

<https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.12.002>

Оригинальная статья / Original article

# Прогностическое значение маркеров кардиальной дисфункции у коморбидных больных с хронической сердечной недостаточностью

Е. В. Коваленко, <https://orcid.org/0000-0001-9202-3522>, [elkovalenko76@mail.ru](mailto:elkovalenko76@mail.ru)

Л. И. Маркова, <https://orcid.org/0000-0002-3396-9235>, [Lmarkova@mail.ru](mailto:Lmarkova@mail.ru)

О. Л. Белая, <https://orcid.org/0000-0002-5256-3580>, [olgabelaya64@gmail.com](mailto:olgabelaya64@gmail.com)

В. Н. Оранжевая, <https://orcid.org/0009-0009-5591-0742>, [wn0908@mail.ru](mailto:wn0908@mail.ru)

Научно-образовательный институт «Высшая школа клинической медицины имени Н. А. Семашко» Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Минздрава России; 111398, Россия, Москва, ул. Кусковская, 1А

## Резюме

**Введение.** Результаты многочисленных исследований продемонстрировали тесную взаимосвязь между смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний и уровнем сердечных биомаркеров. Однако значительное число этих исследований было посвящено оценке прогнозирования сердечно-сосудистых событий в острый период COVID-19. Поэтому актуальным является поиск маркеров прогнозирования неблагоприятного течения хронической сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек, перенесших COVID-19.

**Цель работы.** Прогнозирование неблагоприятного течения хронической сердечной недостаточности у коморбидных больных, перенесших COVID-19.

**Материалы и методы.** В исследование включен 181 пациент с верифицированной сердечно-сосудистой патологией и хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса 1-3 функционального класса по NYHA, страдающий сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек. Участники исследования были распределены на две группы: в первую вошли 135 пациентов, которые не ранее 3-6 месяцев назад перенесли COVID-19, во второй (n = 46) COVID-19 в анамнезе ни у кого не было. Длительность исследования составила 18 месяцев. Определяли качество жизни с помощью Канзасского и Миннесотского опросников, показатели гемодинамики по результатам эхокардиографии, скорость клубочковой фильтрации, биомаркеры кардиальной дисфункции NT-proBNP и sST2.

**Результаты.** Результаты исследования подтвердили сниженный клинико-функциональный статус пациентов, переболевших COVID-19, по итогам теста с шестиминутной ходьбой ( $p = 0,0004$ ) и суммарному баллу Шкалы оценки клинического состояния ( $p < 0,001$ ). Низкие показатели физического компонента здоровья отразились на суммарной оценке качества жизни больных, перенесших COVID-19, по результатам опросников KCCQ (55,81 балла против 62,86 балла в группе сравнения,  $p < 0,001$ ) и MLHFQ (43,0 балла против 38,0 балла в группе сравнения,  $p = 0,002$ ). В первой группе выявлены более значимые неблагоприятные изменения показателей ремоделирования левых отделов сердца и гемодинамические нарушения, которые соответствовали достоверно большим концентрациям маркеров миокардиальной дисфункции. С помощью многофакторного логистического регрессионного анализа была построена базовая статистическая модель 1 для прогнозирования вероятности декомпенсации сердечной недостаточности и сердечно-сосудистой смерти у больных с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса, сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек, перенесших COVID-19. Согласно полученным результатам, наиболее значимыми параметрами для оценки вероятности развития комбинированной конечной точки модели 1 стали количество баллов по ШОКС, ударный объем, индекс массы миокарда левого желудочка, E/e', концентрация NT-proBNP. Данная модель, чувствительность и специфичность которой составили 85,6%, 79,2% соответственно, обладала достаточно высоким прогностическим потенциалом (AUC – 0,856; 95% ДИ 0,717-0,994;  $p < 0,001$ ). Включение sST2 в состав исходной модели привело к увеличению площади под ROC-кривой (AUC = 0,91; 95% ДИ 0,812 – 0,992;  $p < 0,001$ ). Таким образом, по сравнению с базовой моделью, включающей концентрацию NT-proBNP, добавление sST2 увеличивает прогностическую силу модели в отношении риска развития комбинированной конечной точки у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса, сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек, переболевших COVID-19. Результаты расчетов подтверждают высокое

качество модели с чувствительностью 93,3%, специфичностью 78,9% и точностью 86,1%. У коморбидных пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесших COVID-19, отмечаются более тяжелые клинические проявления, структурно-функциональные нарушения сердца и почек, более высокие концентрации биомаркеров сердечной дисфункции NT-proBNP и sST2. Растворимый ST2 превосходит NT-proBNP по прогностическим свойствам и является приоритетным для оценки риска декомпенсации сердечной недостаточности и смертности у пациентов с коморбидной патологией, перенесших COVID-19.

**Ключевые слова:** коморбидный пациент, миокардиальные биомаркеры, хроническая сердечная недостаточность, COVID-19, кардиоренальная дисфункция.

**Для цитирования:** Коваленко Е. В., Маркова Л. И., Белая О. Л., Оранжерева В. Н. Прогностическое значение маркеров кардиальной дисфункции у коморбидных больных с хронической сердечной недостаточностью. *Лечащий Врач.* 2023; 12 (26): 15-24. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.12.002>

**Конфликт интересов.** Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## Prognostic significance of cardiac dysfunction markers in comorbid patients with chronic heart failure

Elena V. Kovalenko, <https://orcid.org/0000-0001-9202-3522>, [elkovalenko76@mail.ru](mailto:elkovalenko76@mail.ru)

Lyudmila I. Markova, <https://orcid.org/0000-0002-3396-9235>, [Lmarkova@mail.ru](mailto:Lmarkova@mail.ru)

Olga L. Belaya, <https://orcid.org/0000-0002-5256-3580>, [olgabelaya64@gmail.com](mailto:olgabelaya64@gmail.com)

Viktoriiia N. Oranzhereeva, <https://orcid.org/0009-0009-5591-0742>, [wn0908@mail.ru](mailto:wn0908@mail.ru)

Scientific and Educational Institute "Higher School of Clinical Medicine named after N. A. Semashko" of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education A. I. Evdokimov Moscow State Medical and Dental University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1A Kuskovskaya str., Moscow, 111398, Russia

### Abstract

**Background.** The results of numerous studies have demonstrated a strong relationship between cardiovascular mortality and cardiac biomarker levels. However, a significant number of these studies were devoted to assessing the prediction of cardiovascular events during the acute period of COVID-19. Therefore, the search for markers for predicting the unfavorable course of chronic heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus (SD2) and CKD who have undergone COVID-19 is relevant.

**Objective.** Purpose of the study was to prediction of the unfavorable course of chronic heart failure in comorbid patients who have undergone COVID-19.

**Materials and methods.** The study included 181 patients with verified cardiovascular pathology and chronic heart failure with preserved ejection fraction of NYHA functional class 1-3, suffering from type 2 DM and CKD, which were divided into two groups: group 1 included 135 patients who had suffered COVID-19 not earlier than 3-6 months ago, in group 2 (n = 46) COVID there was no history of-19. The duration of the study was 18 months. Quality of life was determined using the Kansas and Minnesota Questionnaire, ECHOCG hemodynamics, glomerular filtration rate, cardiac dysfunction biomarkers NT-proBNP and sST2.

**Results.** The results of the study showed that the reduced clinical and functional status of patients who had recovered from COVID-19 was confirmed by the results of TSC ( $p = 0.0004$ ) and the total SJC score ( $p < 0.001$ ). Low indicators of the physical component of health affected the summary assessment of quality of life in patients undergoing COVID-19 according to the results of the KCCQ questionnaires (55.81 points versus 62.86 points in the comparison group,  $p < 0.001$ ) and MLHFQ (43.0 points versus 38.0 points in the comparison group,  $p = 0.002$ ). In the first group, more significant adverse changes in the indicators of remodeling of the left heart and hemodynamic disorders were identified, which corresponded to significantly higher concentrations of markers of myocardial dysfunction. Using multivariate logistic regression analysis, a basic statistical model I was built to predict the probability of HF decompensation and cardiovascular death (CVD) in patients with chronic heart failure, diabetes mellitus type II and chronic kidney disease who underwent COVID-19. According to the obtained results, the most significant parameters for assessing the probability of CCT of Model I were the number of points on the clinical assessment scale, stroke volume, left ventricular mass index, NT-proBNP concentration. This model, sensitivity and specificity of which was 85.6%, 79.2% respectively, had a fairly high prognostic potential (AUC – 0.856; 95% CI: 0.717-0.994;  $p < 0.001$ ). The inclusion of sST2 in the original model resulted in an increase in the area under the ROC curve (AUC – 0.91; 95% CI: 0,812-0,992;  $p < 0,001$ ). Thus compared to the baseline model including NT-proBNP concentration, the addition of sST2 increases the predictive power of the model with respect to the risk of CCT in patients with CHFsef with diabetes mellitus and chronic kidney disease who have had COVID-19. The results of the calculations confirm the high quality of the model with a sensitivity of 93.3%, specificity of 78.9% and accuracy of 86.1%. Comorbid patients with chronic heart failure who underwent COVID-19 have more severe clinical manifestations, structural and functional disorders of the heart and kidneys, higher concentrations of biomarkers of cardiac dysfunction NT-proBNP and sST2. Soluble ST2 outperforms NT-proBNP in predictive properties and is a priority for assessing the risk of heart failure decompensation and mortality in patients with comorbid pathology who underwent COVID-19.

**Keywords:** Comorbid patients, myocardial biomarkers, chronic heart failure, COVID-19, cardiorenal dysfunction.

**For citation:** Kovalenko E. V., Markova L. I., Belaya O. L., Oranzhereeva V. N. Prognostic significance of cardiac dysfunction markers in comorbid patients with chronic heart failure. *Lechaschi Vrach.* 2023; 12 (26): 15-24. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.12.002>

**Conflict of interests.** Not declared.

**Р**езультаты многочисленных эпидемиологических исследований доказали, что между нарушением функции почек и сердечно-сосудистыми заболеваниями существуют тесные взаимосвязи. Наличие хронической болезни почек (ХБП) и сахарного диабета (СД) увеличивает риск смерти и госпитализаций у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [1]. Независимо от очередности поражения, дисфункция одного органа негативно влияет на работу другого [2]. При этом снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ухудшает прогноз как при ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ХСНнФВ), так и при ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ХСНсФВ) [3].

Новая коронавирусная инфекция (НКИ) COVID-19 стала серьезным бременем для коморбидных пациентов и тяжело отразилась на прогнозе и течении соответствующей патологии у больных с ХСН, СД и ХБП [4]. Пациенты с СД 2 типа, инфицированные COVID-19, чаще госпитализировались в отделения интенсивной терапии и имели повышенный риск смерти по сравнению с больными без СД [5]. А ХБП, предшествующая COVID-19, увеличивала риск смерти [6]. В связи с этим возникает необходимость поиска оптимального биомаркера для оценки прогноза у пациентов с сочетанной патологией не только в острый период инфекционного процесса, но и после перенесенного COVID-19.

На сегодняшний день определение уровня N-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида типа В (NT-proBNP) является рутинным лабораторным тестом для диагностики ХСН и оценки эффективности проводимой терапии у больных с уже установленной сердечной недостаточностью (СН) [7]. Неактивный NT-proBNP образуется путем расщепления молекулы pro-BNP, который секретируется кардиомиоцитами желудочков и предсердий в ответ на растяжение их стенки [8]. Высокую чувствительность и специфичность продемонстрировал NT-proBNP в прогнозировании риска госпитальной смерти и потребности в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) у пациентов с острым COVID-19 [9].

Результаты исследований показали тесную взаимосвязь между смертностью и высокими уровнями сердечных маркеров на момент постановки диагноза у пациентов с ХСН, СД, ХБП, ишемической болезнью сердца (ИБС) [10–12]. Однако ряд факторов, таких как возраст, пол, индекс массы тела, функция почек, могут оказывать влияние на концентрацию NT-proBNP [13]. Поэтому использование дополнительных биомаркеров в стратификации риска коморбидных больных позволит расширить возможности прогнозирования неблагоприятных событий. При кардиоренальных нарушениях активно изучаются биомаркеры, которые отражают изменения коллагенообразования во внеклеточном матриксе сердца и почек. Одним из подобных показателей, отражающих фиброз и ремоделирование, является растворимый ингибитор онкогенности sST2 [14].

Установлено, что ST2 имеет две основные изоформы: трансмембранную, или клеточную (ST2L), и растворимую, или циркулирующую (sST2) [15, 16]. При биомеханическом стрессе или повреждении клетка вырабатывает определенный цитокин – интерлейкин-33 (ИЛ-33), рецептором для которого служит ST2L. Взаимодействие ИЛ-33 и ST2L проявляется кардиопротективным действием с уменьшением фиброза миокарда, гипертрофии кардиомиоцитов, процессов апоптоза. Растворимая же форма sST2, связываясь с ИЛ-33, препятствует его дальнейшему соединению с ST2L и ингибирует возможные положительные эффекты [17]. Поэтому повышение уровня sST2 в сыворотке крови имеет негативное прогностическое значение. В рекомендациях по ХСН отсутствует sST2 в качестве диагностического маркера, но он может быть использован при стратификации риска у пациентов с СН и коморбидной патологией [18]. Маркер показал высокую предсказательную ценность в отношении риска смерти при острой декомпенсации СН у больных с различными фенотипами ХСН как с ХБП, так и без нее [19–21].

Несмотря на имеющуюся доказательную базу использования кардиальных маркеров у больных ХСН, СД и ХБП, значительная доля научных исследований была посвящена оценке прогнозирования до пандемии и в период

острого течения COVID-19. В представленном исследовании была оценена возможность применения NT-proBNP, sST2 в долгосрочной стратификации риска больных с кардиоренальной патологией после перенесенной НКИ COVID-19.

Целью данного исследования было прогнозирование неблагоприятного течения ХСНсФВ у больных с СД 2 типа и ХБП, перенесших COVID-19, на фоне динамики маркеров миокардиальной дисфункции.

#### Материал и методы исследования

В исследование включен 181 пациент с ХСНсФВ I–III функционального класса (ФК) согласно критериям Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) с СД 2 типа и ХБП, из которых 51,93% были мужчинами. Медиана (Ме) возраста всех участников составила 70 лет (61; 74). ХСНсФВ устанавливалась в соответствии с современными рекомендациями [7]. Ме фракции выброса левого желудочка пациентов была равной 55,0% (52; 58). Подписавшие информированное согласие участники распределялись в две группы наблюдения. В первую вошли 135 пациентов, которые не ранее 3–6 месяцев назад перенесли COVID-19, а у пациентов второй группы (n = 46) COVID-19 в анамнезе не было. Все участники страдали артериальной гипертензией (АГ) 1–2 степени, и у большинства (74,4%) в анамнезе была ИБС.

Критериями исключения считались: ХСН IV ФК, гемодинамически значимые пороки сердца (выше умеренной степени), АГ 3-й степени, выраженное нарушение функции почек с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (pСКФ) < 25 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> по формуле СКД-ЕРІ 2012 года, уровень гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) выше 12%. Длительность исследования составила 18 месяцев. Комбинированная конечная точка (ККТ) включала случаи смерти больных по сердечно-сосудистой причине, госпитализацию в связи с декомпенсацией ХСН или амбулаторное обращение в медицинское учреждение в связи с ухудшением симптомов СН.

В процессе проспективного наблюдения проводили комплексное клинико-лабораторное обследование и оценивали ФК ХСН по NYHA, шкалу клинического состояния (ШОКС), дистанцию в тесте шестиминутной ходьбы (ТШХ),



качество жизни с помощью Канзасского опросника для больных кардиомиопатией (KCCQ) и Миннесотского опросника (MLHFQ), данные эхокардиографии (ЭхоКГ), уровень HbA<sub>1c</sub>, поражение почек с помощью рСКФ по формуле СКД-ЕРІ по креатинину 2012 года и соотношения альбумина к креатинину в моче (АКМ), биомаркеры кардиальной дисфункции: NT-proBNP, sST2.

Концентрации биомаркеров количественно определялись методом иммуноферментного анализа (принцип сэндвича) с использованием наборов: Biomedica NT-proBNP (Австрия), Presage® ST2 Assay Critical Diagnostics (США).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью языков программирования Python (версия 3.10, библиотеки scipy, statmodels, pandas, math) и R (версия 4.2.2). Различия показателей между группами считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Для создания модели прогнозирования неблагоприятных событий (случаев сердечно-сосудистой смерти – ССС, декомпенсации сердечной недостаточности) проводился многофакторный анализ методом бинарной логистической регрессии с пошаговым исключением признаков в зависимости от их вклада в модель. Для определения чувствительности и специфичности

Таблица 2

**Показатели гемодинамики и структурно-функционального состояния левых отделов сердца [таблица составлена авторами] / Hemodynamics and structural-functional state of the left heart [table compiled by the authors]**

Показатель	Группа 1, ХСНсСН с COVID-19, n = 135	Группа 2, ХСНсФВ без COVID-19, n = 46	Всего, n = 181	p
ИКДО, мл/м <sup>2</sup>	62,74 (56,7; 70,21)	55,83 (49,21; 61,75)	60,31 (54,32; 67,76)	0,00
ИКСО, мл/м <sup>2</sup>	22,9 (18,74; 26,54)	17,65 (15,43; 22,43)	21,27 (17,06; 25,89)	0,00
ФВ ЛЖ, %	54,0 (52,0; 56,0)	57,5 (54; 58)	55,0 (52,0; 58,0)	0,002
ИОЛП, мл/м <sup>2</sup>	35,17 (34,4; 39,26)	34,63 (34,05; 35,44)	34,99 (34,35; 36,91)	0,003
ММЛЖ, г	285,06 (251,37; 313,26)	239,86 (220,26; 280,73)	271,88 (239,86; 306,81)	0,00
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	143,46 (121,65; 160,89)	119,48 (110,27; 132,13)	136,7 (116,96; 155,81)	0,00
Е/а	1,4 (1,1; 1,6)	1,27 (0,74; 1,4)	1,4 (0,8; 1,6)	0,007
е <sup>-</sup> , см/с	7,6 (7,3; 8,1)	8,0 (7,3; 8,6)	7,7 (7,3; 8,2)	0,08
Е/е <sup>-</sup>	15,26 (12,74; 16,8)	14,25 (10,35; 15,62)	15,0 (11,38; 16,4)	0,02

*Примечание. ИКДО – индекс конечно-диастолического объема; ИКСО – индекс конечно-систолического объема; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ИОЛП – индекс объема левого предсердия; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; Е/а – отношение пиковой скорости раннего диастолического наполнения к пиковой скорости позднего диастолического наполнения; Е/е<sup>-</sup> – отношение пиковой скорости раннего диастолического наполнения к средней скорости движения фиброзного кольца митрального клапана.*

собственной прогностической модели использовали ROC-анализ.

### Результаты исследований

Согласно данным, представленным в табл. 1, пациенты групп наблюдения не отличались по возрасту ( $p = 0,38$ ). В 1-й группе преобладали женщи-

ны (52,59%), их доля была больше, чем в группе без COVID-19 в анамнезе ( $p = 0,03$ ). При этом тяжелое течение COVID-19 чаще встречалось у мужчин (51,22%). Пациенты 1-й группы имели более длительное течение ХБП ( $p = 0,01$ ), большинство из них соответствовало III ФК ХСН ( $p < 0,001$ ). Сниженный клиничко-функциональный статус пациентов, переболевших COVID-19, подтвердился результатами ТШХ ( $p = 0,0004$ ) и суммарным баллом по ШОКС ( $p < 0,001$ ). Низкие показатели физического компонента здоровья отразились в том числе на суммарной оценке качества жизни больных, перенесших COVID-19, по результатам опросников KCCQ (55,81 балла против 62,86 балла в группе сравнения,  $p < 0,001$ ) и MLHFQ (43,0 балла против 38,0 балла в группе сравнения,  $p = 0,002$ ). Исходя из этого, пациенты с ХСНсФВ, СД 2 типа с ХБП, переболевшие COVID-19, по сравнению с больными без COVID-19 в анамнезе имели более тяжелое клиническое состояние, низкие показатели переносимости физической нагрузки и качества жизни.

В первой группе выявлены более значимые неблагоприятные изменения показателей ремоделирования левых отделов сердца и гемодинамические нарушения, которые соответствовали

Таблица 1

**Клиничко-anamnestическая характеристика больных [таблица составлена авторами] / Clinical and anamnesic characteristics of patients [table compiled by the authors]**

Показатель	Группа 1, ХСНсСН с COVID-19, n = 135	Группа 2, ХСНсФВ без COVID-19, n = 46	Всего, n = 181	p
Возраст, лет	70 (62; 74)	70 (60; 74)	70 (61; 74)	0,38
Женщины, n (%)	71 (52,59)	16 (34,78)	87 (48,07)	0,03
Продолжительность ХСН, лет	5,0 (3,0; 8,0)	5,0 (2,0; 6,0)	5,0 (3,0; 8,0)	0,11
Продолжительность СД, лет	12 (9; 17)	12 (8; 17)	12 (9; 17)	0,62
Продолжительность ХБП, лет	2 (2; 3)	2 (1; 2)	2 (1; 3)	0,01
ФК ХСН по NYHA, n (%)				
I	2 (1,48%)	2 (4,35%)	4 (2,21%)	0,25
II	87 (64,44%)	40 (86,96%)	127 (70,17%)	0,003
III	46 (34,07%)	4 (8,7%)	50 (27,62%)	0,00
ШОКС, средний балл	5,0 (4,0; 7,0)	4,0 (3,0; 5,0)	5,0 (4,0; 6,0)	0,00
ТШХ, Me	348,0 (285,0; 395,0)	390,0 (356; 410)	365,0 (290,0; 403,0)	0,0004
Индекс Каплана – Файнштейна	15 (12; 16)	13 (11; 16)	15 (12; 16)	0,03

**Показатели кардиальных и почечных маркеров в группах наблюдения [таблица составлена авторами] / Cardiac and renal marker scores in the follow-up groups [table compiled by the authors]** Таблица 3

Показатель	Группа 1, ХСНсСН с COVID-19, n = 135	Группа 2, ХСНсФВ без COVID-19, n = 46	Всего, n = 181	p
Креатинин, мкмоль/л	105,0 (92,0; 123,9)	89,05 (82,3; 109,0)	102,0 (87,0; 118,9)	0,001
рСКФ по креатинину, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	51,89 (39,67; 69,39)	69,11 (56,96; 80,46)	58,07 (42,28;73,1)	0,00
АКМ, мг/г	150,0 (66,0; 297,0)	86,95 (64,0; 177,0)	122,3 (65,0; 290,0)	0,02
NT-proBNP, пг/мл	679,0 (452,0; 911,0)	497,5 (320,0; 641,0)	589,0 (423,0; 890,0)	0,00
sST2, нг/мл	34,86 (31,4; 38,4)	32,11 (29,6; 34,09)	33,92 (30,8; 37,45)	0,00

достоверно более высоким концентрациям маркеров миокардиальной дисфункции (табл. 2, 3).

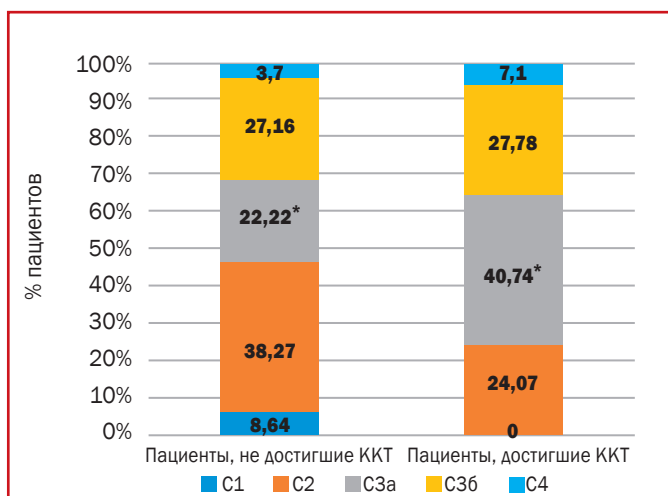
Различий между группами по уровням HbA<sub>1c</sub> (p = 0,59) и общего холестерина (p = 0,1) не получено. Концентрация креатинина и основанная на ней рСКФ, соотношение АКМ достоверно отличались в группах наблюдения (p = 0,001, p < 0,001, p = 0,02 соответственно). Как видно из табл. 3, пациенты, переболевшие COVID-19, имели более выраженную степень нарушения функции почек.

В 1-й группе большее снижение рСКФ привело к увеличению доли пациентов с 3б (p = 0,04) и 4-й стадиями (p = 0,09) ХБП. Кроме того, большинство пациентов этой группы относи-

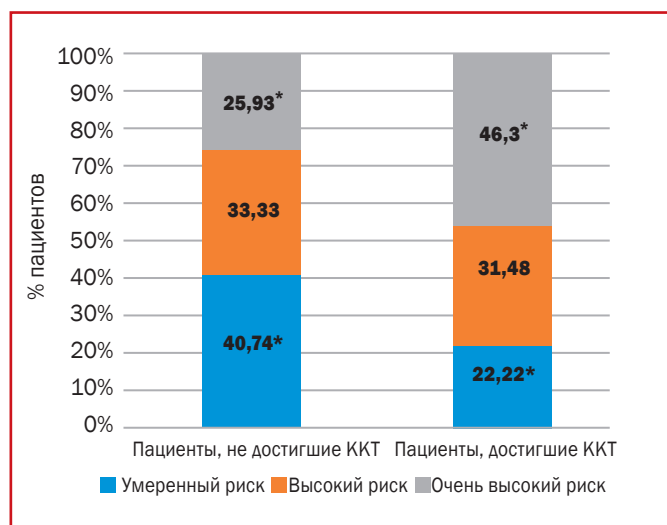
лись к категориям высокого и очень высокого комбинированного риска осложнений по KDIGO (Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек) (p = 0,008 и p = 0,01 соответственно). За период наблюдения ККТ произошла у 54 пациентов из группы переболевших COVID-19 и 3 больных из группы без COVID-19 в анамнезе. При этом в 1-й группе зафиксировано 3 случая летального исхода по сердечно-сосудистой причине; 23 случая госпитализации, обусловленной декомпенсацией ХСН; 28 пациентов обратились за медицинской помощью амбулаторно в связи с ухудшением симптомов СН. Анализ случаев клинических исходов показал, что события ККТ в 1-й группе ожида-

емо чаще встречались у исходно более тяжелых пациентов (59,26% имели III ФК, p < 0,001; более высокие баллы по ШОКС, p < 0,001; меньшее расстояние в ТШХ, p < 0,001), которые отличались большей длительностью течения ХСН (p < 0,001), СД (p = 0,002), ХБП (p < 0,001), более значимыми кардиоренальными расстройствами – снижением систолической и нарушением диастолической функций левого желудочка и большей степенью патологического ремоделирования левых отделов сердца, регрессом рСКФ. Существенная доля пациентов имела очень высокий комбинированный риск по KDIGO (рис. 1, 2). Также у этих больных закономерно определялись более высокие концентрации NT-proBNP и sST2, причем у большинства из них была госпитализация в связи с декомпенсацией ХСН за предыдущие 12 месяцев (табл. 4).

При оценке прогностической значимости NT-proBNP маркер был протестирован в ROC-анализе. Площадь под кривой (AUC) составила 0,787. Точка отсечения концентрации NT-proBNP – 897 пг/мл с чувствительностью 82,5% и специфичностью 73,0% позволяла выделять пациентов в группу повышенного риска развития ККТ. Показатель AUC для sST2 оказался выше – 0,901 (95% ДИ 0,78-1,0; p < 0,001), а отрезное



**Рис. 1. Доли пациентов с различными стадиями ХБП в подгруппах пациентов с развитием ККТ или без него. Достоверность различий между группами: \* p < 0,05 [предоставлено авторами] / Proportions of patients with different stages of chronic kidney disease in subgroups of patients with or without development of a combined endpoint. Validity of differences between groups: \* p < 0,05 [provided by the authors]**



**Рис. 2. Доли пациентов с различным риском по KDIGO в подгруппах пациентов с развитием ККТ или без него. Достоверность различий между группами: \* p < 0,05 [предоставлено авторами] / Proportions of patients with different KDIGO risk in subgroups of patients with or without development of a combined endpoint. Validity of differences between groups: \* p < 0,05 [provided by the authors]**

**Характеристика пациентов с ХСНсФВ, СД 2 типа и ХБП, перенесших COVID-19, в зависимости от развития ККТ исследования [таблица составлена авторами] / Characteristics of patients with CHFsfV, SD2 and CKD who have undergone COVID-19, depending on the development of the combined endpoint of the study [table compiled by the authors]**

Показатель	Пациенты с ХСНсФВ, перенесшие COVID-19		
	Не достигшие ККТ, n = 81	Достигшие ККТ, n = 54	p
Возраст, лет	70 (61; 73)	71 (65; 75)	0,16
Женщины, n (%)	48 (59,26)	23 (42,59)	0,05
ФК по NYHA, n (%)	2 (2,47)	0 (0,0)	0,24
I	65 (80,25)	22 (40,74)	0,00
II	14 (17,28)	32 (59,26)	0,00
III			
ШОКС, средний балл	5 (4; 6)	7 (6; 8)	0,00
ТШХ, м	380 (325; 405)	290 (269; 365)	0,00
КССQ, средний балл	60,62 (54,9; 63,23)	48,78 (41,77; 55,05)	0,00
MLHFQ, средний балл	37 (35; 47)	51 (43; 65)	0,00
HbA <sub>1c</sub> , %	7,8 (7,2; 8,9)	8,35 (7,1; 9,3)	0,8
Креатинин, мкмоль	98,0 (82,5; 122,0)	108,7 (96,0; 134,0)	0,003
Расчетная СКФ по креатинину, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	54,58 (39,67; 72,23)	50,17 (38,66; 59,17)	0,03
АКМ, мг/г	122,3 (66,0; 263,0)	263,0 (75,0; 526,0)	0,007
NT-proBNP, пг/мл	512 (410; 746)	897 (690; 1112,0)	0,00
sST2, нг/мл	32,8 (29,78; 34,6)	38,55 (37,2; 43,51)	0,00
Сопутствующие заболевания, n (%)	57 (70,37)	46 (85,19)	0,04
ИБС	16 (19,75)	25 (46,3)	0,001
Инфаркт миокарда в анамнезе	23 (28,4)	23 (42,59)	0,08
ЧКВ	3 (3,7)	5 (9,26)	0,18
АКШ	16 (19,75)	9 (16,67)	0,65
Инсульт в анамнезе	21 (25,93)	29 (53,7)	0,001
ФП	3 (3,7)	7 (12,96)	0,04
СОАС			
Госпитализация из-за ХСН за предыдущие 12 месяцев, n (%)	28 (34,57)	41 (75,93)	0,00
Индекс Каплана – Файнштейна	14,0 (11; 15)	16 (15; 18)	0,00
ФВ ЛЖ, %	54 (52; 57)	53 (51; 56)	0,03
ИОЛП, мл/м <sup>2</sup>	34,67 (34,17; 35,6)	36,96 (35,1; 45,26)	0,00
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	139,25 (116,96; 153,45)	151,03 (132,53; 164,19)	0,001
e <sup>-</sup>	7,8 (7,5; 8,2)	7,5 (6,9; 7,8)	0,00
E/e <sup>-</sup>	14,18 (10,6; 15,6)	16,48 (15,26; 17,79)	0,00

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; КССQ – Канзасский опросник качества жизни для больных кардиомиопатией; MLHFQ – Миннесотский опросник качества жизни для больных сердечной недостаточностью; ЧКВ – чрескожные коронарные вмешательства; АКШ – аортокоронарное шунтирование; ФП – фибрилляция предсердий; СОАС – синдром обструктивного апноэ сна; ИОЛП – индекс объема левого предсердия; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; E – пиковая скорость раннего диастолического наполнения; e<sup>-</sup> – средняя скорость движения фиброзного кольца митрального клапана; E/e<sup>-</sup> – отношение пиковой скорости раннего диастолического наполнения к средней скорости движения фиброзного кольца митрального клапана.

значение биомаркера составило 37,9 нг/мл и обладало большей чувствительностью и специфичностью для отбора пациентов высокого риска декомпенсации ХСН и ССС (табл. 5).

С помощью многофакторного логистического регрессионного анализа была построена базовая статистическая модель 1 для прогнозирования вероятности декомпенсации СН и ССС у больных с ХСНсФВ, СД 2 типа и ХБП, перенесших COVID-19. Согласно полученным результатам, наиболее значимыми параметрами

для оценки вероятности развития ККТ модели 1 стали количество баллов по ШОКС, ударный объем, ИММЛЖ, E/e<sup>-</sup>, концентрация NT-proBNP (табл. 6).

Необходимо отметить, что данная модель, чувствительность и специфичность которой составили 85,6% и 79,2%, соответственно, обладала достаточно высоким прогностическим потенциалом (AUC – 0,856; 95% ДИ 0,717-0,994; p < 0,001), рис. 3.

Включение sST2 в состав исходной модели привело к улучшению прогностических свойств модели 2 с уве-

личением площади под ROC-кривой (AUC = 0,91; 95%ДИ 0,812-0,992; p < 0,001), рис. 4.

Факторы риска декомпенсации СН при многофакторном регрессионном анализе представлены в табл. 6.

Таким образом, по сравнению с базовой моделью, включающей концентрацию NT-proBNP, добавление sST2 увеличивает прогностическую силу модели в отношении риска развития ККТ у пациентов с ХСНсФВ с СД и ХБП, переболевших COVID-19. Результаты расчетов подтверждают высокое каче-

Таблица 5

**Прогностические характеристики кардиальных маркеров при однофакторном анализе [таблица составлена авторами] / Prognostic characteristics of cardiac markers in univariate analysis [table compiled by the authors]**

Показатель	AUC	95% ДИ	Точка отсечения	Чувствительность, %	Специфичность, %	p
NT-proBNP	0,787	0,633-0,942	≥ 897,0	82,5	73	< 0,001
sST2	0,901	0,78-0,99	≥ 37,9	91,6	81,8	< 0,001

Примечание. AUC – площадь под ROC-кривой; ДИ – доверительный интервал.

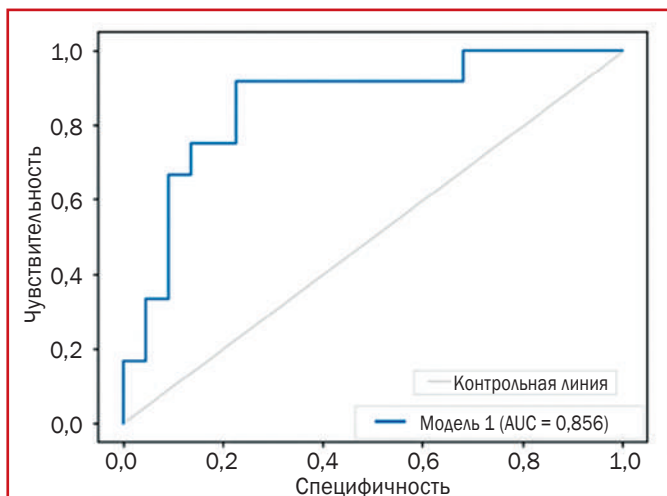


Рис. 3. ROC-кривая для базовой модели 1, включающей NT-proBNP [предоставлено авторами] / ROC curve for base model1 including NT-proBNP [provided by the authors]

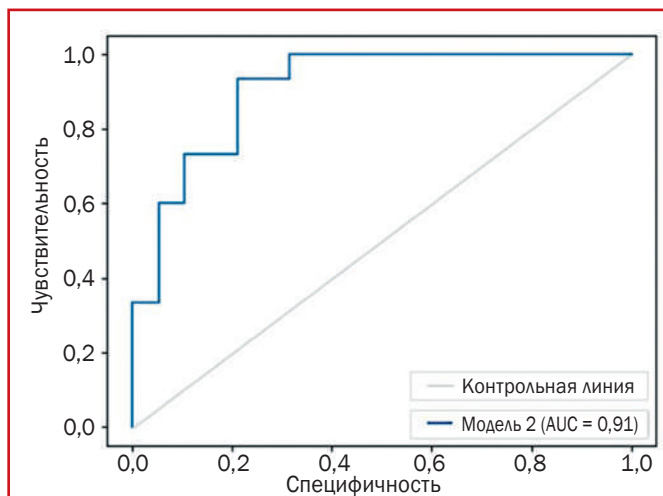


Рис. 4. ROC-кривая для модели 2, включающей NT-proBNP и sST2 [предоставлено авторами] / ROC curve for model 2 including NT-proBNP and sST2 [provided by the authors]

Таблица 6

**Факторы риска декомпенсации СН при многофакторном регрессионном анализе [таблица составлена авторами] / Risk factors for decompensation of heart failure in multivariate regression analysis [table compiled by the authors]**

Показатель	Модель 1 (AUC 0,856; p < 0,001)		Модель 2 (AUC 0,910; p < 0,001)	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
NT-proBNP	1,01 (1,00-1,02)	0,001	1,01 (1,00-1,02)	0,004
ШОКС	1,06 (0,77-1,46)	0,335	1,05 (0,74-1,49)	0,775
УО	0,98 (0,94-1,02)	0,929	0,99 (0,95-1,04)	0,985
ИММЛЖ	0,96 (0,94-0,99)	0,045	0,96 (0,93-0,98)	0,005
E/e <sup>∞</sup>	1,14 (0,97-1,34)	0,194	0,9 (0,74-1,09)	0,292
sST2	–	–	1,13 (1,01-1,26)	0,02

Примечание. УО – ударный объем; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; E/e<sup>∞</sup> – отношение пиковой скорости раннего диастолического наполнения к средней скорости раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана; AUC – площадь под ROC-кривой; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

ство модели с чувствительностью 93,3%, специфичностью 78,9%.

**Обсуждение**

Пациенты с ХСНсФВ с сердечно-сосудистой патологией, СД и ХБП часто встречаются в клинической практике и имеют неблагоприятный прогноз [1, 3]. Пандемия COVID-19 негативно отразилась на течении хронических

заболеваний [22]. Результаты данного наблюдения согласуются с данными других исследований – коморбидные пациенты с ХСНсФВ, перенесшие COVID-19, имеют более тяжелые клинические проявления, структурно-функциональные нарушения сердца и почек, более высокие концентрации биомаркеров кардиальной дисфункции NT-proBNP и sST2. Несмотря

на многолетнее изучение проблемы кардиоренальных взаимодействий с выделением пяти типов кардиоренального синдрома, у коморбидных пациентов сочетание патофизиологических факторов усложняет диагностику, лечение и выбор оптимального биомаркера для оценки прогноза [23]. Для переболевших COVID-19 пациентов с кардиоренальными нарушениями выбор опти-



мального маркера остается сложной задачей и требует изучения.

Надежная доказательная база уже длительное время позволяет использовать NT-proBNP в качестве эталонного маркера для диагностики, оценки эффективности лечения, прогноза у больных с СН и ХБП [24, 25]. Ранее проведенные исследования показали высокую прогностическую значимость NT-proBNP у пациентов как с начальными стадиями ХБП С1-3 (площадь под ROC-кривой составила 0,702), так и при более тяжелом снижении функции почек – ХБП С4-5 (AUC-ROC 0,720) [26]. Недавно опубликованные результаты исследования EXCEED-J подтвердили важную роль NT-proBNP в оценке прогноза у больных с ИБС и ХБП [27]. В период пандемии маркер также проявил высокую чувствительность и специфичность в краткосрочном прогнозировании риска госпитальной смерти и потребности в ИВЛ у пациентов с острым COVID-19 [9]. При этом уровень NT-proBNP выше 511 нг/л выявлял пациентов с COVID-19 высокого риска смерти в период госпитализации [28]. В другом исследовании маркер помогал хорошо прогнозировать не только риск внутригоспитальной смерти при уровне NT-proBNP  $\geq 1022,50$  пг/мл, но и смерти в течение года (NT-proBNP  $\geq 1008$  пг/мл) [11].

С учетом особенностей исследуемой популяции коморбидных пациентов и возможного влияния известных факторов на концентрацию NT-proBNP дополнительно определили sST2 и оценили его прогностическое значение. Маркер уже зарекомендовал себя как надежный прогностический инструмент у пациентов с ХСНсФВ [19]. Установлена отрезная точка уровня sST2  $\geq 35$  нг/мл для прогнозирования неблагоприятных исходов у больных ХСН [29]. Однако в ряде исследований выявлены более высокие медианы концентраций маркера у пациентов в период острой декомпенсации СН (42,7 нг/мл) и при далеко зашедших стадиях заболевания (148 нг/мл) [30, 31]. Комплексный анализ с применением нескольких маркеров показал, что sST2 является лучшим предиктором смерти как в течение месяца, так и в более долгосрочный период (1 год) [32]. В коморбидной популяции пожилых пациентов (средний возраст  $82 \pm$

8,7 года) с ХСНсФВ sST2 превосходил NT-proBNP в прогнозировании риска смерти от всех причин или повторной госпитализации, связанной с СН. При проведении мультимаркерного анализа sST2 независимо прогнозировал риск повторных госпитализаций и смерти в течение 30 дней после выписки (относительный риск (ОР) 1,53; 95% ДИ 1,19-1,97;  $p = 0,001$ ) и в последующий год (ОР 1,34; 95% ДИ 1,15-1,56;  $p < 0,001$ ). Добавление sST2 и NT-proBNP в клиническую прогностическую модель увеличивало AUC с 0,70 до 0,75 через 30 дней ( $p = 0,02$ ) и с 0,71 до 0,74 через 1 год ( $p < 0,05$ ) [33]. Следует отметить отсутствие влияния ренальной дисфункции на прогностические возможности маркера у пациентов с ХСН с почечной недостаточностью. При этом уровень sST2 лучше выделял пациентов высокого риска смерти среди больных с ХБП, чем без нее [20].

В представленном исследовании уровень NT-proBNP  $\geq 897$  пг/мл достоверно классифицировал больных ХСНсФВ, СД 2 типа и ХБП, перенесших COVID-19, в группу высокого риска декомпенсации ХСН и ССС. Построенная с помощью многофакторного регрессионного анализа модель 1 с учетом концентрации NT-proBNP имела высокий прогностический потенциал в течение 18 месяцев наблюдения. Результаты проведенного исследования также в очередной раз продемонстрировали потенциальные возможности уровня sST2, отражающего несколько важных патофизиологических механизмов, лежащих в основе становления и прогрессирования СН у больных с СД 2 типа и ХБП. Необходимо отметить, что при добавлении к модели 1 величины sST2 наблюдалось улучшение ее качества с увеличением площади под кривой (AUC = 0,91). Согласно нашим данным, концентрация sST2  $\geq 37,9$  нг/мл достоверно стратифицирует пациентов с ХСНсФВ, СД2 и ХБП после перенесенного COVID-19 в группу высокого риска развития ККТ при длительном наблюдении.

Таким образом, результаты собственного наблюдения показали, что у пациентов с ХСНсФВ, СД и ХБП, переболевших COVID-19, сохраняется высокая предсказательная ценность маркеров кардиальной дисфункции. Растворимый ST2, отражающий про-

цессы воспаления, фиброза, ремоделирования, превосходит NT-proBNP по прогностическим качествам и может иметь приоритетное значение в оценке риска декомпенсации СН и ССС в популяции пациентов с коморбидной патологией, переболевших COVID-19. ■

#### Вклад авторов:

Коваленко Е. В. — набор 70% клинического материала, составление таблиц и рисунков, тезисное изложение статьи.

Маркова Л. И. — методическая работа по составлению статьи, интерпретация результатов, составление таблиц и рисунков, изложение текста статьи и оформление статьи для печати.

Белая О. Л. — набор 30% клинического материала, методическая работа, подбор литературных данных, составление таблиц и рисунков.

Оранжеева В. Н. — статистическая обработка полученных результатов, составление рисунков.

#### Contribution of authors:

Kovalenko E. V. — typing 70% of clinical material, compiling tables and figures, abstract of the article.

Markova L. I. — methodological work on compiling the article, interpretation of the results, compilation of tables and figures, presentation of the text of the article and design of the article for publication.

Belaya O. L. — collection of 30% clinical material, methodological work, selection of literature data, compilation of tables and figures.

Orangereeva V. N. — statistical processing of the results obtained, drawing up drawings.

#### Литература/References

1. Van Deursen V. M., Urso R., Laroche C., Damman K., et al. Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *Eur J Heart Fail.* 2014; 16 (1): 103-111. DOI: 10.1002/ejhf.30.
2. Di L. L., Reeves P. B., Bellasi A., Ronco C. Cardiorenal Syndrome in Acute Kidney Injury. *Semin Nephrol.* 2019; 39 (1): 31-40. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2018.10.003.
3. Buliga-Finis O. N., Ouatu A., Badescu M. C., Dima N., et al. Beyond the Cardiorenal Syndrome: Pathophysiological Approaches and Biomarkers for Renal and Cardiac Crosstalk. *Diagnostics.* 2022; 12: 773. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12040773>.



4. Rey J. R., Caro-Codón J., Rosillo S. O., Iniesta Á. M., et al. Heart failure in COVID-19 patients: prevalence, incidence and prognostic implications. *Eur J of Heart Failure*. 2020; 22: 2205-2215. DOI: 10.1002/ejhf.1990.
5. Shi Q., Zhang X., Jiang F., Zhang X., et al. Clinical Characteristics and Risk Factors for Mortality of COVID-19 Patients With Diabetes in Wuhan, China: A Two-Center, Retrospective Study. *Diabetes Care*. 2020; 43: 1382-1391. <https://doi.org/10.2337/dc20-0598>.
6. Cheng Y., Luo R., Wang K., Zhang M., et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney International*. 2020; 97: 829-838. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005>.
7. 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. [Mareev V. Yu., Fomin I. V., Ageev F. T., et al. Clinical recommendations of OSSH-RKOREPAIR. Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (CHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologija*. 2018; 58 (6S): 8-158. (In Russ.)]
8. Vanderheyden M., Bartunek J., Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Failure*. 2004; 6 (3): 261-268. DOI: 10.1016/j.ejheart.2004.01.004.
9. Wungu C. D. K., Khaerunnisa S., Putri E. A. C., Hidayati H. B., et al. Meta-analysis of cardiac markers for predictive factors on severity and mortality of COVID-19. *Int J Infect Dis* 2021; 105: 551-559. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.03.008.
10. Chehrazhi M., Yavarpour H., Jalali F., Saravi M., et al. Optimal cut points of N-terminal of the prohormone brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients with COVID-19. *Egypt Heart J*. 2022; 74: 16. DOI: 10.1186/s43044-022-00253-1.
11. Sabanoglu C., Inanc I. H., Polat E., Peker S. A. Long-term predictive value of cardiac biomarkers in patients with COVID-19 infection. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022; 26 (17): 6396-6403. DOI: 10.26355/eurrev202209-29667.
12. Wada H., Shinozaki T., Suzuki M., Sakagami S., et al. Impact of Chronic Kidney Disease on the Associations of Cardiovascular Biomarkers With Adverse Outcomes in Patients With Suspected or Known Coronary Artery Disease: The EXCEED-J Study. *J Am Heart Assoc*. 2022; 11 (3): e023464. DOI: 10.1161/JAHA.121.023464.
13. Ciccone M. M., Cortese F., Gesualdo M., Riccardi R., et al. A novel cardiac biomarker: ST2: a review. *Molecules*. 2013; 18 (12): 15314-15328. DOI: 10.3390/molecules181215314.
14. He T., Zhang Z., Staessen J. A., Mischak H., et al. Proteomic Biomarkers in the Cardiorenal Syndrome: Toward Deciphering Molecular Pathophysiology. *Am J Hypertens*. 2021; 34 (7): 669-679. DOI: 10.1093/ajh/hpaa201.
15. Villacorta H., Maisel A. S. Soluble ST2 Testing: A Promising Biomarker in the Management of Heart Failure. *Arq Bras Cardiol*. 2016; 106 (2): 145-152. DOI: 10.5935/abc.20150151.
16. Pascual-Figal D. A., Januzzi J. L. The biology of ST2: The international ST2 consensus panel. *Am J Cardiol*. 2015; 115 (7Suppl): 3B-7B. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.01.034.
17. Schmitz J., Owyang A., Oldham E., Song Y., Murphy E., McClanahan TK., et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity*. 2005; 23(5): 479-490. DOI: 10.1016/j.immuni.2005.09.015.
18. Maisel A. S., Richards A. M., Pascual-Figal D., Mueller C. Serial ST2 testing in hospitalized patients with acute heart failure. *Am J Cardiol*. 2015; 105 (7Suppl): 32B-37B. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.01.038.
19. Manzano-Fernandez S., Mueller T., Pascual-Figal D., Truong QA., Januzzi J. L. Usefulness of soluble concentrations of interleukin family member ST2 as a predictor of mortality in patients with acutely decompensated heart failure relative to left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2011; 107 (2): 259-267. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.09.011.
20. Bayes-Genis A., Zamora E., De Antonio M., Galan A., et al. Soluble ST2 serum concentration and renal function in heart failure. *J Card Fail*. 2013; 19 (11): 768-775. DOI: 10.1016/j.cardfail.2013.09.005.
21. Bayes-Genis A., Zhang Y., Ky B. St2 and patient prognosis in chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2015; 115 (7 Suppl): 64B-69B. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.01.043.
22. Cariou B., Hadjadj S., Wargny M., Pichelin M., et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia*. 2020; 63 (8): 1500-1515. DOI: 10.1007/s00125-020-05180-x.
23. Chung E. Y. M., Trinh K., Li J., Hahn S. H., et al. Biomarkers in Cardiorenal Syndrome and Potential Insights Into Novel Therapeutics. *Front. Cardiovasc. Med*. 2022; 9: 868658. DOI: 10.3389/fcvm.2022.868658.
24. Colbert G., Jain N., de Lemos J. A., Hedayati S. S. Utility of traditional circulating and imaging-based cardiac biomarkers in patients with predialysis CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015; 10: 515-529. DOI: 10.2215/CJN.03600414.
25. Gregg L. P., Adams-Huet B., Li X., Colbert G., et al. Effect modification of chronic kidney disease on the association of circulating and imaging cardiac biomarkers with outcomes. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6: e005235. DOI: 10.1161/JAHA.116.005235.
26. Horii M., Matsumoto T., Uemura S., Sugawara Y., et al. Prognostic value of B-type natriuretic peptide and its amino-terminal proBNP fragment for cardiovascular events with stratification by renal function. *J Cardiol*. 2013; 61: 410-416. DOI: 10.1016/j.jjcc.2013.01.015.
27. Wada H., Shinozaki T., Suzuki M., Sakagami S., et al. Impact of Chronic Kidney Disease on the Associations of Cardiovascular Biomarkers With Adverse Outcomes in Patients With Suspected or Known Coronary Artery Disease: The EXCEED-J Study. *J Am Heart Assoc*. 2022; 11 (3): e023464. DOI: 10.1161/JAHA.121.023464.
28. Selçuk M., Keskin M., Çınar T., Günay N., et al. Prognostic significance of N-Terminal ProBNP

- in patients with COVID-19 pneumonia without previous history of heart failure. *J Cardiovasc Thorac Res.* 2021; 13: 141-145. DOI: 10.34172/jcvtr.2021.26.
29. Januzzi J. L., Mebazza A., Di Somma S. ST2 and prognosis in acutely decompensated heart failure: the International ST2 Consensus Panel. *Am J Cardiol.* 2015; 115 (7 Suppl): 26B-31B. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.01.037.
30. Januzzi J. L. Jr., Peacock W. F., Maisel A. S., Chae C. U., et al. Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: results from the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50 (7): 607-613. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.05.014.
31. Zilinski J. L., Shah R. V., Gaggin H. K., Gantzer M. L., et al. Measurement of multiple biomarkers in advanced stage heart failure patients treated with pulmonary artery catheter guided therapy. *Crit Care.* 2012; 16 (4): R135. DOI: 10.1186/cc11440.
32. Lassus J., Gayat E., Mueller C., Peacock W. F., Spinar J., Harjola V. P., et al. Incremental value of biomarkers to clinical variables for mortality prediction in acutely decompensated heart failure: the Multinational Observational Cohort on acute heart failure (MOCA) Study. *Int J Cardiol.* 2013; 168 (3): 2186-2194. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.01.228.
33. Pacho C., Domingo M., Núñez R., Lupón J., Núñez J., et al. Predictive biomarkers for death and rehospitalization in comorbid frail elderly heart failure patients. *BMC Geriatr.* 2018; 18 (1): 109. DOI: 10.1186/s12877-018-0807-2.
- 111398, Россия, Москва, ул. Кусковская, 1А; elkovalenko76@mail.ru
- Маркова Людмила Ивановна**, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета Научно-образовательного института «Высшая школа клинической медицины имени Н. А. Семашко» Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Минздрава России; 111398, Россия, Москва, ул. Кусковская, 1А; markova-li@mail.ru
- Белая Ольга Леонидовна**, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета Научно-образовательного института «Высшая школа клинической медицины имени Н. А. Семашко» Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Минздрава России; 111398, Россия, Москва, ул. Кусковская, 1А; olgabelaya64@gmail.com
- Оранжеева Виктория Николаевна**, аспирант кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета Научно-образовательного института «Высшая школа клинической медицины имени Н. А. Семашко» Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Минздрава России; 111398, Россия, Москва, ул. Кусковская, 1А; wn0908@mail.ru

## Сведения об авторах:

**Коваленко Елена Викторовна**, к.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета Научно-образовательного института «Высшая школа клинической медицины имени Н. А. Семашко» Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Минздрава России;

## Information about the authors:

**Elena V. Kovalenko**, *Cand. of Sci. (Med.)*, Professor of the Department of Hospital Therapy No. 2 of the Faculty of Medicine of the Scientific and Educational Institute "Higher School of Clinical Medicine named after N. A. Semashko" of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher

Education A. I. Evdokimov Moscow State Medical and Dental University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1A Kuskovskaya str., Moscow, 111398, Russia; elkovalenko76@mail.ru

**Lyudmila I. Markova**, *Dr. of Sci. (Med.)* Professor of the Department of Hospital Therapy No. 2 of the Faculty of Medicine of the Scientific and Educational Institute "Higher School of Clinical Medicine named after N. A. Semashko" of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education A. I. Evdokimov Moscow State Medical and Dental University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1A Kuskovskaya str., Moscow, 111398, Russia; markova-li@mail.ru

**Olga L. Belaya**, *Dr. of Sci. (Med.)*, Professor of the Department of Hospital Therapy No. 2 of the Faculty of Medicine of the Scientific and Educational Institute "Higher School of Clinical Medicine named after N. A. Semashko" of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education A. I. Evdokimov Moscow State Medical and Dental University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1A Kuskovskaya str., Moscow, 111398, Russia; olgabelaya64@gmail.com

**Viktoriiia N. Oranzhereeva**, *PhD student* of the Department of Hospital Therapy No. 2 of the Faculty of Medicine of the Scientific and Educational Institute "Higher School of Clinical Medicine named after N. A. Semashko" of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education A. I. Evdokimov Moscow State Medical and Dental University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1A Kuskovskaya str., Moscow, 111398, Russia; wn0908@mail.ru

**Поступила/Received** 10.07.2023

**Поступила после рецензирования/Revised** 24.08.2023

**Принята в печать/Accepted** 28.10.2023