

Характеристика отдельных биомаркеров и их прогностическая роль при различных вариантах развития острого коронарного синдрома у больных новой коронавирусной инфекцией

Лунина А. В., Попова Л. Л., Константинов Д. Ю.

Цель. На основании изучения отдельных биомаркеров у больных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) в сочетании с острым коронарным синдромом (ОКС) разработать способ прогнозирования варианта его развития.

Материал и методы. В исследование были включены больные с тяжелым течением COVID-19 и наличием ОКС ($n=104$) трех вариантов его развития: подгруппа 1 ($n=35$) — нестабильная стенокардия (НС); подгруппа 2 ($n=34$) — инфаркт миокарда (ИМ) без подъема ST (ИМбпST); подгруппа 3 ($n=35$) — ИМ с подъемом ST (ИМнST).

Результаты. У больных COVID-19 с ОКС был: зарегистрирован значительный объем поражения легких по КТ (%) — 45,00 (35,00; 55,00), высокие баллы по реанимационным шкалам тяжести: SOFA — 16,00 (14,00; 18,00) и SAPS II — 21,00 (17,00; 24,00), а также повышенные значения С-реактивного белка, (мг/л) — 129,60 (74,55; 198,68), креатинфосфокиназы (КФК) (Е/л) — 1986,50 (1204,50; 2163,00), лактатдегидрогеназы (Е/л) — 1117,50 (711,25; 1458,00), тропонина (нг/л) — 82,50 (63,00; 119,50) и ферритина (нг/л) — 965,50 (757,25; 1222,50). Среди показателей цитокинового спектра были зарегистрированы как повышенные значения: интерлейкина (ИЛ)-1 β (пг/мл) — 8,94 (8,48; 9,50); так и сниженные: ИЛ-4 (пг/мл) — 10,52 (10,01; 10,91); ИЛ-10 (пг/мл) — 85,11 (83,02; 87,98); интерферона- γ (пг/мл) — 9,27 (8,58; 9,85). В подгруппе с ИМнST установлены самые высокие баллы SOFA (Me=18,00; $p_{1-3}=0,003$ и $p_{2-3}<0,001$) и SAPS II (Me=25,00; все $p<0,001$). У пациентов с НС содержание общего белка в крови было выше ($p_{1-2}<0,001$ и $p_{1-3}=0,003$), а уровень С-реактивного белка и КФК — ниже (все $p<0,001$), чем в подгруппах сравнения, а также зарегистрированы самые высокие значения ИЛ-4 (Me=10,91 пг/мл; $p<0,001$), ИЛ-10 (Me=86,60; $p=0,002$), интерферона- γ (Me=9,75; пг/мл, $p_{1-2}=0,002$ и $p_{1-3}<0,001$) и наиболее низкие — ИЛ-1 β (Me=8,51 пг/мл; $p<0,001$), ИЛ-6 (Me=14,90 пг/мл; $p<0,001$), фактора некроза опухолей- α (Me=22,21 пг/мл, $p_{1-3}=0,009$).

Заключение. Основной вклад в прогнозирование разделения групп НС и ИМ внесли шкалы SAPS II и ИЛ-1 β , в меньшей степени КФК и ИЛ-6; для уточнения варианта ИМ (с подъемом и без подъема ST-сегмента) — шкалы SOFA и ИЛ-6. Полученные дискриминантные модели имеют чувствительность 97% и 91%, а специфичность 97% и 85%, соответственно.

Ключевые слова: COVID-19, острый коронарный синдром, цитокины, прогнозирование.

Отношения и деятельность. Научная работа выполнена в соответствии с комплексной межведомственной федеральной научно-исследовательской программой

по теме "Фундаментальные клиничко-патогенетические и эпидемиологические аспекты COVID-19: междисциплинарный подход к профилактике, диагностике, лечению и последующей реабилитации пациентов с коронавирусной инфекцией" № госрегистрации АААА-А20-120071490075-0, от 14 июля 2020г.

ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара, Россия.

Лунина А. В. * — ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и СМП ИПО, ORCID: 0000-0002-3182-2109, Попова Л. Л. — д.м.н., профессор, профессор кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией, ORCID: 0000-0003-0549-361X, Константинов Д. Ю. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой инфекционных болезней с эпидемиологией, Директор института клинической медицины, ORCID: 0000-0002-6177-8487.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

a.v.lunina@samsmu.ru

КТ — компьютерная томография, ОКС — острый коронарный синдром, НС — нестабильная стенокардия, ИЛ — интерлейкин, ИМ — инфаркт миокарда, ИМбпST — инфаркт миокарда без подъема ST, ИМнST — инфаркт миокарда с подъемом ST, ИФН- γ — интерферон- γ , КФК — креатинфосфокиназа, СРБ — С-реактивный белок, ФНО- α — фактор некроза опухолей- α , COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, SOFA — Sepsis-related Organ Failure, SAPS II — Simplified Acute Physiology Score.

Рукопись получена 03.02.2025

Рецензия получена 25.03.2025

Принята к публикации 14.06.2025



Для цитирования: Лунина А. В., Попова Л. Л., Константинов Д. Ю. Характеристика отдельных биомаркеров и их прогностическая роль при различных вариантах развития острого коронарного синдрома у больных новой коронавирусной инфекцией. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(7):6280. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6280. EDN: HNPV5Q

Characteristics of individual biomarkers and their prognostic role in various variants of acute coronary syndrome development in patients with a new coronavirus infection

Lunina A. V., Popova L. L., Konstantinov D. Yu.

Aim. Based on the study of individual biomarkers in patients with a coronavirus disease 2019 (COVID-19) in combination with acute coronary syndrome (ACS), to develop a method for predicting the course type.

Material and methods. The study included patients with severe COVID-19 and ACS ($n=104$) of three variants: subgroup 1 ($n=35$) — unstable angina (UA); subgroup 2 ($n=34$) — non-ST-elevation myocardial infarction (NSTEMI); subgroup 3 ($n=35$) — ST-elevation MI (STEMI).

Results. In patients with COVID-19 and ACS, the following was observed: a significant lung damage according to computed tomography (%) — 45,00 (35,00; 55,00), high scores on intensive care severity scales: SOFA — 16,00 (14,00; 18,00) and SAPS II — 21,00 (17,00; 24,00), as well as elevated values of C-reactive protein (mg/l) — 129,60 (74,55; 198,68), creatine phosphokinase (CPK) (U/l) — 1986,50 (1204,50; 2163,00), lactate dehydrogenase (U/l) — 1117,50 (711,25;

1458,00), troponin (ng/l) — 82,50 (63,00; 119,50) and ferritin (ng/l) — 965,50 (757,25; 1222,50). Among the cytokine profile parameters, both increased (interleukin (IL)-1 β (pg/ml) — 8,94 (8,48; 9,50)) and decreased (IL-4 (pg/ml) — 10,52 (10,01; 10,91); IL-10 (pg/ml) — 85,11 (83,02; 87,98); interferon- γ (pg/ml) — 9,27 (8,58; 9,85)) values were recorded. In the subgroup with STEMI, the highest SOFA (Me=18,00; $p_{1-3}=0,003$ and $p_{2-3}<0,001$) and SAPS II (Me=25,00; all $p<0,001$) scores were found. In patients with UA, the blood total protein content was higher ($p_{1-2}<0,001$ and $p_{1-3}=0,003$), and the level of C-reactive protein and CPK was lower ($p<0,001$ for all) than in the comparison subgroups. In addition, these patients had highest values of IL-4 (Me=10,91 pg/ml; $p<0,001$), IL-10 (Me=86,60; $p=0,002$), interferon- γ (Me=9,75; pg/ml, $p_{1-2}=0,002$ and $p_{1-3}<0,001$) and the lowest levels of IL-1 β (Me=8,51 pg/ml; $p<0,001$), IL-6 (Me=14,90 pg/ml; $p<0,001$), tumor necrosis factor- α (Me=22,21 pg/ml, $p_{1-3}=0,009$).

Conclusion. The main contribution to divided prediction of UA and MI was made by the SAPS II score and IL-1 β , and to a lesser extent by CPK and IL-6. To clarify the MI variant (with and without ST-segment elevation) — the SOFA scale and IL-6 contribution was significant. The obtained discriminant models have a sensitivity of 97% and 91%, and a specificity of 97% and 85%, respectively.

Keywords: COVID-19, acute coronary syndrome, cytokines, prognosis.

Relationships and Activities. The work was carried out in accordance with the comprehensive interdepartmental federal research program "Fundamental clinical, pathogenetic and epidemiological aspects of COVID-19: an interdisciplinary approach to the prevention, diagnosis, treatment and subsequent rehabilitation of patients with coronavirus infection". State registration number AAAA-A20-120071490075-0, dated July 14, 2020.

Samara State Medical University, Samara, Russia.

Lunina A. V.* ORCID: 0000-0002-3182-2109, Popova L. L. ORCID: 0000-0003-0549-361X, Konstantinov D. Yu. ORCID: 0000-0002-6177-8487.

*Corresponding author: a.v.lunina@samsmu.ru

Received: 03.02.2025 **Revision Received:** 25.03.2025 **Accepted:** 14.06.2025

For citation: Lunina A. V., Popova L. L., Konstantinov D. Yu. Characteristics of individual biomarkers and their prognostic role in various variants of acute coronary syndrome development in patients with a new coronavirus infection. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(7):6280. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6280. EDN: HNPVSO

Ключевые моменты

- У пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции (COVID-19) уровень тропонина повышается вне зависимости от наличия или отсутствия острого коронарного синдрома (ОКС).
- У больных COVID-19 с развитием ОКС в зависимости от его варианта (нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда (ИМ)) установлены наиболее информативные параметры: SAPS II и интерлейкин (ИЛ)-1 β ; для прогнозирования исхода ОКС была построена логистическая модель с чувствительностью 97% и специфичностью 97%.
- У больных COVID-19, осложненным ИМ, при уточнении его варианта (с подъемом и без подъема ST-сегмента) основное значение имели шкала SOFA и ИЛ-6, при этом модель прогнозирования вариантов ИМ имела чувствительность 91% и специфичность 85%.

Key messages

- In patients with severe course of coronavirus disease 2019 (COVID-19), the troponin level increases regardless of the presence of acute coronary syndrome (ACS).
- In patients with COVID-19 with ACS, depending on variant (unstable angina and myocardial infarction (MI)) the most informative parameters were established (SAPS II and interleukin (IL)-1 β). To predict the outcome of ACS, a logistic model with a sensitivity of 97% and a specificity of 97% was created.
- In patients with COVID-19 complicated by MI, when specifying variant (with and without ST-segment elevation), the SOFA score and IL-6 were of primary importance, while the model for predicting MI variants had a sensitivity of 91% and a specificity of 85%.

С начала пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) из 670 млн заболевших в мире умерло ~7 млн¹. В России число летальных случаев от COVID-19 превысило 400 тыс. случаев². Неблагоприятные исходы COVID-19 часто являлись следствием развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, в т.ч. в виде острого коронарного синдрома (ОКС) [1]. Частота госпитализаций больных по поводу ОКС прогрессивно увеличивалась с каждой последующей волной COVID-19 [2, 3]. Своевременная диагностика ОКС и адекватное лечение улучшают исход заболевания [4]. Однако при сочетании двух событий: COVID-19 и ОКС, симптомы тяжелой формы коронавирусной инфекции: боли в грудной клетке, дыхательная недостаточность,

гипотония — часто маскируют ОКС, при этом лабораторные критерии (С-реактивный белок (СРБ), фибриноген, ферритин) неспецифичны и даже тропониновый тест не всегда специфичен, его реакция может запаздывать, а появление — не говорит о характере повреждения миокарда [5, 6]. Запускающим цепочку событий, ведущих к ОКС, безусловно, является несбалансированная работа про- и противовоспалительных цитокинов. Среди цитокинов и биохимических показателей, доступных в практическом здравоохранении, мы провели научный поиск по выявлению ранних и высокоинформативных биомаркеров, с возможностью их использования для предотвращения негативного сценария формирования и прогрессирования ОКС.

Цель работы: на основании изучения отдельных биомаркеров у больных COVID-19 в сочетании с ОКС разработать способ прогнозирования варианта его развития.

Материал и методы

В открытое сплошное проспективное нерандомизированное исследование методом параллель-

¹ <https://covid.observer>.

² <https://horosho-tam.ru/rossiya/coronavirus>.

ных групп были включены больные с тяжелым течением COVID-19 в сочетании с ОКС (n=104), последовательно поступавшие в ковидный госпиталь СамГМУ в период 2022г, во время доминирования варианта "Омикрон". Диагностика COVID-19 и лечение пациентов проводилось согласно временным методическим рекомендациям "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)", действующим на тот период³. Были сформированы подгруппы наблюдения в зависимости от вариантов развития ОКС: подгруппа 1 (n=35) — нестабильная стенокардия (НС); подгруппа 2 (n=34) — инфаркт миокарда (ИМ) без подъема ST (ИМбпST); подгруппа 3 (n=35) — ИМ с подъемом ST (ИМпST). Диагноз ОКС и его лечение соответствовало стандартам, разработанным европейским и российским обществом кардиологов [7, 8]. Критерии включения в исследование: мужчины и женщины от 20 до 90 лет с тяжелой формой COVID-19 и признаками ОКС, при наличии подписанного добровольного информированного согласия. Критерии не включения: пациенты с сопутствующими тяжелыми онкологическими, аутоиммунными заболеваниями, терминальной соматической патологией, ко-инфекциями (вирусный гепатит В, С, ВИЧ-инфекция), психическими расстройствами, а также беременностью и отказом от обследования.

Всем пациентам был выполнен полный спектр исследований, согласно действующим рекомендациям по COVID-19 и ОКС. Концентрацию цитокинов: интерлейкина (ИЛ)-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, интерферона- γ (ИФН- γ), фактора некроза опухолей- α (ФНО- α) — определяли с использованием диагностических наборов (R and D Diagnostics Inc., США) с чувствительностью 1 пг/мл. Компьютерная томография (КТ) проводилась на томографе GE Revolution. Ежедневно всем пациентам выполнялась электрокардиография аппаратом Аксион ЭКЗТЦ-3/6-04. Для объективной и динамической оценки тяжести состояния пациента использовали две шкалы: оценка органной недостаточности SOFA (Sepsis-related Organ Failure) и шкала SAPS II (Simplified Acute Physiology Score) — упрощенная шкала острых физиологических состояний SAPS.

Статистический анализ данных выполняли в среде пакета SPSS 25.0. Описательные статистики представлены в виде среднего и стандартного отклонения: $M \pm SD$, либо в виде медианы и квартилей: Me (Q1; Q3). Применяли критерий Манна-Уитни, дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса, хи-квадрат Пирсона, дискриминантный анализ. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Комитетом по биоэтике Самарского государственного медицинского университета. До включения у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты

Пациенты с тяжелым течением COVID-19 в сочетании с ОКС, включенные в исследование, были представлены лицами обоего пола (мужчин 43,3%), средний возраст составил $62,18 \pm 14,41$ лет. Результаты биохимического исследования крови, цитокинового спектра, реанимационного статуса были следующими: зарегистрирован значительный объем поражения легких по КТ (%) — 45,00 (35,00; 55,00), высокие баллы по реанимационным шкалам тяжести: SOFA — 16,00 (14,00; 18,00) и SAPS II — 21,00 (17,00; 24,00), а также повышенные значения СРБ (мг/л) — 129,60 (74,55; 198,68), креатинфосфокиназа (КФК) (Е/л) — 1986,50 (1204,50; 2163,00), лактатдегидрогеназы (Е/л) — 1117,50 (711,25; 1458,00), тропонина (нг/л) — 82,50 (63,00; 119,50) и ферритина (нг/л) — 965,50 (757,25; 1222,50). Среди показателей цитокинового спектра были зарегистрированы как повышенные значения: ИЛ-1 β (пг/мл) — 8,94 (8,48; 9,50); так и сниженные: ИЛ-4 (пг/мл) — 10,52 (10,01; 10,91); ИЛ-10 (пг/мл) — 85,11 (83,02; 87,98); ИФН- γ (пг/мл) — 9,27 (8,58; 9,85).

В подгруппах по варианту развития ОКС отличий по возрасту и полу не установлено. Средний возраст (лет) составил: в подгруппе НС — $59,94 \pm 12,22$, в подгруппе ИМбпST — $63,47 \pm 13,33$, в подгруппе ИМпST — $63,17 \pm 17,31$; доля мужчин в подгруппах: НС — 37,1%, ИМбпST — 50%, ИМпST — 42,9%, $p = 0,558$. Результаты анализа изучаемых параметров у пациентов в подгруппах, согласно варианту развития ОКС, представлены в таблицах 1-3.

По результатам оценки реанимационного статуса по двум шкалам SOFA и SAPS II наиболее тяжелые больные регистрировались в подгруппе с ИМпST: Me=18,00 ($p_{1-3}=0,003$ и $p_{2-3}<0,001$) и Me=25,00 (все $p<0,001$). При исследовании КТ легких наименьший объем поражения (Me=40%) был у пациентов с НС ($p_{1-2}<0,001$ и $p_{1-3}=0,007$).

В подгруппе с НС содержание общего белка в крови было выше ($p_{1-2}<0,001$ и $p_{1-3}=0,003$), а уровень СРБ и КФК — ниже (все $p<0,001$), чем в подгруппах сравнения.

У больных подгруппы с НС зарегистрированы самые высокие значения ИЛ-4 (Me=10,91 пг/м; $p<0,001$), ИЛ-10 (Me=86,60; $p=0,002$), ИФН- γ (Me=9,75; пг/мл, $p_{1-2}=0,002$ и $p_{1-3}<0,001$) и наиболее низкие — ИЛ-1 β (Me=8,51 пг/мл; $p<0,001$), ИЛ-6 (Me=14,90 пг/мл; $p<0,001$), ФНО- α (Me=22,21; пг/мл, $p_{1-3}=0,009$).

³ Временные методические рекомендации "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)" версия 13, 14, 15, 16, Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2023. с. 1-210.

Таблица 1

**Характеристика основных изучаемых показателей
у больных COVID-19 с ОКС в зависимости от варианта его разрешения**

Показатели	НС (подгруппа 1), Me (Q1; Q3), n=35	ИМбпST (подгруппа 2), Me (Q1; Q3), n=34	ИМпST (подгруппа 3), Me (Q1; Q3), n=35	p-значения			
				p _{K-y}	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
Возраст	63,00 (54,00; 65,00)	64,50 (55,75; 76,25)	64,00 (53,00; 78,00)	0,300	0,158	0,204	0,933
SpO ₂	95,00 (92,00; 97,00)	95,00 (93,00; 96,00)	93,00 (90,00; 97,00)	0,178	0,804	0,145	0,085
Шкала SOFA	16,00 (14,00; 17,00)	15,00 (14,00; 16,25)	18,00 (16,00; 19,00)	<0,001	0,072	0,003	<0,001
Шкала SAPS II	16,00 (15,00; 18,00)	21,00 (20,00; 24,00)	25,00 (24,00; 27,00)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
КТ лёгких, % поражения	40,00 (35,00; 45,00)	47,50 (40,00; 60,00)	45,00 (40,00; 60,00)	0,001	<0,001	0,007	0,721

Примечание: p_{K-y} — статистическая значимость различий трех групп в целом по дисперсионному анализу Краскела-Уоллиса, далее приведены межгрупповые сравнения.

Сокращения: ИМбпST — инфаркт миокарда без подъема ST, ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом ST, КТ — компьютерная томография, НС — нестабильная стенокардия, SpO₂ — сатурация, SOFA — Sepsis-related Organ Failure, SAPS II — Simplified Acute Physiology Score.

Таблица 2

**Характеристика основных биохимических показателей
у больных COVID-19 с ОКС в зависимости от варианта его разрешения**

Показатели	НС (подгруппа 1), Me (Q1; Q3), n=35	ИМбпST (подгруппа 2), Me (Q1; Q3), n=34	ИМпST (подгруппа 3), Me (Q1; Q3), n=35	p-значения			
				p _{K-y}	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
Общий белок, г/л	63,80 (59,40; 69,90)	53,55 (47,90; 58,10)	57,20 (51,00; 66,00)	<0,001	<0,001	0,003	0,021
СРБ, мг/л	76,00 (35,20; 129,70)	167,65 (76,80; 295,75)	157,80 (124,20; 207,70)	<0,001	<0,001	<0,001	0,820
КФК, Ед/л	1179,00 (765,00; 1504,00)	2016,00 (1698,00; 2456,00)	2123,00 (2047,00; 2324,00)	<0,001	<0,001	<0,001	0,235
ЛДГ, Ед/л	825,00 (512,00; 1442,00)	1214,50 (701,00; 1456,00)	1157,00 (912,00; 1598,00)	0,037	0,425	0,011	0,100
Тропонин, нг/л	81,00 (62,00; 111,00)	84,50 (63,25; 103,00)	81,00 (63,00; 131,00)	0,622	0,820	0,315	0,548
Ферритин, нг/мл	967,00 (812,00; 1395,00)	919,50 (652,25; 1093,00)	1020,00 (815,00; 1260,00)	0,154	0,098	0,589	0,103

Примечание: p_{K-y} — статистическая значимость различий трех групп в целом по дисперсионному анализу Краскела-Уоллиса, далее приведены межгрупповые сравнения.

Сокращения: ИМбпST — инфаркт миокарда без подъема ST, ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом ST, КФК — креатинфосфокиназа, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, НС — нестабильная стенокардия, СРБ — С-реактивный белок.

Таблица 3

**Характеристика изучаемых показателей цитокинового спектра
у больных COVID-19 с ОКС, в зависимости от варианта его разрешения**

Показатели	НС (подгруппа 1), Me (Q1; Q3), n=35	ИМбпST (подгруппа 2), Me (Q1; Q3), n=34	ИМпST (подгруппа 3), Me (Q1; Q3), n=35	p-значения			
				p _{K-y}	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
ИЛ-1β, пг/мл	8,51 (8,25; 8,92)	8,92 (8,54; 9,40)	9,48 (9,03; 9,86)	<0,001	0,011	<0,001	0,013
ИЛ-2, пг/мл	0,05 (0,04; 0,08)	0,08 (0,04; 0,12)	0,08 (0,05; 0,10)	0,056	0,032	0,055	0,532
ИЛ-4, пг/мл	10,91 (10,63; 11,23)	10,54 (10,09; 10,88)	10,01 (9,55; 10,50)	<0,001	0,009	<0,001	0,002
ИЛ-10, пг/мл	86,60 (84,22; 89,68)	86,97 (83,12; 88,46)	83,64 (80,38; 85,69)	<0,001	0,280	<0,001	0,002
ИФН-γ, пг/мл	9,75 (9,36; 11,41)	9,11 (8,64; 9,81)	8,67 (7,95; 9,17)	<0,001	0,002	<0,001	0,005
ФНО-α, пг/мл	22,21 (21,46; 23,92)	23,22 (21,34; 24,83)	24,40 (21,62; 25,90)	0,020	0,225	0,009	0,068
ИЛ-6, пг/мл	14,90 (13,90; 15,50)	15,09 (13,70; 15,95)	16,31 (15,50; 16,88)	<0,001	0,334	<0,001	<0,001

Примечание: p_{K-y} — статистическая значимость различий трех групп в целом по дисперсионному анализу Краскела-Уоллиса, далее приведены межгрупповые сравнения.

Сокращения: ИЛ-1β — интерлейкин-1β, ИЛ-2 — интерлейкин-2, ИЛ-4 — интерлейкин-4, ИЛ-6 — интерлейкин-6, ИЛ-10 — интерлейкин-10, ИМбпST — инфаркт миокарда без подъема ST, ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом ST, ИФН-γ — интерферон-γ, НС — нестабильная стенокардия, ФНО-α — фактора некроза опухоли-α.

Для прогнозирования одного из трех возможных вариантов развития ОКС был применен линейный дискриминантный анализ. В построенный классификатор вошли пять показателей: шкалы SOFA, SAPS II, активность КФК, концентрации ИЛ-1β

и ИЛ-6. Модель значима в целом: статистика лямбда Уилкса $\lambda=0,692$, $p<0,001$.

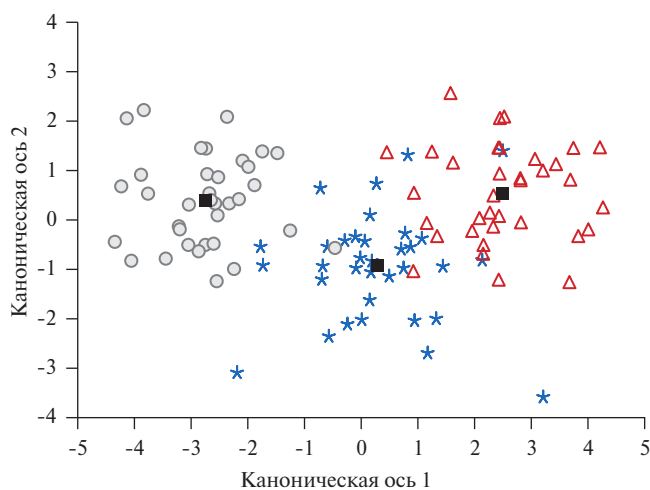
В таблице 4 приведены структурные коэффициенты, отражающие корреляции между признаками, по которым ведется классификация, и новыми ка-

Таблица 4

**Структурные и стандартизованные канонические коэффициенты
в модели дискриминантного анализа прогнозирования развития ОКС**

Показатели в дискриминантной модели	Структурные коэффициенты		Стандартизованные канонические дискриминационные коэффициенты	
	Ось 1	Ось 2	Ось 1	Ось 2
Шкала SAPS II	0,813	0,008	0,836	0,028
ИЛ-1 β	0,218	0,077	0,372	0,141
Шкала SOFA	0,126	0,666	0,032	0,740
КФК	0,385	-0,557	0,376	-0,616
ИЛ-6	0,289	0,489	0,311	0,314

Сокращения: ИЛ-1 β — интерлейкин-1 β , ИЛ-6 — интерлейкин-6, КФК — креатинфосфокиназа, SAPS II — Simplified Acute Physiology Score, SOFA — Sepsis-related Organ Failure.



Группа
○ НС
★ ИМбпST
△ ИМпST
■ Центроиды групп

Рис. 1. Скаттерграмма наблюдений при различных вариантах развития ОКС в пространстве новых переменных — канонических осей.

Сокращения: ИМбпST — инфаркт миокарда без подъема ST, ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом ST, НС — нестабильная стенокардия.

ноническими осями и стандартизованные канонические дискриминационные коэффициенты, существенно близкие к стандартизованным регрессионным коэффициентам.

Распределение наблюдений в пространстве новых признаков или канонических осей приведено на рисунке 1. Первая ось объясняет 91,5% дисперсии, вторая — 8,5% дисперсии.

Основной вклад в прогнозирование варианта развития ОКС (НС и ИМ) у больных COVID-19 внесли шкала SAPS II и ИЛ-1 β , в меньшей степени КФК и ИЛ-6. В разделение больных ИМ на варианты с подъемом и без подъема ST-сегмента сыграли роль шкала SOFA и ИЛ-6. Дискриминантная модель обладает чувствительностью 97% и специфичностью 97%.

Не было ни одного случая ошибочной классификации НС и ИМпST. Однако качество прогнозирования разных видов ИМ оказалось хуже, где наблюдалось по 3 ложноположительных и ложноотрицательных результата. Соответственно, точность дифференцировки более тяжелого варианта ИМ с подъемом сегмента ST от варианта без подъема ST имела чувствительность 91% и специфичность 85%.

Для проверки модели на устойчивость группы больных были разделены на обучающие и тестовые выборки с помощью генератора случайных чисел. Больные каждой из групп (НС, n=28; ИМбпST, n=27; ИМпST, n=28) входили в обучающие выборки и по 7 человек рассматривались как тестовые. Методом пошагового отбора выбирались подходящие переменные, а затем по ним рассчитывались вероятности принадлежности к тому или иному варианту развития ОКС, как для большей — обучающей выборки, так и для меньшей — тестовой. Было сделано несколько таких разделений. Во всех случаях получались сопоставимые результаты со схожим качеством прогноза: доли верных классификаций статистически сопоставимы.

Обсуждение

К развитию ОКС у больных COVID-19 ведет комплекс причин: от цитокинового и гемостатического дисбаланса, вазоконстрикции и активации коагуляционного каскада, нарушения фибринолиза, образования микротромбов, разрыва бляшек до развития полиорганной недостаточности [9-12]. Но вне зависимости от ведущего фактора, основным патогенетическим механизмом осложненного течения COVID-19 является дисбаланс иммунореактивности. Запуск цитокинового каскада ведет к пролиферации и гиперактивности Т-клеток, макрофагов, натуральных киллеров, с последующей гиперпродукцией хемокинов и цитокинов. Именно цитокины инициируют снижение коронарного кровотока, способствуя микротромбообразованию и дестабилизации атеросклеротических бляшек [13]. Отдельные исследовате-

ли указывают на необходимость взвешенного подхода к интерпретации результатов исследования тропонина при диагностике ОКС, ввиду его неспецифичности, особенно, у острого инфекционного больного [14]. При поиске возможностей раннего прогнозирования ОКС и вариантов его развития у больных COVID-19 нами был использован комплексный подход, включающий данные объективного и инструментального обследования, лабораторные биомаркеры (в т.ч. цитокины). Были построены две логистические модели прогнозирования: варианта развития ОКС (НС или ИМ) и вариантов ИМбпST и ИМпST, с высокой чувствительностью и специфичностью.

Ряд исследователей предлагают прогнозирование развития ОКС у пациентов с ишемической болезнью сердца, однако изучаемые параметры либо сложно использовать в реальной клинической практике, либо они недостаточно чувствительны или специфичны. Есть модели, включающие данные клинического (нейтрофилы, моноциты, лимфоциты) и биохимического (липидный спектр) анализа крови. Их преимуществом является доступность показателей, включенных в модели, но специфичность и чувствительность невысокие [15]. В другой работе в модели прогнозирования ОКС используются следующие показатели: уровень N-концевого промозгового натрийуретического пептида и sST2, которые сложно применить в реальной клинической практике [16]. В основе всех этих моделей лежит попытка установить взаимосвязь иммуновоспалительного синдрома с наличием ОКС без учета острого инфекционного процесса.

Описанные в доступной литературе модели по прогнозу ОКС у больных COVID-19 отличаются сложностью использования в практической медицине, т.к. определение у пациентов уровня церамидов не всегда возможно исследовать в реальной клинической практике [17]. Отдельные модели позволяют прогнозировать риск летальности при развитии ОКС у больных COVID-19 [18].

Особенностью предложенных нами моделей является возможность раннего прогнозирования ОКС у больных COVID-19 и доступность исследования предложенных показателей с высокой чувствительностью и специфичности. Кроме того, одна из моделей позволяет прогнозировать развитие не просто ОКС, но и варианты его развития.

Заключение

Проведенное нами исследование подтвердило тяжелое течение COVID-19 у пациентов с ОКС. Раннее прогнозирование варианта ОКС при тяжелом течении COVID-19 может повысить эффективность лечения этой группы пациентов, но диагностика этого осложнения вызывает трудности. Поиск биомаркеров одного из трех возможных вариантов развития ОКС выявил пять показателей: шкалы SOFA, SAPS II, активность КФК, концентрации ИЛ-1 β и ИЛ-6. Для модели прогнозирования возможного развития ОКС (НС и ИМ) при тяжелом течении COVID-19 были определены наиболее информативные показатели: SAPS II и концентрация ИЛ-1 β . У больных COVID-19, осложненным ИМ, при уточнении его варианта (с подъемом и без подъема ST-сегмента) имели значение шкала SOFA и уровень ИЛ-6. Возможность прогнозирования вариантов развития ОКС у больных COVID-19 позволит корректировать лечение данных пациентов с целью улучшения исходов заболевания.

Отношения и деятельность. Научная работа выполнена в соответствии с комплексной межакадемической федеральной научно-исследовательской программой по теме "Фундаментальные клинко-патогенетические и эпидемиологические аспекты COVID-19: междисциплинарный подход к профилактике, диагностике, лечению и последующей реабилитации пациентов с коронавирусной инфекцией" № госрегистрации АААА-А20-120071490075-0, от 14 июля 2020г.

Литература/References

- Chashchin MG, Gorshkov AYU, Drapkina OM. Acute coronary syndrome in COVID-19 patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2806. (In Russ.) Чашин М.Г., Горшков А.Ю., Драпкина О.М. Острый коронарный синдром у пациентов с COVID-19. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):2806. doi:10.15829/1728-8800-2021-2806.
- Sucato V, Sausa G, Gambino G, et al. The impact of coronavirus disease 2019 on acute coronary syndrome: Differences between epidemic waves. *Am Heart J Plus*. 2024;44:100422. doi:10.1016/j.ahjo.2024.100422.
- Kite TA, Pallikadavath S, Gale CP, et al. The Direct and Indirect Effects of COVID-19 on Acute Coronary Syndromes. *Heart Fail Clin*. 2023;19(2):185-96. doi:10.1016/j.hfc.2022.08.002.
- Namitokov AM, Ishvetskaya OP, Fetisova VI, et al. Diagnosis and treatment of acute coronary syndrome during the novel coronavirus infection COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(4):3854. (In Russ.) Намитокоев А.М., Ишевская О.П., Фетисова В.И. и др. Основные подходы к диагностике и лечению острого коронарного синдрома во время пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. Российский кардиологический журнал. 2020;25(4):3854. doi:10.15829/1560-4071-2020-3854.
- Izmazherova NV, Popov AA, Tsvetkov AI, et al. Clinical particulars of acute coronary syndrome course in patients with COVID-19. *Almanac of Clinical Medicine*. 2023;51(5):290-300. (In Russ.) Измажорова Н.В., Попов А.А., Цветков А.И. и др. Клинические особенности вариантов течения острого коронарного синдрома у пациентов с COVID-19. Альманах клинической медицины. 2023;51(5):290-300. doi:10.18786/2072-0505-2023-51-033.
- Serebrennikov II, Kopylov PYU, Komarov RN, et al. Organizational and clinical aspects of acute coronary syndrome combined with a new coronavirus infection (SARS-COV-2). *Eurasian heart journal*. 2023;(2):6-11. (In Russ.) Серебренников И.И., Копылов Ф.Ю., Комаров Р.Н. и др. Организационные и клинические аспекты острого коронарного синдрома, сочетающегося с новой коронавирусной инфекцией (SARS-COV-2). Евразийский Кардиологический Журнал. 2023;(2):6-11. doi:10.38109/2225-1685-2023-2-6-11.
- Averkov OV, Harutyunyan GK, Duplyakov DV, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Acute myocardial infarction with ST segment elevation electrocardiogram. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(3):6306. (In Russ.) Аверков О.В., Арутюнян Г.К., Дупляков Д.В. и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2025;30(3):6306. doi:10.15829/1560-4071-2025-6306. EDN: IVJCUK.

8. Averkov OV, Harutyunyan GK, Duplyakov DV, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation electrocardiogram. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(5):6319. (In Russ.) Аверков О.В., Арутюнян Г.К., Дупляков Д.В. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2025;30(5): 6319. doi:10.15829/1560-4071-2025-6319. EDN: CXJUIB.
9. Levina JD, Markova AV. Acute coronary syndrome in patients with COVID-19 infection: analysis of clinical and laboratory indicators. In: *Innovations in Medicine and Pharmacy — 2023: proceedings of the International Scientific and Practical Conference of Students and Young Scientists*, Minsk, (September-October 2023), ed. by Rubnikov S.P., V.A. Filonyuk V.A. Minsk: BSMU, 2023:718-222. (In Russ.) Левина Ю.Д., Маркова А.В. Острый коронарный синдром у пациентов с инфекцией COVID-19: анализ клинико-лабораторных показателей. В кн: *Инновации в медицине и фармации — 2023: сборник материалов Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых*, Минск, [сент.-окт. 2023г.] под ред. С.П. Рубникова, В.А. Филонюка. Минск: БГМУ, 2023:718-722. ISBN: 978-985-21-1397-7.
10. Mitrofanova LB, Makarov IA, Runov AL, et al. Clinical, morphological and molecular biological examination of the myocardium in COVID-19 patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):4810. (In Russ.) Митрофанова Л.Б., Макаров И.А., Рунов А.Л. и др. Клинико-морфологическое и молекулярно-биологическое исследование миокарда у пациентов с COVID-19. Российский кардиологический журнал. 2022;27(7):4810. doi:10.15829/1560-4071-2022-4810.
11. Kounis NG, Gogos C, de Gregorio C, et al. "When," "Where," and "How" of SARS-CoV-2 Infection Affects the Human Cardiovascular System: A Narrative Review. *Balkan Med J*. 2024;41(1):7-22. doi:10.4274/balkanmedj.galenos.2023.2023-10-25.
12. Boulos PK, Freeman SV, Henry TD, et al. Interaction of COVID-19 With Common Cardiovascular Disorders. *Circ Res*. 2023;132(10):1259-71. doi:10.1161/CIRCRESAHA.122.321952.
13. Alsaidan AA, Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, et al. The potential role of SARS-CoV-2 infection in acute coronary syndrome and type 2 myocardial infarction (T2MI): Intertwining spread. *Immun Inflamm Dis*. 2023;11(3): e798. doi:10.1002/iid3.798.
14. Zamakhina OV, Mihajlova LV, Mazhbich SM, et al. Cardiac troponins: current understanding of clinical and prognostic significance in multidisciplinary hospital. Clinical review for general practice. 2023;4(7):40-8. (In Russ.) Замахина О.В., Михайлова Л.В., Мажбич С.М. и др. Сердечные тропонины: современное представление о клиническом и прогностическом значении в многопрофильном стационаре. Клинический разбор в общей медицине. 2023;4(7):40-8. doi:10.47407/kr2023.4.7.00285.
15. Tsivanyuk MM, Geltser BI, Shakhgelyan KI, et al. Parameters of complete blood count, lipid profile and their ratios in predicting obstructive coronary artery disease in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(8):5079. (In Russ.) Циванюк М.М., Гельцер Б.И., Шахгельян К.И. и др. Показатели клинического анализа крови, липидного спектра и их соотношений в прогнозировании обструктивного поражения коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом без подъема ST. Российский кардиологический журнал. 2022;27(8):5079. doi:10.15829/1560-4071-2022-5079.
16. Yakovlev-Malykh NN. Evaluation of Diagnostic Informativity of New Laboratory Tests for Coronary Heart Disease Monitoring Based on the Use of Advanced Methods of Mathematical and Statistical Analysis. *Laboratory Diagnostics. Eastern Europe*. 2023;12(1): 51-69. (In Russ.) Яковлев-Малых Н.Н. Оценка диагностической информативности новых лабораторных тестов мониторинга ишемической болезни сердца на основании использования современных методов математико-статистического анализа. Лабораторная диагностика. Восточная Европа. 2023;12(1):51-69. doi:10.34883/PI.2023.12.1.003.
17. Lozhkina NG, Gushchina OI, Basov NV, et al. Ceramides As Potential New Predictors of the Severity of Acute Coronary Syndrome in Conjunction with SARS-CoV-2 Infection. *Acta Naturae*. 2024;16(2):53-60. (In Russ.) Ложкина Н.Г., Гущина О.И., Басов Н.В. и др. Церамиды как потенциально новые предикторы тяжести течения острого коронарного синдрома в сочетании с инфекцией SARS-CoV-2. *Acta Naturae*. 2024;16(2):53-60. doi:10.32607/actanaturae.27400.
18. Gushchina OI, Lozhkina NG, Basov NV, et al. Assessment of the risk of in-hospital fatality in patients with acute coronary syndrome and SARS-CoV-2 infection: challenges and prospects. *Atheroscler*. 2024;20(2):136-44. (In Russ.) Гущина О.И., Ложкина Н.Г., Басов Н.В. и др. Оценка риска госпитального летального исхода у пациентов с острым коронарным синдромом и инфекцией SARS-COV-2: вызовы и перспективы. *Atheroscler*. 2024;20(2):136-44. doi:10.52727/2078-256X-2024-20-2-136-144.