

## Предикторные сывороточные биомаркеры поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19

Гумеров Р. М.<sup>1</sup>, Гареева Д. Ф.<sup>1</sup>, Давтян П. А.<sup>1</sup>, Рахимова Р. Ф.<sup>1</sup>, Мусин Т. И.<sup>1</sup>, Загидуллин Ш. З.<sup>1</sup>, Пушкарева А. Э.<sup>1</sup>, Плотникова М. Р.<sup>1</sup>, Ишметов В. Ш.<sup>1</sup>, Павлов В. Н.<sup>1</sup>, Мотлох Л. Я.<sup>2</sup>, Загидуллин Н. Ш.<sup>1</sup>

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) поражает не только органы дыхания, но и в 20-28% случаев сердечно-сосудистую систему, вызывая дисфункцию эндотелия, васкулиты, гипер- и гипокоагуляцию, миокардиты, эндотелиальную дисфункцию и другие неблагоприятные эффекты. Было показано, что наличие сердечно-сосудистых факторов риска и заболеваний ухудшает тяжесть течения болезни и повышает летальность от COVID-19. В последних исследованиях также установлено, что повышение некоторых сывороточных кардиоваскулярных биомаркеров может стратифицировать тяжесть течения болезни, в частности госпитализацию в терапевтические или реанимационные отделения, интубацию и смертность. Их можно разделить на маркеры повреждения (ТнТ/И, креатинфосфокиназа (КФК) и КФК-МВ, миоглобин, NT-proBNP), коагуляции (протромбиновое время, фибриноген и D-димеры), а также проспективные биомаркеры, по которым доступна доказательная база исследований, но имеются патофизиологические обоснования (аламантадин, гомоцистеин и sST2). В данном обзоре представлены научные исследования, подтверждающие возможность использования вышеуказанных сывороточных биомаркеров для стратификации риска смерти у больных с COVID-19.

**Ключевые слова:** COVID-19, SARS-CoV-2, биомаркеры, сердечно-сосудистые события, стратификация риска.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, Уфа, Россия; <sup>2</sup>Университетская клиника внутренних болезней II, Медицинский университет Парацельса, Зальцбург, Австрия.

Гумеров Р. М. — руководитель ковид-госпиталя Клиники, ORCID: 0000-0002-6110-0377, Гареева Д. Ф.\* — к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-1874-8661, Давтян П. А. — клинический ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-5972-6418, Рахимова Р. Ф. — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-2958-616X, Мусин Т. И. — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, врач функциональной диагностики, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-9927-6626, Загидуллин Ш. З. —

д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-7249-3364, Пушкарева А. Э. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-4637-4724, Плотникова М. Р. — к.м.н., зав. отделением кардиологии Клиники, ORCID: 0000-0001-9627-5508, Ишметов В. Ш. — д.м.н., зав. отделением сердечно-сосудистой и рентгенохирургии Клиники, ORCID: 0000-0002-5527-4477, Павлов В. Н. — член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ректор, ORCID: 0000-0003-0132-3269, Мотлох Л. Я. — Privat Dozent, Dr med, MD, PhD, ORCID: 0000-0003-2832-6582, Загидуллин Н. Ш. — д.м.н., профессор, директор НИИ Кардиология, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-2386-6707.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
d.f.gareeva@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АПФ2 — ангиотензинпревращающий фермент 2, АТ — ангиотензин, вТнТ — высокочувствительный тропонин I, вТнТ — высокочувствительный тропонин T, ДВС — синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, ДИ — доверительный интервал, ИЛ — интерлейкин, КФК — креатинфосфокиназа, ОИТ — отделение интенсивной терапии, ОШ — отношение шансов, ПВ — протромбиновое время, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — фактор риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, NT-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида, SARS-CoV-2 — коронавирус с тяжелым острым респираторным синдромом.

Рукопись получена 14.04.2021

Рецензия получена 20.04.2021

Принята к публикации 03.05.2021



**Для цитирования:** Гумеров Р. М., Гареева Д. Ф., Давтян П. А., Рахимова Р. Ф., Мусин Т. И., Загидуллин Ш. З., Пушкарева А. Э., Плотникова М. Р., Ишметов В. Ш., Павлов В. Н., Мотлох Л. Я., Загидуллин Н. Ш. Предикторные сывороточные биомаркеры поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S2):4456. doi:10.15829/1560-4071-2021-4456

## Serum biomarkers of cardiovascular complications in COVID-19

Gumerov R. M.<sup>1</sup>, Gareeva D. F.<sup>1</sup>, Davtyan P. A.<sup>1</sup>, Rakhimova R. F.<sup>1</sup>, Musin T. I.<sup>1</sup>, Zagidullin Sh. Z.<sup>1</sup>, Pushkareva A. E.<sup>1</sup>, Plotnikova M. R.<sup>1</sup>, Ishmetov V. Sh.<sup>1</sup>, Pavlov V. N.<sup>1</sup>, Motloch L. J.<sup>2</sup>, Zagidullin N. Sh.<sup>1</sup>

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) affects not only the respiratory system, but also the cardiovascular system in 20-28% of cases, causing endothelial dysfunction, vasculitis, hyper- and hypocoagulation, myocarditis, endothelial dysfunction and other adverse effects. The presence of cardiovascular risk factors and diseases has been shown to worsen the disease severity and increase mortality from COVID-19. Recent studies have also found that elevations in some serum cardiovascular biomarkers can stratify the disease severity, in particular rates of hospitalizations to an internal medicine or intensive care unit, intubation, and mortality. They can be divided into markers of damage (TnT/I, creatine phosphokinase (CPK) and CPK-MB, myoglobin, NT-proBNP), coagulation (prothrombin time, fibrinogen and D-dimer), as well as prospective biomarkers for which the available evidence base is limited but there is a pathophysiological rationale (homocysteine and sST2). This review presents studies on the use of above serum biomarkers to stratify the risk of death in patients with COVID-19.

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, biomarkers, cardiovascular events, risk stratification.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; <sup>2</sup>University Clinic for Internal Medicine II, Paracelsus Medical University, Salzburg, Austria.

Gumerov R. M. ORCID: 0000-0002-6110-0377, Gareeva D. F.\* ORCID: 0000-0002-1874-8661, Davtyan P. A. ORCID: 0000-0002-5972-6418, Rakhimova R. F. ORCID: 0000-0002-2958-616X, Musin T. I. ORCID: 0000-0002-9927-6626, Zagidullin Sh. Z. ORCID: 0000-0002-7249-3364, Pushkareva A. E. ORCID: 0000-0002-4637-4724, Plotnikova M. R. ORCID: 0000-0001-9627-5508, Ishmetov V. Sh. ORCID: 0000-0002-5527-4477, Pavlov V. N. ORCID: 0000-0003-0132-3269, Motloch L. J. ORCID: 0000-0003-2832-6582, Zagidullin N. Sh. ORCID: 0000-0003-2386-6707.

\*Corresponding author: d.f.gareeva@mail.ru

Received: 14.04.2021 Revision Received: 20.04.2021 Accepted: 03.05.2021

For citation: Gumerov R. M., Gareeva D. F., Davtyan P. A., Rakhimova R. F., Musin T. I., Zagidullin Sh. Z., Pushkareva A. E., Plotnikova M. R., Ishmetov V. Sh.,

Pavlov V. N., Motloch L. J., Zagidullin N. Sh. Serum biomarkers of cardiovascular complications in COVID-19. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S2):4456. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4456

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), вызванная коронавирусом с тяжелым острым респираторным синдромом (SARS-CoV-2), привела к большому количеству заболевших и летальных исходов повсеместно. По состоянию на 19 марта 2021г во всем мире зарегистрировано >121 млн случаев заражения COVID-19 и 2,7 млн летальных исходов. Поэтому важно стратифицировать риск осложнений и смертности у пациентов с COVID-19. SARS-CoV-2 представляет собой одноцепочечный РНК-вирус, относящийся к родам *Betacoronavirus* и *Sarbecovirus*. Он проникает в клетки посредством связывания белка шипа вируса с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) [1]. АПФ2 активно экспрессируется в альвеолярных клетках легких, обеспечивая путь проникновения вируса [2]. Кроме того, АПФ2 также присутствует в миокарде, что не исключает возможность прямого влияния SARS-CoV-2 на сердечно-сосудистую систему [2].

Пациенты с тяжелым течением COVID-19, поступающие в отделения интенсивной терапии (ОИТ), в основном относятся к старшим возрастным группам и имеют сопутствующие заболевания, такие как артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), ишемическая болезнь сердца и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и др. [3-5]. В метаанализе 8 клинических исследований у 46248 пациентов с COVID-19 сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) были третьими по частоте коморбидной патологии среди пациентов с тяжёлыми формами COVID-19. Также пациенты с COVID-19 имели высокий риск ССЗ (отношение шансов (ОШ) 3,42, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,88-6,22) [6].

Повреждение миокарда возможно диагностировать с помощью методов визуализации (эхокардиография, магнитно-резонансная томография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография) и электрокардиографии. В то же время наиболее информативным методом диагностики является определение кардиоспецифических сывороточных биомаркеров. Zhou F, et al. (2020) показали, что повреждение миокарда, сопровождающееся повышением уровня высокочувствительного тропонина I (вчТnI) в сыворотке крови пациентов с COVID-19, повышало риск их летального исхода более чем на 50% [3]. COVID-19 может усугубить влияние факторов на течение ССЗ и/или повысить риск их осложнений. С другой стороны, наличие повреждения миокарда

предрасполагает более тяжелое течение COVID-19, что приводит, в свою очередь, к высокой летальности больных. Учитывая высокие показатели смертности во время пандемии COVID-19, очень важно выявлять пациентов с повышенным риском неблагоприятных исходов ССЗ и/или повреждений миокарда. Этого можно достичь с помощью лабораторных исследований биомаркеров, таких как вчТnI, промозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP), D-димер и фибриноген. Все они отражают состояние сердечно-сосудистой системы и используются в настоящее время в качестве диагностических инструментов стратификации риска ССЗ [7, 8]. Хотя эти биомаркеры в основном используются в диагностике ССЗ, они могут быть полезными при стратификации риска COVID-19, особенно у пациентов с сопутствующими ССЗ и/или наличием соответствующих факторов риска (ФР). Кроме того, значительный рост концентрации того или иного биомаркера во время госпитализации может свидетельствовать об отрицательной динамике состояния больного и необходимости проведения более интенсивной терапии. Кроме вышеуказанных биомаркеров, с учётом патофизиологических изменений при COVID-19, исследуются также маркеры коагуляции (фибриноген, протромбиновое время, уровень тромбоцитов), а также целый ряд “новых” биомаркеров, которые уже успешно рекомендовали себя при ССЗ, таких как ишемическая болезнь сердца и ХСН.

Целью данного обзора является исследование биомаркеров, имеющих достаточно большую доказательную базу эффективности и перспективности кардиоваскулярных прогностических биомаркеров у пациентов с COVID-19, ассоциированных с высоким риском осложнений и смерти.

#### **Биомаркеры, имеющие доказательную базу**

Положительная полимеразно-цепная реакция против COVID-19 и наличие поражения лёгких по данным компьютерной томографии способствуют точной диагностике заболевания, однако в большинстве случаев не дают возможности определения риска тяжелого течения болезни и летального исхода. За время пандемии в проведенных исследованиях было показано, что пожилой возраст, мужской пол, наличие АГ, СД, хронической болезни почек (ХБП) и других анамнестических параметров пациентов являются ФР летального исхода. С этой точки зре-

ния определение уровня сывороточных биомаркеров является апробированным методом стратификации риска пациентов с различными острыми и хроническими ССЗ [8, 9]. Все биомаркеры при COVID-19 можно разделить на несколько групп: иммунновоспалительные (С-реактивный белок, скорость оседания эритроцитов, количество лейкоцитов, лимфоцитов, интерлейкинов (ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10), ферритина); биомаркеры повреждения (ТнТ/И, креатинфосфокиназа (КФК) и КФК-МВ, миоглобин, NT-proBNP); коагуляционные (фибриноген, протромбиновое время, тромбоциты), а также патофизиологически обоснованные, но не доказанные к настоящему времени биомаркеры: ангиотензин (АТ)-II, sST2 и аламандин [10]. Многие из них уже получили подтверждение в проспективных и ретроспективных исследованиях. Имеются патофизиологические обоснования возможности их использования при COVID-19, и они ожидают подтверждения своего диагностического значения в клинических исследованиях. Рассмотрим имеющиеся научные данные по каждому из вышеуказанных сердечно-сосудистых маркеров.

#### **Тропонин I/T**

ВчТнI является золотым стандартом среди биомаркеров некроза миокарда [7]. По данным Yang C и Jin Z, пациенты с COVID-19 с установленными ССЗ в анамнезе чаще имеют осложнения и поражение миокарда, что проявляется в виде повышенного уровня вчТнI в сыворотке крови [11]. Повышенный уровень тропонинов у больных с COVID-19, свидетельствующий об остром повреждении миокарда, был связан с более тяжелым течением заболевания и повышением смертности от вирусного заболевания в 4 раза [12]. В российской популяции больных с COVID-19 высокочувствительный тропонин Т (вчТнТ) >25,7 мг/л также был предиктором неблагоприятного исхода [13]. Метаанализ 4-х исследований у 341 пациента с COVID-19 показал различия показателей вчТнI у тяжелых пациентов по сравнению со средне-лёгкими [14]. Shi S, et al. также установили, что у 82 из 416 (19,7%) пациентов с COVID-19 имелось повреждение миокарда, определённое по значительному повышению уровня ТнI в сыворотке [4]. Среди этих пациентов регистрировался значительно более высокий уровень смертности — 51,2%, по сравнению с уровнем смертности 4,5% у пациентов с нормальным уровнем вчТнI и без повреждения миокарда [4]. По данным Guo et al., вчТнТ был повышен у 52 из 187 (27,8%) пациентов, госпитализированных с COVID-19 [5]. Летальность у этих пациентов составила 59,6% по сравнению с 8,9% с нормальными значениями вчТнТ [5], в то время как пациенты с COVID-19 с повышенным уровнем вчТнТ и установленными ССЗ имели высокий уровень смертности (69,4%), у пациентов с повышенным уровнем

вчТнТ, но без ССЗ в анамнезе, наблюдался меньший уровень смертности — 37,5%. Напротив, у пациентов с нормальным уровнем вчТнТ и установленными ССЗ летальность была значительно меньше по сравнению с пациентами с только повышенным уровнем вчТнТ [5]. По данным Wang D, et al., у 36 из 138 (26,1%) пациентов с COVID-19, поступивших в ОИТ, были повышены уровни вчТнI в сыворотке крови ( $p=0,004$ ) по сравнению с пациентами терапевтических отделений [15]. Таким образом, у тяжелых пациентов с COVID-19 уровень вчТнТ при поступлении является сильным независимым предиктором тяжести заболевания и внутригоспитальной смертности.

#### **КФК-МВ и миоглобин**

Классический кардиоспецифический биомаркер — КФК-МВ, может также иметь прогностическое значение при COVID-19. Уровни КФК были значительно выше только у умерших по сравнению с выжившими ( $p=0,004$ ) [16]. В исследовании Wang D, et al. у 36 из 138 (26,1%) пациентов с COVID-19, поступивших в ОИТ, были значительно повышены уровни КФК-МВ ( $p<0,001$ ) по сравнению с пациентами контрольной группы [15]. Это свидетельствует о том, что пациенты с более тяжелым течением COVID-19 чаще имели острое повреждение миокарда, что отразилось в повышении уровня КФК-МВ. В исследовании Zhou F, et al. была показана значимая связь между повышенным уровнем КФК-МВ с внутрибольничной смертностью ( $p=0,043$ ) [3]. Wan S, et al. обнаружили, что уровень КФК был значительно выше у пациентов с COVID-19 с тяжелым течением по сравнению с легким ( $p=0,0016$ ) [17]. В то же время Huang C, et al. не обнаружили существенной разницы в уровнях КФК в сыворотке между пациентами в ОИТ и в терапевтических отделениях ( $p=0,31$ ) [17, 18]. Увеличение миоглобина — биомаркера раннего повреждения миокарда — показало большую эффективность (AUC=0,83, 95% ДИ 0,80-0,86) в прогнозировании риска смертности от COVID-19 по сравнению с NT-proBNP (AUC=0,81, 95% ДИ 0,78-0,85), вч-ТнI (AUC=0,78, 95% ДИ 0,73-0,84) и КФК-МВ (AUC=0,71, 95% ДИ, 0,67-0,75) [19]. Таким образом, в большинстве исследований была показана прямая взаимосвязь между КФК-МВ, миоглобином, поражением миокарда и смертностью от COVID-19.

#### **NT-proBNP**

NT-proBNP является известным биомаркером миокардиального стресса, используется как при острой и ХСН, так и при остром коронарном синдроме [9]. Кроме того, имеются данные о его повышении у пациентов с выраженными респираторными заболеваниями. В частности, у тяжелых пациентов с COVID-19 уровни NT-proBNP были выше нормальных значений [5]. Shi S, et al. сообщили о значительном повышении уровня NT-proBNP у пациентов с COVID-19 с повреждением миокарда по

сравнению с пациентами без него (1689 пг/мл vs 139 пг/мл,  $p < 0,001$ ), и эти пациенты (с поражением миокарда) имели более высокую смертность — 51,2% [4]. У тяжелых больных степень повышения  $\text{vcTnI}$  в сыворотке коррелировала с увеличением NT-proBNP [5]. Кроме того, уровни NT-proBNP также были значительно выше у пациентов, которые умерли или выжили, но в течение определённого времени находились в критическом состоянии. Таким образом, большинство исследований свидетельствуют о высокой прогностической способности NT-proBNP при COVID-19.

#### **D-димер**

Ещё в начале пандемии было замечено, что аномальные параметры свертывания крови у пациентов с COVID-19 связаны с худшим прогнозом заболевания. Однако не совсем ясно, можно ли использовать параметры коагуляции для стратификации риска смерти пациентов при поступлении в стационар. Основной механизм коагулопатии у пациентов с COVID-19 окончательно не установлен, но предполагается, что гипертвороспаление приводит к дисфункции эндотелия и к переходу системы гемостаза в протромботическое состояние [20]. Развивающийся васкулит приводит не только к поражению артерий и вен, но также всей системы микроциркуляции. Последствия такого эндотелиита могут включать полиорганную недостаточность, генерализованный вазоспазм, аномальный ангиогенез, образование микротромбов и ишемию [20]. У пациентов с тяжелой формой COVID-19 развивается состояние гиперкоагуляции [21], что отражается в повышении уровня фактора VIII и Виллебранда, незначительном снижении активности антитромбина III [22] и инактивации фибринолитической системы [23]. 71% пациентов, умерших от COVID-19, соответствовали критериям синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) по сравнению с 0,6% — у выживших [24]. В настоящее время D-димер — один из главных маркеров тромбоза — продемонстрировал прогностическую ценность у пациентов с COVID-19. В частности, повышенный уровень D-димера в 36-43% встречался у пациентов, перенесших COVID-19 [14, 24], и у этих пациентов чаще определялись значимые осложнения и смертельные исходы. В ретроспективном одноцентровом исследовании Wang D, et al. у 138 пациентов с COVID-19 при поступлении уровень D-димера был значительно повышен: у тяжелых по сравнению с пациентами со средней степени тяжести [15]. В ретроспективном когортном исследовании было показано, что в ОИТ у пациентов уровни D-димера в 4 раза превышали значения у пациентов в терапевтических отделениях —  $p = 0,0042$  [18]. В многоцентровом ретроспективном когортном исследовании у 191 пациента было продемонстрировано, что при мультивариантном анализе с учётом

других ФР повышенный уровень D-димеров при поступлении в стационар коррелировал с риском смерти ( $p = 0,003$ ) [3]. Более того, уровень сывороточного D-димера у 81% умерших при поступлении в стационар превышал 1 мкг/мл по сравнению с 24% у выживших [3]. Повышенный уровень данного биомаркера был тесно связан с острым повреждением миокарда, диагностированным с помощью повышенного  $\text{vcTnI}$ , и коррелировал с повышенным риском летальности [5]. Значительная разница в уровне D-димера наблюдалась у умерших и больных в критическом состоянии по сравнению с более лёгкими пациентами [16]. Аналогично в исследовании Wan S, et al. (2020) при поступлении повышенный уровень данного биомаркера был связан с тяжелым течением заболевания, а в средне-лёгких случаях — оставался в пределах нормы [17]. Таким образом, уровень D-димера имеет прогностическую ценность в отношении смертности от COVID-19 и может использоваться для выявления пациентов с отрицательной динамикой заболевания.

#### **Протромбиновое время**

Протромбиновое время (ПВ) также может иметь определённое прогностическое значение у пациентов с COVID-19. В ретроспективном когортном исследовании было показано, что пациенты, госпитализированные в ОИТ, по сравнению с терапевтическими отделениями имели увеличенное ПВ [15, 18]. В частности, по данным Wang D, et al., у 58% пациентов с COVID-19 выявили удлиненное ПВ [15]. Как и D-димер, повышенное ПВ также было связано с острым миокардиальным повреждением [5]. В некоторых крупномасштабных исследованиях было показано, что ПВ коррелирует с тяжестью заболевания, в частности, в ретроспективном исследовании у 296 пациентов, умерших от COVID-19 имелись более высокие значения ПВ, чем в группе выживших [25]. В крупном многоцентровом ретроспективном исследовании было показано, что ПВ  $> 16$  сек в значительной степени ассоциировалось с летальностью в стационаре (ОШ 4,62,  $p = 0,019$ ) [3], а в исследовании Tang N, et al. — ПВ было значительно увеличено у умерших ( $p < 0,001$ ) [24]. Tang N, et al. также продемонстрировали, что с момента поступления в стационар ПВ прогрессивно увеличивалось у умерших [24]. В ретроспективном многоцентровом когортном исследовании на 191 пациенте с COVID-19 ФР смерти были высокие уровни ПВ,  $\text{vcTnI}$ , КФК и D-димера [3].

#### **Тромбоциты**

Кровоизлияния, индуцированные снижением тромбоцитов в крови, часто наблюдаются у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [26], и у них заболевание протекает более злокачественно. В то же время разница в концентрации тромбоцитов между пациентами, поступившими в ОИТ и в терапевтические отделения, отсутствовала [15, 18]. Снижение количества тромбоцитов корригировало с госпиталь-

ной смертью и повреждением миокарда. В частности, Zhou F, et al. сообщили о гораздо более низком количестве тромбоцитов у умерших ( $p < 0,001$ ), при этом у 20% умерших количество тромбоцитов было  $< 100 \times 10^9 / \text{л}$  по сравнению с 1% — у выживших [3]. Также пациенты с повышенным  $\text{vTnI}$  при поступлении в стационар имели значительно более низкое количество тромбоцитов по сравнению с больными без повреждения миокарда ( $p < 0,001$ ).

#### **Фибриноген**

В исследовании на 183 пациента было показано, что уровень фибриногена при поступлении в стационар был значительно повышен у умерших пациентов ( $p < 0,001$ ) [24]. В то время, как уровни фибриногена не показывали значимую разницу при поступлении в стационар, при этом они были значительно ниже у выживших, чем у умерших [24]. Эти данные подтверждают роль аномальной коагуляции при ухудшении состояния пациентов с COVID-19, и факт того, что некоторые показатели коагуляции могут иметь прогностическое значение в отношении смертности от COVID-19.

#### **Перспективные биомаркеры**

##### **Растворимая изоформа — sST2**

Многочисленные исследования позволили установить зависимость между наличием сопутствующих ССЗ и тяжелым течением COVID-19. Наличие ХСН является независимым предиктором смертности. Биомаркер растворимая изоформа ST2 (sST2) стал одним из наиболее многообещающих биомаркеров в оценке развития и прогноза пациентов с ХСН. Его трансмембранная изоформа оказывает кардиопротекторное действие, в то время как sST2, обнаруживаемая в сыворотке крови, связана с фиброзом миокарда и неблагоприятным исходом у пациентов с ХСН [9]. sST2 является членом семейства рецепторов ИЛ-1 и, по-видимому, участвует не только в реакции сердечно-сосудистой системы на повреждение, но и процессе ремоделирования миокарда при ХСН и инфаркте миокарда [27]. Также недавние исследования предполагают потенциальную роль sST2 как маркера воспаления, в то время как другие исследования определяют его как потенциальный прогностический маркер у пациентов с COVID-19, в частности, Miftode RS, et al. предлагают использовать sST2 для прогнозирования неблагоприятных исходов у больных с COVID-19 [28].

##### **Ангиотензин II и аламандин**

Вирус SARS-CoV-2 использует рецептор АПФ2 для проникновения в клетки-мишени, которые находятся в эндотелии легких, сердца и других органов [29]. Ангиотензинпревращающий фермент конвертирует АТ-I в АТ-II, который, в свою очередь, активирует рецепторы АТ-II первого типа [30]. АТ-II обладает мощным вазоспастическим эффектом,

а также приводит к выбросу провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6, а также других прооксидантных эффекторов, имеющих значение в патогенезе COVID-19 [31]. Уровень АПФ2 также был значительно повышен у пациентов с птичьим гриппом и показал прогностическую способность в отношении летальности при этом заболевании [32]. Также определена сильная корреляция между концентрацией ИЛ-6 и степенью эндотелиальной дисфункции, опосредованной через АТ-II [33]. АПФ2 преобразует АТ-II в АТ-(1-7) и АТ-I — в АТ-(1-9). АТ-(1-7) и АТ-(1-9) вызывают соответствующие эффекты через рецепторы Mas и АТ2R, соответственно. АТ-(1-7) вызывает региональное и системное расширение сосудов, диурез и натрийурез. АТ-(1-9) увеличивает биодоступность оксида азота, стимулируя высвобождение брадикинина [34]. Активация этих путей опосредует противовоспалительные и антифибротические эффекты, приводящие к кардио-, респиро- и нефропротекции [35]. 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 [36]. Аламандин модулирует регуляцию периферического и центрального артериального давления и осуществляет ремоделирование сердечно-сосудистой системы [37]. Было показано, что уровни АТ-II в плазме были повышены у пациентов с COVID-19 по сравнению со здоровыми людьми [38]. Концентрация АТ-II у пациентов с COVID-19 коррелировала с тяжестью состояния и степенью поражения легких [38], что позволяет предположить, что АТ-II может быть медиатором заболевания, приводящим к вазоспазму и воспалительному и/или оксидативному повреждению органов. Предполагается, что АТ-II можно использовать в качестве биомаркера для стратификации риска пациентов, и при этом больные с более высоким содержанием АТ-II будут иметь повышенный риск тяжелого течения заболевания и смертности.

##### **Гомоцистеин**

С момента открытия гомоцистеина в 1932г он является предметом множества научных споров. Высокие уровни гомоцистеина в плазме крови значительно увеличивают частоту повреждения как мелких, так и крупных сосудов [39]. Его высокая концентрация связана с увеличением риска дегенеративных и атеросклеротических процессов в сосудах [40]. Некоторые наблюдения связывают гипергомоцистеинемию с ССЗ, СД, ХБП и жировым гепатозом [41]. 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 прогноза течения и исходов данного заболевания. По данным Yang Z,

et al. (2020), была продемонстрирована прогностическая ценность гомоцистеина при тяжелой пневмонии в первую неделю у пациентов с COVID-19 [42].

### Обсуждение

У пациентов с COVID-19 часто определяется повреждение сердца, гемодинамическая нестабильность и полиорганная недостаточность [43]. Биомаркеры острого повреждения миокарда имеют высокий потенциал при прогнозировании исходов заболевания у пациентов с COVID-19, при наличии повреждения миокарда и даже без него. До сих пор не определен “идеальный” биомаркер тяжести состояния больных с COVID-19 такой, например, как *vcTnI* при остром коронарном синдроме или креатинин при ХБП. Выделены иммуно-воспалительные и кардиальные биомаркеры повреждения. К кардиальным биомаркерам прежде всего относится *vcTnI/T*. В ретроспективных исследованиях и метаанализах было показано, что концентрации *vcTn*, NT-proBNP и КФК МВ были значительно выше у пациентов с тяжелыми формами COVID-19 [12, 13, 43]. Ввиду наличия достаточной доказательной базы данных, очевидно, что на сегодняшний день *vcTnI* является оптимальным биомаркером миокардиального повреждения по сравнению с КФК-МВ, миоглобином и NT-proBNP вследствие его высокой чувствительности при оценке динамики состояния и повреждения миокарда. В то же время NT-proBNP и КФК-МВ продемонстрировали определенную прогностическую ценность в отношении тяжелого течения заболевания и исходов COVID-19. Очевидно, что они связаны с повреждением миокарда, которое определяется по увеличению уровня *vcTnI/T*. Исследования продемонстрировали значительную разницу в уровнях *vcTnI* в сыворотке крови между выжившими и умершими от COVID-19 пациентами. Повышенные уровни *vcTnI/T* в сыворотке коррелируют со степенью тяжести больных и повышенной смертностью у пациентов с наличием и даже отсутствием сердечно-сосудистых ФР. Высокие уровни *vcTnI/T* в сыворотке крови при поступлении в качестве рутинной процедуры могут иметь значение для профилактики смертности у пациентов с тяжелым COVID-19.

Terpos E, et al. показали, что гиперкоагуляция часто встречается среди госпитализированных пациентов с COVID-19. Некоторые параметры коагуляции и гематологической панели, включая снижение числа тромбоцитов, демонстрируют отрицательную прогностическую значимость в отношении риска смерти [44].

Нарушения коагуляции, которые проявляются в виде роста параметров ПВ, фибриногена и D-димера, наряду с значительной 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 [3, 32]. Активация процессов свертывания крови достигает своего пика при ДВС-синдроме, который имеет место при критических состояниях 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 смертельном исходе, что указывает на общую активацию коагуляции и гиперфибринолиз. Продолжающаяся активация коагуляции на протяжении лечения в стационаре больных, о чём свидетельствует повышение уровня D-димера, ПВ и фибриногена, может помочь выявить отрицательную динамику пациентов, которым требуется более интенсивная терапия. D-димер продемонстрировал прогностическую ценность как при лечении в ОИТ, так и стратификации риска внутриспиральной смерти больных при поступлении в стационар. ПВ и тромбоциты также показали возможность прогнозирования летальности от COVID-19.

Помимо вышеуказанных биомаркеров, в настоящее время исследуются несколько биомаркеров, которые имеют определенное патофизиологическое обоснование и показали свою значимость при ССЗ. В частности, учитывая взаимодействие вируса SARS-CoV-2 с рецепторами АТ-II, концентрация данного маркера в сыворотке, а также аламантадина теоретически могут прогнозировать тяжесть течения болезни. Также известные сердечно-сосудистые биомаркеры — гомоцистеин и sST2, могут найти свою нишу при оценке тяжести и стратификации риска тяжести болезни и/или летальности.

Следует подчеркнуть необходимость проведения крупных многоцентровых исследований для оценки прогностической значимости биомаркеров. Возможно, комбинация вышеуказанных или других биомаркеров и мультимаркерная шкала могут иметь лучший предикторный эффект по аналогии с острым коронарным синдромом, ХСН и другими ССЗ.

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

## Литература/References

- Zagidullin NS, Gareeva DF, Ishmetov VS, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system in new coronavirus infection 2019. "Arterial'nayaGipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2020;26(3):240-7. (In Russ.) Загидуллин Н.Ш., Гареева Д.Ф., Ишметов В.Ш. и др. Ренин-ангиотензиновая система при новой коронавирусной инфекции COVID-2019. Артериальная гипертензия. 2020;26(3):240-7. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-3-240-247.
- Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395:565-74. doi:10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054-62. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
- Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury with Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):802-10. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950.
- Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):811-8. doi:10.1001/jamacardio.2020.1017.
- Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis*. 2020;94:91-5. doi:10.1016/j.ijid.2020.03.017.
- Gohar A, Chong JPC, Liew OW, et al. The prognostic value of highly sensitive cardiac troponin assays for adverse events in men and women with stable heart failure and a preserved vs. reduced ejection fraction. *Eur. J. Heart Fail*. 2017;19:1638-47. doi:10.1002/ejhf.911.
- Khamitova AF, Dozhdov SS, Zagidullin SZ, et al. Serum biomarkers in heart failure and cardiovascular mortality prediction. "Arterial'nayaGipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2018;24(1):101-7. (In Russ.) Хамитова А.Ф., Дождев С.С., Загидуллин Ш.З. и др. Значение сывороточных биомаркеров в прогнозировании развития сердечной недостаточности и смертности. Артериальная гипертензия. 2018;24(1):101-7. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-1-101-107.
- Zagidullin N, Motloch L, Gareeva D, et al. Combining Novel Biomarkers for Risk Stratification of Two-Year Cardiovascular Mortality in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Clin Med*. 2020;9(2):550. doi:10.3390/jcm9020550.
- Ciaccio M, Agnello L. Biochemical biomarkers alterations in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Diagnosis (Berl)*. 2020;7(4):365-72. doi:10.1515/dx-2020-0057.
- Yang C, Jin Z. An Acute Respiratory Infection Runs Into the Most Common Non-communicable Epidemic—COVID-19 and Cardiovascular Diseases. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):743-4. doi:10.1001/jamacardio.2020.0934.
- Santoso A, Pranata R, Wibowo A, et al. Cardiac injury is associated with mortality and critically ill pneumonia in COVID-19: a meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2021;44:352-7. doi:10.1016/j.ajem.2020.04.052.
- Boytsov SA, Pogosova NV, Paleev FN, et al. Clinical Characteristics and Factors Associated with Poor Outcomes in Hospitalized Patients with Novel Coronavirus Infection COVID-19. *Kardiologiya*. 2021;61(2):4-14. (In Russ.) Бойцов С.А., Погосова Н.В., Палеев Ф.Н. и др. Клиническая картина и факторы, ассоциированные с неблагоприятными исходами у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Кардиология. 2021;61(2):4-14. doi:10.18087/cardio.2021.2.n1532.
- Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019, (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020;63(3):390-1. doi:10.1016/j.pcad.2020.03.001.
- Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9. doi:10.1001/jama.2020.1585.
- Dawson D, Dominic P, Sheth A, Modi M. Prognostic value of Cardiac Biomarkers in COVID-19 Infection: A Meta-analysis. *Res Sq [Preprint]*. 2020;rs.3.rs-34729. doi:10.21203/rs.3.rs-34729/v1. Update in: *Sci Rep*. 2021;11(1):4930.
- Wan S, Xiang Y, Fang W, et al. Clinical Features and Treatment of COVID-19 Patients in Northeast Chongqing. *J Med Virol*. 2020;92(7):797-806. doi:10.1002/jmv.25783.
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Qin JJ, Cheng X, Zhou F, et al. Redefining Cardiac Biomarkers in Predicting Mortality of Inpatients With COVID-19. *Hypertension*. 2020;76(4):1104-12. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15528.
- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417-8. doi:10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
- Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, et al. COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure. *Thromb Haemost*. 2020;120(6):998-1000. doi:10.1055/s-0040-1710018.
- Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit. A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1738-42. doi:10.1111/jth.14850.
- Zátroch I, Smudla A, Babik B, et al. Procoagulation, hypercoagulation and fibrinolytic "shut down" detected with ClotPro viscoelastic tests in COVID-19 patients. [In Hu.]. *ORV Hetil*. 2020;161(22):899-907. doi:10.1556/650.2020.31870.
- Tang N, Li D, Wang X, et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost*. 2020;18:844-7. doi:10.1111/jth.14768.
- Wang K, Zuo P, Liu Y, et al. Clinical and laboratory predictors of in-hospital mortality in patients with COVID-19: a cohort study in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020;71(16):2079-88. doi:10.1093/cid/ciaa538.
- Qin L, Li X, Shi J, et al. Gendered effects on inflammation reaction and outcome of COVID-19 patients in Wuhan. *J Med Virol*. 2020;92(11):2684-92. doi:10.1002/jmv.26137.
- Cicccone MM, Cortese F, Gesualdo M, et al. A novel cardiac bio-marker: ST2: A review. *Molecules*. 2013;18:15314-28. doi:10.3390/molecules181215314.
- Miftode RS, Petriş AO, Onofrei AV, et al. 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. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(2):175. doi:10.3390/diagnostics11020175.
- Junyi G, Zheng H, Li L, et al. 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. *J. Am. Heart Assoc*. 2020;9:e016219. doi:10.1161/JAHA.120.016219.
- Bavishi C, Maddox TM, Messeri FH. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection and Renin Angiotensin System Blockers. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):745-7. doi:10.1001/jamacardio.2020.1282.
- Wen H. Oxidative stress-mediated effects of angiotensin II in the cardiovascular system. *World J. Hypertens*. 2012;2:34-44. doi:10.5494/wjh.v2.i4.34.
- Zou Z, Yan Y, Shu Y, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from lethal avian influenza A H5N1 infections. *Nat Commun*. 2014;5:3594. doi:10.1038/ncomms4594.
- Gomolak JR, Didion SP. Angiotensin II-induced endothelial dysfunction is temporally linked with increases in interleukin-6 and vascular macrophage accumulation. *Front Physiol*. 2014;5:396. doi:10.3389/fphys.2014.00396.
- Mendoza-Torres E, Oyarzun A, Mondaca-Ruff D, et al. ACE2 and vasoactive peptides: novel players in cardiovascular renal remodeling and hypertension. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2015;9(4):217-37. doi:10.1177/1753944715597623.
- Arendse LB, Danser AHJ, Poglitsch M, et al. Novel therapeutic approaches targeting the renin — angiotensin system and associated peptides in hypertension and heart failure. *Pharmacol Rev*. 2019;71(4):539-70. doi:10.1124/pr.118.017129.
- Qaradakhli T, Apostolopoulos V, Zulli A. Angiotensin (1-7) and almandine: similarities and differences. *Pharmacol Res*. 2016;111:820-6. doi:10.1016/j.phrs.2016.07.025.
- Hrenak J, Paulis L, Simko F. Angiotensin A/almandine/MrgD axis: another clue to understanding cardiovascular pathophysiology. *Int J Mol Sci*. 2016;17. doi:10.3390/ijms17071098.
- Liu Y, Yang Y, Zhang C, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci. China Life Sci*. 2020;63:364-74. doi:10.1007/s11427-020-1643-8.
- Balint B, Jechumba VK, Gueant JL, et al. Mechanisms of homocysteine-induced damage to the endothelial, medial and adventitial layers of the arterial wall. *Biochimie*. 2020;173:100-6. doi:10.1016/j.biochi.2020.02.012.
- Graham IM, Daly LE, Refsum HM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA*. 1997;277(22):1775-81. doi:10.1001/jama.1997.03540460039030.
- Guo H, Chi J, Xing Y, et al. Influence of folic acid on plasma homocysteine levels & arterial endothelial function in patients with unstable angina. *Indian J Med Res*. 2009;129:279-84.
- Yang Z, Shi J, He Z, et al. Predictors for imaging progression on chest CT from coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. *Aging*. 2020;12:6037-48. doi:10.18632/aging.102999.
- Inciardi RM, Adamo M, Lupi L, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy. *Eur Heart J*. 2020;41(19):1821-9. doi:10.1093/eurheartj/ehaa388.
- Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol*. 2020;95(7):834-47. doi:10.1002/ajh.25829.