

## Роль клинико-лабораторных показателей в прогнозировании риска развития хронической сердечной недостаточности у пациентов, перенесших COVID-19

© А.О. ШАБЕЛЬСКИЙ<sup>1</sup>, А.В. ЛЕВШИН<sup>1</sup>, П.А. АСТАНИН<sup>2</sup>, А.Е. КОЛЕСОВА<sup>3</sup>, Я.Е. НУРЕЕВА<sup>3</sup>, А.В. СВАРОВСКАЯ<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ОГБУЗ «Асиновская районная больница», Асино, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия;

<sup>4</sup>Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

### РЕЗЮМЕ

Коронавирусная болезнь имеет много признаков системного заболевания и приводит к тяжелым последствиям для сердечно-сосудистой системы.

**Цель исследования.** Оценить роль клинико-лабораторных показателей в определении риска развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов, перенесших COVID-19.

**Материал и методы.** Ретроспективно отобраны истории болезни 151 пациента, находившихся на лечении в моноинфекционном госпитале с подтвержденным диагнозом COVID-19 в период с 03.11.20 по 10.02.21. Сбор клинико-анамнестических и лабораторных данных осуществлен путем анализа электронных историй болезни. Сведения включали информацию о возрасте, поле, индексе массы тела, курении, сопутствующей патологии. Результаты лабораторных исследований включали клинический и биохимический анализ крови, коагулограмму, исследование содержания острофазовых белков. В качестве конечной точки исследования принимали развитие ХСН.

**Результаты и обсуждение.** Исследуемая выборка пациентов разделена на две группы в зависимости от наличия ХСН: в 1-ю группу вошли 46 пациентов с ХСН, во 2-ю группу — 105 пациентов без ХСН. Медиана возраста составила 66,2 (50—92) года, преобладали женщины — 91 (60,3%). Лабораторные показатели, такие как содержание вч-С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы, прокальцитонина, креатинина, билирубина статистически значимо различались у пациентов исследуемых групп, а значения медиан были выше у пациентов с ХСН. Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение (NLR) продемонстрировало статистически значимые межгрупповые различия: у больных группы с ХСН медиана составила 4,97% по сравнению с 3,62% у больных группы без ХСН ( $p=0,011$ ). Наиболее важными предикторами повышения риска развития ХСН являются возраст  $\geq 66$  лет (ОШ=8,038,  $p<0,001$ ), уровень прокальцитонина  $\geq 0,09$  нг/мл, увеличивающий риск развития ХСН у больных в 3,8 раза ( $p<0,001$ ), тромбоцитопения  $\leq 220 \times 10^9/\text{л}$  ( $p=0,010$ ), соотношение NLR  $\geq 4,11\%$  ( $p=0,010$ ), наличие хронической болезни почек в анамнезе ( $p=0,018$ ).

**Заключение.** Разработана модель, позволяющая установить факторы, тесно ассоциированные с риском развития хронической сердечной недостаточности у пациентов, перенесших COVID-19.

**Ключевые слова:** COVID-19, хроническая сердечная недостаточность, предикторы.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Шабельский А.О. — <https://orcid.org/0000-0001-6041-3331>

Левшин А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-3855-969X>

Астанин П.А. — <https://orcid.org/0000-0002-1854-8686>

Колесова А.Е. — <https://orcid.org/0009-0006-3787-976X>

Нуреева Я.Е. — <https://orcid.org/0009-0009-6746-0937>

Сваровская А.В. — <https://orcid.org/0000-0001-7834-2359>

**Автор, ответственный за переписку:** Сваровская А.В. — e-mail: [kuznecova-alla@list.ru](mailto:kuznecova-alla@list.ru)

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Шабельский А.О., Левшин А.В., Астанин П.А., Колесова А.Е., Нуреева Я.Е., Сваровская А.В. Роль клинико-лабораторных показателей в прогнозировании риска развития хронической сердечной недостаточности у пациентов, перенесших COVID-19. *Профилактическая медицина*. 2023;26(4):77–85. <https://doi.org/10.17116/profmed20232604177>

## Clinical and laboratory indicators in predicting the risk of chronic heart failure in COVID-19 survivors

© А.О. SHABELSKY<sup>1</sup>, A.V. LEVSHIN<sup>1</sup>, P.A. ASTANIN<sup>2</sup>, A.E. KOLESOVA<sup>3</sup>, YA.E. NUREEVA<sup>3</sup>, A.V. SVAROVSKAYA<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Asino District Hospital, Asino, Russia;

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;

<sup>4</sup>Department of Myocardial Pathology Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

**ABSTRACT**

Coronavirus disease has many systemic disease symptoms and has severe consequences for the cardiovascular system.

**Objective.** To assess the role of clinical and laboratory indicators in determining the risk of chronic heart failure (CHF) in COVID-19 survivors.

**Material and methods.** In total, 151 patients treated in a mono-infectious hospital from 03.11.20 to 10.02.21 with a confirmed diagnosis of COVID-19 were retrospectively selected. Medical history and laboratory data were collected by reviewing electronic medical records. The data included age, gender, body mass index, smoking status, and comorbidities. The laboratory data included the results of hematology and blood chemistry, coagulation, and the levels of acute-phase proteins. The CHF occurrence was used as the study endpoint.

**Results and discussion.** The study patients were divided into two groups depending on the presence of CHF: group 1 included 46 patients with CHF, and group 2 included 105 patients without CHF. The median age was 66.2 (50–92) years; 91 (60.3%) were females. Laboratory tests, such as levels of the hs-C-reactive protein, lactate dehydrogenase, procalcitonin, creatinine, and bilirubin, were statistically significantly different in patients of the study groups, and the median values were higher in patients with CHF. Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) showed statistically significant differences between groups: in patients with CHF, the median was 4.97% compared to 3.62% ( $p=0.011$ ) in those without CHF. The most significant predictors of an increased risk of CHF were age  $\geq 66$  years ( $OR=8.038$ ,  $p<0.001$ ), procalcitonin level  $\geq 0.09$  ng/mL (increased the CHF risk by 3.8 times,  $p<0.001$ ), thrombocytopenia  $\leq 220 \times 10^9/L$  ( $p=0.010$ ), an NLR ratio  $\geq 4.11\%$  ( $p=0.010$ ), and a history of chronic kidney disease ( $p=0.018$ ).

**Conclusion.** A model has been developed to determine the factors closely associated with the risk of chronic heart failure in COVID-19 survivors.

**Keywords:** COVID-19, chronic heart failure, predictors.

**INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:**

Shabelsky A.O. — <https://orcid.org/0000-0001-6041-3331>

Levshin A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-3855-969X>

Astanin P.A. — <https://orcid.org/0000-0002-1854-8686>

Kolesova A.E. — <https://orcid.org/0009-0006-3787-976X>

Nureeva Ya.E. — <https://orcid.org/0009-0009-6746-0937>

Svarovskaya A.V. — <https://orcid.org/0000-0001-7834-2359>

**Corresponding author:** Svarovskaya A.V. — e-mail: [kuznecova-alla@list.ru](mailto:kuznecova-alla@list.ru)

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Shabelsky AO, Levshin AV, Astanin PA, Kolesova AE, Nureeva YaE, Svarovskaya AV. Clinical and laboratory indicators in predicting the risk of chronic heart failure in COVID-19 survivors. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2023;26(4):77–85. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed20232604177>

## Введение

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) вызвана вирусом SARS-CoV-2 и нередко сопровождается развитием тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома. В марте 2020 г. распространенность COVID-19 достигла уровня пандемии, вирус SARS-CoV-2 привел к повторным волнам заболевания по всему миру. Коронавирусная болезнь имеет много проявлений системного заболевания и приводит к тяжелым последствиям для сердечно-сосудистой системы.

Установлено, что COVID-19 способствовал развитию сердечной недостаточности у 23% из 191 пациента, находившихся на стационарном лечении в Ухане (КНР) [1]. Но до конца остается неясным, является ли сердечная недостаточность следствием обострения ранее существовавшей дисфункции левого желудочка (ЛЖ) или новой кардиомиопатии. В настоящее время установлены клинические и лабораторные факторы, значительно влияющие на исход COVID-19, основными из них являются пожилой и старческий возраст, сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе, сахарный диабет, ожирение и ряд лабораторных показателей: низкие значения лимфоцитов, повышенные уровни С-реактивного белка (СРБ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), D-димера, тропонина, ферритина [2–4]. Однако информация о течении COVID-19 продолжает накапливаться, и выявляются новые предикторы неблагоприятного прогноза этой патологии. Учитывая незначительный объем оригинальных данных о влиянии COVID-19 на развитие и прогрессирование хронической сердечной недо-

статочности (ХСН), следует отметить необходимость более детального изучения данной темы.

Цель исследования — оценить роль клинико-лабораторных показателей в определении риска развития ХСН у пациентов, перенесших COVID-19.

## Материал и методы

Ретроспективно отобраны истории болезни 151 пациента, находившихся на лечении в моноинфекционном госпитале в период с 03.11.20 по 10.02.21 с диагнозом COVID-19, подтвержденным путем обнаружения нуклеиновых кислот SARS-CoV-2 в мазках из зева методом полимеразной цепной реакции. Критерии включения: пациенты, госпитализированные в стационар с подтвержденным диагнозом, новая коронавирусная инфекция и пневмония. Критерии исключения: отказ от участия в исследовании, возраст моложе 18 лет. Сбор клинико-анамнестических и лабораторных данных осуществлялся путем анализа электронных историй болезни. Собираемые сведения включали информацию о возрасте, поле, индексе массы тела, курении. Оценивали наличие сопутствующей патологии: ожирения, артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД), ишемической болезни сердца (ИБС), ХСН, хронической болезни почек (ХБП), перенесенного инфаркта миокарда, язвенной болезни (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки. Результаты лабораторных исследований включали: клинический и биохимический анализ крови, коагулограмму, исследование содержания острофазовых белков (С-реактивного белка (СРБ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ),

ферритина), прокальцитонина. Диагноз ХСН подтверждали наличием признаков и симптомов, показателями патологического повышенного уровня N-концевого фрагмента промозгового натрийуретического пептида (NTProBNP) и данными эхокардиографии (ЭхоКГ).

При проведении ЭхоКГ оценивали следующие структурно-функциональные показатели миокарда: фракцию выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ, %), размер правого желудочка (ПЖ, мм), продольный размер правого (ПП, мм) и левого предсердия (ЛП, мм), толщину межжелудочковой перегородки (МЖП, мм) и задней стенки (ЗС, мм) ЛЖ, конечный систолический (КСР, мм) и конечный диастолический (КДР, мм) размер ЛЖ, объемные показатели ЛЖ — конечный диастолический (КДО, мл) и конечный систолический (КСО, мл). Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ, г), индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ, г/м<sup>2</sup>), относительную толщину стенки ЛЖ (ОТС ЛЖ, мм) рассчитывали по общепринятым формулам. Диастолическую функцию ЛЖ оценивали по величине трансмитрального диастолического кровотока.

Пациенты получали терапию в соответствии с действовавшими на тот момент временными методическими рекомендациями<sup>1</sup>.

В качестве конечной точки исследования принимали развитие ХСН. Все пациенты подписывали информированное добровольное согласие на участие в исследовании и дальнейшее проспективное наблюдение, дающее право на обезличенную обработку данных. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом (Выписка из протокола заседания №204 от 18.11.20).

**Статистическая обработка** осуществлена с использованием программно-прикладного пакета SPSS 23. Для оценки нормальности распределения количественных показателей использовали критерий Шапиро—Уилка. В связи с тем, что практически все количественные показатели не подчинялись закону нормального распределения, для их описания применены медиана и интерквартильный размах (Ме [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]). Оценка различий между количественными показателями проведена с использованием критерия Манна—Уитни. Описание бинарных показателей производилось путем расчета долей (%). Для оценки различий и взаимосвязи между бинарными показателями построены таблицы сопряженности и проанализированы с использованием точного критерия Фишера. Статистически значимыми считались результаты при уровне значимости  $p < 0,050$ .

На основе результатов предшествующих статистических оценок отобраны некоррелирующие клинико-лабораторные показатели, предположительно определяющие наличие ХСН. Для валидации методики выборка разделена на обучающую и тестовую подгруппы. В связи с умеренно выраженным дисбалансом классов для качественного обучения классификатора проведен oversampling, позволивший компенсировать нехватку пациентов минорного класса в обучающей выборке. Важно, что oversampling не проводился для валидационной (тестовой) выборки пациентов с целью полного сохранения исходной структуры данных при валидации методики. Оценка работы бинарного классификатора производилась с использованием таких метрик,

как точность, чувствительность, специфичность. Для всех перечисленных метрик рассчитаны доверительные интервалы (ДИ 95%). Дополнительно с использованием средств языка программирования Python осуществлялось построение ROC-кривых с последующим определением площади (AUC) под ними. При количественном соответствии значений метрик для обучающей и тестовой выборок предполагалось, что полученная модель бинарной классификации является валидной и может быть использована для дальнейшего изучения с последующим внедрением в клиническую практику.

## Результаты

Исследуемая выборка пациентов разделена на две группы в зависимости от наличия ХСН: в 1-ю группу вошли 46 пациентов с ХСН, во 2-ю группу 105 пациентов без ХСН. Медиана возраста составила 66,2 (50—92) года, преобладали женщины — 91 (60,3%). Преобладание женщин среди госпитализированных с COVID-19, вероятнее всего, связано не с гендерными особенностями этой инфекции, а с большей долей лиц женского пола в старшей возрастной категории и, возможно, с большей ответственностью женщин за свое здоровье. Исходная клинико-anamnestическая характеристика представлена в **табл. 1**.

Большинство показателей в группах статистически значимо не различались. Обращает на себя внимание значительная доля лиц с ХБП в 1-й группе пациентов — 73,9%, а во 2-й группе — 53,3%, при этом различия между группами имели статистическую значимость. Исследуемые группы различались по индексу коморбидности Чарлсона, возрасту, наличию фибрилляции предсердий, инфаркта миокарда в анамнезе. Исследование показало, что в группе больных без ХСН преобладали пациенты в возрасте 50—59 и 60—69 лет (83,8%), тогда как в 1-й группе — в возрасте 70 лет и старше. Причем необходимо отметить, что доля лиц в возрасте 70—79 и старше 80 лет в группе с ХСН была в 4 раза больше, чем в группе без ХСН ( $p < 0,001$ ) (**табл. 2**).

Статистически значимые различия выявлены по количеству сопутствующих заболеваний: у пациентов 1-й группы — 4 [3; 5], у пациентов 2-й группы — в 2 раза меньше ( $p < 0,001$ ). Сопутствующие заболевания регистрировали у большинства пациентов 2-й (89,5%) группы и у всех пациентов 1-й группы. Так, у 63% пациентов 1-й группы (с ХСН) выявлено 4 сопутствующих заболевания и более, в то время как ни у одного пациента 2-й группы (без ХСН) не зарегистрировано более 4 заболеваний (**рис. 1**).

Степень тяжести заболевания была более высокой у пациентов 1-й группы (с ХСН) — 30,4% по сравнению с пациентами 2-й группы (без ХСН) — 6,7% ( $p < 0,001$ ). В то же время легкая степень тяжести преобладала в группе пациентов без ХСН ( $p < 0,001$ ) (**рис. 2**).

Учитывая важность раннего выявления больных с риском развития ХСН, а также для устранения фактора влияния характера лечения на лабораторные показатели последние сравнивали между группами на момент поступления в стационар. Исходные лабораторные показатели включенных в исследование пациентов представлены в **табл. 3**.

Следует отметить, что лабораторные показатели, отражающие системную воспалительную реакцию (уровни СРБ, ЛДГ) и наличие сопутствующей бактериальной флоры (уровень прокальцитонина), статистически значимо различались между собой, а значения медиан для всех указанных

<sup>1</sup> Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9 от 26.10.20. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2020. Ссылка активна на 17.03.23. <https://cr.minzdrav.gov.ru/?ysclid=lfclrtbvmc540311824>

**Таблица 1.** Исходная клинико-anamnestическая характеристика обследованных в зависимости от наличия хронической сердечной недостаточности**Table 1.** The initial clinical characteristics and medical history of the subjects, depending on the presence of chronic heart failure

Показатель	1-я группа, с ХСН, n=46	2-я группа, без ХСН, n=105	p
Пол (мужской/женский), n (%)	18(39,1) / 28(60,9)	42 (40)/63 (60)	0,920
Возраст, лет	72,0 [66,8; 81,3]	62,0 [57,0; 68,0]	<0,001
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	29,3 [27,0; 32,9]	30,1 [26,9; 35,6]	0,588
Ожирение, n (%)	22 (47,8)	53 (50,5)	0,764
Сахарный диабет, n (%)	16 (34,8)	31 (29,5)	0,521
Артериальная гипертензия, n (%)	43 (93,5)	78 (74,3)	<0,001
Онкологические заболевания в анамнезе, n (%)	4 (8,7)	6 (5,7)	0,494
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	16 (34,8)	0 (0)	<0,001
Фибрилляция предсердий, n (%)	22 (47,8)	1 (1,0)	<0,001
Хронические неспецифические заболевания легких, n (%)	2 (4,3)	4 (3,8)	1,000
Бронхиальная астма, n (%)	4 (8,7)	4 (3,8)	0,247
Острое нарушение мозгового кровообращения, n (%)	6 (13)	8 (7,6)	0,290
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, n (%)	6 (13)	5 (4,8)	0,091
Табакокурение, n (%)	4 (8,7)	16 (15,2)	0,434
Хроническая болезнь почек, n (%)	34 (73,9)	56 (53,3)	0,020
Анемия, n (%)	13 (28,3)	25 (23,8)	0,562
Индекс Чарлсона, баллов	7,0 [6,0; 8,0]	4,0 [3,0; 5,0]	<0,001
Сатурация, %	96,0 [93,0; 97,0]	96,0 [93,0; 97,0]	0,721

Примечание. ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

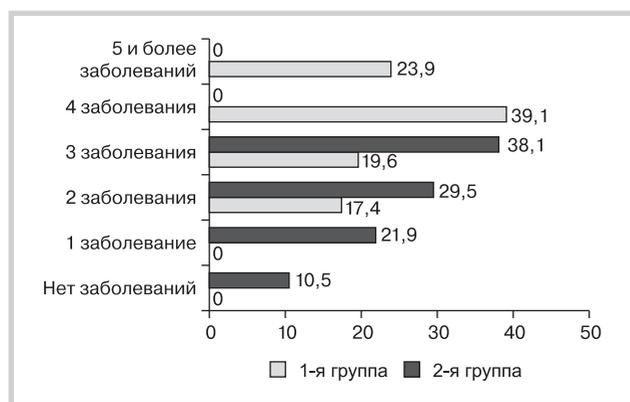
Note. CHF — chronic heart failure.

**Таблица 2.** Возрастной состав пациентов с новой коронавирусной инфекцией**Table 2.** Age groups of patients with new coronavirus infection

Возраст, лет	1-я группа, с ХСН, n=46		2-я группа, без ХСН, n=105	
	n	%	n	%
50—59	4	8,7	35	33,3*
60—69	11	23,9	53	50,5*
70—79	21	45,7	11	10,5*
80 и старше	10	21,7	6	5,7*

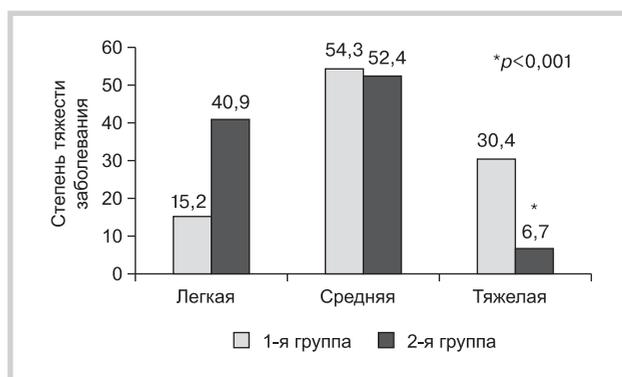
Примечание. \* — статистическая значимость различий между группами  $p < 0,001$ . ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Note. Statistical significance of differences between groups  $p < 0,001$ . CHF — chronic heart failure.



**Рис. 1.** Распределение пациентов в зависимости от количества сопутствующих заболеваний.

Fig. 1. Distribution of patients by the number of comorbidities.



**Рис. 2.** Распределение степени тяжести заболевания у пациентов исследуемых групп.

Fig. 2. Distribution of the disease severity in patients of the study groups.

показателей были выше у пациентов группы с ХСН. Схожая ситуация наблюдалась и в отношении показателей, свидетельствующих о наличии признаков полиорганной недостаточности (уровень креатинина и общего билирубина).

Помимо стандартного набора лабораторных показателей проанализировано нейтрофильно-лимфоцитарное отношение (NLR). Показатель продемонстрировал статистически значимые межгрупповые различия: у больных

**Таблица 3. Сравнительная характеристика лабораторных показателей у пациентов исследуемых групп в зависимости от наличия хронической сердечной недостаточности**

**Table 3. Comparative characteristics of laboratory parameters in patients of the study groups by the presence of chronic heart failure**

Показатель	1-я группа, с ХСН, n=46	2-я группа, без ХСН, n=105	p
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	8,85 [6,15; 12,4]	8,10 [6,50; 10,4]	0,462
Гемоглобин, г/л	132 [121; 143]	132 [124; 142]	0,852
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	198 [173; 243]	249 [193; 309]	0,003
Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение, %	4,97 [2,70; 8,40]	3,62 [2,26; 5,92]	0,011
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	24,0 [11,5; 43,0]	31,0 [16,5; 46,0]	0,130
Аспаратаминотрансфераза, ед/л	32,5 [24,0; 46,0]	33,0 [24,0; 43,0]	0,985
Аланинаминотрансфераза, ед/л	32,0 [21,0; 52,3]	33,0 [23,0; 46,0]	0,714
Креатинин, мкмоль/л	110 [91,3; 135]	101 [92,0; 117]	0,017
Билирубин, мкмоль/л	12,8 [8,73; 17,4]	10,3 [7,80; 13,0]	0,019
Лактатдегидрогеназа, Ед/л	731 [657; 807]	678 [584; 762]	0,039
С-реактивный белок, г/л	51,3 [25,0; 73,0]	42,0 [23,5; 61,0]	0,036
Натрийуретический пептид, пг/мл	1395 [940; 1709]	78,5 [32; 125]	<0,001
Активированное частичное тромбопластиновое время, с	30,0 [27,0; 33,0]	30,0 [27,0; 33,0]	0,543
Международное нормализованное отношение	1,26 [1,16; 1,50]	1,17 [1,09; 1,29]	0,017
Прокальцитонин, нг/мл	0,22 [0,06; 0,81]	0,08 [0,04; 0,16]	<0,001
Интервал QT на ЭКГ, мс	416 [397; 439]	404 [389; 419]	0,032

*Примечание.* Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]; p — уровень значимости. ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ЭКГ — электрокардиограмма.

*Note.* Data are presented as median and interquartile range Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]; p — significance level. CHF — chronic heart failure; ECG — electrocardiogram.

**Таблица 4. Экспериментальные значения для расчета стандартизованных значений количественных показателей**

**Table 4. Experimental values for the calculation of standardized values of quantitative indicators**

№	Параметр	u	s
x <sub>1</sub>	Возраст, лет	66,205	9,3668
x <sub>2</sub>	Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	238,10	85,247
x <sub>3</sub>	Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение, %	5,1358	4,5609
x <sub>4</sub>	Международное нормализованное отношение	1,2961	0,3968
x <sub>5</sub>	Прокальцитонин, нг/мл	0,3716	1,2113
x <sub>6</sub>	С-реактивный белок, г/л	44,619	24,745
x <sub>7</sub>	Креатинин, мкмоль/л	113,25	53,178
x <sub>8</sub>	Билирубин, мкмоль/л	14,767	27,290
x <sub>9</sub>	Лактатдегидрогеназа, Ед/л	681,41	120,92
x <sub>10</sub>	Интервал QT на ЭКГ, мс	408,89	36,217

*Примечание.* ЭКГ — электрокардиограмма.

*Note.* ECG — electrocardiogram.

группы с ХСН медиана была выше и составила 4,97% [2,70; 8,40] по сравнению с 3,62% [2,26; 5,92] у больных группы без ХСН (p=0,011).

Пациенты обеих групп различались по уровню Nt-proBNP. У больных группы больных с ХСН концентрация Nt-proBNP составила 1395 [940; 1709] пг/мл, а у больных группы без ХСН — 78,5 [32; 125] пг/мл (p<0,001). В 1-ю группу больных входили пациенты с сохраненной (n=38) и слегка сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) (n=8). В данной группе отмечены статистически значимо более выраженные изменения показателей ЭхоКГ, отражающих функцию ЛЖ. Так, у больных группы с ХСН ФВ ЛЖ была статистически значимо ниже по сравнению с больными без ХСН, а показатели КДО, КСО выше в этой же группе. Диастолическая дисфункция выявлена у всех пациентов с ХСН. У 7 (15,2%) больных диагностирована ХСН I функционального класса (ФК) по классификации NYHA, у 37 (80,4%) — ХСН ФК II, у 2 (4,3%) — ХСН ФК III. У всех пациентов, включен-

ных в исследование, уровни NT-proBNP превышали референсные значения (>125 пг/мл).

При оценке отношений шансов (ОШ) для показателей, статистически значимо различающихся между двумя группами, установлено, что наиболее значимыми предикторами, повышающими риск развития ХСН, являются: возраст ≥66 лет (ОШ=8,038 [3,405; 18,98]; p<0,001), уровень прокальцитонина ≥0,09 нг/мл, увеличивающий риск развития ХСН у больных в 3,8 раз (p<0,001), тромбоцитопения ≤220·10<sup>9</sup>/л (p=0,010), соотношение NLR ≥4,11% (p=0,010), наличие ХБП в анамнезе (p=0,018) (**рис. 3**).

Несмотря на статистическую значимость рассмотренных факторов, для наиболее эффективной оценки риска развития ХСН у пациентов требуется их интегральный учет с использованием математических моделей.

Алгоритм оценки риска развития ХСН с использованием модели логистической регрессии включает несколько этапов. Значения всех предварительно определенных показателей, за исключением ХБП, приведены к единой

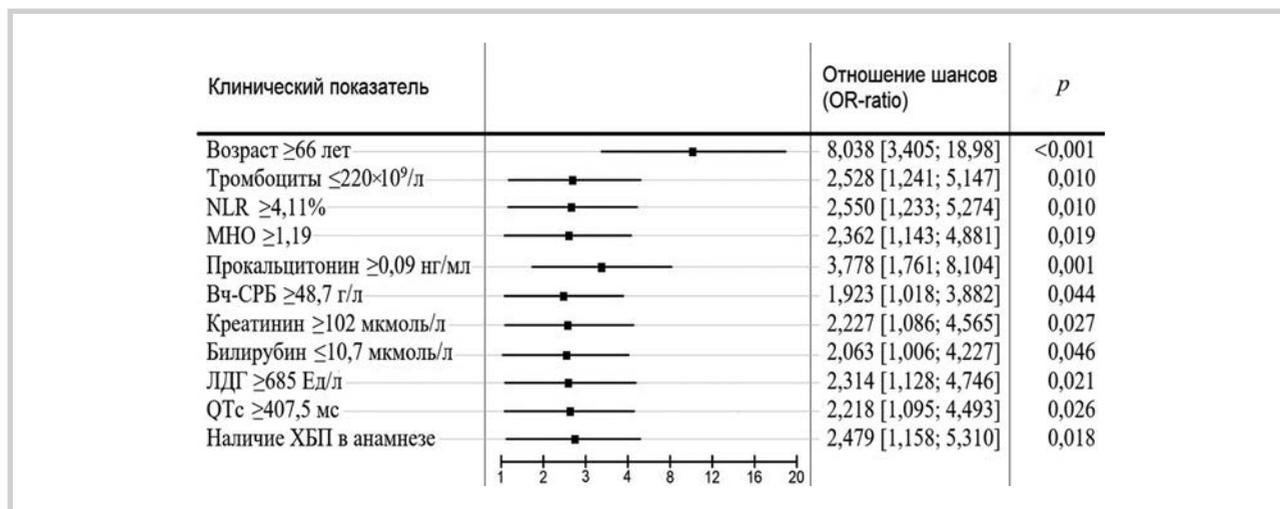


Рис. 3. Оценка отношения шансов развития хронической сердечной недостаточности.

NLR — нейтрофильно-лимфоцитарное отношение; MHO — международное нормализованное отношение; Вч-СРБ — высокочувствительный С-реактивный белок; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; QTc — интервал QT на ЭКГ; ХБП — хроническая болезнь почек.

Fig. 3. Evaluation of the odds ratio of developing chronic heart failure.

NLR — neutrophil lymphocyte ratio; INR — international normalized ratio; hsCRP — highly sensitive C-reactive protein; LDH — lactate dehydrogenase; QTc — QT interval; CKD — chronic kidney disease.

стандартизированной форме с использованием эмпирически определенных значений (табл. 4).

Формула для расчета стандартизованного значения показателя (с использованием данных табл. 4 для конкретного пациента выглядит следующим образом:

$$z_i = \frac{x_i - u_i}{s_i}$$

где  $u_i$ ,  $s_i$  — эмпирически определенные значения;  $x_i$  — значение конкретного показателя у пациента.

При наличии ХБП значение переменной  $z_{11}$  составляет 0,8233. При отсутствии ХБП  $x_{11} = -1,2147$ . Все 11 значений показателей необходимо подставить в формулу логистического регрессионного уравнения:

$$y = -0,316 + 0,939 \cdot z_1 - 0,625 \cdot z_2 - 0,248 \cdot z_3 + 0,738 \cdot z_4 + 0,544 \cdot z_5 + 0,357 \cdot z_6 + 0,050 \cdot z_7 + 1,119 \cdot z_8 + 0,134 \cdot z_9 + 0,725 \cdot z_{10} + 0,412 \cdot z_{11}$$

Полученное по формуле второе значение используется для расчета вероятности риска развития ХСН у пациента. Значения вероятности определяются по следующей формуле:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-y}}$$

При пороговом значении  $P$ , равном 0,5, риск развития ХСН высокий. Данная модель показывает хорошее качество классификации, о чем свидетельствуют значения мет-

Таблица 5. Значения метрик классификации

Table 5. Classification metric values

Метрика	Обучающая выборка	Тестовая выборка
Точность, %	76,2	78,7
Чувствительность, %	76,2	83,7
Специфичность, %	76,2	66,7

рик, рассчитанные для обучающей и валидационной (тестовой) выборок (табл. 5).

Близость значений метрик указывает на отсутствие переобучения классификатора и на возможность его применения в клинической практике благодаря репрезентативности и воспроизводимости результатов.

Хорошее качество бинарной классификации подтверждается результатами ROC-анализа (рис. 4). Площадь под ROC-кривой составила 0,862 с чувствительностью 83,7% и специфичностью 66,7%.

## Обсуждение

Настоящее ретроспективное исследование представляет собой описание демографических, клинических характеристик, сопутствующих заболеваний и лабораторных показателей когорты пациентов ( $n=151$ ), госпитализированных с COVID-19, а также анализ факторов, способствующих развитию ХСН.

Проанализированы независимые факторы риска, влияющие на частоту развития ХСН. Результаты показали, что наиболее важными прогностическими факторами являются возраст, уровень прокальцитонина и нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение.

Установлено, что возраст 66 лет и старше является наиболее значимым предиктором развития ХСН в данной когорте пациентов. Аналогичные результаты получены и в других исследованиях [5, 6]. Схожие данные представлены китайскими коллегами [7], которые показали, что возраст является одним из наиболее важных предикторов тяжелых заболеваний и смертности. Так, F. Zhou и соавт. (2020) высказали предположение, что возрастные изменения иммунологических функций и продукции цитокинов 2-го типа, по-видимому, приводят к недостаткам в контроле репликации SARS-CoV-2 и провоспалительным реакциям [1].

В наше исследование включено большее число женщин, что отличается от данных некоторых китайских [8]

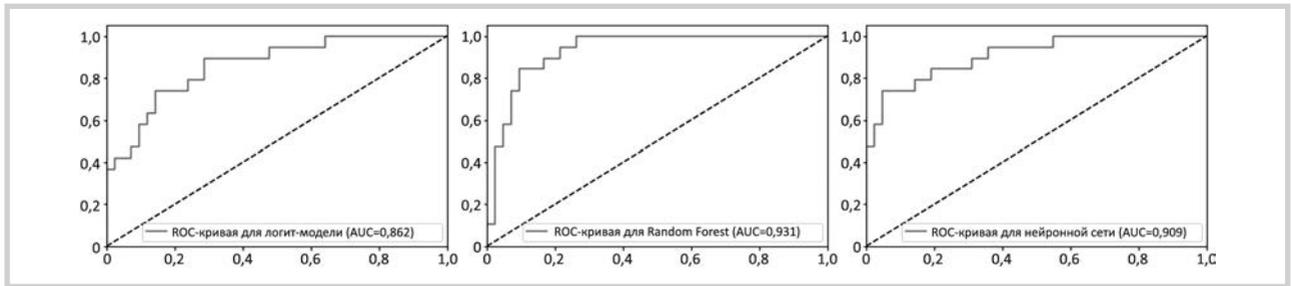


Рис. 4. ROC-кривые для обучающей и тестовой выборок.

Fig. 4. ROC curves for the training and test samples.

и американских коллег [9], которые сообщили о преобладании мужчин среди госпитализированных пациентов.

В метаанализе J. Yang и соавт. (2020), основанном на данных 7 исследований в Китае, показано, что АГ, диабет, заболевания дыхательной системы и сердечно-сосудистые заболевания чаще встречались у тяжелых пациентов [10]. Мы показали, что среди пациентов с ХСН практически у каждого второго (47,8%) выявлены ожирение и фибрилляция предсердий в анамнезе. СД 2-го типа и перенесенный инфаркт миокарда диагностированы в 34,8% случаев. Но наиболее часто встречались АГ и ХБП — у 93,5 и 73,9% пациентов соответственно.

Взаимосвязь между сердечно-сосудистыми заболеваниями и инфекцией SARS-CoV-2 мало изучена, и механизмы, лежащие в основе этого взаимодействия, остаются неясными. Предполагается, что имеется двунаправленное влияние между сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями и более тяжелыми проявлениями COVID-19 [11].

В американском ретроспективном когортном исследовании показано, что примерно у 7% пациентов имеется ХСН в анамнезе. Установлено, что наличие ХСН связано с двукратным увеличением риска смерти, трехкратным риском проведения искусственной вентиляции легких. При этом не отмечены существенные различия в клиническом течении и исходах у пациентов в зависимости от ФВ ЛЖ. Таким образом, получены убедительные данные, свидетельствующие о том, что пациенты с ХСН, независимо от ФВ ЛЖ, представляют собой группу больных с очень высоким риском неблагоприятных исходов при COVID-19 [12].

В исследовании итальянских коллег установлено, что у 13% пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, ранее диагностировали ХСН, в связи с чем у них отмечены повышенный риск смерти, прогрессирование ХСН, сепсис и развитие острой почечной и полиорганной недостаточности. Госпитальная смертность составила 41% среди пациентов с ХСН по сравнению с 21% пациентов без ХСН. Связь между ХСН и смертностью оставалась статистически значимой после корректировки переменных, связанных с COVID-19 [13].

Доля пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19 с наличием ХСН, в других исследованиях колебалась от 3 до 10% [14, 15].

В более раннем исследовании, проведенном в Ухане (КНР) с участием 799 пациентов, ХСН была одним из наиболее часто наблюдаемых осложнений COVID-19. Частота ХСН составляла 24% среди всех пациентов и 49% у умерших пациентов. Повышенные уровни

Nt-proBNP выявлены у 49% пациентов (из них 85% — умершие) [16].

По нашим данным, доля ХСН составляет 30,5%. Высокая распространенность ХСН в нашем исследовании может быть объяснена более старшим возрастом популяции и преимущественной госпитализацией пациентов вследствие наличия сопутствующих заболеваний.

Следует учитывать, что пациенты с COVID-19 чаще всего относятся к пожилому и старческому возрасту, имеют сопутствующие заболевания, такие как ИБС, АГ и диабет, которые способствуют повышенному риску неблагоприятных исходов, возникающих на фоне острого заболевания. В частности, у пожилых пациентов с диастолической дисфункцией во время течения COVID-19 может развиваться сердечная недостаточность с сохраненной ФВ ЛЖ, вероятно, спровоцированные лихорадкой, тахикардией, избыточной гидратацией и нарушением функции почек [17].

Механизмы, лежащие в основе связи между сердечно-сосудистыми заболеваниями и COVID-19, остаются малоизученными, но они могут заключаться в ишемии миокарда вследствие инфекции, которая прогрессирует до повреждения миокарда, и/или вызванного вирусом «воспалительного шторма», влекущего за собой шок и последующее повреждение, обусловленное указанной ранее ишемией. Кроме того, может иметься прямая инвазия вируса в миокард, опосредованная рецепторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ2), а у некоторых пациентов наблюдается гиперкоагуляционное состояние с тромботическими нарушениями.

Не менее важным биомаркером воспаления при COVID-19-ассоциированной пневмонии является содержание прокальцитонина. По современным данным, прокальцитонин — это белок, состоящий из 116 аминокислот и имеющий молекулярную массу 14,5 кДа. У здорового человека прокальцитонин и кальцитонин обнаруживаются преимущественно в С-клетках щитовидной железы, где в физиологических условиях и происходит их биологический синтез под влиянием кальций-зависимых факторов. В норме синтез прокальцитонина начинается после транскрипции и активации специального гена в С-клетках щитовидной железы. При тяжелой системной инфекции в ответ на воздействие эндотоксинов и определенных бактериальных провоспалительных цитокинов прокальцитонин продуцируется тканями вне щитовидной железы [18].

В нашей работе продемонстрировано, что уровень прокальцитонина более 0,09 нг/мл увеличивает риск прогрессирования ХСН в 3,8 раза.

Анализ литературы показал, что динамическое нарастание нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения в периферической крови может служить предиктором неблагоприятного прогноза, в частности летального исхода у пациентов, страдающих дилатационной кардиомиопатией. Для большего числа пациентов характерны лимфоцитопения и повышенное нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение, что свидетельствует о значительном угнетении иммунного ответа [19].

С целью изучения возможного взаимодействия между клиническими, анамнестическими, лабораторными факторами риска тяжести COVID-19 предпринята попытка оценить риск прогрессирования ХСН у пациентов с COVID-19 с помощью алгоритма машинного обучения. В модели использован ограниченный размер выборки, но результаты ясно показали, что прогностические переменные, такие как возраст, уровень прокальцитонина, соотношение NLR  $\geq 4,11\%$ , тромбоцитопения ( $\leq 220 \cdot 10^9/\text{л}$ ), наличие ХБП в анамнезе являются предикторами прогрессирования ХСН.

Создана модель машинного обучения, включающая демографические, клинические и лабораторные переменные. Следует отметить, что наилучшие значения точности демонстрирует алгоритм Random Forest (88,5% на валидационной выборке), однако наиболее чувствительной оказалась математическая модель нейронной сети (90,0% на валидационной выборке).

Таким образом, выявленные закономерности свидетельствуют о необходимости мониторинга данных параметров, так как пациенты с COVID-19 представляют собой особую группу риска развития осложнений, в том числе ХСН.

**Ограничения исследования.** Данное исследование одноцентровое, носит ретроспективный характер. Кроме того, имеются гендерные различия (преобладают женщины) и небольшой объем выборки.

## Заключение

Нами разработана прогнозная модель, включающая возраст, содержание прокальцитонина, креатинина, билирубина, С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы, тромбоцитов, международное нормализованное отношение, нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение, а также интервал QTc на электрокардиограмме и наличие хронической болезни почек в анамнезе. Установление факторов, тесно ассоциированных с риском развития хронической сердечной недостаточности у пациентов, перенесших COVID-19, позволит клиницистам заблаговременно определить когорту больных с высоким риском развития осложнений, нуждающихся в повышенном внимании и проведении более активных диагностических и лечебных мероприятий.

**Участие авторов:** концепция и дизайн исследования — А.В. Сваровская, А.О. Шабельский, П.А. Астанин, А.В. Левшин; сбор и обработка материала — А.В. Сваровская, А.О. Шабельский, Я.Е. Нуреева, А.Е. Колесова; статистический анализ данных — П.А. Астанин; написание текста, редактирование — А.В. Сваровская, А.О. Шабельский, П.А. Астанин, А.В. Левшин.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**  
**The authors declare no conflict of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229): 1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- He F, Luo Q, Lei M, Fan L, Shao X, Huang G, Zeng J, Zhao Z, Qin S, Yang Z, Yu N, Yang L, Cao J. Risk factors for severe cases of COVID-19: a retrospective cohort study. *Aging*. 2020;12(15):15730-15740. <https://doi.org/10.18632/aging.103803>
- Li M, Cheng B, Zeng W, Chen S, Tu M, Wu M, Tong W, Wang S, Huang Y, Long W, Zhou W, Chen D, Zhou L, Wang M, Xu H, Deng A, Liu Z, Guo L. Analysis of the Risk Factors for Mortality in Adult COVID-19 Patients in Wuhan: A Multicenter Study. *Frontiers in Medicine*. 2020;7:545. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00545>
- Сваровская А.В., Шабельский А.О., Левшин А.В. Индекс коморбидности Чарлсона в прогнозировании летальных исходов у пациентов с COVID-19. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(3):4711. Svarovskaya AV, Shabelsky AO, Levshin AV. Charlson comorbidity index in predicting deaths in COVID-19 patients. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal*. 2022;27(3):4711. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-4711>
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, the Northwell COVID-19 Research Consortium; Barnaby DP, Becker LB, Chelico JD, Cohen SL, Cookingham J, Coppa K, Diefenbach MA, Dominello AJ, Duer-Hefeje J, Falzon L, Gitlin J, Hajizadeh N, Harvin TG, Hirschwerk DA, Kim EJ, Kozel ZM, Marrast LM, Mogavero JN, Osorio GA, Qiu M, Zanos TP. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323:2052-2059. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
- Giacomelli A, Ridolfo AL, Milazzo L, Oreni L, Bernacchia D, Siano M, Bonazzetti C, Covizzi A, Schiuma M, Passerini M, Piscaglia M, Coen M, Gubertini G, Rizzardini G, Cogliati C, Brambilla AM, Colombo R, Castelli A, Rech R, Riva A, Torre A, Meroni L, Rusconi S, Antinori S, Galli M. 30-day mortality in patients hospitalized with COVID-19 during the first wave of the Italian epidemic: A prospective cohort study. *Pharmacological Research*. 2020;158(104931). <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104931>
- Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, Huang H, Zhang L, Zhou X, Du C, Zhang Y, Song J, Wang S, Chao Y, Yang Z, Xu J, Zhou X, Chen D, Xiong W, Xu L, Zhou F, Jiang J, Bai C, Zheng J, Song Y. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine*. 2020;180:934-943. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395(10223):497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Paranjpe I, Russak AJ, De Freitas JK, Lala A, Miotto R, Vaid A, Johnson KW, Danieleto M, Golden E, Meyer D, Singh M, Somani S, Manna S, Nangia U, Kapoor A, O'Hagan R, O'Reilly PF, Huckins LM, Glowe P, Kia A, Timsina P, Freeman RM, Levin MA, Jhang J, Firpo A, Kovatch P, Finkelstein J, Aberg JA, Bagiella E, Horowitz CR, Murphy B, Fayad ZA, Narula J, Nestler EJ, Fuster V, Cordon-Cardo C, Charney DS, Reich DL, Just AC, Bottinger EP, Charney AW, Glicksberg BS, Nadkarni GN. Clinical Characteristics of Hospitalized Covid-19 Patients in New York City. *medRxiv: the Preprint Server for Health Sciences*. 2020.04.19.20062117. <https://doi.org/10.1101/2020.04.19.20062117>
- Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, Ji R, Wang H, Wang Y, Zhou Y. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with

- SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;94:91-95.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>
11. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, Wang H, Wan J, Wang X, Lu Z. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020;5(7):811-818.  
<https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>
  12. Alvarez-Garcia J, Lee S, Gupta A, Cagliostro M, Joshi AA, Rivas-Lasarte M, Contreras J, Mitter SS, LaRocca G, Tlachi P, Brunjes D, Glicksberg BS, Levin MA, Nadkarni G, Fayad Z, Fuster V, Mancini D, Lala A. Prognostic Impact of Prior Heart Failure in Patients Hospitalized With COVID-19. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76(20):2334-2348.  
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.09.549>
  13. Tomasoni D, Inciardi RM, Lombardi CM, Tedino C, Agostoni P, Ameri P, Barbieri L, Bellasi A, Camporotondo R, Canale C, Carubelli V, Carugo S, Catagnano F, Dalla Vecchia LA, Danzi GB, Di Pasquale M, Gaudenzi M, Giovannazzo S, Gneocchi M, Iorio A, La Rovere MT, Leonardi S, Maccagni G, Mapelli M, Margonato D, Merlo M, Monzo L, Mortara A, Nuzzi V, Piepoli M, Porto I, Pozzi A, Sarullo F, Sinagra G, Volterrani M, Zaccone G, Guazzi M, Senni M, Metra M. Impact of heart failure on the clinical course and outcomes of patients hospitalized for COVID-19. Results of the Cardio-COVID-Italy multicentre study. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(12):2238-2247.  
<https://doi.org/10.1002/ejhf.2052>
  14. 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 Cardiology*. 2020;5:802-810.  
<https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>
  15. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, Tobin KA, Cerfolio RJ, Francois F, Horwitz LI. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1966.  
<https://doi.org/10.1136/bmj.m1966>
  16. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, Ma K, Xu D, Yu H, Wang H, Wang T, Guo W, Chen J, Ding C, Zhang X, Huang J, Han M, Li S, Luo X, Zhao J, Ning Q. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020;368:m1091.  
<https://doi.org/10.1136/bmj.m1091>
  17. Mehra MR, Ruschitzka F. COVID-19 illness and heart failure: a missing link? *JACC Heart Failure*. 2020;8:512-514.  
<https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.03.004>
  18. Стулова М.В., Кудряшева И.А., Полунина О.С., Черенова Л.П., Аршба Т.Е., Лисина О.А., Казакова Е.А. Сравнительный клинико-лабораторный анализ COVID-19 ассоциированной пневмонии с внебольничной пневмонией бактериальной этиологии. *Современные проблемы науки и образования*. 2020;3.  
 Stulova MV, Kudryasheva IA, Polunina OS, Cherenova LP, Arshba TE, Lisina OA, Kazakova EA. Comparative clinical and laboratory analysis of COVID-19 associated pneumonia with community-acquired pneumonia of bacterial etiology. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2020;3. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.17513/spno.29905>
  19. Бахчоян М.Р., Космачева Е.Д., Славинский А.А. Индекс соотношения нейтрофилов к лимфоцитам как предиктор неблагоприятного прогноза у пациентов с сердечной недостаточностью некоронарогенной этиологии. *Клиническая практика*. 2017;(3):48-53.  
 Bakhchoyan MR, Kosmacheva ED, Slavinsky AA. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of adverse in patients with heart failure of noncoronary etiology. *Klinicheskaya praktika*. 2017;(3):48-53. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.17816/clinpract8348-53>

Поступила 06.11.2022

Received 06.11.2022

Принята к печати 28.12.2022

Accepted 28.12.2022