

*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

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Загидуллин Науфаль Шамилевич**

**Официальные оппоненты:**

**Ярославская Елена Ильинична** доктор медицинских наук, Тюменский кардиологический научный центра – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», лаборатория инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследований, заведующая лабораторией, ведущий научный сотрудник

**Ломакин Никита Валерьевич** доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра кардиологии, заведующий кафедрой

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится « 12 » декабря 2023 года в 12.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.21 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет ) (119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>  
Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент



**Брагина Анна Евгеньевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### 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 (Всемирная организация здравоохранения, 2022). 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 (Ibanez B. et al., 2018; Momtazmanesh S. et al., 2020; Seyed A.S.A. et al., 2020).

В ряде исследований были показаны морфологические изменения в миокарде при COVID-19 (Varga Z. et al., 2020; García de Guadiana-Romualdo L. et al., 2021). Кардиоваскулярные биомаркеры в сыворотке крови, определенные при поступлении в COVID-госпиталь, могут быть более эффективным инструментом прогнозирования неблагоприятных исходов у пациентов с данным заболеванием. Высокочувствительный тропонин I (TnI) как биомаркер некроза, являются золотым стандартом для оценки риска повреждения миокарда (Gohar A. et al., 2017). Кардиоваскулярный биомаркер – стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2 (Stimulation expressed gene 2 (ST2)) – относится к семейству рецепторов интерлейкина 1 и недавно был показан потенциально полезным инструментом для оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний (CC3) (Ciccione M.M. et al., 2013; Casula M. et al., 2017; Zagidullin N. et al., 2020). 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. (Rotoli B.M. et al., 2021). До настоящего времени в доступной научной литературе не обнаружено данных, что у пациентов с COVID-19 как сывороточные биомаркеры ST2, VCAM-1, TnI отдельно и /или в комбинации при поступлении в стационар отражают повреждение сердечно-сосудистой системы и развитие неблагоприятных конечных точек не только в остром, но и в отдаленном периодах заболевания.

## **Степень разработанности темы**

После объявления пандемии новой коронавирусной инфекции начались поиски оптимальных сывороточных биомаркеров для прогнозирования течения заболевания и его исходов. Имеются 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 проводилось.

## **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 госпитализированных 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 ковидный 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. На 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 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Башкирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **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.



## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

За время проведения диссертационного исследования было обследовано 288 больных с COVID-19-ассоциированной пневмонией, госпитализированных в ковидный госпиталь Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (г. Уфа) вовремя 1-й “волны” пандемии в 2020 году. Конечными точками были выбраны следующие события: инфаркт миокарда, инсульт, тромбоэмболия легочной артерии, смерть и госпитализация (связанная и не связанная с поражением сердечно-сосудистой системы), которые в динамике отслеживались с помощью медицинской информационной системы Республики Башкортостан «РМИАС».

Средством статистического анализа служила среда статистического моделирования с открытым кодом R Studio. Данные представлены в виде средних значений ( $M$ ) и ошибки средней квадратичной ( $m$ ). В качестве статистических критериев для определения различий в подгруппах использовался непараметрический тест Манна-Уитни, статистическое различие  $t$  признавалось при уровне значимости  $p < 0,05$ . Для определения порога отсечения использовали ROC-анализ с вычислением значения площади под ROC-кривой (area under curve (AUC)). Математическое моделирование выживаемости анализируемых пациентов было проведено с помощью регрессионного анализа выживаемости с построением кривой Каплана-Майера. Для получения надежных оценок коэффициентов модели также использовались байесовские иерархические модели Gsslasso Кокса. Для определения предикторов, влияющих на различия функции выживаемости больных, были проведены тесты Гехана-Уилкоксона.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1. Исследование было одноцентровым, проспективным нерандомизированным с длительностью наблюдения более одного года.

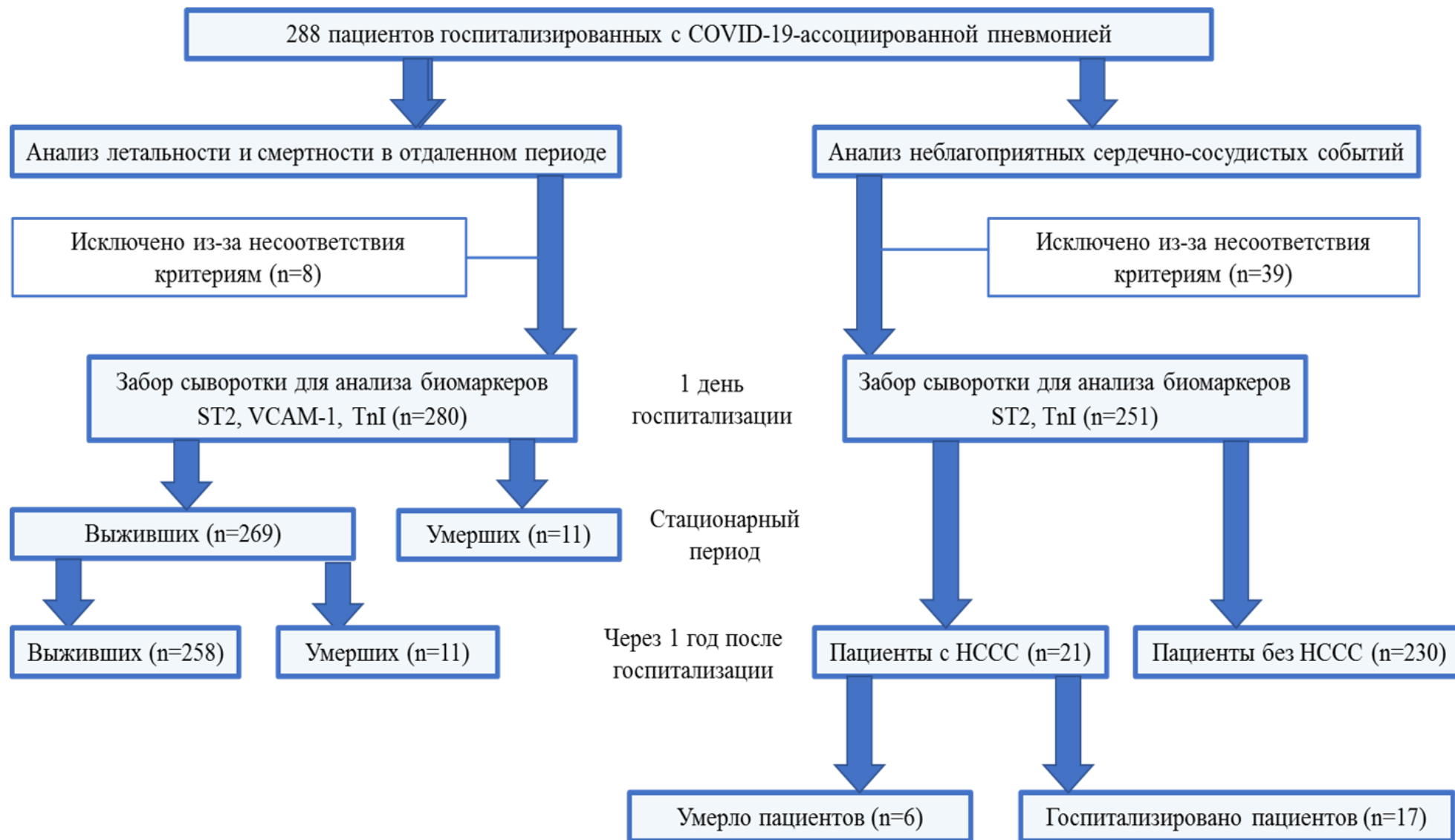


Рисунок 1 – Дизайн исследования

### Результаты собственных исследований

В исследуемую группу были отобраны 280 пациентов, из них 119 мужчин и 161 женщина, возраст пациентов колебался от 26 до 92 лет с медианой 60 (50; 67) лет и индекс массы тела составил 29,4 (25,3; 32,6) кг/м<sup>2</sup>. Период наблюдения составил 366 дней с момента госпитализации в стационар. У 109 пациентов (38,9%) в анамнезе определялась артериальная гипертензия, а ишемическая болезнь сердца, хроническая болезнь почек и другие заболевания встречались реже. Во время лечения в стационаре 11 пациентов умерло от COVID-19, а 269 (96,1%) – выписаны с улучшением (летальность составила 3,9%). Время пребывания умерших пациентов в больнице варьировало от 4 до 23 дней (14,27±3,38 дней). Возраст в группе умерших был достоверно больше, чем среди выживших (p<0,001), а сатурация кислорода у них была ниже (p=0,003). Среди умерших чаще встречались сопутствующие заболевания: ишемической болезни сердца, хроническая болезнь почек, хроническая сердечная недостаточность и реже – хроническое обструктивное заболевание легких (p<0,05). Результаты исследований кардиоваскулярных биомаркеров показали, что у умерших только VCAM-1 (p<0,001) был значительно выше и достоверно влиял на летальность. В этой группе также чаще применялась неинвазивная и искусственная вентиляция легких (p<0,001). Группа исследуемых также различалась по некоторым лабораторным показателям (таблица1).

Таблица 1 - Исходные лабораторные данные 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 <sup>9</sup> /л	4,5 (3,6; 6,6)	6,3 (5,6; 9,8)	0,035*
Тромбоциты, *10 <sup>9</sup> /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***

Продолжение таблицы 1

Параметры	Выжившие, (Q1; Q3)	Умершие, (Q1; Q3)	p
Креатинин, ммоль/л	85,6 (76,9; 98,5)	104,5 (97,3; 116,65)	=0,002**
СКФ, мл/мин/м <sup>2</sup>	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
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  $p<0,05$ ,  $p<0,01$  и  $p<0,001$ , соответственно.

Из инфекционного госпиталя Клиники было выписано 269 пациентов с COVID-19, и летальные исходы в течение года после госпитализации было зарегистрированы в 11 случаях, смертность составила 4,1%. Умершие пациенты были значительно старше ( $p=0,002$ ), чаще страдали артериальной гипертензией ( $p<0,001$ ) и реже – сахарным диабетом ( $p<0,001$ ), хронической обструктивной болезнью легких ( $p=0,011$ ). Из исследованных биомаркеров только ST2 был достоверно выше в группе умерших ( $p=0,024$ ). В соответствии с летальностью были оценены средние значения ROC-анализа для исследуемых кардиоваскулярных маркеров смертности (таблица 2, рисунок 2).

Таблица 2 - Пороговые значения кардиоваскулярных биомаркеров для общей смертности 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	0,643	0,892	0,698
	<i>p</i>	0,118	< 0,001*	0,606

Примечание: \* - значимость различий в группах согласно тесту Мана-Уитни  $p<0,001$ .

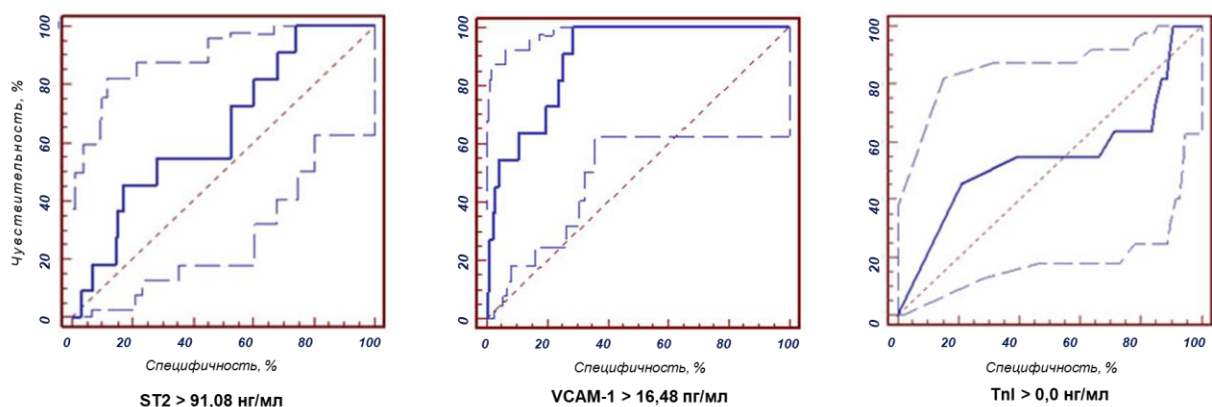


Рисунок 2 - Кривые чувствительности и специфичности по смертности для биомаркеров ST2, VCAM-1, TnI в госпитальном периоде при ROC-анализе

На основании данных ROC-анализа 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 3). По частоте смертности только биомаркер VCAM-1 показал значимые различия в выживаемости между частотой смертности ниже и выше точки отсечения. На 13 сутки пребывания пациентов в стационаре отмечалось расхождение между кривыми для биомаркеров ST2 и VCAM-1.

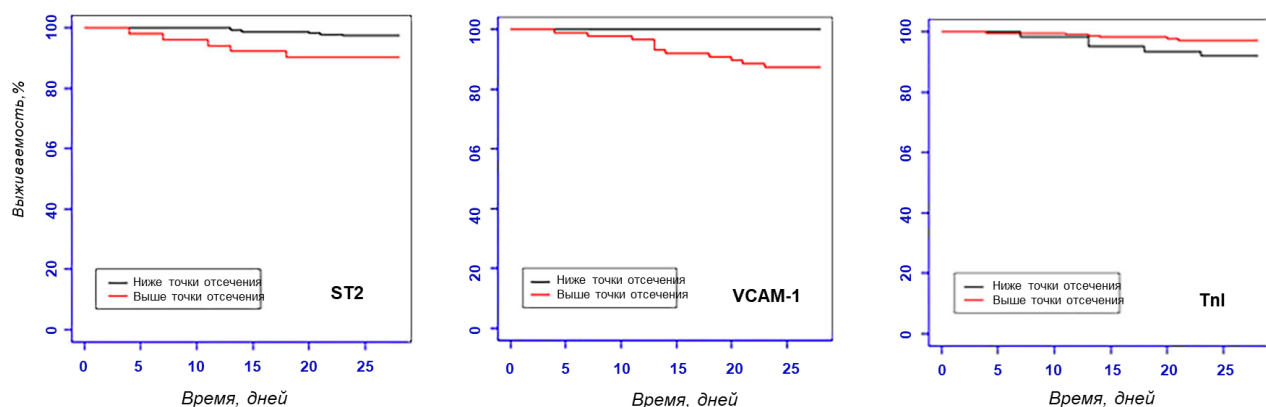


Рисунок 3 - Кривые выживаемости Каплана-Майера на госпитальном этапе для групп пациентов выше и ниже точки отсечения для биомаркеров ST2, VCAM-1, TnI

На следующем этапе исследования конечная точка летальности была проанализирована у биомаркеров с помощью унивариантной регрессии Кокса. Анализ результатов показал, что наиболее точным предиктором риска смертности был VCAM-1 (коэффициент риска 1,086,  $p < 0,001$ , Таблица 3). С использованием унивариантного

анализа Кокса оценены различия показателей выживаемости в стационаре который показал следующие параметры, связанные с госпитальной летальностью при уровне значимости  $p < 0,1$ : возраст старше 65 лет, SpO<sub>2</sub> менее 95%, наличие артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, хроническая сердечной недостаточностью, 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 м<sup>2</sup>.

Таблица 3 - Унивариантная регрессия Кокса для биомаркеров у госпитализированных пациентов с COVID-19

Биомаркер	ST2	VCAM-1	TnI
Коэффициент $\pm$ SE	-0,0003 $\pm$ 0,003	0,08 $\pm$ 0,02	-0,16 $\pm$ 1,12
Коэффициент риска	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
$p$	0,886	$< 0,001^*$	0,888

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

Биомаркер VCAM-1, возраст и пол в качестве контрольной переменной были добавлены в пул факторов риска для создания мультифакторной модели (рисунок 4). Индекс соответствия Харрелла модели составил 0,898. Возраст, низкий SpO<sub>2</sub>, СКФ и тромбоциты, лейкоциты и прокальцитонин, VCAM-1 были ассоциированы с летальными исходами.

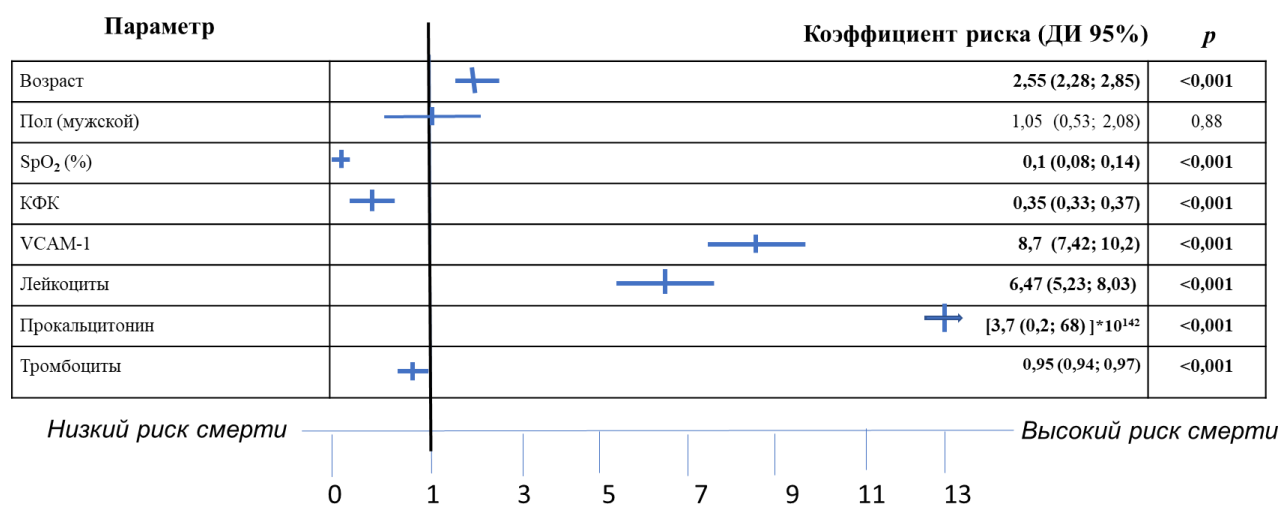


Рисунок 4 - Независимые предикторы госпитальной летальности от COVID-19 при мультифакторном анализе

На следующем этапе осуществлен анализ прогностического значения биомаркеров через 1 год после госпитализации в отношении смертности у пациентов через 1 год после госпитализации с COVID-19. Статистический анализ когорты был проведен по аналогии с описанной для стационарной летальности математической моделью. В соответствии показателями смертности через 1 год после госпитализации были оценены средние значения ROC-анализа для исследуемых биомаркеров смертности (таблица 4, рисунок 5).

Таблица 4 - Предельные значения биомаркеров для анализа смертности у пациентов через 1 год после госпитализации с COVID-19

Биомаркер		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 Мана-Уитни  $p < 0,05$

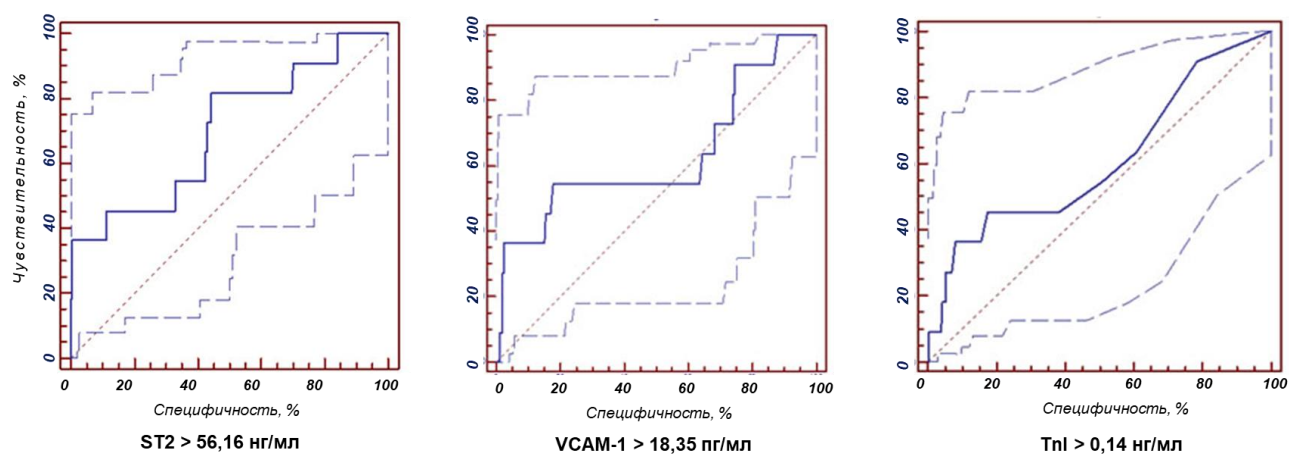


Рисунок 5 - Пороговые значения смертности для биомаркеров ST2, VCAM-1, TnI при поступлении у пациентов с COVID-19 через 1 год после госпитализации

На основе кривых выживаемости Каплана-Майера для частоты смертности в течение 1 года после госпитализации была проведена оценка сравнения данных ниже и выше пороговых значений для исследованных биомаркеров ST2, VCAM-1 и TnI

(Рисунок 6). Проведенный анализ частот смертности показал значимые расхождения между частотами смертности ниже и выше кривой для биомаркеров ST2 и TnI.

На следующем этапе исследования конечная точка (смерть в течение 1 года от госпитализации) данные были проанализированы для исследуемых биомаркеров с помощью унивариантных регрессий Кокса, где возраст был контрольной переменной. Унивариантный регрессионный анализ Кокса биомаркеров показал, что наиболее точными предикторами риска смертности были биомаркеры ST2 (коэффициент риска =1,004,  $p<0,001$ ) и TnI (коэффициент риска =1,28,  $p=0,011$ ) (Таблица 5).

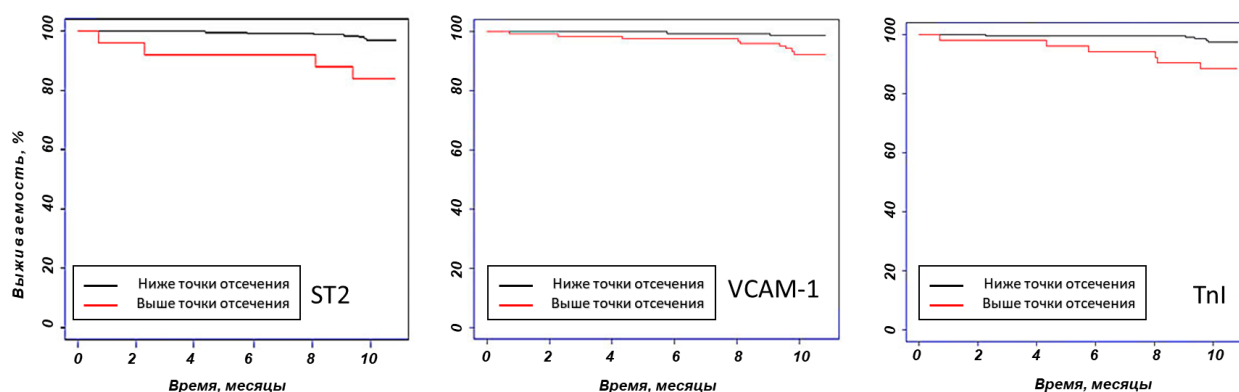


Рисунок 6 - Кривые выживаемости Каплана-Майера у пациентов, госпитализированных с COVID-19, в течение 1 года в соответствии со значениями ниже и выше пороговых значений для ST2, VCAM-1, TnI

Было показано, что следующие переменные связаны со смертностью: возраст старше 65 лет, уровень прокальцитонина  $> 0,1$  Ед, низкая SpO<sub>2</sub>, высокий уровень мочевины, лейкоцитов и наличие артериальной гипертензии. На рисунке 7 представлены результаты коэффициентов мультифакторной регрессии Кокса для смертности, связанные с COVID-19, через 1 год после госпитализации. Индекс конкордации Харрелла данной модели составил 0,873, и свидетельствуя о её удовлетворительном качестве. Возраст, TnI и ST2 оставались показателями, связанными со смертельным событием у пациентов с COVID-19. Мультифакторная математическая модель показала следующие достоверные параметры: возраст  $> 65$  лет; уровень прокальцитонина  $> 0,1$ ; ST2 (OR=1,004; ДИ=(1,002-1,006);  $p<0,001$ ); TnI (OR=1,28; ДИ=(1,06-1,56);  $p=0,011$ ).



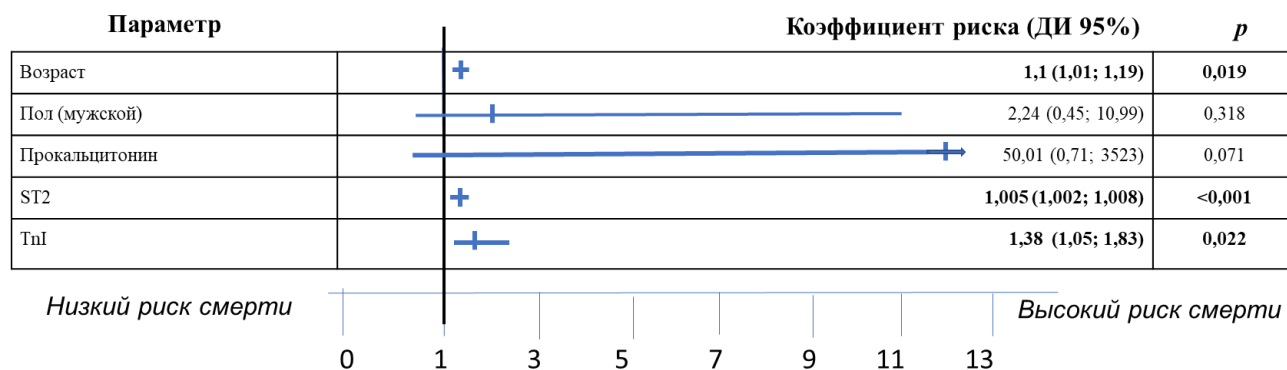


Рисунок 7 - Независимые предикторы смертности у пациентов, госпитализированных с COVID-19 в мультифакторной регрессии Кокса через 1 год после госпитализации

Проведена оценка прогностического значения кардиоваскулярных биомаркеров в отношении развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией в отдалённом периоде. В анализ неблагоприятных сердечно-сосудистых событий был включен 251 пациент, выписанных из COVID-госпиталя, из них 104 мужчин и 147 женщин, средний возраст 59 лет (49;66). Когорта из 251 пациента разделена на 2 группы, в первую вошли лица с кем произошли НССС, во вторую - все оставшиеся. НССС, произошедшие у пациентов, пролеченных с COVID-19: всего наблюдалось 23 неблагоприятных сердечно-сосудистых события у 21 пациента, так как с у 2 больных произошло по 2 события, в расчет бралось первое из них.

Унивариантный анализ показал, что возраст, кардиоваскулярные биомаркеры ST2 и TnI являются значимыми факторами риска развития НССС. После анализа результатов однофакторного моделирования были отобраны статистически значимые факторы, влияющие на НССС, и с построением мультифакторной математической модели. Прогностическое качество этой модели определялось на основе индекса соответствия Харрелла (СИН), показателя объясненной случайности ( $R^2_{mer}$ ) и показателя объясненной дисперсии ( $R^2_{mev}$ ).

Таблица 5 - Мультивариантный анализ факторов риска, у пациентов, включенных для оценки НССС

<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: $CIN=0,798$ ; $R^2_{mev}=0,75$ ; $R^2_{mer}=0,83$				

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

Наибольшая прогностическая сила была установлена при сочетании модели двух кардиоваскулярных биомаркеров (TnI, ST2) с фактором возраста. Коэффициент риска для фактора «возраст» был равен 1,0409, для TnI - 4,333, т.е. при уровне TnI выше порогового значения 0,04 нг/мл риск НССС через 1 год после COVID-19 увеличивался в 4 раза, а при уровне ST2 более 134,16 нг/мл – риск развития неблагоприятного сердечно-сосудистого события возрастает – почти в 13 раз.

Для предотвращения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий 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, однако мы считаем, что для профилактики НССС необходимо дополнительно проводить осмотры пациентов через полгода и год после перенесенного заболевания COVID-19.

Наше исследование показало высокую летальность (3,9 %) в стационаре и почти такую же смертность в течение 1-го года после выписки из стационара (4,1 %). Факторами риска явилось пожилой возраст, сниженная сатурация при поступлении, наличие хронической болезни почек, ишемической болезни сердца, хронического обструктивной болезни легких, повышенные уровни 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. Примечательно, что биомаркеры в этом исследовании показали разную эффективность в разные промежутки времени. VCAM-1 в концентрации 16,48 пг/мл был единственным наиболее точным маркерным показателем для прогнозирования на госпитальном этапе, сигнализируя об особоважности повреждения сосудов в раннем периоде заболевания. В тоже время высокие уровни ST2  $> 56,16$  нг/мл и TnI  $> 0,14$  нг/мл имели лучшую прогностическую ценность развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в постгоспитальном периоде. При оценке НССС мультифакторная математическая модель выживаемости на основе факторов риска таких как: возраст, уровни ST2 и TnI позволяет с высокой степенью достоверности прогнозировать их развитие (CIN=0,798;  $R^2_{mev}=0,75$ ;  $R^2_{mer}=0,83$ ). Кардиоваскулярные биомаркеры представляют эффективный инструмент для оценки риска сердечно-сосудистых событий при заболевании COVID-19 в период госпитализации и после выписки из стационара, также позволяют прогнозировать неблагоприятные сердечно-сосудистые события в данные временные интервалы. Определения биомаркеров ST2, VCAM-1 и TnI в первые сутки госпитализации у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией, позволит своевременно назначить соответствующую терапию, уменьшить инвалидизацию и смертность у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией.

## 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, ОР=1,004; ДИ 1,002-1,006;  $p < 0,001$ ) и TnI  $> 0,14$  нг/мл (36,6 % и 1,9 %, AUC 0,607, ОР=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 (ОР=1,0409;  $p=0,021$ ), концентрации биомаркеров в сыворотке крови при поступлении  $ST2 \geq 134,16$  нг/мл (ОР=12,954;  $p < 0,001$ ) и  $TnI \geq 0,04$  нг/мл (ОР=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  $\geq 65$  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 НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Павлов, В.Н. Об оказании медицинской помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в госпитале на базе Клиники БГМУ / В.Н. Павлов, Ш.Э. Булатов, В.В. Викторов, О.А. Ефремова, А.В. Тюрин, Л.Н. Хусаинова, С.Г. Ахмерова, И.Р. Мухаметзянов, **Р.М. Гумеров** // Медицинский вестник Башкортостана. - 2020. - Т. 15, № 3 (87). - С. 9-12.
2. Мусин, Т.И. Случай выявления изменений электрокардиограммы в виде зубца Осборна при новой коронавирусной инфекции / Т.И. Мусин, З.А. Багманова, В.Н. Павлов, **Р.М. Гумеров** [и др.] // **Российский кардиологический журнал**. - 2021. - Т. 26, № 1. - С. 68-73. (**Scopus**, Q4)
3. **Гумеров, Р.М.** Предикторные сывороточные биомаркеры поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19 / **Р.М. Гумеров**, Д.Ф. Гареева, Р.Ф. Рахимова [и др.] // **Российский кардиологический журнал**. - 2021. - Т. 26, № 2. - С. 35-41. (**Scopus**, Q4)
4. Zagidullin, N.S. J-waves in acute COVID-19: A novel disease characteristic and predictor of mortality? / N.S. Zagidullin, T.I. Musin, Z.A. Bagmanova, **R.M. Gumerov** [et al.] // **PLoS ONE**. - 2021. – Vol. 16, № 10. - P. e0257982 (**Scopus**, **WoS**, Q1).
5. Мусин, Т.И. J-зубец на электрокардиограмме при новой коронавирусной инфекции – новый предиктор смертности / Т.И. Мусин, З.А. Багманова, И.А. Лакман, А.В. Тюрин, **Р.М. Гумеров** [и др.] // Материалы Российского национального конгресса кардиологов (21-23 октября 2021 года, Санкт-Петербург). – СПб., 2021. - С. 49.
6. Гареева, Д.Ф. Сердечно-сосудистые и другие факторы смертности при COVID-19 / Д.Ф. Гареева, З.А. Багманова, И.А. Лакман, А.В. Тюрин, **Р.М. Гумеров** [и др.] // Материалы Российского национального конгресса кардиологов (21-23 октября 2021 года, Санкт-Петербург). – СПб., 2021. - С. 479.
7. Motloch, L.J. Early antithrombotic post-discharge therapy using prophylactic DOAC or dipyridamole improves long-term survival and cardiovascular outcomes in hospitalized COVID-19 survivors / L.J. Motloch, P. Jirak, L. Fiedler, I.A. Lakman, D.F. Gareeva, A.V. Tyurin, **R.M. Gumerov** [et al.] // **Front. Cardiovasc. Med.** - 2022. - Vol. 9. – P. 916156 (**Scopus**, **WoS**, Q1).

8. Motloch, L.J. Cardiovascular Biomarkers for Prediction of in-hospital and 1-Year Post-discharge Mortality in Patients With COVID-19 Pneumonia / L.J. Motloch, P. Jirak, D. Gareeva, **R.M. Gumerov** [et al.] // **Front. Med.** - 2022. – Vol. 9. - P. 906665. (**Scopus, WoS, Q1**).

9. Lukas, F. Investigation of hs-TNI and sST-2 as potential predictors of long-term cardiovascular risk in patients with survived hospitalization for COVID-19 pneumonia / F. Lukas, L.J. Motloch, P. Jirak, **R.M. Gumerov** [et al.] // **Biomedicines.** - 2022. - Vol. 10, № 11. - P. 2889. (**Scopus, WoS, Q1**).

10. Лакман, И.А. Факторы риска перевода больных с COVID-19 на искусственную вентиляцию легких в ретроспективном нерандомизированном исследовании / И.А. Лакман, Т.И. Мусин, А.Р. Галиуллина, З.А. Багманова, **Р.М. Гумеров** [и др.] // **Вестник российской академии медицинских наук.** – 2022. – Т. 77, № 1. – С. 33-42. (**Scopus, Q4**)

11. Гареева, Д.Ф. Значимость биомаркеров hs-TnI и sST-2 в прогнозировании отдалённых сердечно-сосудистых событий у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией / Д.Ф. Гареева, Т.И. Мусин, З.А. Багманова, И.А. Лакман, А.В. Тюрин, **Р.М. Гумеров** [и др.] // **Материалы Российского национального конгресса кардиологов (29 сентября-01 октября 2022 года, Казань).** – Казань, 2022. - С. 372.

12. Гареева, Д.Ф. Кардиоваскулярные биомаркеры для прогнозирования госпитальной и отдалённой смертности у стационарных пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией / Д.Ф. Гареева, И.А. Лакман, Е.А. Бадыкова, **Р.М. Гумеров** [и др.] // **Материалы Российского национального конгресса кардиологов (29 сентября-01 октября 2022 года, Казань).** – Казань, 2022. - С. 379.

13. Лакман И.А., Программа для оценки риска перевода пациента с COVID-19 на вентиляцию легких: св-во о регистрации программы для ЭВМ 2022669161, 17.10.2022. / Лакман И.А., Давтян П.А., Загидуллин Н.Ш., **Гумеров Р.М.**, Галиуллина А.Р. - Заявка № 2022668349 от 07.10.2022.

14. Бадыкова, Е.А. Влияние ривароксабана на частоту развития впервые выявленной фибрилляции предсердий и внезапной сердечной смерти у госпитализированных пациентов, перенесших COVID-19 / Е.А. Бадыкова, П.А. Давтян, Д.Ф. Гареева, М.Р. Бадыков, И.А. Лакман, Р.Х. Зулкарнеев, **Р.М. Гумеров**, Н.Ш. Загидуллин // **Сборник материалов III Евразийского (Российско-Китайского) конгресса**

по лечению сердечно-сосудистых заболеваний (15-16 ноября, 2022 года, Уфа). – Уфа, 2022. - С. 37.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

НССС – неблагоприятные сердечно-сосудистые события

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

СИН – индекс соответствия Харрелла

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

$R^2_{mer}$  – мера объясненной случайности

$R^2_{mev}$  – мера объясненной вариации

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

TnI – высокочувствительный Тропонин I

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