



УДК 616.981.21/.958.7

DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-16-26

Ж-ВОЛНА И КАРДИОСПЕЦИФИЧЕСКИЕ БИОМАРКЕРЫ КОРРЕЛИРУЮТ С ОТДАЛЕННЫМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ У ПАЦИЕНТОВ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ С COVID-АССОЦИИРОВАННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

Д.Ф. Гареева¹, И.А. Лакман², А.А. Агапитов², Л.Ф. Садикова², В.М. Тимирьянова²,
Н.Ш. Загидуллин¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Ленина, 3, Уфа, Российская Федерация, 450008; ² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уфимский университет науки и технологий», ул. Заки Валиди, 32, Уфа, Российская Федерация, 450076

Основные положения

- Сывороточные биомаркеры предложены в качестве параметров оценки риска у пациентов с COVID-19.
- Ж-волна представляют собой частую находку на ЭКГ, определяется у 4–6% населения и является фактором риска желудочковых тахикардий и летального исхода при COVID-19.

Цель

Оценка прогностического потенциала комбинации кардиоспецифичных биомаркеров и Ж-волны на ЭКГ в отношении сердечно-сосудистых осложнений и долгосрочной смертности после выписки пациентов с пневмонией, ассоциированной с COVID-19.

Материалы и методы

Сывороточные биомаркеры sST2, VCAM-1 и hsTnI оценены при поступлении у 254 пациентов, госпитализированных с COVID-19-ассоциированной пневмонией. Клинические и лабораторные характеристики больных, а также концентрация биомаркеров и наличие Ж-волн на ЭКГ проанализированы как факторы риска сердечно-сосудистых событий через 12 мес. после выписки.

Результаты

Высокий уровень VCAM-1 явился предиктором риска развития комбинированной конечной точки (инфаркт миокарда, инсульт, тромбоэмболия легочной артерии и внезапная смерть) – отношение рисков 1,049, 95% доверительный интервал 1,016–1,083. Высокий уровень sST2 выступил значимым предиктором риска смерти (отношение рисков 1,006, 95% доверительный интервал 1,004–1,007), так и комбинированной конечной точки (отношение рисков 1,005, 95% доверительный интервал 1,003–1,006). Ж-волна на ЭКГ во время госпитализации оценена как статистически незначимый показатель ($p > 0,05$) при прогнозировании внезапной смерти в период до года после выписки.

Заключение

У госпитализированных пациентов, перенесших COVID-19, повышенные уровни hsTnI и sST2 при поступлении служат сильными предикторами сердечно-сосудистых осложнений во время долгосрочного наблюдения. С другой стороны, значимость Ж-волны на ЭКГ в прогнозировании отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий остается пограничной.

Ключевые слова

Ж-волна • hsTnI • sST2 • VCAM-1 • COVID-19 • Постковидный синдром • Сердечно-сосудистые осложнения

Поступила в редакцию: 10.04.2024; поступила после доработки: 16.05.2024; принята к печати: 08.06.2024

Для корреспонденции: Диана Фирдавиевна Гареева, d.f.gareeva@mail.ru; адрес: ул. Ленина, 3, Уфа, Российская Федерация, 450008

Corresponding author: Diana F. Gareeva, d.f.gareeva@mail.ru; address: 3, Lenin St., Ufa, Russian Federation, 450008

J-WAVES AND CARDIAC BIOMARKERS ARE ASSOCIATED WITH LONG-TERM CARDIOVASCULAR OUTCOMES IN HOSPITALIZED COVID-19 PATIENTS

D.F. Gareeva¹, I.A. Lakman², A.A. Agapitov², L.F. Sadikova², V.M. Timiryanova²,
N.Sh. Zagidullin¹

¹ Bashkir State Medical University, 3, Lenin St., Ufa, Russian Federation, 450008; ² Ufa University of Science and Technology, 32, Zaki Validi St., Ufa, Russian Federation, 450076

Highlights

- We propose serum biomarkers as risk assessment tools for patients with COVID-19.
- J-waves are a common ECG finding, detected in 4–6% of the population, and are a risk factor for ventricular tachycardia and mortality in COVID-19 patients.

Aim

To evaluate the prognostic potential of a combination of cardiac-specific biomarkers and ECG J-waves regarding long-term mortality and cardiovascular complications after discharge in patients with COVID-19-associated pneumonia.

Methods

Serum biomarkers sST2, VCAM-1 and hs-TnI were assessed at admission in 254 patients hospitalized with COVID-19-associated pneumonia. ECGs on admission were analyzed for the presence of J waves. Clinical and laboratory characteristics of patients, as well as biomarker concentrations and the presence of J-waves on the ECG, were correlated with mortality and cardiovascular complications after discharge at 12 months [FU: 347 (310, 449) days]. Cox proportional hazards models were used to identify predictors of the risk of mortality and the composite endpoint up to one year after discharge.

Results

A high level of VCAM-1 was a significant predictor of the risk of a combined endpoint (MI, stroke, pulmonary embolism, sudden death): HR = 1.049, CI 95%: 1.016–1.083; and high sST2 level was a significant predictor of the risk of both death (HR = 1.006, CI 95%: 1.004–1.007) and the composite endpoint (HR = 1.005, CI 95%: 1.003–1.006). In the generalized multivariate model, when other influencing factors were combined, the presence of a J-wave on the ECG during hospitalization was statistically insignificant ($p > 0.5$) for predicting sudden death up to a year after discharge.

Conclusion

In hospitalized COVID-19 survivors, elevated hsTnI and sST2 levels on admission were strong predictors of CV events during long-term follow-up. On the other hand, the significance of the J-wave on the ECG in predicting long-term CV events remains borderline.

Keywords

J-waves • sST2 • hsTnI • VCAM-1 • COVID-19 • Long COVID-19 • Cardiovascular outcome

Received: 10.04.2024; received in revised form: 16.05.2024; accepted: 08.06.2024

Список сокращений

ДИ	— доверительный интервал	hsTnI	— высокочувствительный сердечный тропонин I
ОР	— отношение рисков	sST2	— растворимый белок подавления онкогенности
ЭКГ	— электрокардиограмма	VCAM-1	— молекула адгезии сосудистых клеток 1
COVID-19	— новая коронавирусная инфекция		

Введение

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и ее отдаленные последствия по-прежнему представляют собой серьезную клиническую проблему. Коронавирус 2, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром (SARS-CoV-2), в первую очередь воздействует на систему дыхательных путей, способствуя развитию острого респираторного

синдрома и приводя к увеличению смертности, а также связывается с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 клеток-хозяев, используя шиповый гликопротеин в качестве сайта связывания. Эндотелиальные клетки, клетки гладких артериальных мышц, клетки миокарда и альвеолярные клетки типа II с высокой экспрессией рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2

в первую очередь поражаются SARS-CoV-2, что приводит к широкому спектру симптомов при COVID-19 [1].

Известно, что COVID-19 оказывает значительное влияние на сердечно-сосудистую систему, включая повреждение миокарда, а также тромбозные события [2]. Учитывая корреляцию повреждения миокарда и тяжести заболевания при COVID-19, новые сердечно-сосудистые биомаркеры могут оказаться эффективным прогностическим инструментом у пациентов с COVID-19. Повреждение миокарда, определяемое с помощью повышения уровня высокочувствительного сердечного тропонина (hsTnI) в сыворотке крови, связано со смертностью более 50% среди лиц с COVID-19 [3]. Эти результаты подтверждены в метаанализе, в котором уровень hsTnI при тяжелом течении COVID-19 был значительно выше такового при легком течении [4].

Растворимый белок подавления онкогенности (sST2) является членом семейства рецепторов интерлейкина 1 и недавно стал потенциально полезным инструментом улучшения оценки сердечно-сосудистых заболеваний [5]. sST2 представляет собой растворимую форму ST2, действуя как рецептор-ловушка для интерлейкина 33, тем самым ингибируя его потенциальные кардиозащитные механизмы [5, 6]. Результаты недавних исследований показали значительную корреляцию между уровнями sST2 и госпитализацией в отделения интенсивной терапии, а также смертностью, что подчеркивает прогностический потенциал показателя при COVID-19 [7].

В нескольких исследованиях выявлена потенциальную связь COVID-19 и эндотелиальной дисфункции. Молекула адгезии сосудистых клеток 1 (VCAM-1) представляет собой белок, действующий как молекула клеточной адгезии эндотелия сосудов для лимфоцитов, моноцитов, эозино- и базофилов [8]. В метаанализе ($n = 2\,213$) высокие уровни VCAM-1 были связаны с увеличением тяжести заболевания у пациентов с COVID-19 [9].

J-волна представляет собой зазубрину на нисходящем колене зубца R на электрокардиограмме (ЭКГ) и присутствует у 5–6% населения, что связано с повышенным риском сердечной смерти. О наличии J-волн сообщалось при некоторых состояниях, таких как гипокальциемия и гипотермия, и они являются предикторами сердечной ишемии и внезапной сердечной смерти [10, 11]. В ретроспективном исследовании распространенность J-волн у пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, составила 12,2%. У этих больных наличие зубцов J на ЭКГ при поступлении было независимым предиктором смертности [12]. Мы предположили, что J-волна может быть прогностическим

фактором долгосрочных сердечно-сосудистых исходов и связана с повышением уровней кардиоваскулярных биомаркеров.

Цель исследования заключалась в оценке прогностического потенциала кардиоспецифических биомаркеров и J-волны на ЭКГ в отношении долгосрочной смертности и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией после выписки из стационара.

Материалы и методы

Исследование проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации ВМА (2013 г.), одобрено локальным этическим комитетом (№ 9 от 17.11.2021). Перед включением в исследование от всех участников получено письменное информированное согласие.

В проспективное нерандомизированное одноцентровое исследование включено 254 пациента с COVID-19, последовательно госпитализированных в специализированное учреждение во время первой волны пандемии. Ретроспективный анализ проведен в течение 12 мес. после выписки из стационара. Первоначальный диагноз COVID-19, установленный с помощью компьютерной томографии грудной клетки, ПЦР-теста и определения специфических антител при поступлении и лечении, определен в соответствии с действующими национальными рекомендациями по диагностике и лечению COVID-19 [13].

Включенные пациенты были в возрасте 18 лет и более с подтвержденной COVID-19-ассоциированной пневмонией. Критерии не включения: острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоз легочной артерии, активное злокачественное заболевание в течение последних трех лет и почечная недостаточность, определяемая как скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м², а также беременность или лактация. В общей сложности 4 пациента из исследуемой когорты соответствовали критериям не включения и были исключены. Также из анализа исключены 5 пациентов, умерших во время госпитализации.

Дизайн исследования представлен на рис. 1. В день госпитализации брали венозную кровь, затем центрифугировали, а сыворотку замораживали при -20 °C для дальнейших анализов. Концентрацию биомаркеров sST2 (Critical Diagnostics, США), VCAM-1 (Thermo Fisher Scientific, США) и hsTnI (Hema Ltd, Россия) анализировали методом иммуноферментного анализа согласно указаниям производителя. Помимо исследованных биомаркеров оценивали уровень креатинфосфокиназы, С-реактивного белка, прокальцитонина, ферритина, интерлейкина 6 при поступлении, которые рутинно

измеряли в соответствии с действующими рекомендациями по COVID-19. Уровни в сыворотке исследовали с помощью электрохемилюминесцентной технологии для иммуноанализа, как указано производителем.

При поступлении для всех включенных пациентов собрана подробная история болезни, включая текущие клинические симптомы, историю предыдущих заболеваний, принимаемые в настоящее время лекарства и любую дополнительную соответствующую информацию. Исследование проведено с июня 2020 г. по сентябрь 2020 г.

Анализ катамнестического наблюдения выполнен в течение 366 дней (356; 373) от момента поступления в стационар до конечной точки исследования с помощью региональной медицинской информационно-аналитической системы «ПроМед». Эта веб-система медицинских записей позволяет осуществлять удаленный онлайн-мониторинг записей о выписке из больницы, включая свидетельства о смерти. Конечная точка исследования определялась как смертность от всех причин, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и комбинированная конечная точка (хотя бы одна точка, кроме общей госпитализации), как указано в выписных листах и/или свидетельствах о смерти в период наблюдения. Анализ конечных точек проводился с 1 июля по 31 августа 2021 г.

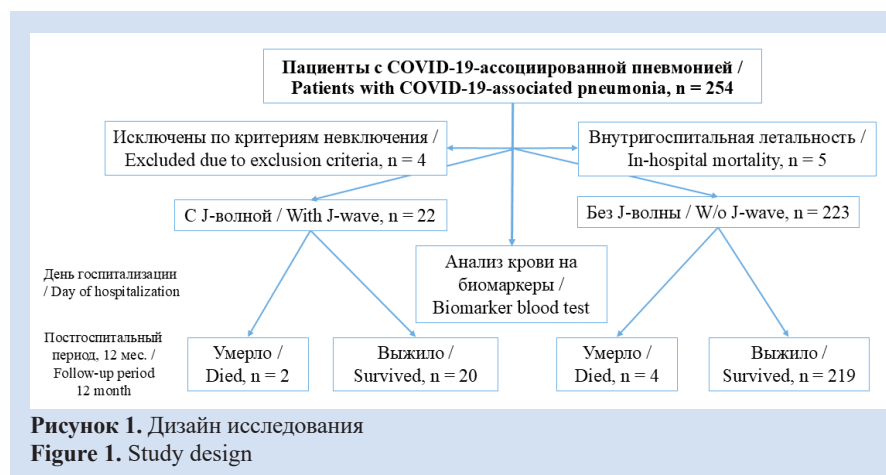
Для оценки достоверности различий в сформированных группах использовали непараметрические статистические критерии, так как группы не были равновеликими по объему, группа пациентов с J-волной составляла всего 22 человека, а непрерывные признаки не удовлетворяли нормальному распределению. Для сравнения непрерывных признаков использовали критерий Манна – Уитни, для сравнения номинальных признаков (частот встречаемости) – хи-квадрат (критерий Пирсона), в том числе с поправкой Йетса в случае редкой встречаемости наблюдений. Статистически значимым считали уровень отклонения нулевой гипотезы об отсутствии различий $p < 0,05$. Для оценки выживаемости пациентов в однолетний период после

выписки и определения длительности периода до наступления комбинированной конечной точки использовали анализ Каплана – Майера и критерий Гехана – Уилкоксона с нулевой гипотезой об отсутствии различий. Для выявления предикторов риска, достоверно оказавших влияние на выживаемость и наступление комбинированной конечной точки, использовали модели пропорциональных рисков Кокса. Применяли следующий подход при построении обобщенных многофакторных моделей: на первом этапе строили однофакторные модели с включением лишь одного потенциального предиктора риска, на втором этапе – многофакторные обобщенные модели. Коэффициенты моделей Кокса оценивали методом частичного правдоподобия в форме Эфрона, стандартная ошибка (SE) для них рассчитывалась по формуле Гринвуда, на основе которой определялся доверительный интервал (ДИ) с надежностью 95%. Для оценки качества построенных многофакторных обобщенных моделей Кокса использовали следующие метрики качества: индекс конкордации Харрелла (CI Харрелла), мера объясненной случайности (R^2_{mer}), мера объясненной вариативности (R^2_{mev}). Считали, что чем ближе метрики качества к 1, тем лучше прогностные и объясняющие свойства полученных многофакторных моделей. Интерпретацию полученных результатов моделирования проводили на основе расчета отношения рисков (ОР), определенного за счет потенцирования коэффициентов моделей многофакторной регрессии Кокса. Все статистические расчеты проводились в среде с открытым кодом для статистического моделирования R Studio (версия 9.3).

Результаты

Подробные клинко-демографические характеристики исследуемой когорты, включая сопутствующие заболевания и терапию во время госпитализации, проанализированы и представлены нами в предыдущем исследовании [14]. В табл. 1 включены данные о частоте встречаемости конечных точек и уровне биомаркеров сыворотки крови у пациен-

тов исследованных групп. Как видно из анализа, статистически значимые различия наблюдались в смертности больных при $p < 0,05$, а также в уровне прокальцитонина ($p < 0,05$), скорости клубочковой фильтрации ($p < 0,001$), VCAM-1 (при $p < 0,1$). То есть в группе с J-волной были достоверно повышен уровень прокальцитонина и снижена скорость клубочковой фильтрации по сравнению с группой без J-волны.



Кривые выживаемости, оцененные с помощью кривых Каплана – Майера для анализа смертности и композитной точки, представлены на рис. 2 и 3 соответственно. Критерий Гехана – Уилкоксона подтверждает достоверность различий в выживаемости пациентов с наличием/отсутствием J-волны в постгоспитальный период (1 год) ($\chi^2 = 4,92$, $p = 0,027$) и отсутствие различий в вероятности наступления композитной точки ($\chi^2 = 2,11$, $p = 0,130$).

Анализ на основе однофакторных регрессий

Кокса для события смерть в период до 12 мес. наблюдения после госпитализации по поводу ассоциированной COVID-19 пневмонии показал отсутствие влияния уровня биомаркеров крови VCAM-1 и hsTnI во время госпитализации, но значимость такого воздействия при уровне биомаркера sST2 ($p < 0,001$) и пограничную значимость наличия J-волны ($p = 0,054$, табл. 2).

Анализ результатов оценки однофакторных регрессий Кокса для комбинированной конечной

точки в период до 12 мес. наблюдения после госпитализации по поводу пневмонии, ассоциированной с COVID-19, позволил сделать вывод об отсутствии значимости влияния уровня hsTnI в сыворотке крови и наличия J-волны на ЭКГ во время госпитализации, но значимости влияния уровня биомаркеров sST2 при $p < 0,001$ и VCAM-1 при $p = 0,012$ (табл. 3).

При построении многофакторных моделей выживаемости пациентов в период до года после выписки из госпиталя в качестве факторов влияния помимо исследуемых биомаркеров крови и наличия J-волны на

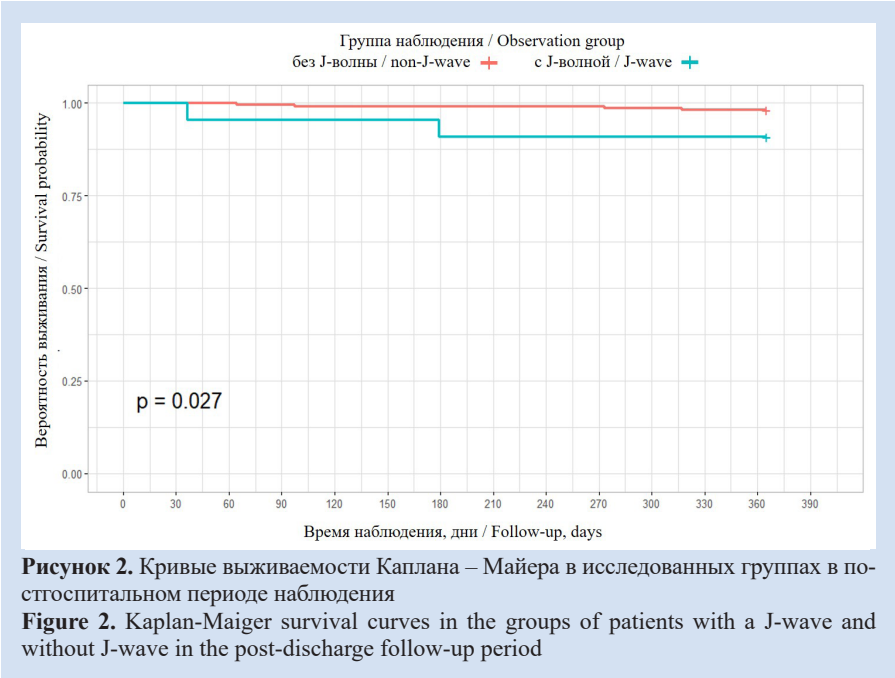


Таблица 1. Результаты анализа сравнения групп по конечным точкам и уровням биомаркеров сыворотки
Table 1. Results of analysis of the comparison of groups by the endpoints and levels of serum biomarkers

Показатель / Parameter	С J-волной / With J-wave, n = 22	Без J-волны / Without J-wave, n = 223	p
Конечные точки наблюдения в однолетний период / Endpoints in 1-year follow-up period			
Госпитализация, обусловленная сердечно-сосудистыми причинами / CV hospitalization, n (%)	1 (4,5)	14 (6,3)	0,747
ОИМ / Myocardial infarction, n (%)	0 (0)	1 (0,5)	0,151 [‡]
ОНМК / Stroke, n (%)	1 (4,5)	1 (0,5)	0,425 [‡]
ТЭЛА / Pulmonary embolism, n (%)	0 (0)	1 (0,5)	0,151 [‡]
Смерть / Death, n (%)	2 (9)	4 (1,8)	0,035*
Комбинированная точка (наличие хотя бы одной точки, кроме общей госпитализации) / The combined endpoint (at least one of the points happened, except for general hospitalization)	4 (18,2)	20 (9)	0,166
Фибрилляция предсердий / Atrial fibrillation, n (%)	0 (0)	6 (2,7)	0,956 [‡]
Биохимические показатели сыворотки крови / Biochemical indicators of blood serum			
Прокальцитонин, нг/мл / Procalcitonin, ng/mL	0,1 (0,07; 0,16)	0,06 (0,04; 0,13)	0,041*
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ² / Glomerular filtration rate, mL/min/1.73 m ²	57,02 (48,87; 68,05)	92,89 (78,03; 108,89)	< 0,001**
sST2, нг/мл / sST2, ng/mL	53,15 (37,60; 60,22)	51,77 (31,48; 77,51)	0,895
VCAM-1, мкг/мл / VCAM-1, mlg/mL	11,98 (7,20; 14,03)	13,75 (9,53; 16,74)	0,065
hsTnI, нг/мл / hsTnI, ng/mL	0,015 (0,0025; 0,040)	0,03 (0,01; 0,07)	0,188

Примечание: *, ** различия статистически значимы при $p < 0,05$ и $p < 0,001$ соответственно; [‡] в тесте хи-квадрат (Пирсона) использована поправка Йетса. ОИМ – острый инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии.
Note: *, ** – the differences are statistically significant at $p < 0.05$ and $p < 0.001$, respectively; [‡] – Pieron's χ^2 test used the amendment of Yates.

кардиограмме были добавлены контролируемые переменные, такие как возраст пациента, пол, уровень прокальцитонина (как маркера степени тяжести заболевания) и скорость клубочковой фильтрации. В результате оценки модели достигнута высокая прогнозная точность полученной многофакторной модели CI Харрелла 0,919, $R^2_{\text{mer}} = 0,99$, $R^2_{\text{mev}} = 0,98$. Значимыми предикторами риска смерти в течении года явились повышенный уровень sST2 ($p < 0,001$) и снижение скорости клубочковой фильтрации ($p < 0,05$, табл. 4).

В оцененной многофакторной модели Кокса для комби-

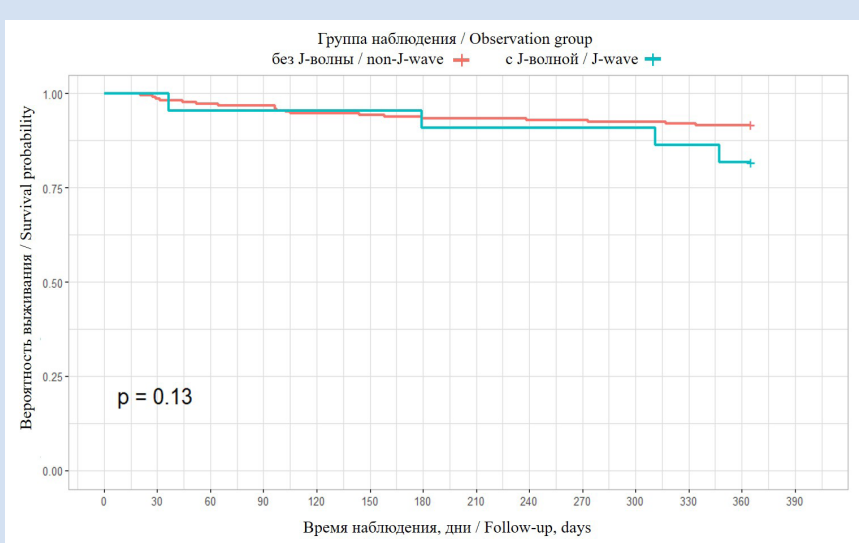


Рисунок 3. Кривые выживаемости Каплана – Майера по комбинированной точке в исследованных группах в постгоспитальном периоде наблюдения
 Figure 3. Kaplan–Maiger survival curves on a composite endpoint in the groups of patients with a J-wave and without J-wave in the post-discharge follow-up period

Таблица 2. Однофакторные модели Кокса для смертельного исхода
 Table 2. Single-factor Cox models for fatal outcome

Признак / Parameter	Коэффициент ± стандартная ошибка / Coefficient ± stand. error (SE)	Отношение рисков / Hazard ratio (HR)	CI Харрелла / Harrell's C-index	P
J-волна / J-wave	1,6673 ± 0,8661	5,2981	0,625	0,054
sST2	0,0072 ± 0,0013	1,0072	0,834	< 0,001*
VCAM-1	0,0738 ± 0,0485	1,0766	0,594	0,1281
hsTnI	−0,0149 ± 0,5142	0,9852	0,369	0,9772

Примечание: * различия статистически значимы.
 Note: * the differences are statistically significant at $p < 0.001$, respectively.

Таблица 3. Однофакторные модели Кокса для комбинированной конечной точки в отдаленном периоде
 Table 3. Single-factor Cox models for the combined endpoint in the long-term period

Признак / Parameter	Коэффициент ± стандартная ошибка / Coefficient ± stand. error (SE)	Отношение рисков / Hazard ratio (HR)	CI Харрелла / Harrell's C-index	P
J-волна / J-wave	0,7950 ± 0,5501	2,2145	0,543	0,1480
sST2	0,0052 ± 0,0010	1,0052	0,615	< 0,001**
VCAM-1	0,0687 ± 0,0272	1,0711	0,521	0,012*
hsTnI	−0,1398 ± 0,5833	0,8695	0,497	0,811

Примечание: *, ** различия статистически значимы при $p < 0,05$ и $p < 0,001$ соответственно.
 Note: *, ** – the differences are statistically significant at $p < 0.05$ and $p < 0.001$, respectively.

Таблица 4. Многофакторная модель Кокса для смертельного исхода в отдаленном периоде
 Table 4. The multifactorial Cox model for the event of death in the long-term period

Признак / Parameter	Коэффициент ± стандартная ошибка / Coefficient ± stand. error (SE)	Отношение рисков / Hazard ratio (HR)	ДИ / CI (95%)	p
J-волна / J-wave	0,6526 ± 1,0173	1,9206	0,694–5,312	0,521
sST2	0,0057 ± 0,0016	1,0057	1,004–1,007	< 0,001**
VCAM-1	0,0434 ± 0,0742	1,0443	0,969–1,125	0,559
hsTnI	0,2136 ± 0,4548	1,2382	0,785–1,951	0,639
Пол (мужской) / Gender (male)	−0,4787 ± 1,4009	0,6196	0,153–2,515	0,733
Возраст, лет / Age, years	0,0282 ± 0,0538	1,0285	0,975–1,085	0,601
СКФ / Glomerular filtration rate	−0,0479 ± 0,0256	0,9532	0,929–0,978	0,041*
Прокальцитонин / Procalcitonin	0,0778 ± 0,3440	1,0809	0,766–1,524	0,821

Примечание: здесь и далее в табл. 5: *, ** различия статистически значимы при $p < 0,05$ и $p < 0,001$ соответственно. ДИ – доверительный интервал; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.
 Note: here and there in Table 5: *, ** the differences are statistically significant at $p < 0.05$ and $p < 0.001$, respectively.

нированной конечной точки значимыми предикторами риска оказались высокий уровень биомаркеров VCAM-1 ($p < 0,05$) и sST2 ($p < 0,01$) и низкое значение скорости клубочковой фильтрации ($p = 0,043$) (табл. 5.) Согласно полученным метрикам качества (CI Харрелла 0,697, $R^2_{\text{мер}} = 0,68$, $R^2_{\text{нев}} = 0,56$), прогнозные свойства полученные модели средние.

Обсуждение

В ряде исследований показано, что при COVID-19 несколько клинических параметров, включая лабораторные параметры и рентгенологические данные, помогают идентифицировать пациентов с высоким риском неблагоприятных событий. Также разработано несколько клинических шкал для прогнозирования течения заболевания у пациентов с COVID-19 [15]. Наиболее часто включаемые в эти прогностические модели биомаркеры, как правило, являются индикаторами повреждения клеток (лактатдегидрогеназа, hsTnT/I) и воспаления (интерлейкин 6, ферритин и количество лимфоцитов). Тем не менее, несмотря на многообещающие результаты, использование биомаркеров для оценки исхода у пациентов с COVID-19 остается предметом дискуссий. Кроме того, для максимизации диагностической эффективности предложен многомаркерный подход, который повышает чувствительность и специфичность прогностических оценок [16]. В ранее опубликованных нами работах показано, что летальность во время госпитализации действительно была связана с более высокими уровнями VCAM-1 при поступлении в больницу [17], в то время как для sST2 и hsTnI корреляция не была достоверна. Наряду с VCAM-1 независимыми индикаторами смертности были типичные факторы риска, такие как пожилой возраст, низкий SpO₂, скорость клубочковой фильтрации и количество тромбоцитов, высокий уровень лейкоцитов и прокальцитонина. Во время наблюдения данной когорты пациентов в течение 12 мес. после выписки уровни hsTnI и sST2 при поступлении были сильными предикторами сердечно-сосудистых ос-

ложнений [17, 18]. В данном исследовании показано, что высокий уровень VCAM-1 стал значимым предиктором риска комбинированной конечной точки в отдаленном периоде (острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии, внезапная смерть): ОР 1,049, 95% ДИ 1,016–1,083.

Далее мы также определили sST2 как потенциальный новый биомаркер для прогнозирования комбинированной конечной точки у пациентов с COVID-19. В проведенном нами исследовании высокий уровень sST2 являлся значимым предиктором риска как смерти (ОР 1,006, ДИ 95% 1,004–1,007), так и комбинированной конечной точки (ОР 1,005, ДИ 95% 1,003–1,006). Это соответствует предыдущим исследованиям с участием лиц без COVID-19, данные которых подтвердили, что sST2 служит надежным маркером сердечно-сосудистых осложнений и превосходит hsTnI в качестве их предиктора [19]. Однако лишь в нескольких исследованиях sST2 оценивался как маркер тяжести заболевания у пациентов с COVID-19. Т. Omland и коллеги наблюдали повышенные уровни sST2 у 74% госпитализированных пациентов с COVID-19 в небольшом когортном исследовании, обнаружив, что этот маркер коррелирует с другими сердечно-сосудистыми биомаркерами, необходимостью искусственной вентиляции легких и внутрибольничной смертностью [20]. В качестве маркера сердечного повреждения более высокие уровни hsTnI были связаны с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая декомпенсацию сердечной недостаточности, инфаркт миокарда и вирусный миокардит, о которых сообщалось при COVID-19 [3, 4], что указывает на возможную связь между острым повреждением миокарда и долгосрочным сердечно-сосудистым риском у лиц с COVID-19. sST2 является членом семейства рецепторов интерлейкина 1, участвующим в воспалении с последующими сердечно-сосудистыми стрессовыми процессами [7]. Следовательно, более высокие уровни sST2 могут быть связаны с более высокой воспалительной нагрузкой с последующим продолжающимся воспалением

Таблица 5. Многофакторная модель Кокса для комбинированной конечной точки в отдаленном периоде
Table 5. Multifactorial Cox model for the combined endpoint in the long-term period

Признак / Parameter	Коэффициент ± стандартная ошибка / Coefficient ± stand. error (SE)	Отношение рисков / Hazard ratio (HR)	ДИ / CI (95%)	p
J-волна / J-wave	−0,3781 ± 0,8029	0,6852	0,307–1,529	0,638
sST2	0,0045 ± 0,0014	1,0045	1,003–1,006	0,002**
VCAM-1	0,0477 ± 0,0316	1,0488	1,016–1,083	0,032*
hsTnI	−0,0099 ± 0,3858	0,9901	0,673–1,456	0,980
Пол (мужской) / Gender (male)	−0,1003 ± 0,5101	0,9045	0,543–1,507	0,844
Возраст, лет / Age, years	0,0161 ± 0,0244	1,0162	0,992–1,041	0,510
СКФ / Glomerular filtration rate	−0,0189 ± 0,0118	0,9812	0,969–0,992	0,043*
Прокальцитонин / Procalcitonin	0,0319 ± 0,1196	1,0323	0,916–1,164	0,790

и метаболизмом сердечного стресса. Подобно миокардиальным заболеваниям ось интерлейкин 33/ST2, по-видимому, также играет решающую роль в патофизиологии заболевания COVID-19. Предполагается, что при COVID-19 эта ось снижает реакцию противовирусных интерферонов, вызывает вирусное воспаление и усиливает тромбоз [21, 22].

По данным предыдущих исследований, J-волна на ЭКГ наблюдается у 5–6% населения [10]. Хотя этот феномен зачастую считается доброкачественным, он связан с повышенным риском сердечно-сосудистой смерти, вызванной преимущественно желудочковыми аритмиями [10]. Ранее нами установлено частое обнаружение J-волны у тяжелых пациентов с COVID-19: J-волна была связана со смертностью от COVID-19 и является частично обратимой после выписки из стационара [14].

В нашей когорте J-волны чаще наблюдались у пациентов с сердечной недостаточностью и старшего возраста, что способствует повреждению миокарда. Повреждение сердца является частой находкой, особенно при тяжелом течении COVID-19, что приводит к развитию неспецифических нарушений ЭКГ [23]. В проведенном нами исследовании для отдаленных конечных точек (12 мес.) также получены противоречивые результаты: наличие J-волны на ЭКГ при госпитализации по поводу COVID-19 в унивариантном анализе Кокса служило предиктором риска смерти пациента в период до года после выписки, но только при уровне достоверности $p < 0,06$ (ОР 5,298) для более узкого доверительного интервала ДИ 94% 2,288–12,267. При этом в обобщенной многофакторной модели при комбинированном учете других факторов влияние J-волны на ЭКГ во время госпитализации является статистически незначимым ($p > 0,05$) для предсказания внезапной смерти в период до года после выписки.

Ограничения исследования. Ограничением настоящего исследования являются одноцентровый дизайн и небольшой размер выборки. Кроме

того, следует принять во внимание изменение методов лечения COVID-19 с июня по август 2020 г. – в момент сбора биомаркеров.

Заключение

В представленном исследовании продемонстрирован большой потенциал сердечно-сосудистых биомаркеров и J-волны в отдаленном периоде после выписки с COVID-19. У госпитализированных пациентов, перенесших COVID-19, повышенные уровни hsTnI и sST2 при поступлении, являются сильными предикторами сердечно-сосудистых осложнений во время долгосрочного наблюдения. С другой стороны, значимость J-волны на ЭКГ в прогнозировании отдаленных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы остается пограничной.

Таким образом, стратегии, основанные на сыровоточных и электрокардиографических биомаркерах, кажутся многообещающим инструментом оценки риска отдаленных сердечно-сосудистых последствий COVID-19.

Конфликт интересов

Д.Ф. Гареева заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.А. Лакман заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Агапитов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Л.Ф. Садикова заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.М. Тимирьянова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.Ш. Загидуллин заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РНФ 22-18-20123 «Методика оценки глобального экономического бремени болезни с учетом отдаленных последствий для здоровья и качества жизни населения (на примере новой коронавирусной инфекции)».

Информация об авторах

Гареева Диана Фирдавиевна, кандидат медицинских наук доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1874-8661

Лакман Ирина Александровна, кандидат технических наук заведующая управлением научных исследований и разработок федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский университет науки и технологий», Уфа, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-9876-9202

Агапитов Александр Александрович, лаборант-исследователь управления научных исследований и разработок федерального государственного бюджетного образовательного

Author Information Form

Gareeva Diana F., PhD, Associate Professor at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Bashkir State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1874-8661

Lakman Irina A., PhD, Head of the Department of Research and Development, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Ufa University of Science and Technology”, Ufa, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-9876-9202

Agapitov Alexander A., Research Assistant at the Department of Research and Development, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education

учреждения высшего образования «Уфимский университет науки и технологий», Уфа, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3618-2657

Садикова Лиана Флоритовна, лаборант-исследователь управления научных исследований и разработок федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский университет науки и технологий», Уфа, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-9250-5548

Тимирьянова Венера Маратовна, доктор экономических наук, доцент ведущий научный сотрудник управления научных исследований и разработок федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский университет науки и технологий», Уфа, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1004-0722

Загидуллин Науфаль Шамилевич, доктор медицинских наук, профессор заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2386-6707

«Ufa University of Science and Technology», Ufa, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3618-2657

Sadikova Liana F., Research Assistant at the Department of Research and Development, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Ufa University of Science and Technology”, Ufa, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-9250-5548

Timiryanova Venera M., PhD, Associate Professor, Leading Researcher at the Department of Research and Development, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Ufa University of Science and Technology”, Ufa, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1004-0722

Zagidullin Naufal Sh., PhD, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Bashkir State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2386-6707

Вклад авторов в статью

ГДФ – вклад в дизайн исследования, анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ЛИА – получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ААА – получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

СЛФ – получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ТВМ – получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ЗНШ – вклад в концепцию исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

GDF – data analysis, contribution to the design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

LIA – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

AAA – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

SLF – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

TVM – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

ZNSH – contribution to the concept of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ni W., Yang X., Yang D., Bao J., Li R., Xiao Y., Hou C., Wang H., Liu J., Yang D., Xu Y., Cao Z., Gao Z. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. *Crit Care* 2020; 24(1):422. doi: 10.1186/s13054-020-03120-0.

2. Jirak P., van Almsick V., Dimitroulis D., Mirna M., Seelmaier C., Shomanova Z., Wernly B., Semo D., Dankl D., Mahringer M., Lichtenauer M., Hoppe U.C., Reinecke H., Pistulli R., Larbig R., Motloch L.J. Dexamethasone Improves Cardiovascular Outcomes in Critically Ill COVID-19, a Real World Scenario Multicenter Analysis. *Front. Med.* 9:808221. doi: 10.3389/fmed.2022.808221

3. Shi S., Qin M., Shen B., Cai Y., Liu T., Yang F., Gong W., Liu X., Liang J., Zhao Q., Huang H., Yang B., Huang C. Association of Cardiac Injury with Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):802-810. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950.

4. 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. doi: 10.1016/j.pcad.2020.03.001.

5. Zagidullin N., Motloch L.J., Gareeva D., Hamitova A., Lakman I., Krioni I., Popov D., Zulkarneev R., Paar V., Kopp K., Jirak P., Ishmetov V., Hoppe U.C., Tulbaev E., Pavlov V. 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.

6. Sánchez-Martel M., Rubio-Gracia J., Peña-Fresneda N., Garcés-Horna V., Gracia-Tello B., Martínez-Lostao L., Crespo-Aznárez S., Pérez-Calvo J.I., Giménez-López I. 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(16):3534. doi: 10.3390/jcm10163534.

7. Rotoli B.M., Barilli A., Visigalli R., Ferrari F., Dall'Asta. Endothelial Cell Activation by SARS-CoV-2 Spike S1 Protein: A Crosstalk between Endothelium and Innate Immune Cells. *Biomedicines.* 2021, 9(9):1220. doi:10.3390/biomedicines9091220.

8. de Bruin S., Bos L.D., van Roon M.A., Tuip-de Boer A.M., Schuurman A.R., Koel-Simmelinck M.J.A., Bogaard H.J., Tuinman

P.R., van Agtmael M.A., Hamann J., Teunissen C.E., Wiersinga W.J., Koos Zwinderman A.H., Brouwer M.C., van de Beek D., Vlaar A.P.J.; Amsterdam UMC COVID-19 Biobank Investigators. Clinical features and prognostic factors in Covid-19: A prospective cohort study. *EBioMedicine*. 2021; 67:103378. doi:10.1016/j.ebiom.2021.103378.

9. Antzelevitch C., Yan G.X., Ackerman M.J., Borggrefe M., Corrado D., Guo J., Gussak I., Hasdemir C., Horie M., Huikuri H., Ma C., Morita H., Nam G.B., Sacher F., Shimizu W., Viskin S., Wilde A.A.M. J-Wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge. *Europace*. 2017; 19(4):665-694. doi: 10.1093/europace/euw235.

10. Puntmann V.O., Carerj M.L., Wieters I., Fahim M., Arendt C., Hoffmann J., Shchendrygina A., Escher F., Vasa-Nicotera M., Zeiher A.M., Vahreschild M., Nagel E. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020; 5(11): 1265–1273. doi: 10.1001/jamacardio.2020.4648.

11. National Guideline Centre (UK). Stroke and transient ischaemic attack in over 16s: diagnosis and initial management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2019.

12. Thakur A., Kapil A., Deepti S. An Abnormal ECG Finding in a Patient With COVID-19. *JAMA Intern Med*. 2023;183(11):1261-1262. doi: 0.1001/jamainternmed.2023.2457.

13. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) версия 7 (03.06.2020). Режим доступа: http://edu.rosminzdrav.ru/fileadmin/user_upload/specialists/COVID-19/MR_COVID-19_v7.pdf. (дата обращения 23.07.2024)

14. Zagidullin N.S., Motloch L.J., Musin T.I., Bagmanova Z.A., Lakman I.A., Tyurin A.V., Gumerov R.M., Enikeev D., Cai B., Gareeva D.F., Davtyan P.A., Gareev D.A., Talipova H.M., Badykov M.R., Jirak P., Kopp K., Hoppe U.C., Pistulli R., Pavlov V.N. J-waves in acute COVID-19: A novel disease characteristic and predictor of mortality? *PLoS ONE* 16(10): e0257982. doi: 10.1371/journal.pone.0257982.

15. Gutiérrez-Gutiérrez B., Del Toro M.D., Borobia A.M., Carcas A., Jarrín I., Yllescas M., Ryan P., Pachón J., Carratalá J., Berenguer J., Arribas J.R., Rodríguez-Baño J.; REIPI-SEIMC COVID-19 group and COVID@HULP groups. Identification and validation of clinical phenotypes with prognostic implications in patients admitted to hospital with COVID-19: A multicenter cohort study. *Lancet Infect. Dis*. 2021; 21:783–792. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00019-0.

16. Jirak P., Fejzic D., Paar V., Wernly B., Pistulli R., Rohm I., Jung C., Hoppe U.C., Schulze P.C., Lichtenauer M., Yilmaz A., Kretschmar D. Influences of Ivabradine treatment on serum levels of cardiac biomarkers sST2, GDF-15, suPAR and H-FABP in patients with chronic heart failure. *Acta Pharm. Sin*. 2018; 39(7):1189–1196. doi: 10.1038/aps.2017.167.

17. Motloch L.J., Jirak P., Gareeva D., Davtyan P., Gumerov R.,

Lakman I., Tataurov A., Zulkarneev R., Kabirov I., Cai B., Valeev B., Pavlov V., Kopp K., Hoppe U.C., Lichtenauer M., Fiedler L., Pistulli R. and Zagidullin N. Cardiovascular Biomarkers for Prediction of in-hospital and 1-Year Post-discharge Mortality in Patients With COVID-19 Pneumonia. *Front. Med*. 2022;9:906665. doi: 10.3389/fmed.2022.906665

18. Fiedler L., Motloch L.J., Jirak P., Gumerov R., Davtyan P., Gareeva D., Lakman I., Tataurov A., Lasinova G., Pavlov V., Hauptmann L., Kopp K., Hoppe U.C., Lichtenauer M., Pistulli R., Dieplinger A.M., Zagidullin N. Investigation of hs-TnI and sST-2 as Potential Predictors of Long-Term Cardiovascular Risk in Patients with Survived Hospitalization for COVID-19 Pneumonia. *Biomedicines*. 2022; 10;10(11):2889. doi: 10.3390/biomedicines10112889.

19. Emdin M., Aimo A., Vergaro G., Bayes-Genis A., Lupón J., Latini R., Meessen J., Anand I.S., Cohn J.N., Gravning J., Gullestad L., Broch K., Ueland T., Nymo S.H., Brunner-La Rocca H.P., de Boer R.A., Gaggin H.K., Ripoli A., Passino C., Januzzi J.L.Jr. SST2 Predicts Outcome in Chronic Heart Failure Beyond NT-ProBNP and High-Sensitivity Troponin T. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2018; 72(19):2309-2320. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.2165.

20. Omland T., Pfeffer M.A., Solomon S.D., de Lemos J.A., Rosjo H., Benth J.S., Maggioni A., Domanski M.J., Rouleau J.L., Sabatine M.S., Braunwald E.; PEACE Investigators. Prognostic Value of Cardiac Troponin I Measured with a Highly Sensitive Assay in Patients with Stable Coronary Artery Disease. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2013; 61(12):1240-9. doi: 10.1016/j.jacc.2012.12.026.

21. Haïssaguerre M., Derval N., Sacher F., Jesel L., Deisenhofer I., de Roy L., Pasquie J.L., Nogami A., Babuty D., Yli-Mayry S., De Chillou C., Scanu P., Mabo P., Matsuo S., Probst V., Le Scouarnec S., Defaye P., Schlaepfer J., Rostock T., Lacroix D., Lamaison D., Lavergne T., Aizawa Y., Englund A., Anselme F., O'Neill M., Hocini M., Lim K.T., Knecht S., Veenhuyzen G.D., Bordachar P., Chauvin M., Jais P., Coureau G., Chene G., Klein G.J., Clémenty J. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med*. 2008; 358(19):2016-23. doi: 10.1056/NEJMoa071968.

22. Tikkanen J.T., Anttonen O., Junttila M.J., Aro AL, Kerola T, Rissanen HA, Reunanen A, Huikuri HV. Long-term outcome associated with early repolarization on electrocardiography. *N Engl J Med*. 2009; 361(26):2529-37. doi: 10.1056/NEJMoa0907589.

23. Patel A., Getsos J.P., Moussa G., Damato A.N. The Osborn wave of hypothermia in normothermic patients. *Clin Cardiol*. 1994; 17(5):273–6. doi: 10.1002/clc.4960170511.

24. Zorzi A., Migliore F., Perazzolo Marra, M., Tarantini G., Illiceto S., Corrado D. Electrocardiographic J waves as a hyperacute sign of Takotsubo syndrome. *J Electrocardiol*. 2012; 45(4): 353–356 doi: 10.1016/j.jelectrocard.2012.04.004

25. Guo T., Fan Y., Chen M., Wu X., Zhang L., He T., Wang H., Wan J., Wang X., Lu Z. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020; 5(7):811–818. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1722.

REFERENCES

1. Ni W., Yang X., Yang D., Bao J, Li R, Xiao Y, Hou C, Wang H, Liu J, Yang D, Xu Y, Cao Z, Gao Z. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. *Crit Care* 2020; 24(1):422. doi: 10.1186/s13054-020-03120-0.

2. Jirak P., van Almsick V., Dimitroulis D., Mirna M., Seelmaier C., Shomanova Z., Wernly B., Semo D., Dankl D., Mahringer M., Lichtenauer M., Hoppe U.C., Reinecke H., Pistulli R., Larbig R., Motloch L.J. Dexamethasone Improves Cardiovascular Outcomes in Critically Ill COVID-19, a Real World Scenario Multicenter Analysis. *Front. Med*. 9:808221. doi: 10.3389/fmed.2022.808221

3. Shi S., Qin M., Shen B., Cai Y., Liu T., Yang F., Gong W., Liu X., Liang J., Zhao Q., Huang H., Yang B., Huang C. Association of Cardiac Injury with Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):802-810. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950.

4. 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. doi: 10.1016/j.pcad.2020.03.001.

5. Zagidullin N., Motloch L.J., Gareeva D., Hamitova A., Lakman I., Krioni I., Popov D., Zulkarneev R., Paar V., Kopp K., Jirak P., Ishmetov V., Hoppe U.C., Tulbaev E., Pavlov V. 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.

6. Sánchez-Martel M., Rubio-Gracia J., Peña-Fresnedo N., Garcés-Horna V., Gracia-Tello B., Martínez-Lostao L., Crespo-Aznárez S., Pérez-Calvo J.I., Giménez-López I. 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(16):3534. doi: 10.3390/jcm10163534.

7. Rotoli B.M., Barilli A., Visigalli R., Ferrari F., Dall'Asta. Endothelial Cell Activation by SARS-CoV-2 Spike S1 Protein: A Crosstalk between Endothelium and Innate Immune Cells. *Biomedicines*. 2021,9(9):1220. doi:10.3390/biomedicines9091220.

8. de Bruin S., Bos L.D., van Roon M.A., Tuip-de Boer A.M., Schuurman A.R., Koel-Simmelinck M.J.A., Bogaard H.J., Tuinman P.R., van Agtmael M.A., Hamann J., Teunissen C.E., Wiersinga

- W.J., Koos Zwinderman A.H., Brouwer M.C., van de Beek D., Vlaar A.P.J.; Amsterdam UMC COVID-19 Biobank Investigators. Clinical features and prognostic factors in Covid-19: A prospective cohort study. *EBioMedicine*. 2021, 67:103378. doi:10.1016/j.ebiom.2021.103378.
9. Antzelevitch C., Yan G.X., Ackerman M.J., Borggrefe M., Corrado D., Guo J., Gussak I., Hasdemir C., Horie M., Huikuri H., Ma C., Morita H., Nam G.B., Sacher F., Shimizu W., Viskin S., Wilde A.A.M. J-Wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge. *Europace*. 2017; 19(4):665-694. doi: 10.1093/europace/euw235.
10. Puntmann V.O., Carerj M.L., Wieters I., Fahim M., Arendt C., Hoffmann J., Shchendrygina A., Escher F., Vasa-Nicotera M., Zeiher A.M., Vahreschild M., Nagel E. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020; 5(11): 1265–1273. doi: 10.1001/jamacardio.2020.4648.
11. National Guideline Centre (UK). Stroke and transient ischaemic attack in over 16s: diagnosis and initial management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2019.
12. Thakur A., Kapil A., Deepti S. An Abnormal ECG Finding in a Patient With COVID-19. *JAMA Intern Med*. 2023;183(11):1261-1262. doi: 0.1001/jamainternmed.2023.2457.
13. Russian current national COVID-19 guidelines, version 7, (03.06.2020). Available at: http://edu.rosminzdrav.ru/fileadmin/user_upload/specialists/COVID-19/MR_COVID-19_v7.pdf; 2020 (accessed 23.07.2024) (In Russian)
14. Zagidullin N.S., Motloch L.J., Musin T.I., Bagmanova Z.A., Lakman I.A., Tyurin A.V., Gumerov R.M., Enikeev D., Cai B., Gareeva D.F., Davtyan P.A., Gareev D.A., Talipova H.M., Badykov M.R., Jirak P., Kopp K., Hoppe U.C., Pistulli R., Pavlov V.N. J-waves in acute COVID-19: A novel disease characteristic and predictor of mortality? *PLoS ONE* 16(10): e0257982. doi: 10.1371/journal.pone.0257982.
15. Gutiérrez-Gutiérrez B., Del Toro M.D., Borobia A.M., Carcas A., Jarrín I., Yllescas M., Ryan P., Pachón J., Carratalà J., Berenguer J., Arribas J.R., Rodríguez-Baño J.; REIPI-SEIMC COVID-19 group and COVID@HULP groups. Identification and validation of clinical phenotypes with prognostic implications in patients admitted to hospital with COVID-19: A multicenter cohort study. *Lancet Infect. Dis*. 2021; 21:783–792. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00019-0.
16. Jirak P., Fejzic D., Paar V., Wernly B., Pistulli R., Rohm I., Jung C., Hoppe U.C., Schulze P.C., Lichtenauer M., Yilmaz A., Kretschmar D. Influences of Ivabradine treatment on serum levels of cardiac biomarkers sST2, GDF-15, suPAR and H-FABP in patients with chronic heart failure. *Acta Pharm. Sin*. 2018; 39(7):1189–1196. doi: 10.1038/aps.2017.167.
17. Motloch L.J., Jirak P., Gareeva D., Davtyan P., Gumerov R., Lakman I., Tataurov A., Zulkarneev R., Kabirov I., Cai B., Valeev B., Pavlov V., Kopp K., Hoppe U.C., Lichtenauer M., Fiedler L., Pistulli R. and Zagidullin N. Cardiovascular Biomarkers for Prediction of in-hospital and 1-Year Post-discharge Mortality in Patients With COVID-19 Pneumonia. *Front. Med*. 2022;9:906665. doi: 10.3389/fmed.2022.906665
18. Fiedler L., Motloch L.J., Jirak P., Gumerov R., Davtyan P., Gareeva D., Lakman I., Tataurov A., Lasinova G., Pavlov V., Hauptmann L., Kopp K., Hoppe U.C., Lichtenauer M., Pistulli R., Dieplinger A.M., Zagidullin N. Investigation of hs-TnI and sST-2 as Potential Predictors of Long-Term Cardiovascular Risk in Patients with Survived Hospitalization for COVID-19 Pneumonia. *Biomedicines*. 2022; 10;10(11):2889. doi: 10.3390/biomedicines10112889.
19. Emdin M., Aimo A., Vergaro G., Bayes-Genis A., Lupón J., Latini R., Meessen J., Anand I.S., Cohn J.N., Gravning J., Gullestad L., Broch K., Ueland T., Nymo S.H., Brunner-La Rocca H.P., de Boer R.A., Gaggin H.K., Ripoli A., Passino C., Januzzi J.L.Jr. SST2 Predicts Outcome in Chronic Heart Failure Beyond NT-ProBNP and High-Sensitivity Troponin T. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2018, 72(19):2309-2320. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.2165.
20. Omland T., Pfeffer M.A., Solomon S.D., de Lemos J.A., Rosjo H., Benth J.S., Maggioni A., Domanski M.J., Rouleau J.L., Sabatine M.S., Braunwald E.; PEACE Investigators. Prognostic Value of Cardiac Troponin I Measured with a Highly Sensitive Assay in Patients with Stable Coronary Artery Disease. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2013, 61(12):1240-9. doi: 10.1016/j.jacc.2012.12.026.
21. Haïssaguerre M., Derval N., Sacher F., Jesel L., Deisenhofer I., de Roy L., Pasquie J.L., Nogami A., Babuty D., Yli-Mayry S., De Chillou C., Scanu P., Mabo P., Matsuo S., Probst V., Le Scouarnec S., Defaye P., Schlaepfer J., Rostock T., Lacroix D., Lamaison D., Lavergne T., Aizawa Y., Englund A., Anselme F., O'Neill M., Hocini M., Lim K.T., Knecht S., Veenhuyzen G.D., Bordachar P., Chauvin M., Jais P., Coureau G., Chene G., Klein G.J., Clémenty J. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med*. 2008; 358(19):2016-23. doi: 10.1056/NEJMoa071968.
22. Tikkanen J.T., Anttonen O., Junttila M.J., Aro AL, Kerola T, Rissanen HA, Reunanen A, Huikuri HV. Long-term outcome associated with early repolarization on electrocardiography. *N Engl J Med*. 2009; 361(26):2529-37. doi: 10.1056/NEJMoa0907589.
23. Patel A., Getsos J.P., Moussa G., Damato A.N. The Osborn wave of hypothermia in normothermic patients. *Clin Cardiol*. 1994; 17(5):273–6. doi: 10.1002/clc.4960170511.
24. Zorzi A., Migliore F., Perazzolo Marra, M., Tarantini G., Illiceto S., Corrado D. Electrocardiographic J waves as a hyperacute sign of Takotsubo syndrome. *J Electrocardiol*. 2012; 45(4): 353–356 doi: 10.1016/j.jelectrocard.2012.04.004
25. Guo T., Fan Y., Chen M., Wu X., Zhang L., He T., Wang H., Wan J., Wang X., Lu Z. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020; 5(7):811–818. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1722.

Для цитирования: Гареева Д.Ф., Лакман И.А., Агапитов А.А., Садикова Л.Ф., Тимирьянова В.М., Загидуллин Н.Ш. J-волна и кардиоспецифические биомаркеры коррелируют с отдаленными сердечно-сосудистыми осложнениями у пациентов, госпитализированных с COVID-ассоциированной пневмонией. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2024;13(3S): 16-26. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-16-26

To cite: Gareeva D.F., Lakman I.A., Agapitov A.A., Sadikova L.F., Timiryanova V.M., Zagidullin N.Sh. J-waves and cardiac biomarkers are associated with long-term cardiovascular outcomes in hospitalized COVID-19 patients. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2024;13(3S): 16-26. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-16-26