

Прогностическое значение биомаркеров NT-proBNP и sST2 у больных постинфарктной хронической сердечной недостаточностью, перенесших новую коронавирусную инфекцию

Калашникова Н. М.¹, Зайцев Д. Н.¹, Говорин А. В.¹, Чистякова М. В.¹, Бальжитов Б. Т.²

Цель. Определить прогностическое значение содержания в крови биомаркеров N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и стимулирующего фактора роста ST2 (sST2) у больных постинфарктной сердечной недостаточностью на фоне новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Материал и методы. Были сформированы 3 группы: у пациентов I группы (основной), которые проходили стационарное лечение по поводу COVID-19, причиной хронической сердечной недостаточности (ХСН) был перенесенный в прошлом Q-инфаркт миокарда; у больных II группы (сравнения), которые не переносили ранее и в момент настоящей госпитализации COVID-19, причиной ХСН также был перенесенный в прошлом Q-инфаркт миокарда; III группа (сравнения) — пациенты с ХСН ишемической этиологии без постинфарктного кардиосклероза и не инфицированные ранее и на момент обследования SARS-CoV-2. Статистическая обработка осуществлялась с помощью пакета программ "IBM SPSS v. 26.0".

Результаты. Пациенты всех трех групп, включенных в настоящее исследование, были сопоставимы между собой. Через 6 мес. в I группе регистрировалось ухудшение клинического течения ХСН. У пациентов I и II группы к 6 мес. наблюдения зафиксировано снижение функционального класса (ФК) ХСН по NYHA со 2 до 3 и 4 ФК, в отличие от пациентов III группы, среди которых количество больных с 3 ФК ХСН сократилось на 25% вследствие их компенсации до 2 ФК. Пациенты исследуемых групп, у которых в сыворотке крови регистрировалось повышенное содержание NT-proBNP и sST2, имели более выраженные структурно-функциональные нарушения миокарда, чем пациенты с нормальным содержанием данных биомаркеров. В развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, таких как повторный инфаркт миокарда, развитие острого нарушения мозгового кровообращения, госпитализация в связи с ухудшением течения ишемической болезни сердца, декомпенсация сердечной недостаточности, потребовавшая госпитализации пациента, разработана прогностическая модель с помощью нейронной сети. Наибольшей важностью в структуре разработанной модели преобладали: возраст пациента, уровень NT-proBNP и sST2, а также уровень поражения легких по данным компьютерной томографии.

Заключение. Современные биомаркеры NT-proBNP и sST2 обладают достаточной прогностической ценностью для определения риска развития неблагоприятных событий при ХСН.

Ключевые слова: постинфарктная хроническая сердечная недостаточность, коронавирусная инфекция, NT-proBNP, sST2.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия Минздрава России, Чита; ²ГУЗ Городская клиническая больница № 1, Чита, Россия.

Калашникова Н. М.* — аспирант кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-1283-7938, Зайцев Д. Н. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой факультетской терапии, ректор, ORCID: 0000-0002-2741-3783, Говорин А. В. — профессор, д.м.н., ведущий специалист по научной работе научного отдела, ORCID: 0000-0001-7586-6595, Чистякова М. В. — д.м.н., доцент кафедры функциональной и ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0001-6280-0757, Бальжитов Б. Т. — врач функциональной и ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0001-6408-3835.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
natka.kalashnikova@mail.ru

ДИ — доверительный интервал, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ — интерлейкин, ИМ — инфаркт миокарда, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, КТ — компьютерная томография, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СН — сердечная недостаточность, CCC — сердечно-сосудистое событие, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, SARS-CoV-2 — коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2, sST2 — стимулирующий фактор роста ST2.

Рукопись получена 11.09.2022

Рецензия получена 14.01.2023

Принята к публикации 10.04.2023



Для цитирования: Калашникова Н. М., Зайцев Д. Н., Говорин А. В., Чистякова М. В., Бальжитов Б. Т. Прогностическое значение биомаркеров NT-proBNP и sST2 у больных постинфарктной хронической сердечной недостаточностью, перенесших новую коронавирусную инфекцию. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(6):5216. doi:10.15829/1560-4071-2023-5216. EDN UAHDAW

Prognostic significance of NT-proBNP and sST2 biomarkers in patients with post-myocardial infarction heart failure after a coronavirus infection

Kalashnikova N. M.¹, Zaitsev D. N.¹, Govorin A. V.¹, Chistyakova M. V.¹, Balzhitov B. T.²

Aim. To determine the prognostic significance of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and soluble ST2 (sST2) in patients with post-myocardial infarction heart failure after a coronavirus disease 2019 (COVID-19).

Material and methods. Three following groups were formed: in patients of group I (main), who underwent inpatient treatment for COVID-19, the cause of heart failure (HF) was prior Q-wave myocardial infarction; in patients of group II (comparison) without COVID-19, the cause of HF was prior Q-wave myocardial infarction; Group III (comparison) — patients with HF of ischemic origin without postinfarction cardiosclerosis and COVID-19. Statistical processing was carried out using the software package IBM SPSS Statistics Version 26.0.

Results. The patients of all three groups included in the present study were comparable. After 6 months in group I, HF course worsening was recorded. In patients of groups I and II, an increase in NYHA HF class from 2 to 3 and 4 was recorded, in contrast to patients of group III, among whom the number of patients with class 3 HF decreased by 25% due to compensation to class 2. Patients of the studied groups, who had elevated serum levels of NT-proBNP and sST2, had more pronounced structural and functional myocardial disorders than patients with normal levels of these biomarkers. Using analysis of adverse cardiovascular events, such as recurrent myocardial infarction, cerebrovascular accident, hospitalization due to coronary artery disease, decompensated HF,

which required hospitalization, a predictive model was developed using a neural network. There were following most important factors of the developed model: age, level of NT-proBNP and sST2, lung involvement according to computed tomography.

Conclusion. Modern biomarkers NT-proBNP and sST2 have sufficient predictive value to determine the risk of adverse events in HF.

Keywords: post-myocardial infarction heart failure, coronavirus infection, NT-proBNP, sST2.

Relationships and Activities: none.

¹Chita State Medical Academy, Chita; ²City Clinical Hospital № 1, Chita, Russia.

Kalashnikova N. M. * ORCID: 0000-0002-1283-7938, Zaitsev D. N. ORCID: 0000-0002-2741-3783, Govorin A. V. ORCID: 0000-0001-7586-6595, Chistyakova M. V. ORCID: 0000-0001-6280-0757, Balzhitov B. T. ORCID: 0000-0001-6408-3835.

*Corresponding author: natka.kalashnikova@mail.ru

Received: 11.09.2022 **Revision Received:** 14.01.2023 **Accepted:** 10.04.2023

For citation: Kalashnikova N. M., Zaitsev D. N., Govorin A. V., Chistyakova M. V., Balzhitov B. T. Prognostic significance of NT-proBNP and sST2 biomarkers in patients with post-myocardial infarction heart failure after a coronavirus infection. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(6):5216. doi:10.15829/1560-4071-2023-5216. EDN UAHDAW

Ключевые моменты

- Повышенный уровень биомаркеров NT-proBNP и sST2 зафиксирован у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и COVID-19.
- Определение биомаркеров NT-proBNP и sST2 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью позволяет прогнозировать неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы.

Key messages

- Elevated levels of NT-proBNP and sST2 biomarkers were recorded in patients with post-myocardial infarction cardiosclerosis and COVID-19.
- Determination of NT-proBNP and sST2 biomarkers in patients with heart failure can predict adverse cardiovascular outcomes.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — одна из частых причин госпитализаций, инвалидизации и смертности, особенно, у перенесших острый инфаркт миокарда (ИМ) больных. В период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) сердечно-сосудистые осложнения явились основной причиной летальности среди пациентов с COVID-19. ХСН имеет высокую распространённость в большинстве стран мира, охватывая >64,3 млн человек, с вероятным нарастанием количества больных в ближайшие годы [1]. Она встречается в среднем у 1-2% населения европейских стран [2, 3], 2,5% — в Соединённых Штатах Америки (у лиц старше 18 лет) [4] и у 7-10% в регионах Российской Федерации [5]. В период пандемии COVID-19 сердечно-сосудистые осложнения явились основной причиной летальности среди пациентов с COVID-19 [6, 7].

Учитывая высокую смертность больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями во время пандемии COVID-19, становится важным выявление лиц с высоким риском неблагоприятных исходов среди этой категории пациентов. Возможность такого прогнозирования можно достичь с помощью изучения в сыворотке крови биомаркеров, которые отражают структурные и функциональные изменения сердечно-сосудистой системы и используются в качестве методов ранней диагностики сердечно-сосудистых событий (ССС) [8]. В настоящее время в клинической практике таким ранним биомаркером ХСН является мозговой натрийуретический пептид, который может использоваться при диагностике бессимптомной дисфункции сердца. Однако содержание данного

маркера обладает вариабельностью и зависит от гендерной принадлежности, возраста пациента, наличия заболевания почек и некоторых инфекционных заболеваний. В связи с этим представляется актуальным поиск новых биомаркеров ХСН, способных нивелировать недостатки таких лабораторных маркеров сердечной недостаточности (СН) [2, 9].

Стимулирующий фактор роста ST2 (sST2) является представителем семейства Toll-like рецепторов интерлейкин (ИЛ)-1 и имеет две изоформы: трансмембранная форма ST2L, связывается с ИЛ-33, образует комплекс ИЛ-33/ST2L, который имеет кардиопротективное действие и препятствует формированию гипертрофии миокарда, предупреждая его фиброз. В свою очередь, sST2-растворимая форма обладает противоположными эффектами: приводит к гипертрофии и фиброзу миокарда, расширению камер сердца и снижению сократительной способности сердечной мышцы левого желудочка (ЛЖ). sST2 представляет собой клинически значимый биомаркер, отражающий патофизиологические процессы в сердце и обладающий прогностической ценностью при формировании СН [10, 11]. Он может рассматриваться как предиктор неблагоприятного прогноза при СН, имея также диагностическое значение как маркер воспаления [12, 13]. При совместном определении в крови больных содержания sST2 и натрийуретических пептидов диагностическая и прогностическая значимость этих маркеров может значительно возрастать при формировании ХСН у пациентов, перенесших ИМ.

Цель исследования: определить прогностическое значение содержания в крови биомаркеров N-кон-

цевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и sT2 у больных постинфарктной СН на фоне COVID-19 в развитии неблагоприятных CCC (повторный ИМ, развитие острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), госпитализация в связи с ухудшением течения ишемической болезни сердца (ИБС), декомпенсация СН, потребовавшая госпитализации пациента).

Материал и методы

В исследование включено 80 пациентов с ХСН, находившихся на лечении в моностационаре Городской клинической больницы № 1 и кардиологическом отделении Краевой клинической больницы. Были сформированы 3 группы: у пациентов I группы (основной), которые проходили стационарное лечение по поводу COVID-19, причиной ХСН был перенесенный в прошлом Q-ИМ (n=40, 50%); у больных II группы (сравнения), которые не переносили ранее и в момент настоящей госпитализации COVID-19, причиной ХСН был перенесенный в прошлом Q-ИМ (n=20, 25%); III группу (сравнения) составили пациенты с ХСН ишемической этиологии без постинфарктного кардиосклероза и не инфицированные ранее и на момент обследования SARS-CoV-2 (n=20, 25%). Основной диагноз был верифицирован на основании признаков постинфарктного кардиосклероза на электрокардиограмме (патологический зубец Q/QS), наличия зон нарушения локальной гипо-, акинезии при эхокардиографии, либо окклюзии ветвей коронарных артерий при проведении коронароангиографии, в сочетании с анамнезом перенесенного ИМ. Оценка функционального класса (ФК) ХСН проводилась с помощью теста с шестиминутной ходьбой. Для выявления возбудителя COVID-19 SARS-CoV-2 использовался материал, полученный при заборе мазка из носоглотки (из двух носовых ходов) и ротоглотки. Этиологическая диагностика COVID-19 проводилась с применением полимеразной цепной реакции методом амплификации нуклеиновых кислот.

После выписки из стационара пациенты наблюдались амбулаторно с обязательным визитом на 180-й день, на котором оценивались клинические симптомы и ФК ХСН. Эхокардиографическое исследование проводилось на аппарате "VividE 95-expert GE" по стандартной методике. В сыворотке крови определялось содержание биомаркеров sT2 и NT-proBNP (исходно в стационаре и через 12 мес.) методом иммуноферментного анализа (ELISA). Через 12 мес. после включения пациентов в исследование устанавливалось наличие/отсутствие неблагоприятных CCC (ухудшение течения ХСН, повторные госпитализации по поводу декомпенсации СН, повторный ИМ, ОНМК, смерть).

Критериями не включения в исследование считались: острый коронарный синдром давностью

<3 мес.; инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе давностью <3 мес.; другие, кроме ИБС, причины ХСН; онкологические и другие заболевания в активной стадии; деменция и психические заболевания, препятствующие подписанию информированного согласия пациентом.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ "IBM SPSS Statistics 26.0" (США). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (М) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Для сравнения 3 и более групп использовался ранговый анализ вариации Краскела-Уоллиса. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона (при значениях ожидаемого явления >10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления <10). Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона. При сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального в двух связанных группах, использовался критерий Уилкоксона. Статистическая значимость (p) оценивалась исходя из значений 95% ДИ. Наиболее значимые параметры включены в тестовую базу данных, которая легла в основу обучения многослойного персептрона. Диагностическая ценность прогностических моделей, основанных на нейросетевом анализе, определялась путем применения ROC-анализа.

Результаты

Характеристика пациентов представлена в таблице 1. Пациенты всех трех групп, включенных в настоящее исследование, были сопоставимы по возрасту, полу, употреблению алкоголя, наличию таких сопутствующих хронических заболеваний, как сахарный

Таблица 1

Сравнительная характеристика пациентов с ХСН

Параметры		Первая группа (n=40)	Вторая группа (n=20)	Третья группа (n=20)	Тестовая статистика*
Возраст, лет		64,8±8,58	64,55±9,5	66,05±5,52	H=0,34 df=2 p=0,85
Пол	Мужской	67,5/27	50/10	50/10	$\chi^2=2,53$ df=2 p=0,15
	Женский	32,5/13	50/10	50/10	
Степень ожирения	Норма	17,5% 7/40	30% 6/20	25% 5/20	$\chi^2=3,92$ df=8 p=0,86
	Избыточная масса тела	42,5% 17/40	35% 7/20	50% 10/20	
	1 степень	32,5% 13/40	25% 5/20	25% 5/20	
	2 степень	2,5% 1/40	5% 1/20	0% 0/20	
	3 степень	5% 2/40	5% 1/20	0% 0/20	
Сахарный диабет		27,5% 11/40	25% 5/20	20% 4/20	$\chi^2=0,4$ df=2 p=0,82
Хроническая обструктивная болезнь легких		15% 6/40	0% 0/20	0% 0/20	$\chi^2=6,49$ df=2 p=0,04 $\phi=0,285$ V=0,285
Ишемический инсульт		10% 4/40	0% 0/20	0% 0/20	$\chi^2=4,21$ df=2 p=0,12
Атеросклеротическое поражение периферических артерий		2,5% 1/40	0% 0/20	0% 0/20	$\chi^2=1,01$ df=2 p=0,603
Инсульт неуточненной формы		2,5% 1/40	0% 0/20	0% 0/20	$\chi^2=1,01$ df=2 p=0,603
Дисциркуляторная энцефалопатия		5% 2/40	0% 0/20	2,5% 2/20	$\chi^2=2,051$ df=2 p=0,359

Примечание: * — различия показателей статистически значимы ($p < 0,017$).

диабет, подагра, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, артериальная гипертензия и стенокардия. При этом подавляющая часть пациентов всех групп имели избыточную массу тела, либо ожирение различной степени, которое, как известно, является модифицируемым фактором риска развития ИБС с ХСН, а также более тяжелого течения COVID-19. При анализе картины компьютерной томографии (КТ) у пациентов I группы, находящихся на лечении по поводу COVID-19, установлено, что признаки вирусной пневмонии были у всех больных: КТ1 — у 8 пациентов (20%), КТ2 — у 13 больных (32,5%), КТ3 — у 13 (32,5%), КТ4 — у 6 (15%) больных.

Коронароангиография в анамнезе была проведена у 13 больных (32,5%) I группы, во II группе — у 17 (85%) и в III группе — у 11 (55%) пациентов. Оценивая

клинические симптомы ХСН у пациентов исследуемых групп в стационаре и в динамике (через 6 мес.), установлено, что в I группе регистрировалось ухудшение клинического течения ХСН, сопровождающееся снижением толерантности к физической нагрузке. Так, увеличилась выраженность одышки при обычной физической нагрузке и при ходьбе по ровной поверхности. У пациентов I и II группы к 6 мес. наблюдения зафиксировано увеличение ФК ХСН по NYHA со 2 до 3 и 4 ФК, в отличие от пациентов III группы, среди которых количество больных с 3 ФК ХСН сократилось на 25% вследствие их компенсации до 2 ФК. У пациентов I и II группы был значительно снижен уровень физической активности и увеличена частота сердечных сокращений в покое, по сравнению с пациентами без постинфарктного кардиосклероза.

Таблица 2

Лекарственная терапия ХСН в исследуемых группах

Группа лекарственных препаратов	Группа	Этапы наблюдения		Тестовая статистика
		При поступлении	После выписки (через 6 мес.)	
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	I (n=40)	37,5% (15/40)	50% (20/40)	0,166
	II (n=20)	95% (19/20)	100% (20/20)	0,317
	III (n=20)	85% (17/20)	50% (10/20)	0,008*
p		<0,001* P _{I группа — II группа} <0,001 P _{II группа — III группа} <0,001	<0,001* P _{I группа — II группа} <0,001 P _{I группа — III группа} =0,001	—
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	I (n=40)	7,5% (3/40)	27,5% (11/40)	0,011*
	II (n=20)	5% (1/20)	5% (1/20)	0,317
	III (n=20)	10% (2/20)	25% (5/20)	0,18
p		0,035* P _{I группа — II группа} =0,028 P _{II группа — III группа} =0,034	0,835	—
Бета-блокаторы	I (n=40)	52,5% (21/40)	82,5% (33/40)	0,005*
	II (n=20)	100% (20/20)	100% (20/20)	—
	III (n=20)	95% (19/20)	75% (15/20)	0,102
p		0,071	<0,001* P _{I группа — II группа} <0,001 P _{I группа — III группа} =0,002	—
Петлевые диуретики	I (n=40)	7,5% (3/40)	10% (4/40)	0,655
	II (n=20)	15% (3/20)	3% (6/20)	0,083
	III (n=20)	10% (2/20)	10% (2/20)	1,0
p		0,095	0,659	—
Антагонисты альдостерона	I (n=40)	20% (8/40)	25% (10/40)	0,414
	II (n=20)	25% (5/20)	25% (5/20)	1,0
	III (n=20)	20% (4/20)	1% (2/20)	0,157
p		0,365	0,894	—
Диуретики тиазидоподобные	I (n=40)	15% (6/40)	20% (8/40)	0,414
	II (n=20)	5% (1/20)	5% (1/20)	1,0
	III (n=20)	20% (4/20)	20% (4/20)	1,0
p		0,289	0,367	—

Была проанализирована терапия пациентов с ХСН при поступлении и спустя 6 мес. от момента включения их в исследование. Пациентам I группы в стационаре значительно реже назначались ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) — в 37,5% случаев и антагонисты рецепторов ангиотензина II — в 7,5% случаев (суммарно 45%); а во II и III группе данные препараты назначены практически всем пациентам. Через 6 мес. в III группе отмечается снижение частоты приема иАПФ на 35% ($p=0,008$), при этом в I группе, напротив, увеличилась частота приема иАПФ/антагонистов рецепторов ангиотензина II ($p=0,166$ и $p=0,011$), что связано с низкой частотой назначения данных препаратов пациентам исходно во время их госпитализации по поводу COVID-19, с постепенным возвращением к прежнему режиму терапии после выписки из моностационара. Пациенты с COVID-19 и постинфарктной ХСН в стационаре принимали бета-блокаторы значительно реже (в 7,5% случаев),

по сравнению с больными без COVID-19 (100%) и постинфарктного кардиосклероза (в 95% случаев). Через 6 мес. частота приема данной группы препаратов в I группе увеличилась на 30%, а в III группе, наоборот, снизилась в 1,3 раза. Частота назначения петлевых диуретиков и антагонистов минералокортикоидных рецепторов различалась у пациентов всех исследуемых групп, хотя, необходимо отметить, что показания к данной группе были практически у всех больных. В динамике частота назначения данных препаратов на амбулаторном этапе значимо не отличалась (табл. 2).

В соответствии с современными клиническими рекомендациями по ведению и лечению пациентов с ХСН всем больным с предполагаемым диагнозом ХСН рекомендовано исследование уровня мозгового натрийуретического пептида и NT-proBNP в крови.

Нами установлено, что у больных I и II группы содержание NT-proBNP исходно достигало значений 227,3 [205–247,3] нг/мл и 233 [196–262], что

Таблица 3

Содержание NT-proBNP и sST2 в сыворотке крови пациентов с ХСН

Исследуемые группы	Первая группа (n=40)	Вторая группа (n=20)	Третья группа (n=20)	p
NT-proBNP (пг/мл) Ме [Q1-Q3]	227,3 [205-247,3]	233 [196-262]	128 [124-148]	H=38,5 df=2 p<0,001* pII группа — I группа <0,001 pI группа — III группа <0,001
NT-proBNP (пг/мл) через 12 мес. Ме [Q1-Q3]	185,0 [175-196]	167 [153-182]	144 [128-160]	H=16,3 df=2 p<0,013* pIII группа — I группа =0,012
p	<0,001*	<0,001*	0,475	—
sST2 (нг/мл) Ме [Q1-Q3]	37 [32,9-45]	34 [32-42]	31 [29-34]	H=16,9 df=2 p<0,001* pII группа — III группа =0,014 pI группа — III группа <0,001
sST2 (нг/мл) через 12 мес. Ме [Q1-Q3]	30 [21-36]	29 [19-37]	25 [17-35]	H=3,4 df=2 p=0,476
p	<0,001*	<0,001*	<0,017*	—

Примечание: * — различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Сокращения: NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, sST2 — стимулирующий фактор роста ST2.

в 2 раза превышало его уровень у пациентов III группы (p<0,001). Через 12 мес. уровень NT-proBNP в I и II группах значительно уменьшился (p<0,001). Так, у пациентов I и II содержание NT-proBNP снизилось в 1,2 раза и в 1,4 раза от исходного, соответственно. Содержание NT-proBNP у больных I и II группы было статистически значимо выше, чем у лиц III группы (p<0,001). В III группе концентрация данного маркера в динамике увеличилась в 1,1 раза. Следует отметить, что исходно более высокая концентрация NT-proBNP зафиксирована у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и COVID-19, что связано не только с непосредственным кардиальным повреждением, но и наличием у данной группы респираторной гипоксии вследствие легочной инфильтрации (табл. 3).

Исходный уровень sST2 у пациентов I группы был более, чем в 1,2 раза выше, по сравнению с больными II и III групп (p<0,001). Через 12 мес. в динамике его содержание в сыворотке крови уменьшилось в 1,4 раза у лиц всех групп (p<0,001). При этом у пациентов всех трех групп его значение не превысило 35 нг/мл. Повышение sST2 у пациентов I группы свидетельствует о вовлечении данного маркера не только в механизмы повреждения и ремоделирования миокарда, но и в процессы клеточной пролиферации, воспаления и аутоиммунные реакции, которые развиваются у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом на фоне COVID-19.

Известно, что увеличение содержания NT-proBNP отражает тяжесть ремоделирования миокарда пред-

сердий и желудочков, свидетельствуя о наличии скрытой или клинически значимой ХСН.

Пациенты всех трех групп, у которых в сыворотке крови регистрировалось повышенное содержание NT-proBNP и sST2, имели более выраженные структурно-функциональные нарушения миокарда, чем пациенты с нормальным содержанием данных биомаркеров (табл. 4).

Систолическая функция ЛЖ определялась по величине фракции выброса (ФВ); ФВ <40% встречалась у пациентов с повышенным содержанием NT-proBNP и sST2 — 3,0% и 5,0%, соответственно. У пациентов с повышенным содержанием NT-proBNP ≥125 пг/мл и sST2 >35 нг/мл медианные значения конечного диастолического объема (КДО) были выше в 1,4 и 1,1 раза, соответственно, медианные значения конечного систолического объема (КСО) были выше в 1,5 и 1,1 раза, соответственно. При изучении нарушения диастолической дисфункции ЛЖ среди обследованных пациентов у наибольшего числа лиц наблюдалась диастолическая дисфункция ЛЖ по гипертрофическому типу с повышенным содержанием биомаркеров. Объем левого предсердия (ЛП), несмотря на отсутствие статистической значимости изменений, имеет тенденцию к увеличению у пациентов с повышенным содержанием биомаркеров. Объем ЛП был в 3 раза выше у пациентов с повышенным содержанием NT-proBNP и sST2.

При проведении корреляционного анализа установлена взаимосвязь между концентрацией sST2 и некоторыми структурно-функциональными па-

Таблица 4

**Структурно-функциональные параметры миокарда у пациентов с ХСН
в зависимости от содержания в сыворотке крови NT-proBNP и sST2**

Параметры	Концентрация NT-proBNP, пг/мл		Тестовая статистика	Концентрация sST2, нг/мл		Тестовая статистика
	<125 пг/мл, n=7	≥125 пг/мл, n=73		<35 нг/мл, n=43	>35 нг/мл, n=37	
КДР ЛП по длинной оси, мм	40 [35-45]	43 [38-47]	U=205 Z=-0,861 p=0,389	41 [36-45]	44 [40-48]	U=563,0 Z=-2,248 p=0,025*
Увеличение объема ЛП (>52 мл)	0% 0/7	9,6% 7/73	F=1,0 p=1,0	4,7% 2/43	13,5% 5/37	F=0,2 p=0,24
КДР ПЖ, мм	25 [23-27]	28 [25-31]	U=145,5 Z=-1,879 p=0,06	28 [26-30]	26 [24-32]	U=697,5 Z=-0,949 p=0,343
Толщина МЖП в диастолу, мм	12 [12-13,5]	12 [11-13]	U=188 Z=-1,177 p=0,239	12 [11-13]	12 [11-12]	U=639,0 Z=-1,547 p=0,122
Гипертрофия МЖП, %	100% 7/7	83,6% 61/73	F=0,6 p=0,59	88,4% 38/43	81,1% 30/37	F=0,5 p=0,53
Масса миокарда ЛЖ, г	256 [185,5-309]	227 [187-263]	U=217 Z=-0,656 p=0,512	219 [166,5-280,5]	227 [194-249]	U=775 Z=-0,198 p=0,843
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	122 [104-157]	116 [99-137]	U=215,5 Z=-0,681 p=0,496	116 [88-144]	120 [104-134]	U=776 Z=-0,294 p=0,768
Толщина ЗС ЛЖ в диастолу, мм	11 [10-12,5]	11 [10-12]	U=249 Z=-0,104 p=0,917	11 [10-12]	11 [10-12]	U=716,0 Z=-0,784 p=0,433
Гипертрофия толщины ЗС ЛЖ, %	28,6% 2/7	34,2% 25/73	F=1,0 p>0,05	34,9% 15/43	32,4% 12/37	χ ² =0,053 df=1 p=0,817
КДО ЛЖ, мл	93 [85,5-129,5]	131 [113-145]	U=155,5 Z=-1,703 p=0,089	120 [91,5-138]	136 [123-153]	U=464,0 Z=-3,2 p=0,001*
Увеличение КДО, %	0% 0/7	17,8% 13/73	F=0,6 p=0,59	7% 3/43	27% 10/37	F=0,03 p=0,03*
КСО ЛЖ, мл	35 [22-56]	53 [39-64]	U=173,5 Z=-1,397 p=0,163	48 [31-59]	54 [45-73]	U=546,5 Z=-2,403 p=0,016*
Увеличение КСО, %	28,6% 2/7	45,2% 33/73	F=0,5 p=0,46	39,5% 17/43	48,6% 18/37	χ ² =0,671 df=1 p=0,413
Сохраненная ФВ ЛЖ (>50%)	85,7% 6/7	78,1% 57/73	χ ² =0,321 df=2	86% 37/43	70,3% 28/37	χ ² =4,094 df=2
Умеренно-сниженная ФВ ЛЖ (40-49%)	14,3% 1/7	19,2% 14/73	p=0,852	14% 6/43	24,3% 12/37	p=0,129
Сниженная ФВ ЛЖ (<40%)	0% 0/7	2,7% 2/73		0% 1/43	5,4% 2/37	
Тип диастолической дисфункции ЛЖ	Нормальная	14,3% 1/7	F=0,1 p=0,31	7% 3/43	2,7% 1/37	F=0,6 p=0,62
	Нарушенная	85,8% 6/7		93,1% 40/43	97,4% 36/37	
СДЛА, мм рт.ст.	28 [28-35,5]	40 [31-45]	U=106,5 Z=-2,542 p=0,011	34 [30-39]	42 [36-46]	U=412,5 Z=-3,704 p<0,001*
Повышенный показатель СДЛА, мм рт.ст. (>35 мм рт.ст.)	29% 2/7	56% 42/73	F=0,3 p=0,23	37,2% 16/43	75,7% 28/37	χ ² =11,89 df=1 p=0,001*

Примечание: * — различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Сокращения: ЗС — задняя стенка, КДО — конечный диастолический объём, КДР — конечный диастолический размер, КСО — конечный систолический объём, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, ПЖ — правый желудочек, СДЛА — систолическое давление легочной артерии, ФВ — фракция выброса, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, sST2 — стимулирующий фактор роста ST2.

раметрами предсердий и желудочков: умеренная положительная связь с систолическим давлением в легочной артерии ($r=0,360$, $p=0,001$), слабая положительная — с объемом ЛП ($r=0,229$, $p=0,041$), КДО ЛЖ ($r=0,257$, $p=0,021$), КСО ЛЖ ($r=0,223$, $p=0,047$). Также установлена взаимосвязь между содержанием NT-proBNP с некоторыми структурно-функциональными параметрами ЛЖ: умеренная положительная — с объемом полости ЛЖ (КДО, $r=0,420$, $p<0,001$; КСО, $r=0,331$, $p=0,003$); положительная связь с систолическим давлением в легочной артерии ($r=0,260$, $p=0,020$); отрицательная связь с ФВ ЛЖ ($r=-0,242$, $p=0,031$). Все выявленные взаимосвязи имели заметную тесноту связи по шкале Чеддока. Таким образом, установлено, что концентрация NT-proBNP и sST2 имеет сопоставимый характер и силу корреляционных взаимосвязей с некоторыми структурными и функциональными параметрами сердца.

У пациентов с повышенным содержанием NT-proBNP ≥ 125 пг/мл установлена положительная корреляционная связь средней силы между уровнем данного биомаркера и sST2 ($r=0,36$, $p=0,002$).

Известно, что средняя нормальная концентрация sST2 составляет 18 нг/мл, а показатель >35 нг/мл свидетельствует о повышенном риске развития CCC. Верхняя граница нормы маркера NT-proBNP для пациентов с компенсацией ХСН составляет 125 пг/мл. Данные диагностические значения применяются при ХСН с сохранённой, слегка сниженной и сниженной ФВ. Все пациенты исследуемых групп (основной и двух групп сравнения) были разделены на группы в зависимости от концентрации изучаемых биомаркеров. У пациентов с повышенным содержанием NT-proBNP ≥ 125 пг/мл на третьем визите (контрольный звонок) за 12 мес. наблюдения были зарегистрированы следующие CCC: повторный ИМ — у 1 пациента (1,4%), ОНМК — у 1 (1,4%), госпитализация в связи с ухудшением течения ИБС — у 9 (12,3%) и декомпенсация СН — 8 пациентов (11%).

У лиц с повышенным содержанием sST2 >35 нг/мл на третьем визите за 12 мес. наблюдения зарегистрированы следующие CCC: повторный ИМ — у 1 пациента (2,7%), ОНМК — у 1 (2,7%), госпитализация в связи с ухудшением течения ИБС — у 8 (21,6%) и декомпенсация СН — 7 пациентов (18,9%).

Учитывая тот факт, что в группе с повышенной концентрацией NT-proBNP и sST2 частота перенесенного ИМ в анамнезе была значительно выше, чем в группе с нормальным уровнем изучаемых биомаркеров (NT-proBNP: $\chi^2=15,08$, $df=1$, $p=0,001$; sST2: $\chi^2=14,09$, $df=1$, $p<0,001$), было оценено прогностическое значение данных биомаркеров в развитии неблагоприятных CCC у пациентов с перенесенным в анамнезе ИМ.

Технология прогнозирования неблагоприятных CCC в течение года реализована на базе многослой-

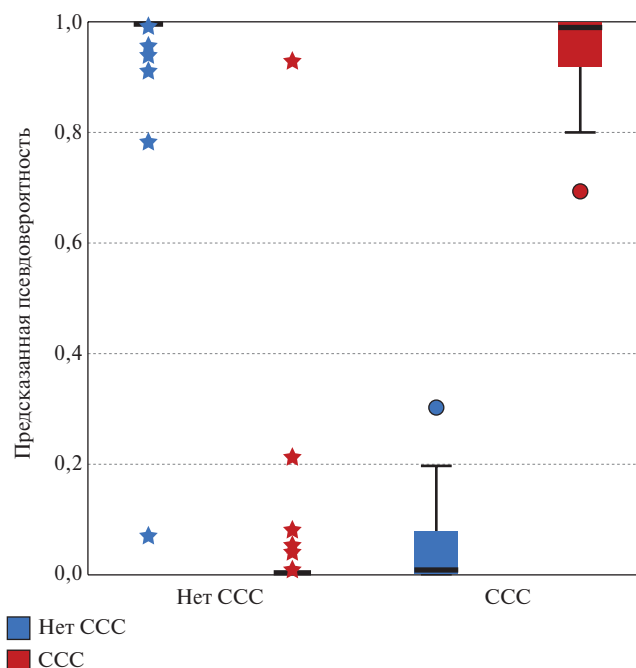


Рис. 1. Оценка предсказанной псевдовероятности развития неблагоприятного CCC в течение года от момента обследования ($p<0,001$).

Сокращение: CCC — сердечно-сосудистое событие.

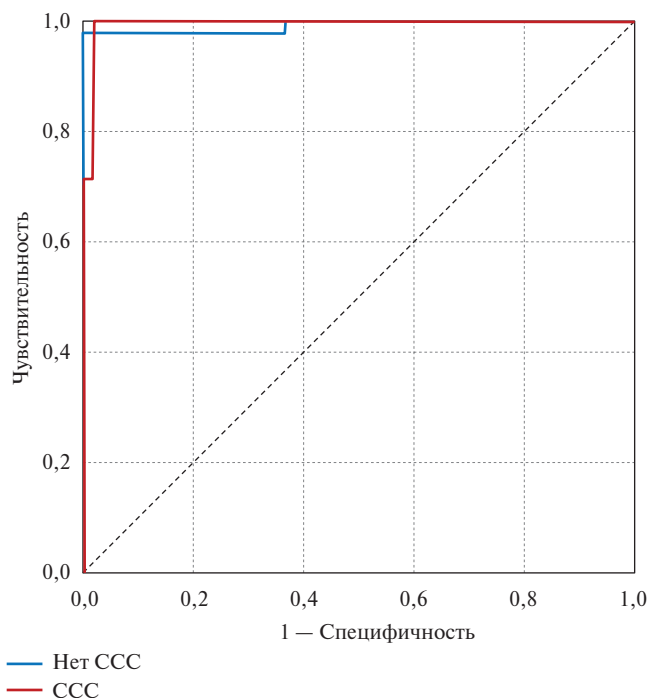


Рис. 2. Оценка информативности нейронной сети, позволяющей прогнозировать развития неблагоприятного CCC в течение года от момента обследования.

Сокращение: CCC — сердечно-сосудистое событие.

ного персептрона, процент неверных предсказаний в процессе которого составил 1,3%. Исходя из значений нормализованной важности исследуемых пока-

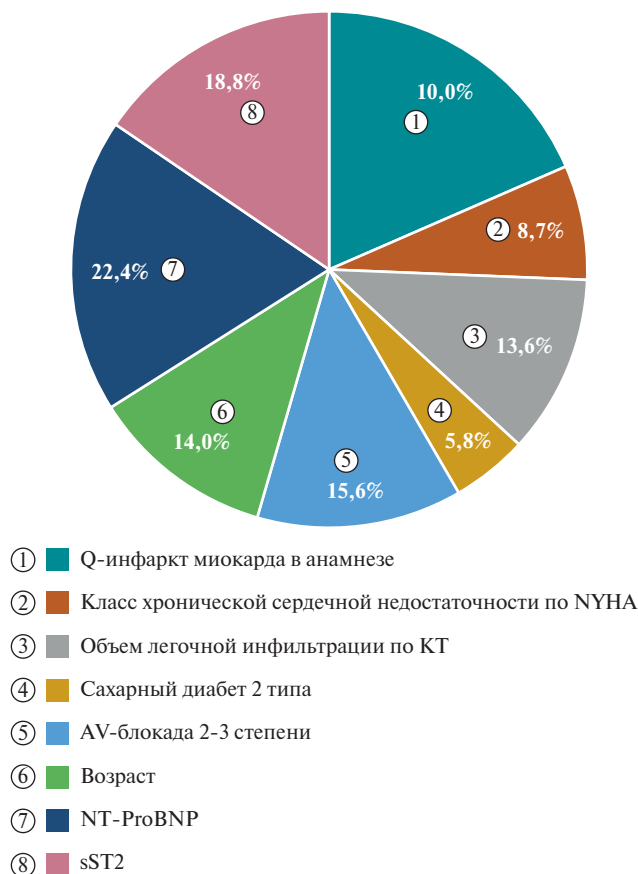


Рис. 3. Структура прогностической модели.

Сокращения: КТ — компьютерная томография, AV — атриовентрикулярный, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, sST2 — стимулирующий фактор роста ST2.

зателей, в структуру обучаемой нейронной сети были включены 17 входных нейронов, нейронная сеть содержала один скрытый слой, состоящий из трёх функциональных и двух выходных нейронов. Исходя из значения предсказанной псевдовероятности полученная нейросеть не испытывает затруднений в прогнозировании развития неблагоприятного CCC в течение года от момента обследования (рис. 1).

Высокая информативность разработанной модели подтверждается результатами ROC-анализа: чувствительность и специфичность равны 0,96 (AUC=0,98 (95% ДИ: 0,96-0,99), $p < 0,001$) (рис. 2).

Обсуждение

Во многих клинических исследованиях прослеживается взаимосвязь между COVID-19 и развитием у пациентов с уже имеющейся СН таких неблагоприятных CCC, как госпитализации и летальные исходы [14]. Пациенты с СН представляют собой когорту пациентов с высоким риском неблагоприятных исходов при COVID-19. По данным исследований, утяжеление симптомов СН у пациентов с COVID-19 связано в т.ч. с респираторной гипоксией и легочной

гипертензией, обусловленной массивной инфильтрацией легочной ткани [15, 16]. В исследовании Alvarez-Garcia J, et al. [17] были продемонстрированы результаты наблюдения пациентов с ХСН после перенесенной COVID-19, где 30-дневная смертность среди больных ХСН составила 40,0%, через 180 дней смертность достигла 48,7%.

Наступление неблагоприятных CCC в нашем исследовании зафиксировано с большей частотой среди пациентов с повышенным содержанием биомаркеров NT-proBNP и sST2. Всего количество неблагоприятных CCC составило 33%. Исходные концентрации sST2, которые превышали пороговое значение 35 нг/мл, были ассоциированы с увеличением частоты неблагоприятных CCC у пациентов с ХСН и перенесенным ИМ. Растворимый компонент sST2 действует как рецептор-ловушка для ИЛ-33, что приводит к гибели кардиомиоцитов, фиброзу и ремоделированию желудочков. По данным многочисленных исследований sST2 не является признанным диагностическим маркером СН, при этом наибольшую ценность имеет определение концентраций sST2 у больных с ХСН для прогнозирования и стратификации риска развития неблагоприятных CCC. Преимущество sST2 как прогностического маркера было подтверждено в метаанализе Aimo A, et al. [18], где было проанализировано 7 исследований, включающих больных с ХСН. В результате было показано, что биомаркер sST2 продемонстрировал высокую прогностическую точность в оценке риска смерти от CCC. В условиях пандемии sST2 был рассмотрен как маркер воспаления и некоторыми авторами был предложен в качестве прогностического биомаркера в развитии неблагоприятных исходов при COVID-19. По результатам нашего исследования sST2 имеет прогностическую ценность у пациентов с постинфарктной СН.

В ходе исследования на базе многослойного персептрона была построена функциональная модель, позволяющая спрогнозировать развитие неблагоприятного CCC. В структуру модели вошли такие показатели, как пол, возраст, ФК ХСН, наличие в анамнезе перенесённого ИМ, а также уровень биомаркеров NT-proBNP и sST2. Также в структуру модели был внесён показатель — объем легочной инфильтрации. С патофизиологической точки зрения включение в структуру нейросети объема поражения легочной ткани у пациентов с коронавирусной инфекцией может быть связано с непосредственным воздействием вируса SARS-CoV-2 на эндотелий, клетки сосудистой стенки и миокарда, что приводит к острому повреждению кардиомиоцитов, а также утяжелению уже имеющихся CCC и декомпенсации СН. Острое миокардиальное повреждение проявляется повышением уровня кардиоспецифических биомаркеров, что является предиктором развития неблагоприятно-

го ССС. Следовательно, объем поражения легочной ткани у пациентов с COVID-19 может играть индикаторную роль. С помощью данной модели возможно прогнозировать развитие таких неблагоприятных ССС, как обострение ИБС, декомпенсация СН, развитие мозгового инсульта и летальный исход. В качестве функции активации выступал гиперболический тангенс, в выходном слое — Softmax, в качестве функции ошибки — перекрестная энтропия. Наибольшей важностью в структуре разработанной модели обладали: уровень NT-proBNP и sST2 в сыворотке крови, возраст пациента, а также объем поражения легких по данным КТ (рис. 3).

Таким образом, тяжесть течения и неблагоприятные исходы у больных ХСН могут быть обусловлены не только структурной патологией сердца в виде постинфарктного кардиосклероза, но и коморбидной патологией, включая перенесенную COVID-19 через механизмы прямого и опосредованного иммунного воздействия вируса SARS-CoV-2 на миокард. Использование новых биомаркеров СН NT-proBNP и sST2 может служить не только диагностическим тестом, но, в большей степени, определять риск неблагоприятных клинических исходов, что по-

зволяет проводить своевременную адекватную терапию этой категории больных.

Заключение

У пациентов с постинфарктной СН и COVID-19 в ходе динамического наблюдения зарегистрированы более выраженные клинические симптомы ХСН и структурно-функциональные нарушения миокарда по сравнению с больными постинфарктным кардиосклерозом без COVID-19 и лицами с ХСН без COVID-19 и постинфарктного кардиосклероза. Современные биомаркеры NT-proBNP и sST2 обладают достаточной прогностической ценностью для определения риска развития неблагоприятных ССС при ХСН, что способствует реализации персонифицированного подхода к пациентам с постинфарктной СН и позволяет своевременно выбирать более эффективную тактику ведения данной категории пациентов, направленную на улучшение прогноза заболевания.

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

Литература/References

1. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, et al. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(8):1342-56. doi:10.1002/ejhf.1858.
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal.* 2021;42(36):3599-726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
3. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139(10):56-528. doi:10.1161/CIR.0000000000000659.
4. Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiia.* 2018;58(6S):8-158. (In Russ.) Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т. и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология.* 2018;58(6S):8-158. doi:10.18087/cardio.2475.
5. Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology.* 2016;(8):7-13. (In Russ.) Фомин И. В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал.* 2016;(8):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
6. 2020 Clinical practice guidelines for chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4083. (In Russ.) Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4083. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4083.
7. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395:1054-62. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
8. Khamitova AF, Dozhdev SS, Zagidullin SZ, et al. Serum biomarkers in heart failure and cardiovascular mortality prediction. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2018;24(1):101-7. (In Russ.) Хамитова А. Ф., Дождев С. С., Загидуллин Ш. З. Значение сывороточных биомаркеров в прогнозировании развития сердечной недостаточности и смертности. *Артериальная гипертензия.* 2018;24(1):101-7. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-1-101-107.
9. Memon AA, Sundquist K, Pirouzi Fard M, et al. Identification of novel diagnostic biomarkers for deep venous thrombosis. *Br.J. Haematol.* 2018;181(3):378-85. doi:10.1111/bjh.15206.
10. Wei ZH, Li YY, Huang SQ, et al. Genetic variants in IL-33/ST2 pathway with the susceptibility to hepatocellular carcinoma in a Chinese population. *Cytokine.* 2019;118:124-9. doi:10.1016/j.cytok.2018.03.036.
11. York MK, Gupta DK, Reynolds CF, et al. B-Type Natriuretic Peptide Levels and Mortality in Patients With and Without Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(19):2079-88. doi:10.1016/j.jacc.2018.02.071.
12. Miftode RS, Petriș AO, Onofrei AV, et al. The novel perspectives opened by ST2 in the pandemic: a review of its role in the diagnosis and prognosis of patients with heart failure and COVID-19. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(2):175. doi:10.3390/diagnostics11020175.
13. Motloch LJ, Jirak P, Gareeva D, et al. Cardiovascular biomarkers for prediction of in-hospital and 1-year post-discharge mortality in patients with COVID-19 pneumonia. *Front. Med (Lausanne).* 2022;9:906665. doi:10.3389/fmed.2022.906665.
14. Yonas E, Alwi I, Pranata R, et al. Effect of heart failure on the outcome of COVID-19: A meta analysis and systematic review. *Am J Emerg Med.* 2021;46:204-11. doi:10.1016/j.ajem.2020.07.009.
15. Huffman MD, Roth GA, Sliwa K, et al. Cardiovascular, respiratory, and related disorders. 3rd ed. Washington: The international bank for reconstruction and development. The World Bank. 2017:173-89. ISBN: 978-1-4648-0519-6.
16. Chistyakova MV, Zaitsev DN, Govorin AV, et al. Morphological and functional changes and cardiac arrhythmias in patients with mild and moderate course of coronavirus infection (COVID-19). *ENI Transbaikalian Medical Bulletin.* 2021;(2):76-84. (In Russ.) Чистякова М. В., Зайцев Д. Н., Говорин А. В. и др. Морфо-функциональные изменения и нарушения ритма сердца у пациентов с легким и среднетяжелым течением коронавирусной инфекции (COVID-19). *ЭНИ Забайкальский медицинский вестник.* 2021;(2):76-84. doi:10.52485/19986173_2021_2_76.
17. Alvarez-Garcia J, Lee S, Gupta A, et al. Prognostic impact of prior heart failure in patients hospitalized with COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(20):2334-48. doi:10.1016/j.jacc.2020.09.549.
18. Aimo A, Vergaro G, Passino C, et al. Prognostic value of soluble suppression of tumorigenicity-2 in chronic heart failure. *JACC Heart Failure.* 2017;5(4):280-6. doi:10.1016/j.jchf.2016.09.010.