

OPEN ACCESS

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

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: антропометричні, демографічні дані, ускладнення, результати лікування (виписка/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.

Risk factors for unfavorable prognosis and progression of chronic heart failure in COVID-19 pneumonia

Oleg Samchuk

Department of therapy №1, medical diagnostics and haematology and transfusiology FPGE, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Introduction. Patients with chronic heart failure are vulnerable to coronavirus disease (COVID-19).

Objectives. To investigate risk factors for unfavorable prognosis and progression of heart failure in hospitalized patients with chronic heart failure and COVID-19 pneumonia.

Methods. A retrospective analysis of the medical records of 555 hospitalized patients diagnosed with COVID-19 was conducted. Subsequently, the data of 90 patients with chronic heart failure (CHF) and COVID-19 pneumonia from January – February 2021 were collected at Lviv Clinical Hospital of Emergency Medical Care. The following indices were evaluated: anthropometric and demographic data, complications, treatment results, results of clinical, laboratory, and instrumental examinations, and dynamic NT-proBNP.

Results. CHF is recorded in 42.9% of hospitalized patients with COVID-19 and is accompanied by lower values of blood oxygen level ($p=0.0474$), hemoglobin ($p=0.0090$), prothrombin time ($p=0.0196$), prothrombin index ($p=0.0196$) and higher indicators of glucose ($p=0.0032$), creatinine ($p=0.00001$), interleukin-6 ($p=0.0041$). CHF decompensation is associated with lower values of body temperature ($p=0.0047$) and blood oxygen saturation ($p=0.0076$), while hemoglobin level ($p=0.0026$), higher creatinine values ($p=0.0034$), interleukin-6 ($p=0.0300$), aspartate aminotransferase ($p=0.0035$), troponin I ($p=0.0061$); are associated with the development of myocardial infarction ($p=0.0014$), acute arrhythmias ($p=0.0011$), hypertensive crisis ($p=0.0096$) and increased mortality (OR=5.72; 95% CI: 1.84, 17.81; $p=0.0026$).

Conclusions. CHF is common and often fatal in patients with COVID-19, especially in decompensated CHF. Low blood oxygen saturation, myocardial infarction, arrhythmia, hypertensive crisis, increased cardio cytotoxicity markers and pro-inflammatory cytokines preceding adverse cardiovascular risk factors contribute to CHF decompensation in patients with COVID-19.

Keywords: Chronic heart failure, decompensated chronic heart failure, COVID-19 pneumonia, N-terminal natriuretic pro-peptide B-type, pro-inflammatory cytokines.

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2023.01.12

For correspondence: Danylo Halytsky
Lviv National Medical University, 69
Pekarska St., Lviv, Ukraine, 79010

E-mail:
emergencyhospital_uoz_lviv@ukr.net

Received: 23 Nov, 2022

Accepted: 21 Dec, 2022

Published: 30 June, 2023

ORCID ID

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

Disclosures: The author declares that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Author contributions:

Conceptualization, results study, writing, review & editing: Oleg Samchuk.

Ethical approval: The study was conducted after the approval of the Ethical Commission on Experimental Development and Research of Danylo Halytsky Lviv National Medical University (No. 10 dated 12/16/2019). The study complies with the principles listed in the Declaration of Helsinki.

Funding: The author received no financial support for their study.



© Oleg Samchuk, 2023

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/підтвердженим COVID-19: 1) частотою дихання <10 або >30 або 2) насичення киснем крові ≤ 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 поши-

реності 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 шунтуван-

Introduction

Heart failure (HF) is a disease with unfavorable prognosis, its appearance often indicates the final phase of the underlying disease [1, 2]. Mortality due to HF is similar or even higher than mortality from various types of cancer. Modern advances in treatment have improved the quality of life and survival of patients with HF [3]. However, the emergence of the coronavirus disease pandemic, a new disease that affected humanity and caused significant morbidity and mortality worldwide, has made patients with HF particularly vulnerable. The prevalence of cardiovascular disease (CVD) in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) has been reported to range from 4% to 40%, and there is increasing evidence that its presence is associated with adverse outcomes, including but not limited to hospitalization in the intensive care unit and increased mortality [4, 5]. The aim of this study was to investigate risk factors of an unfavorable prognosis and progression of heart failure in hospitalized patients with chronic heart failure (CHF) and COVID-19 pneumonia.

Materials and Methods

Study Population

A retrospective analysis of 555 medical records of inpatients treated at Lviv Clinical Hospital of Emergency Medical Care from November 2020 to February 2021 diagnosed with COVID-19 pneumonia was conducted. All patients were hospitalized based on clinical criteria for patients with suspected/confirmed COVID-19: 1) respiratory rate <10 or >30 or 2) saturation $\leq 92\%$ or 3) impaired consciousness (according to the AVPU scale, all except A) or decompensated HF corresponding to a moderate or severe course of COVID-19. The criteria for including patients in the retrospective analysis was a diagnosis of COVID-19-associated pneumonia, confirmed using laboratory and instrumental methods (blood tests, such as complete blood count, serum biomarkers — C-reactive protein (CRP) and procalcitonin, sputum test, chest computed tomography (CT) scan, pulse oximetry); detected genome of SARS-CoV-2 virus in swabs from the nasopharynx and oropharynx using the polymerase chain reaction method and/or detection of IgM antibodies to SARS-CoV coronavirus-1 and the level of suspicion of COVID-19 infection according to the CO-RADS

scale corresponding to 5 points; complicated epidemiological anamnesis. The aim of this phase of the study was to determine the prevalence of CHF, mortality and key factors for unfavorable prognosis among hospitalized patients with CHF and COVID-19 pneumonia. Given that the study was retrospective, estimating the prevalence of decompensated CHF among patients with coronavirus disease based on available medical records was complicated.

The next step of the work was planned as a single-center prospective controlled study and aimed to research the prevalence of decompensated CHF among hospitalized patients with COVID-19 pneumonia, risk factors for decompensation, as well as mortality in patients with decompensated CHF and COVID-19 pneumonia. The data were collected from 90 patients with a history of CHF admitted to Lviv Clinical Hospital of Emergency Medical Care in January – February 2021 with a diagnosis of COVID-19 pneumonia. COVID-19 pneumonia was diagnosed using the criteria mentioned above. The diagnosis of chronic heart failure (CHF) was established based on the "2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure: Working Group on the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC)" [6]. CHF progression was diagnosed based on an increase in the value of N-terminal natriuretic pro-peptide B-type (NT-proBNP) by 100% or more from its initial concentration determined at the time of hospitalization [7] and the recommended limit values of natriuretic peptide for diagnosing acute heart failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiologists.

All patients were over 18 and signed informed consent to participate in the study. Exclusion criteria: Patients without a confirmed diagnosis of pneumonia, those suspected of being infected with COVID-19 according to the CO-RADS scale of 1–4 points, individuals with other etiological pneumonia (bacterial, hypostatic), pulmonary tuberculosis, severe accompanying diabetes, patients with immunosuppressive conditions, severe chronic pathology of the respiratory system, end-stage renal failure, recently experienced acute coronary syndrome, coronary artery bypass grafting, recent (within

ням, нещодавньою (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 (виписка/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 парастерального положення по довгій осі. Безперервні та імпульсно-хвильові спектральні доплерівські зображення трикуспідальної регургітації, легеневої регургітації, мітральної регургітації та сигнали трансортального 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): $PASP = RAP + 4VTR \text{ Max}^2$. 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): $PADP = RAP + 4VPR \text{ кінцевий діастолічний}^2$. 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 легеневих 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 ± 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-Вілка. 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

one month) hospitalization for CHF, as well as patients with shock or sepsis.

The following parameters were evaluated: patient's age, sex, presence of complications and treatment results (discharge/death). Complaints, case history, physical examination results, and additional laboratory and instrumental examination methods were studied.

Demographic, clinical and anamnestic data were analyzed during hospitalization, and laboratory and instrumental examinations were conducted in 1–3 days.

Echocardiography was mandatory in the prospective study on days 1–5. Two-dimensional echocardiographic images were recorded: 1) the inferior vena cava during inhaling and exhaling from the subcostal transducer position; and 2) the left ventricular outflow tract from the parasternal long-axis position. Continuous and pulsed wave spectral Doppler images of the tricuspid regurgitation, pulmonic regurgitation, mitral regurgitation and transaortic systolic flow signals were obtained from multiple transducer positions. Images of the inferior vena cava were obtained from the subcostal transducer position. Mean right atrial pressure (RAP) was estimated from the inferior vena cava diameter and its degree of respirophasic change. Pulmonary artery systolic pressure (PASP) was calculated as the sum of the estimated RAP and the gradient between the peak right ventricular systolic pressure and the estimated RAP. This gradient was estimated by applying the modified Bernoulli equation to the peak velocity of the continuous wave Doppler tricuspid regurgitation signal (VTR Max): $PASP = RAP + 4VTR \text{ Max}^2$. Pulmonary artery diastolic pressure (PADP) was calculated as the sum of the estimated RAP and the gradient between the pulmonary artery end-diastolic pressure and the right ventricular end-diastolic pressure, which is equal to the RAP at this time in the cardiac cycle. This gradient was estimated from the end-diastolic velocity of the continuous wave Doppler pulmonic regurgitation signal (VPR end-diastolic2): $PADP = RAP + 4VPR \text{ end-diastolic}^2$. Pulmonary artery mean pressure (PAMP) was calculated by adding one-third of the pulmonary artery pulse pressure to the estimated PADP: $PAMP = PADP + 1/3(PASP - PADP)$. Left atrial pressure (LAP)

at the time of aortic valve opening, an estimate of mean LAP was calculated as the difference between the diastolic aortic pressure (AoDP) and the pressure gradient between the left ventricle and left atrium at the time of aortic valve opening. This pressure gradient was determined from the peak velocity of the continuous wave Doppler mitral regurgitation signal at the time of aortic valve opening (VMR-AVO2): $LAP = AoDP - 4VMR-AVO$. The transpulmonary gradient (TPG) was calculated as PAMP minus LAP. Pulmonary vascular resistance (PVR) was calculated as TPG divided by cardiac output. The PVR index (PVRI) was calculated as TPG divided by the cardiac index.

After signed informed consent was obtained, NT-proBNP levels were measured in blood samples during hospitalization and repeatedly on the 5th–7th day or when symptoms exacerbated. NT-proBNP was measured by the immunofluorescence method in the biochemical laboratory of Lviv Emergency Hospital.

The study was conducted after the approval of the Ethical Commission on Experimental Development and Research of Danylo Halytsky Lviv National Medical University (No. 10 dated 12/16/2019). All patients signed an informed consent to participate in the study. The study complies with the principles listed in the Declaration of Helsinki.

Statistical analysis

Categorical variables are shown as rates and percentages, and continuous variables as the mean \pm standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR) as appropriate. Means for continuous variables were compared using independent group t-tests when data were normally distributed; otherwise, Mann–Whitney tests were performed. The normality of distributions was assessed using the Shapiro–Wilk test. Proportions for categorical variables were compared using the chi-squared test or Fisher's exact test, as appropriate. The receiver operating characteristic curve (ROC) was drawn to calculate the area under the curve (AUC) and evaluate the diagnostic value of the marker for heart failure. Correlation analysis between variables, continuous variables that presented normal distribution was analyzed through Pearson correlation, and variables that did not present normal distribution were analyzed by Spearman

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.

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 протизагу 60,0(49,0;68,0) 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 $\times m^2$) 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, пропону-

correlation. The multivariate conditional logistic regression model was constructed using significant variables in the univariate analysis. All data were analyzed using Statistica 6.0. A two-sided P-value of <0.05 indicated statistically significant differences in all analyses.

Results

According to the results of the retrospective analysis, the percentage of patients who were treated at the Municipal Non-Profit Enterprise "Lviv Clinical Emergency Care Hospital" with a combination of COVID-19 pneumonia and CHF from September – November 2020 was 42.9% of cases (HF group, $n = 238$). Baseline patient characteristics are shown in Table 1.

Patients with a history of HF were older. The IQR; Q3–Q1 patient age (72.0 (66.0; 79.0) vs 60.0 (49.0; 68.0); $P < 0.0001$).

Among patients with CHF, hypertension was observed in 86.14% of cases, coronary heart disease – in 72.29%, diabetes – in 28.99%, and a history of myocardial infarction – in 23.11%. Atrial fibrillation was the most prevalent rhythm abnormality recorded in 45 patients (18.09%). Premature complexes were recorded in 41 patients (17.23%) and bundle branch blocks in 10 (4.2%) patients. Mortality in patients with CHF and COVID-19 pneumonia was 23.94%, as opposed to 9.15% in patients without CHF ($p < 0.00001$) (OR=3.13; 95% CI: 1.93; 5.08; $p = 0.000004$).

Patients in the CHF group had more severe presentations of COVID-19, as indicated by lower levels of oxygen saturation at admission (90.0 (86.0; 93.0) vs 92.0 (89.0; 93.0); $P = 0.0474$).

It was difficult to distinguish the clinical features of decompensation of CHF on COVID-19 pneumonia due to the typical symptoms of shortness of breath and the results of physical examination (wet wheezing) for both diseases. Although echocardiography is the gold standard for left ventricular dysfunction, it was not performed in most patients. Also, there was no predetermined "dry NT-proBNP concentration" in most patients, as indicated in the guidelines of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology regarding the use of NT limit values for diagnosing acute HF [7]. Therefore, we proposed to perform an assess-

ment of HF decompensation in hospitalized patients with COVID-19 pneumonia based on dynamic measurement of NT-proBNP values in blood serum, particularly during hospitalization, on the 5–7th day of treatment and/or when disease symptoms worsened, especially in cases of increasing shortness of breath. To assess the accuracy of the proposed method, NT-proBNP values obtained in dynamics were compared with HF assessment results using the Doppler echocardiography mentioned. By design, Doppler echocardiographic thresholds (ratio of mitral peak low velocity in early diastole to peak low velocity in late diastole E/A ratio ≥ 2 , transpulmonary gradient TPG ≥ 13 mm Hg; pulmonary vascular resistance PVR ≥ 3.5 Wood units; and pulmonary vascular resistance index PVRI ≥ 6.5 Wood units $\times m^2$) established for patients with decompensated HF [8].

We additionally contacted patients with CHF and COVID-19, and if the duration of their hospitalization did not exceed seven days, we offered to perform additional analysis of blood samples for NT-proBNP and echocardiogram to verify that they have decompensated HF. A repeated blood test was taken after signing the informed consent. This way, we recruited 85 patients. There were no patients who refused additional blood sample. Afterwards, five more patients were included in the study.

Therefore, 90 patients with CHF were included in the prospective analysis. The receiver operating characteristic curve (ROC) was drawn to calculate the area under the curve (AUC) to evaluate the diagnostic value NT-proBNP for diagnosing decompensated HF (Fig. 1).

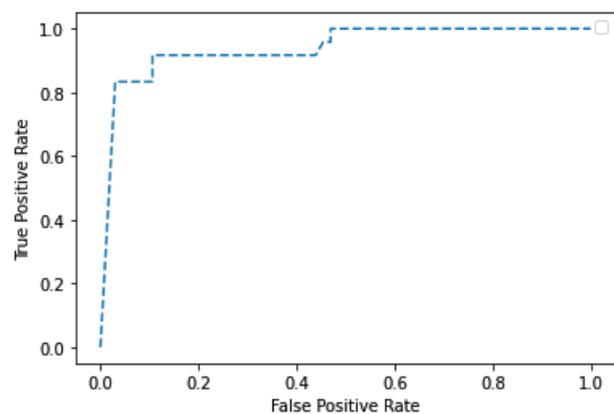


Figure 1. ROC curve of NT-proBNP for diagnosing decompensated HF

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/m ² 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, б.р.м., 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, с., IQR; Q3-Q1	13.0 (12.0; 17.0)	35	11.7 (11.5; 12.5)	32	0.0196
Протромбіновий індекс, % mean ± SD	92.67±19.10	79	97.77±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, μmol/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 ± SD	454.5 (254.9; 547.85)	32	524.44±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

Table 1

Baseline characteristics, vital signs, laboratory data and clinical outcomes in COVID-19 patients with and without a previous history of chronic heart failure

Variable	HF patients		Non-HF patients		P
	Mean ± SD / IQR; Q3-Q1	N	Mean ± SD / IQR; Q3-Q1	n	
Demographics:					
Age, years, IQR; Q3-Q1	72.0 (66.0; 79.0)	238	60.0 (49.068,0)	317	0.0000
Male sex, n (%)	121 (50.84%)	238	163 (51.42%)	317	0.8924
History of cardiac disease:					
Coronary artery disease, n (%)	172 (72.29%)	238	37 (11.67%)	317	0.0000
History of Myocardial infarction, n (%)	55 (23.11%)	238	5 (1.53%)	317	0,0000
Hypertension, n (%)	205 (86.14%)	238	165 (52.05%)	317	0.0000
Atrial fibrillation, n (%)	45 (18.9%)	238	0 (0%)	317	0.0000
Extrasystoles, n (%)	41 (17.23%)	238	23 (7.26)	317	0.0003
Bundle branch block, n (%)	10 (4.2%)	238	0 (0%)	317	0.0002
Diabetes, n (%)	69 (28.99%)	238	55 (17.35%)	317	0.0011
Death, n (%)	57 (23.95%)	238	29 (9.15%)	317	0.0000
Vital signs, laboratory data					
Dyspnea, n (%)	237 (99.58%)	238	312 (98.4%)	317	0.1860
Bilateral basal end-inspiratory crackles, n (%)	173 (72.69%)	238	233 (73.5)	317	0.8329
Peripheral edema, n (%)	73 (30.67%)	238	14 (4.4%)	317	0.0000
Temperature, °C IQR; Q3-Q1	37.5 (37.0; 38.0)	127	3,0 (37.4; 38.5)	182	0.00001
Body mass index, kg/m2 IQR; Q3-Q1	27.8 (23.7; 34.0)	77	27.05 (22.7; 34.2)	138	0.6640
First oxygen saturation, %, IQR; Q3-Q1	90.0 (86.0; 93.0)	126	92.0 (89.0; 93.0)	182	0.0474
SBP, mmHg, IQR; Q3-Q1	140.0 (130.0; 160.0)	124	140.0 (125.0; 150.0)	181	0.0611
Heart rate, b.p.m., IQR; Q3-Q1	88.5 (80.0; 98.0)	128	90.0 (82.0; 96.0)	183	0.9229
WBC, 10 ⁹ /L, IQR; Q3-Q1	8.25 (6.3; 11.65)	124	7.6 (5.05; 10.9)	176	0.0417
RBC, 10 ¹² /L, mean ± SD IQR; Q3-Q1	4.46±0.86	122	4.69 (4.1; 5.1)	171	0.0544
Hemoglobin, g/dL IQR; Q3-Q1 mean ± SD	134.0 (120.5; 144.5)	100	139.87±19.35	92	0.0090
Platelets, 10 ⁹ /L, IQR; Q3-Q1	204.0 (150.5; 277.5)	108	209.0 (173.0; 274.0)	146	0.3089
Prothrombin time, s., IQR; Q3-Q1	13.0 (12.0; 17.0)	35	11.7 (11.5; 12.5)	32	0.0196
Prothrombin index, % mean ± SD	92.67±19.10	79	97.77±16.58	75	0.0196
fibrinogen, g/L IQR; Q3-Q1	5.5 (4.09; 6.99)	98	5.52 (4.19; 7.47)	145	0.7363
Glucose, mmol/l IQR; Q3-Q1	6.3 (5.0;8.7)	170	5.5 (4.5; 7.6)	228	0.0032
Alanine aminotransferase, U/L IQR; Q3-Q1	29.0 (20.7; 41.6)	83	30.3 (18.0; 48.7)	83	0.9331
Aspartate aminotransferase, U/L IQR; Q3-Q1	31.0 (25.2; 43.5)	83	28.45 (22.4; 39.0)	82	0.1935
Creatinine, µmol/L, IQR; Q3-Q1	112.0 (93.0; 134.0)	173	97.0 (86.45; 116.0)	236	0.00001
D-dimer, ng/mL IQR; Q3-Q1	499.5 (190.0; 1704.0)	49	383.0 (244.7; 897.8)	63	0.5399
CRP, mg/L IQR; Q3-Q1	63.0 (36.0; 96.0)	46	54.0 (18.0; 96.0)	53	0.3544
Ferritin, ng/dL IQR; Q3-Q1 mean ± SD	454.5 (254.9; 547.85)	32	524.44±226.90	22	0.4030
Procalcitonin, ng/mL IQR; Q3-Q1	0.05 (0.02; 0.1)	31	0.05 (0.01;0.2)	33	0.7018
IL-6, pg/mL IQR; Q3-Q1	11.5 (4.2; 41.1)	49	4.2 (1.1; 14.9)	49	0.0041
Troponin, ng/ml IQR; Q3-Q1	0(0;0,03)	47	0 (0;0)	45	0.1868

вали 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).

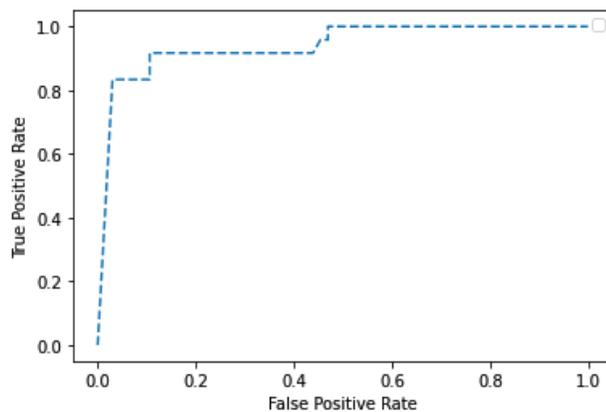


Рисунок 1. ROC-крива оцінки діагностичної цінності NT-proBNP для діагностики декомпенсованої СН

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 ехокарді-

ографічними аномаліями, такими як гіпертрофія лівого шлуночка або захворювання клапанів середнього та тяжкого ступеня. 4 мали патологічні знахідки, такі як значний стеноз аортального клапана, а 2 – перикардіальний випіт. Основні характеристики пацієнтів наведені в Таблиці 2.

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 помирив (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 - перикардіальний 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 міокардіального біомаркера - високочутливого тропоніну. Лише в кількох

AUC of NT-proBNP for diagnosing decompensated HF was 0.94034 with a sensitivity of 84.00% (95% CI 63.92% to 95.46%), specificity 98.46% (95% CI 91.72% to 99.96%), and accuracy 94.44% (87.51% to 98.17%) that made it possible to apply this approach to obtain further results.

During the study period, 21 (23.3%) patients with confirmed COVID-19 infection met the inclusion criteria for decompensated CHF. The average duration of hospitalization and observation of patients was 16.56 ± 0.83 days. A total of 9 patients (42.86%) died during hospitalization (OR=5.72; 95% CI: 1.84, 17.81; $p=0.0026$). The mean \pm SD age of the cohort was 70.14 ± 11.24 years, and 9 (42.86%) were male. Of those, 10 (47.62%) had some degree of left ventricular systolic dysfunction prior to COVID-19 diagnosis. The remaining 11 had HF with preserved ejection fraction and other significant echocardiographic abnormalities such as left ventricular hypertrophy or moderate-to-severe valvular disease. Four had pathological findings such as significant aortic valve stenosis and 2 - pericardial effusion. Baseline patient characteristics are shown in Table 2.

85.7% of CHF patients had a history of ischemic heart disease, and 23.3% of them had a myocardial infarction in the past. During hospitalization, 33.3% of patients were diagnosed with diabetes, 76.19% with hypertension, and 38.1% with arrhythmia. The hypertensive crisis was a possible predictor of cardiac decompensation in 9.5% of patients and heart arrhythmic disorders in 14.29%.

All patients with COVID-19 pneumonia had shortness of breath. However, oxygen saturation at the first measurement was significantly lower in patients who developed decompensated CHF ($p=0.0076$) and had a lower body temperature ($p=0.00001$). Only six (28.57%) patients had peripheral edema during hospitalization.

In patients with decompensated HF, the level of hemoglobin probably decreased ($p=0.0026$), and the levels of creatinine ($p=0.0034$) and IL-6 increased ($p=0.003$) significantly. The risk of HF decompensation for a hemoglobin value below the upper limit of the norm was OR=3.54; 95% CI 1.04, 12.09; $p=0.0434$ for a creatinine value exceeding the upper lim-

it of normal OR=4.14; 95% CI: 1.43, 11.99; $p=0.009$; and for the parameter IL-6 above the upper limit of the norm $\times 5$ OR=3,25; 95% CI: 1,09, 9,66; $p=0,0345$.

Changes in the coagulation potential (decrease in prothrombin index in patients with decompensated CHF), which developed along with the previous antithrombotic therapy in patients with a high cardiovascular risk, were recorded. At the same time, D-dimers in both groups did not differ significantly ($p=0.6970$).

Patients with decompensated CHF had higher levels of troponin I (IQR; Q3-Q1 0.02 (0; 0.07) vs 0 (0; 0); $P < 0.0061$; OR=4.43; 95% CI: 1.48, 13.21; $p=0.0077$) and aspartate aminotransferase (IQR; Q3-Q1 35.0 (27.8; 43.5) vs 26.4 (22.0; 33.4); $p=0.0035$; OR=3.25; 95% CI: 1.09, 9.66; $p=0.0345$).

Direct correlations of NT-proBNP with the levels of IL-6 ($r=0.31$, $p=0.003$), troponins ($r=0.39$, $p=0.000$), age ($r=0.46$, $p=0.000$), creatinine values ($r=-0.60$, $p=0.000$) and inversely proportional between NT-proBNP and hemoglobin ($-r=0.37$, $p=0.002$) have been determined.

Discussion

In this study, we examined the prevalence and prognostic implications of HF in patients with COVID-19. The prevalence of CHF among patients with COVID-pneumonia who were admitted to Lviv Clinical Hospital of Emergency Medical Care with a diagnosis of COVID-pneumonia in September – November 2020 constituted 42.9% of cases, and mortality during hospital stay equaled 23.95% of cases without a statistically significant gender difference ($p = 0.0644$).

In our retrospective study, we encountered high diagnostic uncertainty in the assessment of decompensated CHF in COVID-19 pneumonia after clinical evaluation. The most common manifestation of HF is dyspnea, a complaint that is neither specific nor sensitive for predicting the presence of HF exacerbation. In addition, physical signs of HF, such as bilateral basal end-inspiratory crackles, were present in both diseases and increased jugular venous pressure and leg edema have limited sensitivity. Similar limitations were found in other studies, and they also concerned electrocardiography and chest radiography [9].

Таблиця 2

Базові характеристики, життєво важливі показники, лабораторні дані та клінічні результати у хворих на COVID-19 із розвитком декомпенсації серцевої недостатності (ХСН) 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, n (%)	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/m ² 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
Протромбінний 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
Перикардальний 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

Table 2

Baseline characteristics, vital signs, laboratory data and clinical outcomes in patients with COVID-19 with and without the development of Advanced heart failure (AHF) during admission

Variable	AHF patients		Non-AHF patients		P
	Mean ± SD/IQR; Q3-Q1	N	Mean ± SD/IQR; Q3-Q1	N	
Demographics:					
Age, years, mean ± SD	70.14±11.24	21	66.73±7.87	69	0.1205
Male sex, n (%)	9 (42.86%)	21	28 (40.58%)	69	0.8525
History of cardiac disease:					
Coronary artery disease, n (%)	18 (85.7%)	21	49 (71.01%)	69	0.1766
History of Myocardial infarction, n (%)	5 (23.8%)	21	9 (13.04%)	69	0.2336
Hypertension, n (%)	16 (76.19%)	21	65 (94.2%)	69	0.0157
Aortic Valve Stenosis, n (%)	4 (19.05%)	21	4 (5.8%)	69	0.0618
Myocardial infarction, n (%)	3 (14.29%)	21	0 (0%)	69	0.0014
Hypertensive crisis, n (%)	2 (9.5%)	21	0 (0%)	69	0.0096
Arrhythmic disorders, (%)	3 (14.29%)	21	0 (0%)	69	0.0014
Diabetes, n (%)	7 (33.3%)	21	28 (40.58%)	69	0.5325
Vital signs, laboratory data					
Dyspnea, n (%)	21 (100%)	21	69 (100%)	69	1.0000
Bilateral basal end-inspiratory crackles, n (%)	21 (100%)	21	59 (85.5%)	69	0.0642
Peripheral edema, n (%)	6 (28.57%)	21	0 (0%)	69	0.0000
Temperature, °C mean ± SD	37.42±0.49	21	37.88±0.68	69	0.0047
Body mass index, kg/m ² mean ± SD IQR; Q3-Q1	30.88±7.91	20	27.7(23.1;36.5)	69	0.6482
Oxygen saturation, %, IQR; Q3-Q1	87.0 (84.0; 90.0)	21	90.0 (88.0; 92.0)	69	0.0076
SBP, mmHg, IQR; Q3-Q1	145.0 (130.0; 160.0)	21	145.0 (120.0; 160.0)	69	0.9278
Heart rate, b.p.m., IQR; Q3-Q1	90.0 (90.0; 98.0)	21	88.0 (83.0; 98.0)	69	0.9126
WBC, 10 ⁹ /L, IQR; Q3-Q1	9.6 (6.5; 11.3)	21	6.7 (4.3; 11.6)	69	0.1725
RBC, 10 ¹² /L, mean ± SD	4.43±1.08	21	4.72±0.63	69	0.1284
Hemoglobin, g/dL mean ± SD	124.05±18.65	21	138.6±18.6	63	0.0026
PLT, 10 ⁹ /L, mean ± SD IQR; Q3-Q1	224.43±116.12	21	198.0 (166.0; 237.0)	67	0.9727
Prothrombin index, % mean ± SD	89.42±21.25	20	101.17±17.58	61	0.0161
Glucose, mmol/l IQR; Q3-Q1	7.5 (5.6; 9.3)	21	6.7 (5.1; 10.36)	67	0.8410
Alanine aminotransferase, U/L IQR; Q3-Q1	28.7 (25.1; 36.7)	21	24.9 (14.5; 35.5)	57	0.1283
Aspartate aminotransferase, U/L IQR; Q3-Q1	35.0 (27.8; 43.5)	21	26.4 (22.0; 33.4)	57	0.0035
Creatinine, µmol/L, IQR; Q3-Q1	122.0 (110.0; 144.0)	21	105.0 (84.0; 125.0)	67	0.0034
D-dimer, ng/mL IQR; Q3-Q1	489.0 (190.9; 1000.0)	19	388.45 (157.3; 1880.65)	44	0.6970
CRP, mg/L IQR; Q3-Q1	69.56±34.20	21	56.0 (30.0; 96.0)	45	0.4246
Ferritin, ng/dL IQR; Q3-Q1 mean ± SD	450.0 (227.6; 527.5)	19	458.24±260.66	29	0.4416
Procalcitonin, ng/mL IQR; Q3-Q1	0.05 (0.02; 0.095)	21	0.05 (0.01; 0.2)	29	0.9513
IL-6, pg/mL IQR; Q3-Q1	10.0 (4.7; 78.0)	21	6.6 (1.4; 17.4)	69	0.0300
Troponin, ng/ml IQR; Q3-Q1	0.02(0; 0.07)	21	0 (0; 0)	69	0.0061
First NT-proBNP, pg/mL	474.92±73.11	21	214.30 (154.7; 271.1)	69	0.0067
Last NT-proBNP, pg/mL	1583.29±224.70	21	295.0 (201; 400)	69	0.0000
Radiologic, Echocardiographic Data:					
Cardiomegaly, n (%)	15 (71.43)	21	14 (20.29%) ¹	69	0.0000
LVEF≤40%, n (%)	10 (47.62%)	21	2 (17.39%)	69	0.0048
Left ventricular hypertrophy, n (%)	16 (76.19%)	21	49 (71.01%)	69	0.6426
Pericardial effusions, n (%)	2 (9.5%)	21	0	69	0.0096
Clinical outcomes, n (%)					
Death, n (%)	9 (42.86%)	21	8 (11.59%)	69	0.0027
Pulmonary embolism, n (%)	7 (33.3%)	21	11 (15.9%)	69	0.087
Arrhythmias during admission, n (%)	8 (38.1%)	21	6 (8.7%)	69	0.0011

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 ПІ 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 співвідносилося з іншою – ренальною дисфункцією, тобто у цих пацієнтів частіше діагностували поліорганну 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 загостреннях, а підвищення тиску в яремних венах і набряки ніг мають обмежену чутли-

вість. 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 цитокинового шторму [13]. На думку більшості вчених, саме цитокиновий 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

In a planned prospective analysis based on studying the dynamics of the NT-proBNP level, we showed that in approximately every 4–5 patients with CHF, COVID-19 pneumonia contributed to the development of decompensation. Among the factors associated with the deterioration of cardiac function was a decrease in blood oxygen saturation along with the occurrence of atypical pneumonia and respiratory failure, the development of acute myocardial infarction, arrhythmia, and, much more rarely – a hypertensive crisis. In patients with decompensated CHF IQR, Q3–Q1 of high-sensitivity troponin was significantly higher compared to the level in patients with compensated HF, which probably could indicate an increase in the processes of myocardiocytolysis in these patients along with Covid 19. Among other results of laboratory screening, lower hemoglobin values ($p=0.0016$) and increased creatinine ($p=0.0011$) were detected in patients with CHF. According to the results of several meta-analyses, both of these indicators belong to the determining predictors of an unfavorable cardiovascular prognosis, in-hospital mortality in both systolic and diastolic HF, and low body temperature [10,11,12,13].

On the other hand, a significant increase in IL-6, a key mediator of the cytokine storm, was recorded in patients with decompensated HF [14]. According to published studies 15, 16, it is the cytokine storm that is most destructive in the case of COVID-19, rather than direct damage by SARS [17]. An elevation of IL-6 values greater than the previously determined 95th percentile of normal values at baseline in patients with HF by more than 50% was also associated with an unfavorable clinical prognosis in the extensive BIOSTAT-CHF cohort study [18].

Changes in the coagulation potential (decrease in prothrombin index in patients with decompensated CHF), which developed along with the previous antithrombotic therapy in patients with a high cardiovascular risk, were recorded. At the same time, a clinical paradox was observed - with low values of the prothrombin index, PE occurred more often ($p=0.0344$) in patients with decompensated heart failure, despite concomitant antithrombotic therapy, while the values of D-dimers in both groups did not differ significantly ($p > 0.05$).

Mortality in patients with decompensated CHF was extremely high – 42.86% ($p=0.0027$) (OR=5.72; 95% CI: 1.84, 17.81; $p=0.0026$). In our opinion, the increased mortality was influenced by a number of prognostically unfavorable clinical and laboratory factors of cardiovascular risk and risk factors associated with the coronavirus disease (the development of a hyper-inflammatory immune response, respiratory failure and, possibly, the direct effect of the virus on the cardiovascular system). Thus, it is vital in the management of CHF and COVID-19 to influence manageable risk factors for decompensation in all patients with CHF and coronavirus disease and timely diagnosis of CHF decompensation, which is complicated in routine clinical practice. For these reasons, the determination of NT-proBNP is useful not only at the time of the patient's diagnosis/hospitalization but also dynamically during the patient's follow-up.

In conclusions: CHF is common in patients with COVID-19 pneumonia and is often fatal, especially in patients with decompensated CHF. Factors contributing to the decompensation of HF in patients with COVID-19 are a decrease in blood oxygen saturation during COVID-19, myocardial infarction, arrhythmias, and hypertensive crisis. In such patients, there is an increase in troponin I, AST, and markers of an unfavorable cardiovascular prognosis – decreased hemoglobin, increased creatinine and the pro-inflammatory cytokine – IL-6. Direct correlations of NT-proBNP with the levels of IL-6 ($r=0.31$, $p=0.003$), troponins ($r=0.39$, $p=0.000$), age ($r=0.46$, $p=0.000$), creatinine values ($r=-0.60$, $p=0.000$) and inversely proportional between NT-proBNP and hemoglobin ($-r=0.37$, $p=0.002$) have been established.

COVID-19 patients with decompensated heart failure should be identified early and actively treated to improve outcomes in this patient cohort.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and approved by the Ethical Commission on Experimental Development and Research of Danylo Halytsky Lviv National Medical University (No. 10 dated 12/16/2019).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

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 – ІЛ-6. Виявлено прямі кореляції NT-proBNP з рівнями ІЛ-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, Hourmazed Haghbayan 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.