

Факторы риска развития хронической сердечной недостаточности у пациентов с новой коронавирусной инфекцией

Сваровская А. В.¹, Шабельский А. О.², Астанин П. А.³, Левшин А. В.²

Цель. Установить факторы риска развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19).

Материал и методы. Ретроспективно отобраны истории болезни 151 пациента, находившихся на лечении в моноинфекционном госпитале в период с 03.11.2020 по 10.02.2021 с подтвержденным диагнозом COVID-19. Сбор клинико-anamnestических и лабораторных данных осуществлялся 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 острофазовых белков (С-реактивный белок (СРБ), ферритин, лактатдегидрогеназа (ЛДГ)), прокальцитонина. Диагноз ХСН был подтвержден наличием признаков и симптомов синдрома, данными эхокардиографии, показателями патологически повышенного уровня N-концевого фрагмента промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). В качестве конечной точки исследования принимали риск развития ХСН.

Результаты. Исследуемая выборка пациентов была разделена на две группы в зависимости от наличия ХСН: в 1 группу вошли 46 пациентов с ХСН, во 2 группу 105 пациентов без ХСН. Медиана возраста составила 66,2 [50; 92] лет, преобладали женщины — 91 (60,3%) человек. Лабораторные показатели, такие как уровень СРБ, ЛДГ, прокальцитонин, креатинин, билирубин, статистически значимо различались между собой, а медианные значения были выше в группе пациентов с ХСН. Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение (NLR) продемонстрировало статистически значимые межгрупповые различия: в группе больных с ХСН медиана составила 4,97% vs 3,62% ($p=0,011$) в группе больных без ХСН. Наиболее значимыми предикторами, повышающими риск развития ХСН, являются: возраст ≥ 66 лет (отношение шансов 8,038, $p < 0,001$), уровень прокальцитонина, увеличивающий риск развития ХСН у больных в 3,8 раза ($p < 0,001$), соотношение $NLR \geq 4,11\%$ ($p=0,010$), тромбоцитопения $\leq 220 \times 10^9/l$ ($p=0,010$), наличие хронической болезни почек (ХБП) в анамнезе ($p=0,018$).

Заключение. Установлено, что предикторами риска развития ХСН являются возраст ≥ 66 лет, уровень прокальцитонина $\geq 0,09$ нг/мл, отношение $NLR \geq 4,11\%$, тромбоцитопения $\leq 220 \times 10^9/l$, наличие ХБП в анамнезе, уровни ЛДГ ≥ 685 Ед/л и креатинина ≥ 102 мкмоль/л, международное нормализованное отношение $\geq 1,19$, интервал QTc на электрокардиограмме $\geq 407,5$ мс, билирубин $\leq 10,7$ мкмоль/л. Важно 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).

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, хроническая сердечная недостаточность, прогноз.

Отношения и деятельность: нет.

Благодарности. Авторы выражают благодарность за подготовку данной статьи: Терентьевой Н. В., Склянчук О. Н., Бардышевой А. Л., Загородней Ю. А., Флигинских Л. Н., Балюк Н. А., Бардышевой А. Л., Кубаревой Н. В.

¹Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск; ²ОГБУЗ Асиновская районная больница, Асино, Томская область; ³ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия.

Сваровская А. В.* — д.м.н., с.н.с. отдела патологии миокарда, ORCID: 0000-0001-7834-2359, Шабельский А. О. — зам. главного врача по организационно-методической работе, ORCID: 0000-0001-6041-3331, Астанин П. А. — аспирант кафедры медицинской кибернетики и информатики, сотрудник (аналитик данных) института цифровой трансформации медицины, м.н.с. лаборатории комплексных проблем оценки риска для здоровья населения и работающих, ORCID: 0000-0002-1854-8686, Левшин А. В. — к.м.н., главный врач, ORCID: 0000-0002-3855-969X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
kuznecova-alla@list.ru

АПФ-2 — ангиотензинпревращающий фермент-2, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, ЛЖ — левый желудочек, СРБ — С-реактивный белок, ФВ — фракция выброса, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, NLR — нейтрофильно-лимфоцитарное отношение, NT-proBNP — N-концевой фрагмент промозгового натрийуретического пептида.

Рукопись получена 29.07.2022

Рецензия получена 19.09.2022

Принята к публикации 19.11.2022



Для цитирования: Сваровская А. В., Шабельский А. О., Астанин П. А., Левшин А. В. Факторы риска развития хронической сердечной недостаточности у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(1):5169. doi:10.15829/1560-4071-2023-5169. EDN JPBASM

Risk factors for heart failure in patients with COVID-19

Svarovskaya A. V.¹, Shabelsky A. O.², Astanin P. A.³, Levshin A. V.²

Aim. To establish risk factors for heart failure (HF) in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19).

Material and methods. Medical records of 151 patients treated in an infectious disease hospital from November 3, 2020 to February 2, 2021 with a confirmed diagnosis of COVID-19 were retrospectively selected. The collection of clinical, history and laboratory data were carried out by analyzing electronic medical records. We analyzed information on age, sex, body mass index, smoking, and comorbidities. Following laboratory studies were analyzed: complete blood count, biochemical blood tests, coagulation profile, acute phase proteins

(C-reactive protein (CRP), ferritin, lactate dehydrogenase (LDH)), procalcitonin. The diagnosis of HF was confirmed by clinical performance, echocardiography, and elevated levels of the N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP). The risk of HF was taken as the endpoint of the study.

Results. The studied sample of patients was divided into two groups depending on HF: the 1st group included 46 patients with HF, the 2nd group — 105 patients without HF. The median age was 66,2 (50–92) years (women, 91 (60,3%)). Laboratory indicators, such as the levels of CRP, LDH, procalcitonin, creatinine, bilirubin, differed significantly from each other, and the median

values were higher in patients with HF. The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) showed significant intergroup differences: in the group of patients with HF, the median was 4,97% vs 3,62% ($p=0,011$) in the group of patients without HF. There were following most significant predictors increasing the HF risk: age ≥ 66 years (odds ratio, 8,038, $p<0,001$), procalcitonin level, which increases the HF risk in patients by 3,8 times ($p<0,001$), $NLR \geq 4,11\%$ ($p=0,010$), thrombocytopenia $\leq 220 \times 10^9/l$ ($p=0,010$), history of chronic kidney disease (CKD) ($p=0,018$).

Conclusion. The following predictors of HF were established: age ≥ 66 years, procalcitonin $\geq 0,09$ ng/ml, $NLR \geq 4,11\%$, thrombocytopenia $\leq 220 \times 10^9/l$, history of CKD, LDH ≥ 685 U/l and creatinine ≥ 102 $\mu\text{mol/l}$, international normalized ratio $\geq 1,19$, QTc interval $\geq 407,5$ ms, bilirubin $\leq 10,7$ $\mu\text{mol/l}$. It is worth noting that the best accuracy values are demonstrated by the Random Forest algorithm (88,5% on the validation set), but the mathematical model of the neural network turned out to be the most sensitive (90,0% on the validation set).

Keywords: novel coronavirus infection, heart failure, prognosis.

Relationships and Activities: none.

Acknowledgments. The authors are grateful for the preparation of this article: Terenteva N. V., Sklyanchuk O. N., Bardysheva A. L., Zavgorodnya Yu. A., Fligin-skikh L. N., Balyuk N. A., Bardysheva A. L., Kubareva N. V.

¹Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk; ²Asinovskaya District Hospital, Asino, Tomsk region; ³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

Svarovskaya A. V.* ORCID: 0000-0001-7834-2359, Shabelsky A. O. ORCID: 0000-0001-6041-3331, Astanin P. A. ORCID: 0000-0002-1854-8686, Levshin A. V. ORCID: 0000-0002-3855-969X.

*Corresponding author: kuznecova-alla@list.ru

Received: 29.07.2022 **Revision Received:** 19.09.2022 **Accepted:** 19.11.2022

For citation: Svarovskaya A. V., Shabelsky A. O., Astanin P. A., Levshin A. V. Risk factors for heart failure in patients with COVID-19. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(1):5169. doi:10.15829/1560-4071-2023-5169. EDN JPBASM

Ключевые моменты

Что уже известно о предмете исследования?

- Пациенты с установленным сердечно-сосудистым заболеванием или высоким риском сердечно-сосудистых событий имеют более тяжелое течение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и более высокую смертность.

Что нового?

- Установлены факторы риска развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов с COVID-19. Выполнено ранжирование выявленных факторов риска по значимости в зависимости от величины отношения шансов, предложены четкие количественные границы (бинарные точки) принятия решений для каждого фактора.

Возможный вклад в клиническую практику

- Полученные данные возможно будет использовать для создания доступного и экономичного метода оценки риска развития ХСН у пациентов с COVID-19 с целью эффективной его реализации в реальной клинической практике.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) сохраняет лидирующее место среди причин сердечно-сосудистой смертности и является в современном мире эпидемией среди терапевтических заболеваний [1]. Затраты на лечение данной категории больных очень велики за счет большого числа повторных госпитализаций, возрастающей стоимости медикаментозного лечения и высокой вероятности инвалидизации [2].

В период пандемии новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, доказано, что на-

Key messages

What is already known about the subject?

- Patients with established cardiovascular disease or a high risk of cardiovascular events have more severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) and higher mortality.

What might this study add?

- Risk factors for heart failure (HF) in patients with COVID-19 have been established. The identified risk factors were ranked according to their significance depending on the odds ratio. In addition, clear quantitative limits (binary points) of decision making for each factor were proposed.

How might this impact on clinical practice?

- The data obtained can be used to create an accessible and cost-effective method for assessing the HF risk in patients with COVID-19 in clinical practice.

личие ХСН значимо ухудшает прогноз как в период заболевания, так и в период ранней реконвалесценции после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [3].

Появляется все больше данных о повреждении сердца, тромбозе и дисфункции миокарда, которые способствуют повышению сердечно-сосудистого риска и смертности [4]. Английскими и американскими учеными доказано, что ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ-2) имеет родство с S-гликопротеинами некоторых коронавирусов, в частности, SARS-CoV-2. АПФ-2 представляет собой мембраносвязанную экзопептидазу, играющую жизненно важную роль в сердечно-сосудистой и иммунной системах. АПФ-2 участвует в работе сердца, а также

способствует развитию артериальной гипертензии и сахарного диабета [5]. Патологический процесс SARS-CoV-2 начинается со связывания spike-белка вируса с АПФ-2, который высоко экспрессируется в сердце и легочной ткани [6, 7]. SARS-CoV-2 в основном поражает эпителиальные клетки альвеол, что приводит к острым респираторным заболеваниям, в частности, к пневмонии, нередко ведущей к острому респираторному дистресс-синдрому. Предполагается, что коронавирус SARS-CoV-2 проникает в клетки через рецептор АПФ-2, в связи с чем нарушение в регуляции ренин-ангиотензиновой системы может привести к тяжелому течению COVID-19 [8]. Пациенты с сопутствующей ХСН, у которых часто встречается неадекватная активация ренин-ангиотензиновой системы, могут быть особенно восприимчивы к осложнениям, связанным с COVID-19.

Среди пациентов, госпитализированных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, больные с ХСН представляют собой группу с самым значительным потенциальным риском осложнений из-за высокой распространенности сопутствующих заболеваний, в т.ч. и хронической болезни почек (ХБП) [9].

В настоящее время ни в отечественной, ни в зарубежной литературе нет данных о возможных факторах риска развития сердечной недостаточности у пациентов, госпитализированных с COVID-19, в связи с этим представляется актуальным исследование клинических и биохимических показателей в данной когорте пациентов. Работа является продолжением анализа реальной клинической практики, опубликованной ранее [10].

Цель — установить факторы риска развития ХСН у пациентов с COVID-19.

Материал и методы

Исследование было ретроспективным, неинтервенционным, основанным на данных электронных историй болезни в период с ноября 2020г по февраль 2021г. Критерии включения: пациенты с подтвержденным диагнозом COVID-19 путем обнаружения нуклеиновых кислот SARS-CoV-2 в мазках из зева методом полимеразной цепной реакции и госпитализированные в стационар. Критерии исключения: отказ от участия в исследовании, возраст моложе 18 лет, пациенты с острыми формами ишемической болезни сердца, декомпенсированная ХСН на момент госпитализации в стационар. Пациенты получали терапию в соответствии с действующими на тот момент "Временными методическими рекомендациями. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)", версия 9 (26.10.2020г). В исследование включен 151 пациент. Сбор клинико-анамнестических и лабораторных данных осуществляли путем анализа электронных

историй болезни. Собираемые сведения включали информацию о возрасте, поле, индексе массы тела, курении. Оценивали наличие сопутствующей патологии: ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, ХСН, ХБП, перенесенный инфаркт миокарда, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. Результаты лабораторных исследований включали: клинический и биохимический анализ крови, коагулограмму, исследование острофазовых белков (С-реактивного белка (СРБ), ферритина, лактатдегидрогеназы (ЛДГ)), прокальцитонина. Диагноз ХСН подтверждали наличием признаков и симптомов, показателями патологически повышенного уровня N-концевого фрагмента промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и данными эхокардиографии. Обследование пациентов и подтверждение функционального класса ХСН проводили в соответствии с действующими клиническими рекомендациями Минздрава России 2020г [11].

При проведении эхокардиографии оценивали следующие структурно-функциональные показатели миокарда: фракция выброса (ФВ, %) левого желудочка (ЛЖ), размер правого желудочка (мм), продольный размер правого (мм) и левого предсердия (мм), толщина межжелудочковой перегородки (мм) и задней стенки (мм) ЛЖ, конечно-систолический (мм) и конечно-диастолический (мм) размер ЛЖ, объемные показатели ЛЖ — конечно-диастолический (мл) и конечно-систолический (мл) объемы. Масса миокарда ЛЖ (г), индекс массы миокарда ЛЖ ($г/м^2$), относительная толщина стенки ЛЖ (мм) рассчитывались по общепринятым формулам. Диастолическую функцию ЛЖ оценивали по трансмитральному диастолическому кровотоку.

В ходе исследования пациентов разделили на две группы в зависимости от наличия в анамнезе ХСН: 1 группа — 46 пациентов с ХСН, 2 группа — 105 пациентов без ХСН.

В качестве конечной точки исследования принимали риск развития ХСН. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании и дальнейшее проспективное наблюдение, дающее право на обезличенную обработку данных.

Этические аспекты. Внесение пациентов в базу данных проводили в обезличенном виде. Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом (Выписка из протокола заседания № 204 от 18.11.2020г).

Статистическая обработка включала проведение оценки нормальности распределения количественных данных. Все статистические операции проводили с использованием программно-прикладного пакета SPSS 23. Для оценки нормальности распределения количественных показателей использовали критерий Шапиро-Уилка. В связи с тем, что прак-

Таблица 1

Исходная клиничко-anamнестическая характеристика обследованных

Показатель	1 группа (с ХСН), n=46	2 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
ИМТ, кг/м ²	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
АГ, 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
ОНМК, n (%)	6 (13)	8 (7,6)	0,290
Язвенная болезнь желудка и ДПК, 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
Количество сопутствующих заболеваний	4 [3; 5]	2 [1; 3]	<0,001
Сатурация, %	96,0 [93,0; 97,0]	96,0 [93,0; 97,0]	0,721

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ДПК — двенадцатиперстная кишка, ИМТ — индекс массы тела, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, Me [Q₁; Q₃] — медиана и интерквартильный размах, p — уровень значимости.

тически все количественные показатели не подчинялись закону нормального распределения, для их описания применяли медиану и интерквартильный размах (Me [Q₁; Q₃]). Оценку различий между количественными показателями производили с использованием критерия Манна-Уитни. Описание бинарных показателей производили путём расчёта долей (%). Для оценки различий и взаимосвязи между бинарными показателями осуществляли построение таблиц сопряженности с их последующим анализом с использованием точного критерия Фишера. Для поиска взаимосвязей между переменными применяли корреляционный анализ с расчетом коэффициентов корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали результаты при уровне значимости p<0,050.

На основе результатов предшествующих статистических оценок отобрали не коррелирующие клиничко-лабораторные показатели, предположительно определяющие риск развития ХСН. Для данных показателей осуществляли оценку отношений шансов с определением доверительных интервалов (95%). С использованием основных библиотек языка программирования Python (Sklearn, Imblearn, Pandas) выполняли построение бинарных классификаторов на основе следующих алгоритмов машинного обучения: логистическая регрессия, нейронная сеть и ансамбль решающих деревьев (Random Forest). Путём рандомизированного отбора исследуемую выборку пациентов разделили на две группы. В первую группу

(обучающая выборка) вошли 90 человек — для обучения моделей использовали значения показателей пациентов только из данной группы. Остальные пациенты (n=61) вошли во вторую группу (тестовая выборка) для валидации алгоритма и подтверждения его применимости в клинической практике. Оценку работы моделей производили с использованием таких метрик, как точность, чувствительность и специфичность. Дополнительно осуществляли построение ROC-кривых с последующим определением площади (AUC) под ними. При количественном соответствии значений метрик модели для обучающей и тестовой выборок предполагали, что модель бинарной классификации является валидной и может быть использована для дальнейшего изучения с последующим внедрением в клиническую практику.

Результаты

Клиничко-демографическая характеристика представлена в таблице 1. Медиана возраста составила 66,2 [50; 92] лет.

Из рекомендуемых лекарственных препаратов практически всем назначали антибиотики (в 94,7% случаев), из них наиболее часто цефалоспорины — 63,9%, а также противовирусные препараты — 87,4% (фавипиравир — у 86,1% больных и комбинированный препарат лопинавир + ритонавир — 13,9%). Кроме того, наиболее часто назначавшейся группой лекарственных препаратов были антикоагулянты — 84,1% (нефракционированный гепарин — 47%, эно-

Таблица 3

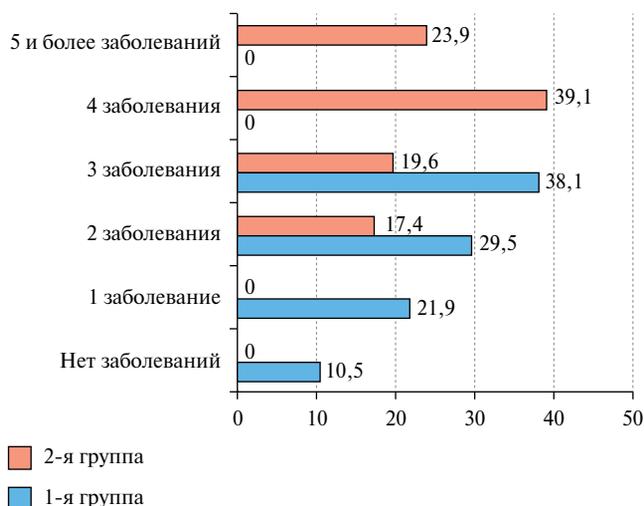


Рис. 1. Количество сопутствующих заболеваний у пациентов.

Оценка отношения шансов

№	Параметр	Отношение шансов [95% ДИ]	P
x ₁	Возраст ≥66 лет	8,038 [3,405; 18,98]	<0,001
x ₂	Тромбоциты ≤220×10 ⁹ /л	2,528 [1,241; 5,147]	0,010
x ₃	NLR ≥4,11%	2,550 [1,233; 5,274]	0,010
x ₄	MHO ≥1,19	2,362 [1,143; 4,881]	0,019
x ₅	Прокальцитонин ≥0,09 нг/мл	3,778 [1,761; 8,104]	<0,001
x ₆	СРБ ≥48,7 г/л	1,923 [1,018; 3,882]	0,044
x ₇	Креатинин ≥102 мкмоль/л	2,227 [1,086; 4,565]	0,027
x ₈	Билирубин ≤10,7 мкмоль/л	2,063 [1,006; 4,227]	0,046
x ₉	ЛДГ ≥685 Ед/л	2,314 [1,128; 4,746]	0,021
x ₁₀	QTc ≥407,5 мс	2,218 [1,095; 4,493]	0,026
x ₁₁	Наличие ХБП в анамнезе	2,479 [1,158; 5,310]	0,018

Сокращения: СРБ — С-реактивный белок, ДИ — доверительный интервал, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, МНО — международное нормализованное отношение, NLR — нейтрофильно-лимфоцитарное отношение, ХБП — хроническая болезнь почек.

Таблица 2

Сравнительная характеристика лабораторных показателей в группах пациентов в зависимости от наличия ХСН

Показатель	1 группа (с наличием ХСН), n=46	2 группа (без ХСН), n=105	p
Лейкоциты, 10 ⁹ /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 ⁹ /л	198 [173; 243]	249 [193; 309]	0,003
NLR, %	4,97 [2,70; 8,40]	3,62 [2,26; 5,92]	0,011
СОЭ, мм/ч	24,0 [11,5; 43,0]	31,0 [16,5; 46,0]	0,130
АСТ, ед/л	32,5 [24,0; 46,0]	33,0 [24,0; 43,0]	0,985
АЛТ, 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
ЛДГ, Ед/л	731 [657; 807]	678 [584; 762]	0,039
СРБ, г/л	51,3 [25,0; 73,0]	42,0 [23,5; 61,0]	0,036
NT-proBNP, пг/мл	1395 [940; 1709]	78,5 [32; 125]	<0,001
АЧТВ, сек	30,0 [27,0; 33,0]	30,0 [27,0; 33,0]	0,543
MHO	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

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, МНО — международное нормализованное отношение, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NLR — нейтрофильно-лимфоцитарное отношение, NT-proBNP — натрийуретический пептид, Me [Q₁; Q₃] — медиана и интерквартильный размах, p — уровень значимости.

ксапарин натрия — 37,1%). В дальнейшем пациентов перевели на пероральные антикоагулянты (апиксабан, ривароксабан). Глюкокортикоиды применяли в 69,4% случаев, из них метилпреднизолон — 46,3%, дексаметазон — 23,1%. Статистически значимых различий по частоте назначения лекарственных препаратов не выявлено.

В 1 группе больных отмечалось достоверно более выраженное изменение эхокардиографических показателей, отражающих функцию ЛЖ. Так, ФВ ЛЖ была статистически значимо ниже по сравнению с больными без ХСН, а показатели конечно-диасто-

лического и конечно-систолического объемов выше в этой же группе. Диастолическая дисфункция выявлена у всех пациентов с ХСН.

Значимые различия были выявлены по количеству сопутствующих заболеваний: в 1 группе среднее количество составляло 4 [3; 5] по сравнению со 2 группой, где количество заболеваний было в 2 раза меньше (p<0,001). Сопутствующие заболевания регистрировали у большинства пациентов во 2 группе (89,5%) и у всех пациентов в 1. Так, во 2 группе более половины пациентов имели ≥4 сопутствующих заболеваний, в то время как в группе больных без ХСН

Таблица 4

Сравнительная характеристика бинарных классификаторов

№	Алгоритм машинного обучения	Точность, %/Чувствительность, %/Специфичность, %	
		Обучающая выборка	Валидационная выборка
1	Логистическая регрессия	76,2/76,2/76,2	78,7/83,7/66,7
2	Ансамбль Random Forest	87,3/85,1/89,8	88,5/80,0/92,7
3	Нейронная сеть	78,6/92,9/71,4	82,0/90,0/80,4

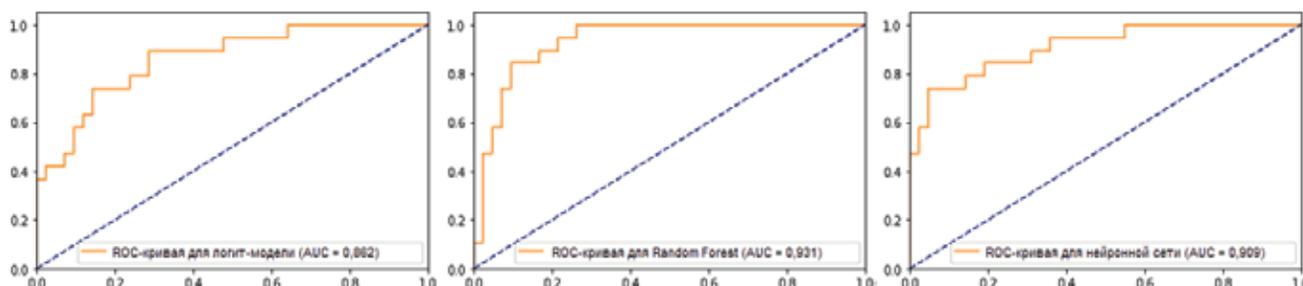


Рис. 2. ROC-кривые для моделей логистической регрессии, Random Forest и нейронной сети (слева направо).

ни у одного пациента не было зарегистрировано >3 заболеваний (рис. 1).

По результатам лабораторных исследований установили признаки выраженной системной воспалительной реакции: значительное повышение СРБ, ЛДГ прокальцитонина на фоне тромбоцитопении. Также обращало на себя внимание повышение уровня билирубина (p=0,019) и креатинина (p=0,017) (табл. 2).

При оценке отношений рисков для показателей, статистически значимо различающихся между двумя группами, установили, что наиболее значимыми предикторами, повышающими риск развития ХСН, являются возраст ≥66 лет (отношение шансов 8,038; 95% доверительный интервал 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), нейтрофильно-лимфоцитарное отношение (NLR) ≥4,11%, тромбоцитопения (≤220×10⁹/л), наличие ХБП в анамнезе. Остальные факторы представлены в таблице 3.

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

С использованием основных библиотек языка программирования Python (Sklearn, Imblearn, Pandas) осуществляли построение бинарных классификаторов на основе следующих алгоритмов машинного обучения: логистическая регрессия, нейронная сеть и ансамбль решающих деревьев (Random Forest).

Логистический регрессионный анализ как метод математического моделирования позволяет не только определить предикторы событий, но и построить прогностическую модель, учитывающую несколько параметров. Учитывая то, что в одну прогностическую модель нельзя включать признаки, между которыми имеется статистическая связь, прежде чем создавать математическую модель, включающую более одного предиктора, провели проверку прогностических признаков на коллинеарность — выявили корреляции и ассоциации между признаками.

Корреляционный анализ показал, что наличие ХСН коррелирует с уровнем NT-proBNP (r=0,6; p=0,04) и с ФВ ЛЖ (r=0,7; p=0,002), поэтому их нельзя объединить в одну модель.

Алгоритм оценки риска развития ХСН с использованием модели логистической регрессии включал несколько этапов. Определяли y — значение логистической функции с использованием формулы:

$$\begin{aligned}
 y = & -0,316 + 0,939 \cdot \frac{x_1 - 66,205}{9,3668} - 0,625 \cdot \frac{x_2 - 238,10}{85,247} - \\
 & - 0,248 \cdot \frac{x_3 - 5,1358}{4,5609} + 0,738 \cdot \frac{x_4 - 1,2961}{0,3968} + 0,544 \cdot \\
 & \cdot \frac{x_5 - 0,3716}{1,2113} + 0,357 \cdot \frac{x_6 - 44,619}{24,745} + 0,050 \cdot \frac{x_7 - 113,25}{53,178} + \\
 & + 1,119 \cdot \frac{x_8 - 14,767}{27,290} + 0,134 \cdot \frac{x_9 - 681,41}{120,92} + 0,725 \cdot \\
 & \cdot \frac{x_{10} - 408,89}{36,217} + 0,412 \cdot x_{11},
 \end{aligned}$$

где (-0,316) — константа;

0,936; 0,625; 0,248; 0,738; 0,544; 0,357; 0,050; 1,119; 0,134; 0,725; 0,412 — весовые коэффициенты соответствующих показателей;

66,205; 9,3668; 238,10; 85,247; 5,1358; 4,5609; 1,2961; 0,3968; 0,3716; 1,2113; 44,619; 24,745; 113,25; 53,178; 14,767; 27,290; 681,41; 120,92; 408,89; 36,217 — стандартизированные значения количественных показателей.

При наличии ХБП значение переменной x_{11} составляет 0,8233. При отсутствии ХБП x_{11} — -1,2147. Полученное по предыдущей формуле значение использовали для расчёта вероятности риска развития ХСН у пациента по следующей формуле:

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

При пороговом значении P , равном 0,5, модель логистической регрессии показала хорошие результаты классификации, о чём свидетельствует высокое значение точности (78,7% на валидационной выборке).

Модели прогнозирования риска развития ХСН с использованием алгоритмов Random Forest и нейронной сети являются более сложными, в связи с чем их ручная пошаговая реализация в статье не представлена. Реализация станет возможна с использованием специализированного программного модуля, разработка которого активно ведётся в настоящий момент. Тем не менее данные модели были апробированы на исследуемой выборке пациентов. Нами были получены хорошие результаты классификации, о чём свидетельствуют значения метрик, рассчитанные для обучающей и валидационной (тестовой) выборки (табл. 4).

Близость значений метрик указывала на отсутствие выраженного переобучения классификаторов и на возможность их применения в клинической практике благодаря репрезентативности и воспроизводимости результатов. Важно отметить, что наилучшие значения точности продемонстрировал алгоритм Random Forest (88,5% на валидационной выборке), однако наиболее чувствительной оказалась математическая модель нейронной сети (90,0% на валидационной выборке).

Хорошее качество бинарной классификации подтверждали результаты ROC-анализа (рис. 2). Для моделей логистической регрессии, Random Forest и нейронной сети AUC составила 0,862, 0,931 и 0,909, соответственно (при оценке работы на валидационной выборке). Близость AUC к единице указывала на высокое качество работы данных классификаторов.

Обсуждение

Взаимосвязь между сердечно-сосудистыми заболеваниями и инфекцией SARS-CoV-2 мало изучена, и механизмы, лежащие в основе этого взаимодей-

ствия, остаются неясными. Предполагается, что имеет место двунаправленное влияние между сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями и более тяжелыми проявлениями COVID-19 [10].

Нами были проанализированы независимые факторы риска, влияющие на частоту развития ХСН. Результаты показали, что наиболее важными прогностическими факторами являются возраст, уровень прокальцитонина и NLR.

Средний возраст включенных пациентов составил 66 лет (межквартильный интервал 50-92 лет), что было аналогично данным, полученным в других исследованиях [11, 12]. Эти данные подтверждают результаты исследований, которые показывают, что возраст является одним из наиболее важных предикторов заболеваемости и смертности. Предполагается, что возрастные изменения иммунологических функций и выработки цитокинов типа 2, по-видимому, приводят к дефициту контроля репликации SARS-CoV-2 и провоспалительным реакциям [13].

Не менее важным биомаркером воспаления при COVID-19-ассоциированной пневмонии является прокальцитонин. 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 [14]. Кроме того, показано, что лабораторным признаком тромбовоспаления и острого респираторного дистресс-синдрома может быть повышение уровня прокальцитонина. В диагностике и прогнозе течения COVID-19 и ее осложнений имеет значение уровень прокальцитонина. Согласно литературным данным, при концентрации прокальцитонина <0,5 мкг/л это низкий риск бактериальной коинфекции и неблагоприятного исхода, а уровень >0,5 мкг/л — пациенты с высоким риском, и вероятна бактериальная коинфекция [15].

В нашей работе продемонстрировано, что уровень прокальцитонина >0,09 нг/мл, увеличивает риск развития ХСН в 3,8 раз. Это согласуется с данными других исследователей, которые показали, что среди 123 пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией повышение концентрации прокальцитонина отмечалось в 49,5% случаев. Этими же авторами доказана прямая корреляционная взаимосвязь между уровнем прокальцитонина крови и показате-

лями относительной ширины распределения эритроцитов ($r=0,359$; $p<0,05$; $r=0,389$; $p<0,05$) и средним объемом тромбоцитов ($r=0,342$; $p<0,05$) [16]. Очевидно, что анализ на прокальцитонин при поступлении в стационар является дополнительной информацией для ранней оценки риска и исключения бактериальной инфекции у пациентов с COVID-19.

Анализ литературных данных показал, что динамическое нарастание NLR в периферической крови может служить предиктором неблагоприятного прогноза, в частности летального исхода у пациентов, страдающих дилатационной кардиомиопатией. Для большей части пациентов были характерны лимфоцитопения и повышенное NLR, что свидетельствует о значимом угнетении иммунного ответа [17].

Согласно литературным данным, характерными лабораторными признаками COVID-19 являются лимфопения, повышение уровня D-димера, высокочувствительного СРБ и других маркеров воспаления, снижение уровня альбумина, а также различные отклонения показателей функции почек (повышение уровня креатинина, снижение клиренса креатинина) и функции печени (повышение уровней аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, ЛДГ) [18], что соотносится с полученными нами результатами.

Так, содержание высокочувствительного СРБ, отражающего активность воспалительного процесса, было значительно повышено у пациентов в группе с ХСН. Также в этой группе установлено повышение прокальцитонина, что свидетельствует о характерной для данного заболевания активации процессов тромбообразования. NLR было подтверждено как потенциальный предиктор неблагоприятного течения COVID-19. Точная взаимосвязь этой корреляции остается пока неясной.

Обнаруженная нами у ряда пациентов дисфункция почек, которую оценивали по уровню креатинина в сыворотке крови и СКФ, может быть обусловлена повреждением клеток почек вирусом SARS-CoV-2, нарушением баланса в ренин-ангиотензиновой системе, активацией воспалительных процессов, свертыванием крови, повреждением эндотелия почечных сосудов, гемодинамической нестабильностью, гипоксемией, окислительным стрессом и снижением уровня вазодилататоров [19].

Выявленные в нашем исследовании у пациентов с COVID-19 изменения уровня общего билирубина, активности ЛДГ, обусловлены высоким тропизмом вируса SARS-CoV-2 к гепатоцитам [20]. Механизмы поражения печени при COVID-19 разнообразны и включают непосредственное повреждение гепатоцитов вирусом SARS-CoV-2, иммунный дисбаланс, обусловленный цитокиновым "штормом", развитие гипоксии и нарушение микроциркуляции [21]. Кроме того, дисфункция печени может быть связана с микроангиопатией и микротромбозами в печеночных сосудах [22].

Согласно данным Boraschi P, et al. (2021) показано, что поражение печени при COVID-19, сопровождающееся повышенными уровнями ферментов и билирубина, в большинстве случаев проявляется легкими и преходящими клиническими симптомами [23].

Установлена тесная взаимосвязь концентрации D-димера с риском развития ХСН. Согласно литературным данным высокие уровни D-димера связаны с 28-дневной смертностью у пациентов с инфекцией или сепсисом, выявленных в отделении неотложной помощи [24].

Механизмы, включающие в себя системные провоспалительные цитокиновые ответы, которые являются медиаторами атеросклероза, непосредственно способствуют разрыву бляшки посредством локального воспаления, индукции прокоагулянтных факторов и гемодинамических изменений, которые предрасполагают к ишемии и тромбозу [25].

Чтобы учесть возможные взаимодействия между клиническими, анамнестическими, лабораторными факторами риска тяжести COVID-19, была предпринята попытка оценить риск развития ХСН у пациентов с COVID-19 с использованием алгоритма машинного обучения. Хотя модель использовала ограниченный размер выборки, результаты ясно показали, что прогностические переменные, такие как возраст, уровень прокальцитонина, отношение $NLR \geq 4,11\%$, тромбоцитопения ($\leq 220 \times 10^9/\text{л}$), наличие ХБП в анамнезе являются предикторами развития ХСН.

Было предложено несколько прогностических моделей для прогнозирования развития ХСН, и целью настоящего исследования было выявление пациентов, у которых данное осложнение может развиваться. Была создана модель машинного обучения, включающая демографические, клинические и лабораторные переменные. Важно 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).

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

Заключение

Установлено, что предикторами риска развития ХСН являются возраст ≥ 66 лет, уровень прокальцитонина $\geq 0,09$ нг/мл, отношение $NLR \geq 4,11\%$, тромбоцитопения $\leq 220 \times 10^9/\text{л}$, наличие ХБП в анамнезе, уровни ЛДГ ≥ 685 Ед/л, международное нормализованное отношение $\geq 1,19$, креатинина ≥ 102 мкмоль/л, интервал QTc на электрокардиограмме $\geq 407,5$ мс, билирубин $\leq 10,7$ мкмоль/л. Важно отметить, что наилучшие значения точности демонстрирует алгоритм Random Forest (88,5% на валидационной выборке), однако наибо-

лее чувствительной оказалась математическая модель нейронной сети (90,0% на валидационной выборке). Предполагается, что полученные данные возможно будет использовать для создания доступного и экономичного метода оценки риска развития ХСН у пациентов с COVID-19 с целью эффективной его реализации в реальной клинической практике.

Литература/References

- Vaisberg AR, Fomin IV, Polyakov DS, et al. Contribution of the COVID-19 pandemic to the prognosis of patients with class III-IV heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(3):4842. (In Russ.) Вайсберг А.Р., Фомин И.В., Поляков Д.С. и др. Влияние пандемии COVID-19 на прогноз пациентов с хронической сердечной недостаточностью III-IV функционального класса. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(3):4842. doi:10.15829/1560-4071-2022-4842.
- Tepliyakov AT, Bolotskaya LA, Vdovina TV, et al. Clinical and immunomodulatory effects of polyoxidonium for the correction of secondary immunodeficiency in patients with coronary heart disease associated with type 2 diabetes. *Immunology*. 2008;29(1):44-51. (In Russ.) Тепляков А.Т., Болотская Л.А., Вдовина Т.В. и др. Клинические и иммуномодулирующие влияния полиоксидония для коррекции вторичного иммунодефицита у больных ишемической болезнью сердца, ассоциированной с сахарным диабетом типа 2. *Иммунология*. 2008;29(1):44-51.
- Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. International register "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors" (AKTIV SARS-CoV-2): analysis of predictors of short-term adverse outcomes in COVID-19. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4470. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Международный регистр "Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2" (АКТИВ SARS-CoV-2): анализ предикторов неблагоприятных исходов острой стадии новой коронавирусной инфекции. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4470. doi:10.15829/1560-4071-2021-4470.
- Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5:802-10. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950.
- Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res*. 2000;87(5):E1-9. doi:10.1161/01.res.87.5.e1.
- Ou X, Liu Y, Lei X, et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun*. 2020;11(1):1620. doi:10.1038/s41467-020-15562-9.
- Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020;367(6483):1260-3. doi:10.1126/science.abb2507.
- Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382:1653-9. doi:10.1056/NEJMs2005760.
- Prabhakaran D, Singh K, Kondal D, et al. Cardiovascular Risk Factors and Clinical Outcomes among Patients Hospitalized with COVID-19: Findings from the World Heart Federation COVID-19 Study. *Global Heart*. 2022;17(1):40. doi:10.5334/gh.1128.
- Svarovskaya AV, Shabel'skiy AO, Levshin AV. Charlson comorbidity index in predicting deaths in COVID-19 patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(3):4711. (In Russ.) Сваровская А.В., Шабельский А.О., Левшин А.В. Индекс коморбидности Чарльсона в прогнозировании летальных исходов у пациентов с COVID-19. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(3):4711. doi:10.15829/1560-4071-2022-4711.
- Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. 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. doi:10.1136/bmj.m1966.
- Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020;368:m1091. doi:10.1136/bmj.m1091.
- Mehra MR, Ruschitzka F. COVID-19 illness and heart failure: a missing link? *JACC Heart Fail*. 2020;8:512-4. doi:10.1016/j.jchf.2020.03.004.
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. The Northwell COVID-19 Research Consortium, Barnaby DP, Becker LB, Chelico JD, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323:2052-9. doi:10.1001/jama.2020.6775.
- Stulova MV, Kudryasheva IA, Polunina OS, et al. Comparative clinical and laboratory analysis of COVID-19 associated pneumonia with community-acquired pneumonia of bacterial etiology. *Modern Problems of Science and Education*. 2020;3. (In Russ.) Стулова М.В., Кудряшева И.А., Полунина О.С. и др. Сравнительный клинико-лабораторный анализ COVID-19 ассоциированной пневмонии с внебольничной пневмонией бактериальной этиологии. *Современные проблемы науки и образования*. 2020;3. doi:10.17513/spno.29905.
- Murkamilov IT, Aitbaev KA, Fomin VV. Functional state of the kidneys, levels of D-dimer and blood procalcitonin in COVID-19. *Clinical Nephrology*. 2020;4:43-50. (In Russ.) Муркamilов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В. и др. Функциональное состояние почек, уровни D-димера и прокальцитонина крови при COVID-19. *Клиническая нефрология*. 2020;4:43-50. doi:10.18565/nephrology.2020.4.43-50.
- Bakhchoyan MR, Kosmacheva ED, Slavinsky AA. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of adverse in patients with heart failure of noncoronary etiology. *Clinical practice*. 2017;(3):48-53. (In Russ.) 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.
- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 2020;395(10223):507-13. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- Mohamadi Yarijani Z, Najafi H. Kidney injury in COVID-19 patients, drug development and their renal complications: Review study. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2021;142:111966. doi:10.1016/j.biopha.2021.111966.
- Xu L, Liu J, Lu M, et al. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver International*. 2020;40(5):998-1004. doi:10.1111/liv.14435.
- Nardo AD, Schneeweiss-Gleixner M, Bakail M, et al. Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19. *Liver International*. 2021;41(1):20-32. doi:10.1111/liv.14730.
- McConnell MJ, Kawaguchi N, Kondo R, et al. Liver injury in COVID-19 and IL-6 trans-signaling-induced endotheliopathy. *Journal of Hepatology*. 2021;75(3):647-58. doi:10.1016/j.jhep.2021.04.050.
- Boraschi P, Giugliano L, Mercogliano G, et al. Abdominal and gastrointestinal manifestations in COVID-19 patients: Is imaging useful? *World Journal of Gastroenterology*. 2021;27(26):4143-59. doi:10.3748/wjg.v27.i26.4143.
- Rodelo JR, De la Rosa G, Valencia ML, et al. D-dimer is a significant prognostic factor in patients with suspected infection and sepsis. *Am J Emerg Med*. 2012;30:1991-9.
- Davidson JA, Warren-Gash C. Cardiovascular complications of acute respiratory infections: current research and future directions. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2019;17:939-42.

Благодарности. Авторы выражают благодарность за подготовку данной статьи: Терентьевой Н.В., Склянчук О.Н., Бардышевой А.Л., Завгородней Ю.А., Флигинских Л.Н., Балюк Н.А., Кубаревой Н.В.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.