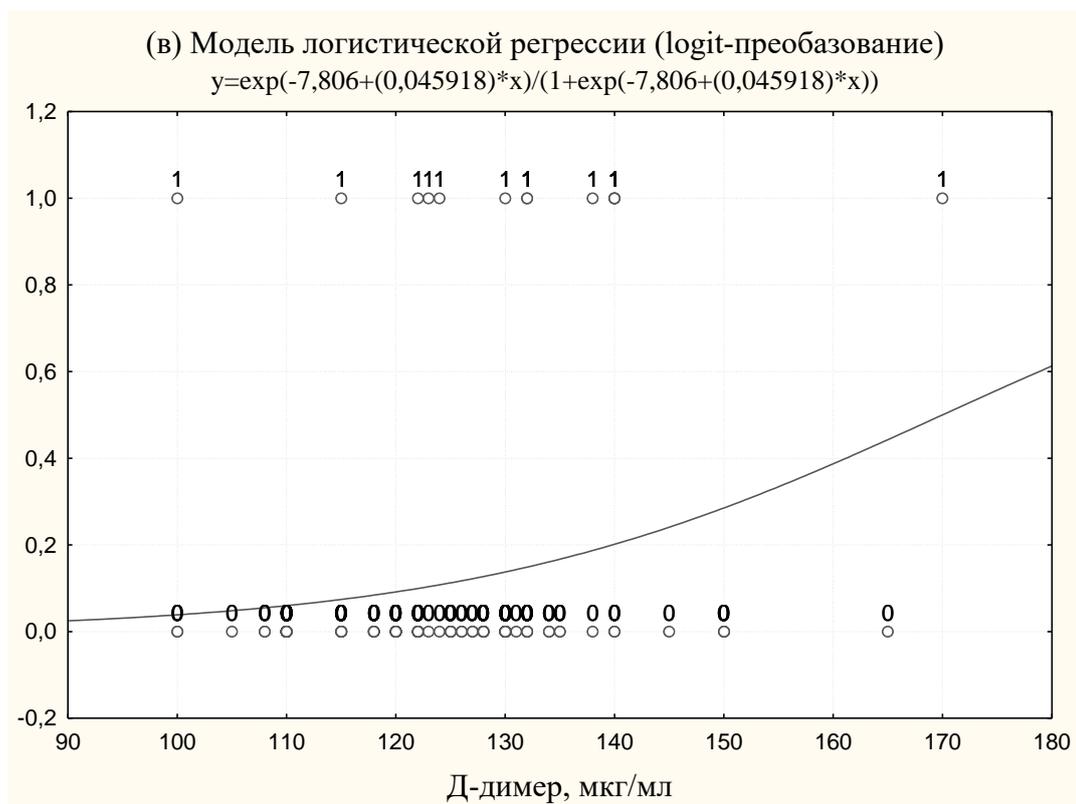


Рисунок 14 (в) - Модели прогнозирования развития НССС в зависимости от концентраций Д-димера

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. Также, для каждого из биомаркеров нами определены оптимальные точки отсечения для прогнозирования вероятности наступления НССС. К таким биомаркерам относятся РТЗ, ST2 и Д-димер.

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 прогностических биомаркеров в день поступления. Анализ различий между группами пациентов по времени до наступления НССС осуществлялся с использованием Log-Rank-теста, что позволило выявить статистически значимые различия во времени и

факте развития НССС у наблюдаемых больных при нормальном значении маркеров и при уровне показателей РТЗ, ST2 и Д-димера выше точек отсечения. Нулевая гипотеза заключалась в том, что между группами пациентов с нормальным уровнем и различными комбинациями биомаркеров выше точек отсечения нет разницы в распределении времени до наступления НССС. Альтернативная гипотеза заключалась в том, что кривые выживаемости расходятся у пациентов с нормальными и повышенными значениями биомаркеров РТЗ, ST2 и Д-димера.

Сначала мы предприняли попытку разделения пациентов в 5 групп (Рисунок 15) в зависимости от комбинаций значений биомаркеров РТЗ, ST2 и Д-димера, обладающих прогностическим потенциалом: группа 1 – повышение значения РТЗ выше точки cut-off, группа 2 – имеется повышение концентрации РТЗ >9,6 нг/мл и Д-димера >0,65 мкг/мл при значении ST2 <48 нг/мл, группа 3 – имеется повышение концентрации РТЗ >9,6 нг/мл и ST2 >48 нг/мл при уровне Д-димера <0,65 мкг/мл, группа 4 – пациенты повышением концентрации ST2 >48 нг/мл и Д-димера >0,65 мкг/мл при значении РТЗ <9,6 нг/мл, группа 5 – пациенты с повышением уровня всех трех биомаркеров (РТЗ >9,6 нг/мл, Д-димера >0,65 мкг/мл и ST2 >48 нг/мл). При построении кривых выживаемости для 5 групп пациентов мы получили недостоверное их расхождение ($\chi^2=1,91$, $df=1$, $p=0,167$). 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 16): группа 1 – нет повышения значений биомаркеров выше точек cut-off, группа 2 – имеется повышение концентрации всех трех биомаркеров (РТЗ >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 ($\chi^2=88,24$, $df=1$, $p<0,001$). 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.

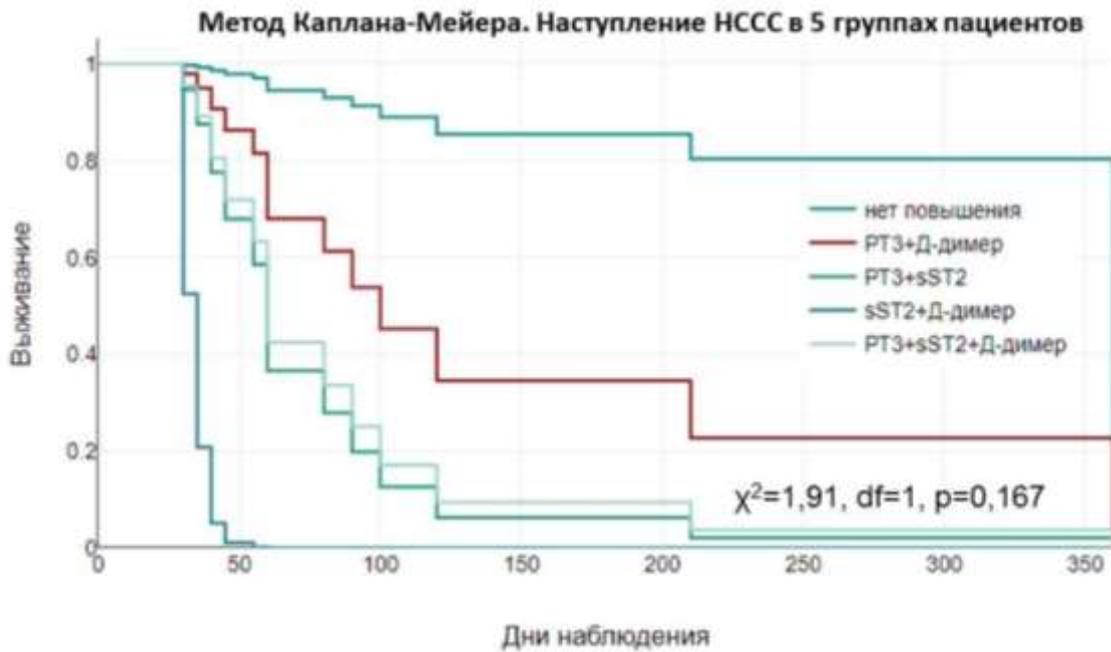


Рисунок 15 - Кривые Каплана-Мейера (расхождение кривых в зависимости от наступления НССС) для 5 групп пациентов на основании сочетания концентрации биомаркеров PT3, ST2 и Д-димера

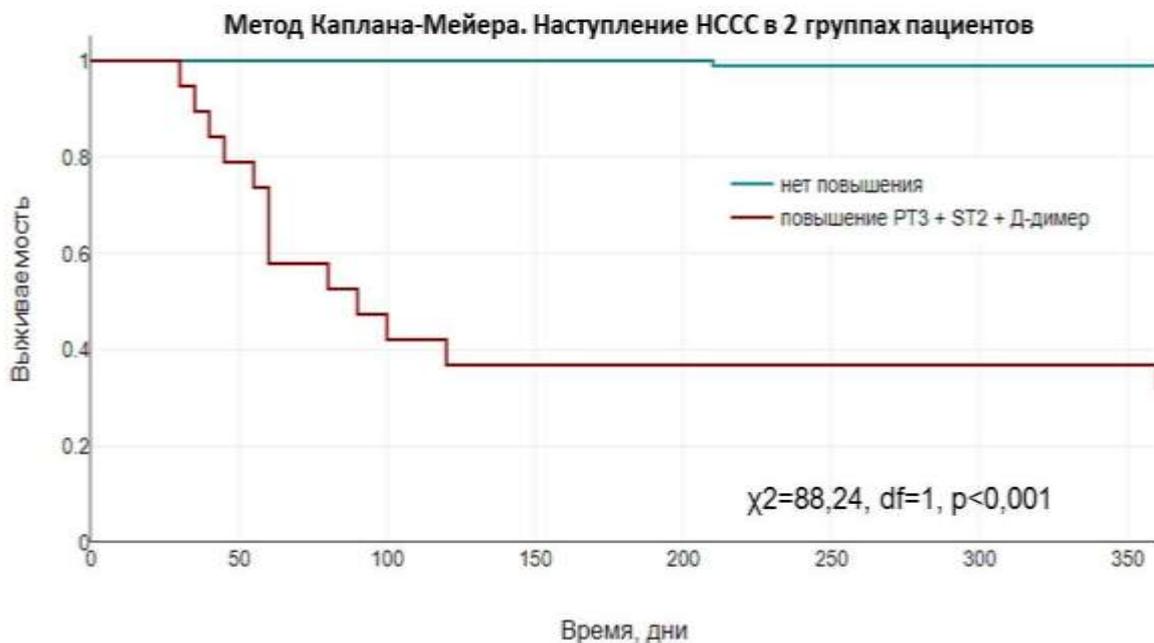


Рисунок 16 - Кривые Каплана-Мейера (расхождение кривых в зависимости от наступления НССС) для 2 групп пациентов на основании сочетания концентрации биомаркеров РТЗ, ST2 и Д-димера

Полученные результаты расхождения кривых Каплана-Мейера свидетельствуют о правильном диагностическом поиске и важности применения полибиомаркерных подходов в стратификации риска наступления НССС у пациентов в течение первого года после перенесенного COVID-19.

Далее 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:

- $P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$,

где P – вероятность наступления НССС,

$$z = -8,389 + 0,210X_{\text{Д-димер, мкг/мл}} + 0,222X_{\text{ST2, нг/мл}} + 0,225X_{\text{Пентраксин-3, нг/мл}}$$

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Добавление в математическое уравнение в качестве переменной значения ИМТ не повышало прогностическую точность уравнения (Рисунок 17).

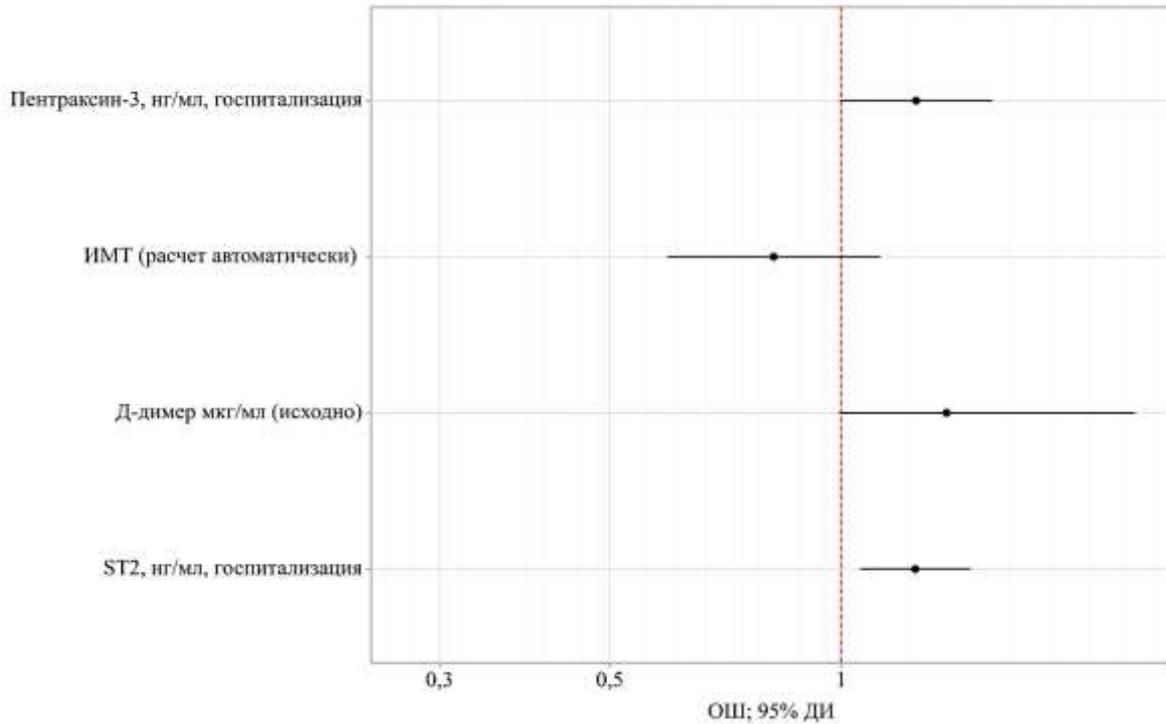


Рисунок 17 - Оценки отношения шансов наступления НССС с 95% ДИ для включенных в модель предикторов (ИМТ, PT3, ST2 и Д-димера)

При оценке зависимости вероятности наступления НССС от значения логистической функции, описываемой 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 ± 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, $p < 0,001$ (Рисунок 18).

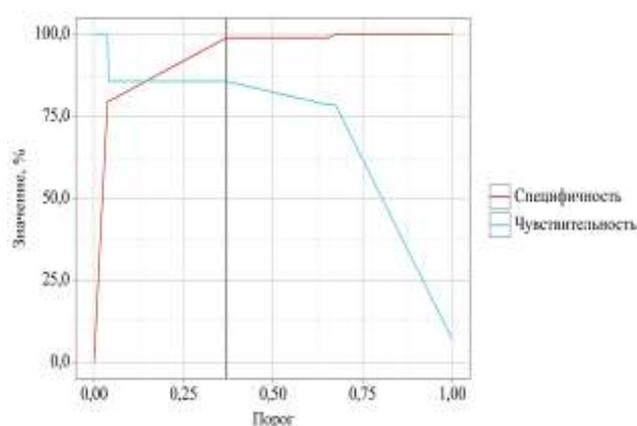
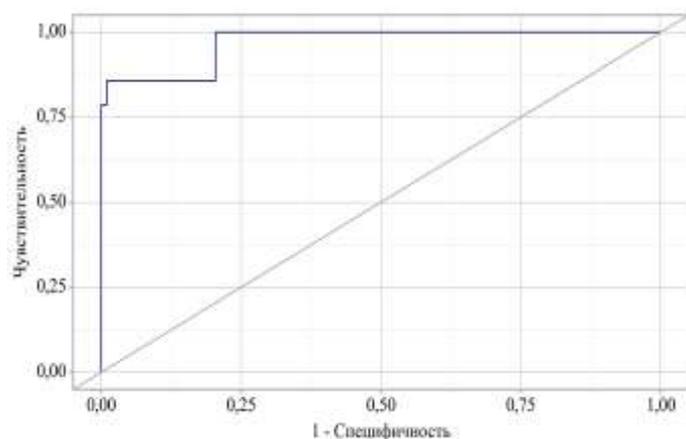


Рисунок 18 - Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений логистической функции P в стратификации риска развития НССС у пациентов, перенесших COVID-19 (ROC-анализ)

С развитием летального исхода у пациентов, перенесших COVID-19, из клинических характеристик и сопутствующих заболеваний были ассоциированы:

- ИМТ (ОШ 1,406; [95% ДИ 1,112-1,778]; χ^2 Вальда=12,432, $p=0,003$),
- Десатурация более 8% после 1МТ (ОШ 1,903 [95% ДИ 1,251-2,891]; χ^2 Вальда=12,442, $p=0,003$),
- Десатурация более 8% при 6МТ (ОШ 2,032 [95% ДИ 1,271-3,233]; χ^2 Вальда=13,766, $p=0,003$).

Из лабораторных показателей шанс наступления летального исхода у пациентов, перенесших COVID-19, повышали:

- уровень глюкозы при выписке $>5,1$ ммоль/л (ОШ 2,29; [95% ДИ 1,25-4,20]; $\chi^2=6,6$, $p=0,010$),
- уровень Д-димера при выписке $>1,1$ мкг/мл (ОШ 6,64; [95% ДИ 1,81-24,28]; $\chi^2=12,5$, $p=0,004$),
- уровень ST2 >55 нг/мл (ОШ 1,10; [95% ДИ 1,03-1,18]; $\chi^2=21,5$, $p=0,006$).

Таким образом, предикторами отсроченных НССС выступают значения PT3 $>9,6$ нг/мл (ОШ 1,163 [95% ДИ 1,003-1,555]; χ^2 Вальда=19,241, $p=0,000$), уровень ST2 >48 нг/мл (ОШ 1,241 [95% ДИ 1,060-1,452]; χ^2 Вальда=1,484, $p=0,000$), концентрация Д-димера $>0,65$ мкг/мл (ОШ 1,409 [95% ДИ 1,400-4,053]; χ^2 Вальда=5,544, $p=0,049$), значения ИМТ $>26,5$ кг/м² (ОШ 1,162 [95% ДИ 1,017-1,327]; χ^2 Вальда=18,481, $p=0,025$). Традиционные факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, за исключением ИМТ, не имели прямой связи с возникновением НССС после выписки из стационара, где пациенты проходили лечение по поводу НКИ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время новая коронавирусная инфекция (COVID-19) остается актуальной темой для обсуждения в мировом медицинском сообществе [51, 62, 96, 213, 227]. Одной из главных причин сохранения актуальности проблемы COVID-19 является разнообразие клинических симптомов и осложнений, возникающих при этом заболевании, что связывают с взаимодействием спайкового белка S вируса SARS-CoV-2 с рецепторами АПФ2 [231, 232]. Большая экспрессия АПФ2 в сердце и сосудах делает сердечно-сосудистую систему одной из главных мишеней для вируса SARS-CoV-2 [62, 81, 84, 132]. Среди механизмов повреждения ССС большое внимание уделялось цитокин-опосредованному повреждению миокарда и эндотелия сосудов в рамках «цитокинового шторма», отражающего тяжесть COVID-19 [58]. Учитывая корреляцию тяжести заболевания при COVID-19 и выраженности повреждения миокарда, лабораторные параметры могут оказаться эффективными прогностическими маркерами сердечно-сосудистой альтерации у пациентов с НКИ [7, 18, 140].

Уже с начала пандемии НКИ сообщалось о случаях острого повреждения ССС у госпитализированных пациентов с тяжелым течением COVID-19 [203, 224, 227]. Среди множества осложнений, связанных с инфицированием НКИ, одними из наиболее распространенных и прогностически неблагоприятных являются сердечно-сосудистые нарушения, которые у ряда пациентов приводят к летальному исходу [82, 84].

Несмотря на то, что полный патофизиологический механизм, приводящий к миокардиальному повреждению на фоне COVID-19, остается до конца не выясненным, существуют данные, указывающие на прямое поражение сердечной мышцы вирусом, о чем говорят результаты эндомиокардиальной биопсии первых больных с НКИ и клиникой кардиогенного шока [190]. В другой ранней работе описаны случаи выявления генома вируса SARS-CoV в

миокарде у 35% больных с клиникой ОРДС [147]. Активация системного воспаления на фоне инфекции COVID-19 из-за дисбаланса Т-хелперов 1 и 2 типов и гиперпродукция ими провоспалительных цитокинов приводит к интенсификации воспаления в атеросклеротических бляшках коронарных сосудов и повышает риск их разрыва [96]. Кроме того, сосудистое воспаление способствует эндотелиальной дисфункции и увеличивает прокоагулянтные свойства крови, что может привести к формированию окклюзионного тромба над разорвавшейся бляшкой. Исходя из этих данных, предполагается, что интенсивная воспалительная реакция может вызвать сердечные повреждения, наблюдаемые у пациентов с COVID-19 [84].

В 2020 году Shi S. et al. (2020) опубликовали сведения о наличии признаков повреждения сердца у 19,7% пациентов, госпитализированных с COVID-19 в стационар Уханя. Пациенты с повреждением сердца, по сравнению с пациентами без повреждения сердца, были старше (74 [34-95] года и 60 [21-90] лет, $p < 0,001$), чаще жаловались на боль в груди во время госпитализации (13,4% и 0,9%, $p < 0,001$) и имели анамнез АГ (59,8% и 23,4%, $p < 0,001$). Среди лабораторных показателей у пациентов с миокардиальным повреждением отмечались высокие уровни СРБ, прокальцитонина, КФК-МВ, вчТгI, NT-proBNP, АсТ и креатинина, но более низкие значения лимфоцитов и альбумина, при $p < 0,05$ для всех показателей [180].

Во время стационарного лечения острого COVID-19 регистрировались переменные сердечно-сосудистые осложнения, включающие острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболии, аритмии [31, 37, 66, 163, 36]. Визуализирующие методы, включающие ЭКГ и ЭхоКГ, выступают ключевыми инструментами для оценки выраженности структурных изменений и объема поражения сердца у пациентов с COVID-19 во время госпитализации. Несмотря на ценность и значимость данных методов, они не представляют возможным спрогнозировать наступление будущих

неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после перенесенной НКИ [68, 207, 34, 39].

Поэтому с первых дней распространения COVID-19 ученые по всему миру активно искали дополнительные параметры, способные предсказать 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 Т и I, КФК, МВ фракцию КФК, Д-димер, NT-proBNP, так и новые биомаркеры – ST2 и пентраксин 3 [9, 11, 31, 45, 49, 53, 62, 84, 85, 139, 7, 140]. Определение данных показателей может значительно улучшить оценку состояния ССС и риска возникновения НССС на всех этапах лечения и восстановления пациентов, переживших COVID-19. Следует сказать, что в группу наблюдения преимущественно включались пациенты с уже имеющимися ССЗ, что могло повлиять на полученные результаты.

Исходя из вышесказанного, цель нашего диссертационного исследования заключалась в поиске факторов, прогнозирующих развитие 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.

В работу последовательно включено 112 пациентов, госпитализированных с подтвержденным диагнозом НКИ в один из перепрофилированных стационаров Саратовской области. Среди пациентов, участвующих в исследовании, было 48 мужчин (42,9%) и 64 женщины (57,1%) при медиане возраста в 58,0 [48,5; 63,5] лет. Возрастно-половая структура пациентов из нашего исследования согласуется с таковой регистра АКТИВ SARS-CoV-2, объединившего данные 1003 пациентов евроазиатской популяции с подтвержденным диагнозом НКИ. Средний возраст пациентов из регистра

АКТИВ SARS-CoV-2 равнялся 58 годам, доля женщин составляла 55% [4]. В то же время наши пациенты были младше, а доля женщин была выше, чем в регистрах китайских наблюдателей (средний возраст 64 года, доля женщин 51%) [123, 179], регистре США (средний возраст 63 года, доля женщин 40%) [161], регистре ученых из Ломбардии (средний возраст 63 года, доля женщин 18%) [81].

Обсуждая особенности нашей выборки пациентов, необходимо отметить, что, в отличие от большинства проводимых исследований, обслеуемые нами больные не имели значимых сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе (кроме артериальной гипертензии 1 степени).

В регистре АКТИВ SARS-CoV-2 АГ отмечена у 59% госпитализированных больных, ИБС – у 21,5% госпитализированных, ОНМК в анамнезе – у 3,6% пациентов, ХСН – у 13,6% больных [4]. В масштабных исследованиях Китая, США и Италии распространенность АГ в анамнезе составляла 30,5% [123, 179], 56,6% [161] и 49% [81], ИБС – 10,6% [123, 179], 11,1% [161] и 21% [81], ХСН – 7% [161] и 12% [81].

Среди наиболее распространенных жалоб у наших пациентов на момент госпитализации были общеинтоксикационные симптомы (повышение температуры тела у 88,6% больных, слабость/недомогание у 68,8% госпитализированных), респираторные жалобы (сухой кашель у 58,9% пациентов, одышка у 50,9% больных, кашель с отделением мокроты у 32,1% обслеуемых). Сердечно-сосудистые симптомы в виде тахикардии определялись в 33,9% случаев. В Нью-Йоркском регистре наиболее частыми симптомами у госпитализированных больных были кашель (73,2%), лихорадка (72,8%) и одышка (63,1%) [27], а в китайском регистре наиболее распространенными симптомами были лихорадка (80,3%), кашель (28,1%), одышка (13,2%), отхождение мокроты (5,5%), миалгия (4,6%) и боль в груди (3,4%) [179].

От момента появления симптомов до обращения за медицинской помощью проходило 7,0 [5,5; 10,0] суток, а продолжительность госпитализации составила 10,0 [8,0; 14,0] дней, что схоже с данными других авторов [179, 203].

Во время и после завершения пандемии НКИ стало ясно, что у некоторых людей сохраняются или появляются новые симптомы, которые объединили термином «пост-COVID-19 синдром» (post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection, PASC) [141, 142]. PASC-синдром включает в себя различные клинические проявления, которые связаны с персистенцией, хроническим воспалением и повреждением вирусом SARS-CoV-2 множества органов и систем организма [141].

Если при поступлении в специализированный стационар большинство пациентов жаловались на интоксикационные (112 человек (100%)) и респираторные (86 больных (76,7%)) симптомы, то во время второго визита наиболее часто встречались одышка (24 пациента (22,2%)), сухой кашель (12 обследованных (11,1%)) и общая слабость (10 наблюдаемых (9,3%)). Кроме того, через три месяца у 69 пациентов (63,9%) имелись симптомы, которые нельзя было объяснить другими заболеваниями или состояниями, кроме перенесенной НКИ: перебои в работе сердца, выпадение волос, снижение памяти и т.д. И только у 39 пациентов (36,1%) жалобы отсутствовали. Через год жалобы отсутствовали у 91 человека (84,3%). У 11 обследованных (10,2%) сохранялся хотя бы один симптом: у 5 пациентов (4,6%) – немотивированная общая слабость, у 4 людей (3,7%) – сухой кашель. На снижение памяти и настроения пожаловали 2 пациента (1,8%), еще 1 больного (0,9%) беспокоили перебои в работе сердца.

Полученные нами данные согласуются со сведениями наблюдателей из Великобритании [28] и Китая [96]. В проспективном исследовании английских ученых у 74% обследованных респондентов через 3 месяца сохранялись стойкие симптомы в рамках PASC-синдрома с преобладанием жалоб на одышку и общую слабость [28]. В когортном исследовании китайских

клиницистов наиболее распространенными симптомами, сохраняющимися или вновь возникшими через 6 месяцев после выздоровления от COVID-19, были усталость или мышечная слабость (52%), нарушение сна (26%), тревога или депрессия (23%) [96].

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 традиционных маркеров некроза миокарда (КФК, КФК-МВ, вчТгТ, вчТгI) выше нормы. При этом 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 ($p > 0,05$), что указывает на возможную роль данных биомаркеров в ранней диагностике повреждения миокарда. У 4 из 6 больных ($p < 0,05$) с ишемией миокарда и уровнем $ST2 > 35$ нг/мл зафиксированы отсроченные НССС. Среди 12 пациентов с концентрацией РТЗ > 2 нг/мл и признаками ишемии миокарда НССС развивались в 4 случаях ($p > 0,05$). У 3 из 8 лиц ($p > 0,05$) с исходным значением Д-димера $> 0,5$ мкг/мл и ишемией на ЭКГ наступили сердечно-сосудистые осложнения после выписки.

В нашей работе 83 больных (74,1%) прошли дистанцию, соответствующую нижней границе расчетного значения, при медиане показателя, равному 390 [340,0; 420,0] метра. При этом 25,9% госпитализированных показали результаты ниже расчетного значения. На визите 2 и 3 все пациенты проходили расстояние более 80% от нижней границы расчетного значения ($p < 0,05$) при отсутствии десатурации, что отличается от данных китайских ученых. В ходе долгосрочного исследования, проведенного Huang L. et al. (2022), было обнаружено, что через 6 месяцев после выписки из больницы у 14% пациентов, переболевших COVID-19, расстояние, которое они могли пройти за время 6МТ, меньше нижней границы нормы. Однако через год

этот процент снизился до 11% (при медиане пройденного расстояния в 495 [445; 545] метров), а через два года – до 8% ($p < 0,0001$) [98].

По результатам 1МТ госпитально у 90 больных (80,4%) количество повторений было больше нижней границы расчетного возрастного-полового значения, что не противоречит работе Arnold D.T. et al. (2021) [28]. Через 3 и 12 месяцев все пациенты выполняли количество повторов более Q1-квартеля установленной нормы ($p < 0,05$). На контрольных визитах десатурация не зафиксирована ($p < 0,001$).

Необходимо отметить, что в работе Gunnarsson D.V. et al. (2023) также использовались два теста для определения физической активности пациентов, перенесших НКИ (6МТ и 30-секундный тест «sit-to-stand») [83]. И хотя прямого сопоставления между результатами тестов не проводилось, можно говорить о том, что 30-секундный тест «sit-to-stand» был даже более информативен, чем 6МТ (общая распространенность физических нарушений варьировала от 23% в 6МТ до 59% в 30-секундном тесте «sit-to-stand»).

При сопоставлении результатов 6МТ и 1МТ нами установлена взаимосвязь между пройденной дистанцией и количеством повторений исходно ($r_s = 0,79$, $p < 0,001$), через 3 месяца ($r_s = 0,69$, $p < 0,05$) и через 12 месяцев ($r_s = 0,79$, $p < 0,05$). Корреляционные ассоциации прослеживались между исходными значениями SpO_2 ($r_s = 0,88$, $p < 0,05$) и значениями SpO_2 в конце нагрузочного теста ($r_s = 0,91$, $p < 0,05$), показателем ΔSpO_2 ($r_s = 0,80$, $p < 0,05$), из чего следует, что оба теста с одинаковой диагностической значимостью могут использоваться для оценки функционального статуса пациентов у пациентов с COVID-19, что не противоречит опубликованным работам [12].

Результаты ФТ (расстояние и повторы) взаимосвязаны с выраженностью тревоги и депрессии по опроснику HADS (обратные умеренные корреляционные связи, $p < 0,05$) и физическим и психологическим состоянием по опроснику SF-36 (прямые умеренные корреляционные связи, $p < 0,05$), что согласуется с работами других авторов, отмечавших взаимосвязь показателей

6МТ и 1МТ с физической усталостью и снижением психо-моционального фона у больных с НКИ [98, 194, 83].

При заполнении опросника SF-36 в день поступления 53,4% (n=60) госпитализированных набрали менее 75 баллов физического компонента и 40,2% (n=45) пациентов набрали менее 75 баллов психологического компонента здоровья согласно опроснику SF-36. Через год лишь 4 (3,6%) человека оценили своё физическое состояние как неоптимальное ($p < 0,001$). Ещё у 3 (2,7%) пациентов количество баллов по психологическому компоненту здоровья было незначительно ниже нормы ($p < 0,001$). Согласно результатам британского исследования, показатели качества жизни, измеренные с помощью SF-36-тестирования через три месяца после болезни, были ниже у пациентов, перенесших НКИ, по сравнению с аналогичными показателями у людей того же возраста и пола, которые не болели COVID-19 [28]. В систематическом обзоре Poudel A.N. et al. (2021) также указывается на снижение качества жизни как в острый период COVID-19, так и течение первых 3-6 месяцев после клинического выздоровления [155].

Исходно в ОАК лейкопения отмечалась у 13% пациентов, лейкоцитоз – у 16% больных, лимфопения 45% госпитализированных, ускорение СОЭ более нормы – у более 95% пациентов. У 107 (95,5%) больных отмечалось повышение уровня СРБ выше 5,0 мг/л, значение ИЛ-6 выше нормы (>7 пг/мл) зафиксировано у 49 (43,8%) пациентов, уровень ферритина >500 нг/мл отмечен у 38 (33,9%) обследуемых. Клинико-лабораторные параметры 45 (40,2%) больных на момент госпитализации подходили под критерии «цитокинового шторма». При анализе изменений лабораторных показателей в течение года после перенесенной НКИ было выявлено стихание воспалительного ответа.

Помимо изучения исходных значений и динамики стандартных лабораторных показателей, мы исследовали концентрации традиционных и перспективных кардио-васкулярных маркеров с дальнейшим поиском корреляционных и прогностических ассоциаций с наступлением НССС.

Учитывая, что при госпитализации из всех сердечно-сосудистых биомаркеров значения выше нормы были только у Д-димера, РТЗ и ST2, была рассмотрена более подробно их значимость при COVID-19.

В нескольких исследованиях изучалось влияние Д-димера на тяжесть течения НКИ [232, 191, 124]. Д-димер, как один из основных маркеров гиперкоагуляции, доказано повышал внутрибольничную смертность госпитализированных с COVID-19 больных [189, 185]. У 65 (58%) из 112 наблюдаемых нами пациентов концентрация Д-димера в день поступления в стационар превышала 0,5 мкг/мл. У этих больных чаще регистрировалась тахикардия и повышение АД, дольше сохранялись симптомы НКИ, отмечалось увеличение объема поражения легких за время госпитализации, и было выражено системное воспаление, на что указывают высокие концентрации ИЛ-6, ЛДГ.

В международных работах установлена ассоциация нового маркера пентраксина 3 и тяжести течения COVID-19, неблагоприятным прогнозом и летальностью госпитализированных пациентов [29, 45, 77, 157, 193], однако относительно возможности использования РТЗ в прогнозировании долгосрочных нежелательных событий исследования не проводились. В нашей работе РТЗ был предиктором отсроченных НССС (ОШ 1,163 [95% ДИ 1,003-1,555], $p=0,000$). На момент госпитализации значения РТЗ были выше порогового значения (более 2 нг/мл) у 108 (96,4%) пациентов, из которых у 13% происходило наступление НССС. Пациенты с концентрацией РТЗ > 2 нг/мл были достоверно старше, с большим ИМТ, позже обращались за медицинской помощью от появления симптомов COVID-19, имели более выраженные проявления дыхательной недостаточности (тахипноэ и ниже показатель исходной SpO₂), тяжелое течение COVID-19, большие значения, ЛДГ, Д-димера.

Genç A.B. et al. (2021) отметили, что медианная концентрация РТЗ равнялась 3,3 нг/мл [0,9; 27,9] у выживших и 3,9 нг/мл [1,9; 23,2] у умерших

больных ($p=0,045$), а уровень РТЗ более 3,73 нг/мл прогнозировал летальность с чувствительностью в 65% и специфичностью в 65% (AUC 0,646, $p=0,045$) [77]. В имеющихся публикациях показана роль сывороточного уровня РТЗ в прогнозировании тяжести НКИ и госпитальной смертности [45, 47, 77], однако не изучалась ассоциация концентрации биомаркера с сердечно-сосудистыми осложнениями. De Lorenzo R. et al. (2024) провели анализ изменения уровня РТЗ в сыворотке крови течение полугода после COVID-19. Авторы обнаружили, что медленное снижение маркера предсказывает депрессию ($\chi^2=4,66$, $p=0,031$ и тревожность ($\chi^2=4,68$, $p=0,031$) через 6 месяцев в рамках PASC [60].

В нашей работе уровень РТЗ умеренно коррелировал как с особенностями воспалительного ответа при НКИ (максимальным уровнем СРБ ($\tau=0,333$, $p<0,001$), максимальной степенью поражения легких по данным КТ в процессе госпитализации ($\tau=0,554$, $p<0,001$)), так и с другими традиционными сердечно-сосудистыми маркерами (КФК ($\tau=0,427$, $p<0,001$), КФК-МВ ($\tau=0,417$, $p<0,001$) и Д-Димером ($\tau=0,301$, $p<0,001$)) и наступлением НССС ($\tau=0,438$, $p=0,000$).

Уровень ST2 выше нормы (более 35 нг/мл) фиксировался у 51 (45,5%) больного, у которых в 27,5% случаев в дальнейшем развивались НССС. При этом у больных со значением $ST2>35$ нг/мл по сравнению с людьми с нормальным уровнем ST2 чаще выявлялась избыточная масса тела и ожирение 1-2 степени ($p<0,05$), отмечались большие значения АсТ, вчТгТ, РТЗ, более выраженная тревога, а также чаще требовался перевод на НИВЛ и ИВЛ в процессе госпитализации, развивался ИМ в первые 3 месяца с момента выписки.

В исследовании Sánchez-Marteles M. et al. (2021) среднее значение ST2 у госпитализированных с НКИ составило 53,1 нг/мл, а у здоровых людей из группы контроля – 18,6 (15) нг/мл, $p<0,001$. Концентрация ST2 при поступлении значимо положительно коррелировала только с концентрациями ЛДГ ($r=0,328$, $p<0,001$), СРБ ($r=0,274$, $p=0,001$) и ИЛ-6 ($r=0,271$, $p\leq 0,001$).

Значение $ST2 > 58,9$ нг/мл было ассоциировано с первичной конечной точкой (смерть/перевод в ПИТ) с наилучшей чувствительностью (78,6%), специфичностью (60,8%) и площадью под ROC-кривой (0,776) [168]. В другой работе уровень $ST2$ слабо прямо коррелировал с концентрацией СРБ и обратно – с количеством лимфоцитов [225], однако не приводилась характеристика пациентов с нормальным и повышенным уровнем $ST2$, а также не определялось изменение концентрации $ST2$ после выписки из стационара [71, 225].

При определении корреляционных взаимосвязей $ST2$ с другими клинико-лабораторно-инструментальными параметрами, значимые ассоциации нами получены только с инверсией зубца Т на ЭКГ при госпитализации ($\tau=0,328$, $p<0,001$) и наступлением отсроченных НССС ($\tau=0,422$, $p=0,000$). Другими авторами также не получены достоверные корреляции $ST2$ с различными показателями пациентов [154, 166], за исключением продолжительности комплекса QRS на ЭКГ ($r=0,415$, $p=0,007$) [154].

Учитывая, что уровень $ST2$ не зависит от основных демографических и клинико-лабораторных характеристик обследованных пациентов, но при этом взаимосвязан с изменением зубца Т и наступлением НССС, представляется возможным его использование в качестве самостоятельного маркера ишемии миокарда и отдаленных сердечно-сосудистых событий после COVID-19.

Более высокие значения концентраций биомаркеров (РТЗ и $ST2$) в остром периоде НКИ могут объясняться ранней альтерацией миокарда в результате инвазии и жизнедеятельности вируса SARS-CoV-2, а также гипоксемией и повреждением миокарда провоспалительными цитокинами.

Обсуждая возможные механизмы повышения концентрации $ST2$ на фоне COVID-19, следует вспомнить, что данный маркер является представителем семейства ИЛ-1 и изначально его повышение рассматривалось в рамках воспалительных и аутоиммунных заболеваний [117, 168]. Только в 2002 году показана роль $ST2$ как маркера механического повреждения кардиомиоцитов, повышение концентрации которого наблюдается в первые сутки ИМ [206].

Механическое повреждение миокарда на фоне COVID-19 может быть обусловлено прямым альтерирующим действием вируса SARS-CoV-2 на ССС, ишемией и гипоперфузией на фоне системной гипоксемии, повышением АД в результате активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, растяжением стенок камер сердца [55, 168, 206, 140]. Испытывающие механический стресс альвеоциты также могут продуцировать избыточное количество растворимой формы ST2 [149].

В свою очередь, PT3 является биомаркером активности воспалительного ответа [151] с возможной локальной продукцией под воздействием провоспалительных цитокинов непосредственно в очаге воспаления, в том числе в сосудистой эндотелии [43, 230] и миокарде [167].

Снижение концентраций маркеров повреждения миокарда (PT3 и ST2) через 12 месяцев обусловлено отсутствием прямого вирусного влияния, неблагоприятного воздействия составляющих компонентов «цитокинового шторма», активацией регенерации и адаптационных процессов в сердечно-сосудистой системе и миокарде. При этом у 71,4% больных с НССС уровень ST2 через 12 месяцев был выше 35 нг/мл, а концентрация PT3 превышала 2 нг/мл в 35,7% случаев.

Сохранение повышенного уровня ST2 у пациентов, перенесших ИМ, через год может быть проявлением апоптоза кардиомиоцитов [177] и ремоделирования камер сердца с развитием фиброза миокарда [63].

У пациентов с развитием НССС выявление патологического уровня PT3 через год наблюдения может быть связано с возможным его участием в механизмах миграции фибробластов, играющих ключевую роль в ремоделировании сердечной мышцы [188], и остаточным воспалением в перичеллюлярном матриксе, что может способствовать дальнейшему нарушению структуры и функции сердечной ткани [151, 167].

Учитывая разные возможные патогенетические механизмы, лежащие в основе повышения уровня маркеров PT3 и ST2, совместное их использование в

рамках полибиомаркерного подхода может заметно улучшить стратификацию долгосрочного сердечно-сосудистого риска у лиц без анамнеза ССЗ.

Важным аспектом наблюдения за пациентами, переболевшими НКИ, является своевременная диагностика и возможность прогнозирования ранних и поздних НССС. Мы наблюдали за пациентами на протяжении 366 [365; 380] дней после выписки из медицинской организации и зафиксировали наступление комбинированной первичной конечной точки (ИМ, ТЭЛА, ОНМК и смерти от сердечно-сосудистых причин) у 14 (12,5%) пациентов. В течение первых 3 месяцев после выписки из стационара ИМ развился у 4,5% пациентов (n=5), ТЭЛА – у 0,9% пациентов (n=1). В промежутке 3-6 месяцев зафиксировано ещё 6 случаев (5,4%) НССС – ИМ у 2,7% выписанных (n=3), ОНМК у 1,8% наблюдаемых (n=2), ТЭЛА у 0,9% пациентов (n=1). В течение 6-12 месяцев отмечен случай ТЭЛА у 0,9% пациентов 1 (n=1) и у 0,9% пациентов – ОНМК (n=1), что согласуется с данными Арутюнова Г.П. и соавт. (2023). В международном регистре «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)» (12 месяцев наблюдения) частота выявления сердечно-сосудистых осложнений после перенесенной НКИ распределилась следующим образом: в первые три месяца о перенесенном ИМ сообщили 1,37% пациентов (n=4), об инсульте – 3,08% (n=9), о ТЭЛА/ТГВ – 2,05% (n=6). За четыре-шесть месяцев ИМ зафиксирован у 2,12% пациентов (n=4), инсульт – у 3,70% (n=7) больных, ТЭЛА/ТГВ – у 2,12% (n=4) наблюдаемых. В течение семи-двенадцати месяцев инсульт произошел ещё у 8,22% пациентов (n=6), ТЭЛА/ТГВ – у 2,74% (n=2) наблюдаемых. Новых случаев ИМ, как и в нашем исследовании, на этом временном промежутке не отмечено [3].

В зависимости от наступления конечной точки мы разделили больных на 2 группы и проанализировали имеющиеся межгрупповые различия.

У пациентов с НССС по сравнению с пациентами без НССС были достоверно более высокие значения ИЛ-6 на момент госпитализации (15,9 [7,8;

58,5] пг/мл и 2,9 [0,6; 29,1] пг/мл, $p=0,017$), но не получено достоверных различий по уровням СРБ и ферритина, как исходным, так и максимальным. У больных со случившимися при длительном наблюдении НССС по сравнению с пациентами без НССС в день госпитализации также были достоверно более высокие концентрации АсТ, общего холестерина и ХСнеЛПВП, хлора, Д-димера, вчТгТ, ЛДГ, КФК, КФК-МВ, ST2, но не получено различий по концентрации NT-proBNP ($p>0,05$). Более высокое значение ИЛ-6 в группе пациентов с наступившими конечными точками (НССС) может указывать на выраженный провоспалительный ответ, а более высокие уровни Д-димера, вчТгТ, ЛДГ, КФК и КФК-МВ, ST2 и РТЗ указывают на гиперкоагуляцию, дисфункцию эндотелия и повреждения миокарда у пациентов с COVID-19, которые можно было заподозрить в момент госпитализации.

Далее мы проанализировали различные факторы, которые могли бы обладать прогностической ценностью в отношении НССС.

В многонациональном, многоцентровом, проспективном исследовании ISARIC, включавшем 49 479 госпитализированных с НКИ пациентов, НССС диагностированы у 8829 больных (17,8%) [160]. В многофакторном анализе пожилой возраст (ОР 1,22 95% ДИ [1,19-1,24], $p < 0,001$), хроническая болезнь почек в анамнезе (ОР 1,09 [1,07-1,11], $p < 0,001$), курение в анамнезе (ОР 1,04 [1,02-1,06], $p < 0,001$) являлись предикторами НССС. Исследователи не выявили ассоциации НССС с лабораторными параметрами (СРБ, ферритин, NT-proBNP, ОАК) пациентов [160]. Сведения о важной диагностической роли высокочувствительных тропонинов поступали с начала пандемии COVID-19. По данным Zhou F. (2020) повышение вчТгТ, что может быть ассоциировано с повышенным риском госпитальной смертности [232]. В наблюдении Guo T. (2020) у 64,7% госпитализированных с COVID-19 не было анамнеза имеющихся ССЗ, но у 13,2% больных определялся повышенный уровень вчТгТ и был ассоциирован с развитием злокачественных аритмий, потребности в ИВЛ и смерти. Авторы также пришли к выводу, что повреждение миокарда может

быть связано с выраженностью системного воспалительного ответа на инфекцию, о чем говорит наличие прямой корреляции между уровнями вчТгТ и СРБ ($r=0,530$, $p<0,001$) [84].

Хотя повышение концентрации высокочувствительных тропонинов является «золотым стандартом» диагностики повреждения сердечной мышцы [80], которое, в свою очередь, может охарактеризовать степень миокардиального повреждения во время острого периода НКИ [84, 180, 179], мы не получили данных о прогностическом потенциале вчТгТ и вчТгI. У наших пациентов при поступлении значение тропонинов было в пределах нормы, и в логистическом анализе шансы развития отсроченных НССС значения вчТгТ и вчТгI также не изменяли.

Motloch L.J. (2020) проанализировали прогностический потенциал сердечно-сосудистых биомаркеров в отношении внутрибольничных и отдаленных исходов у пациентов с COVID-19. Во время госпитализации по поводу COVID-19 умерли 11 (3,9%) пациентов и в течение 1 года после выписки умерли еще 11 (4,1%) пациентов. В многофакторном анализе предикторами госпитальной смертности были уровни VCAM-1 (ОР 1,081, ДИ 95% 1,035; 1,129, $p=0,017$), а в постгоспитальном периоде - ST2 (ОР 1,006, 95% ДИ 1,002; 1,009, $p<0,001$) и вчТгI (ОР 1,362, 95% ДИ 1,050; 1,766, $p=0,024$) [140].

Fiedler L. et al. (2022) наблюдали в течение 415 [403; 422] дней за 251 пациентом, перенесшим инфицирование SARS-CoV-2, и регистрировали наступление НССС (госпитализация по поводу ИМ, ОНМК, ТЭЛА, аритмии или смерть по сердечно-сосудистым причинам). За это время НССС наблюдались у 8,3% ($n=21$), что на 4,2% ниже, чем в нашем исследовании. Смерть от сердечно-сосудистых причин зарегистрирована в 2,4% ($n=6$) наблюдений, что на 1,2% ниже, чем среди наших пациентов. По результатам многофакторного анализа предикторами НССС были: возраст (ОР=1,047, 95% ДИ [1,012-1,084], $p=0,009$), вчТгI (ОР=4,940, 95% ДИ [1,904-12,816], $p=0,001$) и ST2 (ОР=10,901, 95% ДИ [4,509-29,271], $p<0,001$). Точки отсечения для

биомаркеров составили для $\text{vсTrI} > 0,04$ нг/мл, чувствительность=66,7% и специфичность=65,7%, для $\text{ST2} > 134,16$ нг/мл с чувствительностью 33,3% и специфичностью 97,4%. Авторы пришли к выводу, что выздоровевшие от COVID-19 пациенты имеют повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений в долгосрочной перспективе [71].

О важности полибиомаркерного подхода при оценке сердечно-сосудистого риска сообщалось не только при НКИ. В 2024 году Neumann J.T. et al. предприняли попытку углубить и расширить текущие представления о стратификации риска развития ССЗ путем добавления к уже известным факторам риска ССЗ (пол, возраст, курение, ИМТ, АД, ОХС, ХСнелПВП, СКФ, риск по шкале SCORE-2, АГ, СД) концентраций сывороточных биомаркеров (СРБ, vсTrI , vсTrT и NT-proBNP). В данном исследовании были проанализированы данные 164 054 человек с медианой возраста 53,1 [42,7-62,9] года и медианой наблюдения в 11,8 [6,2-18,0] лет [143]. В качестве первичной конечной точки рассматривалась регистрация фатальных и нефатальных атеросклеротических сосудистых поражений. Вторичными исходами выступали новые случаи ИМ, ОНМК, СН и смерти от сердечно-сосудистых причин. Авторы пришли к выводу, что добавление биомаркеров к общеизвестным факторам кардиоваскулярного риска увеличивает прогностический потенциал модели применительно к развитию атеросклеротических ССЗ и развитию вторичных конечных точек в долгосрочной перспективе [143]. В своей работе мы описали важность использования биомаркеров, в том числе полибиомаркерного подхода, в прогнозировании наступления НССС при одногодичном наблюдении за пациентами.

В результате многофакторного анализа нами установлено, что повышают шанс развития НССС: значение $\text{ИМТ} > 26,5$ кг/м^2 (ОШ 1,162 [95% ДИ 1,017-1,327]; χ^2 Вальда=18,481, $p=0,025$), а также значение $\text{РТЗ} > 9,6$ нг/мл (ОШ 1,163 [95% ДИ 1,003-1,555], $p=0,000$), значение $\text{ST2} > 48$ нг/мл (ОШ 1,241 [95% ДИ

1,060-1,452], $p=0,000$) и значение Д-димера $>0,65$ мкг/мл (ОШ 1,409 [95% ДИ 1,400-4,053] $p=0,049$). Шанс наступления НССС у пациентов, перенесших COVID-19, в течение 1 года после выписки увеличивался на 24,1% при изменении уровня ST2 на единицу измерения, а верхняя граница ДИ указывает, что этот шанс может составлять 45,2%. Изменение концентрации PT3 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%. Если биомаркер ST2 изучался в прогностических моделях отсроченных НССС [140, 71], наступивших после перенесенной НКИ, то в отношении Д-димера и PT3 подобных исследований проведено не было.

Мы нашли единичные опубликованные работы, в которых изучался полибиомаркерный подход стратификации сердечно-сосудистого риска, базирующийся на определении уровней ST2 и vctI, у пациентов после перенесенной НКИ [71, 140]. В нашем исследовании полибиомаркерная модель, основанная на концентрациях $PT3 > 9,6$ нг/мл, $ST2 > 38$ нг/мл и Д-димера $> 0,65$ мкг/мл, демонстрирует высокие диагностические показатели: чувствительность составляет 85,7%, специфичность – 99%, а прогностическая точность достигает 90,5% ($p < 0,001$). Данные результаты подчеркивают значимость использования модели в клинической практике для точной диагностики и прогноза состояния пациентов. Однако, учитывая умеренную специфичность, рекомендуется использовать эту модель в сочетании с другими диагностическими инструментами для более полной оценки клинической ситуации.

Таким образом, перспективные биомаркеры PT3 и ST2, наравне с Д-димером, показали наилучшую способность прогнозирования наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде у пациентов, перенесших COVID-19. Учитывая непосредственную связь данных маркеров с воспалением, повышение их концентрации может характеризовать «воспалительное повреждение» ССС на фоне вирусной инфекции. Использование полибиомаркерных подходов может дополнить и

оптимизировать модели стратификации риска наступления НССС за счет объединения различных патогенетических механизмов альтерации сердца и сосудов.

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 ($PT3 > 9,6$ 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 на стационарном и амбулаторном этапах с сопоставимой диагностической значимостью могут использоваться тест 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 выполнить дополнительные лабораторные исследования с определением уровней ST2, PT3 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 PT3, ST2 и Д-димера. Выявление уровня PT3>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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

1MT – 1-минутный тест sit-to-stand

6MT – тест с 6-ти минутной ходьбой

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АлТ – аланинаминотрасфераза

АПФ2 – ангиотензин-превращающий фермент 2 типа

АсТ – аспартатаминотрасфераза

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

БА – бронхиальная астма

ВВЗ – впервые выявленные заболевания

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

вчТгI – высокочувствительный тропонин I

вчТгТ – высокочувствительный тропонин Т

ГКС – глюкокортикостероиды

ДАД – диастолическое АД

ДИ – доверительный интервал

ДН – дыхательная недостаточность

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИЛ – интерлейкин

ИМ – острый инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

КТ – компьютерная томография

КФК – креатинфосфокиназа

КФК-МВ – МВ фракция креатинфосфокиназы

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких

НКИ – новая коронавирусная инфекция

НССС – неблагоприятные сердечно-сосудистые события

ОАК – общий анализ крови

ОКС – Острый коронарный синдром

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ОШ – отношение шансов

ПИТ – палата интенсивной терапии

ПИТ – палата интенсивной терапии

РФ – Российская Федерация

САД – систолическое АД

СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССС – сердечно-сосудистая система

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ФП – фибрилляция предсердий

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧДД – частота дыхательных движений

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ЭХОКГ – эхокардиография

ACE2 – angiotensin-converting enzyme 2, ангиотензинпревращающий фермент 2

AUC – Area Under the Curve, площадь под ROC-кривой

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

HADS – опросник по оценке госпитальной шкалы тревоги и депрессии

NT-proBNP – N-terminal pro B-type natriuretic peptide, N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида

PT3 – pentraxin 3, пентраксин 3

ROC – receiver operating characteristic, рабочая характеристика приёмника

SARS-CoV-2 – Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2, коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома – 2

SCORE-2 – Systematic Coronary Risk Evaluation 2

SF-36 – опросник SF-36 «Оценка качества жизни»

SpO₂ – показатель насыщения гемоглобина крови кислородом, определяемый методом пульсоксиметрии

ST2 – growth stimulation expressed gene 2, стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев, С.Н. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» / С.Н. Авдеев, Л.В. Адамян, Е.И. Алексеева и др. // Версия 16 (18.08.2022). – М.: [б. и.], 2022. – 249 с.
2. Амирджанова, В.Н. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «МИРАЖ») / В.Н. Амирджанова, Д.В. Горячев, Н.И. Коршунов и др. // Научно-практическая ревматология. – 2008. – Т.46. - №1. – С. 36-48.
3. Арутюнов, Г.П. Вновь диагностированные заболевания и частота их возникновения у пациентов после новой коронавирусной инфекции. Результаты международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)» (12 месяцев наблюдения) / Г.П. Арутюнов, Е.И. Тарловская, А.Г. Арутюнов и др. // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т.28. - №4. – С.5424.
4. Арутюнов, Г.П. Международный регистр “Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)”: анализ 1000 пациентов / Г.П. Арутюнов, Е.И. Тарловская, А.Г. Арутюнов и др. // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т.25. - №11. – С.4165.
5. Бойцов, С.А. Клиническая картина и факторы, ассоциированные с неблагоприятными исходами у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 / С.А. Бойцов, Н.В. Погосова, Ф.Н. Палеев и др. // Кардиология. – 2021. – Т.61. - №2. – С.4-14.
6. Гракова, Е.В. Прогностическая роль нового биомаркера ST2 в оценке риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и промежуточной фракцией выброса, перенесших реваскуляризацию миокарда / Е.В. Гракова,

А.Т. Тепляков, К.В. Копьева и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т.17. - №5. – С.40-46.

7. Гумеров, Р.М. Предикторные сывороточные биомаркеры поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19 / Р.М. Гумеров, Д.Ф. Гареева, П.А. Давтян и др. // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т.26. - №S2. – С.4456.

8. Ерина, А.М. Потребность в назначении гиполипидемической терапии в российской популяции: сравнение шкал SCORE и SCORE2 (по данным исследования ЭССЕ-РФ) / А.М. Ерина, Д.А. Усольцев, М.А. Бояринова и др. // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т.27. - №5. – С. 5006.

9. Канаева, Т.В. 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.

10. Канаева, Т.В. 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.

11. Канаева, Т.В. 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.

12. Канаева, Т.В. 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.

13. Морозова, М.А. Валидация русскоязычной версии Госпитальной шкалы тревоги и депрессии в общей популяции / М.А. Морозова, С.С. Потанин, А.Г. Бениашвили и др. // Профилактическая медицина. – 2023. – Т.26. - №4. – С. 7-14.

14. Москалец, О.В. Молекулы клеточной адгезии ICAM-1 и VCAM-1 при инфекционной патологии / О.В. Москалец // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2018. – №2. – С. 21-25.
15. Новик, А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова. - 2-е изд.; под ред. акад. РАМН Шевченко Ю.Л. - Москва: ОлмаМедиаГрупп/Просвещение, 2007. - 320 с.
16. Отдельнова, К. А. Определение необходимого числа наблюдений в социально-гигиенических исследованиях / К. А. Отдельнова // Сб. трудов 2-го ММИ. - 1980. - Т. 150, № 6. - С. 18-22.
17. Паниотто, В. И. Количественные методы в социологических исследованиях / В. И. Паниотто, В. С. Максименко. - Киев : Наукова думка, 1982. - 272 с.
18. Тепляков, А.Т. Ранние маркеры прогрессирования сердечной недостаточности и апоптоза: роль в прогнозировании риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных, перенесших инфаркт миокарда / А.Т. Тепляков, Е.В. Гракова, Е.Н. Березикова и др. // Бюллетень сибирской медицины. – 2016. – Т.15. - №1. – С. 37-46.
19. Харченко, Е.П. Коронавирус SARS-CoV-2: особенности структурных белков, контагиозность и возможные иммунные коллизии / Е.П. Харченко // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2020. – Т.19. - №2. – С. 13-30.
20. Шатунова, П.О. Ангиотензинпревращающий фермент 2. Подходы к патогенетической терапии COVID-19 / П.О. Шатунова, А.С. Быков, О.А. Свитич, В.В. Зверев // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2020. – Т.97. - №4. – С. 339–345.
21. Шляхто, Е.В. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19 / Е.В. Шляхто, А. О. Конради, Г. П. Арутюнов и др. // Российский Кардиологический журнал. - 2020. - Т. 25. - № 3. - С. 129-148.

22. Alberti L, Gilardini L, Zulian A, Micheletto G, Peri G, Doni A, et al. Expression of long pentraxin PTX3 in human adipose tissue and its relation with cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis*. (2008) 202:455–60. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.05.015.
23. Alhogbani, T. Acute myocarditis associated with novel Middle East respiratory syndrome coronavirus / T. Alhogbani // *Ann. Saudi Med.* – 2016. – Vol. 36.- №1. – P. 78–80.
24. Alipour-Parsa S, Haybar H, Namazi MH, Safi M, Khareshi I, Memaryan M, Eghbalnejad-Mofrad AM. Evaluation of pentraxin-3 level and its related factors in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *ARYA Atheroscler.* 2017 Mar;13(2):73-78.
25. Altman, DG. Statistics and ethics in medical research: III How large a sample? / D.G. Altman // *British Medical Journal*. – 1980. – Vol. 281.- №6251. – P. 1336–1338.
26. Al-Twajjri, W.A. Elevated level of creatine phosphokinase in newborn: Clinical significance and association with congenital muscle diseases / W.A. Al-Twajjri, S.A. Al-Saif, G.I. Al-Fehaid et al. // *Neurosciences (Riyadh)*. – 2022. – Vol. 27.- №4. – P. 263–269.
27. Argenziano, M.G. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series / M.G. Argenziano, S.L. Bruce, C.L. Slater et al. // *BMJ*. – 2020. – Vol. 369.- P. 263–2 m1996.
28. Arnold, D.T. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort / D.T. Arnold, F.W. Hamilton, A. Milne et al. // *Thorax*. – 2021. – Vol. 76. - №4. – P. 399-401.
29. Assandri, R. Long pentraxin 3 as a marker of COVID-19 severity: evidences and perspectives / R. Assandri, S. Accordino, C. Canetta et al. // *Biochem Med (Zagreb)*. – 2022. – Vol.32. - №2. – P. 020901.
30. Avan, A. Serum C-reactive protein in the prediction of cardiovascular diseases: overview of the latest clinical studies and public health practice / A. Avan,

S.B. Tavakoly Sany, M. Ghayour-Mobarhan et al. // *J Cell Physiol.* – 2018. – Vol.223. - №11. – P. 8508-8525.

31. Babapoor-Farrokhran, S. Myocardial injury and COVID-19: Possible mechanisms / S. Babapoor-Farrokhran, D. Gill , J. Walker et al. // *Life Sci.* – 2020. – Vol. 253: 117723.

32. Bacharova, L. ISE/ISHNE expert consensus statement on the ECG diagnosis of left ventricular hypertrophy: The change of the paradigm / L. Bacharova, P. Chevalier, B. Gorenek et al. // *Ann Noninvasive Electrocardiol.* – 2024. – Vol. 29.- №1. P. 1898-1909.

33. Baldi, E. Out-of-Hospital Cardiac Arrest during the Covid-19 Outbreak in Italy / E. Baldi, G.M. Sechi, C. Mare, et al; Lombardia CARE Researchers // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 383. - №5. – P. 496-498.

34. Bangalore, S. ST-Segment Elevation in Patients with Covid-19 - A Case Series / S. Bangalore, A. Sharma, A. Slotwiner et al. // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol.382. - №25. – P. 2478-2480.

35. Bhatia, K.S. Cardiac Complications in Patients Hospitalised With COVID-19 in Australia / K.S. Bhatia, H.P. Sritharan, J. Chia et al. // *Heart Lung Circ.* – 2021. – Vol.30. - №12. – P. 1834-1840.

36. Bikdeli, B. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review / B. Bikdeli, M.V. Madhavan, D. Jimenez et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2020. – Vol.75. – P. 2950–2973.

37. Böhm, M. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and its implications for cardiovascular care: expert document from the German Cardiac Society and the World Heart Federation / M. Böhm, N. Frey, E. Giannitsis et al. // *Clin Res Cardiol.* – 2020. – Vol. 109 – P. 1446–1459.

38. Bonacina, F. Vascular pentraxin 3 controls arterial thrombosis by targeting collagen and fibrinogen induced platelets aggregation / F. Bonacina, S.S. Barbie-

ri, L. Cutuli et al. // *Biochim Biophys Acta*. – 2016. – Vol.1862. - №6. – P.1182-1890.

39. Boos, C.J. Infection and Atrial Fibrillation: Inflammation Begets AF / C.J. Boos // *Eur. Heart J*. – 2020. – Vol.41.– P. 1120–1122.

40. Borg, G. Psychophysical bases of perceived exertion / G. Borg // *Med. Sci. Sports Exerc*. – 1982. – Vol.14. – P. 377–381.

41. Bosutti, A. Relation between the plasma levels of LDL-cholesterol and the expression of the early marker of inflammation long pentraxin PTX3 and the stress response gene p66ShcA in pacemaker-implanted patients / A. Bosutti, G. Grassi, M. Zanetti et al. // *Clin Exp Med*. – 2007. – Vol.7. – P. 16–23.

42. Braunwald, E. Biomarkers in heart failure / E. Braunwald // *New Engl J Med*. – 2008. – Vol. 358 – P. 2148–2159.

43. Breviario, F. Interleukin-1-inducible genes in endothelial cells. Cloning of a new gene related to C-reactive protein and serum amyloid P component / F. Breviario, E.M. d’Aniello, J. Golay et al. // *J Biol Chem*. – 1992. – Vol.267. - №31. – P.22190-22197.

44. Broch, K. Soluble ST2 is associated with adverse outcome in patients with heart failure of ischaemic aetiology / K. Broch, T. Ueland, S.H. Nymo // *European Journal of Heart Failure*. – 2012. – Vol. 14.- №3. – P. 268–277.

45. Brunetta, E. Macrophage expression and prognostic significance of the long pentraxin PTX3 in COVID-19 / E. Brunetta, M. Folci, B. Bottazzi et al. // *Nat Immunol*. – 2021. – Vol.22. - №1. – P. 19-24.

46. Caironi, P. Pentraxin 3 in patients with severe sepsis or shock: the ALBIOS trial / P. Caironi, S. Masson, T. Mauri et al. // *Eur J Clin Invest*. – 2017. – Vol.47. - №1. – P.73–83.

47. Capra, A.P. The Prognostic Value of Pentraxin-3 in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Mortality Incidence / A.P. Capra, A. Ardizzone, G. Pantò et al. // *Int J Mol Sci*. – 2023. – Vol.24. - №4. – P. 3537.

48. Cariou, B. Phenotypic characteristics and prognosis of in-patients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study / B. Cariou, S. Hadjadj, M. Wargny // *Diabetologia*. – 2020. – Vol. 63.- №8. – P. 1500–1515.
49. Caro-Codón, J. Characterization of NT-proBNP in a large cohort of COVID-19 patients / J. Caro-Codón, J.R. Rey, A. Buño et al.; CARD-COVID Investigators. // *Eur J Heart Fail*. – 2021. – Vol. 23.- №3. – P. 456–464.
50. Chang, J.J. Heart Failure and Mortality of Adult Survivors from Acute Myocarditis Requiring Intensive Care Treatment - A Nationwide Cohort Study / J.J. Chang, M.S. Lin, T.H. Chen et al. // *Int J Med Sci*. – 2017. – Vol. 14. - №12. – P. 1241-1250.
51. Chen, C. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis / C. Chen, Y. Zhou, D.W. Wang // *Herz*. – 2020. – Vol. 45. - №3. – P. 230-232.
52. Chen, L. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2 / L. Chen, X. Li, M. Chen et al. // *Cardiovasc Res*. – 2020. – Vol. 116.- №6. – P. 1097–1100.
53. Chen, R. Risk Factors of Fatal Outcome in Hospitalized Subjects With Coronavirus Disease 2019 From a Nationwide Analysis in China. / R. Chen, W. Liang, M. Jiang et al. // *CHEST*. – 2020. – Vol. 158.- №1. – P. 97–105.
54. Chow, S.L. Role of Biomarkers for the Prevention, Assessment, and Management of Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association / S.L. Chow, A.S. Maisel, I. Anand et al. // *Circulation*. – 2017. – Vol. 135.- №22. – P. 1054-1091.
55. Ciccone, M.M. A novel cardiac bio-marker: ST2: a review / M.M. Ciccone, F. Cortese, M. Gesualdo et al. // *Molecules*. – 2013. – Vol. 18.- №12. – P.15314–15328.
56. Ciceri, F. Early predictors of clinical outcomes of COVID-19 outbreak in Milan, Italy / F. Ciceri, A. Castagna, P. Rovere-Querini et al. // *Clin Immunol*. – 2020. – Vol. 217:108509.

57. Clerkin, K.J. COVID-19 and Cardiovascular Disease / K.J. Clerkin, J.A. Fried, J. Raikhelkar et al. // *Circulation*. – 2020. – Vol. 141.- №20. – P. 1648–1655.
58. Darif, D. The pro-inflammatory cytokines in COVID-19 pathogenesis: What goes wrong? / D. Darif, I. Hammi, A. Kihel et al. // *Microb Pathog*. – 2021. – Vol. 153. – P. 104799.
59. Dawson, D. Prognostic value of Cardiac Biomarkers in COVID-19 Infection: A Meta-analysis / D. Dawson, P. Dominic, A. Sheth, M. Modi // *Res Sq [Preprint]*. – 2020. – Vol. 11.- №1. – P. 4930.
60. De Lorenzo, R. Post-COVID Trajectory of Pentraxin 3 Plasma Levels Over 6 Months and Their Association with the Risk of Developing Post-Acute Depression and Anxiety / R. De Lorenzo, M.G. Mazza, C. Sciorati et al. // *CNS Drugs*. – 2024. – Vol. 38.- №6. – P. 459-472.
61. de Wit, E. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses / E. de Wit, N. van Doremalen, D. Falzarano, V.J. Munster // *Nat Rev Microbiol*. – 2016. – Vol. 14.- №8. – P. 523–534.
62. Del Turco, S. COVID-19 and cardiovascular consequences: Is the endothelial dysfunction the hardest challenge? / S. Del Turco, A. Vianello, R. Ragusa, C. Caselli, G. Basta // *Thromb Res*. – 2020. – Vol. 196.- №20. – P. 143–151.
63. DeFilippi, C. Structural Heart Disease and ST2: Cross-Sectional and Longitudinal Associations with Echocardiography / C. DeFilippi, L.B. Daniels, A. Bayes-Genis // *The American Journal of Cardiology*. – 2015. – Vol. 115.- №7. – P. 59B-63B.
64. Dinarello, C.A. The IL-1 family and inflammatory diseases / C.A. Dinarello // *Clinical and Experimental Rheumatology*. – 2002. – Vol. 20.- №5 Suppl 27. – P. S1-13.
65. Doni, A. An acidic microenvironment sets the humoral pattern recognition molecule PTX3 in a tissue repair mode / A. Doni, T. Musso, D. Morone et al. // *J Exp Med*. – 2015. – Vol.212. - №6. – P.905-925.

66. Doyen, D. Myocarditis in a patient with COVID-19: a cause of raised troponin and ECG changes / D. Doyen, P. Mocerri, D. Ducreux, J. Dellamonica // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395.- №10235:1516.
67. Drucker, D.J. Coronavirus infections and type 2 diabetes-shared pathways with therapeutic implications / D.J. Drucker // *Endocr Rev*. – 2020. – Vol. 41.- №3.
68. Duerr, G.D. Parameters predicting COVID-19-induced myocardial injury and mortality / G.D. Duerr, A. Heine, M. Hamiko et al. // *Life Sci*. – 2020. – Vol. 1.- №260. – P. 118400.
69. Elseidy, S.A. Cardiovascular complications in the Post-Acute COVID-19 syndrome (PACS) / S.A. Elseidy, A.K. Awad, M. Vorla et al. // *Int J Cardiol Heart Vasc*. – 2022. – Vol. 40. – P. 101012.
70. European Society of Cardiology (ESC). Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. 2020 [Internet]. Available from: <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance> [accessed on 20 March 2021].
71. Fiedler, L. Investigation of hs-TnI and sST-2 as Potential Predictors of Long-Term Cardiovascular Risk in Patients with Survived Hospitalization for COVID-19 Pneumonia / L. Fiedler, L.J. Motloch, P. Jirak al. // *Biomedicines*. – 2022. – Vol. 10.- №11. – P. 2889.
72. Fox, S.E. Unexpected Features of Cardiac Pathology in COVID-19 Infection / S.E. Fox, G. Li, A. Akmatbekov et al. // *Circulation*. – 2020. – Vol.142. - №11. – P.1123-1125.
73. Gao, L. Prognostic value of NT-proBNP in patients with severe COVID-19 / L. Gao, D. Jiang, X.S. Wen et al. // *Respir Res*. – 2020. – Vol. 21.- №1. – P. 83.
74. Gao, Y. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19 / Y. Gao, T. Li, M. Han et al. // *J Med Virol*. – 2020. – Vol. 92.- №7. – P. 791-796.

75. Garg, P. Cardiac biomarkers of acute coronary syndrome: from history to high- sensitivity cardiac troponin / P. Garg, P. Morris, A.L. Fazlanie et al. // Intern Emerg Med. – 2017. – Vol. 12.- №2. – P. 147-155.
76. Garlanda, C. Ptx3, a Humoral pattern recognition molecule, in innate immunity, tissue repair, and cancer / C. Garlanda, B. Bottazzi, E. Magrini et al. // Physiol Rev. – 2018. – Vol. 98.- №2. – P. 623-639.
77. Genç, A.B. The predictive and diagnostic accuracy of long pentraxin-3 in COVID-19 pneumonia / A.B. Genç, S. Yaylacı, H. Dheir et al. // Turk J Med Sci. – 2021. – Vol.51. - №2. – P. 448-453.
78. Gentile, S. COVID-19 infection in Italian people with diabetes: Lessons learned for our future (an experience to be used) / S. Gentile, F. Strollo, A. Ceriello // Diabetes Res Clin Pract. – 2020. – Vol. 162. – P. 108137.
79. Geovanini, G.R. Atherosclerosis and inflammation: overview and updates / G.R. Geovanini, P. Libby // Clin Sci. – 2018. – Vol.132. - №12. – P. 1243-1252.
80. Gohar, A. The prognostic value of highly sensitive cardiac troponin assays for adverse events in men and women with stable heart failure and a preserved vs. reduced ejection fraction / A. Gohar, J.P.C. Chong, O.W. Liew et al. // Eur. J. Heart Fail. – 2017. – Vol. 19. – P.1638-1647.
81. Grasselli, G. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy / G. Grasselli, A. Zangrillo, A. Zanella et al.; COVID-19 Lombardy ICU Network // JAMA. – 2020. – Vol. 323.- №16. – P. 1574-1581.
82. Guan, W.J. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China / W.J. Guan, Z.Y. Ni, Y. Hu et al. // N. Engl. J. Med. – 2020. – Vol. 382.- №18. – P. 1708-1720.
83. Gunnarsson, D.V. Physical Function and Association with Cognitive Function in Patients in a Post-COVID-19 Clinic-A Cross-Sectional Study / D.V. Gunnarsson, K.W. Miskowiak, J.K. Pedersen et al. // Int J Environ Res Public Health. – 2023. – Vol. 20.- №10. – P. 5866.

84. Guo, T. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coron virus disease 2019 (COVID-19) / T. Guo, Y. Fan, M. Chen et al. // JAMA Cardiol. – 2020. – Vol. 5.- №7. – P. 811-818.

85. Guzik, T. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options / T. Guzik, S.A. Mohiddin, A. Dimarco // Cardiovasc. Res. – 2020. – Vol. 116.- №10. – P. 1666-1687.

86. Guzy, P.M. Creatine phosphokinase-MB (CPK-MB) and the diagnosis of myocardial infarction / P.M. Guzy // West J Med. – 1977. – Vol. 127.- №6. – P. 455-460.

87. Hamed, S. Diagnostic value of Pentraxin-3 in patients with sepsis and septic shock in accordance with latest sepsis-3 definitions / S. Hamed, M. Behnes, D. Pauly et al. // BMC Infect Dis. – 2017. – Vol.17. - №1. – P. 554.

88. Han, H. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection / H. Han, L. Yang, R. Liu et al. // Clin Chem Lab Med. – 2020. – Vol. 57.- №7.

89. Helms, J. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study / J. Helms, C. Tacquard, F. Severac et al. // Intensive Care Med. – 2020. – Vol. 46.- №6. – P. 1089-1098.

90. Hendren, N.S. Description and proposed management of the acute COVID19 cardiovascular syndrome / N.S. Hendren, M.H. Drazner, B. Bozkurt, L.T. Cooper // Circulation. – 2020. – Vol. 141.- №23. – P. 1903-1914.

91. Hendren, N.S. Unique patterns of cardiovascular involvement in COVID-19 / N.S. Hendren, J.L. Grodin, M.H. Drazner // J. Card. Fail. – 2020. – Vol. 26.- №6. – P. 466-469.

92. Higashi, Y. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases / Y. Higashi, K. Noma, M. Yoshizumi, Y. Kihara // Circulation J. – 2009. – Vol. 73.- №3. – P. 411-415.

93. Hindricks, G. Рекомендации ESC 2020 по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с Европейской

ассоциацией кардиоторакальной хирургии (EACTS) / G. Hindricks, T. Potpara, N. Dagres et al. // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Vol. 26.- №9. P. 4701.

94. Hoffmann, M. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor / M. Hoffmann, H. Kleine- Weber, S. Schroeder et al. // Cell. – 2020. – Vol. 181.- №2. – P. 271-280.

95. Hu, Y. Prevalence and severity of corona virus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis / J. Sun, Z. Dai et al. // J Clin Virol. – 2020. – Vol. 127. – P. 104371.

96. Huang, C. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study / C. Huang, L. Huang, Y. Wang et al. // Lancet. – 2023. – Vol. 401(10393). – P. e21-e33.

97. Huang, C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li et al. // Lancet. – 2020. – Vol. 395.- №10223. – P. 497–506.

98. Huang, L. Health outcomes in people 2 years after surviving hospitalisation with COVID-19: a longitudinal cohort study / L. Huang, X. Li, X. Gu et al. // Lancet Respir Med. – 2022. – Vol. 10.- №9. – P. 863-876.

99. Huertas, A. Endothelial Cell Dysfunction: A Major Player in SARS-CoV-2 Infection (COVID-19)? / A. Huertas, D. Montani, L. Savale et al. // Eur Respir J. – 2020. – Vol. 56.- №1. – P. 2001634.

100. Ibanez, B. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST- segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / B. Ibanez, S. James, S. Agewall et al. // Eur Heart J. – 2018. – Vol. 39.- №2. – P. 119-177.

101. Inciardi, R.M. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy / R.M. Inciardi, M. Adamo, L. Lupi et al. // *Eur Heart J.* – 2020. – Vol. 41.- №19. – P. 1821-1829.

102. Inoue, K. Establishment of a high sensitivity plasma assay for human pentraxin3 as a marker for unstable angina pectoris / K. Inoue, A. Sugiyama, P.C. Reid et al. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2007. – Vol.27. - №1. – P. 161- 167.

103. Izcovich, A. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review / A. Izcovich, M.A. Ragusa, F. Tortosa et al. // *PLoS One.* – 2020. – Vol. 17.- №5.

104. Jaffe, A.S. Myocardial injury in severe COVID-19 infection / A.S. Jaffe, J.G.F. Cleland, H.A. Katus // *Eur Heart J.* – 2020. – Vol. 41.- №22. – P. 2080-2082.

105. Jaillon, S. The humoral pattern recognition receptor PTX3 is stored in neutrophil granules and localizes in extracellular traps / S. Jaillon, G. Peri, Y. Delneste et al. // *J Exp Med.* – 2007. – Vol. 204.- №4. – P. 793-804.

106. James, S.K. Troponin-T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predict mortality benefit from coronary revascularization in acute coronary syndromes: a GUSTO-IV substudy / S.K. James, J. Lindbäck, J. Tilly et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2006. – Vol. 48.- №6. – P. 1146-1154.

107. Jie, H. Pentraxin 3, a predictor for 28-day mortality in patients with septic shock / H. Jie, Y. Li, X. Pu, J. Ye // *Am J Med Sci.* – 2017. – Vol.353. - №3. – P. 242-246.

108. Kakkar, R. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker / R. Kakkar, R. Lee // *Nat Rev Drug Discov.* – 2008. – Vol. 7.- №10. – P. 827-40.

109. Kaufmann, C.C. Biomarkers Associated with Cardiovascular Disease in COVID-19 / C.C. Kaufmann, A. Ahmed, A.L. Burger et al. // *Cells.* – 2022. – Vol. 11.- №6. – P. 922.

110. Khunti, S. Therapeutic uncertainties in people with cardiometabolic diseases and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2 or COVID-

19) / S. Khunti, N. Khunti, S. Seidu, K. Khunti // *Diabetes Obes Metab.* – 2020. – Vol. 22.- №10. – P. 1942-1945.

111. Kibitov, AA. Screening of Depressive Symptoms in a Russian General Population Sample: A Web-based Crosssectional Study / A.A. Kibitov, A.S. Rakitko, E.D. Kasyanov et al. // *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health: CP & EMH.* – 2021. – Vol. 17. – P. 205-211.

112. Klok, F.A. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 / F.A. Klok, M.J.H.A. Kruip, N.J.M. van der Meer et al. // *Thromb Res.* – 2020. – Vol. 191.- №6. – P. 145-147.

113. Kontos, M.C. High-Sensitivity Troponins in Cardiovascular Disease / M.C. Kontos, J.S.Turlington // *Curr Cardiol Rep.* – 2020. – Vol. 22.- №5. – P. 30.

114. Kotooka, N. Pentraxin3 is a novel marker for stent-induced inflammation and neointimal thickening / N. Kotooka, T. Inoue, D. Fujimatsu et al. // *Atherosclerosis.* – 2008. – Vol.197. - №1. – P. 368-374.

115. Krijnse-Locker, J. Characterization of the budding compartment of mouse hepatitis virus: evidence that transport from the RER to the Golgi complex requires only one vesicular transport step / J. Krijnse-Locker, M. Ericsson, P.J. Rottier, G. Griffiths // *J Cell Biol.* – 1994. – Vol. 124.- №1-2. – P. 55-70.

116. Kuang, Z.S. Clinical characteristics and prognosis of community-acquired pneumonia in autoimmune disease-induced immunocompromised host: A retrospective observational study / Z.S. Kuang, Y.L. Yang, W. Wei // *World J Emerg Med.* – 2020. – Vol. 11.- №3. – P. 145-151.

117. Kuroiwa, K. Identification of Human ST2 Protein in the Sera of Patients with Autoimmune Diseases / K. Kuroiwa, T. Arai, H. Okazaki et al. // *Biochemical and Biophysical Research Communications.* – 2001. – Vol. 284.- №5. – P. 1104-1108.

118. Ky, B. High-Sensitivity ST2 for Prediction of Adverse Outcomes in Chronic Heart Failure. *Circulation: Heart Failure* / B. Ky, B. French, K. McCloskey et al. // *Circ Heart Fail.* – 2011. – Vol. 4.- №2. – P. 180-187.

119. Lakkireddy, D.R. Guidance for cardiac electrophysiology during the COVID-19 pandemic from the Heart Rhythm Society COVID-19 Task Force; Electrophysiology Section of the American College of Cardiology; and the Electrocardiography and Arrhythmias Committee of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association / D.R. Lakkireddy, M.K. Chung, R. Gopinathannair et al. // *Heart Rhythm*. – 2020. – Vol. 17.- №9. – P. e233-e241.

120. Latini, R. Prognostic significance of the long pentraxin PTX3 in acute myocardial infarction / R. Latini, A.P. Maggioni, G. Peri et al. // *Circulation*. – 2004. – Vol.110. - №16. – P. 2349-2354.

121. Li, F. Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins / F. Li // *Annu Rev Virol*. – 2016. – Vol. 1.- №1. – P. 237-261.

122. Li, H. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses / H. Li, L. Liu, D. Zhang et al. // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395.- №10235. – P. 1517-1520.

123. Li, J. Epidemiology of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes / J. Li, D.Q. Huang, B. Zou et al. // *J Med Virol*. – 2021. – Vol. 93.- №3. – P. 1449–1458.

124. Li, Q. Hematological features of persons with COVID-19 / Q. Li, Y. Cao, L. Chen et al. // *Leukemia*. – 2020. – Vol. 34.- №8. – P. 2163-2172.

125. Li, Q. Insights into the Phosphoryl Transfer Mechanism of Human Ubiquitous Mitochondrial Creatine Kinase / Q. Li, S. Fan, X. Li et al. // *Sci Rep*. – 2016. – Vol. 6.- №38088. – P. 1449–1458.

126. Liang, W. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China / W. Liang, W. Guan, R. Chen et al. // *Lancet Oncol*. – 2020. – Vol. 21.- №3. – P. 335–337.

127. Libby, P. The Heart in COVID-19: Primary Target or Secondary Bystander? / P. Libby // *JACC Basic Transl Sci*. – 2020. – Vol.5. - №5. – P.537-542.

128. Lighter, J. Obesity in Patients Younger Than 60 Years Is a Risk Factor for COVID-19 Hospital Admission / J. Lighter, M. Phillips, S. Hochman et al. // *Clin Infect Dis*. – 2020. – Vol. 71.- №15. – P. 896-897.

129. Lin, L. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection-a review of immune changes in patients with viral pneumonia / L. Lin, L. Lu, W. Cao, T. Li // *Emerg Microbes Infect.* – 2020. – Vol. 9.- №1. – P. 727-732.
130. Lippi, G. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019, (COVID-19): Evidence from a meta-analysis / G. Lippi, C.J. Lavie, F. Sanchis-Gomar // *Prog Cardiovasc Dis.* – 2020. – Vol. 63.- №3. – P. 896-897.
131. Liu, P.P. The science underlying COVID-19: implications for the cardiovascular system / P.P. Liu, A. Blet, D. Smyth, H. Li // *Circulation.* – 2020. – Vol. - №2. – P. 68–78.
132. Long, C. Diagnosis of the Coronavirus disease (COVID-19): rRT-PCR or CT? / C. Long, H. Xu, Q. Shen et al. // *Clin Infect Dis.* – 2020. – Vol. 126.- №108961.
133. Lu, R. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding / R. Lu, X. Zhao, J. Li et al. // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395.- №10224. – P. 565-574.
134. Luers, J.C. Olfactory and Gustatory Dysfunction in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) / J.C. Luers, A.C. Rokohl, N. Loreck et al. // *Clin Infect Dis.* – 2020. – Vol. 71.- №16. – P. 2262-2264.
135. Mao, L. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China / L. Mao, H. Jin, M. Wang et al. // *JAMA Neurol.* – 2020. – Vol. 77.- №6. – P. 683-690.
136. Mason, R.J. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective / R.J. Mason // *Eur Respir J.* – 2020. – Vol. 55.- №4. – P. 2000607.
137. Mercurio, I. Protein structure analysis of the interactions between SARS-CoV-2 spike protein and the human ACE2 receptor: from conformational changes to novel neutralizing antibodies / I. Mercurio, V. Tragni, F. Busto et al. // *Cell Mol Life Sci.* – 2021. – Vol. 78.- №4. – P. 1501-1522.

138. Mitrani, R.D. COVID-19 cardiac injury: Implications for long-term surveillance and outcomes in survivors / R.D. Mitrani, N. Dabas, J.J.Goldberger // *Heart Rhythm*. – 2020. – Vol. 17.- №11. – P. 1984-1990.

139. Mo, J. Predictive role of clinical features in patients with coronavirus disease 2019 for severe disease / J. Mo, J. Liu, S. Wu et al. // *English, Chinese*. – 2020. – Vol. 45.- №5. – P. 536-541.

140. Motloch, L.J. Cardiovascular Biomarkers for Prediction of in-hospital and 1- Year Post-discharge Mortality in Patients With COVID-19 Pneumonia / L.J. Motloch, P. Jirak, D. Gareeva et al. // *Front Med (Lausanne)*. – 2022. – Vol. 9.- №906665.

141. Mukkawar, R.V. The Long-Term Cardiovascular Impact of COVID-19: Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Management / R.V. Mukkawar, H. Reddy, N. Rathod et al. // *Cureus*. – 2024. – Vol. 16. - №8. – P. e66554.

142. Nalbandian, A. Post-acute COVID-19 syndrome / A. Nalbandian, K. Sehgal, A. Gupta et al. // *Nat Med* . – 2021. – Vol. 27. - №4. – P. 601-615.

143. Neumann, J.T. Prognostic Value of Cardiovascular Biomarkers in the Population / J.T. Neumann, R. Twerenbold, J. Weimann et al. // *JAMA*. – 2024. – Vol. 331.- №22. P. 1898-1909.

144. Norata, G.D. Deficiency of the long pentraxin PTX3 promotes vascular inflammation and atherosclerosis / G.D. Norata, P. Marchesi, V.K. Pulakazhi Venu et al. // *Circulation*. – 2009. – Vol. 120.- №8. – P. 699-708.

145. Onder, G. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy / G. Onder, G. Rezza, S. Brusaferro // *JAMA*. – 2020. – Vol. 323.- №18. – P. 1775-1776.

146. Ortega, J.T. Role of changes in SARS-CoV-2 spike protein in the interaction with the human ACE2 receptor: An in silico analysis / J.T. Ortega, M.L. Serrano, F.H. Pujol, H.R. Rangel // *EXCLI J*. – 2020. – Vol. 19. – P. 410-417.

147. Oudit, G.Y. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS / G.Y. Oudit, Z. Kassiri, C. Jiang et al. // *Eur J Clin Invest.* – 2009. – Vol. 39.- №7. – P. 618-625.

148. Pan, F. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) / F. Pan, T. Ye, P. Sun et al. // *Radiology.* – 2020. – Vol. 295.- №3. – P. 715-721.

149. Pascual-Figal, D.A. Pulmonary Production of Soluble ST2 in Heart Failure / D.A. Pascual-Figal, M.T. Pérez-Martínez, M.C. Asensio-Lopez et al. // *Circ Heart Fail.* – 2018. – Vol. 11.- №12.

150. Peasey, A. Determinants of cardiovascular disease and other non-communicable diseases in Central and Eastern Europe: rationale and design of the HAPIEE study / A. Peasey, M. Bobak, R. Kubinova et al. // *BMC Public Health.* – 2006. – Vol. 6.- №255.

151. Pepys, M.B. The Pentraxins 1975-2018: Serendipity, Diagnostics and Drugs / M.B. Pepys // *Front Immunol.* – 2018. – Vol.16. - №9. – P.2382.

152. Pijls, B.G. Demographic risk factors for COVID-19 infection, severity, ICU admission and death: a meta-analysis of 59 studies / B.G. Pijls, S. Jolani, A. Atherley et al. // *BMJ Open.* – 2021. – Vol. 11.- №1.

153. Pillay, T.S. Gene of the month: the 2019-nCoV/SARS-CoV-2 novel coronavirus spike protein / T.S. Pillay // *Radiology.* – 2020. – Vol. 73.- №7. – P. 366-369.

154. Piper, S.E. Serial soluble ST2 for the monitoring of pharmacologically optimised chronic stable heart failure / S.E. Piper, R.A. Sherwood, G.F. Amin-Youssef et al. // *Int J Cardiol.* – 2015. – Vol. 18. – P. 284–291.

155. Poudel, A.N. Impact of Covid-19 on health-related quality of life of patients: A structured review / A.N. Poudel, S. Zhu, N. Cooper et al. // *PLoS One.* – 2021. – Vol.16. - №10. – P. e0259164.

156. Presta, M. Long Pentraxin-3 modulates the angiogenic activity of fibroblast growth factor-2 / M. Presta, E. Foglio, A. Churruca Schuind, R. Ronca // *Blood*. – 2018. – Vol.9. – P. 2327.

157. Protti, A. Circulating pentraxin 3 in severe COVID-19 or other pulmonary sepsis / A. Protti, J. Meessen, B. Bottazzi et al. // *Eur J Clin Invest*. – 2021. – Vol.51. - №5. – P. e13530.

158. Pyrc, K. The novel human coronaviruses NL63 and HKU1 / K. Pyrc, B. Berkhout, L. van der Hoek // *J Virol*. – 2007. – Vol. 81.- №7. – P. 3051-3057.

159. Qin, J.J. Redefining Cardiac Biomarkers in Predicting Mortality of Inpatients With COVID-19 / J.J. Qin, X. Cheng, F. Zhou et al. // *Hypertension*. – 2020. – Vol. 76. - №4. – P. 1104-1112.

160. Reyes, L.F. Major adverse cardiovascular events (MACE) in patients with severe COVID-19 registered in the ISARIC WHO clinical characterization protocol: A prospective, multinational, observational study / L.F. Reyes, E. Garcia-Gallo, S. Murthy et al; ISARIC Characterisation Group // *J Crit Care*. – 2023. – Vol. 77.– P. 154318.

161. Richardson, S. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area / S. Richardson, J.S. Hirsch, M. Narasimhan et al. // *JAMA*. – 2020. – Vol. 323. - №20. – P. 2052-2059.

162. Ristagno, G. Pentraxin 3 in Cardiovascular Disease / G. Ristagno, F. Fumagalli, B. Bottazzi et al. // *Front Immunol*. – 2019. – Vol. 10. – P. 823.

163. Romiti, G.F. Prevalence and Impact of Atrial Fibrillation in Hospitalized Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis / G.F. Romiti, B. Corica, G.Y.H. Lip, M. Proietti // *J Clin Med*. – 2021. – Vol. 10. - №11. – P. 2490.

164. Ruan, Q. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China / Q. Ruan, K. Yang, W. Wang et al. // *Intensive Care Med*. – 2020. – Vol. 46. - №5. – P. 846–848.

165. Rusnati, M. Selective recognition of fibroblast growth factor-2 by the long pentraxin PTX3 inhibits angiogenesis / M. Rusnati, M. Camozzi, E. Moroni et al. // *Blood*. – 2004. – Vol.104. - №1. – P. 92-99.

166. Sabatine, M.S. Complementary roles for biomarkers of biomechanical strain ST2 and N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide in patients with ST elevation myocardial infarction / M.S. Sabatine, D.A. Morrow, L. Higgins et al. // *Circulation*. – 2008. – Vol. 117. - №15. – P. 1936-1944.

167. Salio, M. Cardioprotective function of the long pentraxin PTX3 in acute myocardial infarction / M. Salio, S. Chimenti, N. De Angelis et al. // *Circulation*. – 2008. – Vol.117. - №8. – P.1055-1064.

168. Sánchez-Marteles, M. Early Measurement of Blood ST2 is a good predictor of death and poor outcomes in patients admitted for COVID-19 infection / M. Sánchez-Marteles, J. Rubio-Gracia, N. Peña-Fresneda et al. // *J Clin Med*. – 2021. – Vol. 10. - №16. – P. 3534.

169. Santoso, A. Cardiac injury is associated with mortality and critically ill pneumonia in COVID-19: a meta-analysis / A. Santoso, R. Pranata, A. Wibowo et al. // *Am J Emerg Med*. – 2021. – Vol. 44. – P. 352-357.

170. Sardu, C. Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: Is COVID-19 an endothelial disease? A comprehensive evaluation of clinical and basic evidence / C. Sardu, J. Gambardella, M.B. Morelli et al. // *J Clin Med*. – 2020. – Vol. 9. - №5. – P. 1417.

171. Sarko, J. Cardiac troponins / J. Sarko, C.V. Jr. Pollack // *J Emerg Med*. – 2002. – Vol. 23. - №1. – P. 57-65.

172. Savchenko, A. Expression of pentraxin 3 (PTX3) in human atherosclerotic lesions / A. Savchenko, M. Imamura, R. Ohashi et al. // *Atherosclerosis*. – 2008. – Vol.215. - №1. – P. 48-55.

173. Sawicki, S.G. A contemporary view of coronavirus transcription / S.G. Sawicki, D.L. Sawicki, S.G. Siddell // *J Virol*. – 2007. – Vol. 81. - №1. – P. 20-29.

174. Schaller, T. Postmortem examination of patients with COVID-19 / T. Schaller, K. Hirschtbühl, K. Burkhardt K et al. // JAMA. – 2020. – Vol. 323. - №24. – P. 2518–2520.

175. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe // Eur Heart J. – 2021. – Vol. 42. - №25. – P. 2439-2454.

176. SCORE2-OP working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions // Eur Heart J. – 2021. – Vol. 42. - №25. – P. 2455-2467.

177. Seki, K. Interleukin-33 prevents apoptosis and improves survival after experimental myocardial infarction through ST2 signaling / K. Seki, S. Sanada, A.Y. Kudinova et al. // Circ Heart Fail. – 2009. – Vol. 2. - №6. – P. 684-691.

178. Shenoy, A. Diabetes and covid-19: a global health challenge / A. Shenoy, M. Ismaily, M. Bajaj // BMJ Open Diabetes Res Care. – 2020. – Vol. 8. - №1.

179. Shi, S. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China / S. Shi, M. Qin, B. Shen et al. // JAMA Cardiol. – 2020. – Vol. 5. - №7. – P. 802-810.

180. Shi, S. Characteristics and clinical significance of myocardial injury in patients with severe coronavirus disease 2019 / S. Shi, M. Qin, Y. Cai et al. // Eur Heart J. – 2020. – Vol. 41. - №22. – P. 2070-2079.

181. Simonnet, A. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation / A. Simonnet, M. Chetboun, J. Poissy et al.; LICORN and the Lille COVID-19 and Obesity study group. // Obesity (Silver Spring). – 2020. – Vol. 28. - №7. – P. 1195-1199.

182. Singh, A.K. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations / A.K. Singh, R. Gupta, A. Ghosh, A. Misra // Obesity (Silver Spring). – 2020. – Vol. 14. - №4. – P. 303-310.

183. Singh, S.J. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: Measurement Properties of field walking tests in chronic respiratory disease / S.J. Singh, M.A. Puhan, V. Andrianopoulos et al. // *European Respiratory Journal*. – 2014. – Vol. 44. - №6. – P. 1447-1478.

184. Smeda, M. Endothelial barrier integrity in COVID-19-dependent hyperinflammation: does the protective facet of platelet function matter? / M. Smeda, S. Chlopicki // *Cardiovasc. Res.* – 2020. – Vol. 116. - №10. – P. e118-121.

185. Spiezia, L. COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure / L. Spiezia, A. Boscolo, F. Poletto et al. // *Thromb Haemost.* – 2020. – Vol. 120. - №6. – P. 998-1000.

186. Strassmann, A. Population-based reference values for the 1-min sit-to-stand test / A. Strassmann, C. Steurer-Stey, K.D. Lana et al. // *Int J Public Health*. – 2013. – Vol. 58. - №6. – P. 949-953.

187. Sumita, Y. Significance of left atrial overload by electrocardiogram in the assessment of left ventricular diastolic dysfunction / Y. Sumita, S. Nakatani, I. Murakami, M. Taniguchi // *J Echocardiogr.* – 2020. – Vol. 18.- №2. P. 105-112.

188. Suzuki, S. Long pentraxin PTX3 exacerbates pressure overload-induced left ventricular dysfunction / S. Suzuki, T. Shishido, A. Funayama et al. // *PLoS ONE*. – 2013. – Vol.8. - №1. – P.e53133.

189. Tang, N. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia / N. Tang, D. Li, X. Wang, Z. Sun // *J Thromb Haemost.* – 2020. – Vol.18. - №4. – P. 844-847.

190. Tavazzi, G. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock / G. Tavazzi, C. Pellegrini, M. Maurelli et al. // *Eur. J. Heart Fail.* – 2020. – Vol. 22. - №5. – P. 911–915.

191. The clinical characteristics of myocardial injury in severe and very severe patients with 2019 novel coronavirus disease / B. Zhou, J. She, Y. Wang, X. Ma // *J Infect.* – 2020. – Vol.81. - №1. – P. 147-178.

192. Thygesen, K. Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018) / K. Thygesen, J.S. Alpert, A.S. Jaffe et al. Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) // *J Am Coll Cardiol.* – 2018. – Vol. 72. - №18. – P. 2231-2264.

193. Tong, M. Elevated Serum Pentraxin-3 Levels is Positively Correlated to Disease Severity and Coagulopathy in COVID-19 Patients / M. Tong, Y. Xiong, C. Zhu et al. // *Mediterr J Hematol Infect Dis.* – 2021. – Vol.13. - №1. – P. e2021015.

194. Townsend, L. Persistent poor health after COVID-19 is not associated with respiratory complications or initial disease severity / L. Townsend, J. Dowds, K. O'Brien et al. // *Ann Am Thorac Soc.* – 2021. – Vol.18.- №6. – P. 997–1003.

195. Turner, A.J. ACE2: from vasopeptidase to SARS virus receptor / A.J. Turner, J.A. Hiscox, N.M. Hooper // *Trends Pharmacol.* – 2004. – Vol. 25. - №6. – P. 291–294.

196. Vabret, N. Immunology of COVID-19: Current State of the Science / N. Vabret, G.J. Britton, C. Gruber et al.; Sinai Immunology Review Project // *Immunity.* – 2020. – Vol. 52. - №6. – P. 910-941.

197. van der Hoek, L. Identification of a new human coronavirus / L. van der Hoek, K. Pyrc, M.F. Jebbink et al. // *Nat Med.* – 2004. – Vol. 10. - №4. – P.368-373.

198. Varga, Z. Endothelial Cell Infection and Endotheliitis in COVID-19 / Z. Varga, A.J. Flammer, P. Steiger et al. // *Lancet.* – 2020. – Vol. 2. - №395(10234). – P. 1417–1418.

199. Verity, R. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis / R. Verity, L.C. Okell, I. Dorigatti et al. // *Lancet Infect Dis.* – 2020. – Vol. 20. - №6. – P. 669–677.

200. Walker, H.K. Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations / H.K. Walker et al. // 3rd ed. Boston: Butterworths.– 1990.

201. Walls, A.C. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein / A.C. Walls, Y.J. Park, M.A. Tortorici et al. // *Cell*. – 2020. – Vol.181. - №2. – P. 281-292.

202. Wan, Y. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus / Y. Wan, J. Shang, R. Graham et al. // *J Virol*. – 2020. – Vol.94. - №7. – P. e00127-20.

203. Wang, D. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China / D. Wang, B. Hu, C. Hu et al. // *JAMA*. – 2020. – Vol.323. - №11. – P. 1061-1069.

204. Wang, L. Association between NT-proBNP Level and the Severity of COVID-19 Pneumonia / L. Wang, F. Chen, L. Bai et al. // *Cardiol Res Pract*. – 2021. – Vol.5537275.

205. Wang, L. Detection and genetic characterization of deltacoronavirus in pigs, Ohio, USA, 2014 / L. Wang, B. Byrum, Y. Zhang // *Emerg Infect Dis*. – 2014. – Vol.20. - №7. – P. 1227-1230.

206. Weinberg, E.O. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction / E.O. Weinberg, M. Shimpo, G.W. De Keulenaer et al. // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106.- №23. – P. 2961-2966.

207. Wibowo, A. Prognostic performance of troponin in COVID-19: A diagnostic meta-analysis and meta-regression / A. Wibowo, R. Pranata, M.R. Akbar et al. // *Int J Infect Dis*. – 2021. – Vol.105. – P. 312-318.

208. Wichmann, D. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study / D. Wichmann, J.P. Sperhake, M. Lütgehetmann et al. // *Ann Intern Med*. – 2020. – Vol.173. - №4. – P. 268-277.

209. Wisniewski HG, Vilcek J. Cytokine-induced gene expression at the crossroads of innate immunity, inflammation and fertility: TSG-6 and PTX3/TSG-14. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2004 Apr-Jun;15(2-3):129-46. doi: 10.1016/j.cytogfr.2004.01.005.

210. Wong, C.K. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome / C.K. Wong, C.W. Lam, A.K. Wu et al. // *Clin Exp Immunol.* – 2004. – Vol.136. - №1. – P. 95-103.

211. World Health Organization (WHO). Cardiovascular diseases [Internet]. Available from: https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases*tab=tab_1 [accessed on 24 April 2024].

212. World Health Organization (WHO). Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. Available from: <https://covid19.who.int/table> [accessed on 4 April 2024].

213. Wrona, M. New-Onset Diabetes Mellitus, Hypertension, Dyslipidaemia as Sequelae of COVID-19 Infection-Systematic Review / M. Wrona, D. Skrypnik // *Int J Environ Res Public Health.* – 2022. – Vol.19. - №20. – P. 13280.

214. Wu, Z. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention / Z. Wu, J.M. McGoogan // *JAMA.* – 2020. – Vol.323. - №13. – P. 1239–1242.

215. Xiong, T.Y. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications / T.Y. Xiong, S. Redwood, B. Prendergast et al. // *Eur. Heart J.* – 2020. – Vol.41. - №19. – P. 1798-1800.

216. Xu, P. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients / P. Xu, Q. Zhou, J. Xu // *Ann Hematol.* – 2020. – Vol.99. - №6. – P. 1205–1208.

217. Xu, Z. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome / Z. Xu, L. Shi, Y. Wang et al. // *Lancet Respir Med.* – 2020. – Vol.8. - №4. – P. 420-422.

218. Yamasaki, K. Determination of physiological plasma pentraxin 3 (PTX3) levels in healthy populations / K. Yamasaki, M. Kurimura, T. Kasai et al. // *Clin Chem Lab Med.* – 2009. – Vol.47. - №4. – P. 471-477.

219. Yancy, C.W. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / C.W. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt

et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2013. – Vol.62. - №16. – P. e147-239.

220. Yang, J. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan corona-virus (COVID-19) infection: A systematic review and meta-analysis / J. Yang, Y. Zheng, X. Gou et al. // *Int. J. Infect. Dis.* – 2020. – Vol.94. – P. 91-95.

221. Yao, X.H. A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies / X.H. Yao, T.Y. Li, Z.C. He et al. // *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. – 2020. – Vol.49. - №5. – P. 411-417.

222. Zagidullin, N. Combining novel biomarkers for risk stratification of 2-year cardiovascular mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction / N. Zagidullin, L.J. Motloch, D. Gareeva et al. // *J Clin Med*. – 2020. – Vol.9. - №2. – P. 550.

223. Zagidullin, N. Serum biomarkers hs-TNI and sST-2 predict long-term risk for cardiovascular events in discharged hospitalized COVID-19 survivors / N. Zagidullin, L. Fiedler, D. Gareeva et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2023. – Vol.81. - №8. – P. 2118.

224. Zeng, J.H. First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: a case report and insights / J.H. Zeng, Y.X. Liu, J. Yuan et al. // *Infection*. – 2020. – Vol.48. - №5. – P. 773–777.

225. Zeng, Z. Serum-soluble ST2 as a novel biomarker reflecting inflammatory status and illness severity in patients with COVID-19 / Z. Zeng, X.Y. Hong, Y. Li et al. // *Biomark Med*. – 2020. – Vol.14. - №17. – P. 1619-1629.

226. Zhang, H. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target / H. Zhang, J.M. Penninger, Y. Li et al. // *Intensive Care Med*. – 2020. – Vol.46. - №4. – P. 586-590.

227. Zhang, J.J. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China / J.J. Zhang, X. Dong, Y.Y. Cao et al. // *Allergy*. – 2020. – Vol.75. - №7. – P.1730-1741.

228. Zhang, L. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19 / L. Zhang, X. Yan, Q. Fan et al. // *J Thromb Haemost.* – 2020. – Vol.18. - №6. – P. 1324–1329.

229. Zhang, Q. Association of Soluble Suppression of Tumorigenicity with No- Reflow Phenomenon and Long-Term Prognosis in Patients with Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome after Percutaneous Coronary Intervention / Q. Zhang, M. Hu, S. Ma // *J Atheroscler Thromb.* – 2021. – Vol.28. - №12. – P.1289-1297.

230. Zhao, Y. A key mediator, PTX3, of IKK/IkappaB/NF-kappaB exacerbates human umbilical vein endothelial cell injury and dysfunction / Y. Zhao, G. Feng, Y. Wang et al. // *Int J Clin Exp Pathol.* – 2014. – Vol.7. - №11. – P.7699-7707.

231. Zheng, Y.Y. COVID-19 and the cardiovascular system / Y.Y. Zheng, Y.T. Ma, J.Y. Zhang, X. Xie // *Nat Rev Cardiol.* – 2020. – Vol.17. - №5. – P. 259-260.

232. Zhou, F. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, R. Du et al. // *Lancet.* – 2020. – Vol.395. - №10229. – P.1054–1062.

233. Zhu, N. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019 / N. Zhu, D. Zhang, W. Wang et al. // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol.382. - №8. – P.727-733.

234. Zigmond, A.S. The Hospital Anxiety and Depression Scale / A.S. Zigmond, R.P. Snaith // *Acta psychiatrica Scandinavica.* – 1983. – Vol.67. - №6. – P.361-370.