

Прогностическая роль биомаркера ST2 в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию

Канаева Т.В., Кароли Н.А.

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

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Канаева Татьяна Владимировна*, ассистент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия. ORCID: 0000-0002-9451-9318

Кароли Нина Анатольевна, д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия. ORCID: 0000-0002-7464-826X

Цель — определить прогностическую значимость общепринятых и новых сердечно-сосудистых биомаркеров (growth stimulation expressed gene 2 [ST2]) для оценки риска наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (НССС) у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19), при долгосрочном наблюдении.

Материал и методы. В нерандомизированном проспективном сравнительном исследовании приняло участие 112 пациентов, госпитализированных с подтвержденным диагнозом COVID-19. Помимо стандартных лабораторных обследований в день поступления в стационар у госпитализированных определялся уровень сердечно-сосудистых биомаркеров (лактатдегидрогеназа, высокочувствительный тропонин I, высокочувствительный тропонин T, креатинфосфокиназа, МВ фракция креатинфосфокиназы, ST2). Наблюдение за пациентами осуществлялось на протяжении 366 [365; 380] дней.

Результаты. За время наблюдения НССС зарегистрированы у 14 (12,5%) пациентов, в том числе зафиксировано 4 (3,6%) летальных исхода от сердечно-сосудистых причин. Группа пациентов с развившимися НССС имела больший ИМТ, концентрации ИЛ-6, Д-димера, лактатдегидрогеназы, креатинфосфокиназы, МВ фракции креатинфосфокиназы и ST2 ($p < 0,05$ для всех показателей) при поступлении. Предикторами наступления НССС выступили: артериальная гипертензия (АГ) (отношение шансов (ОШ) 2,73 95% доверительный интервал (ДИ) 1,20–6,22, $\chi^2 = 5,3$, $p = 0,021$), ожирение (ОШ 2,13 95% ДИ 1,15–3,96; $\chi^2 = 5,6$, $p = 0,018$), уровень ST2 > 36 нг/мл (ОШ 1,23 95% ДИ 1,11–1,37; AUC 0,949, чувствительность 92,9%, специфичность 33%, $p = 0,000$).

Заключение. Уровень ST2 > 36 нг/мл в день госпитализации, а также наличие АГ и ожирения повышали вероятность развития НССС в течение 1 года с момента

выписки у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию.

Ключевые слова: ST2, сердечно-сосудистые заболевания, неблагоприятные сердечно-сосудистые события, COVID-19.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила: 04.04.2024

Принята: 20.05.2024



Для цитирования: Канаева Т.В., Кароли Н.А. Прогностическая роль биомаркера ST2 в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2024. 12(42): 16-23. DOI: 10.24412/2311-1623-2024-42-16-23

Prognostic role of ST2 biomarker in the development of adverse cardiovascular events in patients with new-onset coronavirus infection

Kanaeva T.V., Karoli N.A.

Saratov State Medical University, Saratov, Russia.

AUTHORS:

Tatyana V. Kanaeva, Assistant of the Department of Hospital Therapy, Faculty of Medicine, Saratov State Medical University, Saratov, Russia. ORCID: 0000-0002-9451-9318

Nina A. Karoli, MD, PhD, Professor of the Department of Hospital Therapy, Faculty of Medicine, Saratov State Medical University, Saratov, Russia. ORCID: 0000-0002-7464-826X

The aim of the study is to determine the prognostic significance of established and novel cardiovascular biomarkers (growth stimulation expressed gene 2 (ST2)) for assessing the risk of adverse cardiovascular events (ACVE) in patients with novel coronavirus infection (COVID-19) during long-term follow-up.

Methods. A non-randomized, prospective comparative study included 112 patients hospitalized with a confirmed diagnosis of COVID-19. In addition to standard laboratory tests, the levels of cardiovascular biomarkers (lactate dehydrogenase (LDH), high-sensitivity troponin I (hsTrI), high-sensitivity troponin T (hsTrT), creatine phosphokinase (CPK), creatine phosphokinase MB fraction (CPK-MB), ST2) were determined on the day of hospital admission. Patients were followed for 366 [365; 380] days.

Results. During the follow-up period, 14 (12.5%) patients developed ACVE, including 4 (3.6%) deaths from cardiovascular causes. The group of patients with developed ACVE had higher admission BMI, IL-6, D-dimer, LDH, CPK, CPK-MB and ST2 concentrations ($p < 0.05$ for all parameters). Predictors of the development of ACVE were arterial hypertension (AH) (odds ratio (OR) 2.73,

95% confidence interval (CI) 1.20–6.22, $\chi^2 = 5.3$, $p = 0.021$), obesity (OR 2.13, 95% CI 1.15–3.96; $\chi^2 = 5.6$, $p = 0.018$), ST2 level > 36 ng/mL (OR 1.23, 95% CI 1.11–1.37; AUC 0.949, sensitivity 92.9%, specificity 33%, $p = 0.000$).

Conclusion. The ST2 level of > 36 ng/mL on the day of hospitalization as well as the presence of AH and obesity increased the likelihood of developing ACVE within 1 year of discharge in patients who had a coronavirus infection.

Keywords: ST2, cardiovascular diseases, adverse cardiovascular events, COVID-19.

Conflict of interests: none declared.

Received: 04.04.2024

Accepted: 20.05.2024

For citation: Kanaeva T.V., Karoli N.A. Prognostic role of ST2 biomarker in the development of adverse cardiovascular events in patients with new-onset coronavirus infection. International Journal of Heart and Vascular Diseases. 2024. 12(42): 16-23. DOI: 10.24412/2311-1623-2024-42-16-23

Список сокращений

АГ — артериальная гипертензия

АД — артериальное давление

АЛТ — аланинаминотрансфераза

АСТ — асартатаминотрансфераза

всТг — высокочувствительный тропонин

ДИ — доверительный интервал

ИЛ — интерлейкин

ИМ — инфаркт миокарда

КТ	— компьютерная томография	СРБ	— С-реактивный белок
КТ ОТГ	— компьютерная томография органов грудной клетки	ССЗ	— сердечно-сосудистые заболевания
КФК	— креатинфосфокиназа	ССС	— сердечно-сосудистая система
КФК-MB	— MB фракция креатинфосфокиназы	СКФ	— скорость клубочковой фильтрации
ЛДГ	— лактатдегидрогеназа	СРБ	— С-реактивный белок
НССС	— неблагоприятные сердечно-сосудистые события	ТЭЛА	— тромбоэмболия легочной артерии
ОАК	— общий анализ крови	ЧДД	— частота дыхательных движений
ОНМК	— острое нарушение мозгового кровообращения	ХС нелПВП	— холестерин не липопротеидов высокой плотности
ОШ	— отношение шансов	COVID-19	— новая коронавирусная инфекция
СВР	— системная воспалительная реакция	ST2	— растворимая форма ST2
СД	— сахарный диабет	SARS-CoV-2	— severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2
СОЭ	— скорость оседания эритроцитов	ST2	— growth stimulation expressed gene 2

Введение

За время пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в Российской Федерации зафиксировано около 24 млн подтвержденных случаев заражения вирусом Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV2). По показателю количества смертей от COVID-19 Россия находится на 4 месте в мировом рейтинге с 400 тыс. летальных исходов, а коэффициент смертности от COVID-19 на 100 тыс. населения составил 276 [1].

Около 80% инфицированных пациентов не имеют выраженных симптомов COVID-19, или тяжесть клинической картины заболевания варьируется от легкой до средней степени тяжести [2]. Тяжелое течение COVID-19 проявляется «цитокиновым штормом», острым респираторным дистресс-синдромом, системной воспалительной реакцией (СВР), развитием полиорганной недостаточности. У пациентов с тяжелым течением COVID-19 имеющиеся сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), артериальная гипертензия (АГ) и сердечная недостаточность увеличивали риски неблагоприятного клинического прогноза и госпитальной летальности [3]. У ряда пациентов без анамнеза имеющих ССЗ во время госпитализации по поводу COVID-19 выявлялось острое повреждение и дисфункция миокарда, определяемые по повышению уровня высокочувствительных сердечных тропонинов (вчТг) более 99 процентилей [4, 5]. Учитывая, что COVID-19 в сочетании с СВР может оказывать нежелательное воздействие на сердечно-сосудистую систему, такие биомаркеры сердечного повреждения, как натрийуретический пептид В-типа (BNP), вчТг, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), Д-димер, наравне с провоспалительными маркерами (интерлейкин 6 (ИЛ-6), С-реактивный белок (СРБ),

ферритин) были включены в модели прогнозирования смертности от COVID-19 на госпитальном этапе [3, 5].

Сердечно-сосудистые симптомы в рамках проявления COVID-19 [3, 7], дестабилизация известных или регистрация впервые выявленных ССЗ в острую фазу заболевания [3, 5, 6] описаны в работах ряда авторов, однако, в более поздних исследованиях акцентируется важность длительного наблюдения за пациентами в связи с возможностью развития отсроченных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (НССС) [7]. Fiedler L. et al. в своем исследовании установили зависимость между частотой возникновения НССС при длительном наблюдении и уровнем традиционных (высокочувствительный тропонин I (вчТгI)) и перспективных (growth stimulation expressed gene 2 (ST2)) биомаркеров при поступлении [7].

ST2 представляет собой белок-рецептор, экспрессируемый иммунными клетками, кардиомиоцитами, фибробластами и эндотелиоцитами, способный существовать в двух изоформах — растворимой (ST2) и трансмембранной (ST2L). При альтерации миокарда на фоне СВР происходит гиперпродукция интерлейкинов, в том числе интерлейкина-33 (ИЛ-33), который связывается с ST2L, реализуя кардиопротективный эффект ИЛ-33 [8]. В свою очередь, ИЛ-33 выступает в роли лиганда для ST2. Миокардиальный стресс приводит к повышению концентрации ST2, взаимодействующего с ИЛ-33 и блокирующего его антипролиферативный и антиапоптотический эффект [8, 9]. В исследовании Pascual-Figal D.A. et al. показано, что у пациентов с известной сердечной недостаточностью ST2 активно вырабатывался в альвеоцитах и повышался при кардиогенном отеке легких

и бронхопневмониях [9]. Zeng Z. et al. установили взаимосвязь между сывороточной концентрацией ST2 и активностью воспалительного ответа при COVID-19 [10].

Учитывая возможную продукцию ST2 в легочной ткани [9], активацию выработки ST2 иммунными клетками при СРП [8] и миокардиальном стрессе [8, 9], ассоциацию с выраженностью воспаления при COVID-19 [10] актуально более подробное изучение роли плазменного уровня ST2 в повреждении миокарда у пациентов, перенесших COVID-19.

Цель исследования — определить прогностическую значимость общепринятых (ЛДГ, вчТгI, высокочувствительный тропонин Т (вчТгТ), креатинфосфокиназа (КФК), МВ фракция креатинфосфокиназы (КФК-МВ)) и новых (ST2) сердечно-сосудистых биомаркеров для оценки риска наступления НССС у пациентов, перенесших COVID-19, при долгосрочном наблюдении.

Материал и методы

В нерандомизированном проспективном сравнительном исследовании приняло участие 112 пациентов, госпитализированных с подтвержденным диагнозом COVID-19. В первичный скрининг последовательно включено 188 пациентов. В дальнейшем из нерандомизированного проспективного сравнительного исследования по различным причинам выбыло 76 пациентов.

Критериями включения пациентов являлись: необходимость в госпитализации в COVID-госпиталь; положительный ПЦР-тест на выявление РНК SARS-CoV-2 при поступлении; поражение легких 1–4 степени; добровольное согласие больного на участие в исследовании; возраст 40–70 лет. Критериями исключения были: имеющиеся ССЗ; острые и хронические заболевания бронхов и легких другой этиологии; онкологические заболевания; сахарный диабет (СД) 1 и 2 типа.

В день госпитализации в перепрофилированный стационар по лечению пациентов с COVID-19 всем больным была выполнена компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК), взяты образцы венозной крови для выполнения общего анализа крови (ОАК) и биохимического анализа крови (общий белок, альбумин, креатинин, АСТ, АЛТ, общий холестерин, прокальцитонин, ЛДГ, КФК, КФК-МВ, вчТгТ, вчТгI, Д-димер, СРБ, ферритин, ИЛ-6, ST2). Для определения уровня ST2 использовался коммерческий набор Presage® ST2 Assay (иммуоферментный набор для количественного определения ST2, «Биохиммак», Россия), предназначенный для количественного

определения ST2 методом иммуоферментного анализа в 96-луночных микро-планшетах, дно лунок которых покрыто моноклональными антителами. Разбавленные образцы плазмы или сыворотки крови вносились в соответствующие лунки микро-планшета и инкубировались в течение указанного времени. Концентрация ST2 обнаруживалась при добавлении колориметрического реагента. Пороговое значение ST2 принято за 35 нг/мл [11].

Больные с COVID-19 на стационарном этапе лечения получали лекарственную терапию, рекомендованную в действующих «Временных методических рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции» [12].

Наблюдение за выборкой из 112 пациентов осуществлялось в течение 12 месяцев с момента выписки из стационара, в течении этого времени проводилась регистрация развития НССС — инфаркта миокарда, тромбоза легочной артерии, острого нарушения мозгового кровообращения, смерти от сердечно-сосудистых причин.

Протокол исследования одобрен Локальным Этическим Комитетом ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России. Перед включением в исследование все пациенты подписали добровольное информированное согласие на дальнейшее участие.

Статистический анализ

Для статистической обработки полученных результатов использовалась программа STATISTICA 8.0 и MedCalc 8.2.0.3. Распределение признаков проверялось на соответствие нормальному закону с помощью критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Для представления признаков с ненормальным распределением указывали медиану, верхний и нижний квартили (Me [Q1; Q3]). Различия между группами анализировали непараметрическими методами с использованием U-критерия Манна-Уитни. Различия между категориальными переменными анализировали с помощью критерия χ^2 -Пирсона. Взаимосвязи между уровнем ST2 и клинико-лабораторными показателями устанавливались при расчете коэффициента корреляции Кенделла (τ). Для оценки независимого влияния изучаемых предикторов на наступление НССС выполнялся логистический регрессионный анализ с расчетом натуральных логарифмов отношения шансов (ОШ) при 95% доверительном интервале (ДИ), по результатам которого строилась ROC-кривая (receiver operating characteristic, рабочая характеристика приемника), рассчитывалась площадь под ROC-кривой (AUC,

Area under the ROC Curve). В процессе ROC-анализа определялась точка отсечения (cut-off) с расчетом чувствительности и специфичности уровней прогностических биомаркеров. Как статистически значимые различия рассматривались при $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов на момент госпитализации в стационар представлена в таблице 1. Среди обследованных больных преобладали женщины (57,1%), факт курения отмечался менее чем у четверти пациентов (21,4%), а наиболее распространенными сопутствующими состояниями были избыточная масса тела (26,8%) и дислипидемия (45,5%).

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов на момент госпитализации

Параметр	Пациенты (n=112)
Возраст, лет	58,0 [48,5; 63,5]
Мужчины n (%)	48 [42,9]
Женщины, n (%)	64 [57,1]
Индекс массы тела, кг/м ²	25,3 [23,3; 29,4]
Длительность госпитализации, дни	10,0 [8,0; 14,0]
Длительность заболевания на момент госпитализации, дни	7,0 [5,5; 10,0]
SpO ₂ , %	96,0 [94,0; 97,0]
ЧСС/мин	85,0 [75,0; 95,0]
Систолическое АД, мм рт.ст.	125 [115,0; 130,0]
Диастолическое АД, мм рт.ст.	76 [70,0; 83,0]
ЧДД/мин	17 [16,0; 20,0]
Тяжесть течения COVID-19: Средне-тяжелое, n (%)	77 [68,8]
Тяжелое, n (%)	35 [31,2]
Стадия КТ на момент госпитализации: 1, n (%)	63 [56,3]
2, n (%)	31 [27,7]
3, n (%)	16 [14,3]
4, n (%)	2 [1,8]
Курение, n (%)	24 [21,4]
АГ на момент госпитализации: 1 степени, n (%)	13 [11,6]
2 степени, n (%)	6 [5,4]
Дислипидемия, n (%)	51 [45,5]
Избыточная масса тела, n (%)	30 [26,8]
Экзогенно-конституциональное ожирение: 1 степени, n (%)	7 [6,3]
2 степени, n (%)	4 [3,6]

Примечание. Стадия КТ на момент госпитализации устанавливалась на основании действующих «Временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции».

В таблице 2 представлены исходные лабораторные показатели, а в таблице 3 — сердечно-сосудистые маркеры пациентов с COVID-19 при госпитализации в стационар. Лейкопения (значение лейкоцитов менее $4 \times 10^9/\text{л}$) отмечалась у 16 пациентов

(14,3%), лейкоцитоз (значение лейкоцитов более $9 \times 10^9/\text{л}$) — у 24 пациентов (21,4%), тромбоцитопения (значение тромбоцитов менее $150 \times 10^9/\text{л}$) — у 22 пациентов (19,6%), СРБ сыворотки крови более 10 мг/л — у 103 пациентов (91,9%), ИЛ-6 более 7 пг/мл — у 50 пациентов (44,6%).

Таблица 2

Лабораторная характеристика пациентов на момент госпитализации (Me [Q25; Q75])

Параметр	Пациенты (n=112)
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	6,7 [4,6; 9,0]
Лимфоциты, %	18 [12,0; 29,0]
Моноциты, %	5 [3; 8]
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	198 [150; 264]
Гемоглобин, г/л	138 [128; 151]
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	4,6 [4,3; 5,1]
СОЭ, мм/ч	27 [19; 36]
СРБ, мг/л	41 [17; 98]
Ферритин, нг/мл	285 [150; 601]
ИЛ-6, пг/мл	4,1 [0,6; 28,6]
Общий холестерин, ммоль/л	4,2 [3,5; 5,0]
ХС нелПВП, ммоль/л	3,5 [2,7; 4,1]
Глюкоза, ммоль/л	6,0 [5,4; 7,0]
АЛТ, ед/л	35 [26; 60]
АСТ, ед/л	37 [28; 53]
Д-димер, мкг/мл	0,6 [0,4; 1,0]
СКФ, мл /мин/м ²	84 [68; 94]

Таблица 3

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

Биомаркер	Пациенты (n=112)
ЛДГ, ед/л	175 [170; 190]
КФК, ед/л	61 [57; 69]
КФК-МВ, ед/л	12 [9; 15]
вчТгТ, нг/мл	3,5 [2; 5]
вчТгI, нг/мл	6 [4; 8,5]
ST2, нг/мл	34 [29,4; 42]

Среди сердечно-сосудистых показателей, повышение концентрации выше пороговых значений отмечалось только для ST2 (у 51 [45,5%] госпитализированного больного). При этом, среди всех обследованных пациентов, не зафиксировано повышения уровня вчТгТ, вчТгI, КФК, КФК-МВ, ЛДГ.

Корреляционный анализ выявил прямую умеренную связь между концентрацией ST2 и переводом на неинвазивную вентиляцию легких во время госпитализации ($r=0,40$, $p < 0,05$), зафиксированными после выписки НССС ($r=0,42$, $p < 0,05$). При проведении корреляционного анализа установлено наличие слабых прямых взаимосвязей между

ST2 и уровнями вчТгТ ($r=0,17, p<0,05$) и ЛДГ ($r=0,14, p<0,05$). И не было установлено корреляционных взаимосвязей между концентрацией ST2 и значением других сердечно-сосудистых (вчТгТ ($r=-0,05, p>0,05$), КФК ($r=0,12, p>0,05$), КФК-МВ ($r=0,10, p>0,05$)) и воспалительных показателей (СРБ ($r=0,05, p>0,05$), ферритином ($r=0,08, p>0,05$), ИЛ-6 ($r=0,05, p>0,05$), что указывает на независимость и самостоятельность нового сердечно-сосудистого биомаркера ST2.

Частота наступления НССС в течение проспективного наблюдения представлена в таблице 4. НССС зарегистрированы у 14 (12,5%) пациентов, в том числе зафиксировано 4 (3,6%) летальных исхода от сердечно-сосудистых причин.

Таблица 4

Структура нежелательных сердечно-сосудистых событий при 1-годичном наблюдении за пациентами

Конечные точки исследования	Пациенты, n (%)
НССС	
ИМ	9 (8,0)
ОНМК	3 (2,7)
ТЭЛА	2 (1,8)
Смерть от сердечно-сосудистых причин	
ИМ	3 (2,7)
ТЭЛА	1 (0,9)

Проведено сравнение клинико-лабораторных данных у пациентов без развития конечных точек при долгосрочном наблюдении (группа 1) и с их развитием (группа 2) (табл. 5). Из таблицы 5 следует, что группы пациентов не различались по полу, возрасту, тяжести течения COVID-19, уровням СРБ, ферритина, вчТгТ. Установлены достоверные различия по показателю ИМТ, концентрациям ИЛ-6, Д-димера, ЛДГ, КФК, КФК-МВ и ST2 ($p<0,05$ для всех показателей) при поступлении.

Используя данные переменные в качестве предикторов наступления НССС, был проведен логистический регрессионный анализ с вычислением ОШ для каждого показателя. Несмотря на достоверные различия групп пациентов по нескольким клинико-лабораторным показателям, предикторами наступления НССС являлись сопутствующие заболевания: АГ (ОШ 2,73 95% ДИ 1,20–6,22; $\chi^2=5,3, p=0,021$), ожирение (ОШ 2,13 95% ДИ 1,15–3,96; $\chi^2=5,6, p=0,018$); значения ST2 (ОШ 1,23 95% ДИ 1,11–1,37; $p=0,000$).

По результатам ROC-анализа рассчитана оптимальная концентрация ST2>36 нг/мл (AUC=0,949, чувствительность 92,9%, специфичность 33%, $p=0,000$) (рис. 1). Выявление повышения уровня

Таблица 5

Клинико-лабораторные показатели у пациентов с COVID-19 в зависимости от развития конечных точек при 1-годичном наблюдении

Параметр	Группа 1, n=98	Группа 2, n=14	p
Пол			
Мужской, n (%)	42 (42,9)	6 (42,9)	0,563
Женский, n (%)	56 (57,1)	8 (57,1)	
Возраст, лет	58 [49; 64]	57 [46; 63]	0,933
ИМТ, кг/м ²	24,9 [22,9; 29,0]	28,8 [25,0; 36,3]	0,018
Течение COVID-19:			
Средне-тяжелое, n (%)	70 (71,4)	7 (50)	0,105
Тяжелое, n (%)	28 (28,6)	7 (50)	
СРБ, мг/л	39,2 [17; 99]	72 [51; 128]	0,078
Ферритин, нг/мл	288 [156; 601]	448 [250; 898]	0,130
Общий холестерин, ммоль/л	4,1 [3,5; 4,8]	5,2 [4,2; 5,8]	0,014
ХСнеЛПВП, ммоль/л	3,3 [2,7; 4,0]	4,2 [3,5; 5,0]	0,012
Д-димер, мкг/мл	0,56 [0,38; 0,92]	1,2 [0,8; 1,9]	0,001
вчТгТ, нг/мл	3 [2; 5]	6 [4; 6]	0,003
вчТгЛ, нг/мл	6 [4; 8]	7 [5; 12]	0,150
ИЛ-6, пг/мл	2,9 [0,6; 29,1]	15,9 [7,8; 58,5]	0,017
ЛДГ, Ед/л	175 [170; 180]	210 [195; 210]	0,000
КФК, Ед/л	60 [57; 66]	71 [68; 83]	0,000
КФК-МВ, Ед/л	11 [9; 14]	23 [15; 33]	0,000
ST2, нг/мл	33,3 [28,5; 38]	64 [55; 84,3]	0,000

Примечание. Значения p получены по результатам проведения непараметрического теста Манна-Уитни

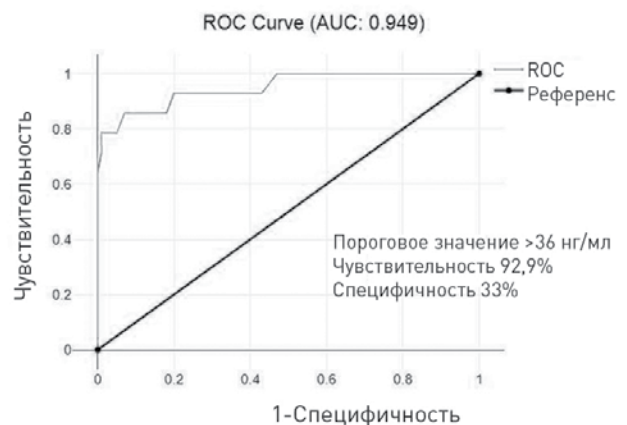


Рис. 1. Чувствительность и специфичность сывороточной концентрации ST2 в стратификации риска развития НССС у пациентов, перенесших COVID-19 (ROC-анализ)

ST2>36 нг/мл может помочь в прогнозировании отдаленных неблагоприятных исходов у пациентов, перенесших COVID-19.

Обсуждение

Во время пандемии COVID-19 для выявления пациентов высокого риска неблагоприятного клинического исхода наравне с инструментальными методами КТ ОГК активно использовалась интерпретация

лабораторных показателей с разработкой прогностических моделей нежелательных исходов [3,5]. При этом наиболее часто в эти прогностические модели включались маркеры воспаления (СРБ, ИЛ-6, ферритин) и клеточного повреждения (ЛДГ, вчТг) [2, 5, 13]. В этих исследованиях изучался прогноз наступления различных исходов во время госпитализации, а отсроченным исходам было уделено недостаточно внимания.

Изучая опубликованные работы по оценке развития НССС при длительном (1–2-годовалом) наблюдении за пациентами, перенесшими COVID-19, нами был отобран перечень сердечно-сосудистых биомаркеров (ЛДГ, вчТг, вчТгТ, КФК, КФК-МВ, ST2), которые были ассоциированы с наступлением НССС [6, 7, 10].

В нашем исследовании частота развития НССС в течение 12 месяцев составила 12,5%, что значительно отличается от частоты НССС в работе Fiedler L. et al. (2023), равной 8,4% [7]. Надежными предикторами НССС в этом исследовании выступили: вчТг (ОР 1,354, 95% ДИ 1,073–1,710, $p=0,011$) и ST2 (ОР 1,002, 95% ДИ 1,000–1,004, $p=0,017$). Частота летальных исходов (3,6% и 4,1%, соответственно) сопоставима с наблюдением Motloch L.J. et al. (2023) [14]. В этом крупном исследовании предиктором смертельного исхода в первый год с момента выписки был маркер ST2 (ОР 1,006, 95% ДИ 1,002–1,009, $p<0,001$) [14].

В нашем исследовании не выявлено значимого влияния концентрации вчТг на прогноз пациентов после выписки, что совпадает с данными Motloch L.J. et al. (2023) [14], но полученные результаты отличаются от выводов Fiedler L. et al. (2023) [7], также анализирующего уровень вчТг в день госпитализации. Отсутствие прогностической ценности вчТг может объясняться временем забора крови у пациентов (в нашем исследовании и эксперименте Motloch L.J. et al. (2023) [14] забор крови осуществлялся в первые сутки поступления больных), а для повреждения миокарда вирусом SARS-CoV2 и повышения уровня вчТг должно пройти не менее 1–2 недель [5]. Расхождение в результатах может быть также обусловлено тем, что пациенты в нашем исследовании не имели анамнеза ССЗ, а в работе Fiedler L. et al. (2023) у 4,4% больных имелась ишемическая болезнь сердца, у 2,0% — хроническая сердечная недостаточность.

В отношении долгосрочного прогноза развития НССС и смерти наибольшей ценностью обладает определение концентрации ST2 [7, 14], что было определено и в нашей работе. Мы получили досто-

верные различия между группами пациентов по ряду лабораторных параметров (ИЛ-6, Д-димер, ЛДГ, КФК, КФК-МВ и ST2 ($p<0,05$ для всех показателей)), однако шанс наступления НССС повышал только уровень ST2 (ОШ 1,23 [95% ДИ 1,11–1,37]; AUC 0,949, чувствительность 92,9%, специфичность 33%, $p=0,000$). Также была определена точка cut-off для ST2 > 36 нг/мл, что приближено к точкам отсечения для ST2, полученным в работе Zhang Q. et al. (2021) [15]. Авторами установлено, что уровень ST2 > 34,2 нг/мл (AUC 0,662, чувствительность 66,7%, специфичность 65,2%, $p<0,001$) повышал риски наступления НССС у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОР = 10,22 95% ДИ 4,05–25,7, $p<0,001$) [15].

Заключение

Определение концентрации не только общепринятых, но и новых биомаркеров может помочь в стратификации развития долгосрочных неблагоприятных событий у пациентов с COVID-19. В ходе исследования было обнаружено, что повышенные концентрации ST2 в сочетании с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска (АГ, ожирение) статистически значимо ассоциированы с развитием неблагоприятных клинических исходов в когорте пациентов, перенесших COVID-19. Шанс наступления НССС у пациентов, перенесших COVID-19, в течение 1 года с момента выписки выше у тех больных, у которых отмечались значения ST2 > 36 нг/мл в день госпитализации.

Несмотря на убедительные данные, подтверждающие прогностическую роль ST2, остаются вопросы о целесообразности его включения в рутинные панели определения сердечно-сосудистого риска. Дальнейшие исследования призваны определить место биомаркера ST2 в клинических моделях стратификации риска неблагоприятных исходов у пациентов, перенесших COVID-19.

Ограничения исследования. Данное исследование имело несколько ограничений. Исследование проводилось на небольшой выборке пациентов одного из лечебных учреждений. Не производилось исследования уровней сердечно-сосудистых биомаркеров в динамике, что могло увеличить перечень предсказательных лабораторных показателей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. World Health Organization WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. [accessed on 4 April 2024]. Available online: <https://covid19.who.int/table>
2. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al.; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708-1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
3. Atri D, Siddiqi HK, Lang JP, et al. COVID-19 for the Cardiologist: Basic Virology, Epidemiology, Cardiac Manifestations, and Potential Therapeutic Strategies. *JACC Basic Transl Sci*. 2020 Apr 10;5(5):518-536. DOI: 10.1016/j.jacbs.2020.04.002
4. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Mar 17;323(11):1061-1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585
5. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
6. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2020 May 19;141(20):1648-1655. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941
7. Fiedler L, Motloch LJ, Jirak P, et al. Investigation of hs-TnI and sST-2 as Potential Predictors of Long-Term Cardiovascular Risk in Patients with Survived Hospitalization for COVID-19 Pneumonia. *Biomedicines*. 2022 Nov 10;10(11):2889. DOI: 10.3390/biomedicines10112889
8. Seki K, Sanada S, Kudinova AY, et al. Interleukin-33 prevents apoptosis and improves survival after experimental myocardial infarction through ST2 signaling. *Circ Heart Fail*. 2009;2:684-91. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.873240
9. Pascual-Figal DA, Pérez-Martínez MT, Asensio-Lopez MC, et al. Pulmonary Production of Soluble ST2 in Heart Failure. *Circ Heart Fail*. 2018 Dec;11(12):e005488. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005488
10. Zeng Z, Hong XY, Li Y, et al. Serum-soluble ST2 as a novel biomarker reflecting inflammatory status and illness severity in patients with COVID-19. *Biomark Med*. 2020 Dec;14(17):1619-1629. DOI: 10.2217/bmm-2020-0410
11. Januzzi JL Jr, Peacock WF, Maisel AS, et al. Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: results from the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) study. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Aug 14;50(7):607-13. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.05.014
12. Avdeev SN, Adamyan LV, Alekseeva EI, et al. Interim guidelines on "Prevention, diagnosis and treatment of emerging coronavirus infection (COVID-19)". Version 16 (18.08.2022). М.; 2022. 249 p. Russian (Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., и др. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 16 (18.08.2022). М., 2022. 249 с.)
13. Gupta RK, Harrison EM, Ho A, et al; ISARIC4C Investigators. Development and validation of the ISARIC 4C Deterioration model for adults hospitalised with COVID-19: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021 Apr;9(4):349-359. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30559-2
14. Motloch LJ, Jirak P, Gareeva D, et al. Cardiovascular Biomarkers for Prediction of in-hospital and 1-Year Post-discharge Mortality in Patients With COVID-19 Pneumonia. *Front Med (Lausanne)*. 2022; 28 (9):906665. DOI: 10.3389/fmed.2022.906665
15. Zhang Q, Hu M, Ma S. Association of Soluble Suppression of Tumorigenicity with No-Reflow Phenomenon and Long-Term Prognosis in Patients with Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome after Percutaneous Coronary Intervention. *J Atheroscler Thromb*. 2021 Dec 1;28(12):1289-1297. DOI: 10.5551/jat.59832