



RS Global
Journals

Scholarly Publisher
RS Global Sp. z O.O.
ISNI: 0000 0004 8495 2390

Dolna 17, Warsaw, Poland 00-773
Tel: +48 226 0 227 03
Email: editorial_office@rsglobal.pl

JOURNAL	World Science
p-ISSN	2413-1032
e-ISSN	2414-6404
PUBLISHER	RS Global Sp. z O.O., Poland
ARTICLE TITLE	BIOMARKERS OF CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS ASSOCIATED WITH COVID-19 DISEASE
AUTHOR(S)	Nataliia Kushnarova, Olesia Zynych, Alla Kovalchuk, Olha Prybyla, Kateryna Shyshkan-Shyshova
ARTICLE INFO	Nataliia Kushnarova, Olesia Zynych, Alla Kovalchuk, Olha Prybyla, Kateryna Shyshkan-Shyshova. (2023) Biomarkers of Cardiovascular Complications Associated with COVID-19 Disease. <i>World Science</i> . 4(82). doi: 10.31435/rsglobal_ws/30122023/8100
DOI	https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30122023/8100
RECEIVED	25 November 2023
ACCEPTED	28 December 2023
PUBLISHED	29 December 2023
LICENSE	 This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License .

© The author(s) 2023. This publication is an open access article.

BIOMARKERS OF CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS ASSOCIATED WITH COVID-19 DISEASE

Nataliia Kushnarova

PhD., State institution “V. P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Science”, Kyiv

ORCID ID: 0000-0002-5390-6784

Olesia Zynych

DMSc, State institution “V. P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Science”, Kyiv, Ukraine

ORCID ID: 0000-0002-0516-0148

Alla Kovalchuk

PhD, State institution “V. P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Science”, Kyiv, Ukraine

ORCID ID: 0000-0002-5390-6784

Olha Prybyla

State institution “V. P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Science”, Kyiv, Ukraine

ORCID ID: 0000-0003-2212-1172

Kateryna Shyshkan-Shyshova

State institution “V. P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Science”, Kyiv, Ukraine

ORCID ID: 0000-0003-0939-5902

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30122023/8100

ARTICLE INFO

Received: 25 November 2023

Accepted: 28 December 2023

Published: 29 December 2023

KEYWORDS

COVID-19, Cardiovascular Lesions, Peptide Biomarkers, Lipid Profile, Remnant Cholesterol.

ABSTRACT

The coronavirus disease (COVID-19), which caused a global pandemic in the world, is now becoming an endemic, seasonal disease. Therefore, the search for new biomarkers to predict the course of the disease and its outcomes remains extremely important. It has been found that COVID-19 affects not only the respiratory system, but also other organs and systems of the body. In particular, the target of the SARS-CoV-2 virus is the cardiovascular system. Because the severity of COVID-19 disease is highly variable, laboratory biomarkers can provide important prognostic information already at the emergency stage, especially in patients with atypical manifestations. It has been demonstrated that viral infections, and in particular COVID-19, can cause changes in the host's lipid profile. Changes in the processes of intracellular cholesterol biosynthesis and its transport in the bloodstream of patients with COVID-19 have been reported. Thus, in patients suffering from COVID-19, significantly reduced levels of total іукръ cholesterol (C), HDL and LDL cholesterol, and an increased ratio of triglycerides/C have been recorded. Patients with COVID-19 are characterized by an increased content of residual (remnant) cholesterol, which is defined as cholesterol present in residual lipoproteins rich in triglycerides and, as shown by the results of genetic, observational and clinical studies, is associated with the development of atherosclerosis and overall mortality. Several peptide cardiac biomarkers have become other predictors of cardiovascular prognosis in patients with COVID-19: highly sensitive cardiac troponin – successfully used in clinical practice as a marker of myocyte damage for diagnosis and prognostic assessment of acute coronary syndrome; N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) is a biomarker of myocardial stretch; peptide ST2 – a marker of remodeling of myocardial extracellular matrix, which prevents fibrosis, cardiac hypertrophy and

apoptosis; copeptin is a biomarker of neurohumoral activation. The review provides a concise analysis of currently known cardiac biomarkers in COVID-19 and their prognostic significance.

Citation: Nataliia Kushnarova, Olesia Zynych, Alla Kovalchuk, Olha Prybyla, Kateryna Shyshkan-Shyshova. (2023) Biomarkers of Cardiovascular Complications Associated with COVID-19 Disease. *World Science*. 4(82). doi: 10.31435/rsglobal_ws/30122023/8100

Copyright: © 2023 Nataliia Kushnarova, Olesia Zynych, Alla Kovalchuk, Olha Prybyla, Kateryna Shyshkan-Shyshova. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Introduction.

Оскільки COVID-19, завдяки широкому застосуванню вакцинації, стає з пандемічного ендемічним захворюванням, існує постійна потреба в пошуку біомаркерів, що характеризують захворювання та допомагають у стратифікації пацієнтів [1].

Ураження серцево-судинної системи було темою серйозного обговорення з часу початку пандемії COVID-19 [2]. Пошкодження міокарда, що характеризується підвищенням рівня високочутливого серцевого тропоніну, спостерігається при COVID-19 разом із випадками міокардиту, гострої правосерцевої недостатності, тромбоемболії та складних аритмічних ускладнень. Пошкодження міокарда у хворих на Ковід-19 було доведено при дослідженнях шляхом аутопсії [3-5].

Однак прямий патофізіологічний зв'язок між COVID-19 і серцево-судинними захворюваннями ще не повністю з'ясований. З'явилося кілька теорій, які намагаються пояснити цей зв'язок, включаючи ушкодження, опосередковане ангіотензинперетворювальним ферментом 2 (ACE2), ушкодження, спричинене гіпоксією, мікросудинний тромбоз, системне запальне ушкодження [2].

Також існують докази того, що вірусні інфекції, і зокрема COVID-19, можуть викликати зміни в ліпідному профілі організму хазяїна, що може служити одним з їх біомаркерів. Продемонстровано, що пацієнтів, які страждають на COVID-19, було значно знижені рівні загального холестерину (ХС) в сироватці крові, холестерину ЛПВЩ і ЛПНЩ, а також підвищено відношення ТГ/ХС [6-8]. Крім того, повідомлялося про зміни процесів внутрішньоклітинного біосинтезу холестерину при COVID-19 [9].

1. Ремнантний холестерол як промотор ураження клітин SARS-CoV-2.

Що таке ремнантний холестерин?

Сьогодні беззаперечно встановлено, що аномальний метаболізм ліпідів відіграє ключову роль в атерогенезі, сприяючи несприятливим серцево-судинним подіям, при цьому зниження рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС-ЛПНЩ) знижує захворюваність і смертність від ССЗ. Проте, очевидно, що існує додатковий ризик, не пов'язаний із ХС-ЛПНЩ чи іншими відомими факторами ризику [10, 11].

Відомо, що холестерин є фундаментальним ліпідним компонентом клітинних мембран, головним чином як ліпідний будівельний блок упорядкованих мембранних мікродоменів, він модулює їх проникність, передачу сигналів і транспорт. Транспорт ХС в гідрофільному середовищі плазми крові здійснюється у складі ліпопротеїнів та холестеринових ефірів [1]. Фракція ремнантного холестерину (РХС), або «залишковий ХС», визначається як холестерин, присутній у багатих на тригліцериди (ТГ) залишкових ліпопротеїнах (ТБЛ).

Сироватковий ХС і ТГ транспортуються в складі ЛПП різного розміру і складу (рис. 1). ТГ екзогенного походження переносяться в ароВ-48-вмісних хіломікронах, тоді як ТГ,

синтезовані в печінці, в основному транспортуються в частинках ЛПДНЩ за участі апоВ-100. Хіломікрони та ЛПДНЩ піддаються гідролізу ліпопротеїнліпазою (ЛПЛ), таким чином знижуючи вміст ТГ і утворюючи ремнанти хіломікронів та ЛПДНЩ відповідно. Обидва також називаються «залишками ЛП, багатими на тригліцериди (ТБЛ)», а вміст ХС в них позначається як «холестерин ремнантних частинок ЛП» (ХС-ТБЛ).

Інше визначення «залишкового холестерину» додатково охоплює вміст холестерину в ЛПДНЩ, хіломікронах і ЛП проміжної щільності (ЛППЩ), тобто холестерин, що переноситься всіма ТБЛ. Цей «залишковий холестерин» можна або виміряти («РХС-прямий»), або приблизно розрахувати шляхом ділення загального рівня ТГ сироватки в мг/дл на 5, або в ммоль/л на 2,2 («РХС-розрахований») [12, 13].

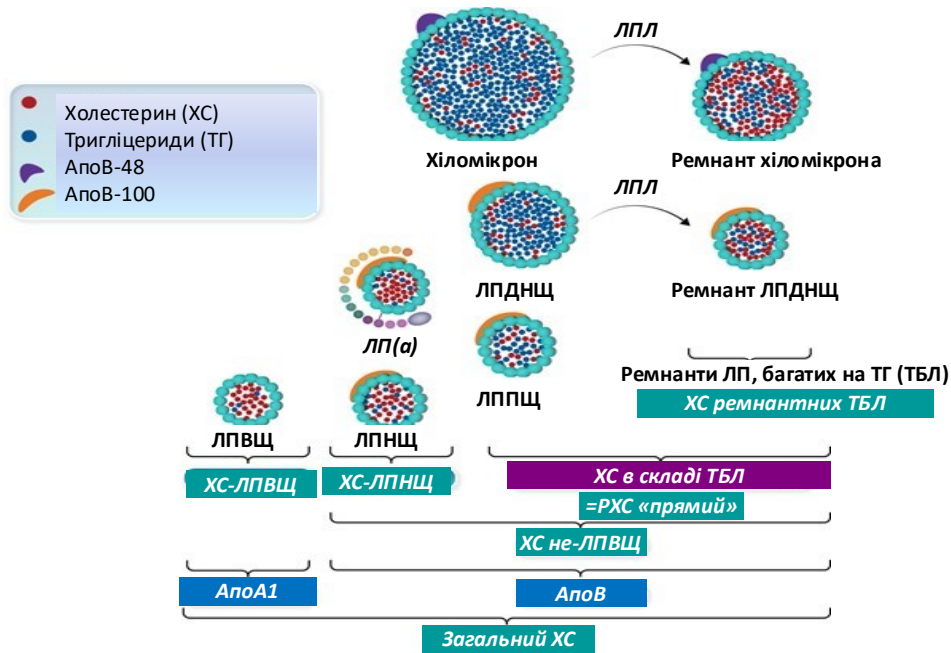


Рисунок 1. Ліпопротеїни (ЛП) та визначення ремнантів («залишків») (адаптовано з [12]). ЛПЛ – ліпопротеїнліпаза; ЛППЩ – ліпопротеїни проміжної щільності (бідні на ТГ похідні ЛПДНЩ); ТБЛ – ліпопротеїни, багаті на ТГ; ТГ – тригліцериди; ХС – холестерин.

Генетичні, обсерваційні та клінічні дослідження показують, що циркулюючий рівень РХС асоційований із серцево-судинними захворюваннями, а підвищений РХС пов'язаний з розвитком атеросклерозу та загальною смертністю. Приблизно 1/3 навантаження холестерином, що переноситься аполіпопротеїном В (апоВ), який міститься в частинках ЛП, транспортується через ремнантні частинки в постпрандіальних умовах. Той факт, що серцево-судинний ризик залишався високим навіть у осіб із низьким рівнем ХС-ЛПНЩ, які приймали статини, свідчить про те, що саме РХС, а не ХС-ЛПНЩ, є незалежним фактором ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) [11].

Ремнантний холестерин і важкість COVID-19.

Нові лабораторні дослідження показують, що холестерин може допомагати коронавірусу вражати людські клітини, діючи як засіб доставки.

Отримані дані можуть пояснити, чому люди з метаболічними захворюваннями, такими як ЦД 2 типу і ССЗ, які часто мають підвищений рівень холестерину, складають непропорційно велику кількість пацієнтів, у яких розвиваються важкі симптоми COVID-19.

Дослідники виявили, що SARS-CoV-2 – вірус, який викликає Covid-19, може прикріплюватись до молекул холестерину, потім вони зв'язуються зі своїм клітинним

рецептором, який називається SR-B1. Це допомагає позиціонувати збудника так, щоб його спайковий білок міг зв'язуватися з АПФ2, що дозволяє йому інфікувати клітину (рис. 2).

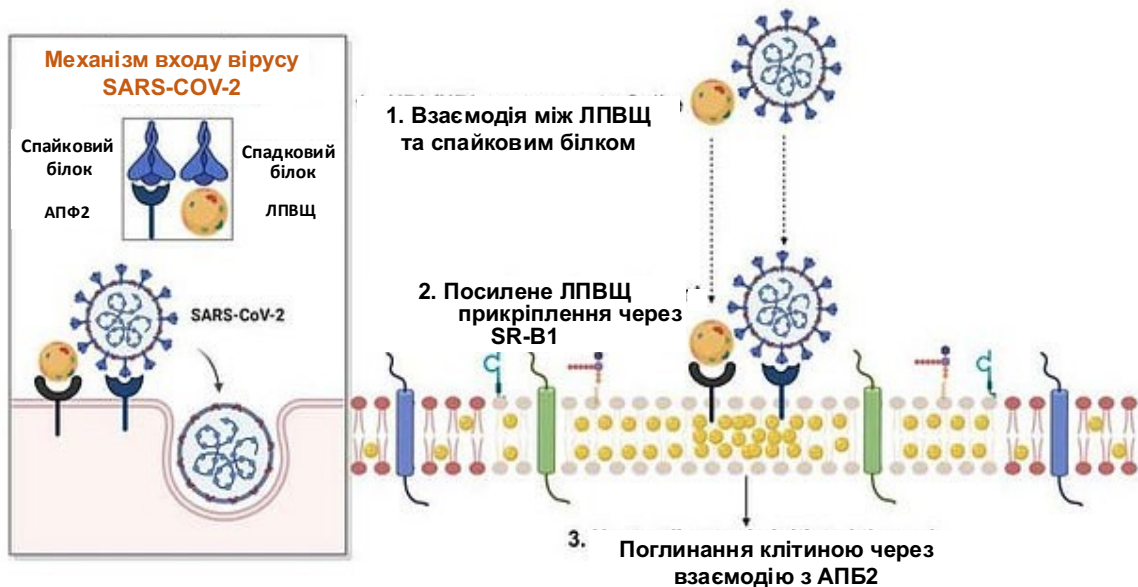


Рисунок 2. Схема захоплення холестерину вірусом SARS-CoV-2. Вірус зв'язується з холестерином, і коли холестерин приєднується до свого рецептора SR-B1 на поверхні людських клітин, він приносить із собою вірус, що допомагає йому закріплюватися на мембрані на АПФ2, полегшуючи інфікування клітин (адаптовано з [11]).

Показано, що більш низькі рівні всіх фракцій холестерину були пов'язані з наявністю та тяжкістю COVID-19, за винятком рівня РХС та індексу ТГ/ХС-ЛПВЩ. Ці зміни свідчать про порушення ліпідного обміну, характерні для інсулінорезистентних станів у хворих на COVID-19. Рівні ремнантних часток холестерину передбачали тяжкість і смертність у цих пацієнтів [10].

2. Кардіологічні біомаркери пептидної природи.

Раннє виявлення пацієнтів із ризиком погіршення стану завжди було однією з головних цілей досліджень лабораторних біомаркерів, які проводили у пацієнтів із COVID-19. Серед багатьох інших було виявлено кілька серцевих біомаркерів пептидної природи, які надають прогностичну інформацію щодо тяжкості захворювання та клінічних результатів (рис. 3).

Прогностичні біомаркери, зафіксовані в пацієнтів із COVID-19, включають маркери ушкодження міоцитів, розтягнення міокарду, нейрогормональної активації та ремоделювання позаклітинного матриксу (рис. 3).

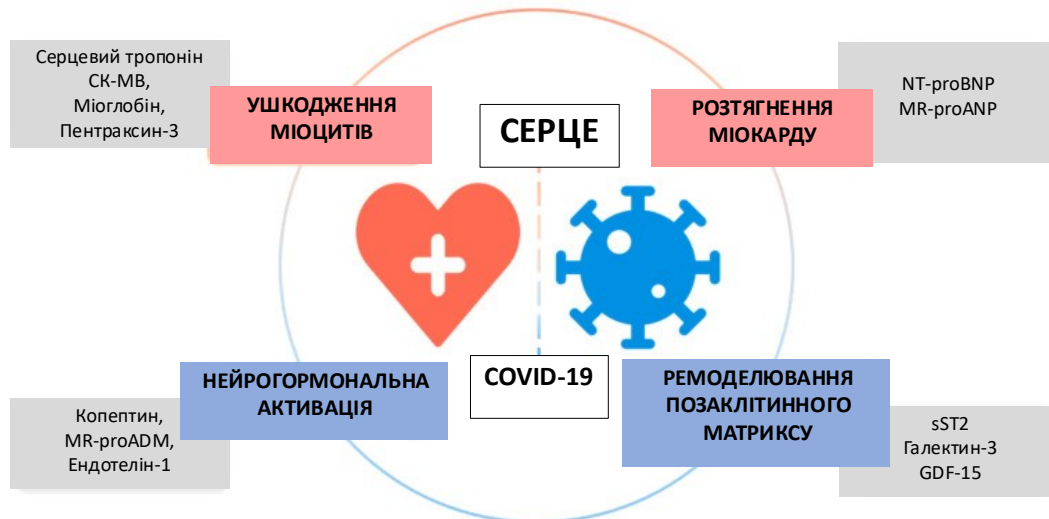


Рисунок 3. Основні пептидні біомаркери серцевого ушкодження при Ковід-19 (адаптовано з [14]).

Біомаркери ушкодження міоцитів.

Високочутливий серцевий тропонін, креатинкіназа, міоглобін. Серцеві тропоніни є основою досліджень біомаркерів у невідкладній серцево-судинній допомозі, які рекомендовані міжнародним кардіологічним товариством для діагностики та прогностичної оцінки гострого коронарного синдрому (ГКС) [15]. Відомо, що як високочутливий серцевий тропонін I (hs-cTnI), так і тропонін T (hs-cTnT) однаково успішно застосовуються в клінічній практиці. Проте важливо пам'ятати, що підвищення hs-cTn може бути досить неспецифічним, особливо в контексті критичного або інфекційного захворювання [16]. Це підтверджено виявленням надмірного ураження міокарда у госпіталізованих пацієнтів із COVID-19, особливо серед пацієнтів із критичним захворюванням або подальшим летальним перебігом захворювання [3, 17]. Європейське товариство кардіологів (ESC) виступає за різні стратегії лікування відповідно до рівнів hs-cTn і підкреслює, що незначне підвищення рівня hs-cTn часто свідчить про вже існуюче серцеве захворювання, особливо у людей похилого віку, або про гостру травму, поряд з COVID-19.

Пентраксин-3. Пентраксин-3 (PTX3) є членом надродини пентраксинів і подібний за структурою до С-реактивного білка (СРБ), який є гомологічним С-кінцевому домену РТХ3. На відміну від СРБ, який виробляється в печінці в результаті стимуляції ІЛ-6, РТХ3 вивільняється як білок гострої фази у відповідь на запалення в різних типах клітин, включаючи макрофаги, нейтрофіли, ендотеліальні клітини та фібробласти. Основними стимулами для вивільнення РТХ3 є ІЛ-1 і фактор некрозу пухлини альфа [18]. Окрім інфекційних захворювань, РТХ3 широко вивчався при серцево-судинних захворюваннях, і було виявлено зв'язок із клінічними результатами при інфаркті міокарда, серцевій недостатності та зупинці серця [19].

Біома [ВІ1] ркери розтягнення міокарду.

BNP/NT-proBNP. Мозкові натрійуретичні пептиди (Brain natriuretic peptides – BNP) головним чином секретуються внаслідок напруги стінки шлуночка, яка зазвичай спричинена перевантаженням об'ємом або тиском. Ферментативне розщеплення proBNP прискорює вивільнення біологічно активного BNP і N-кінцевого про-В-типу натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) в кровообіг, що опосередковується протеолітичним ферментом фурином [20]. Хоча обидва натрійуретичні пептиди вивільняються в еквімолярних кількостях, у клінічній практиці можна спостерігати вищі рівні NT-proBNP, що можна пояснити довшим часом напіврозпаду NT-proBNP порівняно з BNP [21]. Завдяки своїм патофізіологічним властивостям (NT-pro)BNP було встановлено як основний діагностичний і прогностичний маркер серцевої недостатності. Для пацієнтів зі зниженою, помірно зниженою і збереженою фракцією викиду. Окрім діагностичної ефективності при серцевій недостатності, також показано, що (NT-

pro)BNP покращує прогнозування результатів у різних клінічних станах, включаючи інфекційні та інші серцево-судинні захворювання [22].

Виявлено значний зв'язок між концентраціями (NT-pro)BNP при госпіталізації пацієнтів із COVID-19 та подальшими клінічними результатами. Показано, що рівні BNP, так і NT-proBNP були незалежним предиктором 30-денної смертності після COVID-19 [23].

Передсердний натрійуретичний пептид (ANP). В основному секретується внаслідок переважання об'ємом або тиском передсердь і виконує важливі регуляторні функції в натрійурезі, діурезі та вазодилатації [24]. Оскільки стабільність ANP досить низька, середній регіонарний фрагмент гормону-попередника ANP — середньорегіональний проатріальний натрійуретичний пептид (**MR-proANP**) — був запропонований як стабільний маркер активності ANP [25]. MR-proANP переважно вивчався в контексті та служить діагностичним і прогностичним біомаркером в як гострої, так і хронічної серцевої недостатності обох захворюваннях. Дослідження підкреслили прогностичну корисність MR-proANP при різних інших клінічних станах, включаючи респіраторні, інфекційні та інші серцево-судинні захворювання. Показано значну кореляцію з тяжкістю COVID-19, оціненою за індексом тяжкості пневмонії, та гіпоксемією. MR-proANP був значущим незалежним предиктором 28-денної смертності навіть після поправки на клінічні фактори, супутні захворювання та встановлені прогностичні маркери Ковід-19 [26].

Існує декілька патофізіологічних зв'язків, які можуть сприяти асоціації MR-proANP із COVID-19. Більшість цих механізмів тісно пов'язані з патофізіологічними міркуваннями щодо NT-proBNP, оскільки обидва біомаркери секретуються при об'ємному переважанні, один переважно шлуночковими, а інший – передсердними міоцитами [11].

Біомаркери ремоделювання позаклітинного матриксу.

ST2 ідентифікований в 2002 р. як член сімейства інтерлейкіну 1 (IL-1), ген якого помітно індукований механічним навантаженням у серцевих міоцитах. Вважають, що ST2 бере участь у гострій відповіді міокарда на стрес і травму. Лігандом ST2 є IL-33, і ця взаємодія відіграє роль у запобіганні гіпертрофії серця та фіброзу після переважання тиском, його часто називають рецептором, подібним до інтерлейкіну 1. Існує дві ізоформи ST2 - розчинна форма (sST2) і трансмембранний рецептор (ST2L). ST2L діє як рецептор для IL-33, і було показано, що взаємодія цих двох речовин викликає кардіопротекторні ефекти з послабленням серцевого фіброзу, гіпертрофії та апоптозу. SST2, однак, активно зв'язується з IL-33 і, отже, конкурує зі взаємодією ST2L / IL-33, що, у свою чергу, зменшує вищезгадані кардіопротекторні ефекти. SST2 можна надійно виміряти в сироватці крові людини за допомогою комерційно доступних наборів ELISA [27]. Завдяки його патофізіологічній участі в кількох шляхах розвитку серцево-судинних захворювань було показано, що sST2 має цінність у прогностичній оцінці пацієнтів із гострим серцево-судинним захворюванням. Оскільки ST2 тісно пов'язаний з ремоделюванням міокарда, він використовується переважно при серцевій недостатності як маркер ризику [28].

SST2 вперше було досліджено в китайській популяції з 80 госпіталізованих пацієнтів із COVID-19. Автори зробили два основних спостереження: про значне збільшення sST2 у пацієнтів із тяжким перебігом захворювання COVID-19 порівняно з пацієнтами з легким перебігом захворювання, а також про вищі рівні sST2 у пацієнтів із COVID-19 порівняно зі здоровими контрольними групами. Застосування багатфакторної логістичної регресії показало значний зв'язок між sST2 і короткостроковою смертністю (OR, 5,876; 95% ДІ, 2,737–9,211; $p = 0,003$). Також спостерігалася значна кореляція між sST2 і маркерами запалення, включаючи СРБ і прокальцитонін [29].

Галектин-3. На сьогодні в літературі описано п'ятнадцять різних галектинів, де галектин-3 набуває популярності як біомаркер ризику у пацієнтів із гострим серцево-судинним захворюванням. Галектин-3 відрізняється від інших галектинів тим, що має унікальну хімерну біохімічну структуру, що робить його єдиним галектином зі здатністю утворювати пентамери [Díaz-Alvarez]. Його можна знайти в кількох системах органів людського тіла, зокрема галектин-3 широко поширений у серці, легенях і нирках. Галектин-3 переважно секретується макрофагами та фібробластами в результаті гострих запальних процесів, крім того, утворення галектину-3 пов'язане з ангіогенезом і пошкодженням ендотелію [30]. Мультисистемна

природа біомаркера робить його цікавою мішенню в кількох клінічних станах, включаючи серцево-судинні, ниркові та легеневі захворювання [31].

Фактор диференціювання росту. 15 (Growth differentiation factor 15 - **GDF-15**) є біомаркером запалення та членом надродини трансформуючих факторів росту β . Таким чином, він поширений у більшості систем органів людського тіла. Було показано, що макрофаги, ендотеліальні клітини та кардіоміоцити збільшують виробництво та секрецію GDF-15 під час окислювального стресу, пошкодження тканин або запалення. Вплив GDF-15 ще не повністю вивчений, але кілька звітів вказують на кардіопротекторний ефект. GDF-15 було встановлено як потужний біомаркер для різних типів ССЗ, особливо серцевої недостатності, що пояснюється його незмінною прогностичною цінністю як для збереженої, так і для зниженої фракції викиду. Також доведено клінічну прогностичну цінність GDF-15 при COVID-19 [11].

Біомаркери нейрогуморальної активації.

Копептин. Пептидний нейрогормон аргінін вазопресин (**AVP**) відіграє важливу роль у регуляції балансу рідини, оскільки він має вазоконстрикторні властивості, зменшує екскрецію води та підвищує осмолярність сечі в нирках шляхом індукції всмоктування води в ниркових каналцях. AVP є гормоном задньої частки гіпофіза, який синтезується в супраоптичному та паравентрикулярному ядрах гіпоталамуса. Разом зі своїм білком-носієм, нейрофізином II, він упаковується в нейросекреторні везикули та транспортується аксонально до нервових закінчень у нейрогіпофізі. Вазопресин як нейромедіатор бере участь у центральному контролі серцево-судинної, ниркової та терморегуляційної систем, щоб координувати вегетативні та ендокринні реакції на гомеостатичні збурення [32]. Оскільки стабільність аргініну вазопресину *ex vivo* досить обмежена, копептин вимірюють як сурогатний маркер активності вазопресину, оскільки він секретується в еквімолярних кількостях. Було показано, що копептин має прогностичну цінність при різних респіраторних і запальних станах, включаючи позалікарняну пневмонію, пневмонію, пов'язану з вентиляцією легенів, легеневу емболію та хронічне обструктивне захворювання легень.

Висновок.

Асоціація гострих серцево-судинних захворювань (ESC) визнала прогностичну інформацію, отриману шляхом вимірювання серцевих біомаркерів у пацієнтів з COVID-19, проте остаточне рішення про тестування біомаркерів у цих пацієнтів має приймати лікуючий лікар з ретельним урахуванням індивідуального профілю пацієнта [33]. Необхідні подальші дослідження щодо патофізіологічних зв'язків з метою та встановлення найефективніших серцево-судинних біомаркерів при COVID-19.

Для пацієнтів, які перенесли захворювання на COVID-19, характерні серцево-судинні розлади, зумовлені різними механізмами. Для кожного типу ускладнень встановлені специфічні біомаркери пептидної природи, визначення яких може мати прогностичне значення для встановлення потенційної небезпеки серцево-судинних ускладнень, корелюючи з важкістю COVID-19. Так, до біомаркерів ушкодження міоцитів належать високочутливий серцевий тропонін, креатинкіназа, міоглобін, пентраксин-3. Біомаркерами розтягнення міокарда є BNP/NT-proBNP, середньорегіональний проатріальний натрійуретичний пептид (MR-proANP). Біомаркерами ремоделювання позаклітинного матриксу міокарда є ST2 (який шляхом взаємодії з інтерлейкіном IL-33 запобігає фіброзу, гіпертрофії серця та апоптозу) та розчинний sST2, галектин-3, фактор диференціювання росту 15 (GDF-15). Копептин (біомаркер нейрогуморальної активації) вимірюють як сурогатний маркер активності вазопресину, що секретується в еквімолярних кількостях з пептидним нейрогормоном аргінін вазопресином (AVP). Крім того, серед сучасних біомаркерів ризику ССЗ, в тому числі пов'язаних з COVID-19, розглядають ремнантний холестерин, рівні якого незалежно від ХС-ЛПНЩ та ХС-ЛПВЩ прогнозують важкість коронавірусної хвороби та смертність пацієнтів. Оцінку рівнів серцевих біомаркерів вважають перспективним шляхом визначення ризику кардіосудинних ускладнень при COVID-19.