

Обзор / Review

УДК [616.98:578.834.1]-06:616.12-037

<https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.13.3.14-23>

Прогностические маркеры поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов с COVID-19: обзор литературы

Т.В. Канаева✉, **Н.А. Кароли**

*ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Большая Садовая, д. 137, г. Саратов, 410000, Россия*

Аннотация

Поиск причин неблагоприятных исходов новой коронавирусной инфекции (COVID-19) ведется с начала пандемии. Установлено, что они ассоциированы с поражением вирусом не только дыхательной, но и сердечно-сосудистой системы. В большом количестве исследований показано, что наличие сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний утяжеляет течение COVID-19. Однако у ряда пациентов, не имевших сердечно-сосудистых заболеваний до COVID-19, таковые выявляются во время госпитализации или после выписки из стационара. Данный обзор посвящен оценке влияния сывороточных биомаркеров поражения сердечно-сосудистой системы, определяемых во время COVID-19, на риск развития неблагоприятных исходов в ближайшем и отдаленном периодах наблюдения. Среди таких маркеров рассматриваются: тропонины, N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида, MB фракция креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназа, миоглобин, стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2, пентраксин 3, ангиотензин II, а также D-димер и гомоцистеин. Для некоторых из этих маркеров установлены пороговые значения, которые позволяют прогнозировать риск неблагоприятного исхода. Вместе с тем в большинстве прогностических моделей эти маркеры рассматриваются в ассоциации с показателями цитокинового шторма и другими факторами риска.

Ключевые слова: высокочувствительный тропонин; N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида; креатинфосфокиназа; стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2; пентраксин 3; D-димер; ангиотензин II

Рубрики MeSH:

COVID-19 – ОСЛОЖНЕНИЯ

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ БОЛЕЗНИ – ДИАГНОСТИКА

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ БОЛЕЗНИ – ЭТИОЛОГИЯ

БИОМАРКЕРЫ – АНАЛИЗ

ПРОГНОЗ

Для цитирования: Канаева Т.В., Кароли Н.А. Прогностические маркеры поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов с COVID-19: обзор литературы. Сеченовский вестник. 2022; 13(3): 14–23. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.13.3.14-23>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Канаева Татьяна Владимировна, аспирант кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России

Адрес: ул. Большая Садовая, д. 137, г. Саратов, 410000, Россия

Тел.: +7 (908) 542-42-94

E-mail: tatyanakanaeva7795@gmail.com

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

Поступила: 12.08.2022

Принята: 19.09.2022

Дата публикации: 28.10.2022

Prognostic biomarkers for cardiovascular injury in patients with COVID-19: a review

Tatyana V. Kanaeva✉, Nina A. Karoli

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky
137, Bolshaya Sadovaya str., Saratov, 410000, Russia

Abstract

Investigations into the causes of adverse outcomes of the novel coronavirus infection (COVID-19) have been ongoing since the beginning of the pandemic. There is evidence that coronavirus-induced cardiovascular injury is as important to a risk of adverse outcome as respiratory injury. Many studies have shown that concomitant cardiovascular disease aggravates the course of COVID-19. However, in some patients who did not have cardiovascular diseases before COVID-19, they are detected during hospitalization or after discharge from the hospital. The review examines data on the effect of serum biomarkers of cardiovascular disease determined during COVID-19 on the risk of adverse outcomes in the near and long-term follow-up periods. Among such biomarkers are considered: troponins, N-terminal pro B-type natriuretic peptide, creatine phosphokinase-MB, lactate dehydrogenase, myoglobin, growth stimulation expressed gene 2, pentraxin 3, angiotensin II, as well as D-dimer and homocysteine. Threshold values have been set for some of these biomarkers, which allow predicting the risk of an unfavorable outcome. At the same time, in most prognostic models, these markers are considered in association with cytokine storm indicators and other risk factors.

Keywords: high sensitivity troponin; N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP); creatine phosphokinase; growth stimulation expressed gene 2 (ST2); pentraxin 3 (PTX3); D-dimer; angiotensin II

MeSH terms:

COVID-19 – COMPLICATIONS
CARDIOVASCULAR DISEASES – DIAGNOSIS
CARDIOVASCULAR DISEASES – ETIOLOGY
BIOMARKERS – ANALYSIS
PROGNOSIS

For citation: Kanaeva T.V., Karoli N.A. Prognostic biomarkers for cardiovascular injury in patients with COVID-19: a review. Sechenov Medical Journal. 2022; 13(3): 14–23. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.13.3.14-23>

CONTACT INFORMATION:

Tatyana V. Kanaeva, postgraduate student, Hospital Therapy Department, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky
Address: 137, Bolshaya Sadovaya str., Saratov, 410000, Russia
Tel.: +7 (908) 542-42-94
E-mail: tatyanakanaeva7795@gmail.com

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Financial support. The study was not sponsored.

Received: 12.08.2022

Accepted: 19.09.2022

Date of publication: 28.10.2022

Список сокращений:

ACE2 – angiotensin-converting enzyme 2, ангиотензин-превращающий фермент 2
AT II – angiotensin II, ангиотензин II
COVID-19 – COrona Vlrus Disease 2019, коронавирусное заболевание 2019 года
hs-Tn – high sensitivity troponin, высокочувствительный тропонин
IL – interleukin, интерлейкин
NT-proBNP – N-terminal pro B-type natriuretic peptide, N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретиче-

ского пептида
PTX3 – pentraxin 3, пентраксин 3
SARS-CoV-2 – Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus 2, коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2
ST2 – growth stimulation expressed gene 2, стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2
КФК-MB – MB фракция креатинфосфокиназы
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
ССС – сердечно-сосудистая система

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
СРБ – С-реактивный белок

ОШ – отношение шансов
ДИ – доверительный интервал

| КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ | HIGHLIGHTS |
|--|---|
| Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания утяжеляют течение COVID-19. | Concomitant cardiovascular diseases aggravate the course of COVID-19. |
| У пациентов без анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний во время COVID-19 (при тяжелом течении) могут быть впервые обнаружены признаки поражения сердечно-сосудистой системы. | Patients without history of cardiovascular disease, during COVID-19 (in severe course of disease), may present the signs of cardiovascular injury for the first time. |
| COVID-19 можно рассматривать в качестве фактора риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий не только в острый период заболевания, но и после выписки пациента из стационара. | COVID-19 can be considered as a risk factor for the development of adverse cardiovascular events not only during the acute period of the disease, but also after the patient is discharged from the hospital. |
| Определение маркеров поражения сердечно-сосудистой системы на этапе поступления в стационар помогает прогнозировать риски развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с COVID-19. | Measuring biomarkers of cardiovascular injury at hospital admission helps predict the risks of cardiovascular events in patients with COVID-19. |
| Пороговые значения для биомаркеров поражения сердечно-сосудистой системы могут быть ниже нижних референсных границ. | Threshold values for biomarkers of cardiovascular injury may be below the reference range. |
| Многофакторные прогностические модели с ключевыми маркерами поражения миокарда помогают на ранних стадиях COVID-19 определять пациентов с высоким риском неблагоприятных исходов. | Multivariate predictive models, that include markers of myocardial injury help identify patients at high risk of poor outcomes in the early stages of COVID-19. |

В конце декабря 2019 года в Китайской Народной Республике была зарегистрирована вспышка новой коронавирусной инфекции с эпицентром в городе Ухань. Впоследствии в качестве возбудителя заболевания идентифицирован новый представитель семейства *Coronaviridae*, официально названный «коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2» (Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus 2, SARS-CoV-2) [1]. Всемирная организация здравоохранения 11 февраля 2020 г. присвоила номенклатурное название инфекционному заболеванию, вызванному новым штаммом коронавируса – COVID-19 (COrona VIRus Disease 2019)¹. И на сегодня пандемия COVID-19 распространилась во всех без исключения странах мира. На конец августа 2022 года число подтвержденных случаев заражения составляет более 247 миллионов, из которых зафиксировано более 2 миллионов летальных исходов².

SARS-CoV-2 попадает в организм воздушно-капельным путем, затем связывается с эпителиальными клетками в полости носа и начинает реплицироваться. Рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) является основным рецептором, с которым преимущественно связывается как SARS-CoV-2, так и SARS-CoV [2, 3]. ACE2 экспрессируется на поверхности клеток дыхательных путей, легких (альвеолярных эпителиальных

клетках I и II типов), пищевода, кишечника, сердца, головного мозга, гипоталамуса, гипофиза, мочевого пузыря, надпочечников и других тканей.

Развитие острой симптоматики при COVID-19 заключается в массивном повреждении альвеолоцитов преимущественно 2-го типа и эндотелиоцитов, формировании гиперответа со стороны иммунной системы (цитокиновый шторм), диффузном повреждении миокарда, распространенном тромбозе сосудов микроциркуляторного русла, присоединении полиорганной недостаточности [4–6]. Известно, что рецепторы ACE2 в значительном количестве экспрессируются в миокарде, в результате связывания с ними SARS-CoV-2 может повреждаться мышца сердца и, как следствие, повышаться сывороточные биомаркеры поражения сердечно-сосудистой системы (ССС) [1].

Обзор ученых из Китая Z. Wu. и J. M. McGoogan [7], включающий 72 314 пациентов, выявил несколько важных эпидемиологических и клинических особенностей COVID-19: очень широкий клинический спектр – от отсутствия явных симптомов или легкой клинической формы поражения верхних дыхательных путей у 81% пациентов до тяжелой формы с обширной пневмонией у 14% пациентов или критических состояний, таких как острый респираторный дистресс-синдром, сепсис, септический шок и синдром полиорганной дисфункции, у 5% пациентов.

¹ Всемирная организация здравоохранения. Выступление Генерального директора ВОЗ на пресс-брифинге по коронавирусной инфекции 2019-nCoV, 11 февраля 2020 г. <https://www.who.int/ru/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> (дата обращения: 25.08.2022).

² World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Weekly Epidemiological Update and Weekly Operational Update. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports> (дата обращения: 25.08.2022).

Для диагностики COVID-19 проводится сбор жалоб, данных эпидемиологического анамнеза, клиническое обследование, включающее ряд лабораторных и инструментальных методов исследования. Жалобы при COVID-19 являются неспецифичными и могут быть связаны как с действием вируса на организм, так и с обострением имеющихся хронических заболеваний. Эпидемиологический анамнез включает наличие зарубежных поездок, а также наличие контактов за последние 14 дней с лицами, подозрительными на инфицирование SARS-CoV-2, или лицами с лабораторно подтвержденным COVID-19. Лабораторная диагностика COVID-19 основана на качественном выявлении рибонуклеиновой кислоты SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции. Основным биоматериалом для лабораторного исследования является материал, полученный при заборе мазка из носоглотки и/или ротоглотки³.

Некоторые клинические данные (лабораторные, электрокардиографические и рентгенологические) за время пандемии использовались для стратификации риска госпитальной смертности, однако долгосрочные прогностические маркеры неблагоприятных исходов COVID-19 изучены недостаточно. Смертность от COVID-19 выше среди пожилых людей, что, вероятно, отражает наличие сопутствующих заболеваний и их обострение на фоне вирусной инфекции, ослабление иммунной системы, что способствует более быстрому прогрессированию COVID-19 [8, 9].

Известно, что COVID-19 оказывает значительное влияние на ССС не только в момент острого заболевания, но и в отдаленном периоде, включая поражение сердца (острый коронарный синдром, миокардит, нарушение ритма), крупных сосудов (тромбоэмболические осложнения и тромбозы, инфаркт головного мозга, развитие кровотечения и другие). Среди пациентов с тяжелой формой COVID-19 сердечно-сосудистые осложнения являются наиболее неблагоприятными и чаще других приводят к летальному исходу [10–13]. Учитывая наличие связи между тяжестью течения COVID-19 и повреждением миокарда, новые биомаркеры поражения ССС могут иметь прогностическую ценность [13, 14].

Цель обзора: поиск перспективных прогностических маркеров поражения ССС для стратификации риска неблагоприятных исходов при разных вариантах течения COVID-19. Поиск источников проводился в базах PubMed®, Scopus®, EBSCOhost, Medline, NCBI, eLIBRARY.RU. Глубина поиска составила 4 года: с 2019 по 2022 г. В обзор литературы были включены отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях, проведенных на больших популяциях; метаанализы и систематические обзоры; статьи на английском, русском языках.

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ, ЛЕЖАЩИЕ В ОСНОВЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА

В 2020 г. L. Мао и соавт. [15] опубликовали результаты ретроспективного исследования с участием 214 пациентов, в котором отмечено, что более тяжелое течение COVID-19 наблюдалось в группе пациентов со средним возрастом 58 лет против группы со средним возрастом 49 лет. Уровень тромбоцитов и лимфоцитов в крови, а также уровень D-димера и госпитальная летальность были выше в группе пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [15].

Хотя точный патофизиологический механизм, лежащий в основе COVID-19 ассоциированного повреждения миокарда до конца не изучен, анализ опубликованных данных показал, что при аутопсии пациентов, умерших от подтвержденного COVID-19 с острым респираторным дистресс-синдромом, в 35% случаев геном SARS-CoV-2 обнаружен в кардиомиоцитах [16]. Это повышает вероятность прямого повреждающего действия вируса на кардиомиоциты. В ряде исследований показано, что уровни высокочувствительного тропонина T и I (high sensitivity troponin, hs-TnT, hs-TnI), N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (N-terminal pro B-type natriuretic peptide, NT-proBNP) и MB фракции креатинфосфокиназы (КФК-MB) в плазме крови коррелировали с концентрацией высокочувствительного C-реактивного белка (СРБ), ферритина, интерлейкина (interleukin, IL) -1 и IL-6, что указывает на тесную связь повреждения миокарда с развитием гипервоспалительной реакции, лежащей в основе прогрессирования COVID-19 [17–19].

Вирусные частицы проникают через слизистую оболочку дыхательных путей и одновременно связываются с рецепторами ACE2 на клетках других органов, в том числе сердца и сосудов, запуская в них серию иммунных реакций и цитокиновый шторм. С. Huang и соавт. [16] установили, что у пациентов с COVID-19 повышена активность макрофагов, Т-хелперов 1-го и 2-го типов с высвобождением большого количества провоспалительных цитокинов, приводящая к цитокиновому шторму, который способствует повреждению миокарда. Высвобождение провоспалительных цитокинов также может вызвать снижение коронарного кровотока, уменьшение поступления кислорода к кардиомиоцитам, кислородное голодание последних, дестабилизацию атеросклеротических бляшек и микротромбообразование [17–19]. Таким образом, в поражение ССС при COVID-19 главным образом вовлекается миокард и эндотелий.

³ Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 16 от 18.08.2022. https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/193/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V16.pdf (дата обращения: 25.08.2022).

МАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА

Высокочувствительный тропонин I

Hs-TnI и hs-TnT являются наиболее специфичными и высокочувствительными маркерами некроза сердечной мышцы [20]. В исследовании G. Lipri и соавт. [21] установлено, что более высокие значения hs-TnI при поступлении в стационар имели пациенты с тяжелыми и крайне тяжелыми формами COVID-19, которым в последующем потребовался перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии. Повышение уровня hs-TnI и hs-TnT у пациентов с COVID-19 свидетельствует об остром повреждении миокарда и ассоциировано с более тяжелым течением и неблагоприятным исходом. В группе пациентов с высокими значениями тропонинов в 4 раза повышается риск смерти в течение года после перенесенного заболевания по сравнению с группой пациентов с нормальными значениями тропонинов [21, 22].

C. Huang и соавт. [16] установили, что у 12% пациентов с COVID-19 острое повреждение миокарда сопровождалось повышенным уровнем hs-TnI. По данным D. Wang и соавт. [23], среди 138 госпитализированных пациентов с COVID-19 с исходно повышенными hs-TnI у 16,7% впервые возникли аритмии и у 7,2% – острое повреждение миокарда во время госпитализации.

По данным анализа выживаемости в течение одного года после выписки из стационара в исследовании L.J. Motloch и соавт. [24], летальный исход зарегистрирован у 11 (4,1%) из 269 наблюдаемых пациентов. Умершие пациенты были значительно старше: 73 года против 59 лет среди выживших и чаще страдали артериальной гипертензией, но не имели различий в клинической картине COVID-19. Наиболее точным предиктором летального исхода был повышенный уровень hs-TnI на дату госпитализации по поводу COVID-19 [24].

Высокочувствительный тропонин T

В проспективном исследовании T. Guo и соавт. [10] среди 187 пациентов с COVID-19 у 52 (27,8%) было обнаружено повреждение миокарда, о чем свидетельствовало повышение уровня hs-TnT. Госпитальная летальность была почти в 7 раз выше в группе пациентов с увеличенными значениями hs-TnT по сравнению с больными с нормальными значениями: 31 (59,6%) против 12 (8,9%).

В исследовании T. Guo и соавт. [10] концентрации СРБ, прокальцитонина, α -глобулина, IL-1 были значительно выше у пациентов с увеличенным уровнем hs-TnT. Во время госпитализации у пациентов с повышенным уровнем hs-TnT по сравнению с пациентами с нормальным уровнем этого маркера статистически значимо чаще ($p < 0,001$) развивались такие осложнения, как острый респираторный дистресс-синдром: 30 (57,7%) против 16 (11,9%),

злокачественные аритмии (желудочковая тахикардия / фибрилляция желудочков): 9 (17,3%) против 2 (1,5%), острая коагулопатия: 25 (65,8%) против 17 (20%) и острое повреждение почек: 14 (36,8%) против 4 (4,7%). Пациенты с повышенным уровнем hs-TnT также чаще нуждались в искусственной вентиляции легких. Примечательно, что указание на использование ингибиторов АПФ / блокаторов рецепторов ангиотензина в анамнезе было чаще у пациентов с повышенным уровнем hs-TnT: 11 (21,1%) против 8 (5,9%), $p = 0,002$, отражая более высокую частоту ССЗ. Показатель смертности пациентов с повышенным уровнем hs-TnT превышал аналогичный показатель в группе с нормальным уровнем hs-TnT более чем в 6 раз: 31 (59,6%) против 12 (8,9%), $p < 0,001$ [10].

N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида

NT-proBNP вырабатывается в левом желудочке сердца в ответ на растяжение стенок и задержку жидкости и приводит к усилению экскреции натрия и воды из организма. Измерение уровня NT-proBNP в основном используется в кардиологической практике для диагностики острой и хронической сердечной недостаточности [25].

Кроме заболеваний ССС доказано, что данный биомаркер повышается у пациентов с тяжелым течением COVID-19. Так, в исследовании T. Guo и соавт. [10] повышение концентрации NT-proBNP у пациентов с COVID-19 без анамнеза ССЗ прямо коррелировало с высокими значениями hs-TnT. В этом же исследовании более высокие концентрации NT-proBNP и hs-TnT были ассоциированы с увеличением частоты возникновения опасных аритмий за время госпитализации и увеличением вероятности госпитальной смертности у пациентов с COVID-19 [10].

В работе J. Caro-Codón и соавт. [26] у 192 (40,9%) из 396 пациентов с COVID-19 без сопутствующей сердечной недостаточности выявлен повышенный уровень NT-proBNP. У этих пациентов за время госпитализации чаще развивались кровотечения, аритмии и декомпенсация сопутствующих заболеваний [26].

L. Gao и соавт. [27] предложено пороговое значение NT-proBNP – 88,64 пг/мл для прогнозирования внутрибольничной летальности, чувствительность и специфичность для этого значения составили 100 и 66,67% соответственно.

В работе L. Wang и соавт. [28] показано, что уровень NT-proBNP в плазме крови пациентов с COVID-19 был в значительной степени ассоциирован с тяжестью поражения легких. У пациентов с NT-proBNP ≥ 300 пг/мл отмечалось более тяжелое течение заболевания и выявлена потенциально более высокая летальность, чем у пациентов с уровнем NT-proBNP < 300 пг/мл: 8,7 и 0% соответственно.

Креатинфосфокиназа, лактатдегидрогеназа, трансаминазы, миоглобин

В систематический обзор A. Izsovic и соавт. [29], посвященный изучению больничной и внебольничной летальности пациентов с COVID-19, включено 207 исследований. Среди изученных параметров с риском летального исхода статистически значимо ($p < 0,05$) были ассоциированы повышенные уровни: СРБ – отношение шансов (ОШ) 6,6; 95% доверительный интервал (ДИ) 3,36–12,99, D-димера – ОШ 4,81; 95% ДИ 3,15–7,34, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) – ОШ 4,09; 95% ДИ 1,18–14,17, аспарагиновой трансаминазы – ОШ 3,5; 95% ДИ 1,59–7,71, тропонинов – ОШ 10,89; 95% ДИ 5,39–22,04, NT-proBNP – ОШ 3,27; 95% ДИ 1,24–8,63 [29].

T. Guo и соавт. [10] обнаружили, что у пациентов с сердечно-сосудистыми осложнениями после перенесенного COVID-19 определялись более высокий уровень КФК-МВ, миоглобина и NT-proBNP.

В исследовании J. Mo и соавт. [30] высокие концентрации КФК-МВ, ЛДГ, аспарагиновой и аланиновой трансаминаз, СРБ наблюдались у пациентов с более тяжелым течением COVID-19. Однако в регрессионном анализе установлено, что из всех этих показателей только повышенный уровень КФК входил в число независимых факторов риска, влиявших на тяжесть течения COVID-19 [30].

В крупном метаанализе A. Sheth и соавт. [31], изучавшем прогностическую значимость маркеров острого повреждения миокарда для развития критических состояний, указывается, что концентрация тропонинов и D-димера была существенно выше у умерших пациентов от COVID-19, пациентов с развившимися критическими состояниями, по сравнению с выжившими пациентами. Анализ девяти исследований с участием 1267 пациентов показал, что у пациентов, которые умерли или находились в критическом состоянии, уровень ЛДГ был значительно выше по сравнению с пациентами, которые выжили или не находились в критическом состоянии [31].

J.J. Qin и соавт. [32] в ретроспективном мультицентровом исследовании оценивали 28-дневную летальность среди 3219 пациентов с COVID-19. В регрессионной модели Кокса после поправки на возраст, пол и сопутствующие заболевания риск летального исхода увеличивался при повышении концентрации биомаркеров повреждения сердца. Скорректированное отношение риска (adjusted hazard ratio) для КФК-МВ составило 4,86 (95% ДИ 3,33–7,09; $p < 0,001$), для миоглобина 4,50 (95% ДИ 3,18–6,36; $p < 0,001$), для NT-proBNP 5,11 (95% ДИ 3,50–7,47; $p < 0,001$) и hs-TnI 7,12 (95% ДИ 4,60–11,03; $p < 0,001$). Установленные пороговые значения каждого сердечного биомаркера для прогнозирования риска летального исхода оказались примерно на 50% ниже, чем стандартные пороговые значения референс-лабораторий. Поэтому для прогнозирования риска

летального исхода от COVID-19 авторы исследования предлагают устанавливать более низкие нижние границы для каждого сердечного биомаркера. Кроме того, в исследовании показано, что концентрация маркеров повреждения миокарда повышается уже на ранних стадиях заболевания, совместно с повышением уровня СРБ, но предшествует повышению уровня IL-6 [32].

Стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2

Стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2 (growth stimulation expressed gene 2, ST2), является частью суперсемейства рецепторов IL-1 (известен как IL1RL1-1), представлен в нескольких изоформах, в частности мембран-связанной форме рецептора (membrane-bound receptor ST2, ST2L или IL1RL1-b), опосредующей кардиопротекторные эффекты посредством продукции и связывания лиганда IL-33, и растворимой форме ST2 (soluble ST2, sST2, или IL1RL1-a), выступающей как рецептор для IL-33, тем самым подавляя его кардиопротективные эффекты. sST2 входит в состав семейства рецепторов IL-1, которой в последнее время придается большое значение для диагностики ССЗ на ранних стадиях [33]. Повышение sST2 может наблюдаться при ряде патологических состояний, включая хроническую сердечную недостаточность с ремоделированием камер сердца, инфаркт миокарда, атеросклероз, сепсис [25, 33].

В исследовании Z. Zeng и соавт. [34] определен высокий уровень sST2 у пациентов с COVID-19, коррелирующий с уровнем СРБ, маркером активности COVID-19. M. Sánchez-Martel и соавт. сообщили [35] о концентрации sST2 более 58,9 нг/мл как риске перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии или смерти, подчеркивая важный прогностический потенциал sST2.

Повышенный уровень sST2 на дату госпитализации по поводу COVID-19 предсказывал летальный исход в течение года после выписки [24].

Пентраксин 3

Пентраксин 3 (pentraxin 3, PTX3) входит в состав суперсемейства циклических мультимерных пентраксинов, участвующих в обеспечении механизмов гуморального иммунитета. PTX3 относится к группе длинных пентраксинов и отличается от классических коротких пентраксинов, к которым относится СРБ, наличием в белковой цепочке длинного N-концевого домена. В экспериментальных условиях доказано, что провоспалительные цитокины продуцируют PTX3.

В последние годы активно изучается прогностическая роль PTX3 в развитии сердечной недостаточности. Концентрация PTX3 в плазме крови здоровых людей ничтожно мала и составляет менее 2 нг/мл, при этом отмечено увеличение содержания PTX3 у возрастных пациентов женского пола.

В исследовании E. Brunetta и соавт. [36] повышенная концентрация РТХЗ среди госпитализированных пациентов с COVID-19 отмечалась при развитии септического шока и в многофакторном анализе являлась независимым предиктором 28-дневной летальности.

У пациентов, умерших от COVID-19 в исследовании A. Protti и соавт. [37], уровень циркулирующего РТХЗ был выше, чем у выживших: 30 (19–64) и 18 (11–36) нг/мл соответственно ($p = 0,03$).

Исследование R. Assandri и соавт. [38] показало, что концентрация РТХЗ выше у пациентов с COVID-19, находившихся в отделении интенсивной терапии, по сравнению с пациентами терапевтических отделений.

Еще в двух исследованиях M. Tong и соавт. [39] и A.B. Genç и соавт. [40] показано, что у пациентов с COVID-19 повышенная концентрация РТХЗ в сыворотке крови ассоциирована с более тяжелым течением заболевания, длительным пребыванием в стационаре, высокими концентрациями тропонинов, D-димера и тромботическими осложнениями, развившимися в стационаре.

D-димер

D-димер является продуктом распада фибриногена, состоящим из двух ковалентно связанных D-доменов фибрина, отражающих гиперкоагуляцию и усиление вторичной фибринолитической активности в экспериментальных условиях. Эндотелиальная дисфункция, вызванная SARS-CoV-2, приводит к избыточной продукции D-димера, который запускает процессы микротромбообразования, диссеминированной внутрисосудистой коагулопатии и гемодинамических изменений у пациентов с COVID-19 [41].

В метаанализе M.E. Düz и соавт. [42] указывается, что медиана концентрации D-димера была значительно выше у пациентов с тяжелой формой COVID-19 и составила 2,32 мкг/мл.

В крупном ретроспективном когортном исследовании H.H. Yu и соавт. [43], включавшем 1561 пациента с COVID-19, выявлена прямая связь между повышенным уровнем D-димера и тяжестью течения заболевания: вероятность тяжелого COVID-19 была ассоциирована с уровнем D-димера более 0,5 мкг/мл на момент госпитализации.

В систематическом обзоре M. Rostami и соавт. [44], включившем 71 оригинальное исследование и в общей сложности 2118 пациентов, 597 пациентов с повышенным значением D-димера умерли в течение года с момента наблюдения: медиана D-димера в этой группе составила 3,78 и 0,79 мкг/мл в группе выживших. Превышение уровня D-димера и фибриногена в 3–4 раза относительно верхней границы нормы было связано с плохим прогнозом и риском смерти от тромбоэмболических осложнений.

Концентрации D-димера коррелирует с концентрацией hs-TnI – биомаркера острого повреждения

миокарда и с повышенным риском смерти у пациентов в критическом состоянии [10].

Уже в одном из первых исследований, проведенных в г. Ухань, J.J. Zhang и соавт. [45] установили, что у пациентов с тяжелым COVID-19 отмечается более высокий уровень D-димера по сравнению с пациентами с более легким течением заболевания: 0,4 (0,2–2,4) и 0,2 (0,1–0,3) мкг/мл соответственно; $p < 0,001$. В другом исследовании H.H. Yu и соавт. [43] обнаружена сходная тенденция: концентрация D-димера составила 1,8 (0,9–4,6) мкг/мл в группе тяжелого течения и 0,5 (0,3–1,1) мкг/мл – более легкого течения; $p < 0,001$.

При исследовании показателей гемостаза у пациентов, поступивших в отделения интенсивной терапии, отмечалось значительное увеличение уровня D-димера. Гиперкоагуляция сопровождалась повышением концентрации фактора VIII свертывания крови, фактора Виллебранда и фибриногена [46].

F. Zhou и соавт. [47] при изучении факторов риска госпитальной летальности при помощи многофакторного регрессионного анализа пришли к выводу о том, что значение D-димера более 1 мкг/мл при поступлении является одним из факторов риска высокой внутрибольничной смертности у пациентов с COVID-19: ОШ 18,42; 95% ДИ 2,64–128,55; $p = 0,0033$.

В ретроспективном анализе наличия связи между параметрами коагуляции и внутрибольничной летальностью при 14-дневном наблюдении среди 183 пациентов с подтвержденным COVID-19 N. Tang и соавт. [48] показали, что уровень D-димера при поступлении был более высоким у умерших пациентов по сравнению с выжившими: 2,12 (0,77–5,27) и 0,61 (0,35–1,29) мкг/мл соответственно ($p < 0,001$).

S. Cui и соавт. [49] в своей работе пришли к выводу: у пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии с тяжелой формой COVID-19, частота венозной тромбоэмболии составила 25% и была обусловлена гиперкоагуляцией, о чем свидетельствовал более высокий уровень D-димера по сравнению с пациентами без венозной тромбоэмболии (5,2 и 0,8 мкг/мл, $p < 0,001$). Авторами был предложен уровень D-димера, равный 1,5 мкг/мл, в качестве порогового значения для прогнозирования развития венозной тромбоэмболии, для этого уровня чувствительность составила 85%, специфичность 88,5% и прогностическая ценность отрицательного результата 94,7% [49].

Ангиотензин II

Ангиотензин II (angiotensin II, AT II) образуется в результате гидролиза и отщепления C-концевого дипептида от AT I при участии ACE в эндотелии сосудов легких. SARS-CoV-2 связывается с рецепторами ACE-2, ответственного за расщепление AT II до AT 1–7, а AT I до AT 1–9. AT 1–7 оказывают местное и системное сосудорасширяющее и противовоспалительное действие, усиливают диурез

и натрийурез. АТ 1–9 усиливают выработку брадикинина и оксида азота, снижают риск развития фиброза. Вирус-опосредованное снижение уровня ACE2 может увеличить концентрацию АТ II и способствовать вазоконстрикции, нарушению водно-электролитного баланса и гипервоспалительной реакции при COVID-19 [50–52].

В исследовании Y. Liu и соавт. [53] у пациентов с COVID-19 определено повышение концентрации АТ II в сыворотке крови по сравнению со здоровыми людьми, концентрация имела прямую корреляцию с объемом поражения легочной ткани и вирусной нагрузкой.

Сопутствующее экзогенно-конституциональное ожирение и метаболический синдром у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 могут способствовать увеличению количества циркулирующего АТ II и опосредованных им нежелательных влияний на ССС [54].

Гомоцистеин

В исследовании Z. Yang и соавт. [55], представленном уже в апреле 2020 г., гомоцистеин, наряду с другими факторами, включен в число маркеров, предсказывающих прогрессирование изменений легких по данным компьютерной томографии у пациентов с COVID-19.

В систематическом обзоре группы итальянских ученых G. Carpenè и соавт. [56], опубликованном в 2022 г. и включавшем в общей сложности три исследования и 694 госпитализированных пациента с COVID-19, более высокая концентрация гомоцистеина расценена как потенциально важный маркер для прогнозирования риска прогрессирования COVID-19: средневзвешенная разница составила 1,75 мкмоль/л (95% ДИ 1,26–2,25 мкмоль/л; $p = 0,011$) в пользу гомоцистеина как фактора риска неблагоприятного исхода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

SARS-CoV-2 после попадания в организм связывается с ACE2, который экспрессируется в различных

ВКЛАД АВТОРОВ

Т.В. Канаева разработала концепцию и дизайн исследования, выполнила обработку материала и написание текста. Н.А. Кароли осуществляла научное руководство и редактирование статьи. Все авторы утвердили окончательную версию публикации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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: 565–574. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8). PMID: 32007145
2. Wan Y., Shang J., Graham R., et al. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS. *J Virol* 2020; 94: e00127–120. <https://doi.org/10.1128/JVI.00127-20>. PMID: 31996437

органах и тканях, в том числе на кардиомиоцитах, приводя к развитию миокардита, нарушениям ритма. COVID-19 также ассоциирован с повреждением эндотелия сосудов, развитием тромбозов, острого коронарного синдрома, тромбоэмболическими осложнениями. В числе механизмов поражения ССС может рассматриваться гипервоспалительная реакция, лежащая в основе прогрессирования COVID-19. Поэтому, наиболее часто, именно поражение ССС ассоциировано с риском неблагоприятного исхода у пациентов с тяжелым течением COVID-19.

С самого начала пандемии COVID-19, когда наблюдалась наибольшая летальность, большое число исследований было посвящено поиску факторов риска неблагоприятных исходов. В числе этих факторов изучены маркеры повреждения миокарда.

Наибольшая прогностическая значимость в отношении прогрессирования COVID-19 и более тяжелого течения инфекции отмечена у таких биомаркеров, как высокочувствительные тропонины (hs-TnI и hs-TnT), NT-proBNP, D-димер, КФК и КФК-МВ. В отношении развития критических состояний и перевода в отделение интенсивной терапии прогностическую значимость показало определение уровня ЛДГ и ST2. Риск внутрибольничной летальности увеличивается при повышении концентрации D-димера, NT-proBNP, РТХ3. Риск смерти в течение 1 года после выписки из стационара выше у пациентов с высокими значениями ST2, hs-TnI и hs-TnT при поступлении.

Таким образом, в данном обзоре определен перечень сердечно-сосудистых маркеров, показавших в исследованиях зарубежных авторов наибольшую прогностическую значимость для оценки риска развития неблагоприятных исходов у пациентов с COVID-19. На данный момент времени отмечена тенденция к снижению заболеваемости COVID-19, однако пандемия еще не закончилась и предложенные многофакторные прогностические модели, в которые включены маркеры поражения миокарда, могут применяться для улучшения исходов пациентов в ближайшем и отдаленном периодах наблюдения.

AUTHOR CONTRIBUTION

Tatyana V. Kanaeva developed the concept and design of the study, processed the material and wrote the text. Nina A. Karoli provided scientific guidance and editing of the article. All authors approved the final version of the publication.

5. *Ciceri F., Castagna A., Rovere-Querini P., et al.* Early predictors of clinical outcomes of COVID-19 outbreak in Milan, Italy. *Clin Immunol.* 2020; 217: 108509. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108509>. PMID: 32535188
6. *Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A., et al.* Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA.* 2020; 323(16): 1574–1581. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>. PMID: 32250385
7. *Wu Z., McGoogan J.M.* Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020; 323(13): 1239–1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>. PMID: 3209153333
8. *Verity R., Okell L.C., Dorigatti I., et al.* Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect. Dis.* 2020; 20: 669–677. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30243-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30243-7). PMID: 32240634
9. *Wang W., Tang J., Wei F.* Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. *J. Med. Virol.* 2020; 92: 441–447. <https://doi.org/10.1002/jmv.25689>. PMID: 31994742
10. *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): 811–818. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>. PMID: 32219356
11. *Liu P.P., Blet A., Smyth D., Li H.* The science underlying COVID-19: implications for the cardiovascular system. *Circulation.* 2020; Jul 7; 142(1): 68–78. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549>. PMID: 32293910
12. *Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020; Apr 30; 382(18): 1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>. PMID: 32109013
13. *Ibanez B., James S., Agewall S., et al.* 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with STsegment elevation of the European society of cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018; 39: 119–177. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>. PMID: 28886621
14. *Zagidullin N.S., Motloch L.J., Musin T.I., et al.* J-waves in acute COVID-19: a novel disease characteristic and predictor of mortality? *PLoS ONE.* 2021; 16: e0257982. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257982>. PMID: 34648510
15. *Mao L., Jin H., Wang M., et al.* Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020 Jun 1; 77(6): 683–690. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>. PMID: 32275288
16. *Huang C., Wang Y., Li X., et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395(10223): 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5). PMID: 31986264
17. *Oudit G.Y., Kassiri Z., Jiang C., et al.* SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest.* 2009 Jul; 39(7): 618–625. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2009.02153.x>. PMID: 19453650
18. *Zhu N., Zhang D., Wang W., et al.* China novel Coronavirus investigating and research team. A Novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020; 382(8): 727–733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>. PMID: 31978945
19. *Xu X., Chen P., Wang J., et al.* Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci.* 2020; 63(3): 457–460. <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1637-5>. PMID: 32009228
20. *Gohar A., Chong J.P.C., Liew O.W., 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: 1638–1647. <https://doi.org/10.1002/ejhf.911>. PMID: 28849609
21. *Lippi G., Lavie C.J., 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): 390–391. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.03.001>. PMID: 32169400
22. *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: 352–357. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.04.052>. PMID: 32331955
23. *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. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>. PMID: 32031570
24. *Motloch L.J., 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.* 9: 906665. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.906665>. PMID: 35836945
25. *Zagidullin N., Motloch L.J., 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. <https://doi.org/10.3390/jcm9020550>.
26. *Caro-Codón J., Rey J.R., Buño A., et al.* Characterization of NT-proBNP in a large cohort of COVID-19 patients. *Eur J Heart Fail.* 2021 Mar; 23(3): 456–464. Epub 2021 Feb 1. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2095>. PMID: 33421281;
27. *Gao L., Jiang D., Wen X.S., et al.* Prognostic value of NT-proBNP in patients with severe COVID-19. *Respir Res.* 2020 Apr 15; 21(1): 83. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01352-w>. PMID: 32293449
28. *Wang L., Chen F., Bai L., et al.* Association between NT-proBNP Level and the severity of COVID-19 pneumonia. *Cardiol Res Pract.* 2021 Jul 8; 2021: 5537275. <https://doi.org/10.1155/2021/5537275>. PMID: 34306746
29. *Izovich A., Ragusa M.A., Tortosa F., et al.* Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PLoS One.* 2020 Nov 17; 15(11): e0241955. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241955>. Erratum in: *PLoS One.* 2022 May 26; 17(5):e0269291. PMID: 33201896
30. *Mo J., Liu J., Wu S., et al.* Predictive role of clinical features in patients with coronavirus disease 2019 for severe disease. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2020 May 28; 45(5): 536–541. English, Chinese. <https://doi.org/10.11817/j.issn.1672-7347.2020.200384>. PMID: 32879103.
31. *Sheth A., Modi M., Dawson D., Dominic P.* Prognostic value of cardiac biomarkers in COVID-19 infection. *Sci Rep.* 2021 Mar 2; 11(1): 4930. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84643-6>. PMID: 33654230.
32. *Qin J.J., Cheng X., Zhou F., et al.* Redefining cardiac biomarkers in predicting mortality of inpatients with COVID-19. *Hypertension.* 2020; 76(4): 1104–1112. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15528>. PMID: 32673499
33. *Kakkar R., Lee R.* The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker. *Nat Rev Drug Discov.* 2008; 7: 827–840. <https://doi.org/10.1038/nrd2660>. PMID: 18827826
34. *Zeng Z., Hong X.Y., Zhou H., et al.* Serum soluble ST2 as a novel biomarker reflecting inflammatory status and disease severity in patients with COVID-19. *SSRN Electron J.* 2020; 14: 1619–1629. <https://doi.org/10.2217/bmm-2020-0410>. PMID: 33336592
35. *Sánchez-Marteles M., Rubio-Gracia J., Peña-Fresneda N., et al.* Early Measurement of Blood sST2 is a good predictor of death and poor outcomes in patients admitted for COVID-19 infection. *J Clin Med.* 2021; 10: 3534. <https://doi.org/10.3390/jcm10163534>. PMID: 34441830

36. Brunetta E., Folci M., Bottazzi B., et al. Macrophage expression and prognostic significance of the long pentraxin PTX3 in COVID-19. *Nat Immunol.* 2021 Jan; 22(1): 19–24. Epub 2020 Nov 18. <https://doi.org/10.1038/s41590-020-00832-x>. PMID: 33208929.
37. Protti A., Meessen J., Bottazzi B., et al. Circulating pentraxin 3 in severe COVID-19 or other pulmonary sepsis. *Eur J Clin Invest.* 2021 May; 51(5): e13530. Epub 2021 Mar 13. <https://doi.org/10.1111/eci.13530>. PMID: 33660256.
38. Assandri R., Accordino S., Canetta C., et al. Long pentraxin 3 as a marker of COVID-19 severity: evidences and perspectives. *Biochem Med (Zagreb).* 2022 Jun 15; 32(2): 020901. Epub 2022 Apr 15. <https://doi.org/10.11613/BM.2022.020901>. PMID: 35464745
39. Tong M., Xiong Y., Zhu C., et al. Elevated serum Pentraxin-3 levels is positively correlated to disease severity and coagulopathy in COVID-19 patients. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2021 Jan 1; 13(1): e2021015. <https://doi.org/10.4084/MJHID.2021.015>. PMID: 33489054
40. Genç A.B., Yaylacı S., Dheir H., et al. The predictive and diagnostic accuracy of long pentraxin-3 in COVID-19 pneumonia. *Turk J Med Sci.* 2021 Apr 30; 51(2): 448–453. <https://doi.org/10.3906/sag-2011-32>. PMID: 33315349
41. Salehi S., Abedi A., Balakrishnan S., Gholamrezanezhad A. Coronavirus Disease (COVID-19): a systematic review of imaging findings in 919 patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2020; Jul; 215(1): 87–93. Epub 2020 Mar 14. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.23034>. PMID: 32174129
42. Düz M.E., Balcı A., Menekşe E. D-dimer levels and COVID-19 severity: systematic review and meta-analysis. *Tuberk Toraks.* 2020 Dec; 68(4): 353–360. <https://doi.org/10.5578/tt.70351>. PMID: 33448732.
43. Yu H.H., Qin C., Chen M., et al. D-dimer level is associated with the severity of COVID-19. *Thromb Res.* 2020; 195: 219–225. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.07.047>. PMID: 32777639
44. Rostami M., Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert Rev Hematol.* 2020 Nov; 13(11): 1265–1275. Epub 2020 Oct 12. <https://doi.org/10.1080/17474086.2020.1831383>. PMID: 32997543.
45. Zhang J.J., Dong X., Cao Y.Y. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020 Jul; 75(7): 1730–1741. <https://doi.org/10.1111/all.14238>. PMID: 32077115
46. 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): 1738–1742. <https://doi.org/10.1111/jth.14850>. PMID: 32302438
47. 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: 1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3). PMID: 32171076
48. 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: 844–847. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>. PMID: 32073213
49. Cui S., Chen S., Li X., et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020 Jun; 18(6): 1421–1424. <https://doi.org/10.1111/jth.14830>. Epub 2020 May 6. PMID: 32271988; PMCID: PMC7262324.
50. Tomasoni D., Italia L., Adamo M., et al. COVID-19 and heart failure: from infection to inflammation and angiotensin II stimulation. Searching for evidence from a new disease. *Eur J Heart Fail.* 2020 Jun; 22(6): 957–966. Epub 2020 Jun 24. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1871>. PMID: 32412156
51. 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): 217–237. <https://doi.org/10.1177/1753944715597623>. PMID: 26275770
52. Qaradakhi T., Apostolopoulos V., Zulli A. Angiotensin (1-7) and alamandine: similarities and differences. *Pharmacol Res.* 2016; 111: 820–826. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.07.025>. PMID: 27456244
53. 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: 364–374. <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1643-8>. PMID: 32048163
54. Aksoy H., Karadag A.S., Wollina U. Angiotensin II receptors: impact for COVID-19 severity. *Dermatol Ther.* 2020 Nov; 33(6): e13989. Epub 2020 Jul 27. <https://doi.org/10.1111/dth.13989>. PMID: 32645228
55. Yang Z., Shi J., He Z., et al. Predictors for imaging progression on chest CT from coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. *Aging (Albany NY).* 2020 Apr 10; 12(7): 6037–6048. Epub 2020 Apr 10. <https://doi.org/10.18632/aging.102999>. PMID: 32275643
56. Carpenè G., Negrini D., Henry B.M., et al. Homocysteine in coronavirus disease (COVID-19): a systematic literature review. *Diagnosis (Berl).* 2022 Jun 16; 9(3): 306–310. Epub ahead of print. <https://doi.org/10.1515/dx-2022-0042>. PMID: 35704707

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Канаева Татьяна Владимировна , аспирант кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
ORCID: <https://orcid.org/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» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7464-826X>

Tatyana V. Kanaeva , postgraduate student, Hospital Therapy Department, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9451-9318>

Nina A. Karoli, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Hospital Therapy Department, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7464-826X>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author