

Прогностическая роль традиционных (D-димера) и перспективных (пентраксина 3 и sST2) биомаркеров в развитии долгосрочных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов без значимых сердечно-сосудистых заболеваний, перенесших COVID-19

Канаева Т. В., Кароли Н. А.

ФГБОУ ВО "Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского" Минздрава России. Саратов, Россия

Цель. Определить потенциальную роль традиционных и перспективных биомаркеров в прогнозировании развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE — major adverse cardiovascular events) в отдаленном периоде после COVID-19 (COrona Vlrus Disease 2019).

Материал и методы. В день госпитализации 112 пациентам, проходившим стационарное лечение с подтвержденным диагнозом COVID-19, определялись уровни таких биомаркеров, как тропонин Т (вчТп Т) и тропонин I (вчТп I), определяемые высокочувствительным методом, N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-проBNP), D-димер, растворимый белок подавления онкогенности 2 (sST2) и пентраксин 3 (PT3). За пациентами, перенесшими COVID-19, наблюдали в течение медианного периода, составляющего 366 [365; 380] дней после выписки из COVID-стационара, оценивая наступление MACE (острого инфаркта миокарда, тромбоза легочной артерии, острого нарушения мозгового кровообращения, смерти от сердечно-сосудистых причин).

Результаты. За период годичного наблюдения конечные точки исследования (MACE) зарегистрированы у 14 (12,5%) пациентов. Из исследуемых сердечно-сосудистых биомаркеров в группах пациентов с MACE и без MACE различия выявлены как по уровню традиционных (вчТпТ, D-димер), так и перспективных биомаркеров (sST2, PT3). По уровням NT-проBNP и вчТп I группы достоверно не различались ($p > 0,05$). Согласно результатам многофакторного анализа, наиболее сильными предикторами развития MACE выступают значение индекса массы тела $> 29,5$ кг/м² (AUC — Area Under The ROC Curve, площадь под ROC-кривой) 0,672, чувствительность 45%, специфичность 23,9%, $p = 0,001$), уровни PT3 $> 3,1$ нг/мл (AUC 0,885, чувствительность 94,0%, специфичность 82,1%, $p = 0,001$),

sST2 > 36 нг/мл (чувствительность 92,9%, специфичность 33%, $p = 0,001$), D-димера $> 0,4$ мкг/мл (AUC 0,787, чувствительность 93%, специфичность 72,4%, $p = 0,049$). Математическая модель, основанная на концентрации биомаркеров PT3, sST2 и D-димера, прогнозирует развитие MACE в течение 1 года после перенесенной COVID-19 с чувствительностью 92,9%, специфичностью 61% и предсказательной точностью 90,5% ($p < 0,001$).

Заключение. Определение концентрации таких биомаркеров, как D-димер, sST2, PT3, может использоваться для прогнозирования развития отдаленных MACE у пациентов, перенесших COVID-19.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые биомаркеры, sST2, пентраксин 3, D-димер, неблагоприятные сердечно-сосудистые события, COVID-19.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 31/01-2025

Рецензия получена 25/02-2025

Принята к публикации 18/03-2025



Для цитирования: Канаева Т. В., Кароли Н. А. Прогностическая роль традиционных (D-димера) и перспективных (пентраксина 3 и sST2) биомаркеров в развитии долгосрочных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов без значимых сердечно-сосудистых заболеваний, перенесших COVID-19. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025;24(4):4345. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4345. EDN CVXRKH

Conventional (D-dimer) and potential (pentraxin 3 and sST2) biomarkers in long-term prognosis of adverse cardiovascular events in COVID-19 survivors without significant cardiovascular diseases

Kanaeva T. V., Karoli N. A.

Razumovsky Saratov State Medical University. Saratov, Russia

Aim. To determine the potential role of conventional and potential biomarkers in predicting major adverse cardiovascular events (MACE) in the long-term period after coronavirus disease 2019 (COVID-19).

Material and methods. On the day of hospitalization, 112 inpatients with a confirmed diagnosis of COVID-19 were assessed for biomarkers such as high-sensitivity troponin T (hsTnT) and troponin I (hsTnI),

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: tatyankanaeva7795@gmail.com

[Канаева Т. В. — ассистент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-9451-9318, Кароли Н. А. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-7464-826X].

N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), D-dimer, soluble tumorigenicity suppression protein (sST2) and pentraxin 3 (PTX3). COVID-19 survivors were followed for a median period of 366 [365; 380] days after discharge from the COVID hospital, assessing the incidence of MACE (myocardial infarction, pulmonary embolism, cerebrovascular accident, cardiovascular death).

Results. During the one-year follow-up period, the study endpoints (MACE) were registered in 14 (12,5%) patients. Of the cardiovascular biomarkers studied, differences were found in the levels of both conventional (hsTnT, D-dimer) and potential biomarkers (sST2, PT3) in the groups of patients with and without MACE. Groups did not differ significantly in NT-proBNP and hsTnI levels ($p>0,05$). According to multivariate analysis, the strongest predictors of MACE development are body mass index $>29,5$ kg/m² (Area Under The ROC Curve (AUC) 0,672, sensitivity 45%, specificity 23,9%, $p=0,001$), PTX3 $>3,1$ ng/ml (AUC 0,885, sensitivity 94,0%, specificity 82,1%, $p=0,001$), sST2 >36 ng/ml (sensitivity 92,9%, specificity 33%, $p=0,001$), D-dimer $>0,4$ µg/ml (AUC 0,787, sensitivity 93%, specificity 72,4%, $p=0,049$). A mathematical model based on the concentration of PTX3, sST2 and D-dimer biomarkers predicts MACE within 1 year after COVID-19 with a sensitivity of 92,9%, specificity of 61% and predictive accuracy of 90,5% ($p<0,001$).

Conclusion. Determination of the concentration of biomarkers such as D-dimer, sST2, PT3 can be used to predict long-term MACE in patients after COVID-19.

Keywords: cardiovascular biomarkers, sST2, pentraxin 3, D-dimer, adverse cardiovascular events, COVID-19.

Relationships and Activities: none.

Kanaeva T.V.* ORCID: 0000-0002-9451-9318, Karoli N.A. ORCID: 0000-0002-7464-826X.

*Corresponding author: tatyankanaeva7795@gmail.com

Received: 31/01-2025

Revision Received: 25/02-2025

Accepted: 18/03-2025

For citation: Kanaeva T. V., Karoli N. A. Conventional (D-dimer) and potential (pentraxin 3 and sST2) biomarkers in long-term prognosis of adverse cardiovascular events in COVID-19 survivors without significant cardiovascular diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(4):4345. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4345. EDN CVXRKH

вчТn I — тропонин I, определенный высокочувствительным методом, вчТn T — тропонин T, определенный высокочувствительным методом, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ИФА — иммуноферментный анализ, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, ОАК — общий анализ крови, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ИМТ — индекс массы тела, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистая система, СРБ — С-реактивный белок, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ХС — холестерин, AUC — Area Under The ROC Curve (площадь под ROC-кривой), COVID-19 — COroNa Virus Disease 2019 (новая коронавирусная инфекция), HR — hazard ratio (отношение рисков), NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, OR — odds ratio (отношение шансов), PT3 — pentraxin 3 (пентраксин 3), ROC — receiver operating characteristic, SARS-CoV-2 — Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2, SpO₂ — сатурация крови кислородом при дыхании атмосферным воздухом, sST2 — soluble suppressor of tumorigenicity 2 (растворимый белок подавления онкогенности 2), MACE — major adverse cardiovascular events (неблагоприятные сердечно-сосудистые события).

Введение

Проблема своевременной диагностики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) остается одной из ключевых тем в мировом здравоохранении на протяжении последних десятилетий. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, ССЗ продолжают быть ведущей причиной инвалидизации и высокой смертности населения на глобальном уровне¹. Наблюдения отечественных и зарубежных авторов указывают на рост числа ССЗ как во время, так и после завершения пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19 — COroNa Virus Disease 2019) [1]. Повреждение сердечно-сосудистой системы (ССС) обусловлено тропностью возбудителя COVID-19 к рецепторам ангиотензин-превращающего фермента 2 типа [2, 3], экспрессирующихся на поверхности эндотелиальных клеток и кардиомиоцитов, что делает ССС одной из главных мишеней для вируса SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) [4, 5].

Во время госпитализации по поводу COVID-19 были зафиксированы переменные сердечно-сосудистые и тромбоэмболические осложнения (острое повреждение миокарда, кардиогенный шок, миокардит, перикардит, различные нарушения ритма и проводимости, артериальные и венозные тромбоэмболические нарушения [6].

Следует отметить, что неблагоприятные сердечно-сосудистые события (MACE — major adverse cardiovascular events) встречались не только во время острого периода, но и выявлялись после клинического выздоровления от COVID-19 [1]. Поэтому с начала пандемии COVID-19 исследователи находились в поиске показателей альтерации ССС, которые позволят спрогнозировать долгосрочные негативные влияния COVID-19 на сердце и сосуды [7]. Такими показателями могут являться традиционные, определяемые высокочувствительным методом: тропонин T (вчТn T) и тропонин I (вчТn I), N-концевой промозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP), D-димер, и перспективные сывороточные биомаркеры — растворимый белок подавления онкогенности (soluble suppression of tumorigenicity 2, sST2) и пентраксин 3 (pentraxin 3, PT3) [8-13].

Однако для большинства этих параметров референсные границы, которые могут использоваться для стратификации сердечно-сосудистого риска пациентов, перенесших COVID-19, не установлены. Данный факт подчеркивает необходимость проведения дополнительных исследований для определения оптимальных пороговых значений биомаркеров, что позволит улучшить диагностику и прогнозирование долгосрочных сердечно-сосудистых осложнений у группы пациентов, переболевших COVID-19.

Цель исследования — определить потенциальную роль традиционных и перспективных биомаркеров в прогнозировании развития MACE

¹ https://www.who.int/ru/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- После завершения пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 (COroNa VIrus Disease 2019) наблюдается рост числа сердечно-сосудистых заболеваний и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE — major adverse cardiovascular events) у пациентов, перенесших COVID-19.
- Одним из способов диагностики альтерации сердечно-сосудистой системы у пациентов с COVID-19 является определение уровня сывороточных биомаркеров — высокочувствительного тропонина T и высокочувствительного тропонина I, N-концевого промозгового натрийуретического пептида, D-димера, растворимого белка подавления онкогенности 2 (sST2) и пентраксина 3 (PTX3).

Что добавляют результаты исследования?

- Пациенты, госпитализированные с COVID-19 и не имевшие документированных сердечно-сосудистых заболеваний, относятся к группе повышенного риска развития MACE в течение первого года после выписки.
- Для определения вероятности наступления отдаленных MACE целесообразно определять концентрации PTX3, sST2 и D-димера.
- Определенные пороговые значения кардиоспецифичных биомаркеров PTX3, sST2 и D-димера могут использоваться для стратификации долгосрочного сердечно-сосудистого риска у пациентов, перенесших COVID-19.

Key messages

What is already known about the subject?

- Since the end of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic, the incidence of cardiovascular disease and major adverse cardiovascular events (MACE) has increased in patients COVID-19 survivors.
- One of the ways to diagnose cardiovascular alterations in patients with COVID-19 is to assess the following serum biomarkers: high-sensitivity troponin T and high-sensitivity troponin I, N-terminal pro-brain natriuretic peptide, D-dimer, soluble tumorigenicity suppression protein (sST2) and pentraxin 3 (PTX3).

What might this study add?

- Patients hospitalized with COVID-19 and without documented cardiovascular disease are at increased risk of MACE during the first year after discharge.
- To determine the probability of long-term MACE, the concentrations of PTX3, sST2 and D-dimer should be assessed.
- Defined cut-off values of cardiac biomarkers PTX3, sST2 and D-dimer may be used to stratify long-term cardiovascular risk in patients after COVID-19.

в отдаленном периоде у пациентов, перенесших COVID-19.

Материал и методы

В проспективное одноцентровое исследование включено 112 пациентов, проходивших стационарное лечение с подтвержденным диагнозом COVID-19 в период с сентября 2021 по февраль 2022гг. Критерии, согласно которым пациенты включались или не включались в исследование, представлены в таблице 1.

Проведенное исследование соответствует всем стандартам, установленным Хельсинкской декларацией, и принципам надлежащей клинической практики, одобрено Комитетом по этике ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России.

Процедура обследования пациентов, принявших участие в исследовании, включала сбор жалоб, регистрацию артериального давления, частоты сердечных сокращений, сатурации крови кислородом при дыхании атмосферным воздухом (SpO₂), основных антропометрических данных. В день госпитализации выполнялись общий анализ крови (ОАК) с лейкоцитарной формулой и развернутый биохимический анализ крови, электро-

кардиография и компьютерная томография органов грудной клетки, а также определялись уровни сывороточных биомаркеров (sST2, PTX3, NT-proBNP, вчTn T и вчTn I, D-димер).

Процедура взятия венозной крови была стандартной. Центрифугирование и отделение сыворотки от форменных элементов крови проводилось в первые 2 ч после забора с последующей заморозкой полученных образцов при температуре -20 °С и хранении в течение 4 нед. Для выполнения ОАК использовался гематологический анализатор "МЕК 6510К" и набор реагентов МЕК-641I, МЕК-310W, МЕК-710WI, МЕК-510WI (количество лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов определяли импедансным методом, уровень гемоглобина — фотометрическим методом). Для выполнения биохимического анализа крови использовался автоматический биохимический анализатор Super Z и набор реагентов Randox (показатели определяли кинетическим и фотометрическим методами). Для выполнения коагулограммы использовался коагулометр "Минилаб 701" с набором реагентов "Ренам" с содержанием каолина (с проведением клоттинговых тестов). Концентрацию D-димера определяли с помощью анализатора Immulite 2000 иммунохемилюминесцент-

Критерии включения и невключения пациентов в исследование

| Критерии включения: | Критерии невключения: |
|--|--|
| — письменное информированное согласие | — отказ от участия в исследовании |
| — положительный ПЦР-тест на выявление РНК SARS-CoV-2 | — имеющиеся в анамнезе ССЗ, за исключением АГ 1 ст. |
| — поражение легких при поступлении 1-4 ст. | — развитие сердечно-сосудистых событий за период госпитализации |
| — возраст от 40 до 70 лет | — сахарный диабет 1 и 2 типа |
| | — острое почечное повреждение |
| | — хроническая болезнь почек со снижением СКФ _{СКД-EP1} <15 мл/мин/1,73 м ² |
| | — онкологический анамнез |
| | — беременность/ранний послеродовой период |

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ПЦР — полимеразная цепная реакция, РНК — рибонуклеиновая кислота, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СКФ — скорость клубочковой инфильтрации, SARS-CoV-2 — Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2.

ным методом. Для определения концентрации sST2 использовался коммерческий набор Presage® sST2 Assay, предназначенный для количественного определения sST2 методом иммуноферментного анализа (ИФА). Аналитическая чувствительность метода — 0,1 нг/мл. Концентрацию PT3 в сыворотке крови определяли с помощью коммерческого набора RayBio® Human PT3 ELISA Kit методом ИФА при аналитической чувствительности 0,12 нг/мл. Согласно инструкциям, прилагаемым к наборам, пороговое значение для sST2 принято за 35 нг/мл, для PT3 — за 2 нг/мл. Уровень NT-proBNP определяли методом ИФА с помощью наборов Biomedica (Австрия). Пороговым принято значение NT-proBNP ≤125 пг/мл. Уровень vTn I определяли с использованием набора Abbott ARCHITECT STAT High Sensitive Troponin-I (Abbott, США) методом иммунохроматографии. Уровень vTn T диагностировался с использованием теста Elecsys (Roche Diagnostics, Германия).

В стационаре пациенты получали стандартную медикаментозную терапию в соответствии с действующими "Временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции"².

За пациентами, перенесшими COVID-19, наблюдали в течение медианного периода, составляющего 366 [365; 380] сут. после выписки из COVID-стационара. За это время оценивалось наступление первичной комбинированной конечной точки (МАСЕ) — острого инфаркта миокарда (ИМ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), наступления смерти от сердечно-сосудистых причин. Развившиеся у больных МАСЕ регистрировались либо при непосредственном опросе наблюдаемых на визите в медицинскую организацию, 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).

² Авдеев С. Н., Адамян Л. В., Алексеева Е. И. и др. Временные методические рекомендации "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)". Версия 16 (18.08.2022). М.; 2022. 249 с. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachs/000/060/193/original/BMP_COVID-19_V16.pdf. (7 января 2025).

Статистический анализ. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программ Statistica 8 (StatSoft Inc., США) и StatTech v. 4.6.3 (ООО "Статтех", Россия). Проверка распределения признака на соответствие с нормальным законом проводилась с помощью критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Для описания признаков с распределением, отличным от нормального, указывали медиану и интерквартильный размах (Me [Q25; Q375]). Различия между группами анализировали непараметрическими методами с использованием U-критерия Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса. Для определения прогностических маркеров наступления конечной точки (МАСЕ) применялся многофакторный логистический регрессионный анализ с пошаговым включением переменных с помощью процедуры Forward. В модель включались переменные при значении $p < 0,05$. Для определения точек отсечения (пороговых значений) для количественных признаков (в т.ч. биомаркеров), их чувствительности и специфичности, проводили ROC-анализ (ROC — receiver operating characteristic) и рассчитывали площадь под ROC-кривой (AUC). Статистически значимые различия рассматривались при $p < 0,05$.

Результаты

За период одногодичного наблюдения наступление МАСЕ зарегистрировано у 14 (12,5%) пациентов. Анализ структуры МАСЕ показал, что с наибольшей частотой (42,9% от всех МАСЕ) острые сердечно-сосудистые катастрофы развивались в течение первых 3 мес. после выписки из стационара — у 5 (35,7%) пациентов развился ИМ, в 1 случае — ТЭЛА (7,1%). В промежутке 3-6 мес. зафиксировано ещё 6 (42,9%) случаев МАСЕ, в т.ч. — у 3 (21,4%) больных зарегистрирован ИМ, у 2 наблюдаемых — ОНМК (14,3%), в 1 случае — ТЭЛА (7,1%). В течение 6-12 мес. отмечен ещё 1 случай ТЭЛА (7,1%) и ОНМК (7,1%).

На основании случившегося или не случившегося МАСЕ было сформировано 2 группы пациентов — группа 0 (без случившегося МАСЕ при долгосрочном наблюдении) и группа 1 (со случившимся МАСЕ при долгосрочном наблюдении).

Таблица 2

Клинические характеристики пациентов с МАСЕ и без МАСЕ на момент госпитализации

| Показатель | Пациенты без МАСЕ, n=98 (87,5%) | Пациенты с МАСЕ, n=14 (12,5%) | p |
|--|------------------------------------|----------------------------------|-------|
| Возраст, лет, Ме [Q25; Q75] | 58 [49; 64] | 57 [46; 63] | 0,933 |
| Пол: | | | |
| Мужской, n (%) | 42 (43) | 6 (43) | 0,563 |
| Женский, n (%) | 56 (57) | 8 (57) | 0,563 |
| ИМТ, кг/м ² , Ме [Q25; Q75] | 24,8 [22,9; 29,1] | 28,9 [25,1; 36,2] | 0,018 |
| Курение, n (%) | 16 (16,3) | 8 (57,1) | 0,005 |
| SCORE2, %, Ме [Q25; Q75] | 10 [5; 15] | 14 [12; 21] | 0,010 |
| АГ до госпитализации: | | | |
| Нет, n (%) | 85 (86,7) | 8 (57,1) | 0,018 |
| 1 ст., n (%) | 13 (13,3) | 6 (42,9) | 0,030 |
| Длительность COVID-19 до госпитализации, дни, Ме [Q25; Q75] | 7 [5; 9] | 8 [7; 10] | 0,030 |
| SpO ₂ , %, Ме [Q25; Q75] | 96 [94; 97] | 96 [88; 96] | 0,077 |
| Длительность госпитализации, дни, Ме [Q25; Q75] | 10 [8; 14] | 14 [10; 20] | 0,005 |
| Течение COVID-19: | | | |
| Среднетяжелое, n (%) | 70 (71,4) | 7 (50) | 0,105 |
| Тяжелое, n (%) | 28 (28,6) | 7 (50) | 0,216 |
| 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 |

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ИМТ — индекс массы тела, КТ — компьютерная томография, макс — максимальный объем поражения легочной ткани по данным КТ органов грудной клетки за время стационарного лечения, Ме [Q25; Q75] — медиана [интерквартильный размах], COVID-19 — COroNa VIrus Disease 2019, SCORE2 — Systematic Coronary Risk Evaluation2 (обновленная шкала "Систематическая оценка коронарного риска"), SpO₂ — сатурация крови кислородом при дыхании атмосферным воздухом, МАСЕ — major adverse cardiovascular events (неблагоприятные сердечно-сосудистые события).

При сравнении клинических характеристик пациентов в группах с развитием МАСЕ и без развития МАСЕ было выявлено, что больные сопоставимы по полу, возрасту, исходной SpO₂, тяжести COVID-19, объему поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (таблица 2).

Пациенты группы 1 имели больший индекс массы тела (ИМТ) (p=0,018), более высокий риск сердечно-сосудистых событий по шкале SCORE2 (Systematic Coronary Risk Evaluation2, обновленная шкала "Систематическая оценка коронарного риска") (p=0,010), чаще имели анамнез курения (p=0,005) и высокую интенсивность курения, 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 больных с МАСЕ чаще диагностировалась сопутствующая артериальная гипертензия (p=0,020) (таблица 2).

Группы пациентов не различались по основным лабораторным параметрам, за исключением более высоких показателей сегментоядерных нейтрофилов, скорости оседания эритроцитов, аспаратаминотрансферазы, общего холестерина (ХС) и ХС, не входящего в состав липопротеинов высокой плот-

ности, интерлейкина-6, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и более низкого содержания витамина D у больных с развившимися МАСЕ (таблица 3).

Из исследуемых биомаркеров в группах пациентов с МАСЕ и без МАСЕ различия выявлены как по уровню традиционных (вЧтп Т, D-димер), так и "новых" биомаркеров (sST2, РТЗ) (таблица 4). По уровням NT-proBNP и вЧтп I достоверных различий между группами не было (p>0,05).

На момент госпитализации у 51 (45,5%) больного отмечалось повышение уровня sST2 >35 нг/мл. У больных со значением sST2 >35 нг/мл чаще выявлялась избыточная масса тела и ожирение 1 ст. (p<0,05), отмечались большие значения воспалительных показателей (ЛДГ), маркеров поражения сердечно-сосудистой системы (вЧтп Т, РТЗ) и аспаратаминотрансферазы (таблица 5).

У 108 (96,4%) госпитализированных концентрация РТЗ была >2 нг/мл. Эти больные были достоверно старше, имели более высокий ИМТ, у них отмечалась более выраженная воспалительная реакция, о чем свидетельствует высокий уровень С-реактивного белка (СРБ) и ЛДГ, и высокий риск тромбообразования, на что указывает более высокая концентрация D-димера при поступлении в стационар (таблица 6).

Таблица 3

Лабораторные параметры пациентов с МАСЕ и без МАСЕ на момент госпитализации

| Показатель, Ме [Q25; Q75] | Пациенты без МАСЕ, n=98 | Пациенты с МАСЕ, n=14 | p |
|---------------------------------|-------------------------|-----------------------|-------|
| Лейкоциты, $\times 10^9$ /л | 6,4 [4,4; 8,7] | 8,4 [5,8; 9,4] | 0,211 |
| Нейтрофилы (п), % | 1 [1; 2] | 1 [1; 2] | 0,877 |
| Нейтрофилы (с), % | 74 [66; 80] | 79 [73; 86] | 0,035 |
| Лимфоциты, % | 19 [13; 27] | 14 [9; 22] | 0,063 |
| Моноциты, % | 5 [3; 7] | 4 [3; 5] | 0,074 |
| Тромбоциты, $\times 10^9$ /л | 195 [151; 264] | 202 [118; 256] | 0,688 |
| Гемоглобин, г/л | 139 [130; 150] | 137 [128; 151] | 0,877 |
| Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л | 4,6 [4,3; 4,9] | 4,3 [4,0; 4,7] | 0,061 |
| СОЭ, мм/ч | 26 [18; 33] | 35 [32; 39] | 0,030 |
| СРБ исх., мг/л | 39,2 [17; 99] | 72 [51; 128] | 0,078 |
| Креатинин, мкмоль/л | 84 [71; 98] | 85,5 [64; 124] | 0,989 |
| СКФ, мл/мин/м ² | 77 [60; 95] | 74 [57; 93] | 0,891 |
| АлТ, ед/л | 34 [26; 55] | 48 [35; 68] | 0,057 |
| АсТ, ед/л | 33,5 [25; 52] | 52 [42; 66] | 0,013 |
| Ферритин исх., нг/мл | 288 [156; 601] | 448 [250; 898] | 0,130 |
| Общий ХС, ммоль/л | 4,1 [3,5; 4,8] | 5,2 [4,2; 5,8] | 0,014 |
| ХС неЛВП, ммоль/л | 3,3 [2,7; 4,0] | 4,2 [3,5; 5,0] | 0,012 |
| Глюкоза исх., ммоль/л | 5,9 [5,4; 7,3] | 6,7 [5,7; 9,3] | 0,162 |
| Общий белок, г/л | 74 [71; 75] | 72 [70; 76] | 0,314 |
| Альбумины, г/л | 44 [41; 47] | 45 [37; 47] | 0,734 |
| Фибриноген, г/л | 2,7 [2,3; 3,3] | 3,0 [2,5; 4,3] | 0,124 |
| МНО | 1 [0,9; 1,1] | 1 [0,9; 1,0] | 0,669 |
| Протромбиновое время, сек | 11,2 [10,5; 12,4] | 11,2 [10,6; 11,9] | 0,688 |
| ПТИ, % | 98,3 [83,8; 114,5] | 102,9 [93; 112,3] | 0,478 |
| АЧТВ, сек | 24,5 [22,8; 26,2] | 24,1 [22,4; 26,3] | 0,549 |
| Витамин D, 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] | 0,001 |

Примечание: АлТ — аланинаминотрансфераза, АсТ — аспаратаминотрансфераза, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, МНО — международное нормализованное отношение, нейтрофилы (п) — нейтрофилы палочкоядерные, нейтрофилы (с) — нейтрофилы сегментоядерные, ПТИ — протромбиновый индекс, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, ХС — холестерин, ХС неЛВП — ХС, не входящий в состав ЛВП, МАСЕ — major adverse cardiovascular events (неблагоприятные сердечно-сосудистые события), Ме [Q25; Q75] — медиана [интерквартильный размах].

Таблица 4

Уровни биомаркеров у пациентов с МАСЕ и без МАСЕ на момент госпитализации (Ме [Q25; Q75]) или n (%)

| Показатель | Пациенты без МАСЕ, n=98 (87,5%) | Пациенты с МАСЕ, n=14 (12,5%) | p |
|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|-------|
| вчТп Т, нг/мл, Ме [Q25; Q75] | 3 [2; 5] | 6 [4; 6] | 0,003 |
| вчТп I, нг/мл, Ме [Q25; Q75] | 6 [4; 8] | 7 [5; 12] | 0,150 |
| sST2, нг/мл, Ме [Q25; Q75] | 33,3 [28,5; 38] | 64 [55; 84,3] | 0,001 |
| sST2 >35 нг/мл, n (%) | 10 (10,2) | 10 (71,4) | 0,001 |
| NT-проBNP, пг/мл, Ме [Q25; Q75] | 7,3 [4,3; 13,2] | 5,0 [3,2; 7,4] | 0,106 |
| РТЗ, нг/мл, Ме [Q25; Q75] | 5,0 [3,5; 6,7] | 16,1 [10,7; 29,3] | 0,001 |
| РТЗ >2 нг/мл, n (%) | 4 (4,1) | 5 (35,7) | 0,001 |
| D-димер, мкг/мл, Ме [Q25; Q75] | 0,56 [0,38; 0,92] | 1,2 [0,8; 1,9] | 0,001 |

Примечание: вчТп I — тропонин I, определенный высокочувствительным методом, вчТп Т — тропонин Т, определенный высокочувствительным методом, sST2 — растворимый белок подавления онкогенности 2, РТЗ — пентраксин 3, NT-проBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, МАСЕ — major adverse cardiovascular events (неблагоприятные сердечно-сосудистые события), Ме [Q25; Q75] — медиана [интерквартильный размах].

Таблица 5

Клинико-лабораторные показатели пациентов в зависимости от уровня биомаркера sST2

| Показатель | Пациенты с sST2 >35 нг/мл, n=51 | Пациенты с sST2 ≤35 нг/мл, n=61 | p |
|--|---------------------------------|---------------------------------|-------|
| Избыточная масса тела, n (%) | 16 (31,4) | 14 (22,9) | 0,035 |
| Экзогенно-конституциональное ожирение: | | | |
| 1 ст., n (%) | 4 (7,8) | 3 (4,9) | 0,044 |
| 2 ст., n (%) | 2 (3,9) | 2 (3,3) | 0,085 |
| ЛДГ, ед/л, Ме [Q25; Q75] | 180 [170; 205] | 175 [170; 180] | 0,020 |
| АсТ, ед/л, Ме [Q25; Q75] | 45 [30; 66] | 32 [25; 50] | 0,022 |
| вчТн Т, нг/мл, Ме [Q25; Q75] | 4 [3; 6] | 3 [2; 5] | 0,044 |
| РТ3, нг/мл, Ме [Q25; Q75] | 5,8 [3,8; 14,7] | 5,6 [3,5; 7,2] | 0,047 |

Примечание: sST2 — растворимый белок подавления онкогенности 2, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, АсТ — аспаратаминотрансфераза, вчТн Т — тропонин Т, определенный высокочувствительным методом, РТ3 — пентраксин 3, МАСЕ — major adverse cardiovascular events (неблагоприятные сердечно-сосудистые события), Ме [Q25; Q75] — медиана [интерквартильный размах].

Таблица 6

Клинико-лабораторные показатели пациентов в зависимости от уровня биомаркера РТ3

| Показатель, Ме [Q25; Q75] | Пациенты с РТ3 >2 нг/мл, n=108 | Пациенты с РТ3 ≤2 нг/мл, n=4 | p |
|---|--------------------------------|------------------------------|-------|
| Возраст, лет | 59 [50; 64] | 45,5 [43,5; 51,5] | 0,001 |
| 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 |
| СРБ, мг/л | 56 [23; 103] | 16 [7; 29] | 0,001 |
| ЛДГ, ед/л | 175 [170; 190] | 170 [165; 172] | 0,040 |
| АсТ, ед/л | 45 [30; 66] | 32 [25; 50] | 0,022 |
| D-димер, мкг/мл | 0,6 [0,4; 1,0] | 0,3 [0,2; 0,5] | 0,020 |

Примечание: АсТ — аспаратаминотрансфераза, ИМТ — индекс массы тела, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, СРБ — С-реактивный белок, Ме [Q25; Q75] — медиана [интерквартильный размах], РТ3 — пентраксин 3.

Таблица 7

Результаты многофакторного регрессионного анализа в отношении шанса наступления МАСЕ

| Факторы | OR | 95% ДИ | p |
|------------------------|-------|-------------|-------|
| ИМТ, кг/м ² | 1,162 | 1,017-1,327 | 0,025 |
| sST2 >36 нг/мл | 1,241 | 1,060-1,452 | 0,001 |
| РТ3 >3,1 нг/мл | 1,163 | 1,003-1,555 | 0,001 |
| D-димер >0,4 мкг/мл | 1,409 | 1,400-4,053 | 0,049 |

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, OR — odds ratio (отношение шансов), РТ3 — пентраксин 3, sST2 — растворимый белок подавления онкогенности 2, МАСЕ — major adverse cardiovascular events (неблагоприятные сердечно-сосудистые события).

С целью оценки прогностической ценности клинических и лабораторных характеристик в возникновении МАСЕ у пациентов, перенесших COVID-19, использовался метод логистической регрессии. В модели логистического регрессионного анализа в качестве зависимой переменной выступал факт наступления МАСЕ. В качестве независимой переменной включались клинико-лабораторные параметры и устанавливалось влияние отдельных факторов и их сочетания на развитие отсроченных МАСЕ у пациентов, перенесших COVID-19.

Результаты многофакторного анализа с наиболее сильными достоверными предикторами наступления МАСЕ приведены в таблице 7.

Оптимальные пороговые значения для количественных факторов определены в процессе ROC-анализа (таблица 8).

Значение ИМТ >29,5 кг/м², уровни РТ3 >3,1 нг/мл, sST2 >36 нг/мл, D-димера >0,4 мкг/мл и общего ХС >3,3 ммоль/л можно рассматривать в качестве предикторов развития МАСЕ в течение 1 года после перенесенной COVID-19 (таблицы 7 и 8).

Пороговое значение (точка cut-off) для концентрации РТ3 >3,1 нг/мл описывает 88,5% случаев МАСЕ с чувствительностью 94,0% и специфичностью 82,1% (p=0,001). AUC=0,885 указывает на очень хорошее качество прогностической модели. Точка cut-off для концентрации sST2 >36 нг/мл опи-

ROC-анализ для определения пороговых значений количественных предикторов

| Фактор | Пороговое значение | Sen, % | Sp, % | AUC | p |
|------------------------|--------------------|--------|-------|-------|-------|
| ИМТ, кг/м ² | 29,5 | 45 | 23,9 | 0,672 | 0,001 |
| sST2, нг/мл | 36 | 92,9 | 33 | 0,949 | 0,001 |
| PT3, нг/мл | 3,1 | 94,0 | 82,1 | 0,885 | 0,001 |
| D-димер, мкг/мл | 0,4 | 93,0 | 72,4 | 0,787 | 0,049 |

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, AUC — Area Under The ROC Curve (площадь под ROC-кривой), PT3 — пентраксин 3, Sen — чувствительность, Sp — специфичность, sST2 — растворимый белок подавления онкогенности 2.

сывает 94,9% случаев MACE с чувствительностью 92,9%, специфичностью 33%, $p=0,001$. AUC, равная 0,929, указывает на отличное качество прогностической модели. Пороговое значение для концентрации D-димера $>0,4$ мкг/мл описывает 78,7% случаев MACE с чувствительностью 93,0% и специфичностью 72,4% ($p=0,049$). AUC=0,787 свидетельствует о хорошем качестве прогностической модели.

На основании полученных данных нами разработана прогностическая модель для определения вероятности развития MACE в течение 1 года после выписки в зависимости от концентрации PT3, sST2 и D-димера, определенных в день госпитализации. Построенная логистическая модель описывается уравнением:

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

где P — вероятность наступления MACE, $z = -8,389 + 0,210 \times [\text{концентрация D-димера}] \text{ мкг/мл} + 0,222 \times [\text{концентрация sST2}] \text{ нг/мл} + 0,225 \times [\text{концентрация PT3}] \text{ нг/мл}$.

Полученная регрессионная модель оказалась статистически значимой (чувствительность и специфичность модели составили 85,7 и 99,0%, соответственно, $p<0,001$). Добавление в математическое уравнение в качестве переменной значения ИМТ не повышало прогностическую точность уравнения. С прогностической точностью в 90,5% данную модель можно использовать для прогнозирования развития отсроченных MACE у пациентов, перенесших COVID-19.

Обсуждение

С начала пандемии новой коронавирусной инфекции сообщалось о случаях острого повреждения ССС у госпитализированных пациентов с тяжелым течением COVID-19 [11, 12]. Среди множества осложнений, связанных с инфицированием COVID-19, одними из наиболее распространенных и прогностически неблагоприятных являются сердечно-сосудистые нарушения, которые у ряда пациентов приводили к летальному исходу [11, 14]. Во время стационарного лечения острой COVID-19 регистрировались переменные сердечно-сосудистые осложнения, включающие острый ИМ, ОНМК, тромбоэмболии, аритмии [13, 15].

Выявление сердечно-сосудистых событий наблюдалось и после клинического выздоровления пациентов. По завершению пандемии COVID-19 стало очевидным, что у определенной доли больных продолжают персистировать или появляться новые симптомы, объединенные термином "пост-COVID-19 синдром" (post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection, PASC). PASC-синдром включает переменную клиническую симптоматику, связанную с патофизиологией и повреждением вирусом SARS-CoV-2 множества органов и систем организма [7]. Анализ частоты впервые выявленных заболеваний в течение 12 мес. после госпитализации по причине COVID-19 показал, что у 18,0% пациентов регистрируется ≥ 1 впервые выявленного заболевания. В структуре впервые диагностированных ССЗ преобладали артериальная гипертензия (24,63%) и ишемическая болезнь сердца (8,11%) [1]. Поэтому важным аспектом наблюдения за пациентами, переболевшими COVID-19, является своевременная диагностика и возможность прогнозирования ранних и поздних MACE.

Повреждение ССС у больных, переболевших COVID-19, может быть обусловлено тропностью SARS-CoV-2 к рецепторам ангиотензинпревращающего фермента 2 типа, представленных в большом количестве в сердце и сосудах [16]. Помимо прямого негативного влияния, связанного с инвазией вируса в кардиомиоцит и приводящего к острому повреждению миокарда, у пациентов, перенесших COVID-19, может развиваться длительное цитокин-опосредованное воспаление ССС [17], а также активироваться процессы тромбообразования и гиперкоагуляции, повышающие риск тромбоэмболических осложнений [18]. По мнению ряда исследователей, повышенный уровень цитокинов может сохраняться после клинического выздоровления от COVID-19 и способствовать альтерации миокарда и эндотелия [19]. Активация системного воспаления на фоне 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. 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, а определение концентрации острофазовых белков может отражать степень повреждения ССС [11, 17]. В настоящем исследовании у пациентов с MACE по сравнению с пациентами без MACE были выявлены достоверно более высокие значения интерлейкина-6 на момент госпитализации (15,9 [7,8; 58,5] vs 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.

С первых дней распространения COVID-19 ученые по всему миру активно искали дополнительные параметры, способные прогнозировать развитие осложнений COVID-19 как в острой фазе заболевания, так и в период наблюдения и реабилитации после выписки из медицинского учреждения. Исследования на данную тематику немногочисленны, а их результаты противоречивы, однако в большинстве работ в качестве прогностических маркеров авторы выделили как традиционные сердечно-сосудистые биомаркеры — вчТн Т и вчТн I, креатинфосфокиназу, МВ фракцию креатинфосфокиназы, ЛДГ, NT-proBNP, так и новые биомаркеры — sST2 и РТЗ. Определение значения данных показателей может значительно улучшить оценку состояния ССС и риска возникновения MACE на всех этапах лечения и восстановления пациентов, переживших COVID-19 [20-24].

Основной целью настоящего исследования было определение прогностического потенциала традиционных и перспективных биомаркеров в развитии MACE в отдаленном периоде у пациентов, перенесших COVID-19. За пациентами наблюдали на протяжении 366 [365; 380] сут. после выписки из медицинской организации. В международном регистре АКТИВ SARS-CoV-2 (Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2) (12 мес. наблюдения) частота выявления сердечно-сосудистых осложнений после перенесенной COVID-19 распределилась следующим образом: в первые 3 мес. о перенесенном ИМ сообщили 1,37% пациентов, об инсульте — 3,08%, о ТЭЛА/тромбозе глубоких вен — 2,05%. За 4-6 мес. ИМ зафиксирован у 2,12% пациентов, инсульт — у 3,70% больных, ТЭЛА/ТГВ — у 2,12% наблюдаемых. В течение 7-12 мес. инсульт произошел ещё у 8,22% пациентов, ТЭЛА/тромбоз глубоких вен — у 2,74% наблюдаемых. Новых случаев ИМ, как и в настоящем исследовании, на этом временном промежутке не отмечено [1].

В многонациональном многоцентровом проспективном исследовании ISARIC (International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium), включавшем 49479 госпитализированных

с COVID-19 пациентов, MACE диагностированы у 8829 (17,8%) больных. В многофакторном анализе пожилой возраст — отношение шансов (odds ratio, OR) (1,22, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,19-1,24 ($p<0,001$), хроническая болезнь почек в анамнезе — OR 1,09, 95% ДИ: 1,07-1,11 ($p<0,001$), курение в анамнезе — OR 1,04, 95% ДИ: 1,02-1,06 ($p<0,001$) являлись предикторами MACE. Исследователи не выявили ассоциации между MACE и лабораторными параметрами (уровни СРБ, ферритина, NT-proBNP, показателями ОАК) пациентов [24].

Сведения о важной диагностической роли тропонинов, определенных высокочувствительным методом, — вчТн I и вчТн Т — поступали с начала пандемии COVID-19. По данным Zhou F, et al. (2020) повышение уровня вчТн I >28 пг/мл (OR 80,07, 95% ДИ: 10,34-620,36, $p<0,001$) и D-димера $>1,0$ мкг/мл (OR 20,04, 95% ДИ: 6,52-61,56, $p<0,001$) может быть ассоциировано с повышенным риском смерти в условиях стационара [25]. 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 вчТн Т, что было ассоциировано с риском развития злокачественных аритмий, потребности в искусственной вентиляции легких 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 вчТн Т и СРБ ($r=0,530$, $p<0,001$) [11]. В метаанализе Sandoval Y, et al. (2020) показано, что у четверти пациентов без анамнеза предшествующих ССЗ, определялось повышение уровня сердечных тропонинов [26]. Хотя повышение концентрации вчТн является "золотым стандартом" диагностики повреждения сердечной мышцы [27], которое, в свою очередь, может охарактеризовать степень миокардиального повреждения во время острого периода COVID-19 [25, 26], мы не получили данных о прогностическом потенциале вчТн Т и вчТн I в отношении развития отсроченных MACE.

Motloch LJ, et al. (2022) 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 смерти в условиях стационара были уровни VCAM-1 (Vascular cell adhesion molecule 1, васкулярная молекула клеточной адгезии 1) (отношение рисков, hazard ratio (HR) 1,081, 95% ДИ: 1,035-1,129, $p=0,017$), а в постгоспитальном периоде — sST2 (HR 1,006, 95% ДИ: 1,002-1,009, $p<0,001$) и вчТн I (HR 1,362, 95% ДИ: 1,050-1,766, $p=0,024$) [23]. В настоящей работе уровень sST2 >55 нг/мл тоже повышал шансы смертельного исхода

после выписки из стационара — OR 1,10; 95% ДИ 1,03-1,18 ($p=0,006$).

Fiedler L, et al. (2022) наблюдали в течение 415 [403; 422] дней за 251 пациентом, перенесшим инфицирование SARS-CoV-2, и регистрировали наступление MACE (госпитализация по поводу ИМ, ОНМК, ТЭЛА, аритмии или смерть от сердечно-сосудистых причин). За это время MACE наблюдались у 8,3% ($n=21$), что на 4,2% ниже, чем в настоящем исследовании [28]. Смерть от сердечно-сосудистых причин зарегистрирована в 2,4% ($n=6$) наблюдений, что на 1,2% ниже, чем среди обследованных нами пациентов. Исходные характеристики пациентов (возраст, распределение по полу, значения ИМТ, исходные параметры SpO_2) в наблюдении Fiedler L, et al. были схожими с полученными нами данными. Однако в работе Fiedler L, et al. пациенты с развившимися MACE, по сравнению с нашими больными, были старше, чаще представлены мужчинами. По результатам многофакторного анализа предикторами MACE были: возраст (HR 1,047, 95% ДИ: 1,012-1,084, $p=0,009$), $vTn I$ (HR 4,940, 95% ДИ: 1,904-12,816, $p=0,001$) и $sST2$ (HR 10,901, 95% ДИ: 4,509-29,271, $p<0,001$). Пороговые значения для биомаркеров составили для $vTn I >0,04$ нг/мл, чувствительность 66,7% и специфичность 65,7%, для $sST2 >134,16$ 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 [28].

В результате многофакторного анализа в настоящей работе было установлено, что повышают шанс развития MACE: значение ИМТ $>29,5$ кг/м² (OR 1,162, 95% ДИ: 1,017-1,327, $p=0,025$), а также значение $PT3 >3,1$ нг/мл (OR 1,163, 95% ДИ: 1,003-1,555, $p=0,000$), значение $sST2 >36$ нг/мл (OR 1,241, 95% ДИ: 1,060-1,452, $p=0,001$) и значение D-димера $>0,4$ мкг/мл (OR 1,409, 95% ДИ: 1,400-4,053, $p=0,049$).

Если биомаркер $sST2$ изучался в прогностических моделях отсроченных MACE [23, 28], наступивших

после перенесенной COVID-19, то в отношении D-димера и $PT3$ подобных исследований проведено не было. Не удалось обнаружить, в которых изучался полибиомаркерный подход стратификации сердечно-сосудистого риска у пациентов после перенесенной COVID-19. В настоящем исследовании разработана модель с включением в качестве независимых переменных уровней биомаркеров $PT3$, $sST2$ и D-димера. Данная модель позволяет прогнозировать развитие отсроченных MACE с чувствительностью 92,9%, специфичностью 61% и предсказательной точностью 90,5%, $p<0,001$.

Ограничения исследования. Исследование проводилось на небольшой выборке пациентов (112 участников) одного из лечебных центров. Не было точных данных о датах наступления всех случаев MACE, что не позволило применить регрессию Кокса для прогнозирования риска наступления отдаленных MACE. Не проводилось динамическое определение уровней традиционных и перспективных биомаркеров, что могло бы расширить перечень прогностических лабораторных показателей.

Заключение

Перспективные биомаркеры $PT3$ и $sST2$, наравне с D-димером, показали наилучшую способность прогнозирования наступления MACE в отдаленном периоде у пациентов, перенесших COVID-19. Учитывая непосредственную связь данных маркеров с воспалением, можно полагать, что повышение их концентрации характеризует "воспалительное повреждение" CCC на фоне вирусной инфекции. Обнаружение уровня $PT3 >3,1$ нг/мл, D-димера $>0,4$ мкг/мл и $sST2 >36$ нг/мл может указывать на повышенный риск наступления MACE после выздоровления от COVID-19.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. Newly diagnosed diseases and the frequency of their occurrence in patients after a new coronavirus infection. Results of an International Register "Dynamics Analysis of Comorbidities in SARS-CoV-2 Survivors (ACTIV SARS-CoV-2)" (12-month followup). Russian Journal of Cardiology. 2023;28(4):5424. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. 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). Российский кардиологический журнал. 2023;28(4):5424. doi:10.15829/1560-4071-2023-5424.
2. Wan Y, Shang J, Graham R, et al. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. J Virol. 2020; 94(7):e00127-20. doi:10.1128/JVI.00127-20.
3. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell. 2020;181(2):271-80. e8. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052.
4. Zhang H, Zhang JM, Penninger Y. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. Intensive Care Med. 2020;46(5):865-70. doi:10.1007/s00134-020-05985-9.
5. Mason RJ. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. Eur Respir J. 2020;55(4):2000607. doi:10.1183/13993003.00607-2020.
6. Hendren NS, Hendren JL. Unique patterns of cardiovascular involvement in COVID-19. J Card Fail. 2020;26(7):466-9. doi:10.1016/j.cardfail.2020.03.006.

7. Mukkawar RV, Reddy H, Rathod N, et al. The long-term cardiovascular impact of COVID-19: Pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Cureus*. 2024;16(8):e66554. doi:10.7759/cureus.66554.
8. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9. doi:10.1001/jama.2020.1585.
9. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):802-10. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950.
10. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest*. 2009;39(7):618-25. doi:10.1111/j.1365-2362.2009.02153.x.
11. Guo T. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Geriatr Cardiol*. 2020;7(5):811-2. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2020.05.019.
12. Zheng YY, Zheng YT, Ma JY. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(5):259-60. doi:10.1038/s41569-020-0374-6.
13. Doyen D, Mocerri P, Ducreux D, et al. Myocarditis in a patient with COVID-19: a cause of raised troponin and ECG changes. *Lancet*. 2020;395(10235):1516. doi:10.1016/S0140-6736(20)30860-1.
14. Guan W, Guan Z, Ni Y. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(11):1012-20. doi:10.1056/NEJMoa2002032.
15. Babapoor-Farrokhran S, Gill D, Walker J, et al. Myocardial injury and COVID-19: Possible mechanisms. *Life Sci*. 2020;253:117723. doi:10.1016/j.lfs.2020.117723.
16. Soumya RS, Unni TG, Raghu KG. Impact of COVID-19 on the cardiovascular system: A review of available reports. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021;35(3):411-25. doi:10.1007/s10557-020-07073-y.
17. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm*. 2020;17(9):1463-71. doi:10.1016/j.hrthm.2020.05.001.
18. Abou-Ismaïl MY, Diamond A, Kapoor S, et al. The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management. *Thromb Res*. 2020;194:101-15. doi:10.1016/j.thromres.2020.06.029.
19. Savla SR, Prabhavalkar KS, Bhatt LK. Cytokine storm associated coagulation complications in COVID-19 patients: Pathogenesis and Management. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021;19(11):1397-413. doi:10.1080/14787210.2021.1915129.
20. Brunetta E, Folci M, Bottazzi B, et al. Macrophage expression and prognostic significance of the long pentraxin PTX3 in COVID-19. *Nat Immunol*. 2021;22(1):19-24. doi:10.1038/s41590-020-00832-x.
21. Caro-Codón J, Rey JR, Buño A, et al. Characterization of NT-proBNP in a large cohort of COVID-19 patients. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(3):456-64. doi:10.1002/ejhf.2095.
22. Kanaeva TV, Karoli NA. Prognostic role of ST2 biomarker in development of adverse cardiovascular events in patients with COVID-19. *Int J Cardiol*. 2024;12(42):16-23. (In Russ.) Канаева Т.В., Кароли Н.А. Прогностическая роль биомаркера ST2 в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2024;12(42):16-23. doi:10.24412/2311-1623-2024-42-16-23.
23. Motloch LJ, Jirak P, Gareeva D, et al. Cardiovascular Biomarkers for Prediction of in-hospital and 1-Year Post-discharge Mortality in Patients With COVID-19 Pneumonia. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:906665. doi:10.3389/fmed.2022.906665.
24. Reyes LF, Garcia-Gallo S, Murthy S, et al. Major adverse cardiovascular events (MACE) in patients with severe COVID-19 registered in the ISARIC WHO clinical characterization protocol: A prospective, multinational, observational study. *J Crit Care*. 2023;77:154318. doi:10.1016/j.jcrc.2023.154318.
25. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
26. Sandoval Y, Januzzi JL Jr, Jaffe AS. Cardiac troponin for assessment of myocardial injury in COVID-19: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(10):1244-58. doi:10.1016/j.jacc.2020.06.068.
27. Gohar A, Chong JPC, Liew OW, et al. 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: Cardiac troponin assays in prognosis. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(12):1638-47. doi:10.1002/ejhf.911.
28. Fiedler L, Motloch LJ, Jirak P, et al. Investigation of hs-Tn I and sST-2 as potential predictors of long-term cardiovascular risk in patients with survived hospitalization for COVID-19 pneumonia. *Biomedicines*. 2022;10(11):2889. doi:10.3390/biomedicines10112889.