

УДК 616-005.8-036.11:616-053.84(001.18)]«COVID-19»616-005.8-0.36.11

DOI: 10.36604/1998-5029-2026-99-96-101

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С COVID-19

А.С.Шульга<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

**РЕЗЮМЕ. Введение.** У пациентов молодого возраста отмечается высокий риск кардиоваскулярных осложнений, ассоциированных с COVID-19, включая острый инфаркт миокарда (ОИМ). Своевременное его выявление остаётся клинической проблемой, требующей разработки новых прогностических моделей, основанных на патогенетически значимых биомаркерах. **Цель.** Разработать прогностическую модель риска развития ОИМ у пациентов молодого возраста с подтверждённым COVID-19 на основе оценки экспрессии лиганда, индуцирующего апоптоз, связанный с фактором некроза опухоли (TRAIL), и трансформирующего фактора роста бета 1 (TGFβ1). **Материалы и методы.** В исследование включены 52 пациента со среднетяжёлым течением COVID-19, распределённые на две группы: основную (n = 28) – с развившимся в период госпитализации ОИМ и группу сравнения (n = 24) – без признаков данного осложнения. Всем пациентам в первые 72 часа госпитализации проводили забор периферической крови. Методом проточной цитофлуориметрии на цитофлуориметре BD FACS Canto II (США) определяли уровень экспрессии TRAIL (с использованием APC-меченых моноклональных антител) и TGFβ1 (с использованием PE-меченых моноклональных антител) на моноцитах периферической крови. **Результаты.** У пациентов основной группы уровень экспрессии TRAIL (58,7[52,1;64,3]%) и TGFβ1 (17,8[15,2;21,4]%) был достоверно выше по сравнению с аналогичными показателями группы сравнения, где значения составили 14,2[10,8;18,6]% и 4,5[3,1;6,2]% соответственно (p < 0,001). На основе дискриминантного анализа была разработана математическая модель расчета прогностического индекса (ПИ) ОИМ:  $PI = -13,197 + 0,355 \times TRAIL + 0,276 \times TGF\beta1$ , граничное значение которого составляет 12,90. При ПИ ≥ 12,90 прогнозируется высокий риск ОИМ; при ПИ < 12,90 – риск развития ОИМ низкий. **Заключение.** Разработанная прогностическая модель, основанная на определении уровня экспрессии TRAIL и TGFβ1 на моноцитах периферической крови, является высокоинформативным методом оценки риска развития ОИМ у пациентов молодого возраста с COVID-19. Применение данного алгоритма открывает возможности для своевременного проведения лечебно-профилактических мероприятий, направленных на минимизацию фатальных сердечно-сосудистых осложнений и улучшение прогноза заболевания.

*Ключевые слова:* острый инфаркт миокарда, COVID-19, пациенты молодого возраста, TRAIL, TGFβ1.

## PREDICTION OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION RISK IN YOUNG PATIENTS WITH COVID-19

A.S. Shulga<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

<sup>2</sup>Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

### Контактная информация

Андрей Сергеевич Шульга, врач сердечно-сосудистый хирург Клиники кардиохирургии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: mig2994@mail.ru

### Correspondence should be addressed to

Andrey S. Shulga, MD, Cardiovascular Surgeon of Cardiac Surgery Clinic, Amur State Medical Academy, 95 Gorky Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: mig2994@mail.ru

### Для цитирования:

Шульга А.С. Прогнозирование риска развития острого инфаркта миокарда у пациентов молодого возраста с COVID-19 // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2026. Вып.99. С.96–101. DOI: 10.36604/1998-5029-2026-99-96-101

### For citation:

Shulga A.S. Prediction of acute myocardial infarction risk in young patients with COVID-19. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2026; (99):96–101 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2026-99-96-101

**SUMMARY. Introduction.** COVID-19 is associated with a high risk of cardiovascular complications, including acute myocardial infarction (AMI), even in young patients who may exhibit minimal traditional risk factors. Timely identification of individuals at high risk for AMI remains a clinical challenge, necessitating the development of novel prognostic models based on pathophysiologically relevant biomarkers. **Aim.** To develop a prognostic model for AMI risk in young patients with confirmed COVID-19 based on the expression levels of TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) and transforming growth factor beta 1 (TGFβ1). **Materials and methods.** The study included 52 patients with moderate COVID-19, divided into two groups: the main group (n = 28) with AMI developed during hospitalization, and the comparison group (n = 24) without AMI. Peripheral blood samples were collected within the first 72 hours of admission. TRAIL (using APC-conjugated monoclonal antibodies) and TGFβ1 (using PE-conjugated monoclonal antibodies) expression on peripheral blood monocytes was assessed by flow cytometry on a BD FACS Canto II (USA). **Results.** In the main group, TRAIL expression (58.7% [52.1; 64.3]) and TGFβ1 expression (17.8% [15.2; 21.4]) were significantly higher than in the comparison group (14.2% [10.8; 18.6] and 4.5% [3.1; 6.2], respectively; p < 0.001). Using discriminant analysis, a mathematical prognostic index (PI) for AMI was developed:  $PI = -13.197 + 0.355 \times TRAIL + 0.276 \times TGF\beta1$ . A cutoff value of 12.90 was established:  $PI \geq 12.90$  indicates high risk of AMI;  $PI < 12.90$  indicates low risk of AMI. **Conclusion.** The proposed prognostic model based on TRAIL and TGFβ1 expression levels on peripheral blood monocytes is a highly informative tool for assessing AMI risk in young patients with COVID-19. Implementation of this algorithm enables early initiation of preventive and therapeutic interventions aimed at reducing fatal cardiovascular complications and improving clinical outcomes.

*Key words:* acute myocardial infarction, COVID-19, young patients, TRAIL, TGFβ1.

Поражение сердечно-сосудистой системы при COVID-19 является одной из ключевых причин летальности и инвалидизации среди пациентов разного возраста. Особенно тревожным является развитие острого инфаркта миокарда (ОИМ) у лиц молодого возраста (18–45 лет), у которых отсутствуют или выражены слабо традиционные кардиоваскулярные факторы риска. По данным российского регистра «АКТИВ» у 31,8% пациентов, перенёвших COVID-19, в постгоспитальном периоде летальные исходы были обусловлены острым коронарным синдромом, инсультом или острой сердечной недостаточностью [1]. Это указывает на ведущую роль специфических патогенетических механизмов, связанных с вирус-индуцированным воспалением, эндотелиальной дисфункцией, коагулопатией и апоптозом кардиомиоцитов [2–4]. В этом контексте особое значение приобретают провоспалительные и профибротические медиаторы, в частности лиганд, индуцирующий апоптоз, связанный с фактором некроза опухоли (TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL), и трансформирующий фактор роста бета-1 (transforming growth factor beta-1, TGFβ1). TRAIL, экспрессируемый моноцитами и Т-клетками, при гиперактивации способен вызывать апоптоз кардиомиоцитов и эндотелиальных клеток через рецепторы DR4/DR5 [5]. Хотя TRAIL традиционно рассматривается как противовирусный и противоопухолевый фактор, его избыточная экспрессия при гипервоспалении («цитокиновом шторме»), характерном для тяжёлого течения COVID-19, становится повреждающим фактором [6, 7]. Снижение сывороточного уровня TRAIL ассоциировано с повышенным риском атеросклероза и ОИМ [8], однако при вирусных инфекциях его экспрессия в иммунных клетках может быть повышена [5]. TGFβ1, в свою очередь, представляет собой многофункциональный цитокин, участвующий в ремоделировании миокарда, фиброзе и стабилизации тромбов [9, 10]. При COVID-19 его повышенная активность

в отсроченной фазе болезни связана с формированием постинфекционного миокардиального фиброза и нарушением сократимости [11]. Кроме того, TGFβ1 подавляет фибринолиз, создавая предпосылки для коронарного тромбоза на фоне уже повреждённого эндотелия [10]. Традиционные биомаркеры, такие как тропонины, повышаются только после начала некроза миокарда, что ограничивает их прогностическую ценность [3]. В этих условиях разработка интегральной прогностической модели, основанной на патогенетически значимых клеточных маркерах, представляет собой актуальную задачу современной кардиологии [12–14]. Целью настоящего исследования явилась разработка прогностической модели риска развития ОИМ у пациентов молодого возраста с подтверждённым COVID-19 на основе оценки уровня экспрессии TRAIL и TGFβ1 на моноцитах периферической крови.

#### Материалы и методы исследования

Набор материала проводился в 2023–2024 гг. в инфекционном отделении Государственного автономного учреждения здравоохранения Амурской области «Благовещенская городская клиническая больница». В исследование были включены 52 пациента в возрасте 18–45 лет с лабораторно (методом полимеразной цепной реакции, ПЦР) подтверждённым среднетяжёлым течением COVID-19 (внебольничная пневмония, насыщение крови кислородом по пульсоксиметрии  $\geq 93\%$ , степень поражения лёгких по компьютерной томографии 1–2), госпитализированные в первые 5 суток от начала симптомов.

Критериями исключения являлись: ишемическая болезнь сердца (ИБС), ранее перенесённый ОИМ, стентирование коронарных артерий, хроническая сердечная недостаточность II–IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA), онкологические заболевания, инфекция вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), а также отказ

от участия в исследовании. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и было одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России (протокол № 5 от 20.10.2021). Все участники подписали информированное согласие.

В процессе исследования были сформированы две группы: основная – пациенты с COVID-19, у которых в течение госпитализации развился ОИМ ( $n = 28$ ); группа сравнения – пациенты с COVID-19 без ОИМ ( $n = 24$ ). Группы были сопоставимы по возрасту (36,4[31,2;41,6] года), полу, индексу массы тела и степени тяжести COVID-19 при поступлении.

Забор венозной крови осуществляли утром натощак в течение первых 72 часов после госпитализации в вакуумные пробирки с антикоагулянтом этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА). Мононуклеарные клетки выделяли методом градиентной центрифугации с использованием среды Ficoll-Paque (плотность 1,077 г/мл; Cytiva, Швеция). Экспрессию TRAIL и TGFβ1 на моноцитах оценивали методом проточной цитофлуориметрии на цитометре BD FACS Canto II (Becton Dickinson, США) с использованием моноклональных антител, меченных флюорохромами: анти-TRAIL – аллофиикоцианином (APC), анти-TGFβ1 – фикоэритрином (PE) (BioLegend, США). Анализ данных проводили с применением программного обеспечения BD FACSDiva™ v8.0 (Becton Dickinson, США).

Результаты исследования подвергались статистической обработке с применением стандартной компьютерной программы IBM SPSS Statistics v.23.0 (Statistical Package for the Social Sciences, США). Размер выборки предварительно не рассчитывался. Для проверки гипотезы о принадлежности наблюдаемой выборки нормальному закону использовали методы Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Количественные данные представлены как Me[Q1;Q3] (Me – медиана, Q1 – верхний квартиль, Q3 – нижний квартиль), категориальные данные – в виде процентов. При парном сравнении количественных данных в независимых группах с отличным от нормального распределения использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для анализа выбранных оценочных критериев определялась дискриминантная функция, обладающая вероятностью различий не менее 95%, для чего выводилось дискриминантное уравнение. Для оценки качества построенной прогностической модели был использован ROC-анализ, в ходе которого определяли площадь под кривой ROC AUC (*area under curve*), а также проводили расчет чувствительности и специфичности. Вероятность (шанс) наличия анализируемых факторов у пациентов была оценена с помощью статистических показателей: отношение шансов (ОШ) и его 95% доверительный интервал (95% ДИ). За статистически значимые принимались различия и корреляции при величине достигнутого уровня значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования и их обсуждение

В ходе исследования были определены статистически значимые количественные изменения исследуемых показателей. У пациентов основной группы уровень экспрессии TRAIL (58,7[52,1;64,3]%) и TGFβ1 (17,8[15,2;21,4]%) был достоверно выше по сравнению с аналогичными показателями группы сравнения, где значения составили 14,2[10,8;18,6]% и 4,5[3,1;6,2]% соответственно ( $p < 0,001$ ).

Полученные данные позволили подтвердить гипотезу о том, что уровень экспрессии TRAIL и TGFβ1 на моноцитах периферической крови является значимым предиктором риска развития ОИМ у молодых пациентов со среднетяжелым течением COVID-19. С целью оценки прогностической значимости изученных маркеров была разработана математическая модель прогнозирования риска развития ОИМ у пациентов молодого возраста с COVID-19. Прогностический индекс (ПИ) рассчитывался по формуле:

$$\text{ПИ} = -13,197 + 0,355 \times \text{TRAIL} + 0,276 \times \text{TGF}\beta 1,$$

где TRAIL и TGFβ1 – уровень экспрессии соответствующих маркеров на моноцитах (%). Пороговое значение (*cut-off*) ПИ составило 12,90. При ПИ  $\geq 12,90$  прогнозируется высокий риск развития ОИМ у пациентов с COVID-19; при ПИ  $< 12,90$  – риск развития ОИМ низкий.

Для оценки операционных характеристик модели был применен ROC-анализ (рис.).

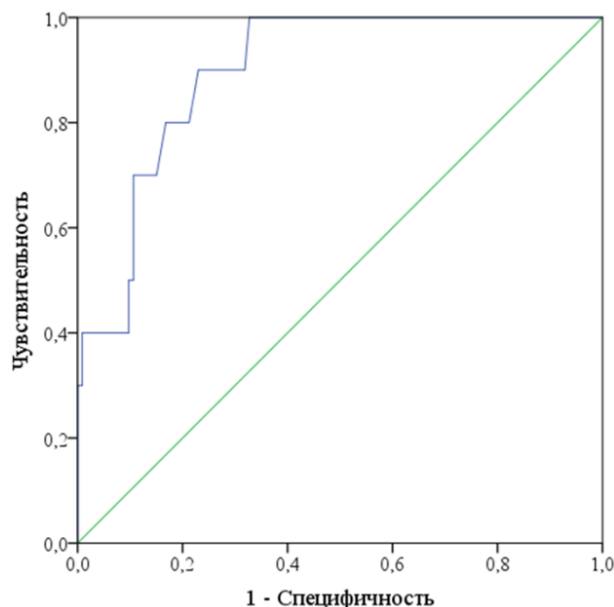


Рис. ROC-кривая диагностической способности логистической регрессионной модели прогноза ОИМ у пациентов молодого возраста с COVID-19.

Эффективность прогностической модели оценивалась по площади под ROC-кривой (AUC). AUC составила 0,899 (95% ДИ: 0,824 – 0,972), что соответствует отличному качеству прогностической модели. Чувствительность модели составила 89,3%, специфич-

ность – 91,7%, общая точность – 89,5%. Полученные статистические характеристики свидетельствовали о высокой прогностической эффективности разработанного способа своевременного выявления риска кардиоваскулярных осложнений, ассоциированных с COVID-19.

Апробация разработанной модели проводилась на выборке из 24 пациентов. Правильный прогноз был получен в 21 случае, что обеспечило общую точность классификации на уровне 87,5%. Высокий риск развития заболевания (ПИ  $\geq 12,90$ ) был предсказан у 18 пациентов с развившимся ОИМ. У 6 пациентов значения ПИ были ниже порогового уровня (ПИ  $< 12,90$ ), что соответствовало отсутствию развития ОИМ в данной группе.

Для иллюстрации клинической применимости разработанного алгоритма ниже представлены два случая из исследуемой когорты, демонстрирующие соответствие прогноза фактическому исходу.

Клинический пример 1. Пациент Ч., 44 года, был госпитализирован в инфекционное отделение Государственного автономного учреждения здравоохранения Амурской области «Благовещенская городская клиническая больница» с лабораторно подтверждённым (методом ПЦР) среднетяжёлым течением COVID-19. В анамнезе сердечно-сосудистые заболевания отсутствовали. Спустя 24 часа после госпитализации был определён уровень экспрессии маркеров на моноцитах: TRAIL – 60,10%, TGF $\beta$ 1 – 18,62%. Расчёт прогностического индекса: ПИ =  $-13,197 + 0,355 \times 60,10 + 0,276 \times 18,62$  составил 13,28. Полученное значение превысило порог отсечения (12,90), что указывало на высокий риск развития ОИМ. На 5-е сутки стационарного лечения у пациента развился первичный заднебоковой инфаркт миокарда левого желудочка (с подъёмом сегмента ST, без формирования зубца Q). Таким образом, фактический исход полностью совпал с прогнозом.

Клинический пример 2. Пациент М., 38 лет, госпитализирован с аналогичным диагнозом (COVID-19, среднетяжёлое течение). Сопутствующей сердечно-сосудистой патологии не выявлено. Результаты исследования экспрессии маркеров через 24 часа после поступления составили: TRAIL – 13,49%, TGF $\beta$ 1 – 4,00%. Прогностический индекс составил: ПИ =  $-13,197 + 0,355 \times 13,49 + 0,276 \times 4,0$  составил (-7,30).

Значение ПИ существенно ниже порогового уровня (12,90), что позволило прогнозировать низкий риск развития осложнений. За весь период наблюдения в стационаре признаков развития ОИМ у пациента зафиксировано не было. Клиническое наблюдение подтвердило прогностическую значимость модели.

Таким образом, результаты нашего исследования подтвердили целесообразность сочетанного определения уровней экспрессии TRAIL и TGF $\beta$ 1 на моноцитах периферической крови для прогнозирования ОИМ у молодых людей со среднетяжёлым течением COVID-19.

Патогенетическое обоснование эффективности данной модели заключается в том, что повышенная экспрессия исследуемых маркеров отражает активацию двух критических звеньев: апоптоза кардиомиоцитов и формирование прокоагулянтного фенотипа моноцитов [5, 10]. Если TRAIL инициирует каспаз-зависимый апоптоз, то TGF $\beta$ 1 способствует стабилизации тромбов и фибротическим изменениям миокарда [9–11]. Следовательно, интегральная оценка экспрессии этих цитокинов (в рамках разработанного прогностического индекса) позволяет значимо повысить точность прогноза по сравнению с монопараметрическим анализом.

#### Заключение

Разработанная прогностическая модель, основанная на определении уровня экспрессии TRAIL и TGF $\beta$ 1 на моноцитах периферической крови, является высокоинформативным методом оценки риска развития ОИМ у пациентов молодого возраста с COVID-19. Применение данного алгоритма открывает возможности для своевременного проведения лечебно-профилактических мероприятий, направленных на минимизацию фатальных сердечно-сосудистых осложнений и улучшение прогноза заболевания.

#### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

#### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

#### Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

#### Funding Sources

This study was not sponsored

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Шульга А.С., Андриевская И.А., Меньшикова И.Г., Заболотских Т.В. Анализ данных лабораторных и функциональных исследований у пациентов молодого возраста с COVID-19 и сердечно-сосудистыми нарушениями // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.93. С.60–71. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2024-93-60-71>
2. Driggin E., Madhavan M.V., Bikdeli B., Chuich T., Laracy J., Biondi-Zoccai G., Brown T.S., Der Nigoghossian C., Zidar D.A., Haythe J., Brodie D., Beckman J.A., Kirtane A.J., Stone G.W., Krumholz H.M., Parikh S.A. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 Pandemic // J. Am. Coll. Cardiol. 2020. Vol.75, Iss.18. P.2352–2371. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031>
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. Vol.5, Iss.7. P.802–810. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>

4. Siripanthong B., Nazarian S., Muser D., Deo R., Santangeli P., Khanji M.Y., Cooper L.T. Jr., Chahal C.A.A. Recognizing COVID-19-related myocarditis: the possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management // *Heart Rhythm.* 2020. Vol.17, №9. P.1463–1471. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.05.001>

5. Nakajima H., Yanase N., Oshima K., Sasame A., Hara T., Fukazawa S., Takata R., Hata K., Mukai K., Yamashina A., Mizuguchi J. Enhanced expression of the apoptosis inducing ligand TRAIL in mononuclear cells after myocardial infarction // *Jpn. Heart J.* 2003. Vol.44, №6. P.833–844. <https://doi.org/10.1536/jhj.44.833>

6. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression // *Lancet.* 2020. Vol.395, Iss.10229. P.1033–1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)

7. Chen X.Y., Yan B.X., Man X.Y. TNF $\alpha$  inhibitor may be effective for severe COVID-19: learning from toxic epidermal necrolysis // *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2020. Vol.14. Article number:1753466620926800. <https://doi.org/10.1177/1753466620926800>

8. Mori K., Ikari Y., Jono S., Shioi A., Ishimura E., Emoto M., Inaba M., Hara K., Nishizawa Y. Association of serum TRAIL level with coronary artery disease // *Thromb. Res.* 2010. Vol.125, №4. P.322–325. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2009.11.024>

9. Kakareko K., Rydzewska-Rosolowska A., Zbroch E., Hryszko T. TRAIL and cardiovascular disease – a risk factor or risk marker: a systematic review // *J. Clin. Med.* 2021. Vol.10, №6. P.1252. <https://doi.org/10.3390/jcm10061252>

10. Bujak M., Frangogiannis N.G. The role of TGF-beta signaling in myocardial infarction and cardiac remodeling // *Cardiovasc. Res.* 2007. Vol.74, №2. P.184–195. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2006.10.002>

11. Saifi M.A., Bansod S., Godugu C. COVID-19 and fibrosis: mechanisms, clinical relevance, and future perspectives // *Drug Discov. Today.* 2022. Vol.27, №11. Article number:103345. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2022.103345>

12. Yan W., Wen S., Wang L., Duan Q., Ding L. Comparison of cytokine expressions in acute myocardial infarction and stable angina stages of coronary artery disease // *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015. Vol.8, №10. P.18082–18089.

13. del Rosario Espinoza Mora M., Böhm M., Link A. The Th17/Treg imbalance in patients with cardiogenic shock // *Clin. Res. Cardiol.* 2014. Vol.103, №4. P.301–313. <https://doi.org/10.1007/s00392-013-0656-0>

14. Brunton-O'Sullivan M.M., Holley A.S., Hally K.E., Kristono G.A., Harding S.A., Larsen P.D. A combined biomarker approach for characterising extracellular matrix profiles in acute myocardial infarction // *Sci. Rep.* 2021. Vol.11, №1. Article number:12705. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92108-z>

## REFERENCES

1. Shulga A.S., Andrievskaya I.A., Menshikova I.G., Zabolotskikh T.V. [Analysis of laboratory and instrumental data in young patients with COVID-19 and cardiovascular disorders]. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; 93:60–71 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2024-93-60-71>

2. Driggin E., Madhavan M.V., Bikdeli B., Chuich T., Laracy J., Biondi-Zoccai G., Brown T.S., Der Nigoghossian C., Zidar D.A., Haythe J., Brodie D., Beckman J.A., Kirtane A.J., Stone G.W., Krumholz H.M., Parikh S.A. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 Pandemic. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 75(18):2352–2371. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031>

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. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>

4. Siripanthong B., Nazarian S., Muser D., Deo R., Santangeli P., Khanji M.Y., Cooper L.T.Jr., Chahal C.A.A. Recognizing COVID-19-related myocarditis: the possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm.* 2020; 17(9):1463–1471. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.05.001>

5. Nakajima H., Yanase N., Oshima K., Sasame A., Hara T., Fukazawa S., Takata R., Hata K., Mukai K., Yamashina A., Mizuguchi J. Enhanced expression of the apoptosis inducing ligand TRAIL in mononuclear cells after myocardial infarction. *Jpn. Heart. J.* 2003; 44(6):833–844. <https://doi.org/10.1536/jhj.44.833>

6. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395(10229):1033–1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)

7. Chen X.Y., Yan B.X., Man X.Y. TNF $\alpha$  inhibitor may be effective for severe COVID-19: learning from toxic epidermal necrolysis. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2020; 14:1753466620926800. <https://doi.org/10.1177/1753466620926800>

8. Mori K., Ikari Y., Jono S., Shioi A., Ishimura E., Emoto M., Inaba M., Hara K., Nishizawa Y. Association of serum TRAIL level with coronary artery disease. *Thromb. Res.* 2010; 125(4):322–325. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2009.11.024>

9. Kakareko K., Rydzewska-Rosolowska A., Zbroch E., Hryszko T. TRAIL and cardiovascular disease – a risk factor

or risk marker: a systematic review. *J. Clin. Med.* 2021; 10(6):1252. <https://doi.org/10.3390/jcm10061252>

10. Bujak M., Frangogiannis N.G. The role of TGF-beta signaling in myocardial infarction and cardiac remodeling. *Cardiovasc. Res.* 2007; 74(2):184–195. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2006.10.002>

11. Saifi M.A., Bansod S., Godugu C. COVID-19 and fibrosis: mechanisms, clinical relevance, and future perspectives. *Drug Discov. Today* 2022; 27(11):103345. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2022.103345>

12. Yan W., Wen S., Wang L., Duan Q., Ding L. Comparison of cytokine expressions in acute myocardial infarction and stable angina stages of coronary artery disease. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015; 8(10):18082–18089.

13. del Rosario Espinoza Mora M., Böhm M., Link A. The Th17/Treg imbalance in patients with cardiogenic shock. *Clin. Res. Cardiol.* 2014; 103(4):301–313. <https://doi.org/10.1007/s00392-013-0656-0>

14. Brunton-O'Sullivan M.M., Holley A.S., Hally K.E., Kristono G.A., Harding S.A., Larsen P.D. A combined biomarker approach for characterising extracellular matrix profiles in acute myocardial infarction. *Sci. Rep.* 2021; 11(1):12705. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92108-z>

---

**Информация об авторах:**

**Андрей Сергеевич Шульга**, врач сердечно-сосудистый хирург, Клиника кардиохирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; соискатель ученой степени кандидата наук, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: mig2994@mail.ru

**Author information:**

**Andrey S. Shulga**, MD, Cardiovascular Surgeon of Cardiac Surgery Clinic, Amur State Medical Academy; PhD Candidate, Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: mig2994@mail.ru

---

Поступила 14.01.2026  
Принята к печати 02.03.2026

Received January 14, 2026  
Accepted March 02, 2026

---