

УДК 616.1:57.089»313»:616.98:538.834.1-06]-07 (045)  
EDN: NEWRUC  
<https://doi.org/10.15275/ssmj2001022>

Оригинальная статья

## ПЕНТРАКСИН-3: ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БИОМАРКЕРА У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРЕНЕСЕННЫМ COVID-19

Т. В. Канаева, Н. А. Кароли

ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

## PENTRAXIN-3: POSSIBILITIES AND PERSPECTIVES FOR USING THE BIOMARKER IN PATIENTS WITH PREVIOUS COVID-19

T. V. Kanaeva, N. A. Karoli

Saratov State Medical University, Saratov, Russia

Для цитирования: Канаева Т. В., Кароли Н. А. Пентраксин-3: возможности и перспективы использования биомаркера у пациентов с перенесенным COVID-19. Саратовский научно-медицинский журнал. 2024; 20 (1): 22–28. EDN: NEWRUC. <https://doi.org/10.15275/ssmj2001022>

**Аннотация.** Цель: определить потенциальную прогностическую ценность сывороточных биомаркеров в отношении развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (НССС) у пациентов, перенесших COVID-19. **Материал и методы.** В проспективном исследовании приняли участие 114 пациентов, госпитализированных с подтвержденным COVID-19. Помимо стандартных обследований, в день госпитализации были взяты образцы крови для определения уровня сывороточных сердечно-сосудистых биомаркеров, в том числе пентраксина-3 (PTX3). Наблюдение за пациентами осуществлялось на протяжении 366 [365; 380] дней после выписки из COVID-госпиталя с регистрацией развившихся у пациентов НССС. **Результаты.** За время наблюдения НССС отмечены у 19 пациентов (16,7%), в том числе зафиксировано 2 летальных исхода (1,8%) от сердечно-сосудистых причин. Частота развития НССС была выше у пациентов с более высокими концентрациями PTX3 (отношение шансов — ОШ 1,28, 95% доверительный интервал — ДИ 1,13–1,45;  $p < 0,001$ ), интерлейкина-6 (ОШ 1,01, 95% ДИ 1,0–1,02;  $p = 0,048$ ), D-димера (ОШ 2,05, 95% ДИ 1,16–3,6;  $p = 0,019$ ), лактатдегидрогеназы (ОШ 1,08, 95% ДИ 1,03–1,13;  $p < 0,001$ ), МВ-фракции креатинфосфокиназы (ОШ 1,19, 95% ДИ 1,02–1,39;  $p = 0,001$ ). Концентрация PTX3 > 3,1 нг/мл прогнозировала развитие НССС с чувствительностью 94,0% и специфичностью 82,1% (AUC 0,885;  $p < 0,001$ ). **Заключение.** Сывороточные биомаркеры, в частности PTX3, могут использоваться для прогнозирования развития НССС в отдаленные сроки наблюдения за пациентами, перенесшими COVID-19.

**Ключевые слова:** пентраксин-3 (PTX3), сердечно-сосудистые заболевания, неблагоприятные сердечно-сосудистые события, COVID-19

For citation: Kanaeva T. V., Karoli N. A. Pentraxin-3: Possibilities and perspectives for using the biomarker in patients with previous COVID-19. Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2024; 20 (1): 22–28. EDN: NEWRUC. <https://doi.org/10.15275/ssmj2001022> (In Russ.)

**Abstract.** Objective: to determine the potential prognostic value of serum biomarkers in relation to the development of adverse cardiovascular events in patients who have undergone COVID-19. **Material and methods.** The prospective study involved 114 patients hospitalized with confirmed COVID-19. In addition to standard examinations, blood samples were taken from patients on the day of hospitalization to determine the level of serum cardiovascular biomarkers, including pentaxin-3 (PTX3). The patients were monitored for 366 [365; 380] days after discharge from the COVID hospital with registration of major adverse cardiovascular events (MACE) developed in patients. **Results.** During follow-up, MACE was noted in 19 patients (16.7%), including 2 deaths (1.8%) from cardiovascular causes. The incidence of MACE was higher in patients with higher concentrations of PTX3 (odds ratio — OR 1.28, 95% confidence interval — CI 1.13–1.45;  $p < 0,001$ ), interleukin 6 (OR 1.01, 95% CI 1.0–1.02;  $p = 0.048$ ), D-dimer (OR 2.05, 95% CI 1.16–3.6;  $p = 0.019$ ), lactate dehydrogenase (OR 1.08, 95% CI 1.03–1.13;  $p < 0,001$ ), creatine phosphokinase-MB (OR 1.19, 95% CI 1.02–1.39;  $p = 0.001$ ). The concentration of PTX3 > 3.1 ng/ml predicted the development of MACE with a sensitivity of 94.0% and a specificity of 82.1% (AUC 0.885;  $p < 0.001$ ). **Conclusion.** Serum biomarkers, in particular PTX3, may be used to predict the development of MACE in the long-term follow-up of patients who have undergone COVID-19.

**Keywords:** pentaxin-3 (PTX3), cardiovascular diseases, major adverse cardiovascular events, COVID-19

**Введение.** Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2, SARS-CoV-2),

как и большинство вирусов, при попадании в организм активует врожденное звено иммунного ответа, проявляющееся гиперпродукцией провоспалительных цитокинов [интерлейкина (ИЛ) –1, –6, фактора некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )] [1].

Пентраксины — белки врожденного иммунитета, уничтожающие микробы, активирующие комплемент,

Ответственный автор — Татьяна Владимировна Канаева  
Corresponding author — Tatyana V. Kanaeva  
E-mail: [tatyanakanaeva7795@gmail.com](mailto:tatyanakanaeva7795@gmail.com)

рекрутирующие лимфоциты. В экспериментальных условиях доказано, что провоспалительные цитокины (TNF- $\alpha$ , ИЛ-1), Toll-подобные рецепторы (TLR), микроорганизмы (в том числе вирусы) и микробные группы стимулируют секрецию длинных пентраксинов [пентраксина-3 (РТХ3)] полиморфноядерными нейтрофилами, макрофагами, эндотелиальными и гладкомышечными клетками, адипоцитами, альвеолярным эпителием [2]. В свою очередь, короткий пентраксин [С-реактивный белок (СРБ)] синтезируется гепатоцитами, а его высвобождение также индуцируется провоспалительными цитокинами (главным образом ИЛ-6, ИЛ-1, TNF- $\alpha$ ) [3]. Следовательно, основной отличительной характеристикой РТХ3 от СРБ является его локальное образование в очаге воспаления (сосудистой стенке, сердце, легких и т.д.) несколькими типами клеток и быстрое повышение его концентрации при воспалительных или инфекционных процессах.

Поражение сердечно-сосудистой системы (ССС) вирусом SARS-CoV-2 активно обсуждалось с начала пандемии COVID-19. Основанием для этого были аутопсийные исследования, подтверждающие повреждение миокарда у пациентов с COVID-19 [4, 5]. У пациентов, у которых во время госпитализации по поводу COVID-19 отмечалось развитие миокардита, острой правожелудочковой недостаточности, тромбоэмболии, нарушения сердечного ритма и асистолии, были зарегистрированы повышения концентраций высокочувствительных сердечных тропонинов (вчТг) [6, 7]. К сывороточным маркерам повреждения миокарда, наряду с вчТг, относят креатинфосфокиназу (КФК), МВ-фракцию креатинфосфокиназы (КФК-МВ), миоглобин и РТХ3 [8].

В нескольких исследованиях показано, что РТХ3 играет прогностическую роль при многих заболеваниях, таких как грибковые, бактериальные и вирусные инфекции, сепсис, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и острый респираторный дистресс-синдром [9]. В работах 2021 г. Е. Brunetta и соавт. и А. Schirinzі и соавт. РТХ3 рассматривается в качестве прогностического маркера неблагоприятных исходов у пациентов с COVID-19 [10, 11].

Из сказанного следует, что РТХ3 возможно использовать в качестве прогностического маркера как активности воспалительного ответа организма, так и повреждения ССС у пациентов с COVID-19.

**Цель** — определить прогностическую значимость РТХ3 и других сывороточных биомаркеров в отношении развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (НССС) у больных новой коронавирусной инфекцией при долгосрочном наблюдении.

**Материал и методы.** В проспективное нерандомизированное открытое сравнительное исследование исходно включено 144 пациента, находившихся на стационарном лечении, соответствующих критериям включения и не имевших критериев исключения. Критерии включения: госпитализация в COVID-госпиталь; положительный ПЦР-тест на выявление РНК SARS-CoV-2; поражение легких при поступлении 1–4-й степеней; добровольное согласие больного на участие в исследовании; возраст 18–70 лет. Критерии исключения: имеющиеся ССЗ; острые и хронические заболевания бронхов и легких другой этиологии; онкологические заболевания; сахарный диабет 1-го и 2-го типов.

В последующем по различным причинам из исследования выбыло 30 пациентов, в том числе

3 пациента с развившимися НССС на стационарном этапе лечения.

Проведение исследования одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России.

При поступлении в COVID-госпиталь всем пациентам выполнена компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК), взяты образцы венозной крови для общего анализа крови и биохимического анализа крови (общий белок, альбумин, креатинин, аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, общий холестерин, прокальцитонин, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), КФК, КФК-МВ, вчТгТ, вчТгI, D-димер, СРБ, ферритин, ИЛ-6). Помимо общего анализа крови и стандартной биохимии, в течение 24 ч с момента поступления были взяты образцы крови у пациентов для определения уровня РТХ3. Для определения концентрации РТХ3 использовался коммерческий набор, предназначенный для количественного определения человеческого РТХ3 методом иммуноферментного анализа в образцах сыворотки, плазмы крови, а также супернатантов клеточных культур. Согласно инструкции, прилагаемой к набору, пороговым принято значение РТХ3, равное 2 нг/мл.

Во время стационарного лечения пациенты получали медикаментозную терапию, прописанную в действующих временных методических рекомендациях «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [12].

Когорта пациентов наблюдалась в течение года с момента выписки из стационара. За время наблюдения оценивалось развитие конечных точек — НССС: острый коронарный синдром, тромбоэмболия легочной артерии, острое нарушение мозгового кровообращения, нарушение ритма (пароксизмальная суправентрикулярная/желудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий) и летальных исходов от сердечно-сосудистых причин (ССП).

Статистическая обработка полученных результатов производилась с использованием программы Statistica 8 (StatSoft Inc., США) и MedCalc 8.2.0.3. Проверка признака на соответствие нормальному закону распределения проводилась с помощью критериев Шапиро — Уилка и Колмогорова — Смирнова. Для описания признаков с распределением, отличным от нормального, указывали медиану, верхний и нижний квартили ( $Me$  [Q1; Q3]). Различия между группами анализировали непараметрическими методами с использованием  $U$ -критерия Манна — Уитни. Различия между категориальными переменными анализировались с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. Для прогнозирования развития НССС в зависимости от значений клинико-лабораторных показателей использовался логистический регрессионный анализ с расчетом натуральных логарифмов отношения шансов (ОШ) при 95% доверительном интервале (ДИ). Для определения прогностической ценности перспективных биомаркеров (РТХ3) рассчитывалась площадь под ROC-кривой (AUC). В процессе ROC-анализа определялась точка cut-off с расчетом чувствительности и специфичности. Как статистически значимые различия рассматривали при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Клиническая и лабораторная характеристика пациентов на момент госпитализации в стационар представлена в табл. 1–3.

Таблица 1

## Клинические характеристики пациентов на момент госпитализации

Параметр	Пациенты (n=114)
Мужчины, абс. (%)	48 (42,1)
Женщины, абс. (%)	66 (57,9)
Возраст, лет	57 [46; 63]
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	25,0 [22,7; 29,4]
Тяжесть течения COVID-19, абс. (%):	
среднетяжелое	81 (71,1)
тяжелое	33 (28,9)
Стадия КТ на момент госпитализации, абс. (%):	
1-я	66 (57,9)
2-я	31 (27,2)
3-я	15 (13,1)
4-я	2 (1,8)
SpO <sub>2</sub> , %	96,0 [94,0; 97,0]
Частота сердечных сокращений, в мин.	85,0 [75,0; 95,5]
Частота дыхательных движений, в мин.	17,0 [16,0; 20,0]
Оксигенотерапия, абс. (%)	45 (39,5)
Курение, абс. (%)	27 (23,7)
SCORE-2, риск на момент госпитализации, абс. (%):	
низкий	4 (3,5)
умеренный	55 (48,2)
высокий	41 (36)
Избыточная масса тела, абс. (%)	31 (27,2)
Ожирение, абс. (%):	
1-й степени	17 (15)
2-й степени	5 (4,4)
Артериальная гипертензия, абс. (%):	
1-й степени	7 (6,1)
2-й степени	3 (2,6)

Примечание: SCORE-2 — Systematic Coronary Risk Evaluation 2.

Таблица 2

## Лабораторные параметры пациентов на момент госпитализации

Параметр	Пациенты (n=114)
Лейкоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	6,9 [4,8; 9,0]
Лимфоциты, %	19 [13,0; 27,0]
Моноциты, %	5 [3; 8]
Тромбоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	199 [151; 264]
Гемоглобин, г/л	139 [128; 151]
Эритроциты, ×10 <sup>12</sup> /л	4,6 [4,3; 5,1]
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	27 [19; 36]
СРБ, мг/л	41 [17; 98]
Ферритин, нг/мл	285 [150; 601]
Интерлейкин-6, пг/мл	4,1 [0,6; 28,6]
Общий холестерин, ммоль/л	4,2 [3,5; 5,0]
D-димер, мкг/мл	0,6 [0,4; 1,0]

Окончание табл. 2

Параметр	Пациенты (n=114)
Витамин D, нг/мл	35 [31,0; 38,0]
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/м <sup>2</sup>	84 [68; 94]

Таблица 3

## Сердечно-сосудистые биомаркеры на момент госпитализации

Параметр	Пациенты (n=114)
ЛДГ, Ед/л	175 [170; 190]
КФК, Ед/л	61 [57; 68]
КФК-МВ, Ед/л	12 [9; 15]
вчТгТ, нг/мл	0,03 [0,01; 0,05]
вчТгI, нг/мл	0,22 [0,2; 0,25]
РТХ3, нг/мл	5,7 [3,6; 8,9]

Таблица 4

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

Конечные точки исследования	Пациенты, абс. (%)
<b>НССС</b>	
Острый коронарный синдром	5 (4,4)
Нарушения ритма	10 (8,8)
Острое нарушение мозгового кровообращения	4 (3,5)
Тромбоэмболия легочной артерии	1 (0,9)
<b>Смерть от ССП</b>	
Острый коронарный синдром	1 (0,9)
Тромбоэмболия легочной артерии	1 (0,9)

Из табл. 1 следует, что среди госпитализированных пациентов было больше женщин (57,9%), стаж курения отмечался менее чем у ¼ пациентов, а продолжительность госпитализации составила 10,0 [8,0; 14,0] дня. У 31 (27,2%) пациента в стационаре отмечалось нарастание дыхательной недостаточности и объема поражения легких по данным компьютерной томографии. Потребность в проведении неинвазивной/инвазивной вентиляции легких потребовалась 9 (7,9%) пациентам. Наиболее распространенной сопутствующей патологией являлась избыточная масса тела (27,2%) и экзогенно-конституциональное ожирение 1-й степени (15%).

В табл. 2 представлены исходные лабораторные показатели, а в табл. 3 — сердечно-сосудистые маркеры пациентов с COVID-19 при госпитализации в стационар. Лейкопения (значение лейкоцитов менее  $4 \times 10^9/\text{л}$ ) отмечалась у 16 (14%) пациентов, лейкоцитоз (значение лейкоцитов более  $9 \times 10^9/\text{л}$ ) — у 24 (21,1%), тромбоцитопения (значение тромбоцитов менее  $150 \times 10^9/\text{л}$ ) — у 22 (19,3%), СРБ сыворотки крови более 10 мг/л — у 103 (90,4%), ИЛ-6 более 7 пг/мл — у 50 (43,9%), прокальцитонина более 0,5 мкг/л — у 2 (1,8%), РТХ3 более 2 нг/мл — у 109 (95,6%) пациентов. Не отмечено повышения концентрации КФК, КФК-МВ, вчТг в день поступления.

Наблюдение за пациентами осуществлялось на протяжении 366 [365; 380] дней после выписки из COVID-госпиталя. За этот период времени НССС зарегистрированы у 19 пациентов (16,7%), в том числе зафиксировано 2 летальных исхода (1,8%) от ССП (табл. 4).

Далее для определения статистически значимых различий в отношении развития НССС пациенты были разделены на две группы: группа 0 — без развития конечных точек при долгосрочном наблюдении; группа 1 — с развитием конечных точек при долгосрочном наблюдении (табл. 5).

Приведенные данные в табл. 5 показывают, что пациенты, у которых в течение года наблюдения развились НССС, имели больший индекс массы тела, дольше находились на стационарном этапе лечения, а также имели более высокий риск сердечно-сосудистых событий по шкале Systematic Coronary Risk Evaluation 2 (17,3% [6; 33] и 11,7% [2; 27] соответственно;  $p=0,006$ ). У этих больных также достоверно выше концентрации ИЛ-6, D-димера, ЛДГ, КФК, КФК-МВ и РТХ3 ( $p<0,05$ ) при поступлении в COVID-госпиталь. Не получено статистически значимых различий между группами в зависимости от тяжести течения COVID-19 ( $p=0,052$ ), объемом поражения легочной ткани по данным КТ ОГК ( $p=0,418$ ), исходными показателями  $\text{SpO}_2$  ( $p=0,134$ ).

Среди изученных параметров, с развитием НССС статистически значимо были ассоциированы повышенные уровни РТХ3 (ОШ 1,28, 95% ДИ 1,13–1,45;  $p<0,001$ ), ИЛ-6 (ОШ 1,01, 95% ДИ 1,0–1,02;  $p=0,048$ ), D-димера (ОШ 2,05, 95% ДИ 1,16–3,6;  $p=0,019$ ), ЛДГ (ОШ 1,08, 95% ДИ 1,03–1,13;  $p<0,001$ ), КФК МВ (ОШ 1,19, 95% ДИ 1,02–1,39;  $p=0,001$ ), а также курение (ОШ 4,05, 95% ДИ 1,1–14,95;  $p=0,001$ ).

Поскольку в настоящее время отсутствуют общепринятые пороговые значения перспективного биомаркера повреждения ССС РТХ3, проведен

Клинико-лабораторные показатели у пациентов с COVID-19 в зависимости от развития конечных точек

Параметр	Группа		p
	0-я, n=95 (83,3%)	1-я, n=19 (16,7%)	
Возраст, лет	52,4 [18; 70]	57,6 [32; 69]	0,151
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	26,0 [19,6; 40,8]	28,4 [21,6; 40,1]	0,040
Длительность госпитализации, дни	11,4 [6; 41]	14,8 [8; 49]	0,015
Лейкоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	7,3 [1,5; 19,4]	7,1 [2,1; 13,1]	0,822
Лимфоциты, %	21 [6; 53]	22 [5; 51]	0,888
Моноциты, %	6,1 [1; 16]	3,6 [1; 7]	0,001
Тромбоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	218,1 [100; 475]	192,4 [97; 358]	0,233
Гемоглобин, г/л	140 [99; 176]	141 [115; 185]	0,689
Эритроциты, ×10 <sup>12</sup> /л	4,7 [3,4; 6,1]	4,5 [3,8; 5,7]	0,054
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/м <sup>2</sup>	83,9 [44; 127]	74,3 [50; 105]	0,048
СРБ, мг/л	65,1 [2; 465]	69,8 [3; 196]	0,422
Ферритин, нг/мл	395 [18; 1560]	416,5 [98; 1009]	0,565
ИЛ-6, пг/мл	18,7 [0; 254,7]	33,2 [0; 184]	0,019
Общий холестерин, ммоль/л	4,2 [1,9; 6,9]	4,6 [2; 7,5]	0,209
D-димер, мкг/мл	0,7 [0,05; 3,8]	1,6 [0,2; 7,7]	0,003
ЛДГ, Ед/л	174,9 [160; 215]	200 [170; 230]	0,001
КФК, Ед/л	61,5 [34; 95]	77,7 [58; 150]	0,001
КФК — МВ, Ед/л	11,4 [5; 28]	21 [11; 48]	0,001
вчТгТ, нг/мл	0,03 [0,01; 0,05]	0,04 [0,01; 0,05]	0,290
вчТгI, нг/мл	0,22 [0,2; 0,25]	0,23 [0,2; 0,3]	0,392
РТХ3, нг/мл	5,3 [3,5; 8,1]	9,6 [4,4; 12,4]	0,015

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

ROC-анализ с определением точки cut-off. Концентрация РТХ3 > 3,1 нг/мл прогнозировала развитие НССС в отдаленный период у пациентов, перенесших COVID-19 (чувствительность 94,0%, специфичность 82,1%; AUC 0,885;  $p < 0,001$ ; рисунок).

**Обсуждение.** Концентрация РТХ3 в плазме крови здоровых людей ничтожно мала и составляет менее 2 нг/мл, при этом отмечено увеличение содержания РТХ3 у возрастных пациентов женского пола. В многоэтническом исследовании 2014 г. N. S. Jeppu, включавшем 2838 пациентов без анамнеза ССЗ, после корректировки на пол, возраст, этническую принадлежность, увеличение уровня РТХ3 на 1,62 нг/мл было ассоциировано с наличием коронарного кальциноза (ОШ 1,05, 95% ДИ 1,01–1,08), с повышенным риском инфаркта миокарда (ОШ 1,51, 95% ДИ 1,16–1,97), сочетанных ССЗ (ОШ 1,23, 95% ДИ 1,05–1,45) и ИБС (ОШ 1,33, 95% ДИ 1,10–1,60), но не с инсультом, смертностью от ССЗ, или общей смертью от всех причин [13]. Уровень сывороточного РТХ3 при поступлении был значительно выше в группе пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ), чем в контрольной группе без ОИМ ( $2,27 \pm 0,81$  и  $0,86 \pm 0,50$  нг/мл соответственно;  $p < 0,001$ ). При многофакторном анализе РТХ3 был весомым независимым предиктором долгосрочной смертности от ССС после поправки на другие факторы риска (OR=1,12, 95% ДИ 1,04–1,20;  $p = 0,001$ ) [13].

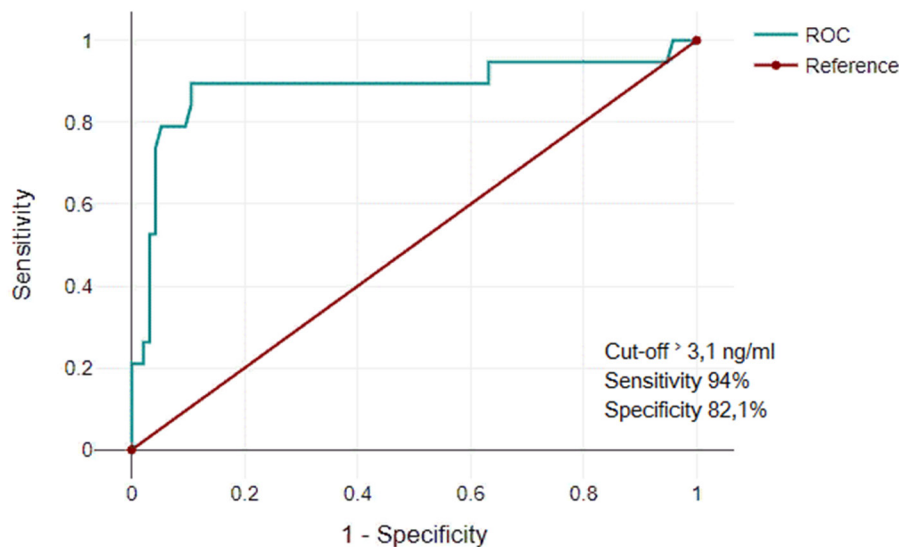
По результатам крупных рандомизированных клинических исследований CORONA (1457 пациентов) и GISSI-HF (1233 пациента) повышение

концентрации РТХ3 являлось прогностическим маркером госпитализации по причине декомпенсации хронической СН, смертности от ССС и общей смертности [14].

В нашем исследовании концентрация РТХ3 при госпитализации была значимо выше у пациентов с развившимися НССС при годичном наблюдении, чем у пациентов без неблагоприятных исходов (9,6 [4,4; 12,4] и 5,3 [3,5; 8,1] нг/мл соответственно;  $p = 0,015$ ).

Прогностическая ценность новых биомаркеров в стратификации долгосрочных неблагоприятных ССС при 2-годичном наблюдении пациентов, перенесших ОИМ с подъемом сегмента ST, наиболее высока у мультимаркерной модели с тремя биомаркерами: NT-proBNP (OR 1,19, 95% ДИ 1,018–1,32;  $p < 0,001$ ); sST2 (OR 1,000013, 95% ДИ 1,00–1,001;  $p = 0,007$ ); РТХ3 (OR 1,178, 95% ДИ 0,798–1,73;  $p = 0,434$ ), чем у одно- или двухмаркерной модели (LR=12,45;  $p = 0,033$ ) [15]. В проспективном исследовании 2020 г. N. Zagidullin и соавт., включавшем 147 пациентов с ОИМ с подъемом сегмента ST, было показано, что наилучшим предиктором смертности от ССП в течение двух лет после выписки был РТХ3 (OR 3,1, 95% ДИ 1,63–5,39;  $p < 0,001$ ). При проведении ROC-анализа концентрация РТХ3 > 169 нг/мл предсказывала смертность от ССП (чувствительность 68,4%, специфичность 82,0%; AUC 0,804;  $p = 0,063$ ) [16]. В настоящей работе прогностически значимым в отношении НССС было значение РТХ3 > 3,1 нг/мл (чувствительность 94,0%, специфичность 82,1%;

ROC Curve (AUC: 0.885)



Определение точки cut-off по концентрации РТХ3 для прогнозирования НССС в течение года после перенесенного COVID-19

AUC 0,885;  $p < 0,001$ ). Различия в результатах исследования обусловлены главным образом наличием анамнеза ССЗ (ОИМ) в работе N. Zagidullin [16] и отсутствием установленного ССЗ у пациентов на момент включения в наше исследование.

COVID-19 проявляется широким спектром клинических проявлений и различным течением инфекции от бессимптомного носительства до критических состояний. В настоящее время известно, что такие характеристики пациентов, как пожилой возраст, иммунодефицитные состояния, сопутствующие заболевания (ССЗ, сахарный диабет, СН, злокачественные новообразования) ассоциированы с тяжелым течением COVID-19 [17, 18]. Однако не существует общепринятых маркеров прогнозирования неблагоприятных исходов при наблюдении за пациентами в стационаре и после выписки. Такие маркеры были бы полезны для стратификации риска развития ранних и поздних сердечно-сосудистых событий у пациентов, госпитализированных с COVID-19. Исходя из этих данных мы предположили возможность использования РТХ3 как биомаркера, связывающего активность воспалительного процесса с риском развития НССС у пациентов, перенесших COVID-19.

В международных публикациях исходный уровень РТХ3 вместе с другими маркерами воспаления (ИЛ-6, СРБ) являлся надежным параметром, определяющим не только тяжесть течения, но и прогрессирование COVID-19 ( $p < 0,001$ ) [4–6, 17, 18]. В данном исследовании оценивалась значимость общепринятых маркеров активности воспаления (СРБ, ферритин, ИЛ-6), маркеров повреждения ССС (ЛДГ, КФК, КФК-МВ, вчТгТ, вчТгI) и перспективного биомаркера РТХ3 для прогнозирования развития неблагоприятных исходов в течение года после выписки из стационара [18].

Наличие связи между уровнем РТХ3 и тяжести течения COVID-19, длительным сроком пребывания в стационаре, высокими значениями D-димера, вчТгТ, вчТгI, тромботическими осложнениями во время госпитализации описаны в исследованиях M. Tong и соавт. [18], A. Genç и соавт. [19], а также A. Protti и соавт. [20].

Проведенное нами исследование имело несколько ограничений. Оно проводилось на небольшой выборке пациентов одного из отделений для лечения пациентов с COVID-19. У больных не определялись другие потенциальные маркеры прогнозирования развития НССС, такие как sST-2, NT-proBNP и VCAM-1.

**Заключение.** Сывороточные биомаркеры (РТХ3 и КФК-МВ), вероятно, могут быть использованы для прогнозирования развития НССС в отдаленные сроки наблюдения у пациентов, перенесших COVID-19. Интеграция определения РТХ3 в рутинную клиническую практику может улучшить стратификацию сердечно-сосудистого риска у пациентов с перенесенным COVID-19.

**Вклад авторов:** Т.В. Канаева, Н.А. Кароли — концепция, дизайн, написание текста статьи, Т.В. Канаева — сбор и обработка материала, Н.А. Кароли — редактирование текста.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### References (Список источников)

- Ingraham NE, Lotfi-Emran S, Thielen BK, et al. Immunomodulation in COVID-19. *Lancet Respir Med.* 2020; 8 (6): 544–6. DOI: 10.1016/S2213–2600(20)30226–5
- Miyamoto T, Qureshi RA, Heimbürger O, et al. Inverse relationship between the inflammatory marker pentraxin-3, fat body mass, and abdominal obesity in end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6 (12): 2785–91. DOI: 10.2215/CJN.02320311
- Agrawal A, Singh PP, Bottazzi B, et al. Pattern recognition by pentraxins. *Adv Exp Med Biol.* 2009; 653: 98–116. DOI: 10.1007/978-1-4419-0901-5\_7
- Schaller T, Hirschtbühl K, Burkhardt K, et al. Postmortem examination of patients with COVID-19. *JAMA.* 2020; 323 (24): 2518–20. DOI: 10.1001/jama.2020.8907
- Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail.* 2020; 22 (5): 911–5. DOI: 10.1002/ejhf.1828
- Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020; 46 (5): 846–8. DOI: 10.1007/s00134-020-05991-x
- Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan,

China. JAMA Cardiol. 2020; 5 (7): 802–10. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.0950

8. Kaufmann CC, Ahmed A, Burger AL, et al. Biomarkers associated with cardiovascular disease in COVID-19. Cells. 2022; 11 (6): 922. DOI: 10.3390/cells11060922

9. Bottazzi B, Garlanda C, Teixeira MM. Editorial: The role of pentraxins: From inflammation, tissue repair and immunity to biomarkers. Front Immunol. 2019; 10: 2817. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02817

10. Brunetta E, Folci M, Bottazzi B, et al. Macrophage expression and prognostic significance of the long pentraxin PTX3 in COVID-19. Nat Immunol. 2021; 22 (1): 19–24. DOI: 10.1038/s41590-020-00832-x

11. Schirinzì A, Pesce F, Laterza R, et al. Pentraxin 3: Potential prognostic role in SARS-CoV-2 patients admitted to the emergency department. J Infect. 2021; 82 (4): 84–123. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.10.027

12. Avdeev SN, Adamyan LV, Alekseeva EI, et al. Interim guidelines on "Prevention, diagnosis and treatment of emerging coronavirus infection (COVID-19)". Version 16 (18.08.2022). Moscow, 2022; 249 p. (In Russ.) Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И. и др. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 16 (18.08.2022). М., 2022; 249 с.

13. Jenny NS, Blumenthal RS, Kronmal RA, et al. Associations of pentraxin 3 with cardiovascular disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. J Thromb Haemost. 2014; 12 (6): 999–1005. DOI: 10.1111/jth.12557

14. Latini R, Gullestad L, Masson S, et al. Pentraxin-3 in chronic heart failure: The CORONA and GISSI-HF trials. Eur J Heart Fail. 2012; 14 (9): 992–9. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs092

15. Gareeva DF, Khamitova AF, Lakman IA, et al. Prognostic significance of a combination of novel biomarkers in the long-term stratification of adverse outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. Russian Journal of Cardiology. 2020; 25 (12): 3948. (In Russ.) Гареева Д.Ф., Хамитова А.Ф., Лакман И.А. и др. Прогностическая значимость комбинации новых биомаркеров в долгосрочной стратификации неблагоприятных исходов у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (12): 3948. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3948

16. Zagidullin N, Motloch LJ, Gareeva D, et al. Combining novel biomarkers for risk stratification of two-year cardiovascular mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction. J Clin Med. 2020; 9 (2): 550. DOI: 10.3390/jcm9020550

17. Linschoten M, Asselbergs FW. CAPACITY-COVID: A European Registry to determine the role of cardiovascular disease in the COVID-19 pandemic. Eur Heart J. 2020; 41 (19): 1795–6. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa280

18. 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. 2020; 13 (1): e2021015. DOI: 10.4084/mjhid.2021.015

19. Genç AB, Yaylaci S, Dheir H, et al. The predictive and diagnostic accuracy of long pentraxin-3 in COVID-19 pneumonia. Turk J Med Sci. 2021; 51 (2): 448–53. DOI: 10.3906/sag-2011-32

20. Protti A, Meessen J, Bottazzi B, et al. Circulating pentraxin 3 in severe COVID-19 or other pulmonary sepsis. Eur J Clin Invest. 2021; 51 (5): e13530. DOI: 10.1111/eci.13530

Статья поступила в редакцию 27.12.2023; одобрена после рецензирования 31.01.2024; принята к публикации 29.02.2024. The article was submitted 27.12.2023; approved after reviewing 31.01.2024; accepted for publication 29.02.2024.

#### Информация об авторах:

**Татьяна Владимировна Канаева** — ассистент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, [tatyanakanaeva7795@gmail.com](mailto:tatyanakanaeva7795@gmail.com), ORCID 0000-0002-9451-9318; **Нина Анатольевна Кароли** — профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, доктор медицинских наук, [nina.karoli.73@gmail.com](mailto:nina.karoli.73@gmail.com), ORCID 0000-0002-7464-826X.

#### Information about the authors:

**Tatyana V. Kanaeva** — Instructor of Hospital Therapy Department, [tatyanakanaeva7795@gmail.com](mailto:tatyanakanaeva7795@gmail.com), ORCID 0000-0002-9451-9318; **Nina A. Karoli** — Professor of Hospital Therapy Department, DSc, [nina.karoli.73@gmail.com](mailto:nina.karoli.73@gmail.com), ORCID 0000-0002-7464-826X.

УДК 616-008.934-06:616.98:578.834.1-07

EDN: NZSTJM

<https://doi.org/10.15275/ssmj2001028>

Оригинальная статья

## КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ С НАРУШЕНИЯМИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

**К. С. Савчук**

ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера»  
Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург,  
Россия

## CLINICAL FEATURES OF POST-COVID SYNDROME IN PATIENTS WITH CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS

**K. S. Savchuk**

Saint-Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia

Для цитирования: Савчук К. С. Клинические особенности течения постковидного синдрома у больных с нарушениями углеводного обмена. Саратовский научно-медицинский журнал. 2024; 20 (1): 28–33. EDN: NZSTJM. <https://doi.org/10.15275/ssmj2001028>

**Аннотация.** Цель: установить клинические особенности течения постковидного синдрома у больных с нарушениями углеводного обмена (НУО). **Материал и методы.** Обследованы 72 человека с НУО в постковидный период. Клиническое исследование включало сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни, физикального обследования. **Результаты.** При детализации жалоб частота встречаемости респираторных симптомов у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) и сахарным диабетом (СД) была сопоставима. В обеих