



№ 1
2023

Праці Наукового товариства ім. Шевченка. Медичні науки 2023, 1(71) . <https://doi.org/10.25040/ntsh>

www.mspsss.org.ua

DOI: 10.25040/ntsh2023.01.12

Адреса для листування: вул.

Пекарська 69, Львівський

національний медичний

університет ім. Данила Галицького,

Львів, Україна, 79010

Е-пошта:

emergencyhospital_uoz_lviv@ukr.net

Надійшла до редакції: 23.11.2022

Прийнята до друку: 21.12.2022

Опублікована: 30.06.2023

ORCID ID

Олег Самчук:

<https://orcid.org/0000-0002-8710-1271>

Конфлікт інтересів: автор заявляє, що дослідження проводилося за відсутності будь-яких комерційних чи фінансових відносин, які можна було б витлумачити як потенційний конфлікт інтересів.

Особистий внесок авторів:

Створення концепції, результати дослідження, написання, редагування та затвердження остаточного варіанту: Олег Самчук.

Дозвіл комісії з питань біоетики: дослідження проведено після отримання схвалення Етичної комісії з експериментальних розробок та досліджень Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (№ 10 від 16.12.2019). Дослідження відповідає принципам Гельсінської декларації.

Фінансування: автор не отримав жодної фінансової підтримки свого дослідження.



© Олег Самчук, 2023

Оригінальні дослідження: клінічні науки

Фактори ризику несприятливого прогнозу та прогресування хронічної серцевої недостатності при COVID-19 пневмонії

Олег Самчук

Кафедра терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, Львів, Україна

Вступ. Пацієнти з хронічною серцевою недостатністю є вразливими до коронавірусної хвороби (COVID-19).

Мета. Дослідити фактори ризику несприятливого прогнозу та прогресування серцевої недостатності у госпіталізованих пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та пневмонією COVID-19.

Методи дослідження. На першому етапі наукової роботи проведено ретроспективний аналіз медичних карт 555 госпіталізованих пацієнтів з діагнозом COVID 19. В подальшому дані зібрані від 90 пацієнтів із ХСН та COVID-19 пневмонія за січень-лютий 2021 року у Львівській лікарні швидкої медичної допомоги. Оцінювали параметри: антропометичні, демографічні дані, ускладнення, результати лікування (виписки/смерть), клінічні, лабораторно-інструментальні результати обстеження, зокрема, значення NT-proBNP в динаміці.

Результати. У хворих на COVID-19 ХСН реєструється у 42,9% випадках та асоціюється з нижчими значеннями сатурації крові O₂ (p=0,0474), гемоглобіну (p=0,0090), протромбінового часу (p=0,0196) та індексу (p=0,0196), вищими значеннями глюкози (p=0,0032), креатиніну (p=0,00001) та інтерлейкіну-6 (p=0,0041). Декомпенсація ХСН розвивається на фоні нижчих показників температури тіла (p=0,0047), сатурації кисню (p=0,0076), гемоглобіну (p=0,0026), підвищення креатиніну (p=0,0034), інтерлейкіну-6 (p=0,0300), АсТ (p=0,0035) і тропоніну I (p=0,0061). Інфаркт міокарда (p=0,0014), аритмії (p=0,0011) і гіпертонічний криз (p=0,0096) були важливими клінічними предикторами розвитку декомпенсації СН при пневмонії COVID-19 і її розвиток асоціювався зі збільшенням смертності (OR=5.72; 95% ДІ: 1,84, 17,81; p=0,0026).

Висновки. ХСН – поширена і часто летальна у пацієнтів з COVID-19, особливо при декомпенсованій ХСН. Сприяють декомпенсації ХСН у хворих на COVID-19 низька сатурація кисню, інфаркт міокарда, аритмії, гіпертонічний криз, підвищені маркери кардіоцитолізу, підвищені прозапальні цитокіни та фонові фактори несприятливого серцево-судинного ризику.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, декомпенсована хронічна серцева недостатність, COVID-19 пневмонія, N-кінцевий натрійуретичний пропептид В-типу, прозапальні цитокіни.

Вступ

Серцева недостатність (СН) – захворювання з несприятливим прогнозом, її поява часто свідчить про завершальну фазу основного захворювання [1, 2]. Смертність від СН подібна або навіть вища, ніж смертність від різних видів раку. Сучасні досягнення в лікуванні підвищили якість життя та виживаність хворих із СН [3]. Однак поява пандемії коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19), нової хвороби, яка вразила людство та спричинила значну захворюваність і смертність у всьому світі, зробила пацієнтів із СН особливо вразливими. Повідомляється, що поширеність серцево-судинних захворювань (ССЗ) у пацієнтів з COVID-19 коливається від 4% до 40%, і з'являється все більше доказів того, що їх наявність пов'язана з несприятливими наслідками, такими як госпіталізація у відділення інтенсивної терапії та підвищення смертності [4, 5]. Метою даного дослідження було вивчення факторів ризику несприятливого прогнозу та прогресування СН у госпіталізованих пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) та пневмонією COVID-19.

Матеріали та методи

Проведено ретроспективний аналіз 555 медичних карт стаціонарних пацієнтів, які перебували на лікуванні у Львівській клінічній лікарні швидкої медичної допомоги з листопада 2020 року по лютий 2021 року з діагнозом COVID-19 пневмонія. Усі пацієнти були госпіталізовані відповідно до клінічних критеріїв пацієнтів із підозрою/підтвердженням COVID-19: 1) частотою дихання <10 або >30 або 2) насичення киснем крові $\leq 92\%$ або 3) порушення свідомості (за шкалою AVPU всі, крім А) або декомпенсованою СН, що відповідають середньотяжкому або тяжкому перебігу COVID-19. Критерієм включення хворих у ретроспективний аналіз був діагноз пневмонії, верифікований на основі лабораторно-інструментальних методів дослідження; виявлення геному вірусу SARS-CoV-2 у мазках із носоглотки та ротоглотки методом полімеразної ланцюгової реакції та/або виявлення антитіл IgM до коронавірусу SARS-CoV-1 і рівня підозри на інфекцію COVID-19 згідно з за шкалою CO-RADS, що відповідає 5 балам; обтяжений епідеміологічний анамнез. Метою цього етапу дослідження було визначення поширеності ХСН, смертності та ключових факторів несприятливого прогнозу серед госпіталізованих пацієнтів із ХСН та COVID-19 пневмонією. Враховуючи недоліки ретроспективного аналізу (недостатню кількість проведених ехокардіографій, відсутність лабораторної оцінки натрійуретичних пептидів) оцінити поширеність декомпенсованої ХСН серед пацієнтів із коронавірусною хворобою на основі наявної медичної документації було складно.

Саме тому був запланований наступний фрагмент роботи – одноцентрове проспективне контрольоване дослідження, яке мало на меті вивчити поширеність декомпенсованої ХСН серед госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 пневмонією та виявити фактори ризику декомпенсації, а також смертність пацієнтів із декомпенсованою ХСН на фоні пневмонії. Дані зібрано від 90 пацієнтів із ХСН в анамнезі, які надійшли до Львівської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги протягом січня-лютого 2021 року з діагнозом COVID-19 пневмонія. Діагноз COVID-19 пневмонія був верифікований за вищезазначеними критеріями. Діагноз ХСН встановлений на підставі «Рекомендацій ESC з діагностики та лікування гострої та хронічної серцевої недостатності 2016 року [6]. Діагностика прогресування ХСН ґрунтувалася на збільшенні значення N-кінцевого натрійуретичного пропептиду В-типу (NT-proBNP) на 100% і більше від його початкової концентрації, визначеної під час госпіталізації [7], та рекомендованої межі значення натрійуретичного пептиду для діагностики гострої серцевої недостатності Асоціації серцевої недостатності Європейського товариства кардіологів.

Усі пацієнти віком від 18 років підписали інформовану згоду на участь у дослідженні. У дослідження не включали пацієнтів: без підтвердженого діагнозу пневмонії, з підозрою на інфікування COVID-19 за шкалою CO-RADS 1-4 бали, особи з іншими етіологічними варіантами пневмонії (бактеріальною, гіпостатичною), туберкульозом легень, важким супутнім цукровий діабет, пацієнти з імуносупресивними станами, тяжкою хронічною патологією дихальної системи, термінальною нирковою недостатністю, нещодавно перенесеним гострим коронарним синдромом, аортокоронарним шунтуванням, нещодавною (протягом одного місяця) госпіталізацією з приводу ХСН, а також пацієнтами з шоком або сепсисом.

Оцінювали такі параметри: вік, стать пацієнтів, наявність ускладнень та результати лікування (виписки/смерть). Вивчали скарги, історію хвороби, результати фізикального обстеження, додаткових лабораторних та інструментальних методів обстеження.

Під час госпіталізації аналізували демографічні, клініко-анамнестичні дані, через 1-3 дні проводили лабораторно-інструментальне обстеження.

Ехокардіографія була обов'язковою в проспективному дослідженні. Були записані двовимірні ехокардіографічні зображення 1) нижньої порожнистої вени під час вдиху та видиху, з позиції субкостального датчика; 2) вихідний тракт лівого шлуночка з парастернального положення по довгій осі. Безперервні та імпульсно-хвильові спектральні доплерівські зображення трикуспідальної регургітації, легеневої регургітації, мітральної регургітації та сигнали трансаортального систолічного кровотоку були отримані з кількох положень датчика. Зображення нижньої порожнистої вени були отримані з підреберної позиції датчика. Середній тиск у правому передсерді (RAP) оцінювали за діаметром нижньої порожнистої вени та ступенем її респірофазних змін. Систолічний тиск у легеневій артерії (PASP) розраховували як суму розрахункового RAP і градієнта між максимальним систолічним тиском у правому шлуночку та розрахунковим RAP. Цей градієнт був оцінений шляхом застосування модифікованого рівняння Бернуллі до пікової швидкості сигналу безперервної доплерівської трикуспідальної регургітації (VTR Max): $PASP = RAP + 4VTR\ Max^2$. Розраховували діастолічний тиск у легеневій артерії (PADP) як суму оціненого RAP і градієнта між кінцевим діастолічним тиском у легеневій артерії та кінцевим діастолічним тиском правого шлуночка, який дорівнює RAP у цей час серцевого циклу. Цей градієнт оцінювали на основі кінцевої діастолічної швидкості безперервно-хвильового доплерівського сигналу легеневої регургітації (кінцевий діастолічний VPR2): $PADP = RAP + 4VPR\ кінцевий\ діастолічний^2$. Середній тиск у легеневій артерії (PAMP) розраховували шляхом додавання однієї третини пульсового тиску в легеневій артерії до оціненого PADP: $PAMP = PADP + 1/3(PASP - PADP)$. Тиск у лівому передсерді (LAP) під час відкриття аортального клапана, оцінку середнього LAP, розраховували як різницю між діастолічним тиском в аорті (AoDP) і градієнтом тиску між лівим шлуночком і лівим передсердям під час відкриття аортального клапана відкриття. Цей градієнт тиску визначався за піковою швидкістю сигналу безперервної доплерівської мітральної регургітації під час відкриття аортального клапана (VMR-AVO2): $LAP = AoDP - 4VMR-AVO$. Транспульмональний градієнт (TPG) розраховували як PAMP мінус LAP. Опір легених судин (PVR) розраховували як TPG, поділений на серцевий викид. Індекс PVR (PVRI) розраховували як TPG, поділений на серцевий індекс.

Після підписаної інформованої згоди рівні NT-proBNP вимірювали в зразках крові під час госпіталізації та повторно на 5-7 день або в міру погіршення симптомів. NT-proBNP вимірювали методом імунофлюоресценції в біохімічній лабораторії Львівської лікарні швидкої медичної допомоги.

Дослідження проведено після отримання схвалення Етичної комісії з експериментальних розробок та досліджень Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (№ 10 від 16.12.2019). Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженні. Дослідження відповідає принципам Гельсінської декларації.

Статистичний аналіз

Категоріальні змінні відображали як частоти та відсотки, а безперервні змінні – як середнє $\pm$ стандартне відхилення (SD) або медіана та інтерквартильний діапазон (IQR) відповідно. Середні для безперервних змінних порівнювали за допомогою незалежних групових t-тестів, коли дані були нормально розподілені; в іншому випадку проводили тест Манна-Уїтні. Нормальність розподілів оцінювали за допомогою критерію Шапіро-Вілکا. Пропорції категоріальних змінних порівнювали за допомогою тесту хі-квадрат або точного критерію Фішера, залежно від обставин. Для розрахунку площі під кривою (AUC) для оцінки діагностичної цінності маркера серцевої недостатності була проведена крива робочої характеристики приймача (ROC). Кореляційний аналіз між змінними, безперервні змінні, які мали нормальний розподіл, аналізували за допомогою кореляції Пірсона, а змінні, які не мали нормального розподілу, аналізували за допомогою кореляції Спірмена. Здійснено побудову багатовимірної умовної логістичної регресійної моделі з використанням значущих змінних в одновимірному аналізі. Усі дані були проаналізовані за допомогою Statistica 6.0. Вважалося, що двостороннє значення $P < 0,05$ вказує на відмінності статистичної значущості в усіх аналізах.

Результати

За результатами ретроспективного аналізу відсоток пацієнтів, які перебували на лікуванні в КНП «Львівська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги» з поєднанням COVID-19 пневмонії та ХСН за період з вересня по листопад 2020 року становив 42, 9% випадків (група СН, $n = 238$). Ключові характеристики пацієнтів наведені в Таблиці 1.

Таблиця 1

Ключові характеристики, життєво важливі показники, лабораторні дані та клінічні результати у хворих на COVID-19 з або без попередньої історії хронічної серцевої недостатності

Параметри	XCH+ COVID-19		COVID-19		P
	Mean ± SD / IQR; Q3–Q1	N	Mean ± SD / IQR; Q3–Q1	n	
Демографічні дані:					
Вік, роки, IQR; Q3–Q1	72.0 (66.0; 79.0)	238	60.0 (49.068,0)	317	0.0000
Чоловіча стать, n (%)	121 (50.84%)	238	163 (51.42%)	317	0.8924
Серцево-судинні захворювання в анамнезі:					
Ішемічна хвороба серця, n (%)	172 (72.29%)	238	37 (11.67%)	317	0.0000
Інфаркт міокарда в минулому, n (%)	55 (23.11%)	238	5 (1.53%)	317	0,0000
Артеріальна гіпертензія, n (%)	205 (86.14%)	238	165 (52.05%)	317	0.0000
Фібриляція передсердь, n (%)	45 (18.9%)	238	0 (0%)	317	0.0000
Екстрасистолія, n (%)	41 (17.23%)	238	23 (7.26)	317	0.0003
Блокада ніжки пучка Гісса, n (%)	10 (4.2%)	238	0 (0%)	317	0.0002
Цукровий діабет, n (%)	69 (28.99%)	238	55 (17.35%)	317	0.0011
Смерть, n (%)	57 (23.95%)	238	29 (9.15%)	317	0.0000
Клініко-лабораторні дані					
Задишка, n (%)	237 (99.58%)	238	312 (98.4%)	317	0.1860
Двобічні застійні хрипи, n (%)	173 (72.69%)	238	233 (73.5)	317	0.8329
Периферичні набряки, n(%)	73 (30.67%)	238	14 (4.4%)	317	0.0000
Температура, °C IQR; Q3–Q1	37.5 (37.0; 38.0)	127	3.,0 (37.4; 38.5)	182	0.00001
Індекс маси тіла, kg/m2 IQR; Q3–Q1	27.8 (23.7; 34.0)	77	27.05 (22.7; 34.2)	138	0.6640
Первинна сатурація кисню, %, IQR; Q3–Q1	90.0 (86.0; 93.0)	126	92.0 (89.0; 93.0)	182	0.0474
Систолічний артеріальний тиск, mmHg, IQR; Q3–Q1	140.0 (130.0; 160.0)	124	140.0 (125.0; 150.0)	181	0.0611
Частота серцевих скорочень, b.p.m., IQR; Q3–Q1	88.5 (80.0; 98.0)	128	90.0 (82.0; 96.0)	183	0.9229
Лейкоцити, 10 ⁹ /L, IQR; Q3–Q1	8.25 (6.3; 11.65)	124	7.6 (5.05; 10.9)	176	0.0417
Еритроцити, 10 ¹² /L, mean ± SD IQR; Q3–Q1	4.46±0.86	122	4.69 (4.1; 5.1)	171	0.0544
Гемоглобін, g/dL IQR; Q3–Q1 mean ± SD	134.0 (120.5; 144.5)	100	139.87±19.35	92	0.0090

Тромбоцити, 10 ⁹ /L IQR; Q3–Q1	204.0 (150.5; 277.5)	108	209.0 (173.0; 274.0)	146	0.3089
Протромбіновий час, s., IQR; Q3–Q1	13.0 (12.0; 17.0)	35	11.7 (11.5; 12.5)	32	0.0196
Протромбіновий індекс, % mean $\pm$ SD	92.67 $\pm$ 19.10	79	97.77 $\pm$ 16.58	75	0.0196
Загальний фібриноген, g/L IQR; Q3–Q1	5.5 (4.09; 6.99)	98	5.52 (4.19; 7.47)	145	0.7363
Глюкоза, mmol/l IQR; Q3–Q1	6.3 (5.0;8.7)	170	5.5 (4.5; 7.6)	228	0.0032
Аланінамінотрансфераза, U/L IQR; Q3–Q1	29.0 (20.7; 41.6)	83	30.3 (18.0; 48.7)	83	0.9331
Аспартатамінотрансфераза, U/L IQR; Q3–Q1	31.0 (25.2; 43.5)	83	28.45 (22.4; 39.0)	82	0.1935
Креатинін, μ mol/L, IQR; Q3–Q1	112.0 (93.0; 134.0)	173	97.0 (86.45; 116.0)	236	0.00001
D-димер, ng/mL IQR; Q3–Q1	499.5 (190.0; 1704.0)	49	383.0 (244.7; 897.8)	63	0.5399
C-реактивний протеїн, mg/L IQR; Q3–Q1	63.0 (36.0; 96.0)	46	54.0 (18.0; 96.0)	53	0.3544
Феритин, ng/dL IQR; Q3–Q1 mean $\pm$ SD	454.5 (254.9; 547.85)	32	524.44 $\pm$ 226.90	22	0.4030
Прокальцитонін, ng/mL IQR; Q3–Q1	0.05 (0.02; 0.1)	31	0.05 (0.01;0.2)	33	0.7018
Інтерлейкін-6, pg/mL IQR; Q3–Q1	11.5 (4.2; 41.1)	49	4.2 (1.1; 14.9)	49	0.0041
Тропонін, ng/ml IQR; Q3–Q1	0(0;0,03)	47	0 (0;0)	45	0.1868

Серед популяції хворих на ХСН та COVID-19 переважали пацієнти старшого віку. IQR; Q3–Q1 віку пацієнтів з ХСН складала 72,0(66,0;79,0) років на протипагу 60,0(49,068,0) у пацієнтів без ХСН; $P < 0,0001$.

Розвиток ХСН у них відзначався на фоні артеріальної гіпертензії (86,14%), ішемічної хвороби серця (72,29%), цукрового діабету (28,99%), інфаркту міокарда в анамнезі (23,11%). Фібриляція передсердь була найпоширенішим порушенням ритму, зареєстрованим у 45 пацієнтів із ХСН (18,09%; $p < 0,0001$). Рідше реєстрували передчасні комплекси - у 41 пацієнта (17,23%; $p = 0,0003$), блокади ніжок пучка Гісса у 10 (4,2%; $p = 0,0002$) хворих на ХСН.

Летальність при ХСН внаслідок COVID-19 була приголомшливою. Помирав кожен 4-5 пацієнт на етапі внутрішньо-лікарняного лікування COVID-19 пневмонії. Показник смертності при ХСН та COVID-19 значно перевищував аналогічний показник хворих без ХСН (23,94%, на відміну від 9,15%; $p < 0,00001$); а ризик шансів дорівнював $OR = 3,13$; 95% ДІ: 1,93; 5,08; $p = 0,000004$.

Пацієнти в групі із СН мали більш важкі прояви COVID-19, на що вказували нижчі рівні насичення киснем при госпіталізації (90,0(86,0;93,0) проти 92,0(89,0;93,0)%); $p = 0,0474$.

Розрізнити клінічні ознаки декомпенсації ХСН на COVID-19 пневмонії було складно через типові симптоми задишки та результати фізикального обстеження (вологі хрипи) для обох захворювань. Хоча ехокардіографія є золотим стандартом дисфункції лівого шлуночка, у більшості пацієнтів її не проводили. Крім того, у більшості пацієнтів не було заздалегідь визначеної «сухої концентрації NT-proBNP», як зазначено в рекомендаціях Асоціації серцевої недостатності Європейського товариства кардіологів щодо використання граничних значень

NT для діагностики гострої СН [7]. Тому ми запропонували проводити оцінку декомпенсації СН у госпіталізованих хворих на пневмонію COVID-19 на основі динамічного вимірювання значень NT-proBNP у сироватці крові, зокрема під час госпіталізації, на 5-7 день лікування та/або при симптоми захворювання посилюються, особливо у випадках посилення задишки. Для оцінки точності запропонованого методу отримані в динаміці значення NT-proBNP порівнювали з результатами оцінки СН за допомогою згаданої доплерехокардіографії. Згідно з дизайном, доплерівські ехокардіографічні пороги (співвідношення пікової мітральної низької швидкості в ранній діастолі до пікової низької швидкості в пізній діастолі, співвідношення $E/A \geq 2$, транспульмональний градієнт $TPG \geq 13$ мм рт.ст.; опір легеневих судин $PVR \geq 3,5$ одиниць Вуда; і індекс резистентності легеневих судин $PVRI \geq 6,5$ Вуд $\times$ м2) були встановлені для пацієнтів із декомпенсованою СН [8]. Запропоновані діагностичні пороги базувалися на результатах дослідження James H Stein опублікованого в Journal of the American College of Cardiology з оцінки точності ЕхоКГ даних у співставленні з результатами катетеризації правих відділів серця у пацієнтів із розвинутою СН, потенційних кандидатів на трансплантацію серця. Результати цього дослідження показали, що оцінка гемодинамічних змінних у пацієнтів із пізньою СН за допомогою доплерівської ехоКГ є точною та відтворюваною [8].

Ми додатково контактували з пацієнтами з ХСН та COVID-19, і якщо тривалість їх госпіталізації не перевищувала 7 днів, пропонували провести додатковий аналіз крові на NT-proBNP та ехокардіограму для діагностики у них декомпенсованої СН. Повторний забір крові проводився після підписання інформованої згоди. Таким чином ми залучили 85 пацієнтів. Пацієнтів, які б відмовилися від додаткового аналізу крові, не було. Після цього в дослідження було включено ще 5 пацієнтів.

Таким чином, у проспективний аналіз було включено 90 пацієнтів із ХСН. Для розрахунку площі під кривою (AUC) для оцінки діагностичної цінності NT-proBNP в діагностиці декомпенсованої СН (Рис. 1) було намальовано криву робочих характеристик приймача (ROC).

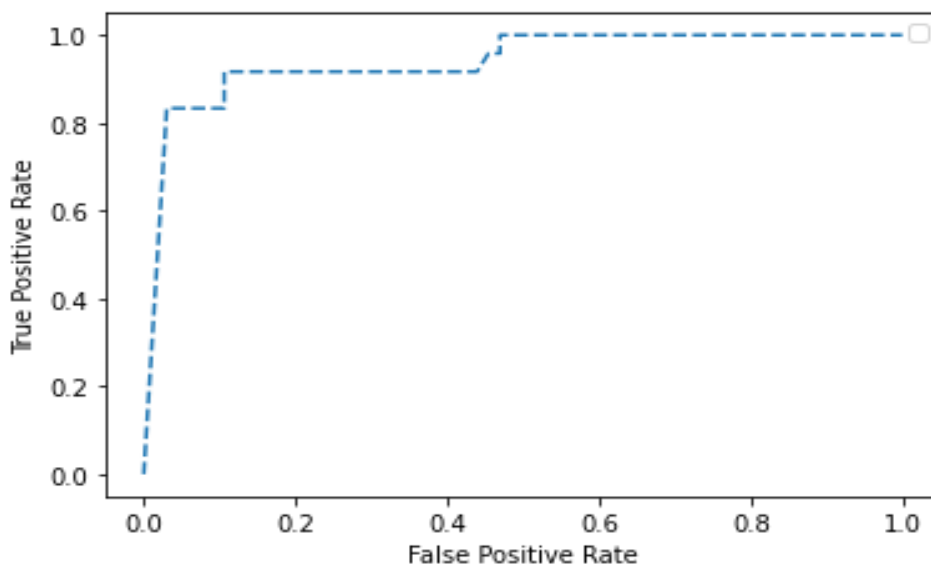


Рисунок 1. ROC-крива оцінки діагностичної цінності NT-proBNP для діагностики декомпенсованої СН. AUC NT-proBNP для діагностики декомпенсованої СН становила 0,94034 з чутливістю 84,00% (95% ДІ 63,92% до 95,46%), специфічністю 98,46% (95% ДІ 91,72% до 99,96%) і точністю 94,44% (87,51% до 98,17). %, що дозволило застосувати цей підхід для отримання подальших результатів

За період дослідження 21 (23,3%) пацієнта з підтвердженою інфекцією COVID-19 відповідали критеріям включення до декомпенсованої ХСН. Середня тривалість госпіталізації та спостереження за хворими становила $16,56 \pm 0,83$ доби. Середній $\pm$ SD вік когорти становив $70,14 \pm 11,24$ років, і 9 (42,86%) були чоловіками. З них 10 (47,62%) мали певний ступінь систолічної дисфункції лівого шлуночка до діагностики COVID-19, решта - СН зі збереженою фракцією викиду з іншими значними ехокардіографічними аномаліями, такими як гіпертрофія лівого шлуночка або захворювання клапанів середнього та важкого ступеня. 4 мали патологічні знахідки, такі як значний стеноз аортального клапана, а 2 – перикардальний випіт. Основні характеристики пацієнтів наведені в Таблиці 2.

Таблиця 2

Базові характеристики, життєво важливі показники, лабораторні дані та клінічні результати у хворих на COVID-19 із розвитком декомпенсації серцевої недостатності (ГСН) та без неї під час госпіталізації

Параметри	Декомпенсована ХСН+ COVID-19		ХСН+ COVID-19		P
	Mean ± SD / IQR; Q3–Q1	N	Mean ± SD / IQR; Q3–Q1	N	
Демографічні дані:					
Вік, роки, mean ± SD	70.14±11.24	21	66.73±7.87	69	0.1205
Чоловіча стать, n (%)	9 (42.86%)	21	28 (40.58%)	69	0.8525
Серцево-судинні захворювання:					
Ішемічна хвороба серця, n (%)	18 (85.7%)	21	49 (71.01%)	69	0.1766
Інфаркт міокарда в минулому, n (%)	5 (23.8%)	21	9 (13.04%)	69	0.2336
Артеріальні гіпертензія, n (%)	16 (76.19%)	21	65 (94.2%)	69	0.0157
Стеноз гирла аорти, n (%)	4 (19.05%)	21	4 (5.8%)	69	0.0618
Інфаркт міокарда, n (%)	3 (14.29%)	21	0 (0%)	69	0.0014
Гіпертонічний криз, n (%)	2 (9.5%)	21	0 (0%)	69	0.0096
Аритмія, (%)	3 (14.29%)	21	0 (0%)	69	0.0014
Цукровий діабет, n (%)	7 (33.3%)	21	28 (40.58%)	69	0.5325
Клініко-лабораторні дані					
Задишка, n (%)	21 (100%)	21	69 (100%)	69	1.0000
Двобічні застійні хрипи, n (%)	21 (100%)	21	59 (85.5%)	69	0.0642
Периферичні набряки, n (%)	6 (28.57%)	21	0 (0%)	69	0.0000
Температура, °C mean ± SD	37.42±0.49	21	37.88±0.68	69	0.0047
Індекс маси тіла, kg/m2 mean ± SD IQR; Q3–Q1	30.88±7.91	20	27.7(23.1;36.5)	69	0.6482
Сатурація киснем, %, IQR; Q3–Q1	87.0 (84.0; 90.0)	21	90.0 (88.0; 92.0)	69	0.0076
Систолічний артеріальний тиск, mmHg, IQR; Q3–Q1	145.0 (130.0; 160.0)	21	145.0 (120.0; 160.0)	69	0.9278
Частота серцевих скорочень, b.p.m., IQR; Q3–Q1	90.0 (90.0; 98.0)	21	88.0 (83.0; 98.0)	69	0.9126
Лейкоцити, 10 ⁹ /L, IQR; Q3–Q1	9.6 (6.5; 11.3)	21	6.7 (4.3; 11.6)	69	0.1725
Еритроцити, 10 ¹² /L, mean ± SD	4.43±1.08	21	4.72±0.63	69	0.1284

Гемоглобін, g/dL mean ± SD	124.05±18.65	21	138.6±18.6	63	0.0026
Тромбоцити, 10 ⁹ /L, mean ± SD IQR; Q3–Q1	224.43±116.12	21	198.0 (166.0; 237.0)	67	0.9727
Протромбіновий індекс, % mean ± SD	89.42±21.25	20	101.17±17.58	61	0.0161
Глюкоза, mmol/l IQR; Q3–Q1	7.5 (5.6; 9.3)	21	6.7 (5.1; 10.36)	67	0.8410
Аланінамінотрансфераза, U/L IQR; Q3–Q1	28.7 (25.1; 36.7)	21	24.9 (14.5; 35.5)	57	0.1283
Аспартатамінотрансфераза, U/L IQR; Q3–Q1	35.0 (27.8; 43.5)	21	26.4 (22.0; 33.4)	57	0.0035
Креатинін, μmol/L, IQR; Q3–Q1	122.0 (110.0; 144.0)	21	105.0 (84.0; 125.0)	67	0.0034
D-димер, ng/mL IQR; Q3–Q1	489.0 (190.9; 1000.0)	19	388.45 (157.3; 1880.65)	44	0.6970
C-реактивний протеїн, mg/L IQR; Q3–Q1	69.56±34.20	21	56.0 (30.0; 96.0)	45	0.4246
Феритин, ng/dL IQR; Q3–Q1 mean ± SD	450.0 (227.6; 527.5)	19	458.24±260.66	29	0.4416
Прокальцитонін, ng/mL IQR; Q3–Q1	0.05 (0.02; 0.095)	21	0.05 (0.01; 0.2)	29	0.9513
Інтерлейкін-6, pg/mL IQR; Q3–Q1	10.0 (4.7; 78.0)	21	6.6 (1.4; 17.4)	69	0.0300
Тропонін, ng/ml IQR; Q3–Q1	0.02(0; 0.07)	21	0 (0; 0)	69	0.0061
Первинне NT-proBNP, pg/mL	474.92±73.11	21	214.30 (154.7; 271.1)	69	0.0067
Повторне NT-proBNP, pg/mL	1583.29±224.70	21	295.0 (201; 400)	69	0.0000
Інструментальні дані:					
Кардіомегалія, n (%)	15 (71.43)	21	14 (20.29%) ¹	69	0.0000
Фракція викиду лівого шлуночка≤40%, n (%)	10 (47.62%)	21	2 (17.39%)	69	0.0048
Гіпертрофія лівого шлуночка, n (%)	16 (76.19%)	21	49 (71.01%)	69	0.6426
Перикардіальний випіт, n (%)	2 (9.5%)	21	0	69	0.0096
Клінічні наслідки, n (%)					
Смерть, n (%)	9 (42.86%)	21	8 (11.59%)	69	0.0027
Легенева тромбоемболія, n (%)	7 (33.3%)	21	11 (15.9%)	69	0.087
Аритмія, n (%)	8 (38.1%)	21	6 (8.7%)	69	0.0011

Найчастішими фоновими захворюваннями, які призвели до розвитку ХСН були: в 85,7% випадках ішемічна хвороба серця, зокрема в 23,3% перенесли в минулому інфаркт міокарда; у 76,19% — гіпертонічна хвороба, ще у 33,3% хворих виявлено цукровий діабет, 4 пацієнтів мали патологічні знахідки, такі як значний стеноз аортального отвору.

Смертність при декомпенсованій ХСН вдвічі перевищувала аналогічну в пацієнтів з компенсованою ХСН та майже в п'ять разів — у хворих без ХСН. Приблизно кожен другий (42,86%) пацієнт з декомпенсованою ХСН помирає (OR=5,72; 95% ДІ: 1,84, 17,81; $p=0,0026$).

Динамічне дослідження рівня NT-proBNP дало змогу виокремити помітні фактори ризику розвитку погіршення серцевої діяльності. Відповідно до записів щоденників медичних карт стаціонарного хворого можливими кардіальними предикторами серцевої декомпенсації у 14,29% випадках стали порушення серцевого ритму, ще у 9,5% пацієнтів — гіпертонічний криз та в такої ж кількості — перикардальний випіт.

До несприятливих чинників погіршення серцевої функції у хворих на пневмонію внаслідок інфікування SARS-CoV-2 належали: низькі показники сатурація крові киснем і гемоглобіну ($p=0,0016$), які в комплексі могли призводити до глибоких порушень тканинного дихання і метаболізму в міокарді.

По-друге, у цих хворих значення IL-6 — медіатора цитокинового шторму, який викликає пошкодження тканин і прогресування COVID-19, достовірно частіше перевищувало аналогічні у пацієнтів із компенсованою СН.

По-третє, у хворих з ознаками декомпенсації ХСН відзначено достовірне зростання ключового міокардального біомаркера — високочутливого тропоніну. Лише в кількох випадках зростання тропоніну асоціювалося з розвитком інфаркту міокарда, в інших ж, ймовірно, могло свідчити про посилення процесів цитолізу в міокарді на тлі запалення спричиненого COVID 19.

По-четверте: у пацієнтів з декомпенсованою ХСН на тлі COVID-19 відзначено частішу появу ТЕЛА ($p=0,0344$) попри зміни коагуляційного потенціалу (зниження рівня ПП у хворих із декомпенсованою ХСН), що розвинулися на тлі попередньої антитромботичної терапії у пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком, тоді як значення D-димерів в обох групах вірогідно не відрізнялися ($p > 0,05$).

Порушення серцевої функції співвідносилось з іншою — ренальною дисфункцією, тобто у цих пацієнтів частіше діагностували поліорганный недостатність.

Виявлено прямі кореляції NT-proBNP з рівнями IL-6 ($r=0,31$, $p=0,003$), тропонінів ($r=0,39$, $p=0,000$), віком ($r=0,46$, $p=0,000$), значеннями креатиніну ($r=0,60$, $p=0,000$) і обернено пропорційні між NT-proBNP і гемоглобіном ($r=0,37$, $p=0,002$).

Обговорення

Це дослідження дало можливість вивчити поширеність і прогностичні наслідки СН у пацієнтів з COVID-19. Поширеність ХСН серед хворих на COVID-пневмонію, які поступили до Львівської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги з діагнозом COVID-пневмонія у вересні-листопаді 2020 року становила 42,9% випадків, а летальність під час перебування в лікарні — 23,95% випадків без статистично значущої статевої різниці ($p=0,0644$).

У нашому ретроспективному дослідженні ми зіткнулися з високою діагностичною невизначеністю в оцінці декомпенсації ХСН на фоні респіраторних розладів внаслідок COVID-19 пневмонії на основі клінічних даних. Найбільш поширеним проявом СН є задишка, скарга, яка не є ні специфічною, ні чутливою для прогнозування наявності загострення СН. Крім того, фізикальні ознаки СН, такі як двосторонні базальні хрипи наприкінці вдиху, були присутні при обох захворюваннях, а підвищення тиску в яремних венах і набряки ніг мають обмежену чутливість. Подібні обмеження були виявлені і в інших дослідженнях, вони також стосувалися електрокардіографії та рентгенографії органів грудної клітки [8].

У плановому проспективному аналізі на основі вивчення динаміки рівня NT-proBNP ми показали, що приблизно у кожного 4-5 пацієнта з ХСН COVID-19 пневмонія сприяла розвитку декомпенсації. Серед факторів, які могли вплинути на погіршення серцевої діяльності, були: зниження насичення крові киснем на фоні розвитку атипової пневмонії та дихальної недостатності, виникнення гострого інфаркту міокарда, аритмії, значно рідше — гіпертонічного кризу. У пацієнтів з декомпенсованою ХСН IQR Q3–Q1 високочутливого тропоніну був достовірно вищим порівняно з показником у пацієнтів з компенсованою СН, що, ймовірно, могло свідчити про посилення процесів міокардіоцитолізу у цих пацієнтів на фоні COVID 19.

Серед інших результатів лабораторного скринінгу виявлено зниження гемоглобіну ($p=0,0016$) та підвищення креатиніну ($p=0,0011$). Обидва ці показники, за результатами кількох метааналізів, належать до визначальних предикторів несприятливого серцево-судинного прогнозу, госпітальної смертності як при систолічній, так і при діастолічній СН, як і зниження температури тіла [9,10,11, 12].

З іншого боку, у хворих із декомпенсованою СН зафіксовано значне підвищення рівня IL-6, основного медіатора цитокінового шторму [13]. На думку більшості вчених, саме цитокіновий шторм є найбільш руйнівним у випадку COVID-19, а не вірус SARS-CoV-2 [14]. Підвищення цього показника у пацієнтів із СН більше ніж на 50% також асоціюється з несприятливим клінічним прогнозом відповідно до результатів розширеного когортного дослідження BIOSTAT-CHF [15].

Реєстрували зміни коагуляційного потенціалу (зниження протромбінового індексу у хворих із декомпенсованою ХСН), що розвинулися на тлі попередньої антитромботичної терапії у пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком. При цьому спостерігався клінічний парадокс – при низьких значеннях протромбінового індексу ТЕЛА частіше ($p=0,0344$) виникала у хворих з декомпенсованою СН, незважаючи на супутню антитромботичну терапію, тоді як значення D-димерів в обох групах достовірно не відрізнялися ($p > 0,05$).

Таким чином, на основі динамічного визначення рівня NT-proBNP нам вдалося підтвердити гіпотезу про те, що коронавірусна хвороба спричинена важким гострим респіраторним синдромом, SARS-CoV-2 часто ускладнює перебіг ХСН і призводить до її декомпенсації та виокремити прогностично-несприятливі фактори ризику погіршення серцевої функції у хворих на ХСН. Смертність пацієнтів із декомпенсованою ХСН була надзвичайно високою – 42,86% ($p=0,0027$) (OR=5,72; 95% ДІ: 1,8). 4, 17,81; $p=0,0026$). На нашу думку, на розвиток смертності вплинула низка прогностично несприятливих клініко-лабораторних факторів серцево-судинного ризику та факторів ризику, пов'язаних з коронавірусною хворобою (розвиток гіперзапальної імунної відповіді, дихальної недостатності та, можливо, безпосередньо вплив вірусу на серцево-судинну систему). Виходячи з цього, вкрай важливими у лікувально-діагностичному підході щодо ХСН та COVID 19 на нашу думку є своєчасне виявлення та вплив на керовані фактори ризику декомпенсації у всіх пацієнтів із ХСН та коронавірусною хворобою, своєчасна діагностика декомпенсації ХСН, яка є обтяжливою в рутинній клінічній практиці. З цих причин визначення NT-proBNP за запропонованою методикою є корисним не лише під час діагностики /госпіталізації, але й під час спостереження за пацієнтом.

У висновках: ХСН є поширеним явищем у пацієнтів із пневмонією COVID-19 і часто летальним, особливо у пацієнтів із декомпенсованою ХСН. Факторами, що сприяють декомпенсації СН у хворих на COVID-19, є: зниження насичення крові киснем під час COVID-19, розвиток інфаркту міокарда, аритмії, гіпертонічний криз. У таких хворих спостерігається підвищення тропоніну I, АСТ, а також маркерів несприятливого серцево-судинного прогнозу – зниження гемоглобіну, підвищення креатиніну та прозапального цитокіну – IL-6. Виявлено прямі кореляції NT-proBNP з рівнями IL-6 ($r=0,31$, $p=0,003$), тропонінів ($r=0,39$, $p=0,000$), віком ($r=0,46$, $p=0,000$), значеннями креатиніну ($r= - 0,60$, $p=0,000$) і обернено пропорційні між NT-proBNP і гемоглобіном ($-r=0,37$, $p=0,002$).

Пацієнтів із COVID-19 із декомпенсованою серцевою недостатністю слід виявляти на ранній стадії та активно лікувати, щоб покращити результати в цій когорті пацієнтів.

Заява наглядової ради: дослідження було виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації та схвалено Етичною комісією з експериментальних розробок та досліджень Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (№ 10 від 16.12.2019).

Заява про інформовану згоду: інформовану згоду отримано від усіх учасників дослідження.

References

1. F.D. Richard Hobbs, Andrea K. Roalfe, Russell C. Davis et al. Prognosis of all-cause heart failure and borderline left ventricular systolic dysfunction: 5 year mortality follow-up of the Echocardiographic Heart of England Screening Study (ECHOES) European Heart Journal (2007) 28, 1128–1134 doi:10.1093/eurheartj/ehm102
2. M Senni, C M Tribouilloy, R J Rodeheffer et al. Congestive heart failure in the community: trends in incidence and survival in a 10-year period Arch Intern Med. 1999 Jan 11;159(1):29-34. doi: 10.1001/archinte.159.1.29.
3. Ferran Pons, Josep Lupón, Agustín Urrutia et al. Mortality and Cause of Death in Patients With Heart Failure: Findings at a Specialist Multidisciplinary Heart Failure Unit Rev Esp Cardiol. 2010;63(3):303-14
4. Juan R. Rey, Juan Caro-Codón, Sandra O. Rosillo et al. Heart failure in COVID-19 patients: prevalence, incidence and prognostic implications Eur J Heart Fail. 2020 Dec; 22(12): 2205–2215.
5. Tarun Dalia, Shubham Lahan, Sagar Ranka et al. Impact of congestive heart failure and role of cardiac biomarkers in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis Indian Heart J. 2021 Jan-Feb; 73(1): 91–98
6. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the European Heart Journal (2016) 37, 2129–2200 doi:10.1093/eurheartj/ehw128
7. Christian Mueller, Kenneth McDonald, Rudolf A. de Boer et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations European Journal of Heart Failure (2019) 21, 715–731
8. James H Stein, Alex Neumann, Lynn M Preston, Maria Rosa Costanzo et al. Echocardiography for Hemodynamic Assessment of Patients With Advanced Heart Failure and Potential Heart Transplant Recipients Journal of the American College of Cardiology Volume 30, Issue 7, December 1997, Pages 1765-1772
9. Dimitri Karpaliotis, Ajay J. Kirtane, Christopher P. Ruisi, Tamar Polonsky et al. Diagnostic and Prognostic Utility of Brain Natriuretic Peptide in Subjects Admitted to the ICU With Hypoxic Respiratory Failure Due to Noncardiogenic and Cardiogenic Pulmonary Edema Chest. 2007 Apr; 131(4): 964–971.
10. Grace L Smith, Judith Lichtman, Michael Bracken, Michael Shlipak et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis J Am Coll Cardiol 2006 May 16;47(10):1987-96. doi: 10.1016/j.jacc.2005.11.084. Epub 2006 Apr 24.
11. Ravish Shah Anemia associated with chronic heart failure: current concepts Clin Interv Aging. 2013; 8: 111–122.
12. Amany Ahmed, MD Ibrahim Aboshady, MD Shahzeb M. Munir et al. Decreasing Body Temperature Predicts Early Rehospitalization in Congestive Heart Failure MD CLINICAL INVESTIGATION | VOLUME 14, ISSUE 6, P489-496, AUGUST 01, 2008 Published: May 21, 2008 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2008.02.008>
13. Ahmed A. Payvar S. Aboshady I. et al. Low body temperature at hospital discharge is a marker of poor prognosis in patients with congestive heart failure. J Am Coll Cardiol. 2006; 47: 88A
14. Eric A Coomes, Hourmazd Hagbayan Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis Rev Med Virol 2020 Nov;30(6):1-9. doi: 10.1002/rmv.2141. Epub 2020 Aug 26.
15. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine storm. N Engl J Med. (2020) 383:2255–73. doi: 10.1056/NEJMra2026131
16. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang H-H, Beckmann ND, Nirenberg S, Wang B, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. Nat Med. (2020) 26:1636–43. doi: 10.1038/s41591-020-1051-9
17. Leonardo Italy Daniela Tomasoni, Stefano Bizenha et al. COVID-19 and Heart Failure: From Epidemiology During the Pandemic to Myocardial Injury, Myocarditis, and Heart Failure Sequelae Front. Cardiovascular Med., August 10, 2021. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.713560>
18. George Markousis-Mavrogenis, Jasper Tromp, Wouter Ouwerkerk Clinical significance of interleukin-6 in heart failure: results of the BIOSTAT-CHF study Eur J Heart Fail 2019 Aug;21(8):965-973