

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



Гумеров Руслан Мансурович

**Прогнозирование неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у
пациентов, госпитализированных с COVID-19- ассоциированной пневмонией
с помощью кардиоваскулярных биомаркеров**

3.1.20. Кардиология

Диссертация

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Загидуллин Науфаль Шамилевич

Уфа - 2022

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и её эпидемиология	13
1.2. Прогнозирование исходов пациентов с COVID-19 в стационаре.....	17
1.3. Прогнозирование исходов пациентов с COVID-19 в отдалённом периоде....	20
1.4. Стандартные сывороточные биомаркеры неблагоприятного прогноза у больных с COVID-19	21
1.5. Перспективные биомаркеры в прогнозировании исходов COVID-19	29
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	33
2.1. Общая характеристика клинического материала и дизайн исследования	33
2.2. Методы исследования пациентов	37
2.3. Методы статистической обработки материала	42
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	50
3.1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов на стационарном этапе ...	50
3.1.1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией на стационарном этапе	50
3.1.2. Анализ госпитальной смертности больных с COVID-19-ассоциированной пневмонией.....	56
3.1.3. Анализ отдалённой смертности больных с COVID-19- ассоциированной пневмонией	61
3.2. Анализ прогностического значения биомаркеров в стационаре в отношении стационарной летальности.....	66
3.3. Анализ прогностического значения биомаркеров через 1 год после госпитализации в стационар в отношении смертности	75
3.4. Прогностическое значение кардиоваскулярных биомаркеров в отношении развития комбинированной точки - неблагоприятных сердечно-сосудистых	

событий у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией в отдалённом периоде	83
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ.....	97
ВЫВОДЫ	113
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	114
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	115
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	117

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Новое коронавирусное заболевание (Coronavirus disease 2019 (COVID-19)) было официально объявлено Всемирной организацией здравоохранения пандемией 11 марта 2020 года и стало глобальной проблемой современных систем здравоохранения. По состоянию на 07 декабря 2022 года выявлено более 642 миллионов подтвержденных случаев заболевания и почти 6,6 миллиона смертей [8]. COVID-19 вызывает широкий спектр симптомов заболевания, в первую очередь затрагивающих дыхательную систему и приводящих к тяжелой пневмонии с последующим формированием острого респираторного дистресс-синдрома и высокой смертности [35,54,138].

Выявлено гистологические изменения сердечного миокарда при заболевании COVID-19 [88,124]. О повреждении сердца сообщалось в литературных источниках до 20-28% госпитализированных пациентов с COVID-19, что также коррелирует с увеличением смертности [57,79]. Поэтому кардиоваскулярные биомаркеры в сыворотке крови, определенные при поступлении в COVID-госпиталь, могут быть более эффективным инструментом прогнозирования исходов у пациентов с COVID-19.

Высокочувствительные тропонины I/T (TnI/TnT) как биомаркеры некроза тканей во всем мире, являются золотым стандартом для оценки риска повреждения миокарда. Кардиоваскулярный биомаркер TnI/TnT высвобождаются при наличии повреждения миокарда, независимо от механизма гибели сердечной ткани [156]. F. Zhou с соавторами [65] обнаружили, что альтерация миокарда у пациентов с COVID-19 ассоциирована с повышенным уровнем TnI в сыворотке крови, что в более чем в 50% случаев коррелировало со смертностью. Метаанализ 4 исследований показал значительно более высокую смертность в группе с повышенным уровнем TnI у пациентов с более тяжелыми симптомами COVID-19 по сравнению с пациентами с нетяжелыми проявлениями COVID-19 [117]. S. Shi с

соавторами [45] выявили, что более высокий уровень TnI у пациентов с COVID-19 характеризовался повреждением миокарда у 82 из 416 (19,7 %) и более высокой смертностью (51,2 % против 4,5%) по сравнению с пациентами с нормальным уровнем высокочувствительного тропинина в крови [45].

Кардиоваскулярный биомаркер – стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2 (Stimulation expressed gene 2 (ST2)) – относится к семейству рецепторов интерлейкина 1 и недавно стал потенциально полезным инструментом для оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [36,70,162]. Его роль заметна, в частности в прогрессировании коронарного атеросклероза, а также в некоторых особенностях реакции сердечно-сосудистой системы на повреждение и ремоделирование [162]. Иммунологическая ось интерлейкин-33 (IL-33) и ST2 может играть ведущую роль в патогенезе COVID-19 [116,154,169]. Недавние исследования показали, что высокие уровни сывороточного ST2 были обнаружены у пациентов с COVID-19 и коррелировали с уровнем сывороточного С-реактивного белка (СРБ) – стандартным маркером активности COVID-19 [147]. В проспективном неинтервенционном наблюдательном исследовании на 152 пациентах продемонстрировано, что концентрация ST2 выше 58,9 нг/мл коррелировала с ухудшением состоянием и поступлением в отделение интенсивной терапии или смертью с площадью под ROC-кривой (AUC) 0,776 ($p=0,001$) [84].

Несколько исследований выявили связь между COVID-19 и эндотелиальной дисфункцией [88,89,91]. Молекула адгезии сосудистых клеток-1 (Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1)) представляет собой белок, вырабатываемый при повреждении эндотелия сосудов при активации лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов и базофилов. В экспериментальных исследованиях изучалось влияние белков «шипа» вируса на выработку VCAM-1 микрососудистыми эндотелиальными клетками легких человека [87]. В исследовании Sanne de Bruin с соавторами у 219 пациентов с COVID-19 изменения концентраций VCAM-1 были связаны с летальными исходами у пациентов в отделении, с пациентами пролеченные в отделении интенсивной терапии [66]. С. Keskinidou с соавторами

[90] показали те же выводы только по выявлению на смертность для пациентов, не зависимости от приема дексаметазона. В метаанализе [159] (n=2213) установлено ассоциация биомаркера VCAM-1 с тяжестью COVID-19, также как и некоторых других сосудистых маркеров. Увеличение кардиоваскулярных биомаркеров таких как TnT/I, мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), ST2, Pntx-3, VCAM-1 и т.д., коррелировало с тяжестью COVID-19 и может предрасполагать к долгосрочным последствиям заболевания, например, при остром коронарном синдроме [70].

Также было показано в работах [23,35,113], существование несколько клинических параметров, включая лабораторные, электрокардиографические и рентгенологические данные, позволяющие стратифицировать риск смертности пациента с COVID-19 [23,35,113]. Поэтому в связи с высокой контагиозностью заболевания и плохо контролируемым прогнозом без лечения на амбулаторном этапе, особенно при оказании помощи в районах, вследствие нехватки коек в отделениях интенсивной терапии и медицинского персонала, необходимо разработать легкодоступные стратегии стратификации риска [119,146].

В то же время, остается не ясным как уровни сывороточных биомаркеров ST2, VCAM-1, TnI при поступлении отдельно и /или в комбинации у пациентов с COVID-19 отражают повреждение сердечно-сосудистой системы не только в остром периоде COVID-19, но и в отдаленном этапе. В связи с этим нами были исследованы уровни кардиоваскулярных биомаркеров TnI, ST2 и VCAM-1 в сыворотке крови, у 280 пациентов, госпитализированных с COVID-19-ассоциированной пневмонией, для оценки смертности в краткосрочной (период госпитализации) и долгосрочной перспективе (в течение 1 года после госпитализации), на основании созданной мультифакторной математической прогностической модели.

Степень разработанности темы

После объявления пандемии новой коронавирусной инфекции начались поиски оптимальных сывороточных биомаркеров для прогнозирования течения заболевания и его исходов. Имеется ряд работ, в которых описывают взаимосвязь смертельных случаев в период стационарного лечения пациентов, госпитализированных с COVID-19 в зависимости уровня кардиоваскулярных биомаркеров, таких как кардиоспецифический тропонин, NT-proBNP, D-Димеры и другие. Однако появляются новые биомаркеры, такие как ST2 и VCAM-1, которые способны прогнозировать развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и летальных исходов как в стационаре, так и в постковидном периоде. При этом отсутствуют данные о пороговых значениях биомаркеров, при которых наступают неблагоприятные события, такие как летальный исход. Тем самым клинические исследования по прогнозированию летальных исходов и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде у лиц, прошедших лечение в госпитале с SARS-CoV-2, по уровню биомаркеров определенных во время стационарного лечения, не проводились.

Цель исследования

Целью исследования явилось изучение прогностической роли кардиоваскулярных биомаркеров в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (НССС) и создание предикторной мультифакторной математической модели их развития в остром периоде заболевания COVID-19-ассоциированной пневмонией и через год у госпитализированных пациентов.

Задачи исследования

1. Представить клинико-функциональную характеристику, летальности на стационарном этапе лечения и смертности в отдаленном периоде у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией.

2. Изучить прогностическую значимость кардиоваскулярных биомаркеров (ST2, VCAM-1 и TnI) для летального исхода у госпитализированных пациентов с COVID-19 в остром периоде заболевания.

3. Обосновать прогностическую значимость кардиоваскулярных биомаркеров (ST2, VCAM-1, TnI) для общей смертности через 1 год после госпитализации пациентов с COVID-19.

4. Разработать мультифакторную математическую модель оценки риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у госпитализированных пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией.

5. Исследовать прогностическое значение кардиоваскулярных биомаркеров (ST2, TnI) в отношении развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (НССС) у госпитализированных пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией, таких как: сердечно-сосудистая госпитализация, инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии, острое нарушение мозгового кровообращения, сердечно-сосудистая смертность через 1 год после выписки из стационара.

Научная новизна

У пациентов, госпитализированных с COVID-19-ассоциированной пневмонией, исследованы уровни кардиоваскулярных биомаркеров (ST2, VCAM-1, TnI) в первые сутки госпитализации для определения их взаимосвязи с развитием НССС.

Впервые изучена взаимосвязь между уровнями кардиоваскулярных биомаркеров (ST2, VCAM-1, TnI) у больных с COVID-19-ассоциированной пневмонией во время пребывания стационаре и в течение 1 года после госпитализации.

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

Впервые определены пороговые значения кардиоваскулярных биомаркеров (ST2, VCAM-1, TnI) для определения риска развития летальных исходов в период госпитализации и через 1 год у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании определения уровня кардиоваскулярных биомаркеров (ST2, VCAM-1 и TnI) в крови, в первые сутки с момента госпитализации пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией установлены пороговые уровни и взаимосвязь их концентрации с риском развития НССС.

Создана мультифакторная математическая модель оценки риска развития НССС у пациентов, госпитализированных с COVID-19-ассоциированной пневмонией, для оптимизации последующего их ведения и терапии.

Разработаны практические рекомендации по использованию кардиоваскулярных биомаркеров (ST2, VCAM-1, TnI) в диагностике и прогнозировании НССС у пациентов, госпитализированных с COVID-19-ассоциированной пневмонией.

Методология и методы исследования

В исследование были отобраны 288 больных с COVID-19-ассоциированной пневмонией, госпитализированных в Инфекционный госпиталь Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Работа проводилась в два этапа: стационарный и после госпитализации через 1 год. Первый этап заключался в заборе сыворотки крови в первые сутки госпитализации у всех пациентов для определения концентрации кардиоваскулярных биомаркеров ST2, VCAM-1, TnI и выявления у них уровней, имеющих достоверную корреляцию с летальностью. Во втором этапе проводился анализ НССС и их корреляции с уровнями кардиоваскулярных биомаркеров, а также создавалась мультифакторная математическая модель прогнозирования риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных с COVID-19 на основе факторов риска. Состояние пациентов после

выписки из стационара отслеживались с помощью медицинской информационной системы Республики Башкортостан. Средством статистического анализа служило статистическое моделирование с открытым кодом R Studio.

Положения, выносимые на защиту

1. Пациенты с COVID-19-ассоциированной пневмонией имеют высокий риск развития летального исхода как в стационаре, так и через 1 год после госпитализации. Такие факторы риска как пожилой возраст, повышенный уровень креатинина, анемия, ассоциированы с более высоким риском развития летальности.

2. Высокий уровень кардиоваскулярного биомаркера VCAM-1, определенный в 1 день госпитализации имеет высокую прогностическую значимость в отношении развития летальных исходов в стационаре у пациентов, с COVID-19-ассоциированной пневмонией.

3. Высокие уровни кардиоваскулярных биомаркеров ST2 и TnI имеют прогностическую значимость в оценке смертности через 1 год после госпитализации у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией.

4. Создана модель мультифакторного математического прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий через 1 год после госпитализации с COVID-19-ассоциированной пневмонией и выявлены факторы риска их развития.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.20. Кардиология. Результаты работы соответствуют области исследования специальности, а именно пунктам паспорта кардиология – 4, 13, 15.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов подтверждается проведенной статистической обработкой. Проведена проверка достоверности первичной документации (базы данных, историй болезни, копий выписок из историй болезни).

Результаты исследования были представлены на Российском национальном конгрессе кардиологов (г. Санкт-Петербург, 21-23 октября 2021 г. и г. Казань, 29 сентября – 1 октября 2022 г.), на III Евразийском (Российско-Китайском) Конгрессе по лечению сердечно-сосудистых заболеваний (г. Уфа, 15 -16 ноября 2022 г.).

Апробация диссертации состоялась 21 декабря 2022 года на заседании проблемной комиссии «Кардиология» и кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России.

Внедрение результатов в практику

Результаты диссертационного исследования «Прогнозирование неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов, госпитализированных с COVID-19-ассоциированной пневмонией с помощью кардиоваскулярных биомаркеров» внедрены в лечебно-диагностический процесс Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Республиканская клиническая инфекционная больница» (г. Уфа) и образовательный процесс на кафедре пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России).

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключается в постановке цели работы, задач исследования, разработке его дизайна. Автор самостоятельно проводил набор и

обследование пациентов, обработка данных анамнеза, осмотр и анализ в динамике лабораторно-инструментальных показателей. Автор непосредственно принял участие в стационарном лечении пациентов и проведен им анализа летальных исходов и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Результаты исследования обсуждены медицинским сообществом путем выступлений на международных и российских конференциях, публикаций в российских и зарубежных журналах.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, в том числе: 7 статей в изданиях, включенных в международные, индексируемые базы данных Scopus, 1 публикация иная, 5 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций, зарегистрировано 1 свидетельство на программу для ЭВМ.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материалы и методы, исследований и их результат, обсуждение полученных результатов), выводов, практических рекомендаций, списков использованных сокращений, литературы. Диссертация написана на русском языке в объеме 135 страниц машинописного текста, проиллюстрирована 42 таблицами и 21 рисунком. В списке литературы указано 169 источников, в том числе 34 отечественных и 134 иностранных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и её эпидемиология

Впервые вспышка новой коронавирусной инфекции была зарегистрирована в г. Ухань, провинции Хубей Китайской Народной Республики в конце 2019 года [68]. 11 февраля 2020 года Всемирная организация здравоохранения дало официальное название инфекции Coronavirus disease -2019. Международный комитет по таксономии вирусов присвоил название – SARS-CoV-2. Данная инфекция с тяжелым острым респираторным синдромом во всем мире характеризовалась высокой заболеваемостью и летальностью. На 07 декабря 2022 года, по данным Всемирной организации здравоохранения, во всем мире было зарегистрировано более 642 млн. случаев заражения и 6,6 млн. летальных исходов (смертность во всем мире составила около 10,3%) [8]. В связи с этим возникла необходимость определения факторов риска развития летальных исходов и осложнений у этих пациентов. Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 относится к роду вирусов Betacoronavirus, подрод Sarbecovirus, представляющая одноцепочечный РНК-вирус. COVID-19 проникает внутрь клетки путем связывания поверхностного шипового белка вируса с белком ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) [28,68,99]. АПФ чаще экспрессируется в легочных альвеолярных клетках, создавая путь проникновения вируса [99]. Он же присутствует в миокарде, вследствие чего есть вероятность прямого влияния вируса на сердечно-сосудистую систему [99].

Поражение системы гомеостаза при COVID-19

Поражение системы гомеостаза при COVID-19 является одним из основных звеньев патогенеза заболевания [137]. В начальной стадии COVID-19 наблюдался нормальный уровень параметров гомеостаза, хотя у некоторых пациентов отмечены признаки гиперкоагуляции [68,137]. При прогрессировании

заболевания обнаруживалось повышение уровня D-димера и тромбинового времени, снижение уровня АЧТВ. Данный процесс можно расценивать как синдром активации макрофагов с развитием внутрилегочное воспаление [68,122,137], в ходе которого происходит усиления выраженности локальной сосудистой дисфункции за счет развития эндотелиита [91,88,87,137], приводя к развитию легочной внутрисосудистой коагулопатии, проявляющаяся в виде микротромбозов и геморрагий – подобие диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) [37,118,122,137]. Дисфункция эндотелия сосудов способствует коагулопатии и тромбозам с формированием антител к фосфолипидам, усугубляя тяжесть течения COVID-19 [87,88,91].

Синдром гиперкоагуляции и вирусное повреждение эндотелия во время цитокинового шторма получило название COVID-19 ассоциированная эндотелиальная дисфункция или эндотелиит. При COVID-19 тромботические микроангиопатии чаще отмечались в легочной ткани и в меньшей степени в тканях (головного мозга, сердца, почек и др.). В крупных сосудах происходило тромбообразование вплоть до тромбозов [37,118,122,137]. Причиной развития синдрома гиперкоагуляции вероятнее всего является активация тромбоцитов антителами к SARS-CoV-2. Бактериальная суперинфекция также может вызывать локальный (легочный) или системный продуктивно-деструктивный тромбоваскулит [37,118,122,137]. Вероятность постковидного синдрома чаще обусловлена длительной тромботической микроангиопатией и вялотекущим синдромом гиперкоагуляции [37,118,122,137].

Цитокиновый шторм при COVID-19 является частой причиной летальных исходов за счет развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), полиорганной недостаточности [78]. Поражение микроциркуляторного русла, происходящее при COVID-19, играет большую роль в патогенезе заболевания [87,88,91]. Поражение легких при COVID-19 характеризуется выраженным полнокровием капилляров, а также ветвей легочных артерий и вен со снижением кровотока [87]. При микроскопии определяются эритроциты сладжами, свежие фибриновые и образующиеся тромбы, являющиеся субстратом кровохарканья

[87,88,91]. Кровоизлияния бывают внутрибронхиальными, интраальвеолярными, околосоудистыми по мере прогрессирования заболевания [78,118,137]. За счет пораженного сосудистого русла в легких происходит развитие гипоксии и острого респираторного дистресс-синдрома [78]. Альвеолярно-геморрагический синдром характерен для SARS-CoV-2, вплоть до формирования геморрагических инфарктов [37,78,118,122,137]. Тромбозы артерий легких, миокарда, головного мозга, кишечника, почек, селезенки и конечностей иногда прогрессируют с развитием инфарктов и гангрен, тромбоэмболии [37,78,122,150]. Данные изменения в легких при COVID-19 отличаются от ранее наблюдавшихся при других коронавирусных инфекциях и гриппе А/Н1N1 [37,122]. Тромбозы легочных артерий, в основном, встречаются у пациентов при длительной искусственной вентиляции легких (ИВЛ), ее частота составляет 30-35% случаев [68,118,122,137,150]. При заболевании COVID-19 происходят сосудистые и инфекционные повреждения в других органах: сердце – острый коронарный синдром (ОКС), миокардит; головном мозге и мягкой оболочке – острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), энцефалит, менингит, гипоксические и ишемические нарушения; кишечнике – катаральный и геморрагический гастроэнтероколит; поджелудочной железе; почках; селезенке; печени; яичках возможно из-за генерализации коронавирусной инфекции или иммунных повреждений [37,78,118,122,137,150]. Встречаются тяжелые поражения микроциркуляторного русла в виде распространенной тромботической микроангиопатии и тромбозов в крупных артериях, в том числе в легких. З.Р. Хисматуллина с соавторами [12] описывают характерные кожные проявления COVID-19 в виде геморрагического синдрома и высыпаний различного характера.

Поражение сердечно-сосудистой системы при COVID-19

При тяжелом течении заболевания COVID-19 пациентов переводят в отделение интенсивной терапии. Данная группа пациентов чаще всего относится к возрастной группе старше 65 лет. У таких больных чаще всего имеются такие сопутствующие заболевания как артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) [45,55,65]. В метаанализе 8-и клинических исследований, включающий в себя 46248 пациентов с новой коронавирусной инфекцией заболевания сердечно-сосудистой системы были третьими по частоте коморбидностью у пациентов с тяжелой формой заболевания. J. Yang с соавторами [132] также показали, что пациенты с COVID-19 имели повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний (ОР 3,42; 95%; ДИ 1,88-6,22).

Поражение миокарда диагностируют с помощью методов визуализации: электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии (Эхо-КГ), сцинтиграфии, магнитно-резонансной томографии, однако весьма распространённым и удобным методом можно считать определение сывороточных кардиоспецифических биомаркеров. Повышение в сыворотке крови уровня высокочувствительного тропонина I (TnI) у пациентов с COVID-19, повышала риск летального исхода более, чем на 50% [65]. Кроме того, хроническая сердечная недостаточность преобладала у 23% пациентов с COVID-19 и чаще встречалось у умерших по сравнению с выжившими (51,9% против 11,7%) [65]. Это свидетельствует о важности ранней диагностики пациентов с признаками острого повреждения миокарда, и старта более интенсивной стратегии лечения. Многие авторы отмечают, что COVID-19 может усилить влияния факторов риска при наличии ССЗ на прогноз и/или повышения риска возникновения их осложнений [71,77]. Также при тяжелом течении COVID-19 повреждается миокард, что, в свою очередь, приводит к формированию порочного круга и более высокой смертности. COVID-19 продемонстрировал высокие показатели смертности за короткий период времени. В связи с этим необходимо своевременно выявлять

пациентов с повышенным риском развития неблагоприятных исходов. Необходимо своевременное проведение лабораторных исследований, таких как определение TnI, D-димера, мозгового натрийуретического пептида и фибриногена, которые сейчас используются в качестве диагностики и стратификации риска развития ССЗ [50,70,156]. У пациентов с COVID-19, особенно с имеющейся сопутствующей сердечно-сосудистой патологией и/или наличием соответствующих факторов риска. В связи с этим кардиоваскулярные биомаркеры могут быть применены для стратификации риска COVID-19. Кроме того, повышение концентрации уровня того или иного биомаркера может прогнозировать отрицательную динамику состояния пациента и необходимость коррекции лечения, а также проведения интенсивной терапии. Наряду с вышеуказанными биомаркерами, исследуются биомаркеры коагуляции, а также целый ряд биомаркеров, которые уже зарекомендовали себя при других ССЗ, в частности при ИБС и ХСН, и имеют патофизиологическое обоснование для использования при COVID-19.

1.2. Прогнозирование исходов пациентов с COVID-19 в стационаре

На сегодняшний день много оригинальных исследований, которые описывают прогноз исхода заболевания по различным параметрам: компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК), коморбидности, биомаркеров, возраста, пола. В статьях С.П. Морозова и соавторов по данным проведенных КТ ОГК на амбулаторном этапе использовалась шкала «КТ 0-4» для оценки объема поражения паренхимы легкого [24,25]. В ходе анализа общей выживаемости было показано, что оцениваемые факторы, такие как возраст и объем поражения легких были статистически значимы до наступления смерти от COVID-19 ($p < 0,05$). При КТ4 риск летального исхода был выше в 3 раза по сравнению с категорией КТ0. Наличие сопутствующих заболеваний, сахарный диабет (СД), ожирение, АГ, ИБС, ХСН увеличивает риск летальных исходов [13].

Кроме методов визуализации (Эхо-КГ, магнитно-резонансной томографии, ЭКГ) повреждение миокарда возможно диагностировать с помощью сывороточных кардиоваскулярных биомаркеров. Эти методы более доступны и удобны. F. Zhou с соавторами [65] показал, что повреждение миокарда, определяемое как повышение уровня высокочувствительного тропонина I (TnI) в сыворотке крови пациентов с COVID-19, повышало риск летального исхода более чем на 50%. Кроме того, ХСН преобладала у 23% пациентов с COVID-19, и чаще встречалось у умерших по сравнению с выжившими (51,9% против 11,7%) [65]. При уже имеющихся ССЗ COVID-19 может усугубить факторы риска и/или повысить риск их осложнений [71,77]. При наличии повреждения миокарда у пациента с COVID-19 это приводит к более тяжелому течению заболевания и более высокой смертности. Во время пандемии отмечались высокие показатели смертности, в связи, с чем очень важно вовремя выявлять пациентов с критическими факторами риска развития неблагоприятных исходов ССЗ и/или повреждения миокарда. Это возможно с помощью лабораторных исследований кардиоваскулярных биомаркеров, таких как TnI, мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP), D-димеры и фибриноген - все они отражают состояние сердечно-сосудистой системы и гомеостаза организма. Они широко применяются в настоящее время в качестве диагностических инструментов при стратификации риска ССЗ [50,70,156]. Хотя эти биомаркеры в основном используются в диагностике ССЗ, это не опровергает их использования в стратификации риска COVID-19, в том числе и у пациентов с сопутствующими ССЗ и/или имеющимся в анамнезе соответствующие факторы риска [50,70,156]. Любое резкое повышение уровня концентрации того или иного биомаркера может предполагать отрицательную динамику состояния и необходимость своевременной интенсивной терапии. Кроме вышеуказанных биомаркеров, определяются также параметры системы коагуляции (фибриноген, протромбиновое время, концентрация тромбоцитов), а также целый ряд «современных и перспективных» биомаркеров, которые уже успешно зарекомендовали себя при других сердечно-

сосудистых заболеваниях, в частности, при ИБС и ХСН, и имеют патофизиологическое обоснование для тестирования при COVID-19 [49,58,135].

Наиболее значимыми предикторами прогноза заболевания явились такие биомаркеры как ИЛ-6, ИЛ-2, ИЛ-7, фактор некроза опухоли альфа, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), уровни лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов, СРБ, прокальцитонин, пресепсин, лактатдегидрогеназы, ферритина, Д-димера, протромбинового времени, АЧТВ, фибриногена, глюкозы, HbA1c, СРБ, ИЛ-6, ферритина, Tn, BNP/NT-proBNP, креатинина, белка в моче, аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, гамма-глутамилтрансферазы, общий и прямого билирубина, альбумина сыворотки, щелочной фосфатазы [28,37,68,78,99,118,122,137,150].

Положительная полимеразно-цепная реакция при COVID-19 и степень поражения легких, по данным КТ ОГК, определяемые при COVID-19, способствуют оптимальной диагностике заболевания, но, тем не менее, в большинстве случаев не даёт возможность предопределить риск тяжелого течения болезни и/или летального исхода. Многие исследователи описывали такие факторы риска как пожилой возраст, мужской пол, наличие АГ, СД, хронической болезни почек (ХБП) и других анамнестических параметров в качестве факторами риска смерти [45,55,65,68]. Сывороточные биомаркеры являются апробированным методом стратификации риска пациентов с различными острыми и хроническими ССЗ [28,70]. Все биомаркеры при COVID-19 можно разделить на несколько групп: иммунновоспалительные, коагуляционные, биомаркеры повреждения, а также патофизиологически обоснованные, но еще не доказавшие свою предикторную значимость. К иммунновоспалительными биомаркерам относятся такие как СРБ, СОЕ, лейкоциты, лимфоциты, интерлейкины ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ферритин, биомаркеры повреждения TnT, TnI, креатинфосфокиназа и КФК-МВ, натриуретический пептид NT-proBNP; коагуляционный фибриноген, протромбиновое время, тромбоциты, D-димер; патофизиологически обоснованные, но не доказанные на данный момент времени, такие как ангиотензин-II, ST2, альбумин и аламандин [49,58,68,135]. По многим

биомаркерам уже получено подтверждение в клинических исследованиях, и по некоторым из них есть только патофизиологическое обоснование и исследования в настоящее время только ведутся.

1.3. Прогнозирование исходов пациентов с COVID-19 в отдалённом периоде

После начала пандемии прошло уже достаточно времени, в связи, с чем появились публикации о прогнозировании исходов при поражении COVID-19 в отдаленном периоде. Исследования показали, что NT-proBNP является мощным и независимым предиктором смертности при внебольничной пневмонии [83,94,136]. В этих исследованиях оптимальные пороговые значения NT-proBNP для прогнозирования 30-дневной смертности составили 1434,5 пг/мл и 1795,5 пг/мл соответственно [83,136]. Предполагалось, что повышенный уровень NT-proBNP в этих случаях обусловлен кардиальными осложнениями, возникшими в результате сложных взаимодействий между ранее существовавшими состояниями, ишемией миокарда, усилением регуляции симпатической системы, системным воспалением и прямым повреждением сердечно-сосудистой системы, опосредованным патогеном [144].

Морозов С.П. с соавторами [24,25] ретроспективно проанализировали данные КТ ОГК 13003 пациентов из радиологического сервиса, в ходе которого они описали зависимость степени поражения легких на КТ с летальными исходами в отдаленном периоде и выявили статистически значимые различия ($p < 0,0001$). Оценка КТ ОГК проводилась по общепринятой классификации «КТ 0-4», согласно которой при КТ0 – отсутствует поражение, КТ1 – поражение легочной ткани составляет минимальное до 25 %, КТ2 – среднее поражение легочной ткани – от 25 % до 50 %, КТ3 – значительное поражение легочной ткани – от 50 % до 75 %, КТ4 – субтотальное поражение легочной ткани – более 75%. Шкала «КТ 0-4» рекомендовано временными методическими рекомендациями (2020), широко применяется в клинической практике. В зависимости степени поражения легочной ткани на КТ вероятность летального исхода увеличивается

($p < 0,0001$), то есть чем больше поражено легких (КТ3 и КТ4), тем больше летальных исходов [25]. Регрессионная модель Кокса показала, что общая выживаемость напрямую зависит от таких факторов риска как возраст и степень поражение легочной ткани по данным КТ (по шкале «КТ 0-4»). Эти показатели статистически значимо ассоциировались со временем наступления летального исхода от COVID-19 ($p < 0,05$). Увеличение возраста пациентов на каждые 5 лет увеличивает риск летальных исходов в среднем на 8,6% (95%, ДИ 0,8-17,0%), при этом при переходе пациента из одной группы в другую по шкале «КТ 0-4» повышал риск развития летального исхода в среднем на 38% (95%, ДИ 17,1-62,6%). Пол пациента не влиял на исход заболевания ($p = 0,408$) [24,25].

1.4. Стандартные сывороточные биомаркеры неблагоприятного прогноза у больных с COVID-19

TnI/TnT

На сегодняшний день золотым стандартом определения некроза миокарда остается кардиоваскулярный биомаркер TnI [156]. Также установлено, что уровень биомаркера TnI в сыворотке у пациентов с COVID-19 повышается при наличии у них в анамнезе ССЗ и поражения миокарда [168]. Повышение уровня тропонина в сыворотке крови пациента с COVID-19 свидетельствовало о повреждение миокарда, характерно более тяжелого течения заболевания и повышением риска летального исхода в 4 раза [52,153]. Метаанализ 4-х исследований с COVID-19, в которых участвовали 341 пациент, показал значительно более высокую разницу средних значений TnI у пациентов с более тяжелой степенью тяжести болезни COVID-19 по сравнению с пациентами с нетяжелыми проявлениями COVID-19 [117]. S. Shi с соавторами [45] также выявили, что 82 из 416 (19,7%) пациентов с COVID-19, у которых было определено повреждение миокарда, тяжесть диагностировали по высокому уровню кардиоваскулярного биомаркера TnI в сыворотке. Также было выявлено

повреждение миокарда, а повышение уровня TnI приводит к высокой смертности пациентов – 51,2% по сравнению 4,5% у пациентов с нормальным уровнем TnI и без повреждения миокарда [45]. По данным Т. Guo с соавторами [55] отмечено повышение TnT было отмечено у 52 из 187 (27,8%) госпитализированных пациентов с COVID-19. Кроме того, что при повышении уровня TnT в сыворотке крови у пациентов смертность составила 59,6% по сравнению с 8,9% у пациентов с нормальным уровнем TnT в сыворотке крови [55]. В то время как у пациентов с COVID-19 при повышенным уровнем TnT и установленными ССЗ имелся высокий уровень смертности 69,4%, а с повышенным уровнем TnT, но без ССЗ в анамнезе, смертность сохранялась на высоком уровне – 37,5% [55]. Напротив, у пациентов с COVID-19 при нормальном уровне TnT в сыворотке крови и имеющимся в анамнезе ССЗ уровень смертности был намного ниже – 13,3% по сравнению с 59,6% у пациентов с высоким уровнем TnT [55]. В исследовании Т. Chen с соавторами [62] из 799 пациентов были проанализированы 113 умерших и 161 выздоровевших с диагнозом COVID-19, в ходе которого установлено, что концентрация TnI была значительно выше у умерших пациентов, у выздоровевших пациентов медиана составила 40,8 пг/мл (14,7-157,8) и 3,3 пг/мл (1,9-7,0) соответственно. При этом восемь умерших пациентов с уровнем кардиального тропонина I выше 1000 пг/мл и у двоих – выше 10000 пг/мл. Кроме того, у умерших пациентов чаще отмечено повышение концентрации сердечного тропонина I, чем у выздоровевших пациентов – 68/94 (72%) и 15/109 (14%) соответственно. В исследовании D. Wang с соавторами [63], у 36 из 138 (26,1%) пациентов с COVID-19, госпитализированных в отделение интенсивной терапии, были значительно повышены уровни TnI и КФК-МВ в сыворотке крови ($p=0,004$ и $p<0,001$ соответственно) по сравнению с пациентами в терапевтических отделениях. Таким образом, уровень TnI/T, определенный при поступлении, в стационар является хорошим независимым предиктором летальности у тяжелых пациентов с COVID-19.

КФК-МВ и миоглобин

КФК-МВ является одним из классически кардиоваскулярных биомаркеров, который также может иметь прогностическое значение при COVID-19. D. Dawson с соавторами [134] выявили, что уровень КФК в сыворотке крови был значительно выше у умерших пациентов по сравнению с выжившими ($p=0,004$). В исследовании D. Wang с соавторами [63], у 36 из 138 (26,1%) пациентов с COVID-19, госпитализированных в ОИТ, были резко повышены уровни КФК-МВ в сыворотке крови были резко повышены ($p=0,004$) по сравнению с пациентами в контрольной группе. Это означает, что у пациентов с COVID-19 при тяжелом течении заболевания имело место повреждение миокарда, в связи с чем отмечалось повышение уровня КФК-МВ. В исследовании F. Zhou с соавторами [65] установлена значимая связь между повышенными уровнями КФК-МВ в сыворотке крови и госпитальной летальностью ($p=0,043$). S. Wan с соавторами [67] также выявили, что КФК была значительно выше у пациентов с тяжелым течением COVID-19 в отличие от больных с легким течением заболевания ($p=0,0016$). В то же время С. Huang с соавторами [68] не обнаружили существенной разницы в уровнях биомаркера КФК в сыворотке крови между пациентами, находящимися в ОИТ и пациентами, проходившими лечение в обычных отделениях ($p=0,31$). Увеличение миоглобина – другого биомаркера раннего кардиального повреждения, показало более высокое значение площади под кривой ROC-кривой (AUC) составила 0,83 (95% ДИ, 0,80–0,86) в прогнозировании риска смертности от COVID-19 по сравнению с другими кардиоваскулярными биомаркерами, такими как NT-proBNP (AUC=0,81, 95% ДИ, 0,78–0,85), TnI (AUC=0,78, 95% ДИ, 0,73–0,84) и КФК-МВ (AUC=0,71, 95% ДИ, 0,67–0,75) [143]. Таким образом, в нескольких исследованиях, показана на высокая взаимосвязь повреждения миокарда пациентов с COVID-19 с ростом уровней биомаркеров КФК-МВ и миоглобина.

NT-proBNP

NT-proBNP широко применяется в клинической практике, и известен как биомаркер миокардиального стресса как при острой, так и при хронической сердечной недостаточности [119], в том числе и при остром коронарном синдроме [70]. В некоторых исследованиях описаны случаи повышения биомаркера у пациентов с тяжелыми респираторными болезнями. Показано, что NT-proBNP был выше нормы у пациентов с тяжелым течением COVID-19 Т. Guo с соавторами [55]. S. Shi с соавторами [45] сообщают, что при повреждении миокарда у пациентов COVID-19 происходит значительное повышение уровня NT-proBNP по сравнению с пациентами без повреждения в соотношении 1689 пг/мл против 139 пг/мл, ($p < 0,001$). Также отмечалась высокая летальность в этой группе, которая составила 51,2%. У тяжелых пациентов повышение уровня биомаркера TnT в сыворотке крови коррелировала с повышением уровня NT-proBNP [45,62]. Кроме того, уровень биомаркера NT-proBNP также был значительно выше у пациентов с COVID-19, которые лечились в ОИТ и/или умерли [62]. Однако уровень биомаркера NT-proBNP у пациентов, находившихся в ОИТ, был значительно выше как у умерших, так и у выживших. Таким образом, во многих исследованиях отмечена высокая степень специфичности биомаркера NT-proBNP при COVID-19 [45,68,62].

D-Димер

С момента появления COVID-19 у пациентов стали определяться аномальные параметры свертывающей системы крови, которые служили факторами риска прогнозирования заболевания. Так, по данным N. Tang с соавторами [37] в ретроспективном анализе у 183 госпитализированных пациентов с COVID-19 показали, что у 70,14% умерших развивался синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания на поздних стадиях заболевания. Однако, не совсем ясно, можно ли применить параметры свертываемости крови, которые определяли при поступлении в стационар как

фактор риска смертности пациентов с COVID-19. На сегодняшний день D-димер остается одним из главных биомаркеров тромбоза, который зарекомендовал свою прогностическую значимость у пациентов с COVID-19 [118,122,160]. Даже у перенесших пациентов COVID-19 оставался повышенный уровень D-димера часто (в 36–43%) [37,118]. D. Wang с соавторами [63] в ретроспективном одноцентровом исследовании отметили, что у них чаще отмечались осложнения и летальных исходов у 138 пациентах с COVID-19. При поступлении уровень D-димера у пациентов при более тяжелом течении заболевания был значительно выше, чем у пациентов с менее тяжелым [63]. Этот вывод был подтвержден в ретроспективном когортном исследовании, в котором было обнаружено, что у пациентов в ОРИТ уровни D-димера в четыре раза превышали значения у пациентов ($p=0,0042$) [68]. Примечательно, что многоцентровое ретроспективное когортное исследование на 191 пациенте показало, что даже после многовариантного анализа повышенный уровень D-димера при поступлении достоверно коррелировал с риском смерти ($p=0,003$) [65]. Более того, у 81% умерших D-димер был > 1 мкг/мл при поступлении по сравнению с 24% выживших [65]. Повышенный уровень D-димера был тесно связан с острым повреждением миокарда, диагностированным с помощью повышенного TnI и коррелировал с повышенным риском госпитальной смерти [55]. Значительная разница в уровнях D-димера наблюдалась у тех, кто умер или был в критическом состоянии [134]. При поступлении повышенный уровень D-димера был связан с тяжелым течением заболевания, а средний уровень D-димера в средне-лёгких случаях оставался в пределах нормы [67]. Таким образом, D-димер имеет прогностическую ценность в отношении развития летальных исходов, а также может использоваться для выявления пациентов с отрицательной динамикой состояния.

Протромбиновое время

Основной механизм коагулопатии у пациентов с COVID-19 еще не выяснен, но предполагается, что гиперовоспаление приводит к дисфункции эндотелия и к

переходу крови в протромботическое состояние [88]. Развивающийся эндотелиит приводит не только к поражению артерий и вен, но и всей системы микроциркуляции. Последствия такого эндотелиита включают полиорганную недостаточность, генерализованный вазоспазм, аномальный ангиогенез, образование микротромбов и ишемию [69,88,139]. У пациентов с тяжелой формой COVID-19 развивается состояние гиперкоагуляции [80], что отражается в повышении уровней факторов VIII и Виллебранда, незначительном снижении активности антитромбина III [107] и инактивации фибринолитической системы [133]. 71% пациентов, умерших от COVID-19, имели признаки ДВС, в то время как у выживших синдром определялся только у 0,6% [37]. Протромбиновое время (ПВ) может иметь определённую прогностическую ценность у пациентов с COVID-19. В ретроспективном когортном исследовании было показано, что пациенты, госпитализированные в ОИТ, по сравнению с обычным отделением, имели увеличенное ПВ ($p=0,012$) [63,68]. В крупном многоцентровом ретроспективном когортном исследовании было показано, что ПВ более 16 сек в значительной степени ассоциировалось со смертью в стационаре (ОШ 4,62, $p=0,019$) [65], а в исследовании N. Tang с соавторами [37] ПВ было значительно увеличено у умерших ($p<0,001$). N. Tang с соавторами [37] также продемонстрировали, что с момента поступления ПВ прогрессивно увеличивалось у умерших. Как и D-димер, повышенное ПВ было также связано с острым миокардиальным повреждением [83]. В некоторых крупномасштабных исследованиях было показано, что ПВ коррелирует с тяжестью заболевания, в частности, в ретроспективном исследовании на 296 пациентах с COVID-19 у умерших имелись более высокие уровни D-димера, ПВ, чем в группе выживших [60]. В ретроспективном многоцентровом когортном исследовании на 191 пациентах с COVID-19, факторами риска смерти были высокое ПВ, высокие TnI, КФК и D-димер [65]. D. Wang с соавторами [63] показали, что у 58% пациентов с COVID-19 выявлено увеличенное протромбиновое время. N. Tang с соавторами [37] исследовали 207 умерших пациентов, что позволило установить у них были

значительно более высокие уровни D-димера и более длительное ПВ при поступлении по сравнению с выжившими.

Тромбоциты

Кровоизлияния, индуцированные снижением тромбоцитов в крови, часто наблюдаются у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [98,105,163], и у них заболевание протекало более злокачественно. Более того, некоторые параметры коагуляции и гематологической панели, включая снижение числа тромбоцитов, демонстрируют отрицательную прогностическую значимость в отношении риска смерти [44,47,61,102,117,158]. В то же время достоверность различий в количестве тромбоцитов между пациентами, поступившими в ОИТ и в терапевтическое отделение отсутствовала [63,68]. Снижение количества тромбоцитов было связано с госпитальной смертью и повреждением миокарда. В частности, F. Zhou с соавторами [65] сообщили о гораздо более низком количестве тромбоцитов у умерших ($p < 0,001$), при этом у 20% умерших количество тромбоцитов было менее $100 \times 10^9/\text{л}$ по сравнению с выжившими, у которых такой уровень отмечался только у 1% пациентов. Также пациенты с повышенным TnI при поступлении имели значительно более низкое количество тромбоцитов по сравнению с пациентами без повреждения миокарда ($p < 0,001$) [65].

Фибриноген

Высокая частота встречаемости ДВС-синдрома у умерших пациентов было высказано предположение, что использование гепарина при COVID-19 позволило предотвратить смертность. Действительно, в исследовании в ретроспективном анализе пациентов с COVID-19 было определено, что использование низкомолекулярного гепарина было связано с улучшением прогноза у тяжелых пациентов с COVID-19 с повышенным уровнем D-димера [44]. Исследование на

183 пациентов показало, что уровень фибриногена также значительно повышался при поступлении в группе умерших ($p < 0,001$) [37]. В то время как уровни фибриногена не показывали значимой разницы при поступлении, они были значительно ниже в группе выживших пациентов при госпитализации [37]. Это также подтверждает роль аномальной коагуляции в ухудшении состояния пациентов с COVID-19, и факт того, что некоторые параметры свертывания могут способствовать в определении прогноза пациентов.

Е. Terros с соавторами [103] показали, что гиперкоагуляция часто встречается среди госпитализированных пациентов с COVID-19. Нарушения коагуляции, которые проявляются в виде роста параметров ПВ, фибриногена и D-димера, наряду с тяжелой тромбоцитопенией, связаны с развитием ДВС-синдрома. В крупных исследованиях было показано, что повышение D-димера и ПВ связаны с тяжелым течением заболевания и высокой смертностью [39,65].

Таким образом, активация процессов свертывания крови достигает своего пика при ДВС-синдроме, который имеет место при критическом состоянии у пациентов с COVID-19. Циркуляция свободного тромбина, неконтролируемая естественными антикоагулянтами, может активировать тромбоциты и стимулировать фибринолиз. На поздних стадиях ДВС уровни маркеров, связанных с фибрином (D-димер и фибриноген), заметно повышены при смерти, что указывает на общую активацию коагуляции и гиперфибринолиз. Продолжающаяся активация коагуляции на протяжении цикла лечения у умерших пациентов, о чем свидетельствует повышение уровня D-димера, ПВ и фибриногена. Данные биомаркеры могут помочь выявить отрицательную динамику у лиц, которым требуется более интенсивная терапия. D-димер продемонстрировал прогностическую ценность как при лечении больных в ОИТ, так и для стратификации риска смерти в стационаре при поступлении в больницу. Протромбиновое время и тромбоциты также показали способность к прогнозированию летальных исходов в госпитале.

1.5. Перспективные биомаркеры в прогнозировании исходов COVID-19

У пациентов с COVID-19 часто определяется повреждение сердца, гемодинамическая нестабильность и полиорганная недостаточность [46,73,56]. Биомаркеры острого повреждения миокарда имеют потенциал в прогнозировании исхода пациентов с COVID-19 при наличии повреждения миокарда и даже без него. До сих пор не определён «идеальный» биомаркер тяжести состояния больных с COVID-19, такой, например, как TnI при остром коронарном синдроме или креатинин при хронической болезни почек (ХБП). Выделены иммуновоспалительные и кардиальные биомаркеры повреждения. К кардиальным биомаркерам, прежде всего, относится TnI/T. Метаанализ и последующие исследования показали, что средние уровни TnI/T были значительно выше у пациентов с тяжелыми формами COVID-19 [40,52,56,92,117,153], NT-proBNP и КФК МВ [40,56,153]. Ввиду наличия достаточной доказательной базы, TnI является оптимальным биомаркером по сравнению с КФК-МВ, миоглобином и NT-proBNP, в основном из-за его высокой чувствительности в отношении отрицательной динамики и повреждения миокарда [40,56,143]. Хотя NT-proBNP и КФК-МВ продемонстрировали некоторую прогностическую ценность в отношении тяжелого течения заболевания и исходов при COVID-19. Очевидно, что они связаны с повреждением миокарда, который как раз выявляются по росту TnI/T. Исследования продемонстрировали значительную разницу в уровнях TnI в сыворотке между выжившими и умершими пациентами COVID-19 [117,143]. Повышенные уровни TnI/T в сыворотке показывают корреляцию со степенью тяжести больных и повышенной смертностью у пациентов с наличием и отсутствием сердечно-сосудистых факторов риска. В результате, анализ содержания TnI/T в качестве рутинной процедуры констатация их высокого уровня в сыворотке крови при поступлении могут иметь значение для снижения смертности и количества пациентов с тяжелым COVID-19 [40,52].

Помимо вышеуказанных биомаркеров в настоящее время исследуются несколько биомаркеров, которые имеют определённое патофизиологическое

обоснование. Они были изучены у пациентов с ССЗ. В частности, учитывая взаимодействие SARS-CoV2 с рецепторами ангиотензин превращающего фермента и концентрации данного маркера в сыворотке, а также аламантадина, можно прогнозировать тяжесть заболевания. Также известные кардиоваскулярные биомаркеры, как гомоцистеин и ST2, найдут свою нишу для оценки тяжести и стратификации риска [84].

В то же время имеется необходимость проведения рандомизированных контролируемых исследований для оценки прогностической значимости биомаркеров. Возможно, комбинация вышеуказанных или новых биомаркеров будет иметь лучшую предикторную эффективность по аналогии с острым коронарным синдромом, хронической сердечной недостаточностью и другими заболеваниями.

ST2

Многочисленные доказательства выявили зависимость между наличием сопутствующих ССЗ и тяжелым течением COVID-19, и наличие ХСН является независимым предиктором смертности [36,70,84]. Биомаркер ST2 стал одним из наиболее многообещающих биомаркеров в оценке развития и прогноза пациентов с ХСН. Его трансмембранная изоформа оказывает кардиопротекторное действие, в то время как растворимая изоформа ST2, обнаруживаемая в сыворотке крови, связана с фиброзом миокарда и неблагоприятным исходом у пациентов с ХСН [70]. Растворимый ST2 является членом семейства рецепторов интерлейкина 1 и, по-видимому, участвует не только в сердечно-сосудистой реакции на повреждение, но также в процессах ремоделирования миокарда, наблюдаемых при сердечной недостаточности и ИМ [36,148]. Также недавние исследования предполагают потенциальную роль ST2 как маркера воспаления, в то время как другие исследования определяют его как потенциальный прогностический фактор у пациентов с COVID-19 [147]. В частности, R.S. Miftode с соавторами [154] предлагают использовать ST2 для прогнозирования неблагоприятных исходов у больных с COVID-19.

Ангиотензин II и аламандин

Вирус SARS-CoV-2 использует рецептор ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2) для проникновения в клетки-мишени, которые находятся в эндотелии легких, сердца и других органов [72]. АПФ конвертирует ангиотензин I в ангиотензин II, которые, в свою очередь, активируют рецепторы ангиотензина II первого типа [48]. АТ-II обладает мощным вазоспастическим эффектом, а также приводит к выбросу провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6, имеющих значение в патогенезе COVID-19, а также других прооксидантных эффекторов [41,96,167]. Уровень АПФ II также был значительно повышен у пациентов с птичьим гриппом и показал прогностическую способность в отношении летальности при гриппе [42,43]. Также определена сильная корреляция между концентрацией ИЛ-6 и степенью эндотелиальной дисфункции, индуцированной АТ-II [100]. АПФ2 преобразует АТIII в АТ-(1-7) и АТI – в АТ-(1-9). АТ - (1-7) и АТ - (1-9) вызывают соответствующие эффекты через рецептор Mas (MasR) и рецептор AT2 (AT2R) соответственно. АТ (1-7) вызывает региональное и системное расширение сосудов, диурез и натрийурез. АТ - (1-9) увеличивает биодоступность оксида азота (NO), стимулируя высвобождение брадикинина [38]. Активация этих путей опосредует противовоспалительные и антифибротические эффекты, приводящие к кардио-респираторной и нефропротекции [127,151]. Аламандин образуется в результате катализа АПФ2 в АТ или декарбоксилирования АТ-(1-7). Он оказывает те же эффекты, что и АТ-(1-7), такие как дилатация сосудов и антифибротический эффект [141]. Аламандин модулирует регуляцию периферического и центрального артериального давления и ремоделирование ССС [106]. Было показано, что уровни АТ-II в плазме были повышены у пациентов с COVID-19 по сравнению со здоровыми людьми [59]. Концентрация АТ-II у пациентов с COVID-19 коррелировала с тяжестью состояния и степенью поражения легких, что позволяет предположить [59]. Это означает, что АТ-II может быть медиатором заболевания, приводящего к вазоспазму и воспалительному и/или окислительному повреждению органов. Можно предположить, что АТ-II можно использовать в качестве биомаркера для

стратификации риска пациентов, а пациенты с более высоким содержанием АТ-II будут иметь повышенный риск тяжелого течения заболевания и смертности.

Гомоцистеин

С момента его открытия в 1932 году гомоцистеин является предметом множества споров. Высокие уровни гомоцистеина в плазме значительно увеличивают частоту повреждения как мелких, так и крупных сосудов [121,140]; высокие его концентрации связаны с увеличением риска дегенеративных и атеросклеротических процессов в сосудах [129]. Некоторые наблюдения связывают гипергомоцистеинемию с ССЗ, сахарным диабетом, хронической болезнью почек и жировой болезнью печени [93,101,111]. Хотя гомоцистеин является эффективным биомаркером кардиоваскулярного риска, а сердечно-сосудистые осложнения являются критическими у госпитализированных пациентов с COVID-19, то возможно он будет интересен в плане прогностического значения при данном заболевании. И действительно, по данным J.Z. Yang Shi с соавторами [131] были продемонстрирована прогностическая ценность гомоцистеина при тяжелой пневмонии в первую неделю у пациентов с COVID-19.

Таким образом, существует потребность прогнозирования исходов COVID-19 в стационарном периоде и в отдалённом периоде после выписки из стационара. Для достижения данной цели необходимо использование современных кардиоспецифических сывороточных биомаркеров.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика клинического материала и дизайн исследования

Исследование было проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации, и одобрено комитетом по этике Башкирского государственного медицинского университета (№5, 2020). Перед включением в исследование все участники подписали информированное согласие. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Отбор пациентов проводился с учетом критериев включения и исключения:

Критерии включения:

- ✓ возраст > 18 лет и установленный диагноз COVID-19.
- ✓ наличие COVID-19-ассоциированной пневмонии.

Критерии исключения:

- ✓ активное злокачественное заболевание, определяемое как достигнутая выживаемость без опухолей в течение трех лет,
- ✓ тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) (III-IV стадия GOLD 2020),
- ✓ неконтролируемая бронхиальная астма (согласно Глобальной инициативе по борьбе с астмой, GINA 2019),
- ✓ острые инфекционные заболевания, такие как острый пиелонефрит,
- ✓ почечная недостаточность, определяемая как скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73 м²,
- ✓ беременность или лактация.

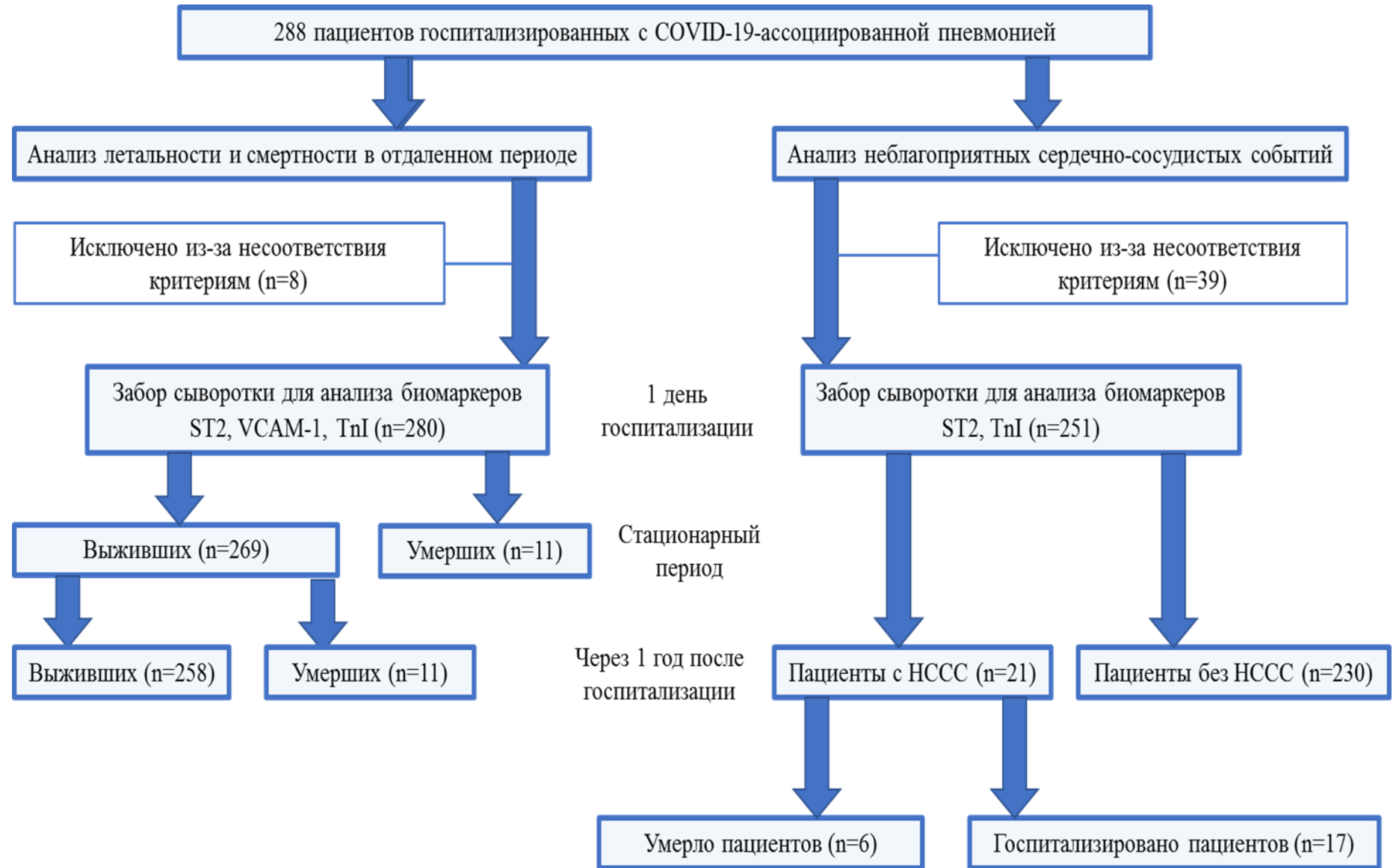


Рисунок 1 - Дизайн исследования

По критериям исключения всего 8 пациентов были исключены из исследования. В этом проспективном, нерандомизированном, одноцентровом исследовании участвовали 280 пациентов в период с июня 2020 года по сентябрь 2020 года, которые были госпитализированы с диагнозом COVID-19-ассоциированной пневмонией в COVID-госпиталь Университетской клиники Башкирского государственного медицинского университета во время 1-й “волны” пандемии в 2020 году.

Диагноз COVID-19 устанавливался на основании: наличия выявленных РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот, выявления иммуноглобулинов М и G класса SARS-CoV-2, жалоб пациентов, клинических проявлений, лабораторной диагностики, компьютерной томографии органов грудной клетки при поступлении в стационар в соответствии с действующими руководящими принципами COVID-19 в Российской Федерации [27]. Неотложная медицинская помощь и лечение, включая антикоагулянты и лекарства, при выписке из стационара после COVID-19, была назначена в соответствии с временными методическими рекомендациями действующей на период лечения. Установление сопутствующих диагнозов проводилось в соответствии с историей болезни, клиническими данными, ЭКГ, Эхо-КГ, компьютерной томографией и лабораторными исследованиями. Измерялось артериальное давление: систолическое артериальное давление (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД), также оценивалась частота сердечных сокращений (ЧСС) и частота дыхательных движений (ЧДД).

В течение всего периода наблюдения регистрировались «конечные точки»: нарушения ритма сердца, ИМ, тромбоэмболия легочной артерии, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), госпитализации в стационар и смерть от сердечно-сосудистых причин. Комбинированной конечной точкой выступала сумма данных событий: ИМ + ОНМК + ТЭЛА + смерть + госпитализация с ССЗ, в том числе нарушения ритма сердца. Наблюдения за пациентами после выписки из стационара проводились путем отслеживания через региональную медицинскую информационную систему «РМИАС». Система

«РМИАС» позволяет проследить данные электронной медицинской карты пациентов, в том числе данные о смерти, ОНМК, ИМ, ТЭЛА и госпитализациях по сердечно-сосудистым причинам, а также при визитах пациентов в поликлинику, результатам выписок из стационаров и учёта свидетельства о смерти.

Было обследовано 288 пациентов, но на основании вышеуказанных критериев в исследование были включены 280 лиц с COVID-19 ассоциированной пневмонией, подтвержденный на основании ПРЦ-теста и по данным КТ ОГК. Среди них было 119 мужчин и 161 женщина, со средним возрастом $59,04 \pm 10,08$ лет. У основного контингента пациентов возраст составил старше 60 лет, где мужчин было меньше, чем женщин.

Пациентам с COVID-19 проводили общеклиническое обследование с оценкой жалоб и клинического статуса, лабораторное обследование: общий и биохимический анализ крови, определение концентрации биомаркеров ST2, VCAM-1 и TnI, общего анализа мочи и инструментальные исследования: ЭКГ, КТ ОГК, Эхо-КГ по показаниям.

В ходе исследования пациенты на каждом этапе разделялись на 2 группы по разным критериям. На госпитальном этапе в первой группе – выписанные из стационара, во второй – умершие во время нахождения в стационаре. На постгоспитальном этапе, через 1 год после госпитализации, в первой группе были выжившие, а во второй – умершие пациенты. Для оценки неблагоприятных сердечно-сосудистых событий рассматривались пациенты, выписанные из COVID-госпиталя, соответствующие критериям включения/невключения. Они соответственно делились на первую группу – у которых были НССС и вторую группу – без НССС. Период наблюдения составил 415 (403; 422) дней.

2.2. Методы исследования пациентов

Исследование госпитальной и постгоспитальной смертности

В диагностике COVID-19 и проведении исследования были использованы следующие методы исследования:

1. Общие клинические;
2. РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот, выявление иммуноглобулинов М и G класса SARS-CoV-2
3. Анализ уровня кардиоваскулярных биомаркеров ST2, VCAM-1, TnI методом высокочувствительного иммуноферментного анализа;
4. Анализ ЭКГ;
5. Эхо-КГ по показаниям;
6. КТ ОГК;
7. Наблюдение в течение 1 года после госпитализации.

Общеклинические исследования включали сбор жалоб и анамнеза, выявление факторов риска, наличие в анамнезе артериальной гипертензии, сахарного диабета, хронического заболевания почек, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, ОНМК, ИМ, ХОБЛ, фибрилляции предсердий.

Лабораторные методы исследования включали общеклиническое и биохимическое исследование крови. Проведение лабораторных тестов на наличие COVID-19 по РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот, выявление иммуноглобулинов М и G класса SARS-CoV-2, при помощи иммунохимического анализатора Abbott Architect i2000 (Abbott, США) и амплификатора детектирующего DT Line («ДНК-Технология», Россия).

У всех пациентов в первые сутки при поступлении в стационар был осуществлен забор крови. Плазма получена путем центрифугирования венозной крови в течение 15 минут при 1000 оборотах не позднее 30 минут от момента сбора крови. Сыворотка замораживалась и хранилась при температуре - 70°C.

Концентрации ST2 измерялись с помощью высокочувствительного иммуноферментного анализа для человеческой плазмы, теста Presage ST2, производства Critical Diagnostics, США, концентрацию VCAM-1 определяли с помощью набора реагентов Thermo Fisher Scientific, США, а TnI – Hema Ltd, Россия. Остальные лабораторные параметры были получены в соответствии со стандартным обследованием.

Компьютерную томографию органов грудной клетки проводили в Клинике БГМУ, лаборатории радионуклидной диагностики с помощью системы комбинированной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ) Discovery NM/CT 670 (GE, США).

Исследование отдалённых результатов. Конечные точки исследования анализировались через 1 год после госпитализации, использовались показатели сердечно-сосудистой смертности, наличие ИМ, ТЭЛА, сердечно-сосудистые госпитализации, ОНМК – данные события расценивали как неблагоприятные сердечно-сосудистые события. В случае летального исхода причину смерти больного уточняли путем изучения медицинской документации.

Для диагностики ИМ или ухудшения течения ИБС (нестабильная стенокардия) в медицинской документации оценивали по: динамике ЭКГ (при отсутствии гипертрофии левого желудочка или блокада левой ножки пучка Гиса): повышение сегмента ST в двух и/или более последовательных отведениях $\geq 0,1$ мВ. Новая горизонтальная нисходящая депрессия сегмента ST $\geq 0,05$ мВ в двух последовательных отведениях и/или инверсия зубца T $\geq 0,1$ мВ в двух последовательных отведениях с зубцом R и отношением R/S > 1 . При нижнем ИМ проводили регистрацию правых грудных отведений (V3R–V4R) для выявления ИМ правого желудочка (ПЖ) [85]. При заднем ИМ отмечалась депрессия сегмента ST в отведениях V1-V3, свидетельствующая об ишемии заднебазальных отделов, особенно при положительном терминальном зубце T (эквивалент подъема сегмента ST) и подъем сегмента ST $\geq 0,5$ мм в дополнительных отведениях V7 -V9 [152].

Для подтверждения ОНМК обязательно проводилась компьютерная томография и/или магнитно-резонансная томография головного мозга. Для подтверждения ТЭЛА проводилась ангиография сосудов легких.

Наблюдение за пациентами с COVID-19-ассоциированной пневмонией после выписки из стационара проводилось с использованием Единой цифровой платформой — Республиканская медицинская информационно-аналитическая система Республики Башкортостан «РМИАС». Система функционирует по модели SaaS (Software as a Services – программное обеспечение как услуга) в едином центре обработки данных для неограниченного числа пользователей. В центре обработке данных консолидируется вся информация, связанная с персонифицированным учетом оказанной медицинской помощи и управлением ресурсами здравоохранения региона. «РМИАС» обеспечивает информационный обмен между медицинскими учреждениями, органами управления здравоохранением, территориальным фондом обязательного медицинского страхования, страховыми медицинскими организациями и аптечными учреждениями, участвующими в реализации программы дополнительного лекарственного обеспечения. Система состоит из нескольких взаимосвязанных программных комплексов, позволяющих автоматизировать процессы сбора, обработки и хранения информации во всех службах медицинских организаций. В исследовании использован программный комплекс «Стационар». Система формирует единую базу данных случаев стационарного лечения, позволяет отслеживать загруженность коечного фонда и движение пациентов по различным отделениям медицинских организаций, вести учет данных о госпитализации, передавать информацию о пациентах врачам поликлиники, работать с электронной медицинской картой. В электронной медицинской карте хранится информация о каждом случае обращения пациента в поликлинику, стационар, в службу скорой помощи, данные телемедицинских консультаций, лабораторных исследований; инструментальных исследований, свидетельства о смерти.

Исследование комбинированной конечной точки в отдалённом периоде

Для оценки риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий были исследованы пациенты с COVID-19-ассоциированной пневмонией выписанных пациентов из стационара, соответствующих критериям включения и невключения. В исследование были включены пациенты в возрасте 18 лет и старше с подтвержденным диагнозом заболевания COVID-19 и связанной с ним пневмонией (Рисунок 2).

Критерии включения:

- ✓ возраст > 18 лет и диагноз COVID-19.

Критерии невключения:

- ✓ активное злокачественное заболевание, определяемое как достигнутая выживаемость без опухолей в течение трех лет,
- ✓ тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких (III-IV стадия GOLD 2020),
- ✓ неконтролируемая бронхиальная астма (согласно Глобальной инициативе по борьбе с астмой, GINA 2019),
- ✓ острые инфекционные заболевания, такие как острый пиелонефрит,
- ✓ почечная недостаточность, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73 м²,
- ✓ беременность или лактация.
- ✓ в период госпитализации пациент был на механической вентиляции легких (неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ), искусственной вентиляции легких).

Всего 39 пациентов были исключены на основании вышеизложенных критериев, 251 из них продолжили исследование с оценкой НССС у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией.

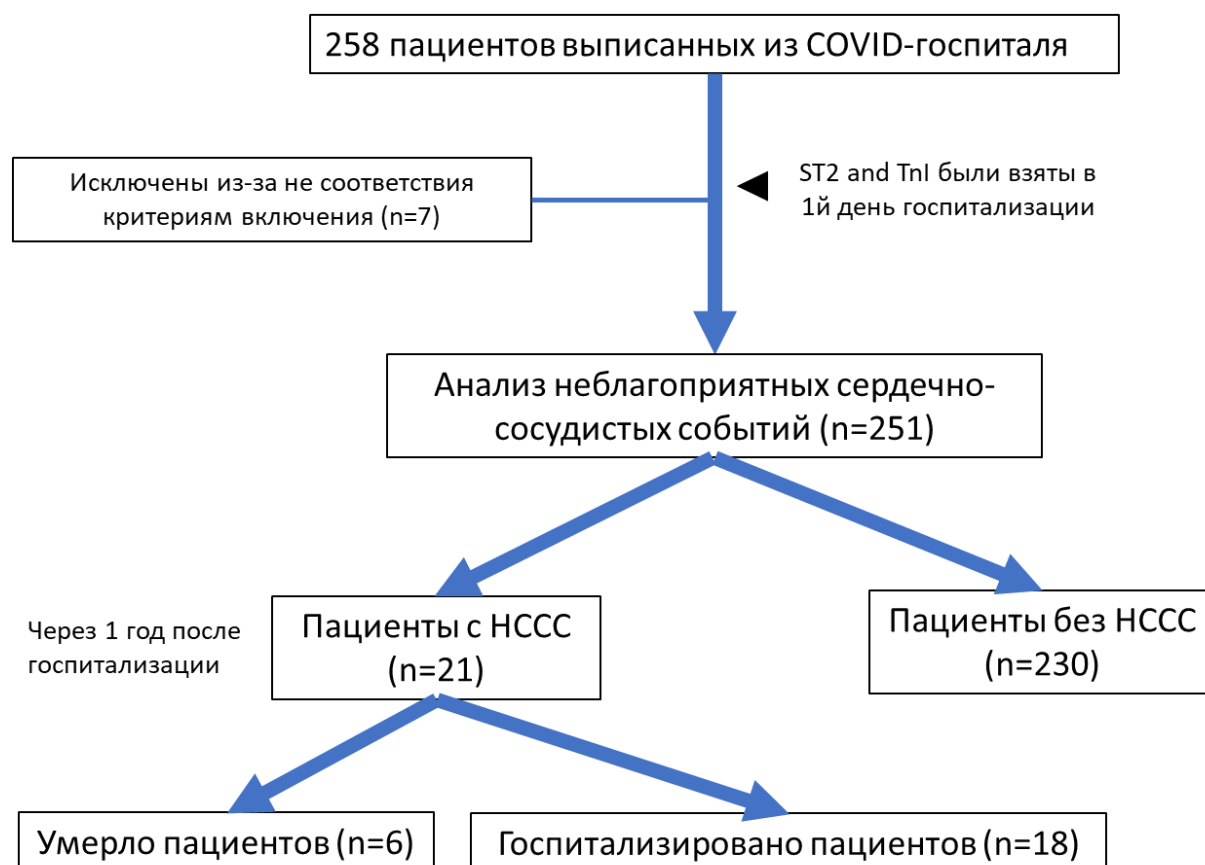


Рисунок 2 - Дизайн исследования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в постгоспитальном периоде

В день поступления в больницу у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией брали венозную кровь, затем центрифугировали, а сыворотку замораживали для дальнейших анализов. Концентрацию биомаркеров ST2, VCAM-1 и TnI анализировали методом иммуноферментного анализа, как указано производителем (Thermo Fisher Scientific, США для VCAM-1, Critical diagnostics, США для ST2 и Hema Ltd, Россия для TnI). В дополнение к исследованным биомаркерам при поступлении также оценивали уровни креатинин фосфокиназы, СРБ, ферритина, интерлейкина-6 (IL-6) в сыворотке крови с помощью электрохемилюминесцентной технологии для иммуноанализа, которые измерялись в динамике в соответствии с руководящими принципами COVID-19.

При поступлении у всех зарегистрированных пациентов подробная история болезни, включала текущие клинические симптомы, а также историю предыдущих заболеваний, принимаемые лекарства и любую другую

соответствующую информацию. Исследование проводилось в период с июня 2020 года по сентябрь 2020 года. Последующий анализ был проведен примерно через 12 месяцев (366 дней; (356: 373) с момента поступления в больницу для конечной точки исследования с помощью программы дистанционного подхода к данным “РМИАС”. Программа в Республике Башкортостан позволяет осуществлять дистанционный онлайн-мониторинг выписок из больницы, включая свидетельства о смерти. В случае отсутствия каких-либо заметок с пациентом связывались по телефону, чтобы предотвратить потерю информации из-за переезда пациента в регион, где “РМИАС” был недоступен. Конечная точка исследования была определена смерть пациента, как указано в выписке и/или свидетельстве о смерти в течение периода наблюдения. Анализ конечных точек проводился до 31 августа 2021 года. Пациенты с COVID-19-ассоциированной пневмонией, умершие в течение первой недели госпитализации, были исключены из анализа. Из исследования были исключены пациенты, умершие от заболеваний не связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями (травмы, опухоли, рак, самоубийства и др.).

2.3. Методы статистической обработки материала

Этапы статистического анализа и моделирования, для получения достоверных и устойчивых результатов представлены на рисунке 3. Все данные измерений были проверены на нормальность. Нормальность распределения непрерывных переменных средние значения (M) и стандартных отклонений (SD). Ненормально распределенные данные были выражены в виде медианы Me и межквартильного размаха $Q1-Q3$. Сравнение между двумя независимыми группами числовых признаков в случаи их нормального распределения проводили с помощью критерия Стьюдента, в случае отсутствия нормальности признаков использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Категориальные переменные были выражены в виде частот и соответствующих

им пропорций. Различия частотных признаков между группами оценивались с помощью критерия Хи-квадрат [1,5].

Прогноз биомаркеров для пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией проанализирован с помощью кривых рабочих характеристик приемника (ROC-кривых). Площадь под ROC-кривой измерена для оценки прогностической способности модели с анализом биомаркера. Оптимальное значение порога отсечения, чувствительность и специфичность биомаркеров были определены путем анализа ROC-кривой. Затем непрерывные значения биомаркеров преобразовывались в двоичные категориальные переменные в соответствии с принципом $>$ точки отсечения, \leq точки отсечения. Для сравнения кривых выживаемости в группах пациентов, сформированных по бинаризованным значениям биомаркеров, использовали множительные оценки Каплана-Майера. Для отбора наиболее значимых предикторов риска летального исхода использовался тест Гехана-Уилкоксона [97] с нулевой гипотезой об отсутствии различий в выживаемости в группах, разделенных по рассматриваемым значениям бинаризованных биомаркеров. На предварительном этапе анализа оценены унивариантные модели пропорциональных рисков Кокса, в частности риск $h(t,x)$ в момент времени t для фактора риска x

$$h(t,x) = e^{\beta x} h_0(t), \quad (1)$$

где β – коэффициент при исследуемом факторе риска, x – предиктор риска, а $h_0(t)$ – базовый риск смерти (коэффициент риска – КР), t – период наблюдения. Также вычислялась стандартная ошибка коэффициента регрессии (SE).



Рисунок 3 - Математическая модель статистического анализа факторов риска смертности

Значения биомаркеров были приняты в качестве независимых факторов. Чтобы устранить возможное смещение оценок из-за возраста пациента. Возраст пациента рассматривался в качестве контрольного фактора в модели, независимого от того значим фактор или нет. Затем отобраны статистически значимые признаки при уровне значимости $p < 0,1$. Мультифакторной модель пропорциональных рисков Кокса оценивала риск $h(t, x_1, x_2, x_3, \dots, x_k)$ в момент времени t для факторов $x_1, x_2, x_3, \dots, x_k$:

$$h(t, x_1, x_2, x_3, \dots, x_k) = e^{\beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 + \dots + \beta_k x_k} h_0(t), \quad (2)$$

где $\beta_1, \beta_2, \beta_3, \dots, \beta_k$ – коэффициенты при исследуемых факторах риска, соответственно, $x_1, x_2, x_3, \dots, x_k$ – предикторы риска, а $h_0(t)$ – базовый риск смерти, t – период наблюдения.

Первая обобщенная мультифакторная математическая модель выживаемости была построена в краткосрочном периоде в течение периода госпитализации, а вторая – долгосрочная – с конца краткосрочного периода до 1 года с момента госпитализации. Для получения надежных оценок коэффициентов модели также использовались байесовские иерархические модели Gsslasso Кокса, которые, в отличие от стандартной модели Кокса, где коэффициенты оцениваются методом частичного правдоподобия, применяют для оценок байесовские модели [114]. Прогностическая сила моделей определялась близостью к индексу соответствия Харрелла (СИН). Также в качестве метрик качества рассматривались, мера объясненной случайности (R^2_{mer}) и мера объясненной вариации (R^2_{mev}), близость которых к 1 служила индикатором высокой прогностической способности модели. Статистический анализ проводился на программном обеспечении R (версия 3.6.3, R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия, <https://www.r-project.org> (по состоянию на 1 сентября 2022 г.) [142].

Также проверена гипотеза о значимости модели в целом с помощью теста отношения правдоподобия. В тесте нулевой гипотезы служило предположение о статистической незначимости модели, для ее проверки определяли LR – статистику, значение которой сравнивали с табличным значением $\chi^2(k)$, где k –

число степеней свободы, равное числу факторов, учитываемых в модели выживаемости (в унивариантных моделях $k=1$).

Интерпретация результатов модели была основана на отношении риска (HR или OR) выживаемости для каждого i -ого предиктора риска:

$$HR(x_i) = \frac{h(t, x_i)}{h_0(t)} = e^{\beta_i x_i} \quad (3)$$

Инструментальным средством статистического анализа служила среда статистического моделирования с открытым кодом R Studio. Посредством пакета Microsoft Office Excel 2013 выполнялся графический анализ данных.

Для определения порога отсечения, при котором следует бинаризовать значение исследуемых биомаркеров использовали ROC-анализ (receiver operating characteristic curve) при отсутствии различий между группами анализ невозможен (точнее будет не информативен). ROC-кривая строится по двум параметрам: (чувствительность (по оси y) и специфичность (по оси x)), которые выражались в процентах. Анализ проводился для каждого кардиоваскулярного биомаркера отдельно на каждом этапе. Уровень кардиоваскулярного биомаркера систематизировался по возрастанию с пометкой наступления события (летальный исход или НССС).

По представленной таблице 1, для каждого уровня биомаркера X_i рассчитывается чувствительность $Sn_i=(A_i/n)$ и специфичность $Sp_i=D_i/m$. На основе всех расчетов строится ROC-кривая: по оси X откладывается значение специфичности $1-Sp_i$, по оси Y чувствительность Sn_i в процентах. Для определения прогностического фактора биомаркера была вычислена площадь под получившейся кривой (area under curve – AUC) по следующей формуле:

$$AUC = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{n-1} (Sn_i + Sn_{i+1})(Sp_i - Sp_{i+1}) \quad (4)$$

Максимальное значение AUC может быть равно 1, и считается, что при значении 0,5 и менее фактор совершенно не информативен. Стандартная ошибка была рассчитана по формуле:

$$SE(AUC) = \sqrt{\frac{AUC(1-AUC) + (n-1)\left(\frac{AUC}{2-AUC} - AUC^2\right) + (m-1)\left(\frac{2 \cdot AUC}{1+AUC} - AUC^2\right)}{n \cdot m}} \quad (5)$$

Доверительный интервал (ДИ) рассчитывался при $\alpha=0,05$, $\gamma=0,975$ (для двухстороннего интервала $\gamma=1-\alpha/2$), где z_γ – значение γ -квантиля нормального распределения, по следующим формулам:

$$AUC_L = AUC - z_\gamma * SE(AUC) \text{ и } AUC_U = AUC + z_\gamma * SE(AUC) \quad (6)$$

Таблица 1 - Методика расчета чувствительности и специфичности для биомаркеров с помощью ROC-анализа

		Уровень биомаркера (X_i)		
Событие	Да	Количество «да» в таблице при условии, что уровень биомаркера меньше или равно пороговому значению (A_i)	Количество «да» в таблице при условии, что уровень биомаркера больше порогового значения (B_i)	$n = A_i + B_i$ (постоянно, равно количеству событий с пометкой «да»)
	Нет	Количество «нет» в таблице при условии, что уровень биомаркера меньше или равно пороговому значению (C_i)	Количество «нет» в таблице при условии, что уровень биомаркера больше порогового значения (D_i)	$m = C_i + D_i$ (постоянно, равно количеству событий с пометкой «нет»)
		$A_i + C_i$	$B_i + D_i$	$N = n + m$

На основании площади под ROC-кривой определялась «точка отсечения» по принципу, чем больше AUC, тем эффективнее разделение. В этом анализе чувствительность показывает степень, с которой можно оценить как уровень биомаркера влияет на произошедшее событие, а специфичность показывает, насколько можно доверять произошедшему событию при данном уровне биомаркера. Высокая чувствительность и низкая специфичность, расценивались как неэффективность данного биомаркера (отрицательный результат), а низкая

чувствительность и высокая специфичность расценивались как эффективность данного биомаркера (положительный результат) [104].

После определения «точек отсечения» для каждого биомаркера следующий этап был в оценке выживаемости и наступление НССС за определенный период времени наблюдения по методике Каплана-Майера. Суть данного метода заключается в том, что оценивается наступление того или иного события (смерть, НССС) при заданном «точке отсечения» (выбранный нами уровень кардиоваскулярного биомаркера) за период наблюдения. Другими словами, определяем вероятность наступление летального исхода (НССС для оценки риска развития НССС) при уровне концентрации кардиоваскулярного биомаркера в сыворотке пациента с COVID-19-ассоциированной пневмонией в первые сутки госпитализации в стационар за единицу времени (в исследовании использовались для госпитального периода – дни, для оценки в отдаленном периоде – месяцы):

$$\hat{S}(t) = \prod_{i=0}^T \frac{R_i - d_i}{R_i} \quad (7)$$

Где R_i – количество пациентов, доживших до момента времени t_i , исключая учтенных уже ранее, d_i – количество пациентов, для которых произошло событие в момент времени t_i , t – время наблюдения.

Время наблюдения для госпитализированных пациентов определяли в днях, отчет проводился со дня поступления каждого из них в стационар. Для пациентов исследованных после выписки из стационара время исчислялось в месяцах, отчеты которых начинались со дня выписки из стационара. В выборке наблюдений общее количество наблюдений равно i количества времен, что формируют следующий ряд $t_0, t_1, t_2, t_3 \dots t_i$, наблюдения в которых не произошла смерть и/или НССС не учитывалась (цензурированные наблюдения) [114]. Доверительный интервал принят за 95%, предварительно вычислив стандартную ошибку по формуле Гринвуда.

$$\text{Var}(\hat{S}(t)) = \hat{S}(t)^2 \sum_{i:t_i \leq t} \frac{d_i}{R_i(R_i - d_i)} \quad (8)$$

Была построена кривая Каплана-Майера с предварительным разделением исследуемой когорты на две группы: в одну группу отнесены пациенты с уровнем кардиоваскулярного биомаркера выше «точки отсечения», а в другую – ниже «точки отсечения». На каждом этапе (госпитальный и отдаленный периоды) были определены «точки отсечения» с помощью ROC-анализа для каждого биомаркера (ST2, VCAM-1, TnI) отдельно. Затем сравнивались две кривые между собой.

Для определения относительного риска и отношения шансов применялся бинарный метод.

Таблица 2 - Представление факторов риска и событий

		Фактор риска		
		ДА	НЕТ	
Событие	ДА	A	B	A+B
	НЕТ	C	D	C+D
		A+C	B+D	N

Абсолютный риск возникновения события (смерти или НССС) у пациентов с наличием факторов риска вычисляли по формуле $AR_{yes}=A/(A+C)$. Абсолютный риск возникновения события у пациентов без факторов риска находили по формуле: $AR_{no}=B/(B+D)$. Относительный риск – это отношение абсолютного риска с наличием фактора на абсолютный риск без фактора риска или $RR=AR_{yes}/AR_{no}$. Тем самым, можем определять, частоту возникновения события при том или ином факторе риска [114].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов на стационарном этапе

3.1.1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией на стационарном этапе

Характеристики клинической картины при поступлении в стационар, основного и сопутствующих заболеваний, лабораторных исследований, проведенного лечения и количества пациентов, переведенных на искусственную вентиляцию легких, неинвазивную искусственную вентиляцию легких и летальных случаев у 280 госпитализированных пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией, включенных в исследование представлены в таблицах 3, 4, 5, 6, 7.

Таблица 3 - Основные характеристики исследуемой когорты

Параметры больных	Медиана (Q1; Q3) или %
Количество	280
Пол, М/Ж	42,5% / 57,5%
Возраст, лет	60 (50; 67)
Общее количество дней исследования, дней	366 (357; 373)
Индекс массы тела, кг/м ²	27,9 (25,3; 32,6)

В исследуемой группе было отобрано 280 пациентов, из них 119 мужчин и 161 женщина, возраст пациентов колебался от 26 лет до 92 лет, и составил 60 (50; 67) лет, что свидетельствует об однородной группе исследуемых с повышенной массой тела, в среднем индекс массы тела (ИМТ) составил 29,4 (25,3; 32,6) кг/м². Период наблюдения составил 366 дней с момента госпитализации в стационар.

Таблица 4 - Клинические данные пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией при поступлении

Клиническая параметры	Медиана (Q1; Q3)
SpO ₂ , %	97 (95; 98)
Температура тела, °С	36,7 (36,5; 37,45)
САД, мм рт.ст.	130 (120; 143)
ДАД, мм рт.ст.	83 (79; 90)
ЧСС, удары / мин	90,5 (76; 102)
ЧДД, вдохи / мин	19 (18; 20)
Поражение легочной ткани на КТ, %	36 (22,5; 52)

При поступлении все пациенты с COVID-19-ассоциированной пневмонией были с нормальной сатурацией кислорода, температурой тела, не повышенными артериальным давлением и частотой дыхания. У большей части пациентов наблюдалась тахикардия. На КТ ОГК все пациенты имели поражение легких с медианой 36% (22,5; 52).

Таблица 5 - Сопутствующие заболевания у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией при поступлении

Заболевания	n (%)
АГ	109 (38,9)
СД	21(7,5)
ХБП	4 (1,4)
ИБС	18 (6,4)
ХСН	6 (2,1)
ОНМК в анамнезе	0 (0)
ХОБЛ	21 (7,5)
Фибрилляция предсердия	0 (0)

При поступлении 63,9% пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией госпитализированных в стационар имели сопутствующее

заболевание. Самая частая патология у данных лиц встречалась артериальная гипертензия (АГ) у 38,9% лиц, затем сахарный диабет (СД) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) по 7,5%, ишемическая болезнь сердца (ИБС) – 6,4% и остальные заболевания встречались реже.

Таблица 6 - Исходные лабораторные показатели пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией

Лабораторные данные	Медиана (Q1; Q3)
Гемоглобин, г/л	129 (119; 137,75)
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	4,55 (3,64; 6,65)
Тромбоциты, *10 ⁹ /л	266 (172,25; 277)
Скорость оседания эритроцитов, мм/с	29 (18; 40,75)
СРБ, ммоль/л	41,8 (18,8; 76,9)
Прокальцитонин, нг/мл	0,09 (0,05; 0,16)
Альбумин, г/л	40,3 (37,8; 42,5)
Креатинкиназа, ммоль/л	120,0 (72; 213)
Мочевина, ммоль/л	5,33 (4,38; 6,62)
Креатинин, ммоль/л	85,8 (77,5; 99,1)
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/м ²	65,9 (57,1; 78,1)
D-димер, нг/мл	641 (505; 824)
Натрий, ммоль/л	143 (141; 145)
Калий, ммоль/л	4,2 (3,9; 4,4)

При поступлении показатели в среднем составили: гемоглобин – 128,6±11,6 г/л, лейкоциты – 6,0±2,8*10⁹/л, тромбоциты – 228,7±58,6*10⁹/л, скорость оседания эритроцитов – 30,3±12,5 мм/с, СРБ – 49,6±27,7 ммоль/л, прокальцитонин – 0,14±0,1 нг/мл, альбумин – 39,7±3,13 г/л, мочевина – 5,6±1,4 ммоль/л, креатинин – 88,8±13,5 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации – 73,8±26,3 мл/мин/м², D-димер – 672,3±223,1 нг/мл, натрий – 143,1±2,6 ммоль/л, калий – 4,57±0,88 ммоль/л. Уровни гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, альбумина, скорость

клубочковой фильтрации, натрия, калия ниже нормы отмечались у 18,2%, 34,3%, 30,4%, 12,8%, 55,4%, 3,5%, 2,5% пациентов соответственно. Выше нормы отмечены уровни лейкоцитов, тромбоцитов, СРБ, D-димера у 12,5%, 2,5%, 69,3%, 49,7% пациентов соответственно.

Таблица 7 - Исходные уровни биомаркеров пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией

Сывороточные кардиоваскулярные биомаркеры	Медиана (Q1; Q3) или %	Контрольное значение
TnI, нг/мл	0,03 (0,01; 0,07)	0,026
VCAM-1, пг/мл	13,84 (9,79; 17,5)	18,00
ST2, нг/мл	52,5 (32,4; 77,9)	35,00

Сывороточные кардиоваскулярные биомаркеры в первые сутки пребывания в госпитале у большинства исследуемых с COVID-19-ассоциированной пневмонией ST2, VCAM-1, TnI были повышены у 51,8%, 14,3%, 2,1% соответственно.

Противовирусную терапию получили 100% пациентов. Гидроксихлорохином был назначен 63,9%, комбинированный противовирусный препарат лопинавир + ритонавир получили 36,1% (таблица 8). Все пациенты получали глюкокортикостероиды в дозах, рекомендованных временными методическими рекомендациями актуальной версии, дополнительно 8,9% из них получили тоцилисумаб и 13,6% – тофацитиниб, для купирования или предупреждения цитокинового шторма. Низкомолекулярные гепарины вводилось 96,8% пациентов, а остальные пациенты получали ранее назначенные антикоагулянтную терапию (варфарин). Данные представлены в таблице 8.

Таблица 8 - Лекарственные средства, назначаемые в стационаре пациентам с COVID-19-ассоциированной пневмонией

Препарат	Частота встречаемости (%)
Гидроксихлорохин	179 (63,9)
Лопинавир и Ритонавир	101 (36,1)
Тозилизумаб	25 (8,9)
Тофацитиниб	38 (13,6)
Глюкокортикостероиды	280 (100)
Низкомолекулярный гепарин	271 (96,8)

Несмотря на проводимую терапию, в соответствии с временными методическими рекомендациями отмечалось ухудшение состояния заболевания вплоть до летальных исходов (таблица 9). Среднее пребывание 280 пациентов в госпитале составило 11 (10; 14) дней, из них 11 умерло, на неинвазивной искусственной вентиляции легких (НИВЛ) было 6,4%, на инвазивной вентиляции легких (ИВЛ) – 3,2 % пациентов. Летальность в стационаре составила 3,9%, за весь период наблюдения умерло 7,9% пациентов.

Таблица 9 - Неблагоприятные события у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией во время госпитализации

События	Частота событий n, (%)
Оксигенотерапия	180 (64,3)
Перевод на НИВЛ	18 (6,4)
Перевод на ИВЛ	9 (3,2)
Умерло в стационаре	11 (3,9)
Всего умерло за период наблюдения	22 (7,9)

Из стационара были выписано 269 пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией. При выписке даны рекомендации по дальнейшему приему лекарственных средств (таблица 10) таких как: 71 (26,4%) пациенту рекомендовали ингибиторы АПФ (или блокатора ангиотензина 2 (БРА)), 25

(9,3%) – бета-блокаторы, 12 (4,5%) – диуретики, 6 (2,3%) – антагонистов альдостерона, статины – 24 (8,9%) и варфарин – 1 (0,4%).

Таблица 10 - Лекарственные препараты, рекомендованные после выписки из стационара пациентам с COVID-19-ассоциированной пневмонией

Рекомендованный препарат	Доля пациентов
Бета-блокаторы	25
Диуретики	12
Ингибиторы АПФ/БРА	71
Варфарин	1
Антагонисты альдостерона	6
Статины	24

Таким образом, полученные результаты указывают, что женщин было больше, чем мужчинам (161/119). Возраст когорты составил 60 (50; 67) лет, у 109 (38,9%) была артериальная гипертензия в анамнезе, индекс массы тела был повышенный у 143 (51,1%), составив 27,9 (25,3; 32,6) кг/м². Другие сопутствующие заболевания ИБС, ХБП и другие - встречались реже. При поступлении у 258 (92,1%) пациентов сатурация была выше 94%, медиана составила 97% (95; 98). Не смотря на проводимую терапию часть пациентов были на неинвазивной и инвазивной (механической) ИВЛ в 6,4% и в 3,2% случаях соответственно. Во время госпитализации противовирусные и гормональные препараты были назначены всем пациентам, антикоагулянтную терапию получали более 96,8% пациентов в виде низкомолекулярных гепаринов, а у остальных проводилось в таблетированной форме. Госпитальная летальность составила 3,9%, пребывание в больнице – 11 (10;14) дней. Лабораторные анализы в среднем отмечены на уровнях: гемоглобин – 128,6±11,6 г/л, лейкоциты – 6,2±2,8*10⁹/л, тромбоциты – 228,7±58,6*10⁹/л, скорость оседания эритроцитов – 30,3±12,5 мм/с, С-реактивный белок – 49,6±27,7 ммоль/л, прокальцитонин – 0,14±0,1 нг/мл, альбумин – 39,7±3,13 г/л, мочевины – 5,6±1,4 ммоль/л, креатинин – 88,8±13,5

ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации – $73,8 \pm 26,3$ мл/мин/м², D-димер – $672,3 \pm 223,1$ нг/мл, натрий – $143,1 \pm 2,6$ ммоль/л, калий – $4,57 \pm 0,88$ ммоль/л. У части пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией отмечалось снижение таких показателей как: гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты, альбумин, скорость клубочковой фильтрации, натрия, калия у 18,2%, 34,3%, 30,4%, 12,8%, 55,4%, 3,5%, 2,5% соответственно. Отмечено повышение уровня таких показателей как: лейкоциты, тромбоциты, СРБ, D-димер у 12,5%, 2,5%, 69,3%, 49,7% пациентов соответственно. В исследуемой когорте сывороточные кардиоваскулярные биомаркеры были выше контрольных значений для ST2 более 35 нг/мл, VCAM-1 – более 18 пг/мл, TnI выше 0,026 нг/мл у 145 (51,8%), 40 (14,3%), 6 (2,1%) лиц соответственно. Выявленные изменения указывают, на то, что все пациенты с COVID-19-ассоциированной пневмонией поступили с тяжелым течением заболевания в период цитокинового шторма или накануне его развития.

3.1.2. Анализ госпитальной смертности больных с COVID-19-ассоциированной пневмонией

Во время лечения в стационаре этапе 11 (3,9%) пациентов умерли от COVID-19, а 269 (96,1%) – выписаны с улучшением. Время пребывания умерших пациентов в больнице варьировало от 4 до 23 дней, в среднем составило $14,27 \pm 3,38$ дней. Возраст в группе умерших был больше, чем среди выживших ($p < 0,001$), а сатурация кислорода у них была ниже ($p = 0,003$). Среди умерших чаще встречались сопутствующие заболевания: ИБС, ХБП, ХСН и реже – ХОБЛ ($p < 0,05$). Оценка исследованных кардиоваскулярных биомаркеров показала, что только VCAM-1 ($p < 0,001$) был значительно выше у умерших. В этой группе также чаще применяли НИВЛ и ИВЛ ($p < 0,001$). Группа исследуемых лиц также различались по таким лабораторным показателям, как СКФ, креатинин, лейкоциты. Данные представлены в таблицах 11, 12, 13, 14, 15, 16.

Таблица 11 - Основные параметры летальности в стационаре и выживаемости пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией

Параметры	Выжившие, (Q1; Q3)	Умершие, (Q1; Q3)	p
Количество, n (%)	269 (96,1 %)	11 (3,9 %)	
Пол, М/Ж n (%)	114/155 (42,4%/57,6%)	5/6 (45%/55%)	0,820
Возраст, лет	59 (50; 66)	71 (69,5; 75)	<0,001*
Индекс массы тела, кг/м ²	27,83 (25,3; 32,0)	32,05 (27,1; 32,5)	0,235

Примечание: * - значимость различий в группах согласно тесту Манна-Уитни при $p < 0,001$

Госпитальная летальность от COVID-19 среди исследуемых составила 3,9%, при этом она не зависела от пола ($p=0,820$) и индекса массы тела ($p=0,235$), очень сильная связь отмечена с возрастом ($p < 0,001$), которая составила 71 (69,5; 75) лет.

Таблица 12 - Клинические данные пациентов, умерших от COVID-19 и выживших в стационаре

Параметры	Выжившие, (Q1; Q3)	Умершие, (Q1; Q3)	p
SpO ₂ , %	97 (95; 98)	95 (93,25; 96,75)	0,003*
Температура тела, °C	36,7 (36,5; 37,5)	36,65 (36,6; 36,85)	0,695
САД мм.рт.ст.	130 (120; 140)	144 (137,75; 148,75)	0,143
ДАД, мм.рт.ст.	83 (79; 90)	81 (80; 88)	0,523
ЧСС, уд/мин	91 (76; 102)	83,5 (80; 104,25)	0,691
ЧДД, вдохов/мин	19 (18; 20)	19 (18; 20)	0,573
Поражение легких по КТ, %	36 (22; 52)	38 (27; 43)	0,884

Примечание: * - значимость различий в группах согласно тесту Манна-Уитни при $p < 0,01$

У пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией такие клинические параметры как: температура тела, артериальное давление, частота сердечных сокращений и дыхательных движений, поражение легких по данным компьютерной томографии не выявили взаимосвязей с летальностью.

Госпитальная летальность также ассоциировалась со снижением уровня насыщения крови кислородом ($p=0,003$).

Таблица 13 - Сопутствующие заболевания пациентов, умерших от COVID-19 и выживших в стационаре

Заболевания	Выжившие, % (N)	Умершие, % (N)	p
АГ	104 (38,7)	5 (45)	0,447
СД	20 (7,4)	1 (9)	0,877
ХБП	3 (1,11)	1 (9)	0,027*
ИБС	14 (5,2)	4 (36,4)	<0,001**
ХСН	5 (1,9)	1 (9)	0,057
ИМ в анамнезе	0	0	-
ОНМК в анамнезе	0	0	-
ХОБЛ	21 (7,8)	0	0,013*#
Фибрилляция предсердия	0	0	-

Примечание: *, ** - значимость различий в группах согласно тесту хи-квадрат при $p<0,05$ и $p<0,001$, соответственно; # - в тесте выполнена поправка Йетса

У пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией такие сопутствующие заболевания как: артериальная гипертензия, сахарный диабет, сердечная недостаточность не установлено достоверное влияние на исход заболевания. В то же время хронические болезни почек ($p=0,027$), ишемическая болезнь сердца ($p<0,001$) и хроническая обструктивная болезнь легких ($p=0,013$) достоверно влияли на летальный исход. Инфаркт миокарда и инсульт в анамнезе, фибрилляция предсердий у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией не встречались в данной выборке.

Таблица 14 - Исходные лабораторные показатели у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией

Параметры	Выжившие, (Q1; Q3)	Умершие, (Q1; Q3)	p
Гемоглобин, г/л	129 (119; 127)	138 (129,5; 144,75)	0,217
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	4,5 (3,6; 6,6)	6,3 (5,6; 9,8)	0,035*
Тромбоциты, *10 ⁹ /л	226,5 (173; 277,3)	169 (129,5; 144,75)	0,011*
СОЭ, мм/с	29 (18; 41)	30,5 (19; 36,75)	0,394
СРБ, ммоль/л	41,6 (18; 77,9)	26,5 (23,1; 51)	0,433
Прокальцитонин, нг/мл	0,09 (0,05; 0,16)	0,15 (0,11; 0,26)	0,005**
Альбумин, г/л	40,3 (37,8; 42,5)	40,4 (37,8; 42,6)	0,529
КФК, ммоль/л	124 (72; 213)	99 (82,25; 155,5)	0,752
Мочевина, ммоль/л	5,33 (4,38; 6,4)	8,57 (8,5; 8,8)	<0,001***
Креатинин, ммоль/л	85,6 (76,9; 98,5)	104,5 (97,3; 116,65)	=0,002**
СКФ, мл/мин/м ²	66,34 (57,5; 78,3)	48,2 (44,2; 50,9)	<0,001***
D-димер, нг/мл	705,1 (505; 824)	490 (460; 557)	0,082
Натрий, ммоль/л	143 (141; 145)	142 (140,25; 143)	0,022*
Калий, ммоль/л	4,2 (3,9; 4,4)	4,14 (3,93; 4,7)	0,926

Примечание: *, **, *** - значимость различий в группах согласно тесту Мана-Уитни при $p < 0,05$, $p < 0,01$ и $p < 0,001$, соответственно

Оценка таких показателей крови как: гемоглобин, СОЭ, СРБ, альбумин, КФК, D-димер, калий не выявила существенных влияний на исход заболевания. Повышения уровня лейкоцитов ($p=0,035$), прокальцитонина ($p=0,005$), мочевины ($p < 0,001$), креатинина ($p=0,002$) достоверно влияли на неблагоприятный исход заболевания. Также снижение уровня тромбоцитов ($p=0,011$), СКФ ($p < 0,001$), уровень натрия ($p=0,022$) значительно влияло на летальный исход.

Сывороточные кардиоваскулярные биомаркеры ST2 выше 35 нг/мл, VCAM-1 выше 18 пг/мл, TnI выше 0,026 нг/мл отмечались у 145 (51,8%), 40 (14,3%), 142 (50,7%) пациентов соответственно.

Таблица 15 - Уровень кардиоваскулярных биомаркеров при поступлении пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией

Параметры	Выжившие, (Q1; Q3)	Умершие, (Q1; Q3)	p
ST2, нг/мл	52,26 (31,6; 77,64)	72,35 (45,4; 72,4)	0,762
VCAM-1, пг/мл	13,75 (9,57; 16,98)	24,12 (17,7; 33,2)	<0,001**
TnI, нг/мл	0,03 (0,01; 0,03)	0,01 (0; 0,105)	0,050*

Примечание: *, ** - значимость различий в группах согласно тесту Мана-Уитни при $p < 0,05$ и $p < 0,001$, соответственно

Уровень биомаркера ST2 у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией колебался в пределах от 10,26 нг/мл до 819,47 нг/мл, и значимо не влиял на исход заболевания. Повышение уровня ST2 более 816 нг/мл было отмечено у 2 людей, которые имели летальный исход заболевания. Кардиоваскулярный биомаркер TnI у исследуемых лиц с COVID-19 составил от 0,0 нг/мл до 13,26 нг/мл и также достоверно не влиял на исход заболевания. Максимальный уровень отмечен у 1 выжившего пациента в возрасте 59 лет, выписан на 19 день. Биомаркер VCAM-1 у данной когорты определялся в концентрации от 0,41 пг/мл до 61,48 пг/мл, и достоверно влиял на исход в госпитальном периоде. Уровень биомаркера более 37 пг/мл был зафиксирован у 7 пациентов, из них в 5 случаях отмечен летальный исход.

Таблица 16 - Количество пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией переведенных на НИВЛ и ИВЛ во время госпитализации

Параметры	Выжившие, n (%)	Умершие, n (%)	p
Оксигенотерапия	169 (62,8)	11 (100)	0,012*
НИВЛ, пациентов	13 (4,8)	5 (45)	<0,001**
ИВЛ, пациентов	3 (1,1)	6 (55%)	<0,001**
Время госпитализаций, дней	11 (10; 13)	13 (12; 19)	0,828 [#]

Примечание: *, ** - значимость различий в группах согласно критерию χ^2 при $p < 0,05$ и $p < 0,001$, соответственно. [#] - значимость различий рассчитывалась согласно тесту Мана-Уитни.

Представленные данные свидетельствуют о том, что оксигенотерапия ($p=0,012$), перевод пациента на инвазивную или не инвазивную вентиляцию легких достоверно повышает риск летального исхода ($p<0,001$), количества проведенных койко-дней в стационаре не влияло на данный показатель.

Таким образом, необходимо отметить, что такие параметры как: возраст, сниженная сатурация при поступлении, наличие ХБП, ИБС, ХОБЛ, повышение уровня лейкоцитов, прокальцитонина, мочевины, креатинина, VCAM-1 ($p<0,001$), снижения уровня тромбоцитов, СКФ, натрия если применялась оксигенотерапия ($p=0,012$), НИВЛ ($p<0,001$) и ИВЛ ($p<0,001$) значимо влияли на летальный исход пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией. Несмотря на то, что при поступлении уровни СРБ и Д-димер в среднем были выше нормальных показателей, они достоверно не влияли на госпитальную летальность. Несмотря на то, что в более 50% случаях они отмечен повышенные уровни биомаркеров ST2 ($p=0,762$) и TnI ($p=0,050$), а в некоторых случаях достигали превышение в более, чем 10 раз, они достоверно не влияли на исход заболевания в госпитальном этапе.

3.1.3. Анализ отдалённой смертности больных с COVID-19- ассоциированной пневмонией

Среди выписанных из стационара 269 пациентов с COVID-19 летальные исходы в течение года после госпитализации были зарегистрированы у 11 (4,1%) пациентов, а 258 (95,9%) выжили (таблица 17). Умершие пациенты были значительно старше и имели возраст 73 (61; 82, $p=0,002$) года против 59 (49; 66) лет, не имели различий в клинической картине, в тоже время чаще страдали АГ ($p<0,001$) и реже – сахарным диабетом ($p<0,001$), ХОБЛ ($p=0,011$). Из исследованных биомаркеров только ST2 был достоверно выше в группе умерших ($p=0,024$), и в этой группе чаще встречались госпитализации с сердечно-сосудистыми заболеваниями, инсультом, а также всех других событий ($p<0,05$). Данные представлены в таблицах 17, 18, 19, 20, 21.

Таблица 17 - Сравнение выживших и умерших пациентов в постгоспитальном периоде с COVID-19 ассоциированной пневмонией

Параметр	Выжившие, (Q1; Q3)	Умершие (Q1; Q3)	p
Количество, n (%)	258 (95,9%)	11 (4,1%)	-
Время наблюдения, дней	354,5 (342; 361)	50 (2; 146)	<0,001**
Пол, М/Ж, n (%)	108/150 (41,9%/ 58,1%)	6/5 (55%/45%)	0,087 [#]
Возраст, лет	59 (49; 66)	73 (61; 82)	0,002*
ИМТ, кг/м ²	27,9 (25,2; 32,3)	27,5 (26,9; 29,3)	0,854

Примечание: *, ** - значимость различий в группах согласно тесту Мана-Уитни при $p < 0,01$ и $p < 0,001$, соответственно. [#] - значимость различий рассчитывалась согласно тесту χ^2 .

После выписки из стационара пациентов с COVID-19 4,1% умерли и прожили 61 (18; 158) день. Летальность не зависела от пола ($p=0,087$) и индекса массы тела ($p=0,854$). Возраст умерших пациентов с COVID-19 был значительно выше, чем у выживших.

Таблица 18 - Исходные параметры пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией, после стационарного лечения

Параметр	Выжившие, (Q1; Q3)	Умершие (Q1; Q3)	p
SpO ₂ , %	97 (95; 98)	98 (96; 98,5)	0,313
Температура тела, °C	36,5 (36,5; 37,5)	36,7 (36,5; 36,8)	0,315
САД, мм. рт.ст.	130 (140/120)	140 (156,5; 120)	0,240
ДАД, мм. рт. ст.	82 (72; 90)	88 (82,5; 91)	0,217
ЧСС, уд/мин	91 (75,6; 102)	92,5 (79; 109)	0,772
ЧДД, вдохов/мин	19 (18; 20)	20 (18; 20)	0,645
Поражение легких по КТ, %	36 (22; 52)	40 (22,5; 50)	0,662

Представленные данные обследованных с COVID-19 показывают, что такие параметры как: сатурация, температура тела, артериальное давление, пульс, частота дыхания, поражение легочной ткани на КТ при поступлении достоверно

не влияли на постгоспитальную выживаемость. При анализе в госпитальном периоде отмечено снижение сатурации в группе умерших 95% (93,25; 96,75) против 97% (95; 98) с группой выживших, этот показатель, достоверно влиял на развитие летального исхода ($p=0,003$) у лиц с COVID-19-ассоциированной пневмонией. Во время анализа выписанных пациентов группа умерших имела сатурацию несколько выше 98 % (96; 98,5) по сравнению с группой выживших - 97% (95; 98), что может свидетельствовать о возможном развитии у группы умерших long-COVID.

Таблица 19 - Сопутствующие заболевания у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией после выписки в зависимости от выживаемости

Параметры	Выжившие, n (%)	Умершие, n (%)	p
АГ	96 (37,2)	8 (72,7)	<0,001**
СД	20 (7,75)	0	<0,001**, #
ХБП	3 (1,2)	0	0,855
ИБС	13 (5,0)	1 (9,1)	0,392
ХСН	5 (1,9)	0	0,512
ИМ в анамнезе	0	0	-
ОНМК в анамнезе	0	0	-
ХОБЛ	21 (8,1)	0	0,011*, #
ФП	0	0	-

Примечание: *, ** - значимость различий в группах согласно χ^2 -критерию при $p<0,05$ и $p<0,001$, соответственно; # - в тесте выполнена поправка Йетса

Представленные данные в таблице 19 показали, что АГ ($p<0,001$), СД ($p<0,001$) и ХОБЛ ($p<0,011$) значимо влияли на выживаемость в течение года после выписки из стационара. При этом ИБС и ХОБЛ достоверно не ассоциировались с летальным исходом.

Таблица 20 - Исходные лабораторные показатели у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией после выписки в зависимости от выживаемости через 1 год после выписки

Параметр	Выжившие (Q1; Q3)	Умершие (Q1; Q3)	p
Гемоглобин, г/л	129 (119; 137)	134 (123,5; 138)	0,448
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	4,54 (3,6; 6,4)	5,26 (4,3; 8,3)	0,154
Тромбоциты, *10 ⁹ /л	226 (173; 277)	234 (165,5; 306)	0,819
СОЭ, мм/с	29 (18; 40)	40 (16,5; 47,5)	0,442
СРБ, ммоль/л	41,8 (18,4; 77,9)	53,7 (25,6; 72,4)	0,658
Прокальцитонин, нг/мл	0,09 (0,05; 0,15)	0,226 (0,108; 0,263)	0,032
Альбумин, г/л	40,3 (37,5; 42,4)	39,75 (38,1; 42,3)	0,793
КФК, Ед/л	120 (72; 213)	190,5 (95,25; 294)	0,201
Мочевина, ммоль/л	5,33 (4,29; 6,17)	6,88 (6,2; 8,1)	0,011*
Креатинин, ммоль/л	85,6 (76,9; 96,3)	99,25 (83; 106,9)	0,098
СКФ, мл/мин/м ²	66,5 (57,6; 78,4)	57,7 (56,5; 67,2)	0,217
D-димер, нг/мл	505 (437; 573)	525 (0; 712,5)	0,459
Натрий, ммоль/л	143 (141; 145)	142,5 (142; 144,75)	0,865
Калий, ммоль/л	4,2 (3,9; 4,4)	4,15 (3,93; 4,45)	0,805

Примечание: * - значимость различий в группах согласно тесту Мана-Уитни при $p < 0,05$

Анализ лабораторных данных у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией показал, что только повышение уровня мочевины сыворотки крови, достоверно влияло на смертность ($p=0,011$). При этом увеличение креатинина и снижения скорости клубочковой фильтрации, в отличие от госпитального этапа, где они достоверно влияли на неблагоприятный исход, на данном этапе не было отмечено.

Таблица 21 - Уровень кардиоваскулярных биомаркеров при поступлении у выписанных пациентов в зависимости от выживаемости через 1 год после выписки

Параметр	Выжившие (Q1; Q3)	Умершие (Q1; Q3)	p
ST2, нг/мл	51,38 (31,4; 76,8)	66,41 (57,0; 293,8)	0,024*
VCAM-1, пг/мл	13,7 (9,4; 16,7)	18,4 (10,3; 26,9)	0,148
TnI, нг/мл	0,03 (0,01; 0,07)	0,03 (0,01; 0,165)	0,225

Примечание: * - значимость различий в группах согласно тесту Мана-Уитни при $p < 0,05$

Увеличение уровня кардиоваскулярного биомаркера ST2 значимо влияло на смертность выписанных из стационара пациентов с COVID-19 ($p=0,024$), в отличие от биомаркеров VCAM-1 ($p=0,148$) и TnI ($p=0,225$).

Таким образом, из стационара были выписаны 269 пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией. Через год после госпитализации проведенный анализ медицинской документации показал, что 11 пациентов умерли, средняя положительность жизни у них составила 61 (18; 158) день средний возраст был 73 (61; 82, $p=0,002$) против 59 (49; 66) лет у выживших. Наличие сопутствующей патологии: артериальная гипертензия, сахарный диабет и хроническая обструктивная болезнь легких увеличивало риск летального исхода после выписки из стационара. Уровень мочевины у выживших пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией составил 5,33 ммоль/л (4,29; 6,17) против 6,88 ммоль/л (6,2; 8,1) у умерших, и это влияло на смертность в постгоспитальный период ($p=0,011$); уровень биомаркера ST2 был выше у умерших – 66,41 (57,0; 293,8) нг/мл, а у выживших – 51,38 (31,4; 76,8) нг/мл ($p=0,024$), что свидетельствовало о неблагоприятном влиянии на дальнейший прогноз заболевания.

3.2. Анализ прогностического значения биомаркеров в стационаре в отношении стационарной летальности

Статистический анализ исследуемой когорты был проведен в соответствии с описанной в материалах и методах математической моделью. В соответствии с госпитальной смертностью были оценены средние значения ROC-анализа для исследуемых кардиоваскулярных маркеров смертности (таблица 22, рисунок 4, 5, 6).

Таблица 22 - Пороговые значения кардиоваскулярных биомаркеров смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в период госпитализации

Биомаркер		ST2, нг/мл	VCAM-1, пг/мл	TnI, нг/мл
Смертность	Точка отсечения	> 91,08	> 16,48	> 0,0
	Чувствительность. %	45,5	100	45,5
	Специфичность. %	82,9	71,4	78,8
	AUC (площадь по кривой)	0,643	0,892	0,698
	<i>p</i>	0,118	< 0,001*	0,606

Примечание: * - значимость различий в группах согласно тесту χ^2 $p < 0,001$

Кардиоваскулярные биомаркеры ST2, TnI имели низкую чувствительность и низкую специфичность соответственно в точках отсечения 91,08 и 0,0. VCAM-1 при уровне значения более 16,48 нг/мл имел 100% чувствительность и 71,4% специфичность (AUC 0,892) с достоверностью $p < 0,001$.

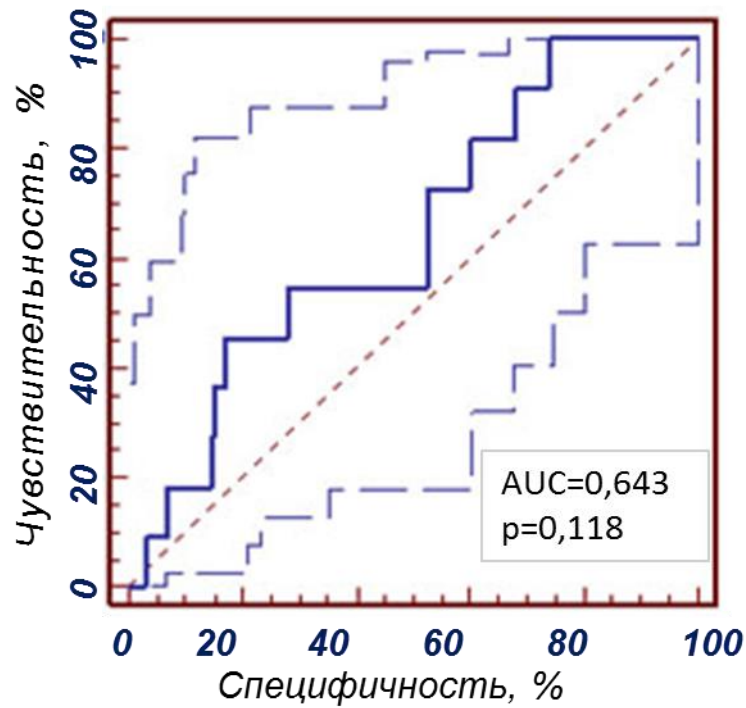


Рисунок 4 - Кривые чувствительности и специфичности по смертности для ST2 в госпитальном периоде при ROC-анализе для точки отсечения $> 91,08$ нг/мл

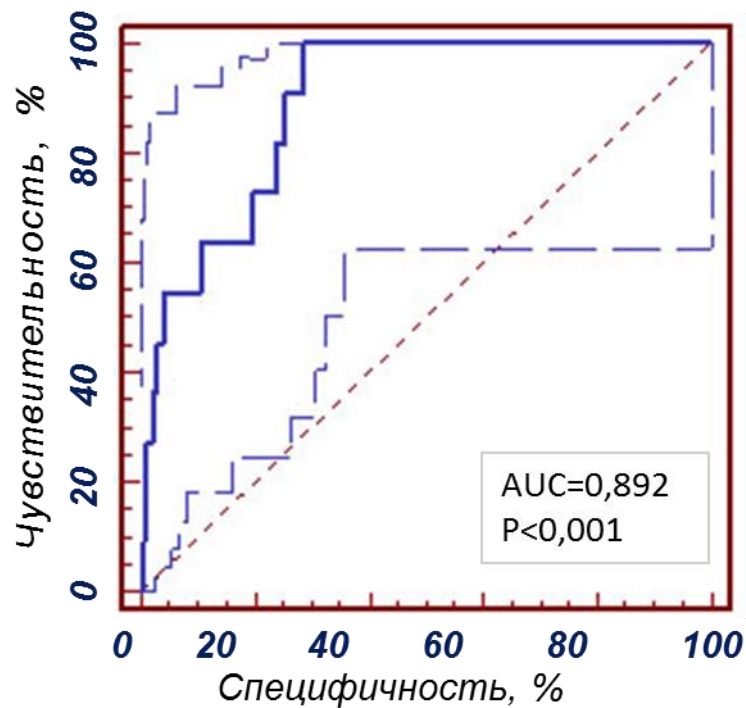


Рисунок 5 - Кривые чувствительности и специфичности по смертности для VCAM-1 в госпитальном периоде при ROC-анализе для точки отсечения $> 16,48$ пг/мл

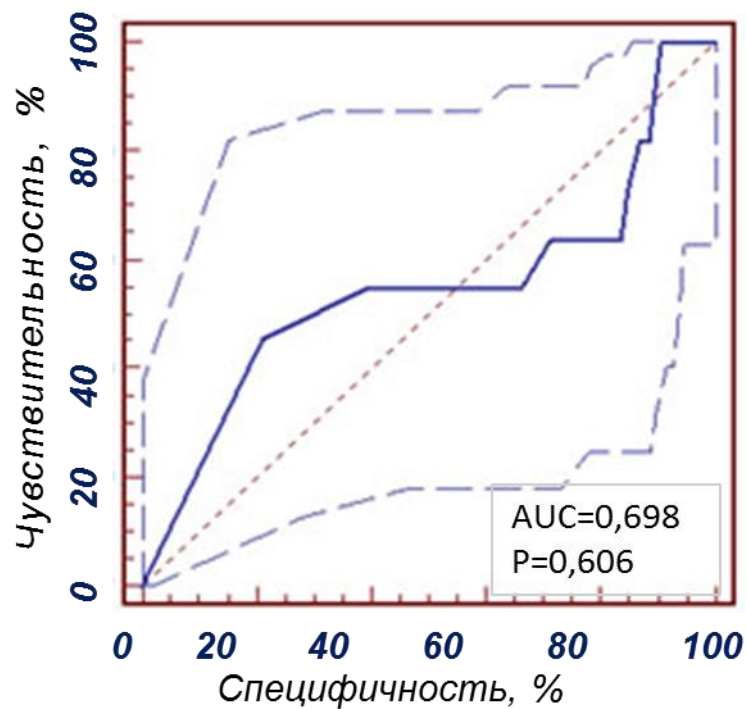


Рисунок 6 - Кривые чувствительности и специфичности по смертности для TnI в госпитальном периоде при ROC-анализе для точки отсечения $>0,0$ нг/мл

Определив точки отсечения для каждого кардиоваскулярного биомаркера, были оценены количество и доля умерших/выживших (таблица 23).

Таблица 23 - Летальность / выживаемость в соответствии с пороговыми значениями во время госпитализации

Параметры	ST2, нг/мл		VCAM-1, пг/мл		TnI, нг/мл	
	$> 91,08$	$\leq 91,08$	$> 16,48$	$\leq 16,48$	$> 0,0$	$0,0$
Всего пациентов, n	50	230	88	192	218	62
Умерших, n (%)	5 (10,0)	6 (2,6)	11 (0,13)	0 (0)	6 (2,8)	5 (8,1)

Уровень VCAM-1 более 16,48 пг/мл был у 88 исследуемых, из них на стационарном этапе от COVID-19 умерло 11 (13%) пациентов. При уровне ST2 более 91,08 нг/мл было только 5 (10%) летальных случаев, а при наличии TnI в сыворотке – 6 (2,8%) летальных случаев.

Кроме того, нами были построены кривые выживаемости Каплана-Майера для сравнения госпитальной летальности при уровнях ниже и выше пороговых значений для исследованных биомаркеров ST2, VCAM-1 и TnI (рисунок 7, 8, 9).

По частоте смертности только биомаркер VCAM-1 показал значимые различия в выживаемости между частотой смертности ниже и выше точки отсечения: согласно критерию Гехана-Уилкоксона различия в выживаемости при $p < 0,001$. Для исследованных биомаркеров ST2 и TnI согласно критерию Гехана-Уилкоксона различия в выживаемости незначимы при $p < 0,05$: $p = 0,092$ и $p = 0,218$, соответственно. На 13 сутки пребывания пациентов в стационаре отмечалось расхождение между кривыми для биомаркеров ST2 и VCAM-1, по которым можно судить, что высокий уровень данных биомаркеров существенно влияет на летальный исход в стационаре.

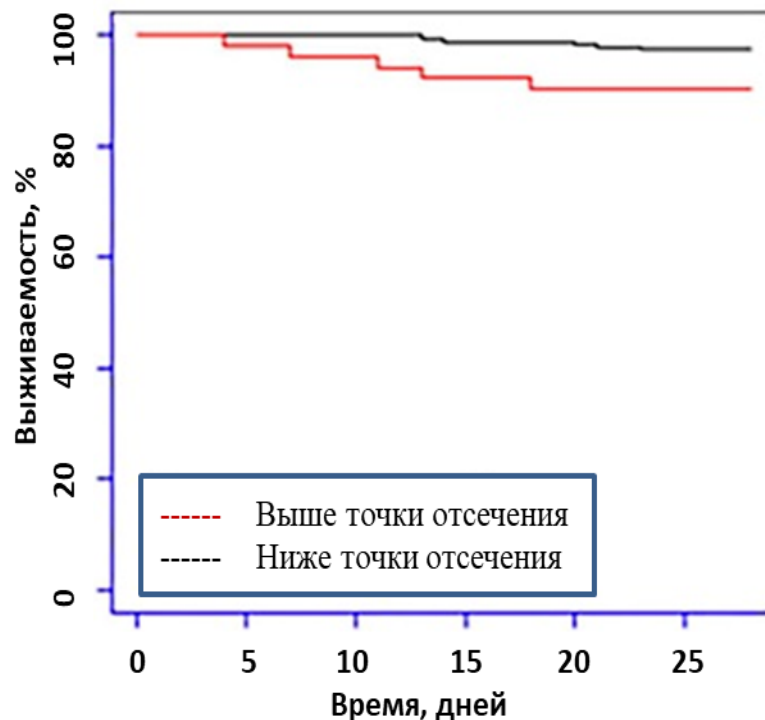


Рисунок 7 - Кривые выживаемости Каплана-Майера на госпитальном этапе для групп пациентов выше и ниже точки отсечения для $ST2 > 91,08$ нг/мл

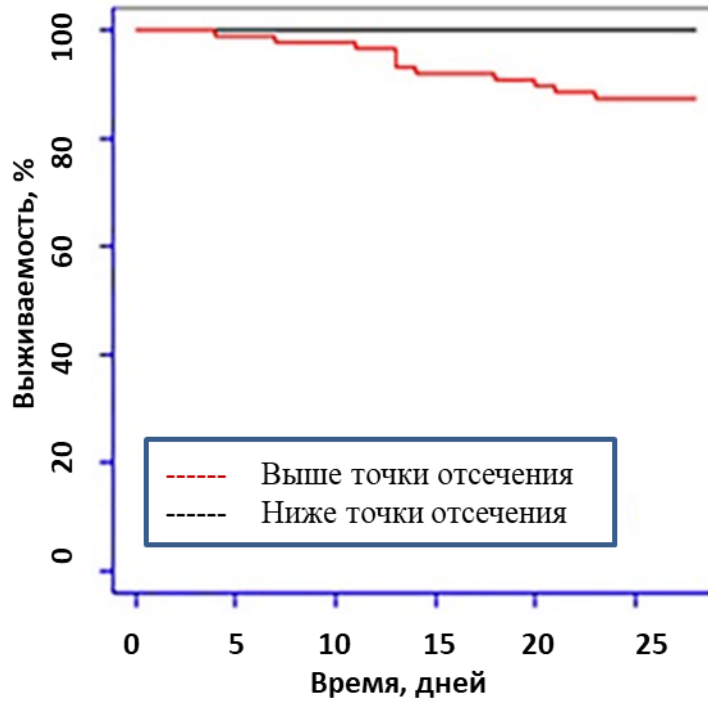


Рисунок 8 - Кривые выживаемости Каплана-Майера на госпитальном этапе для групп пациентов выше и ниже точки отсечения для VCAM-1 > 16,48 пг/мл

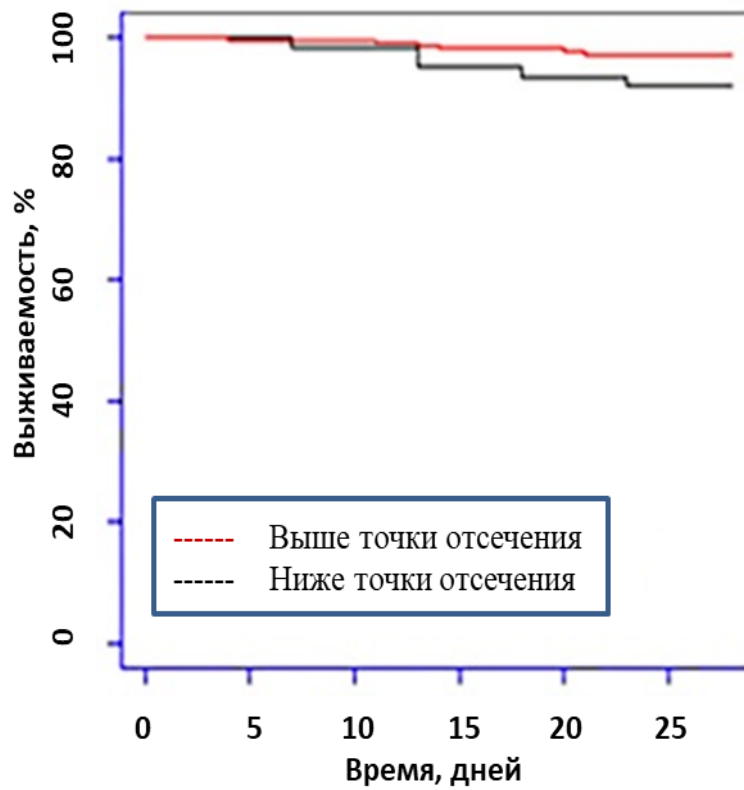


Рисунок 9 - Кривые выживаемости Каплана-Майера на госпитальном этапе для групп пациентов выше и ниже точки отсечения для TnI > 0,0 нг/мл

На следующем этапе исследования по конечной точке смерть в период госпитализации у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией был проведен анализ биомаркеров с помощью унивариантной модели пропорциональных рисков Кокса, где возраст был контрольной переменной. В таблице 24 представлены коэффициенты унивариантной регрессии Кокса и отношение рисков для исследованных биомаркеров в соответствии с госпитальной летальностью. Анализ результатов показал, что наиболее точным предиктором риска смертности был VCAM-1 (КР 1,086, $p < 0,001$).

Таблица 24 - Унивариантная регрессия Кокса для биомаркеров по частоте стационарной летальности у госпитализированных пациентов с COVID-19

<i>Биомаркер</i>	<i>ST2</i>	<i>VCAM-1</i>	<i>TnI</i>
Коэффициент \pm SE	-0,0003 \pm 0,003	0,08 \pm 0,02	-0,16 \pm 1,12
КР	0,999	1,086	0,85
Коэффициент конкордации Харрела	0,86	0,917	0,84
ДИ	0,99-1,005	1,05-1,13	0,09-7,71
<i>p</i>	0,886	<0,001*	0,888

Примечание: * - коэффициент в регрессии Кокса отличается от нуля при уровне значимости <0,001.

Используя унивариантную регрессию Кокса, мы проанализировали различия показателей выживаемости в стационаре в группах, сформированных в соответствии с наличием/отсутствием показателя или на основе нормальных/выходящих за рамки лабораторных и клинических параметров у пациентов. В таблице 25 приводятся значения коэффициента модели (coef), стандартная ошибка (SE) и соответствующий ему *p*-уровень проверки нулевой гипотезы о равенстве нулю коэффициента и, как следствие, об отсутствии влияния рассматриваемого фактора на выживаемость. Следующие переменные связаны с госпитальной летальностью при уровне значимости $p < 0,1$: возраст старше 65 лет,

SpO₂ менее 95%, наличие АГ, ИБС, ХСН, высокий уровень лейкоцитов ($>8 \cdot 10^9/\text{л}$), низкий уровень тромбоцитов ($<150 \cdot 10^9/\text{л}$), прокальцитонин более 0,1 Ед и СКФ <50 мл/мин/1,73 м². В этом унивариантном анализе с помощью уравнений регрессии Кокса была показана значимость уровня креатинина, мочевины и наличие ХБП, но, учитывая их прямую связь с СКФ, было решено включить данный показатель только в мультифакторную модель. Хотя в унивариантной регрессии Кокса лейкоциты и тромбоциты не показали значимость влияния ($p > 0,1$), было принято решение включить их в мультифакторную обобщенную модель из-за наличия различий уровня этих показателей между группами умерших/выживших в тесте Манна-Уитни (таблица 14).

Таблица 25 - Унивариантная регрессия Кокса для факторов риска госпитальной летальности у пациентов с COVID-19

Параметры	Coef ± SE	KP	95% ДИ	<i>p</i>
ИМТ	0,048±0,052	1,049	0,996 – 1,105	0,36
SpO ₂	0,118±0,070	1,125	1,049 – 1,207	0,092
Температура	0,022±0,479	1,022	0,633 – 1,650	0,963
САД	0,025±0,022	1,025	1,003 – 1,048	0,257
ДАД	0,001±0,042	1,001	0,960 – 1,044	0,978
ЧСС	0,009±0,027	1,009	0,982 – 1,037	0,738
ЧДД	0,031±0,298	1,031	0,766 – 1,390	0,916
Гемоглобин	0,031±0,028	1,031	1,003 – 1,061	0,272
Лейкоциты	0,072±0,071	1,075	1,001 – 1,154	0,312
Тромбоциты	0,009±0,007	1,009	1,002 – 1,016	0,203
СОЭ	0,018±0,030	1,018	0,988 – 1,049	0,542
СРБ	0,010±0,016	1,010	0,994 – 1,026	0,537
Прокальцитонин	2,465±0,737	11,763	5,629 – 24,582	$<0,001^{***}$
Альбумин	0,008±0,093	1,008	0,919 – 1,106	0,932
КФК	0,001±0,001	1,001	1,000 – 1,002	0,904
Мочевина	0,648±0,165	1,912	1,621 – 2,255	$<0,001^{***}$

Продолжение таблицы 25

Параметры	Коэффициент	KP	95% ДИ	<i>p</i>
Креатинин	0,031±0,009	1,031	1,022 – 1,041	0,001***
СКФ	-0,089±0,029	0,915	0,889 – 0,942	0,002**
Натрий	0,1224±0,107	1,130	1,016 – 1,258	0,254
Калий	-0,025±0,164	0,975	0,828 – 1,149	0,877
АГ	2,047±1,095	7,745	2,591 – 23,150	0,062
СД	0,913±1,096	2,492	0,833 – 7,456	0,404
ХБП	2,638±1,096	13,985	4,674 – 41,846	0,016*
ИБС	3,480±0,867	32,460	13,640 – 77,246	<0,001***
ХСН	2,210±1,096	9,116	3,047 – 27,276	0,044*

Примечание: *, **, *** - коэффициент в регрессии Кокса отличается от нуля при уровне значимости $p < 0,05$, $p < 0,01$ и $p < 0,001$, соответственно.

Байесовская иерархическая модель Кокса (Gsslasso Cox) была построена на основе выявленных факторов риска госпитальной смертности и для оценки их совокупного влияния на выживаемость в мультифакторной математической модели. Биомаркер VCAM-1, возраст и пол в качестве контрольной переменной также были добавлены в пул факторов риска для создания мультимаркерной модели (рисунок 10). При создании предварительной мультифакторной математической модели факторы риска АГ и ХСН не показали значимости ($p > 0,05$) и были исключены из модели. Индекс соответствия Харрелла, оцениваемый мультифакторной модели, составил 0,898, что свидетельствует о её удовлетворительном качестве. Возраст, низкий SpO₂, СКФ и тромбоциты, лейкоциты и прокальцитонин, VCAM-1 оставались показателями, связанными с летальными исходами. Самый высокий показатель отношения рисков показал прокальцитонин $3,7 \cdot 10^{142}$. Это означает, что даже небольшое увеличение этого фактора риска выше нормы приводит к очень высокому риску смертности. В переменных SpO₂, СКФ и тромбоцитов отношение рисков было меньше 1, что

свидетельствует о более низком диапазоне показателя, влияющего на госпитальную летальность.

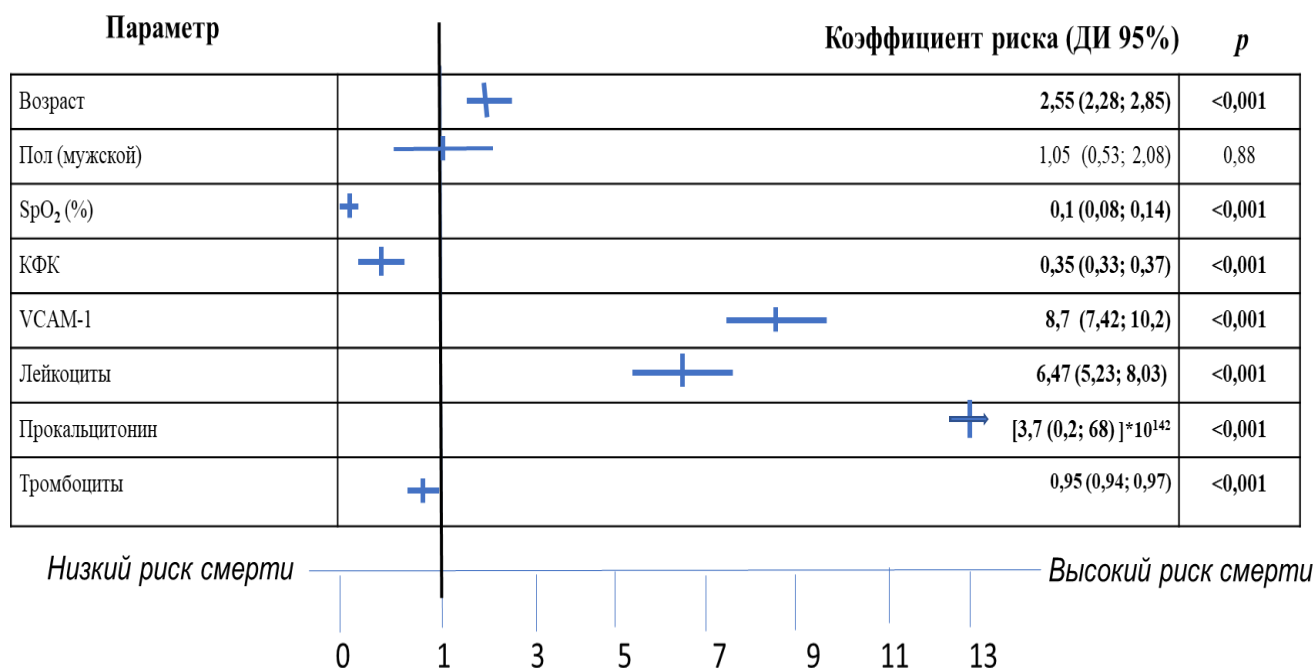


Рисунок 10 - Независимые предикторы госпитальной летальности от COVID-19 в многомерной регрессии выживаемости (байесовская иерархическая модель Кокса) в многофакторной модели. Результаты представлены в виде коэффициента риска и 95% доверительного интервала

Таким образом, после проведенного ROC-анализа кардиоваскулярных биомаркеров было показано, что на госпитальном этапе биомаркер VCAM-1 > 16,48 нг/мл имеет высокую чувствительность и специфичность в отношении госпитальной смертности. У 100% умерших пациентов от COVID-19 уровень биомаркера превысил диапазон данного показателя. Биомаркеры ST2, TnI при уровне выше 91,08 нг/мл и 0,0 нг/мл соответственно показали низкую чувствительность и специфичность. Кривые выживаемости Каплана-Майера для сравнения госпитальной смертности при значениях ниже и выше пороговых значений для трех биомаркеров также показали, что биомаркер VCAM-1 имеет высокую специфичность. Модель выживаемости достоверно показал, что возраст, сатурация кислорода, уровень VCAM-1, лейкоциты, прокальцитонин, тромбоциты также существенно влияли на госпитальную летальность.

3.3. Анализ прогностического значения биомаркеров через 1 год после госпитализации в стационар в отношении смертности

Статистический анализ когорты был проведен по аналогии с описанной для стационарной летальности математической моделью. В соответствии с показателями смертности через 1 год после госпитализации были оценены средние значения ROC-анализа для исследуемых биомаркеров смертности (таблица 26).

Таблица 26 - Предельные значения биомаркеров для анализа смертности у пациентов через 1 год после госпитализации с COVID-19

Биомаркеры		ST2, нг/мл	VCAM-1, пг/мл	TnI, нг/мл
Смертность	Точка отсечения	> 56,16	> 18,35	> 0,14
	Чувствительность. %	81,8	54,5	36,6
	Специфичность. %	81,8	82,2	81,9
	AUC	0,701	0,629	0,607
	<i>p</i>	0,025*	0,161	0,225

Примечание: * - значимость различий в группах согласно тесту χ^2 $p < 0,05$

На рисунках 11, 12, 13 графически представили полученные результаты, где прослеживается изменение чувствительности и специфичности кардиоваскулярных биомаркеров ST2, VCAM-1, TnI. Наглядно видно, что только биомаркер ST2 при уровне 56,16 нг/мл имеет наибольшую площадь под кривой, при высоких показателях чувствительности и специфичности. VCAM-1 и TnI показали низкую чувствительность даже при более высоких показателях чем на госпитальном этапе.

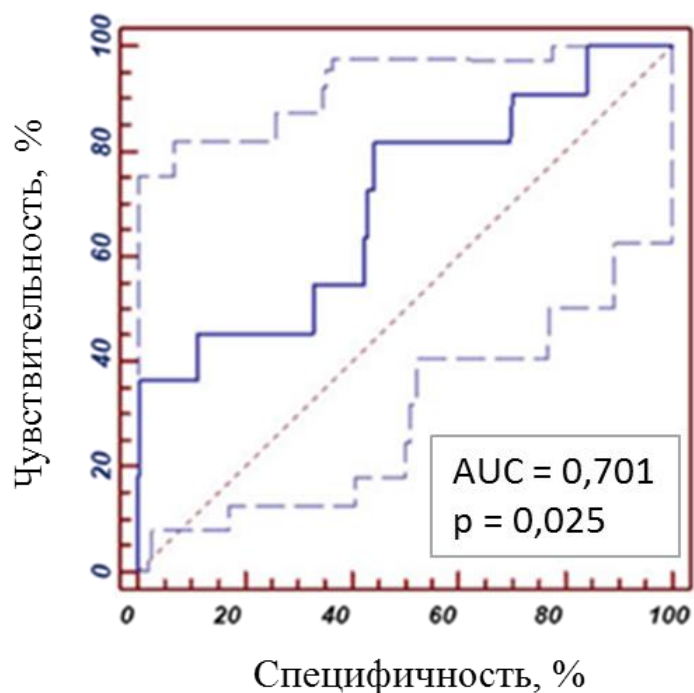


Рисунок 11 - Пороговые значения смертности для биомаркера ST2, при поступлении через 1 год после госпитализации с COVID-19 с помощью ROC анализа для точки отсечения $> 56,16$ нг/мл

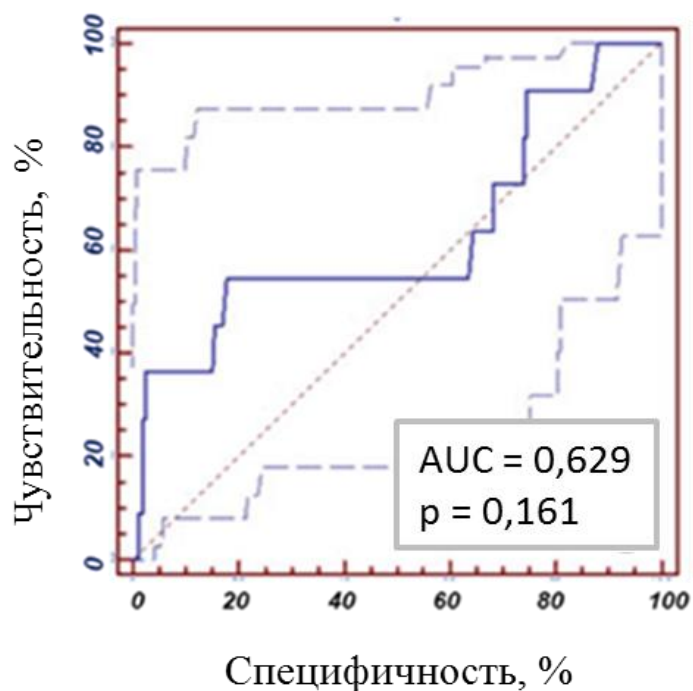


Рисунок 12 - Пороговые значения смертности для биомаркера VCAM-1 при поступлении через 1 год после госпитализации с COVID-19 с помощью ROC анализа для точки отсечения $> 18,35$ пг/мл

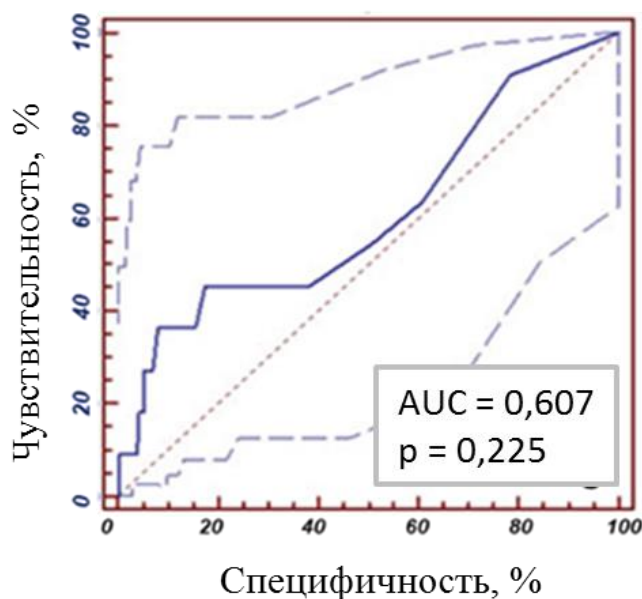


Рисунок 13 - Пороговые значения смертности для биомаркера TnI, при поступлении через 1 год после госпитализации с COVID-19 с помощью ROC анализа для точки отсечения $> 0,14$ нг/мл

Основываясь на определенных точках отсечения, были оценены количество и доля умерших/выживших через 1 год (таблица 27).

Таблица 27 - Смертность и выживаемость в соответствии с пороговыми значениями через 1 год после госпитализации

	ST2, нг/мл		VCAM-1, пг/мл		TnI, нг/мл	
	$> 56,16$	$\leq 56,16$	$> 18,35$	$\leq 18,35$	$> 0,14$	$\leq 0,14$
Всего пациентов, n	128	152	62	218	22	258
Умершие, n (%)	9 (7,0)	2 (1,3)	6 (9,7)	5 (2,3)	4 (18,2)	7 (2,7)

Далее проведена оценка кривых выживаемости Каплана-Майера для частоты смертности в течение 1 года, сравнивая данные ниже и выше пороговых значений для исследованных биомаркеров ST2, VCAM-1 и TnI (рисунок 14, 15, 16). Проведенный анализ частот смертности показал значимые расхождения между частотой смертности ниже и выше кривой для биомаркеров ST2 и TnI: согласно критерию Гехана-Уилкоксона $p < 0,001$ и $p = 0,0145$, соответственно. Для биомаркера тест Гехана-Уилкоксона различий в выживаемости не выявил –

$p=0,227$. Кривые начинают существенно расходиться на 3 месяце после госпитализации.

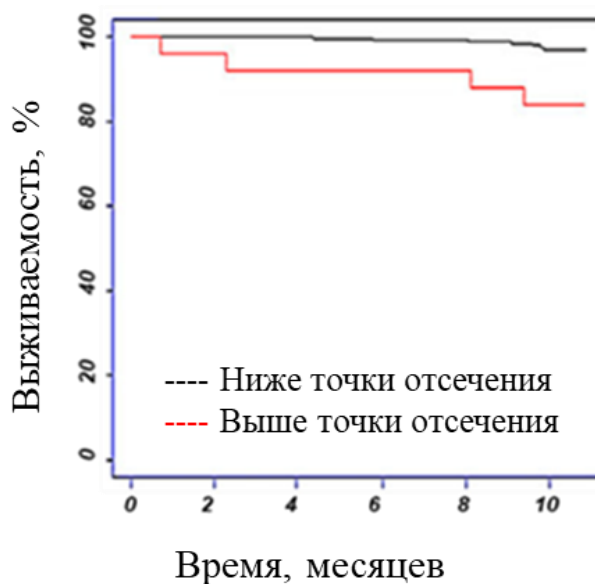


Рисунок 14 - Кривые выживаемости Каплана-Майера у пациентов, госпитализированных с COVID-19, в течение 1 года в соответствии со значениями ниже и выше пороговых значений для $ST2 > 56,16$ нг/мл

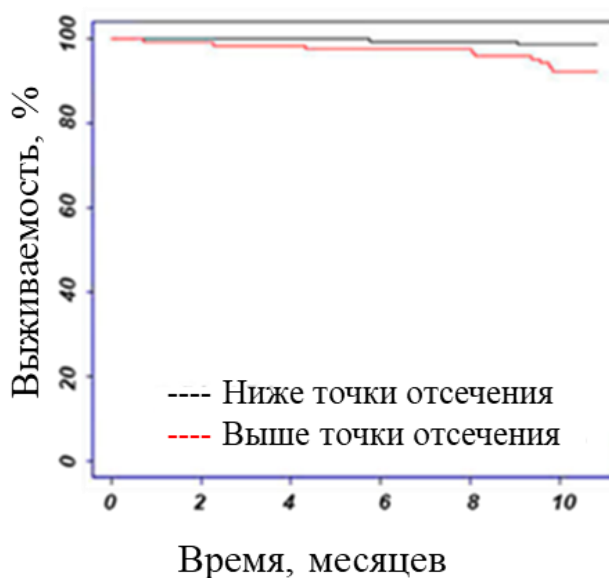


Рисунок 15 - Кривые выживаемости Каплана-Майера у пациентов, госпитализированных с COVID-19, в течение 1 года в соответствии со значениями ниже и выше пороговых значений для $VSCAM-1 > 18,35$ пг/мл

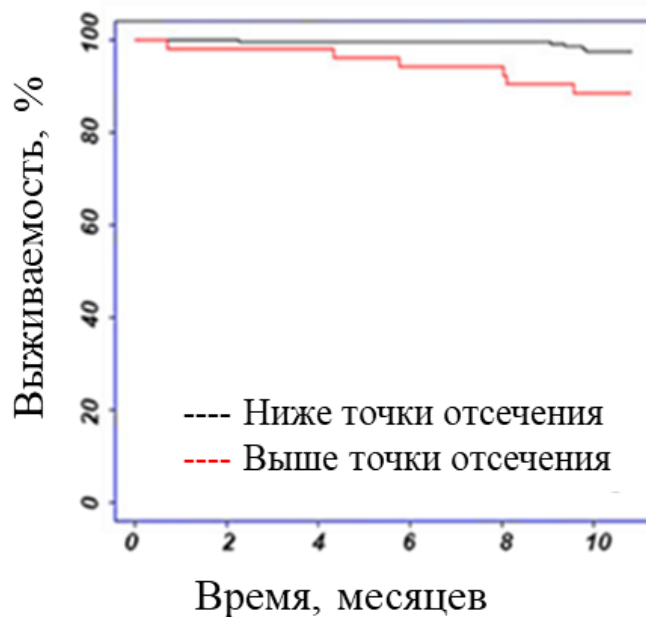


Рисунок 16 - Кривые выживаемости Каплана-Майера у пациентов, госпитализированных с COVID-19, в течение 1 года в соответствии со значениями ниже и выше пороговых значений для $TnI > 0,14$ нг/мл

На следующем этапе исследования конечная точка (смерть в течение 1 года от госпитализации) были проанализированы для исследуемых биомаркеров с помощью унивариантных регрессий Кокса, где возраст был контрольной переменной, где coef – коэффициент модели (таблица 28).

Таблица 28 - Унивариантная регрессия Кокса для постгоспитальной смертности у пациентов с COVID-19

Параметры	Coef \pm SE	KP	95% ДИ	<i>p</i>
ИМТ	-0,013 \pm 0,058	0,987	0,931 - 1,046	0,829
SpO ₂	-0,191 \pm 0,080	0,826	0,763 - 0,895	0,017*
Температура	-0,415 \pm 0,364	0,660	0,459 - 0,950	0,254
САД	0,025 \pm 0,017	1,025	1,008 - 1,043	0,137
ДАД	0,037 \pm 0,031	1,038	1,006 - 1,070	0,236
ЧСС	0,006 \pm 0,021	1,006	0,985 - 1,027	0,77
ЧДД	0,041 \pm 0,218	1,042	0,838 - 1,296	0,853

Продолжение таблицы 28

Параметры	Coef ± SE	KP	95% ДИ	<i>p</i>
Гемоглобин	0,008±0,020	1,008	0,988 - 1,028	0,68
Лейкоциты	0,089±0,050	1,093	1,040 - 1,149	0,074
Тромбоциты	0,002±0,004	1,002	0,998 - 1,006	0,61
СОЭ	0,018±0,873	1,018	0,425 - 2,438	0,383
СРБ	0,005±0,012	1,005	0,993 - 1,017	0,686
Прокальцитонин	2,952±1,739	19,144	3,364 - 108,962	0,089
Альбумин	-0,018±0,070	0,982	0,916 - 1,053	0,793
КФК	-0,00002±0,0003	1,000	1,000 - 1,000	0,958
Мочевина	0,352±0,148	1,422	1,226 - 1,649	0,018*
Креатинин	0,015±0,012	1,015	1,003 - 1,027	0,226
СКФ	-0,022±0,021	0,978	0,958 - 0,999	0,288
Натрий	0,037±0,097	1,038	0,942 - 1,143	0,702
Калий	-0,055±0,210	0,946	0,767 - 1,168	0,792
АГ	1,453±0,677	4,276	2,173 - 8,415	0,032*
СД	-17,13±547,1	0,00	0,0 - ∞	0,998
ХБП	-16,02±828,1	0,00	0,0 - ∞	0,998
ИБС	0,670±1,049	1,954	0,685 - 5,579	0,523
ХСН	16,03±665,0	9,1*10 ⁷	0,0 - ∞	0,998

Примечание: * - коэффициент в регрессии Кокса отличается от нуля при уровне значимости $p < 0,05$

В таблице 29 представлены коэффициенты унивариантной регрессии Кокса, соответствующие стандартной ошибке, коэффициентов риска, коэффициенту конкордации Харрела, доверительному интервалу (95%) и *p*-уровню значимости модели в целом согласно тесту отношения правдоподобия. Анализ проводился для бинаризованных значений биомаркеров. В результате, согласно унивариантному регрессионному анализу Кокса, наиболее точными

предикторами риска смертности были биомаркеры ST2 (КР=1,004, $p<0,001$) и TnI (КР=1,28, $p=0,011$).

Таблица 29 - Результаты унивариантной регрессий Кокса для биомаркеров и смертности через 1 год после выписки у пациентов с COVID-19

Биомаркер	ST2	VCAM-1	TnI
Коэффициент \pm SE	0,004 \pm 0,001	0,04 \pm 0,03	0,25 \pm 0,09
КР	1,004	1,042	1,28
Коэффициент конкордации Харрела	0,818	0,83	0,808
Доверительный интервал	1,002–1,006	0,98–1,11	1,06–1,56
p	$<0,001^{**}$	0,169	0,011*

Примечание: *, ** - значимость модели в целом согласно тесту отношения правдоподобия при уровне значимости $p<0,05$ и $p<0,001$, соответственно

Проведенный унивариантный анализ выживаемости выявил кандидатов в предикторы риска смертности в течение года после госпитализации. Было показано, что следующие переменные связаны со смертностью с $p<0,1$: возраст старше 65 лет, прокальцитонин более 0,1 ед, низкая SpO₂, высокий уровень мочевины, лейкоцитов и наличие АГ (таблица 28). Мультифакторная модель регрессии Кокса была построена на основе выявленных факторов риска для оценки их совокупного влияния на выживаемость в обобщенной модели. Использование байесовской иерархической модели Кокса в данном случае было невозможно, так как в переменной TnI у многих пациентов эти значения были равны нулю. Биомаркеры ST2 и TnI, а также пол исследуемого в качестве контрольной переменной также были добавлены в пул факторов риска для создания мультимаркерной модели выживания (рисунок 17). При построении предварительной многофакторной модели факторы риска SpO₂, мочевина, лейкоциты и АГ не были значимыми ($p>0,05$) и были исключены из модели. На рисунке 17 представлены коэффициенты мультифакторной модели регрессии Кокса для смертности, связанных с COVID-19, через 1 год после госпитализации. Индекс соответствия Харрелла применяемой модели составил 0,873 и

свидетельствует о ее удовлетворительном качестве. Возраст, TnI и ST2 оставались показателями, связанными со смертельным событием исследуемого с COVID-19. При построении многофакторной модели фактор уровня прокальцитонина показал статистическую значимость лишь при $p < 0,1$ ($p = 0,071$), соответственно доверительный интервал для этого фактора при уровне 95% включает значение 1, (при доверии в 90% данное значение в доверительный интервал не попадало бы). Однако было решено оставить данный фактор в модели в качестве контрольного.

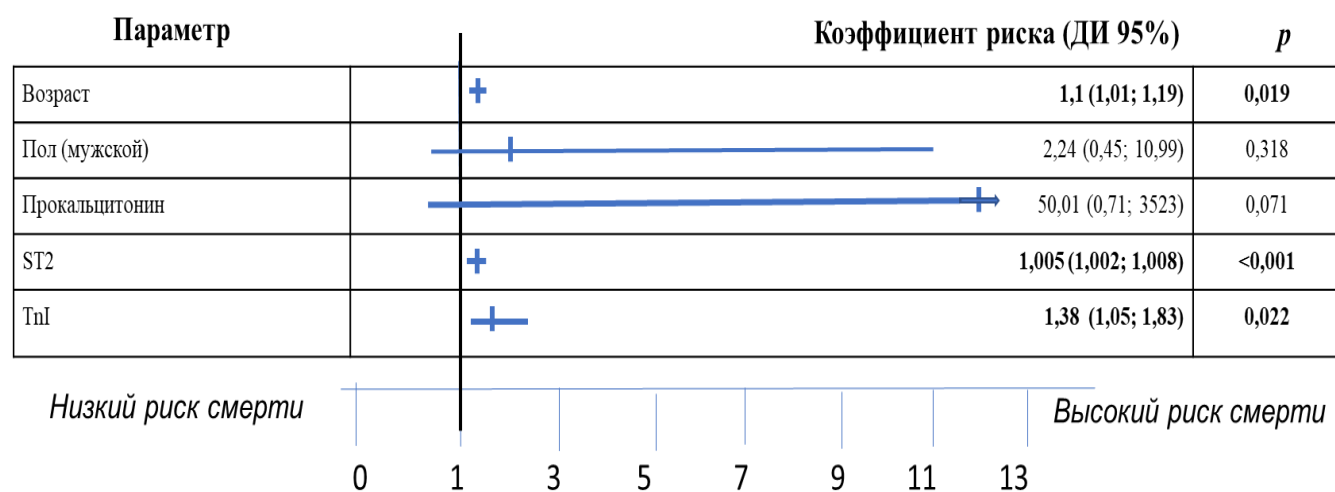


Рисунок 17 - Независимые предикторы смертности от 29 дней до 1 года у пациентов, госпитализированных с COVID-19 в многофакторной регрессии выживаемости. Результаты представлены в виде коэффициентов риска и 95% доверительных интервалов

Таким образом, у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией, выписанных из стационара, при анализе смертности в течение 1 года было показано, что факторами смертности являются возраст, ST2 и TnI.

После проведенного ROC-анализа кардиоваскулярных биомаркеров у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией выявлено, что на постгоспитальном этапе уровень биомаркера $ST2 > 56,16$ нг/мл имел высокую чувствительность (81,8%) и специфичность (81,8%). У большинства умерших уровень данного биомаркера был высоким. Биомаркеры VCAM-1, TnI при уровне выше 18,35 пг/мл и 0,14 нг/мл соответственно, показали низкую чувствительность.

Выстроенные кривые выживаемости Каплана-Майера, для сравнения постгоспитальной смертности при значениях ниже и выше пороговых значений для трех кардиоваскулярных биомаркеров, показали, что биомаркер ST2 также имеет высокую специфичность. Показано (при доверительном интервале 95%), что возраст > 65 лет; прокальцитонин > 0,1; ST2 (OR=1,004; ДИ=(1,002-1,006); $p<0,001$); TnI (OR=1,28; ДИ=(1,06-1,56); $p=0,011$) значимо влияют на постгоспитальную смертность.

3.4. Прогностическое значение кардиоваскулярных биомаркеров в отношении развития комбинированной точки - неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией в отдалённом периоде

При анализе неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, было включён 251 пациент, выписанных из COVID-госпиталя. Остальные пациенты исключены, так как не соответствовали критериям включения. Основные характеристики группы пациентов, отобранных для оценки неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, представлены в таблицах 30, 31, 32, 33, 34.

Таблица 30 - Основные характеристики исследуемой когорты, включенных для оценки НССС

Параметры	Медиана (Q1; Q3) или %
Количество	251
Пол, М/Ж	104/147 (41,4% / 58,6%)
Возраст, лет	59 (49; 66)
Индекс массы тела, кг/м ²	27,8 (25,0; 32,2)

В исследуемой группе было 251 пациента, выписанных с COVID-госпиталя, из них 104 мужчин и 147 женщин, средний возраст 59 лет (49; 66), что свидетельствует о более однородной группе и повышенной массой тела.

Таблица 31 - Клинические данные пациентов, включенных для оценки НССС

Клинические параметры	Медиана (Q1; Q3)
SpO ₂ , %	97 (95; 98,5)
Температура тела, °С	36,7 (36,5; 37,45)
САД, мм рт. ст.	130 (120; 140)
ДАД, мм рт. ст.	83 (79; 90)
ЧДД, вдох / мин	19 (18; 20)
Поражение легочной ткани на КТ, %	36 (22; 52)

При поступлении все пациенты были с нормальной сатурацией кислорода, температурой тела, артериальным давлением и частотой дыхания и у большей части наблюдалось тахикардия. Поражение лёгких по КТ ОГК в среднем составил 36% (22;52).

Таблица 32 - Сопутствующие заболевания при поступлении у пациентов, включенных для оценки НССС

Заболевания	Частота встречаемости n (%)
АГ	95 (37,8)
СД	16 (6,4)
ХБП	3 (1,2)
ИБС	11 (4,4)
ХСН	5 (2,0)
ИМ в анамнезе	0
ОНМК в анамнезе	0
ХОБЛ	21 (8,4)
Фибрилляция предсердия	2 (0,8)

При поступлении 95 пациентов с COVID-19 имели сопутствующее заболевание АГ, была у трети исследуемых, СД – у 16 (6,4%) пациентов, ХОБЛ – у 21 (8,4%), ИБС – у 11 (4,4%), ХСН – у 5(2,0%) и ХБП – у 3 (1,2%)

соответственно. Инсульт и фибрилляции предсердий у поступивших пациентов с COVID-19 не встречались.

Таблица 33 - Исходные лабораторные показатели пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией, включенных для оценки НССС

Лабораторные данные	Медиана (Q1; Q3)
Гемоглобин, г/л	128 (119; 138)
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	4,48 (3,6; 6,1)
Тромбоциты, *10 ⁹ /л	224 (172,3; 276,5)
СРБ, ммоль/л	37,9 (18; 75,9)
Прокальцитонин, нг/дл	0,09 (0,05; 0,15)
Альбумин, г/л	40,5 (38,2; 42,5)
КФК, ммоль/л	118 (72; 215,8)
СКФ, мл/мин/м ²	66,5 (57,4; 78,1)
Натрий, ммоль/л	144 (141; 145)
Калий, ммоль/л	4,2 (3,9; 4,5)

При поступлении у пациентов с COVID-19 уровень гематологических, биохимических показателей и коагулограммы были в пределах физиологической нормы, и только уровень СРБ был повышен у 202 (80,5%) пациентов. СКФ была снижена и составила 66,5 (57,4; 78,1) мл/мин/м².

При анализе показателей сывороточных кардиоваскулярных биомаркеров, в первые сутки пребывания у большинства пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией установлено, что уровень TnI был в пределах нормы, а уровень ST2 повышены, уровень VCAM-1 не учитывали в связи с высокой доказанной его эффективностью на госпитальном этапе и неэффективностью в постгоспитальном периоде.

Таблица 34 - Уровень биомаркеров при поступлении у пациентов, включенных для оценки НССС

Сывороточные кардиоваскулярные биомаркеры	Медиана (Q1; Q3) или %
TnI, нг/мл	0,03 (0,01; 0,07)
ST2, нг/мл	51,6 (31,9; 76,4)

251 пациент был разделен на 2 группы, в первую вошли лица с произошедшим НССС, во вторую – все оставшиеся не зависимо от пола ($p=1,0$) и индекса массы тела ($p=0,726$). Очень сильная взаимосвязь от возраста и НССС ($p<0,037$) была установлена в возрасте 65 (54; 73) лет.

Таблица 35 - Количество НССС у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией, включенных для оценки НССС

Событие	N (%)
<i>Все события, % (n)</i>	21 (8,3)
<i>Госпитализации % (n)</i>	17 (6,7)
по поводу инфаркта миокарда/острого коронарного синдрома	1 (0,4)
по поводу сердечной недостаточности	12 (4,8)
по поводу аритмии	0
по поводу легочной эмболии	1 (0,4)
по поводу инсульта	3 (1,2)
<i>Всего смертей, % (n)</i>	6 (2,4)
Внезапная сердечная смерть	3 (1,2)
Смерть из-за сердечной недостаточности	1 (0,4)
Смерть от инсульта	2 (0,8)

В таблице 35 представлены неблагоприятные сердечно-сосудистые события произошедшие у пациентов, пролеченных с COVID-19-ассоциированной пневмонией. Выявлено всего 23 неблагоприятных сердечно-сосудистых события с 21 пациентом, так как с у двух исследуемыми произошло по 2 события, в расчет

бралось первое произошедшее. После острой фазы заболевания у выживших после COVID-19 могут наблюдаться стойкие симптомы в течение более длительного периода времени, поражающие различные системы органов поэтому проводится анализ, как можно было прогнозировать развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у данной категории лиц. Исходные данные при госпитализации больных в госпиталь представлены в таблицах 36, 37, 38, 39.

Таблица 36 - Клиническая параметры при поступлении пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией при оценке НССС

Параметры	С событиями, (Q1; Q3)	Без событий, (Q1; Q3)	p
Количество, n (%)	21 (8,4%)	230 (91,6%)	
Пол, М/Ж	12/9 (57,1%/42,9%)	92/138 (40%/60%)	1,0
Возраст, лет	65 (54; 73)	59 (49; 66)	0,037*
Индекс массы тела, кг/м ²	28,8 (26,0; 31,6)	27,8 (25,0; 32,6)	0,726
SpO ₂ , %	97 (97; 99)	97 (95; 98)	0,223
Температура тела, °С	36,7 (36,4; 37,6)	36,7 (36,5; 37,4)	0,946
САД, мм рт. ст.	140 (130; 150)	128 (120; 140)	0,014*
ДАД, мм рт. ст.	88 (83; 90)	82 (79; 90)	0,033*
ЧДД, вдохов/мин	19 (18; 20)	19 (18; 20)	0,973
Поражение легких по КТ, %	28 (24; 48)	32 (25; 42)	0,366

Примечание: * - значимость различия согласно тесту Мана-Уитни при $p < 0,05$.

Также как при анализе постгоспитальной смертности, такие параметры как сатурация, температура тела, частота дыхания, поражение легких по данным КТ достоверно не влияли на развитие НССС. Повышенное артериальное давление и частота сердечных сокращений при поступлении в стационар влияли на риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, систолическое давление ($p=0,014$), диастолическое давление ($p=0,033$), хотя при анализе

летальности и смертности данные параметры достоверно не влияли на исход заболевания.

Таблица 37 - Сопутствующие заболевания при поступлении у пациентов, включенных при оценке НССС

Заболевания	С событиями, n (%)	Без событий, n (%)	p
АГ	11 (52,4)	84 (33,5)	0,152
СД	1 (4,7)	15 (6,0)	0,743
ХБП	0	3 (1,2)	1,0
ИБС	0	11 (4,4)	1,0
ХСН	0	5 (2,0)	1,0
ИМ в анамнезе	0	0	-
ОНМК в анамнезе	0	0	-
ХОБЛ	1 (4,7)	20 (8,0)	0,504
Фибрилляция предсердия	1 (4,7)	1 (0,4)	0,122

Проведенный анализ риска развития НССС при наличии сопутствующих заболеваний: АГ, СД, ХБП, ИБС, ХСН, инфаркт миокарда в анамнезе, инсульт в анамнезе, ХОБЛ и фибрилляция предсердия, достоверно не влияло на риск развития НССС. Несмотря на то, что у пациентов с произошедшими НССС более чем у 50% была артериальная гипертензия, исходно повышенное САД и ДАД, данные параметры достоверно не влияли на развитие НССС. Также можно отметить наличие сопутствующих заболеваний, которые влияли на неблагоприятный исход заболевания, при анализе летальности таковыми оказались ХБП ($p=0,027$), ИБС ($p<0,001$) и ХОБЛ ($p=0,013$), а при анализе смертности АГ ($p<0,001$), СД ($p<0,001$) и ХОБЛ ($p<0,011$).

Таблица 38 - Исходные лабораторные показатели у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией, включенных для оценки НССС

Показатели	С событиями, (Q1; Q3)	Без событий, (Q1; Q3)	p
Гемоглобин, г/л	133 (123; 139)	128 (119; 138)	0,231
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	4,48 (3,6; 5,26)	4,48 (3,55; 6,21)	0,666
Тромбоциты, *10 ⁹ /л	246 (175; 293)	221 (172; 275)	0,383
СРБ, ммоль/л	33 (19; 48)	26 (18; 40)	0,547
Прокальцитонин, нг/мл	0,09 (0,06; 0,16)	0,08 (0,05; 0,15)	0,583
Альбумин, г/л	40,4 (38,6; 43,8)	40,5 (38,2; 42,5)	0,591
КФК, ммоль/л	155 (93; 234)	112 (70; 213)	0,999
СКФ, мл/мин/м ²	68,4 (57,9; 84,0)	66,3 (57,4; 78,1)	0,382
Натрий, ммоль/л	142 (141; 145)	144 (141; 145)	0,412
Калий, ммоль/л	4,2 (3,9; 4,4)	4,2 (3,9; 4,5)	0,807

В таблице 38 представлены данные, свидетельствующие о том, что независимо какие из перечисленных показателей крови были у исследуемой когорте: гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты, СРБ, прокальцитонин, альбумин, КФК, скорость клубочковой фильтрации, натрий, калий достоверно не влияли на риск развития НССС. Как показало данное исследование, эти показатели крови очень хорошо проявили себя при оценки летальных исходов на госпитальном этапе, а после выписки из стационара эффективность их становится не значительной.

Таблица 39 - Исходный уровень биомаркеров у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией, включенных для оценки НССС

Параметры	С событиями, (Q1; Q3)	Без событий, (Q1; Q3)	p
ST2, нг/мл	62,3 (27,0; 174,3)	50,3 (32,1; 72,4)	0,141
TnI, нг/мл	0,08 (0,03; 0,12)	0,03 (0,01; 0,07)	0,021*

Примечание: * - значимость различия по тесту Мана-Уитни при $p < 0,05$

Уровень кардиоваскулярных биомаркеров ST2 и TnI в группе с произошедшими НССС в сравнении с группой без НССС существенно выше. При этом биомаркер ST2 значительно не отличался от показателей, выявленных при анализе постгоспитальной смертности (выжившие 51,38 нг/мл (31,4; 76,8) и умершие 66,41 нг/мл (57,0; 293,8)), при этом достоверность составила $p=0,024$, хотя при оценке НССС отмечена достоверность $p=0,141$. Биомаркер TnI в предыдущих расчетах не был отмечен как прогностически значимый, при анализе НССС показал свою значимость $p=0,021$.

Для лечения сопутствующей патологии пациентам с COVID-19 время госпитализации назначались, далее были рекомендованы препараты для амбулаторного лечения, представленные в таблице 40.

Таблица 40 - Препараты, назначенные пациентам включенных для оценки НССС, для лечения сопутствующей патологии

Препараты	n (%)
Статины	15 (6,0)
Бета-блокаторы	28 (11,1)
Ингибиторы АПФ/БРА	52 (20,7)
Веропамил /Дилтиазем	3 (1,2)
Сердечные гликозиды	9 (3,6)
Аспирин	20 (8,0)
Клопидогрель	4 (1,6)
Верошпирон/Эплеренон	10 (4,0)
Ивабрадин	1 (0,4)

В таблице 41 приведены результаты проведенного унивариантного регрессионного анализа Кокса у пациентов, включенных для оценки НССС. Здесь $\text{coef} \pm \text{SE}$ – коэффициент модели \pm стандартная ошибка, КР – коэффициент риска, ДИ (95%) – доверительный интервал при 95 % уровне доверия.

Таблица 41 - Унивариантный регрессионный анализ Кокса у пациентов, включенных для оценки НССС в госпитальном периоде

Предиктор риска	Coef ± SE	KP	95% ДИ	<i>p</i>
Возраст	0,0493±0,0188	1,0506	1,012 – 1,090	0,009*
Пол	0,5838±0,4495	1,7928	0,743 – 4,327	0,194
ИМТ	0,0106±0,0435	1,0107	0,928 – 1,101	0,806
SpO ₂	0,1523±0,1245	1,1646	0,912 – 1,486	0,221
САД	0,0246 ±0,0129	1,0249	0,999 – 1,051	0,056
ДАД	0,0453 ±0,0241	1,0463	0,998 – 1,097	0,061
ЧД	-0,1213 ±0,2158	0,8858	0,580– 1,352	0,574
Поражение легких по КТ	-0,0006 ±0,0015	0,9994	0,997– 1,002	0,702
АГ	0,7322±0,4495	2,0797	0,862 – 5,019	0,103
СД	-0,2878±1,0260	0,7499	0,101 – 5,602	0,779
ХБП	-16,02±596,5	0,0000001	–	0,998
ИБС	-17,08±518,8	0,00000004	–	0,997
ХСН	-16,03±463,2	0,0000001	–	0,997
ХОБЛ	-0,6069±1,0260	0,5450	0,073 – 4,071	0,554
Прокальцитонин	1,533±2,382	4,632	0,043 – 493,7	0,520
Гемоглобин	0,0209±0,0152	1,0211	0,991 – 1,052	0,170
Лейкоциты	0,0007±0,0647	1,0007	0,882 – 1,136	0,991
СРБ	0,0104±0,0093	1,0104	0,992 – 1,029	0,268
Альбумин	0,0698±0,0666	1,0723	0,942 – 1,221	0,292
СКФ	0,0124±0,0128	1,0125	0,987 – 1,038	0,334
Натрий	-0,0306 ±0,0699	0,9699	0,846 – 1,112	0,662
Калий	-0,0522 ±0,1596	0,9491	0,694 – 1,298	0,743
TnI	1,2195±0,4689	3,3854	1,351 – 8,487	0,009*
ST2	2,617±0,471	13,695	5,441 – 34,477	<0,001**

Примечание: *, ** – коэффициент значимо отличается от нуля при уровне $p < 0,01$, $p < 0,001$, соответственно

Унивариантный анализ показал, что возраст, кардиоваскулярные биомаркеры ST2 и TnI являются значимыми факторами риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. После анализа результатов унивариантной регрессии Кокса были отобраны статистически значимые факторы, влияющие на НССС, и построена многофакторная математическая модель (таблица 42). Прогностическое качество этой модели определялось на основе индекса соответствия Харрелла (СІН), показателя объясненной случайности (R^2_{mer}) и показателя объясненной дисперсии (R^2_{mev}). Чем ближе эти показатели качества были к 1, тем лучше были прогностические свойства многофакторной модели. Для подтверждения прогностической ценности исследуемого сердечно-сосудистого кардиоваскулярного биомаркера в сыворотке крови, как надежных предикторов НССС, были рассмотрены четыре варианта моделей: 1. Модель, включающая все значимые клинические и лабораторные факторы риска в сочетании с TnI, 2. Модель, включающая все значимые клинические и лабораторные факторы риска в сочетании с ST-2 и 3-4. Модели, которые включали все значимые клинические и лабораторные факторы риска в сочетании с обоими биомаркерами TnI и ST-2.

Хотя переменная «мужской пол» не была значимой, мы решили включить ее в мультимаркерную модель в качестве контрольной переменной, чтобы свести к минимуму сдвиг результатов, вызванный гендерными диспропорциями. Следует отметить, что при сопоставлении моделей, используемых TnI или ST-2, прогностическая ценность была дополнительно повышена за счет объединения обоих биомаркеров в одну модель для прогнозирования риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Хотя модель «возраст + мужской пол + ST2 + TnI» имела СІН=0,812 выше, чем модель «возраст + ST2 + TnI» СІН=0,798, за основу взята вторая, так как достоверность всех параметров была выше $p < 0,05$.

Таблица 42 - Мультифакторный анализ факторов риска, у пациентов, включенных для оценки НССС

Факторы риска	Coef ± SE	KP	ДИ 95%	p
<i>Модель «Возраст + мужской пол + ST2»</i>				
Возраст	0,038 ± 0,018	1,038	1,003–1,076	0,036 *
Мужской пол	0,310 ± 0,476	1,363	0,536–3,462	0,515
ST-2	2,335 ± 0,505	10,325	3,836–27,790	<0,001 ***
Показатели качества модели: CИH=0,729; R^2_{mev} =0,61; R^2_{mer} =0,72				
<i>Модель «Возраст + мужской пол + TnI»</i>				
Возраст	0,055 ± 0,018	1,056	1,020–1,094	0,002 **
Мужской пол	0,900 ± 0,456	2,459	1,006–6,010	0,049 *
TnI	1,525 ± 0,477	4,593	1,803–11,700	0,001 **
Показатели качества модели: CИH=0,778; R^2_{mev} =0,51; R^2_{mer} =0,63				
<i>Модель «Возраст + мужской пол + ST2 + TnI»</i>				
Возраст	0,046 ± 0,017	1,047	1,012–1,084	0,009 **
Мужской пол	0,642 ± 0,480	1,900	0,742–4,870	0,181
ST-2	2,389 ± 0,504	10,901	4,059–29,271	<0,001 ***
TnI	1,597 ± 0,486	4,940	1,904–12,816	0,001 **
Показатели качества модели: CИH=0,812; R^2_{mev} =0,77; R^2_{mer} =0,84				
<i>Модель «Возраст + ST2 + TnI»</i>				
Возраст	0,040 ± 0,017	1,041	1,006 – 1,077	0,021**
ST-2	2,566 ± 0,499	12,954	4,883 – 34,364	<0,001 ***
TnI	1,466 ± 0,476	4,333	1,704 – 11,018	0,001**
Показатели качества модели: CИH=0,798; R^2_{mev} =0,75; R^2_{mer} =0,83				

Примечание: *, **, *** – коэффициент значимо отличается от нуля при уровне $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$, соответственно

Следовательно, наибольшая прогностическая сила была достигнута при сочетании модели двух кардиоваскулярных биомаркеров с фактором возраста,

указывающий, что этот подход является наиболее точным для выявления госпитализированных пациентов, после перенесенного COVID-19 с повышенным риском развития в последующем неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Многофакторная математическая модель в отношении показателей качества имела удовлетворительные прогностические свойства. Коэффициент риска для фактора «возраст» был равен 1,0409, для TnI - 4,333, т.е. при уровне TnI выше порогового значения 0,4 нг/мл риск НССС через 1 год после COVID-19 увеличивался в 4 раза, а при ST2 более 134,16 нг/мл – риск НССС увеличивается почти в 13 раз. Кривые Каплана-Майера на рисунках 18 и 19, ROC-анализ на рисунках 20 и 21 подтверждают это положение.

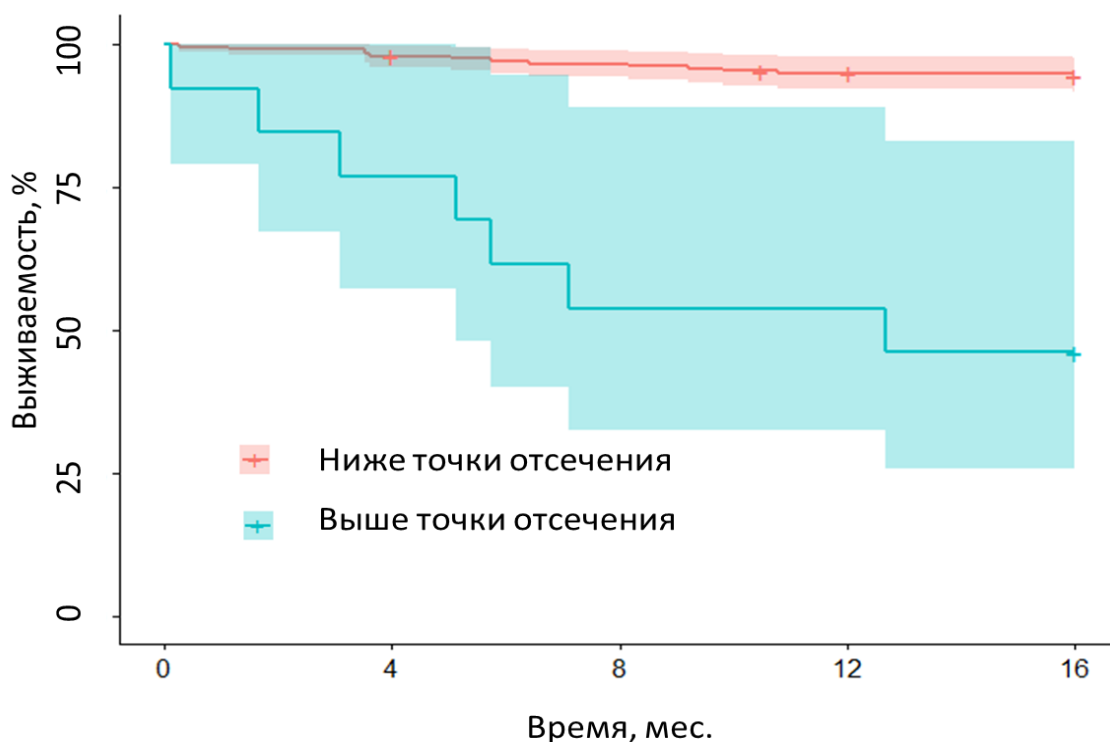


Рисунок 18 - Кривые выживаемости Каплана-Майера у пациентов, включенных для оценки НССС, в течение 1 года в соответствии со значениями ниже и выше пороговых значений для ST2 > 134,16 нг/мл

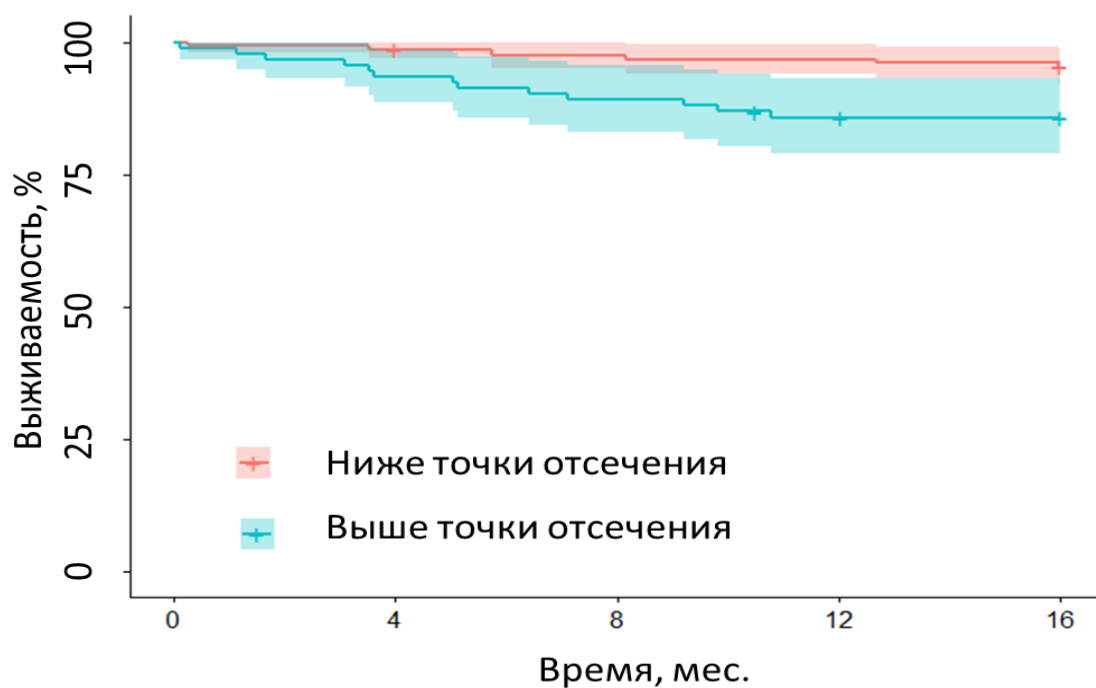


Рисунок 19 - Кривые выживаемости Каплана-Майера у пациентов, включенных для оценки НССС, в течение 1 года в соответствии со значениями ниже и выше пороговых значений для TnI > 0,4 нг/мл

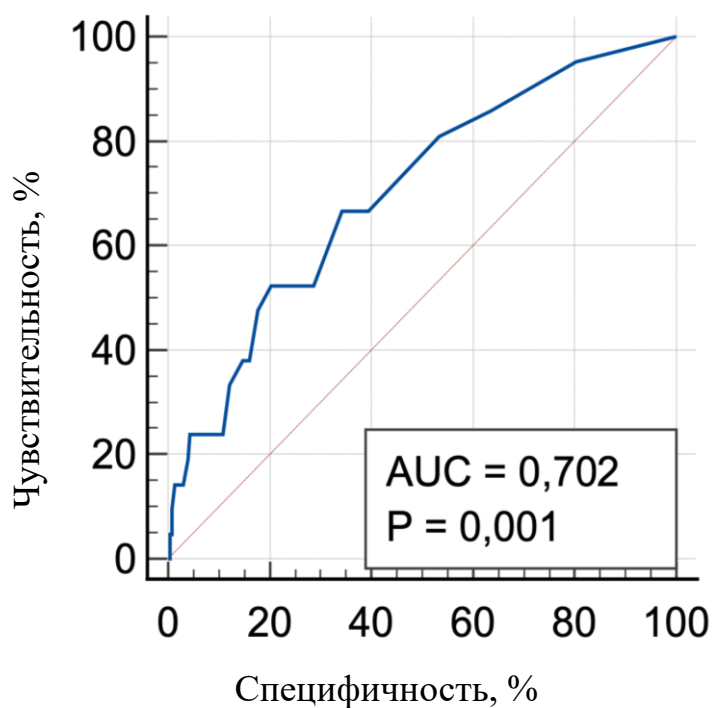


Рисунок 20 - Предельные значения смертности для биомаркеров TnI при поступлении пациентам, включенных для оценки НССС с помощью ROC анализа при точке отсечения 0,4 нг/мл

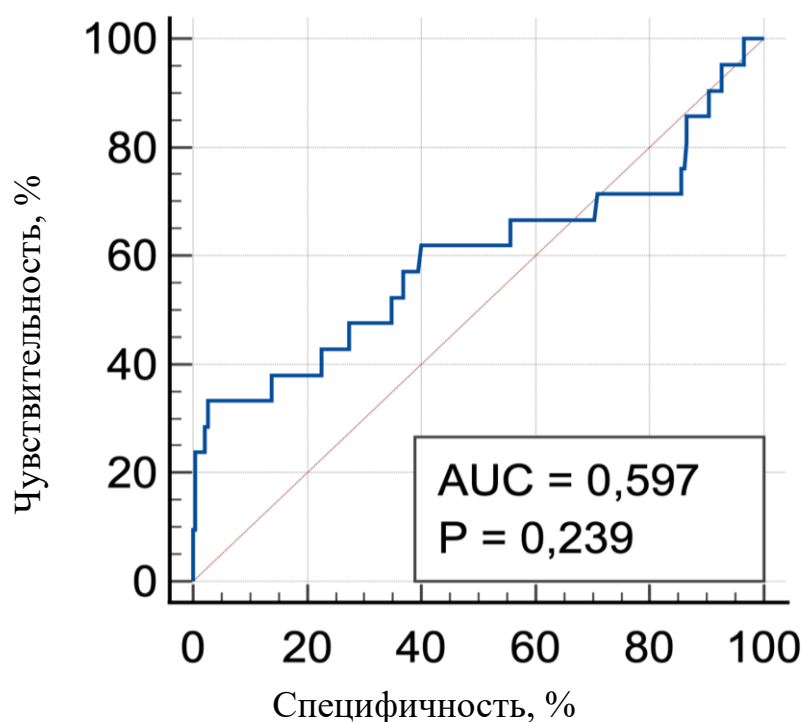


Рисунок 21 - Предельные значения смертности для биомаркеров ST2 при поступлении пациентам, включенных для оценки НССС, с помощью ROC анализа при точке отсечения 134,16 нг/мл

Таким образом, мультимаркерная математическая модель выживаемости на основе факторов риска как: возраст, ST2 и TnI позволяет с высокой степенью достоверности прогнозировать развитие НССС у пациентов, госпитализированных с COVID-19 ассоциированной пневмонией. Коэффициент риска для возраста составил 1,0409 (старше 65 лет), для TnI - 4,3326 (TnI > 0,4 нг/мл), для ST2 - 12,954 (ST2 > 134,16 нг/мл). Стратегия на основе кардиоваскулярных биомаркеров представляются многообещающим инструментом для оценки риска подострых сердечно-сосудистых осложнений после перенесенного COVID-19.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Появление COVID-19 поставило беспрецедентную задачу перед медицинским сообществом во всем мире. COVID-19 демонстрирует широкий клинический спектр проявлений, начиная от бессимптомных или легких симптомов поражения дыхательных путей до развития ОРДС и даже смерти. COVID-19 создает значительную нагрузку на систему здравоохранения и инструменты, помогающие принимать обоснованные решения о распределении ограниченных ресурсов, по-прежнему остро необходимы. Было обнаружено, что это заболевание вызывает тяжелые системные воспалительные реакции, которые приводят к полиорганным осложнениям и респираторным заболеваниям [75,76]. Эта системная воспалительная реакция порождает цитокиновый шторм [157], а также вирусный эндотелиит вследствие прямого воздействия COVID-19 на функцию эндотелия, на что указывают вирусные элементы в эндотелиальных клетках [88,124]. Вот почему считается, что повреждение сердечно-сосудистой системы может быть оценено не только с помощью классического специфического для сердца TnI, но и с помощью специфичных для сосудов биомаркеров.

При COVID-19 было показано, что ряд нескольких клинических параметров, включая результаты лабораторных и рентгенологических исследований, помогают идентифицировать пациентов, подверженных риску неблагоприятных событий [35], и даже были разработаны или применены несколько клинических показателей для прогнозирования исходов COVID-19 с использованием клинических особенностей и традиционных, легкодоступных лабораторных тестов [82,108,155]. Среди биомаркеров, наиболее часто добавляемых в прогностические модели, есть классические индикаторы повреждения клеток (LDH, TnT/I) и биомолекулы, предположительно участвующих в иммунной и воспалительной реакциях, а также впервые участвующих в патогенезе заболевания (IL-6, ферритин или количество лимфоцитов) [64,68]. Тем не менее, несмотря на эти многообещающие результаты, способность биомаркеров оценивать исход у пациентов с COVID-19

остается предметом дискуссий. Кроме того, для максимальной диагностической эффективности предлагается комбинация биомаркеров из разных патогенетических предпосылок. Было показано, что подходы к анализу мультимаркеров повышают чувствительность и специфичность прогностических оценок [70,112]. В контексте пандемии COVID-19 исследования были также сосредоточены на определенных биомаркерах, которые могли бы указывать на масштабы воспалительного процесса и оценивать системное бремя, вызванное SARS-CoV-2 не только в период госпитализации, но в отношении long-COVID синдрома.

В связи с этим целью проведенного исследования явилась оценка классических биомаркеров миокарда TnI, а также эндотелий-специфический маркера воспаления ST2 и маркера сосудистой адгезии VCAM-1 для стратификации риска у госпитализированных пациентов с COVID-19 в краткосрочной (госпитальном периоде) и долгосрочной перспективе (через 1 год после госпитализации). Для этого на первом этапе исследовано 280 пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией госпитализированных в стационар и отслежены летальные исходы в стационаре и в течении 1 года после выписки, входе которого выявлено несколько факторов риска смерти, в частности, пожилой возраст, сниженная сатурация при поступлении, наличие ХБП, ИБС, ХОБЛ, повышение уровня лейкоцитов, прокальцитонина, мочевины, креатинина, VCAM-1, снижения уровня тромбоцитов, СКФ, натрия при поступлении, а также если пациентам применялось оксигенотерапия, НИВЛ и ИВЛ в ходе лечения были связаны с более высоким риском смерти в больнице. На летальные исходы после выписки влияли такие факторы риска как пожилой возраст, сопутствующей патологии: артериальная гипертензия, сахарный диабет и хроническая обструктивная болезнь легких и повышение уровня мочевины и биомаркера ST2

Многие исследования [14,37,45,65,110] отмечают также, что пожилой возраст является одним из основных факторов риска развития неблагоприятных событий у пациентов с COVID-19 как при стационарном лечении, так и после выписки из госпиталя. Этот факт объясняется тем, что возрастные дефекты

функции Т- и В-клеток и избыточная выработка цитокинов 2-го типа могут привести к недостаточному контролю репликации вируса и более длительным провоспалительным реакциям, что потенциально может привести к неблагоприятному исходу [65]. Снижение сатурации, приводящее пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией к оксигенотерапии, а при неэффективности НИВЛ и ИВЛ вследствие развития ОРДС приводит пациентов с COVID-19 к частым летальным исходам на госпитальном этапе лечения заболевания [45,65]. Клинически острый респираторный дистресс-синдром является ключевым компонентом инфекции SARS-CoV-2 и характеризуется одышкой, гипоксемией и диффузным отеком легких, при этом большинству пациентов требуется кислородная поддержка. Сообщалось, что ОРДС вызван повреждением легочного эндотелия [164], основными признаками которого является вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, включающий в себя непрекращающуюся лихорадку, цитопению и гиперферритинемию; приводящая к поражению легких (вызывая ОРДС), встречающееся примерно у 50% пациентов с COVID-19[78].

В других исследованиях также отмечено, что повышение уровня мочевины и креатинина, снижения СКФ и наличие ХБП приводит к неблагоприятным событиям во время лечения в стационаре [26,45,65]. Индуцированная вирусом COVID-19 эндотелиальная дисфункция в почках может привести к сужению и повышению проницаемости сосудов, отеку почечной ткани, адгезии лейкоцитов к эндотелиальным клеткам и микротромбозу, что приводит к повышению сосудистого сопротивления почек, что, в свою очередь, изменяет глобальный и региональный кровоток [164]. Таким образом, во время цитокинового шторма возникает увеличение почечного сосудистого сопротивления, которое может изменять глобальный и региональный кровоток, способствуя изменениям функции почек. Следовательно, эндотелиальная дисфункция, вторичная по отношению к вирусной инфекции COVID-19, также может объяснить высокую распространенность острой почечной недостаточности и необходимость

заместительной почечной терапии, отмеченные у многих пациентов с COVID-19 [65].

Повышение уровня лейкоцитов, прокальцитонина достоверно влияло на летальный исход в данном исследовании. Такие же результаты получили и другие авторы [45,65]. Кроме того обнаружено, что более 85% пациентов с COVID-19 имели количество лейкоцитов ниже $10,0 \times 10^9/\text{л}$ при поступлении на стационарное лечение, и не было выявлено бактериальных патогенов, так как это было критерием невключения из исследования. Хотя бактериальные инфекции обычно рассматриваются как основная причина сепсиса, вирусная инфекция также может вызывать септический синдром [64]. Сепсис был распространенным осложнением, которое могло быть непосредственно вызвано инфекцией SARS-CoV-2 [64], но необходимы дальнейшие исследования для изучения патогенеза сепсиса при заболевании COVID-19.

В ходе исследования было установлено, что снижение уровня тромбоцитов, достоверно влияет на летальные исходы во время лечения в стационаре, данный факт был выявлен и в других исследованиях [37,45,65]. Вирусная инфекция может вызвать нарушение микрососудистой перфузии, повреждение капилляров, тромбоцитопению за счет повреждения сосудистой стенки капилляров [164]. Эндотелий играет важную роль в предотвращении тромбоза, препятствуя прикреплению свертывающих белков, поскольку он экспрессирует антитромбоцитарные и антикоагулянтные агенты, которые предотвращают агрегацию тромбоцитов и образование фибрина [164]. Тем самым развитие коагулопатии при с COVID-19 тесно связано с неблагоприятным прогнозом заболевания [54]. Многие исследования сообщают, что повышенный уровень СРБ и D-димера влияли на летальный исход заболевания [37,45,65]. Однако в представленном исследовании данные биомаркеры не показали значимой достоверного влияния на госпитальную летальность, хотя исходный уровень СРБ и D-димера были значительно выше нормы, медиана составила 41,8 ммоль/л (18,8; 76,9) и 641 нг/мл (505; 824) для каждого биомаркера соответственно. Скорее всего, это связано со своевременным назначением гормонов, блокаторов

интерлейкина-6, блокаторов янус-киназы и низкомолекулярных гепаринов, что сократил риск неблагоприятного исхода.

Исходно у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией, госпитализированных в стационар, имелись сопутствующие заболевания у 63,9% исследуемых, из них артериальная гипертензия встречалась – в 38,9% случаях, сахарный диабет и хроническая обструктивная болезнь легких в 7,5%, ишемическая болезнь сердца выявлена – у 6,4% лиц. Из них на госпитальном этапе при наличии у пациентов ИБС служил фактором риска летального исхода. Эти данные схожи с другими исследователями [13,37,45,65]. Хотя существует мало доказательств, подтверждающих прямую связь между повреждением сердца и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, разумно предположить, что пациенты с ИБС подвержены повреждению сердца, и как только такие пациенты заражаются тяжелой пневмонией, ишемия миокарда или сердечная дисфункция более вероятны, в конечном итоге приводит к внезапному ухудшению. С другой стороны, острая эндотелиальная дисфункция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, может быть основным объединяющим механизмом, ответственным за широко распространенные системные проявления острой воспалительной реакции также могут приводить к ишемии при наличии ранее существовавших сердечно-сосудистых заболеваний [164]. Воспалительная активность в коронарных атеросклеротических бляшках усиливается во время системной воспалительной реакции, что делает их склонными к разрыву [45].

Хроническая обструктивная болезнь легких в настоящем исследовании исходно встречалась у 21 пациента, также относится к факторам риска при COVID-19 не только в данной работе, но и в другие исследователи [13,37,45,65]. Повреждение эндотелия легких и дисфункция ключевых клеток могут привести к ОРДС, характеризуясь воспалением газообменной поверхности легких и нарушением микрососудистой функции и реактивности [164]. Так как легочный эндотелий представляет собой динамический слой клеток, который является полупроницаемым барьером между легочным кровотоком и интерстицием легких, которые регулируют гомеостаз легких, газообмен, адгезию лейкоцитов,

внутрисосудистое свертывание, а также движение и проницаемость жидкости [164], объясним механизмы ухудшения состояния пациентов с ХОБЛ.

Артериальная гипертензия наблюдалась в 109 случаях, а сахарный диабет в 21 случае, пребывание их в стационаре был более 12,3 дней, среднее пребывания составляло 11 дней (10; 14). Однако в данном исследовании показано, что эти заболевания не были достоверным фактором риска летального исхода на стационарном этапе, как сообщали другие исследователи [37,45,65], но в постгоспитальном этапе показана высокая достоверность ($p < 0,001$), как и в других исследованиях [14,110,123]. Было обнаружено, что эндотелиальная дисфункция связана с воспалением, ишемической болезнью сердца и заболеванием периферических артерий, а также факторами риска атеросклероза, включая диабет, гипертонию и гиперлипидемию [164], тем самым наблюдается, что данные заболевания остаются высокими факторами риска развития неблагоприятных событий, за счет сохраняющегося long-COVID-19.

В первый день при поступлении у всех пациентов забиралась кровь и в сыворотке крови определялись кардиоспецифические биомаркеры ST2, TnI и VCAM-1. В результате было показано, что в стационаре летальность у пациентов с COVID-19 при поступлении в больницу была связана с высоким уровнем VCAM-1 в сыворотке крови с максимальной чувствительностью и несколько меньшей специфичностью ($> 16,48$ нг/мл; чувствительность 100%, специфичность 71,4%, AUC 0,892). При этом кардиоваскулярные биомаркеры ST2 и TnI при уровне 91,08 нг/мл и 0,0 нг/мл соответственно, показали низкую чувствительность (менее 0,5) и хорошую специфичность (более 0,78), а показатель AUC не превышал 0,7 при p равном 0,118 и 0,606 соответственно. Согласно анализу выживаемости с построением кривых Каплана-Майера, на госпитальном этапе с повышенным/нормальным уровнем VCAM-1 начали меняться с 10-15 дней с момента поступления в стационар (рисунок 5), где кривая ниже точки отсечения не менялась в течении всего периода лечения. Напротив, для биомаркера ST2 кривые стали расходиться незначительно, а для биомаркера TnI кривая ниже точки отсечения на 12-е сутки становилась ниже, чем кривая выше точки

отсечения, что свидетельствует о недостоверности биомаркера в отношении летальности. Анализ Каплана-Майера показал, что летальность пациентов стала увеличиваться после 10-го дня госпитализации. Унивариантный анализ Кокса также показал, что VCAM-1 является предиктором госпитальной летальности (КР 1,086, ДИ 1,05-1,13, $p < 0,001$) в отличие от ST2 (КР 0,999, ДИ 0,99-1,005, $p = 0,886$) и TnI (КР 0,85, ДИ 0,09-7,71, $p = 0,888$). Уровни прокальцитонина, мочевины, креатинина, СКФ, ХБП, ИБС, ХСН показали высокую значимость в унивариантной регрессии Кокса. В мультифакторной модели пожилой возраст, низкие показатели SpO₂, СКФ и тромбоциты, высокий уровень лейкоцитов и прокальцитонина, а также VCAM-1 были независимыми показателями смертности. При этом индекс соответствия Харрелла данной модели составил 0,898, что свидетельствует о хорошем качестве многофакторной математической модели на основе изученных факторов риска. В связи с этим целесообразно необходимо в день госпитализации определять уровень VCAM-1, и при его концентрации $> 16,48$ пг/мл начинать проводить профилактику цитокинового шторма, вести пациента как более тяжелого, проводя так называемое опережающее лечение.

Ранее было высказано предположение, что VCAM-1 и семейство молекул внутриклеточной адгезии-1 (ICAM-1) управляют взаимодействием между лейкоцитами и эндотелиальными клетками, служат лигандами для интегринов и, по-видимому, играют важную роль в патогенезе COVID-19 [86,126]. Эндотелиальные клетки экспрессируют АПФ-2, рецептор для SARS-CoV-2 [28], взаимодействие SARS-CoV-2 и АПФ-2, возможно опосредуют активацию эндотелия. Эндотелиальные клетки являются важным компонентом системы свертывания крови, их целостность и функциональное состояние имеют решающее значение для поддержания гемостаза, тогда как активация или повреждение эндотелиальных клеток может привести к активации тромбоцитов, тромбозу и воспалению [86]. Дисфункциональные эндотелиальные клетки, активированные провосполительными цитокинами, могут способствовать патогенезу тромбоза, изменяя экспрессию про- и антитромботических факторов

[86], а также к накоплению лейкоцитов и усилению передачи внутриклеточных сигналов, что, в свою очередь, приводит к стойкому системному воспалению. Таким образом, индуцированная вирусом эндотелиальная дисфункция, определяемая посредством VCAM-1, может быть одним из основным объединяющим механизмов, ответственным за широко распространенные системные проявления, наблюдаемые при инфекции SARSCoV-2 [164]. В недавнем метанализе 6 исследований, в которых приняли участие в общей сложности 349 тяжелых больных и 337 пациентов средней степени тяжести пороговая точка для пациентов с критическими и более легкими заболеваниями VCAM-1 составила $> 2523,7$ нг/мл (95% ДИ: 1462,7, 3584,6 нг/мл) и $> 1921,1$ нг/мл (95% ДИ: 1165,8, 2676,5 нг/мл) соответственно [159]. Кроме того, W. Вауер с соавторами [145] сравнили госпитализированных пациентов с COVID-19 и без COVID-19 в отделениях интенсивной терапии, и сообщили о более высоких уровнях VCAM-1 в группе с положительным COVID-19. Также была отмечена прямая корреляция между уровнями VCAM-1 и нагрузкой вирусной РНК в плазме крови, что вызывает вопросы о том, связано ли это с прикреплением вируса к клеткам [166]. Как правило, это означает, что в краткосрочном периоде смертность была больше связана с прямым вирусным поражением сосудов, чем сердца. У пациентов с тяжелой формой COVID-19 сывороточные уровни FKN, ICAM-1, VCAM-1 и D-димер после лечения противовирусными препаратами и антикоагулянтами значительно снизились [86].

Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы при COVID-19 во многих оригинальных исследованиях были также связаны с повышением уровня как тропонина, так и мозгового натрийуретического пептида. Метаанализ, включавший 17794 пациента, показал, что при высоком уровне TnI с большей вероятностью отмечен неблагоприятный прогноз (ОШ=5,22, 95% ДИ=2,73-7,31, $p<0,001$), а высокие уровни тропонина ($>13,75$ нг/мл) в сочетании либо с повышенным уровнем АСТ (>28 ЕД/л), либо с пожилым возрастом (>60 лет) оказались сильными предикторами неблагоприятных исходов [161]. С нашей точки зрения отсутствие связи между TnI и госпитальной смертностью,

наблюдавшееся в предыдущих исследованиях [45,65,156], в нашей работе можно объяснить временем сбора крови – оно проводилось на 1-й день госпитализации, а развитию вирусного миокардита обычно требуется 1-2 недели для клинических проявлений и последовательного увеличения TnI [81,165]. В работе F. Zhou с соавторами [65] у пациентов с COVID-19 повышение уровня высокочувствительного сердечного тропонина I во время госпитализации было выявлено более, чем у половины умерших, при этом медиана концентрации TnI в сыворотке крови увеличилась с 57,6 до 290,6 пг/мл только в период с 16 по 22 день после начала инфекции у пациентов с летальным исходом. Тем не менее, многочисленные исследования показали, что повышение уровня тропонина или натрийуретического пептида в сыворотке крови также связано с неблагоприятным прогнозом при многочисленных сопутствующих заболеваниях, таких как пневмония, сепсис или острый респираторный дистресс-синдром [154].

Что касается биомаркера ST2, то предыдущие исследования показали, что ось интерлейкин-33/ST2 участвует в воспалительных реакциях при которых вирусных инфекциях, включая бронхолит, грипп, вирус простого герпеса, вирус Коксаки В, вирус лимфоцитарного хориоменингита и метапневмовирус [147]. Кроме того, постоянно высокие концентрации ST2 были связаны с тяжестью вирусной инфекции нижних дыхательных путей [147]. Однако, даже если сердечная ткань считается основным местом экспрессии ST2, несколько исследований представили доказательства того, что человеческий миокард не является единственным источником ST2, и повышенная экспрессия мРНК ST2 также обнаруживается в легких, в почках, в тонком кишечнике и головном мозге [147]. Также в ряде исследований было выявлено, что, хотя при поступлении средние уровни биомаркеров ST2 в сыворотке крови в тяжелых случаях были повышены, они быстро повышались до пика только при прогрессировании заболевания на 6-12 дни госпитализации [154]. Эти данные также могут объяснить отсутствие связи между ST2 и госпитальной летальностью в нашем исследовании, учитывая, что забор крови проводился в первые сутки госпитализации.

В следующей части проведенного исследования были исследованы возможности сывороточных кардиоваскулярных биомаркеров в прогнозировании летального исхода после выписки из госпиталя в течение 1 года. Следует отметить, что в отдаленном периоде нашего исследования смертность была такой же, как и в краткосрочном периоде ($n=11$), что подчеркивает важность учета отдаленных системных последствий заболевания, включая так называемый long-COVID [110,123,130]. Более того, количество госпитализаций с сердечно-сосудистыми заболеваниями, госпитализаций с их отсутствием было больше в группе умерших ($p<0,05$). Смертность в отдаленном периоде, в отличие от краткосрочного периода, в многофакторной математической модели была связана не с сывороточным VCAM-1, а с кардиоваскулярными биомаркерами ST2 ($> 56,16$ нг/мл, чувствительность 100% и специфичность 71,4%, AUC 0,701) и TnI ($> 0,14$ нг/мл, 36,6%, 81,9%, AUC 0,607). Анализ кривых выживаемости Каплана-Майера показал, что графики выше/ниже точки отсечения для кардиоваскулярного биомаркера ST2 (рисунок 14) начинали расходиться уже на 1-м месяце после выписки из стационара, и расхождение становится более значимым к 3-му месяцу. Более низкая точка отсечения для ST2 ($> 56,16$ нг/мл) после выписки из стационара по смертности по сравнению с госпитальными показателями ($> 91,08$ нг/мл) можно связать с развитием лёгочного фиброза и/или long-COVID-19. Другие факторы риска, как артериальная гипертензия, сатурация, уровень мочевины показали достоверные различия. При этом кривые Каплана-Майера для биомаркера TnI (рисунок 16) при более высоких показателях по сравнению с госпитальной летальностью начали расходиться на 4 месяце после выписки, а для биомаркера VCAM-1 практически не расходились до окончания наблюдения. Унивариантный анализ также показал, что биомаркеры ST2 (КР 1,004; ДИ 1,002-1,006; $p<0,001$) и TnI (КР 1,28; ДИ 1,06-1,56; $p=0,11$) достоверно влияли на постгоспитальную смертность. Создана также многофакторная математическая модель смертельных исходов в отдалённом периоде, в которая показана достоверность таких факторов риска как возраст, уровни прокальцитонина, ST2 и TnI. Данная модель показала свою состоятельность, так как индекс соответствия

Харрелла составил 0,873. В связи с этим имеется насущная необходимость проведения активной диспансеризации пациентов, выписанных из стационара на 14, 30, 60 и 90 сутки после стационарного лечения. Данная мера с нашей точки зрения поможет своевременно заподозрить long-COVID-19, провести профилактику постковидного синдрома и предупредить развитие отдалённых неблагоприятных событий. С нашей точки зрения в качестве диспансеризации достаточно проводить осмотр врача терапевта с обязательным измерением сатурации, определением общего анализа крови и СРБ и снятием электрокардиограммы.

Растворимый ST2 представляет собой маркер воспаления и сердечного стресса [36]. Известно, что концентрация ST2 в сыворотке крови значительно выше у пациентов с COVID-19, что положительно коррелирует как с маркерами воспаления, так и со снижением иммунного ответа на вирусную агрессию во время госпитализации [84]. Сывороточный ST2 также ассоциировался с худшими исходами (тяжестью и смертью) в когорте из 100 пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, которые оценивались на предмет активации эндотелия и стресса [161]. Однако в вышеупомянутых исследованиях конечной точкой являлся только летальный исход. В нашем же исследовании рассматривалась комбинированная конечная точка. Поддержка этой идеи ранее было показана, что ST2 является эффективным прогностическим инструментом при стратификации долгосрочной выживаемости у пациентов с сердечной недостаточностью, инфарктом миокарда и стабильной ИБС [70,125]. Сверхвысокий уровень ST2 при поступлении вероятно отражает состояние гипервоспаления, которое может привести к длительному воспалению после выписки и симптоматическому или бессимптомному длительному синдрому COVID с различными последствиями для здоровья и даже привести к смерти. Большое число госпитализаций с сердечно-сосудистыми и несосудистыми заболеваниями и инсультов в группе умерших в после выписки из стационара ($p < 0,001$) подтверждает эту идею. Предыдущие исследования показали, что при биомеханической перегрузке гена ST2 значительно активируется при ХСН;

впоследствии сердечные миоциты и фибробласты постоянно высвобождают в кровоток биомаркер ST2, чей общий лиганд – интерлейкин-33 – также гиперсекретируется при механическом напряжении [154]. Дополнительные данные свидетельствуют о том, что нокаут гена ST2 или введение больших количеств растворимого ST2 для конкуренции за интерлейкин-33 будет индуцировать фенотип, характеризующийся выраженной гипертрофией миоцитов и интерстициальным кардиальным фиброзом [154].

Связь TnI со смертностью в отдаленном периоде соответствует аналогичными исследованиям, в которых также была показана связь более высокой концентрации TnI /Т с конечными точками сердечно-сосудистой системы при декомпенсации сердечной недостаточности, инфаркте миокарда и вирусном миокардите [53,95,115]. Что еще более важно, в ряде исследований повышенный уровень тропонина в сыворотке крови был связан с повышенной смертностью как у пациентов с ранее диагностированными сердечно-сосудистыми заболеваниями, так и у пациентов без сердечно-сосудистых событий, что предполагает использование сердечных биомаркеров для стратификации риска и более целенаправленного терапевтического подхода ко всем пациентам с COVID-19 [154]. Однако не всегда можно связать повреждение сердечно-сосудистой системы и повышенные биомаркеры в сыворотке крови только с COVID-19. Многочисленные исследования показали, что повышение в сыворотке крови уровня тропонина также связано с неблагоприятным прогнозом при многочисленных сопутствующих заболеваниях, таких как пневмония, сепсис или острый респираторный дистресс-синдром [82,88,108,124,154].

В третьей части исследования для анализа комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки - НССС (инфаркт миокарда + инсульт + кардиоваскулярная смерть + сердечно-сосудистая госпитализация) были отобраны 251 пациент, выписанных из COVID-госпиталя, из группы были исключены пациенты, которые перенесли НИВЛ или ИВЛ, также умершие от не сердечно-сосудистых причин (травма, онкологическое заболевание). Общая характеристика группы существенно не отличалась от первоначальной группы.

Время наблюдения за группой составило 415 (403; 422) дней. Доля наличия сопутствующих заболеваний при поступлении у пациентов, включенных для оценки НССС, была практически такой же, как и при госпитализации всех пациентов.

Так как VCAM-1 показал высокую эффективность на госпитальном этапе оказания медицинской помощи с максимальной чувствительностью (100%), а постгоспитальном периоде его специфичность была низкой, в связи с этим при расчете комбинированной точки его не учитывали. В тоже время, сывороточные кардиоваскулярные биомаркеры TnI и ST2 учитывались в исследовании, так как они показали хорошую чувствительность и специфичность при анализе летальных исходов в постгоспитальном периоде.

Всего в отдаленном периоде у 230 (91,6%) пациентов не произошли НССС, а у 21 (8,4%) – произошли такие события как 6 летальных исходов и 17 сердечно-сосудистых госпитализаций (1 инфаркт, 3 инсульта, 1 тромбоэмболия легочной артерии, 12 с сердечной недостаточностью). Соответственно пациенты были разбиты на 2 соответствующие группы по 230 и 21 пациентам. С помощью ROC-анализа была определена точка отсечения концентрации кардиоваскулярных биомаркеров, при которых происходят НССС. ROC-анализ показал высокую чувствительность и специфичность для биомаркера TnI и низкую чувствительность, но высокую специфичность для биомаркера ST2, взятых при поступлении у пациентов, включенных для оценки НССС. Уровень кардиоваскулярного биомаркера ST2 в сыворотке крови более 134,16 нг/мл при сравнительном анализе достоверно не влиял на развитие НССС ($p=0,141$). В то же время биомаркер TnI > 0,04 нг/мл достоверно увеличивал частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий ($p=0,021$).

Кривые выживаемости Каплана-Майера у пациентов, включенных для оценки НССС, в течение 1 года после выписки в соответствии со значениями ниже и выше пороговых значений для ST2 > 134,16 нг/мл существенно различались, а для пороговых значений для TnI > 0,04 нг/мл различие было менее значительным. Ко второму месяцу наблюдения отмечено значимое расхождение

кривых Каплана-Майера для обоих биомаркеров, которое увеличивалось на 7-м месяце наблюдения и через 1 год. Унивариантный анализ факторов риска у пациентов, включенных для оценки НССС, показал, что возраст и высокие уровни биомаркеров ST2 и TnI с высокой степенью достоверности влияют на развитие НССС после выписки. Унивариантный регрессионный анализ показал, что возраст ($p=0,009$) и биомаркеры ST2 ($p<0,001$) и TnI ($p=0,009$) являются факторами риска развития НССС. Основываясь на полученных результатах, эти факторы были выбраны для составления мультивариантной математической модели прогнозирования НССС. Оба биомаркера продемонстрировали надежные результаты для прогнозирования НССС, при этом наилучшая прогностическая способность была достигнута при использовании мультифакторной математической модели «возраст + ST2 + TnI». В мультивариантном анализе для параметра пожилой возраст (старше 65 лет) коэффициент риска составил 1,0409, для TnI > 0,04 нг/мл – 4,3326, а для ST2 > 134,16 нг/мл – 12,954. В моделях «возраст + мужской пол + ST2» и «возраст + мужской пол + TnI» индекс соответствия Харрелла составил 0,729 и 0,798 соответственно, при этом оба биомаркера показали высокий коэффициент риска и значимую достоверность ($p<0,001$), что указывает на значимую корреляцию с частотой НССС. Полученные данные согласуются с предыдущими исследованиями, изучавшие стратегию прогнозирования риска с помощью биомаркеров при различных сердечно-сосудистых заболеваниях [70,149]. В то же время для других сердечно-сосудистых заболеваний внедрение стратегии определения биомаркеров и соответственно пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода привело к улучшению медицинского обслуживания и экономической эффективности [74], и аналогичный эффект можно предположить для ведения пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией. Действительно, выявление лиц, переживших COVID-19, находящихся в группе риска, может способствовать совершенствованию профилактических стратегий с потенциальным снижением сердечно-сосудистой заболеваемости и сокращением расходов на здравоохранение.

Для предотвращения НССС после выписки из стационара, с нашей точки зрения, необходимо проводить диспансеризацию пациентов выписанных с COVID-госпиталя через 1, 6 и 12 месяцев после стационарного лечения, что позволит своевременно распознать long-COVID-19, постковидный синдром и выявить риски развития НССС. При анализе постгоспитальной смертности также дискутировался вопрос про необходимость диспансеризации первые 3 месяца после выписки из стационара [14,16], однако мы считаем, что для профилактики НССС необходимо дополнительно проводить осмотры пациентов через полгода и год.

Наше исследование показало высокую летальность (3,9 %) в стационаре и почти такую же смертность в течение 1 года после выписки из стационара (4,1 %). Факторами риска явились пожилой возраст, сниженная сатурация при поступлении, наличие ХБП, ИБС, ХОБЛ, повышение уровня лейкоцитов, прокальцитонина, мочевины, креатинина, VCAM-1, ST2 и TnI. Кроме того, была показана достоверная корреляция биомаркеров ST2, VCAM-1 и TnI, определенных в первые сутки госпитализации у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией, в краткосрочной и долгосрочной перспективе со смертностью и другим неблагоприятным сердечно-сосудистым событиям. Что примечательно, биомаркеры в проведенном исследовании показали разную эффективность в разные промежутки времени. VCAM-1 в концентрации 16,48 пг/мл был единственным наиболее точным маркерным подходом для прогнозирования в краткосрочном периоде (на госпитальном этапе), сигнализируя об особой важности повреждения сосудов в раннем периоде. Однако высокие уровни ST2 > 56,16 нг/мл и TnI > 0,14 нг/мл имели лучшую прогностическую ценность развития смертельных исходов в постгоспитальном периоде. При оценки неблагоприятных сердечно-сосудистых событий многофакторная математическая модель выживаемости на основе факторов риска как: возраста, ST2 и TnI позволяет с высокой степенью достоверности прогнозировать их развитие. Кардиоваскулярные биомаркеры представляют хороший инструмент для оценки риска подострых сердечно-сосудистых осложнений после

перенесенного COVID-19, и позволяют прогнозировать неблагоприятные сердечно-сосудистые события в данные временные интервалы, и что позволит уменьшить смертность, инвалидизацию и повысить качество жизни пациентов.

ВЫВОДЫ

1. COVID-19-ассоциированная пневмония характеризуется высокой летальностью (3,9%) в стационаре и смертностью через 1 год после выписки из стационара (4,1%). Повышенные уровни лейкоцитов, прокальцитонина, мочевины, креатинина, сниженные уровни тромбоцитов, СКФ, натрия при поступлении в стационар увеличивали стационарную летальность. Повышенный уровень мочевины в крови явился фактором риска смертности в отдаленном постковидном периоде.

2. У пациентов, госпитализированных с COVID-19-ассоциированной пневмонией, повышенный уровень VCAM-1 в сыворотке крови $> 16,48$ пг/мл является предиктором летальности (100% чувствительность и 71,4% специфичность, $p < 0,001$, AUC 0,892).

3. У пациентов, госпитализированных с COVID-19-ассоциированной пневмонией, повышенные уровни ST2 в сыворотке крови $> 56,16$ нг/мл (чувствительность 81,8 % и специфичность 81,8 %, AUC 0,701, OR=1,004; ДИ 1,002-1,006; $p < 0,001$) и TnI $> 0,14$ нг/мл (36,6 % и 1,9 %, AUC 0,607, OR=1,28; ДИ 1,06-1,56; $p=0,011$) являлись предикторами смертности через 1 года после выписки из стационара.

4. У пациентов, госпитализированных с COVID-19-ассоциированной пневмонией, возраст старше 65 лет (OR=1,0409; $p=0,021$), концентрации биомаркеров в сыворотке крови при поступлении $ST2 \geq 134,16$ нг/мл (OR=12,954; $p < 0,001$) и $TnI \geq 0,04$ нг/мл (OR=4,3326; $p=0,002$) являются предикторами развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий через 1 год.

5. Создана мультифакторная математическая модель, позволяющая на основе таких факторов риска как возраст ≥ 65 лет, $ST2 \geq 134,16$ нг/мл и $TnI \geq 0,4$ нг/мл с высокой точностью прогнозировать неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных с COVID-19.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При поступлении пациента с COVID-19-ассоциированной пневмонией в стационар рекомендуется в первые сутки определять в сыворотке крови кардиоваскулярные биомаркеры VCAM-1, ST2, TnI для прогнозирования госпитальных и постгоспитальных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и летального исхода.
2. У пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией высокий уровень кардиоваскулярного биомаркера VCAM-1 при поступлении в стационар является неблагоприятным фактором риска госпитальной летальности.
3. У пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией высокие уровни кардиоваскулярных биомаркеров ST2 и TnI в сыворотке крови при поступлении в стационар являются неблагоприятными факторами риска постгоспитальной смертности.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АПФ – ангиотензин-превращающего фермента

БРА — блокатор рецептора ангиотензина II

ДАД — диастолическое артериальное давление

ДИ — доверительный интервал

ДВС – диссеминированного внутрисосудистого свертывания

ИБС — ишемическая болезнь сердца

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИМ — инфаркт миокарда

ИМТ — индекс массы тела

КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки

КР – коэффициент риска

НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких

НССС – неблагоприятные сердечно-сосудистые события

ОИТ – отделение интенсивной терапии

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ПВ – протромбиновое время

САД — систолическое артериальное давление

СД — сахарный диабет

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ХБП – хронические болезни почек

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН — хроническая сердечная недостаточность

ЧСС — частота сердечных сокращений

ЧДД – частота дыхательных движений

ЭКГ — электрокардиограмма/электрокардиография

Эхо-КГ — эхокардиография

AUC — значения площади под ROC-кривой (area under curve)

СН — индекс соответствия Харрелла

COVID-19 (SARS-CoV-2) – новая коронавирусная инфекция «Coronavirus disease 2019»

NT-proBNP — N-terminal pro-brain natriuretic peptide, натрийуретического гормона (В-типа) N-концевой пропептид

R^2_{mer} – мера объясненной случайности

R^2_{mev} – мера объясненной вариации

SE – стандартная ошибка коэффициента регрессии

ST2 — стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2 (Stimulation expressed gene 2)

TnI/TnT – высокочувствительный Тропонины I/T

VCAM-1 – молекула адгезии сосудистых клеток-1 (Vascular cell adhesion molecule-1)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Введение в статистический анализ медицинских данных: учебное пособие для аспирантов / Д. Н. Бегун, Е. Л. Борщук, А. К. Екимов [и др.]. – Оренбург: Оренбургская медицинская академия, 2014. – 118 с.
2. Взаимосвязь функциональной активности тромбоцитов с прогнозом неблагоприятных сердечно–сосудистых событий у больных острым коронарным синдромом. Результаты регистрового исследования / Н. В. Ломакин, Л. И. Бурячковская, А. Б. Сумароков [и др.] // Кардиология. – 2019. – Т. 59. – № 10. – С. 5–13.
3. Взаимосвязь чрескожных коронарных вмешательств при острых формах ишемической болезни сердца и показателей смертности населения тюменской области / В. А. Кузнецов, Е. И. Ярославская, Г. С. Пушкарев [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – Т. 19. – № 6. – С. 42–46.
4. Влияние плановых чрескожных коронарных вмешательств на показатели смертности населения тюменской области / В. А. Кузнецов, Е. И. Ярославская, Г. С. Пушкарев [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2015. – Т. 20. – № 6. – С. 25–29.
5. Голева, О. П. Медицинская статистика в общественном здоровье и здравоохранении: учебное пособие для студентов / О. П. Голева, Г. В. Федорова, Д. В. Щербаков. – Омск: [Б.и.], 2018. – 365 с.
6. Динамический контроль состояния сердечно–сосудистой системы и функции почек у пациентов с хронической болезнью почек, перенесших COVID–19 / Д. В. Жмуров, В. А. Жмуров, И. М. Петров [и др.] // Клиническая нефрология. – 2022. – Т. 14. – № 4. – С. 13–18.
7. Значение матриксных металлопротеиназ в развитии фибрилляции предсердий при ожирении / В. И. Подзолков, А. И. Тарзиманова, А. Е. Брагина [и др.] // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93. – № 12. – С. 1451–1456.
8. Информационная панель Всемирной организации здравоохранения по коронавирусу (COVID–19) / Всемирная организация здравоохранения. – Женева:

Всемирная организация здравоохранения, 2020. – Режим доступа: <https://covid19.who.int> (Дата обращения: 07.12.2022).

9. Клинические исходы у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности и предикторы неблагоприятного прогноза по данным двухлетнего наблюдения / А. А. Сеничкина, Н. М. Савина, И. К. Иосава [и др.] // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2019. – № 4. – С. 23–30.

10. Клинические рекомендации диагностика и лечение артериальной гипертонии / И. Е. Чазова, Е. В. Ощепкова, Ю. В. Жернакова [и др.] // Кардиологический вестник. – 2015. – Т. 10. – № 1. – С. 3–30.

11. Клинические характеристики пациентов, перенесших доказанную пневмонию covid–19, через 3 месяца после выписки из стационара / И. О. Коровина, Е. А. Горбатенко, Е. П. Гультяева [и др.] // Актуальные вопросы фундаментальной и клинической медицины: сборник материалов конгресса молодых ученых. – Томск, 2022. – С. 115–118.

12. Кожные проявления при тяжелом течении COVID–19. Клинический случай / З. Р. Хисматуллина, Р. М. Гумеров, Э. М. Аитова [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2021. – Т. 20. – № 6. – С. 46–51.

13. Коморбидные заболевания и прогнозирование исхода COVID –19: результаты наблюдения 13 585 больных, находившихся на стационарном лечении в больницах Московской области / А. В. Молочков, Д. Е. Каратеев, Е. Ю. Огнева [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2020. – № 48. – С. 1–10.

14. Надзор за пациентами 65+ с бессимптомным COVID–19: ускоренное протекание патологий / В. М. Лахтин, М. В. Лахтин, А. В. Мелихова [и др.] // Актуальные вопросы профилактической медицины и санитарно–эпидемиологического благополучия населения: факторы, технологии, управление и оценка рисков: сборник научных трудов по материалам межрегиональной научно–практической конференции. – Н. Новгород, 2022. – С. 272–276.

15. Особенности течения острой декомпенсации сердечной недостаточности у пациентов с промежуточной фракцией выброса левого

желудочка / А. А. Сеничкина, Н. М. Савина, Е. Е. Шохина [и др.] // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2018. – № 4. – С. 64–75.

16. Побиванцева, Н. Ф. От диспансеризации к клинико–затратным группам пациентов с болезнями системы кровообращения / Н. Ф. Побиванцева // Исторические основы профессиональной культуры в здравоохранении: сборник статей международной научно–практической конференции / отв. ред. М. Ю. Сурмач. – Гродно, 2022. – С. 222–229.

17. Подзолков, В. И. Антиаритмическая терапия в лечении фибрилляции предсердий: вчера, сегодня, завтра / В. И. Подзолков, А. И. Тарзиманова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18. – № 3. – С. 81–87.

18. Подзолков, В. И. Дефицит витамина D и сердечно–сосудистая патология / В. И. Подзолков, А. Е. Покровская, О. И. Панасенко // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90. – № 9. – С. 144–150.

19. Подзолков, В. И. Значение омега–3 полиненасыщенных жирных кислот в профилактике нарушений сердечного ритма / В. И. Подзолков, А. И. Тарзиманова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2020. – Т. 16. – № 3. – С. 498–502.

20. Подзолков, В. И. Современные принципы лечения неконтролируемой артериальной гипертензии / В. И. Подзолков, А. И. Тарзиманова, З. О. Георгадзе // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2019. – Т. 1. – № 5. – С. 736–741.

21. Подзолков, В. И. Телмисартан в лечении больных артериальной гипертонией / В. И. Подзолков, А. И. Тарзиманова // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89. – № 6. – С. 110–113.

22. Подзолков, В. И. Телоциты и фибрилляция предсердий: от фундаментальных исследований к клинической практике / В. И. Подзолков, А. И. Тарзиманова, А. С. Фролова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2020. – Т. 16. – № 4. – С. 590–594.

23. 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. 35–41.

24. Прогнозирование исходов при лабораторно верифицированном COVID–19 по данным компьютерной томографии органов грудной клетки: ретроспективный анализ 38 051 пациента / С. П. Морозов, В. Ю. Чернина, И. А. Блохин, В. А. Гомболевский // Digital Diagnostics. – 2020. – № 1. – С. 27–36.

25. Прогнозирование летальных исходов при COVID–19 по данным компьютерной томографии органов грудной клетки / С. П. Морозов, В. А. Гомболевский, В. Ю. Чернина [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98. – № 6. – С. 7–14.

26. Проспективный анализ лабораторных параметров крови у пациентов с сердечно–сосудистыми заболеваниями, перенесших COVID–19–ассоциированную пневмонию / Т. И. Петелина, Н. А. Мусихина, В. Д. Гаранина [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2022. – Т. 67. – № 3. – С. 133–139.

27. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID–19): временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Версия 7 от 03.06.2020. – М., 2020. – Режим доступа: http://edu.rosminzdrav.ru/fileadmin/user_upload/specialists/COVID–19/MR_COVID–19_v7.pdf (Дата обращения: 09.12.2022).

28. Ренин–ангиотензиновая система при новой коронавирусной инфекции COVID–2019 / Н. Ш. Загидуллин, Д. Ф. Гареева, В. Ш. Ишметов [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2020. – Т. 26. – № 3. – С. 240–247.

29. Роль биомаркеров синдрома обструктивного апноэ сна в оценке сердечно–сосудистого риска / Л. Г. Евлампиева, Е. И. Ярославская, К. В. Аксенова, О. И. Сергейчик // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2019. – Т. 34. – № 4. – С. 49–54.

30. Сергейчик, О. И. Влияние факторов внешней среды на риск сердечно–сосудистых заболеваний населения Арктики / О. И. Сергейчик, Е. И. Ярославская, А. В. Плюснин // Журнал медико–биологических исследований. – 2022. – Т. 10. – № 1. – С. 64–72.

31. Сердечно–сосудистая патология, социально–демографические факторы и качество жизни пациентов, перенесших COVID–19–ассоциированную

пневмонию, через три месяца после выписки из стационара / О. А. Гуськова, Е. И. Ярославская, Б. Ю. Приленский, Т. И. Петелина // Профилактическая медицина. – 2021. – Т. 24. – № 11. – С. 36–44.

32. Тарзиманова, А. И. Современные принципы лечения наджелудочковых тахикардий / А. И. Тарзиманова, В. И. Подзолков // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19. – № 5. – С. 57–63.

33. Ярославская, Е. И. Коронарный атеросклероз и нарушения ритма сердца / Е. И. Ярославская, К. В. Аксенова // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2019. – Т. 34. – № 2. – С. 21–25.

34. Ярославская, Е. И. Проблема определения сердечно–сосудистого риска на доклинической стадии / Е. И. Ярославская // Медицинская наука и образование Урала. – 2018. – Т. 19. – № 3 (95). – С. 180–184.

35. 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. Lames, S. Agewall [et al.] // Eur. Heart J. – 2018. – Vol. 39. – P. 119–177.

36. A novel cardiac bio–marker: ST2: A review / M. M. Ciccone, F. Cortese, M. Gesualdo [et al.] // Molecules. – 2013. – Vol. 18. – P. 15314–15328.

37. 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.

38. ACE2 and vasoactive peptides: novel players in cardiovascular renal remodeling and hypertension / E. Mendoza–Torres, A. Oyarzun, D. Mondaca–Ruff [et al.] // Ther. Adv. Cardiovasc. Dis. – 2015. – Vol. 9. – № 4. – P. 217–237.

39. Analysis of coagulation parameters in patients with COVID–19 in Shanghai, China / Y. Zou, H. Guo, Y. Zhang [et al.] // Biosci. Trends. – 2020. – Vol. 14. – № 4. – P. 285–289.

40. Analysis of heart injury laboratory parameters in 273 COVID–19 patients in one hospital in Wuhan, China / H. Han, L. Xie, R. Liu [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2020. – Vol. 92. – № 7. – P. 819–823.
41. Angiotensin II and inflammation: The effect of angiotensin–converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockade / P. Dandona, S. Dhindsa, H. Ghanim, A. Chaudhuri // *J. Hum. Hypertens.* – 2007. – Vol. 21. – P. 20–27.
42. Angiotensin II plasma levels are linked to disease severity and predict fatal outcomes in H7N9–infected patients / F. Huang, J. Guo, Z. Zou [et al.] // *Nat. Commun.* – 2014. – № 5. – P. 1–7.
43. Angiotensin–converting enzyme 2 protects from lethal avian influenza A H5N1 infections / Z. Zou, Y. Yan, Y. Shu [et al.] // *Nat. Commun.* – 2014. – № 5. – P. 3594.
44. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy / N. Tang, H. Bai, X. Chen [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2020. – Vol. 18. – № 5. – P. 1094–1099.
45. 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.
46. Association of coronavirus disease 2019 (COVID–19) with myocardial injury and mortality / R. O. Bonow, G. C. Fonarow, P. T. O’Gara, C. W. Yancy // *JAMA Cardiol.* – 2020. – Vol. 5. – № 7. – P. 751–753.
47. Association of inflammatory markers with the severity of COVID–19: a meta–analysis / F. Zeng, Y. Huang, Y. Guo [et al.] // *Int. J. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 96. – № 7. – P. 467–474.
48. Bavishi, C. Coronavirus disease 2019 (COVID–19) infection and renin angiotensin system blockers / C. Bavishi, T. M. Maddox, F. H. Messerli // *JAMA Cardiol.* – 2020. – Vol. 5. – № 7. – P. 745–747.
49. Biomarkers associated with COVID–19 disease progression / G. Ponti, M. Maccaferri, C. Ruini [et al.] // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* – 2020. – Vol. 57. – № 6. – P. 389–399.

50. Boral, B. M. Disseminated intravascular coagulation / B. M. Boral, D. J. Williams, L. I. Boral // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2016. – Vol. 146. – P. 670–680.
51. 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. – P. 147–155.
52. 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.* – 2020. – Vol. 44. – P. 352–357.
53. Cardiovascular biomarkers and heart failure risk in stable patients with atherothrombotic disease: A nested biomarker study from TRA 2°P-TIMI 50 / D. D. Berg, B. L. Freedman, M. P. Bonaca [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2021. – Vol. 10. – № 9. – P. e018673.
54. Cardiovascular disease in COVID-19: A systematic review and meta-analysis of 10,898 patients and proposal of a triage risk stratification tool / S. Momtazmanesh, P. Shobeiri, S. Hanaei [et al.] // *Egypt Heart J.* – 2020. – Vol. 72. – № 1. – P. 1–17.
55. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) / T. Guo, Y. Fan, M. Chen [et al.] // *JAMA Cardiol.* – 2020. – Vol. 5, № 7. – P. 811–818.
56. 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.
57. Characterization of Myocardial Injury in Patients With COVID-19 / G. Giustino, L. B. Croft, G. G. Stefanini [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2020. – Vol. 76. – P. 2043–2055.
58. Ciaccio, M. Biochemical biomarkers alterations in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) / M. Ciaccio, L. Agnello // *Diagnosis (Berl.)*. – 2020. – Vol. 7. – № 4. – P. 365–372.

59. Clinical and biochemical indexes from 2019–nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury / Y. Liu, Y. Yang, C. Zhang [et al.] // *Sci. China Life Sci.* – 2020. – Vol. 63. – P. 364–374.
60. Clinical and laboratory predictors of in–hospital mortality in patients with COVID–19: a cohort study in Wuhan, China / K. Wang, P. Zuo, Y. Liu [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2020. – doi:10.1093/cid/ciaa538.
61. Clinical characteristics and coinfections of 354 hospitalized patients with COVID–19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / Z. Lv, S. Cheng, J. Le [et al.] // *Microbes Infect.* – 2020. – Vol. 22. – № 4–5. – P. 195–199.
62. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study / T. Chen, D. I. Wu, H. Chen [et al.] // *BMJ.* – 2020. – Vol. 368. – P. m1295.
63. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China / D. Wang, B. Hu, C. Hu [et al.] // *JAMA J. Am. Med. Assoc.* – 2020. – Vol. 323. – № 11. – P. 1061–1069.
64. 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. – P. 1708–1720.
65. 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.
66. Clinical features and prognostic factors in Covid–19: A prospective cohort study / S. de Bruin, L. D. Bos, M. A. van Roon [et al.] // *EBioMedicine.* – 2021. – Vol. 67. – P. 103378.
67. Clinical features and treatment of COVID–19 patients in Northeast Chongqing / S. Wan, Y. Xiang, W. Fang [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2020. – Vol. 92. – № 7. – P. 797–806.
68. 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.

69. Clinical pathology of critical patient with novel coronavirus pneumonia (COVID–19) / W. Luo, H. Yu, J. Gou [et al.] // Preprints. – 2020. – doi:10.13140/RG.2.2.22934.29762/1.
70. Combining novel biomarkers for risk stratification of two–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.
71. Coronavirus disease 2019 (COVID–19) and cardiovascular disease / K. J. Clerkin, J. A. Fried, J. Raikhelkar [et al.] // Circulation. – 2020. – Vol. 141. – № 20. – P. 1648–1655.
72. Coronavirus disease 2019 (COVID–19) and cardiovascular disease: A viewpoint on the potential influence of angiotensin–converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers on onset and severity of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection / G. Junyi, H. Zheng, L. Li, L. Jiagao // J. Am. Heart Assoc. – 2020. – Vol. 9. – P. e016219.
73. Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin / H. Hu, F. Ma, X. Wei, Y. Fang // Eur. Heart J. – 2020. – Vol. 42. – № 2. – P. 206.
74. Cost–effectiveness of cardiac biomarkers as screening test in acute chest pain / S. Shams–Vahdati, Z. Vand–Rajavpour, S. P. Paknezhad [et al.] // J. Cardiovasc. Thor. Res. – 2014. – Vol. 6. – № 1. – P. 29.
75. COVID–19 and multiorgan failure: a narrative review on potential mechanisms / T. Mokhtari, F. Hassani, N. Ghaffari [et al.] // J. Mol. Histol. – 2020. – Vol. 51. – № 6. – P. 613–628.
76. COVID–19 and multiorgan response / S. Zaim, J. H. Chong, V. Sankaranarayanan, A. Harky // Curr. Probl. Cardiol. – 2020. – Vol. 45. – № 8. – P. 100618.
77. COVID–19 and the cardiovascular system / Y. Y. Zheng, Y. T. Ma, J. Y. Zhang, X. Xie // Nat. Rev. Cardiol. – 2020. – Vol. 17. – P. 259–260.

78. COVID–19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression / P. Mehta, D. F. McAuley, M. Brown [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395. – № 10229. – P. 1033–1034.
79. COVID–19–related myocarditis in a 21–year–old female patient / I.–C. Kim, J. Y. Kim, H. A. Kim, S. Han // *Eur. Heart J.* – 2020. – Vol. 41. – P. 1859.
80. 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.
81. Delayed–onset myocarditis following COVID–19 / R. Bajaj, H. C. Sinclair, K. Patel [et al.] // *Lancet Respir. Med.* – 2021. – Vol. 9. – № 4. – P. e32–e34.
82. Development and validation of the ISARIC 4C Deterioration model for adults hospitalised with COVID–19: A prospective cohort study / R. K. Gupta, E. M. Harrison, A. Ho [et al.] // *Lancet Respir. Med.* – 2021. – Vol. 9. – P. 349–359.
83. Do N–terminal pro–brain natriuretic peptide levels determine the prognosis of community acquired pneumonia? / E. E. Akpınar, D. Hoşgün, S. Akpınar [et al.] // *J. Bras. Pneumol.* – 2019. – Vol. 45. – P. e20180417.
84. Early measurement of blood sST2 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.
85. Electrocardiographic and vectrocardiographic study of interatrial conduction disturbances with left atrial retrograde activation / A. Bayés de Luna, R. Fort de Ribot, E. Trilla [et al.] // *J. Electrocardiol.* – 1985. – Vol. 18. – P. 1–13.
86. Elevated expression of serum endothelial cell adhesion molecules in COVID–19 patients / M. Tong, Y. Jiang, D. Xia [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 222. – № 6. – P. 894–898.
87. Endothelial cell activation by SARS–CoV–2 spike S1 protein: A crosstalk between endothelium and innate immune cells / B. M. Rotoli, A. Barilli, R. Visigalli [et al.] // *Biomedicines.* – 2021. – Vol. 9. – № 9. – P. 1220.

88. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 / Z. Varga, A. J. Flammer, P. Steiger [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395. – P. 1417–1418.
89. Endothelial dysfunction in COVID-19: A position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science / P. C. Evans, G. E. Rainger, J. C. Mason [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2020. – Vol. 116. – P. 2177–2184.
90. Endothelial, immunothrombotic, and inflammatory biomarkers in the risk of mortality in critically ill COVID-19 patients: The role of dexamethasone / C. Keskinidou, A. G. Vassiliou, A. Zacharis [et al.] // *Diagnostics*. – 2021. – Vol. 11. – P. 1249.
91. Endothelium infection and dysregulation by SARS-CoV-2: Evidence and caveats in COVID-19 / I. Bernard, D. Limonta, L. K. Mahal, T. C. Hobman // *Viruses*. – 2020. – Vol. 13. – P. 29.
92. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study / C. M. Petrilli, S. A. Jones, J. Yang [et al.] // *BMJ*. – 2020. – Vol. 369. – P. m1966.
93. Faeh, D. Homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease: should we (still) worry about? / D. Faeh, A. Chiolero, F. Paccaud // *Swiss Med. Wkly*. – 2006. – Vol. 136. – № 47–48. – P. 745–756.
94. Fernandez, J. F. Is N-terminal pro-B-type natriuretic peptide ready for 'prime time' in severe pneumonia? / J. F. Fernandez, M. I. Restrepo // *Respirology*. – 2013. – Vol. 18. – P. 889–890.
95. Fourth universal definition of myocardial infarction / K. Thygesen, J. S. Alpert, A. S. Jaffe [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2018. – Vol. 30. – № 72. – P. 2231–2264.
96. Fyhrquist, F. Role of angiotensin II in blood pressure regulation and in the pathophysiology of cardiovascular disorders / F. Fyhrquist, K. Metsarinne, I. Tikkanen // *J. Hum. Hypertens.* – 1995. – Vol. 9. – № 5. – P. 19–24.

97. Gehan, E. A. A generalized Wilcoxon test for comparing arbitrarily singly-censored samples / E. A. Gehan // *Biometrika*. – 1965. – Vol. 52. – № 1–2. – P. 203–224.
98. Gendered effects on inflammation reaction and outcome of COVID–19 patients in Wuhan / L. Qin, X. Li, J. Shi [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2020. – Vol. 92. – № 11. – P. 2684–2692.
99. 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. – P. 565–574.
100. Gomolak, J. R. Angiotensin II-induced endothelial dysfunction is temporally linked with increases in interleukin–6 and vascular macrophage accumulation / J. R. Gomolak, S. P. Didion // *Front. Physiol.* – 2014. – № 5. – P. 396.
101. Hankey, G. J. Homocysteine and vascular disease / G. J. Hankey, J. W. Eikelboom // *Indian Heart J.* – 2000. – Vol. 52. – № 7. – P. S18–S26.
102. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID–19): a meta-analysis / B. M. Henry, M. H. S. de Oliveira, S. Benoit [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2020. – Vol. 58. – № 7. – P. 1021–1028.
103. Hematological findings and complications of COVID–19 / E. Terpos, I. Ntanasis–Stathopoulos, I. Elalamy [et al.] // *Am. J. Hematol.* – 2020. – Vol. 95. – № 7. – P. 834–847.
104. Hernandez–Orallo, J. ROC curves for regression / J. Hernandez–Orallo // *Pattern Recognition*. – 2013. – Vol. 12. – P. 3395–3411.
105. 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.
106. Hrenak, J. Angiotensin A/alamandine/MrgD axis: another clue to understanding cardiovascular pathophysiology / J. Hrenak, L. Paulis, F. Simko // *Int. J. Mol. Sci.* – 2016. – Vol. 17. – № 7. – P. 1098.

107. Hypercoagulability of COVID–19 patients in intensive care unit. A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis / M. Panigada, N. Bottino, P. Tagliabue [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2020. – Vol. 18. – № 7. – P. 1738–1742.
108. Identification and validation of clinical phenotypes with prognostic implications in patients admitted to hospital with COVID–19: A multicentre cohort study / B. Gutiérrez–Gutiérrez, M. D. Del Toro, A. M. Borobia [et al.] // *Lancet Infect. Dis.* – 2021. – Vol. 21. – P. 783–792.
109. Improved troponin T ELISA specific for cardiac troponin T isoform: Assay development and analytical and clinical validation / M. B. Margit, H. Klaus, A. Schröder [et al.] // *Clin. Chem.* – 1997. – Vol. 43. – P. 458–466.
110. Incidence, co–occurrence, and evolution of long–COVID features: A 6–month retrospective cohort study of 273,618 survivors of COVID–19 / M. Taquet, Q. Dercon, S. Luciano [et al.] // *PLoS Med.* – 2021. – Vol. 18. – № 9. – P. e1003773.
111. Influence of folic acid on plasma homocysteine levels & arterial endothelial function in patients with unstable angina / H. Guo, J. Chi, Y. Xing [et al.] // *Indian J. Med. Res.* – 2009. – Vol. 129. – P. 279–284.
112. Influences of ivabradine treatment on serum levels of cardiac biomarkers sST2, GDF–15, suPAR and H–FABP in patients with chronic heart failure / P. Jirak, D. Fejzic, V. Paar [et al.] // *Acta Pharm. Sin.* – 2018. – Vol. 39. – P. 1189–1196.
113. J–waves in acute COVID–19: A novel disease characteristic and predictor of mortality? / N. S. Zagidullin, L. J. Motloch, T. I. Musin [et al.] // *PLoS ONE.* – 2021. – Vol. 16. – № 10. – P. e0257982.
114. Kaplan, E. L. Nonparametric estimation from incomplete observations / E. L. Kaplan, P. Meier // *J. Am. Statist. Assoc.* – 1958. – Vol. 282. – P. 457–481.
115. Kontos, M. C. High–sensitivity troponins in cardiovascular disease / M. C. Kontos, J. S. Turlington // *Curr. Cardiol. Rep.* – 2020. – Vol. 22. – № 5. – P. 30.
116. Liang, Y. IL–33 in COVID–19: Friend or foe? / Y. Liang, Y. Ge, J. Sun // *Cell. Mol. Immunol.* – 2021. – Vol. 18. – P. 1602–1604.

117. 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. 390–391.
118. Lippi, G. D-dimer is associated with severity of coronavirus disease 2019: a pooled analysis / G. Lippi, E. J. Favaloro // *Thromb. Haemost.* – 2020. – Vol. 120. – № 5. – P. 876–878.
119. Magnussen, C. Biomarkers for heart failure: Small molecules with high clinical relevance / C. Magnussen, S. Blankenberg // *J. Intern. Med.* – 2018. – Vol. 283. – P. 530–543.
120. Mantel, N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration / N. Mantel // *JCCR.* – 1966. – Vol. 50. – P. 163–170.
121. Mechanisms of homocysteine-induced damage to the endothelial, medial and adventitial layers of the arterial wall / B. Balint, V. K. Jepchumba, J.-L. Gueant [et al.] // *Biochimie.* – 2020. – Vol. 173. – P. 100–106.
122. Modified IMPROVE VTE risk score and elevated D-dimer identify a high venous thromboembolism risk in acutely ill medical population for extended thromboprophylaxis / A. C. Spyropoulos, C. Lipardi, J. Xu [et al.] // *TH Open.* – 2020. – Vol. 4. – № 1. – P. e59–e65.
123. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis / S. Lopez-Leon, T. Wegman-Ostrosky, C. Perelman [et al.] // *MedRxiv.* – 2021. – doi:10.1101/2021.01.27.21250617.
124. MR-ProADM as marker of endotheliitis predicts COVID-19 severity / L. García de Gadiana-Romualdo, M. D. Calvo Nieves, M. D. Rodríguez Mulero [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2021. – Vol. 51. – № 5. – P. e13511.
125. Multimarker testing with ST2 in chronic heart failure / A. Bayes-Genis, A. M. Richards, A. S. Maisel [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 115. – P. 76B–80B.
126. Novel biomarkers for evaluation of endothelial dysfunction / A. R. Leite, M. Borges-Canha, R. Cardoso [et al.] // *Angiology.* – 2020. – Vol. 71. – № 5. – P. 397–410.

127. Novel therapeutic approaches targeting the renin–angiotensin system and associated peptides in hypertension and heart failure / L. B. Arendse, A. H. J. Danser, M. Poglitsch [et al.] // *Pharmacol. Rev.* – 2019. – Vol. 71. – № 4. – P. 539–570.
128. Pentraxin 3 in Cardiovascular Disease / G. Ristagno, F. Fumagalli, B. Bottazzi [et al.] // *Front. Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 823.
129. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project / I. M. Graham, L. E. Daly, H. M. Refsum [et al.] // *JAMA.* – 1997. – Vol. 277. – № 22. – P. 1775–1781.
130. Post–acute COVID–19 syndrome / A. Nalbandian, K. Sehgal, A. Gupta [et al.] // *Nat. Med.* – 2021. – Vol. 27. – P. 601–615.
131. Predictors for imaging progression on chest CT from coronavirus disease 2019 (COVID–19) patients / Z. Yang, J. Shi, Z. He [et al.] // *Aging.* – 2020. – Vol. 12. – P. 6037–6048.
132. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (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.
133. Procoagulation, hypercoagulation and fibrinolytic “shut down” detected with ClotPro viscoelastic tests in COVID–19 patients / I. Zátroch, A. Smudla, B. Babik [et al.] // *Orv. Hetil.* – 2020. – Vol. 161. – № 22. – P. 899–907.
134. Prognostic value of Cardiac Biomarkers in COVID–19 Infection: A Meta–analysis / D. Dawson, P. Dominic, A. Sheth, M. Modi // *Res. Sq.* – 2020. – doi: 10.21203/rs.3.rs–34729/v1.
135. Prognostic value of cardiovascular biomarkers in COVID–19: A review / M. Aboughdir, T. Kirwin, A. Abdul Khader, B. Wang // *Viruses.* – 2020. – Vol. 12. – № 5. – P. 527.
136. Prognostic value of N–terminal pro–brain natriuretic peptide in hospitalised patients with community–acquired pneumonia / K. Y. Jeong, K. Kim, T. Y. Kim [et al.] // *Emerg. Med. J.* – 2011. – Vol. 28. – P. 122–127.

137. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS–CoV–2 infection / H. Han, L. Yang, R. Liu [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med. (CCLM)*. – 2020. – Vol. 58. – № 7. – P. 1116–1120.
138. Psychological symptoms of COVID–19 epidemic: A systematic review of current evidence / A. S. A. Seyed, A. Karimi, P. Shobeiri [et al.] // *Psihologija*. – 2020. – Vol. 54, № 2. – P. 173–192.
139. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID–19 / M. Ackermann, S. E. Verleden, M. Kuehnel [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 383. – № 2. – P. 120–128.
140. Pushpakumar, S. Endothelial dysfunction: the link between homocysteine and hydrogen sulfide / S. Pushpakumar, S. Kundu, U. Sen // *Curr. Med. Chem.* – 2014. – Vol. 21. – № 32. – P. 3662–3672.
141. Qaradakhi, T. Angiotensin (1–7) and alamandine: similarities and differences / T. Qaradakhi, V. Apostolopoulos, A. Zulli // *Pharmacol. Res.* – 2016. – Vol. 111. – P. 820–826.
142. R Foundation for Statistical Computing, версия 3.6.3, Вена, Австрия. Режим доступа: <https://www.r-project.org> (по состоянию на 1 сентября 2022 г.).
143. 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.
144. Restrepo, M. I. Pneumonia as a cardiovascular disease / M. I. Restrepo, L. F. Reyes // *Respirology*. – 2018. – Vol. 23. – P. 250–259.
145. Role of cell adhesion molecules for disease development of patients with and without COVID–19 in the emergency department / W. Bauer, J. Ulke, N. Galtung [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2021. – Vol. 223. – № 8. – P. 1497–1499.
146. Sarko, J. Cardiac troponins / J. Sarko, C. V. Pollack // *J. Emerg. Med.* – 2002. – Vol. 23. – P. 57–65.
147. Serum soluble ST2 as a novel biomarker reflecting inflammatory status and disease severity in patients with COVID–19 / Z. Zeng, X.–Y. Hong, H. Zhou [et al.] // *SSRN Electron. J.* – 2020. – Vol. 14. – № 17. – P. 1619–1629.

148. ST2 and left ventricular remodeling after ST–segment elevation myocardial infarction: a cardiac magnetic resonance study / G. Miñana, J. Núñez, A. Bayés–Genís [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2018. – Vol. 270. – P. 336–342.

149. ST2 and multimarker testing in acute decompensated heart failure / A. Mebazaa, S. Di Somma, A. S. Maisel, A. Bayes–Genis // *Am. J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 115. – № 7. – P. 38B–43B.

150. Systemic inflammatory response syndrome is a major contributor to COVID–19–associated coagulopathy: insights from a prospective, single–center cohort study / P. Masi, G. Hékimian, M. Lejeune [et al.] // *Circulation.* – 2020. – Vol. 142. – №. 6. – P. 611–614.

151. The anti–inflammatory potential of ACE2/angiotensin– (1–7)/Mas receptor axis: evidence from basic and clinical research / T. R. Rodrigues Prestes, N. P. Rocha, A. S. Miranda [et al.] // *Curr. Drug Targets.* – 2017. – Vol. 18. – № 11. – P. 1301–1313.

152. The distinction between coronary and myocardial reperfusion after thrombolytic therapy by clinical markers of reperfusion / S. Matetzky, D. Freimark, P. Chouraqui [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol. Am. Heart J.* – 1999. – Vol. 138. – P. 577–85.

153. The impact of 2019 novel coronavirus on heart injury: a systematic review and meta–analysis / J. W. Li, T. W. Han, M. Woodward [et al.] // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 2020. – Vol. 63. – № 4. – P. 518–524.

154. The novel perspectives opened by ST2 in the pandemic: A review of its role in the diagnosis and prognosis of patients with heart failure and COVID–19 / R. S. Miftode, A. O. Petris, V. Onofrei Aursulesei [et al.] // *Diagnostics.* – 2021. – Vol. 11. – P. 175.

155. The PANDEMYC score. An easily applicable and interpretable model for predicting mortality associated with COVID–19 / J. Torres–Macho, P. Ryan, J. Valencia [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2020. – Vol. 9. – P. 3066.

156. 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.

157. The pro-inflammatory cytokines in COVID-19 pathogenesis: What goes wrong? / D. Darif, I. Hammi, A. Kihel [et al.] // *Microbiol. Pathog.* – 2021. – Vol. 153. – P. 104799.
158. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 d a systematic review / M. Kermali, R. K. Khalsa, K. Pillai [et al.] // *Life Sci.* – 2020. – Vol. 254. – P. 117788.
159. The role of endothelial related circulating biomarkers in COVID-19. A systematic review and meta-analysis / S. Lampsas, P. Tsaplaris, P. Pantelidis [et al.] // *Curr. Med. Chem.* – 2021. – Vol. 29. – № 21. – P. 3790–3805.
160. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation / F. Taylor, C.-H. Toh, K. Hoots [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2001. – Vol. 86. – P. 1327–1330.
161. 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. James, J. Lindback, J. Tilly [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 48. – P. 1146–1154.
162. Update on the role of Pentraxin 3 in atherosclerosis and cardiovascular diseases / M. Casula, F. Montecucco, A. Bonaventura [et al.] // *Vasc. Pharm.* – 2017. – Vol. 99. – P. 1–12.
163. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy / C. Lodigiani, G. Iapichino, L. Carenzo [et al.] // *Thromb. Res.* – 2020. – Vol. 191. – P. 9–14.
164. Viral endothelial dysfunction: A unifying mechanism for COVID-19 / M. Prasad, M. Leon, L. O. Lerman, A. Lerman // *Mayo Clin. Proc.* – 2021. – Vol. 96. – № 12. – P. 3099–3108.
165. Viral myocarditis—from pathophysiology to treatment / H. P. Schultheiss, C. Baumeier, G. Aleshcheva [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2021. – Vol. 10. – № 22. – P. 5240.
166. Viral RNA load in plasma is associated with critical illness and a dysregulated host response in COVID-19 / J. F. Bermejo-Martin, M. González-Rivera, R. Almansa [et al.] // *Crit. Care Lond. Engl.* – 2020. – Vol. 24. – № 1. – P. 691.

167. Wen, H. Oxidative stress–mediated effects of angiotensin II in the cardiovascular system / H. Wen // *World J. Hypertens.* – 2012. – № 2. – P. 34–44.

168. Yang, C. An acute respiratory infection runs into the most common noncommunicable epidemic—COVID–19 and cardiovascular diseases / C. Yang, Z. Jin // *JAMA Cardiol.* – 2020. – Vol. 5. – № 7. – P. 743–744.

169. Zizzo, G. Imperfect storm: Is interleukin–33 the Achilles heel of COVID–19 / G. Zizzo, P. L. Cohen // *Lancet Rheumatol.* – 2020. – № 2. – P. e779–e790.