

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПРИВОЛЖСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



Елисеева Людмила Юрьевна

**Анализ сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов при
COVID-19 в условиях специализированного госпиталя**

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Боровкова Наталья Юрьевна

Нижний Новгород – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1. Коронавирусная инфекция как новая пандемия и проблемы с ней связанные.....	13
1.2. Патогенетическая взаимосвязь новой коронавирусной инфекции и сердечно-сосудистых заболеваний.....	15
1.3. Особенности течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и коморбидной патологией.....	19
1.4. Проблема кардиобезопасности при лечении новой коронавирусной инфекции COVID-19 у коморбидных пациентов.....	22
1.5. Возможности улучшения прогноза пациентов с COVID-19 и коморбидной патологией.....	25
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	30
2.1. Структура и дизайн исследования.....	30
2.2. Методы исследования.....	35
2.2.1. Лабораторные методы исследования.....	35
2.2.2. Инструментальные методы исследования.....	37
2.3. Характеристика проводимой терапии.....	39
2.4. Методы статистической обработки.....	42
ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ, ИХ ВЛИЯНИЕ НА ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В УСЛОВИЯХ КОВИД-ГОСПИТАЛЯ.....	44
3.1. Анализ структуры сердечно-сосудистых заболеваний.....	44
3.2. Структура коморбидной патологии.....	48
3.3. Тяжесть течения новой коронавирусной инфекции COVID-19.....	52

3.4. Влияние сердечно-сосудистых заболеваний и коморбидной патологии на тяжесть течения новой коронавирусной инфекции.....	54
3.5. Особенности клинической картины COVID-19 у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и коморбидной патологией.....	57
3.5.1. Лабораторные изменения при COVID-19.....	57
3.5.2. Оценка структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка у коморбидных пациентов с новой коронавирусной инфекцией....	62
ГЛАВА 4. ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ У КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ С УЧЕТОМ СОПУТСТВУЮЩИХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.....	64
4.1. Анализ терапии у пациентов исследуемых групп.....	64
4.2. Анализ терапии пациентов в зависимости от тяжести течения новой коронавирусной инфекции	66
4.3. Анализ терапии пациентов в зависимости от наступления летального исхода.....	68
ГЛАВА 5. ОСОБЕННОСТИ ИСХОДОВ ТЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У КОМОРБИДНЫХ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19.....	84
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	88
ВЫВОДЫ.....	96
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	98
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	99
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	100
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	102

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В 2020 году весь мир охватила пандемия новой вирусной инфекции, получившей название – Coronavirus Disease (COVID-19). 11 февраля 2020 г. исследовательская группа по коронавирусу Международной классификационной комиссией по таксономии вирусов было принято решение о том, что вирус, ранее известный как 2019-nCov будет иметь следующее название - тяжелый острый респираторный синдром, вызываемый коронавирусом-2 (SARS-CoV-2) [100].

Со времени существования пандемии COVID-19 (2020-2024г) к сентябрю 2024 года в Российской Федерации отмечено более 24 миллионов случаев этого заболевания, среди которых зарегистрировано более 403 тысяч летальных исходов [130]. В настоящий момент статус пандемии COVID-19 официально отменен ВОЗ, однако заболеваемость этой инфекцией сохраняется на высоком уровне.

Постепенно накапливались сведения о том, что существующие сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (НКИ) отягощали их состояние, ухудшали прогноз и обуславливали более высокий риск летального исхода [78,118]. Результаты исследований свидетельствуют, что наличие сердечно-сосудистой патологии увеличивает риск летального исхода как минимум в 2,5 раза. При этом одни из наиболее распространенных ССЗ – гипертоническая болезнь (ГБ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) увеличивают риск смертности в 2 и 2,6 раз в сравнении с пациентами, не имеющих данной патологии [106].

Высокая встречаемость тяжелого течения НКИ неразрывно сопряжена с высокой летальностью от нее [23,33, 108]. В дальнейшем этой проблеме было

посвящено большое количество публикаций. Несмотря на общность тематики, полученные данные нередко разнятся. Кроме того, несмотря на окончание пандемии в 2023 году, COVID-19 остается проблемой для здравоохранения всех стран, вспышки заболевания регистрируются до настоящего времени.

При этом замечено, что отягощенный коморбидный фон оказывает неблагоприятное влияние на исходы НКИ [98,101]. Наиболее уязвимыми категориями являются лица с сердечно-сосудистой и эндокринной патологией, заболеваниями почек [84,114]. При этом исследования немногочисленны, мало изучен госпитальный этап в специализированном стационаре [14].

Важным представляется оценка факторов, которые в большей или меньшей степени могут оказывать влияние на летальность при НКИ. В связи этим, отягощенный коморбидный фон, особенно, сердечно-сосудистая патология вызывает интерес для определения прогноза. Вместе с тем, дальнейшее наблюдение пациентов, перенесших COVID-19, несомненно может иметь значение в отдаленном периоде. Все вышеизложенное определило цель и задачи настоящей работы.

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на то, что статус пандемии COVID-19 отменен в 2023 году, однако заболеваемость этой инфекцией сохраняется на высоком уровне [130].

В исследованиях было показано, что наличие ССЗ способствует более тяжелому течению НКИ. Такие пациенты имеют более тяжелое течение инфекции, высокий риск развития фатальных сердечно-сосудистых катастроф, а также декомпенсации сопутствующих заболеваний [78,118]. Согласно данным, полученным зарубежными коллегами, наличие ГБ и ИБС увеличивают риск смертности в 2 и 2,6 раз в сравнении с лицами, не имеющими данных заболеваний [106].

При этом, недостаточно изучено влияние коморбидных состояний на тяжесть течения, вероятность летального исхода при НКИ [14]. Недостаточно изучен как госпитальный этап, так и наблюдение за реконвалесцентами [11]. По некоторым данным, отягощенный коморбидный фон может оказывать влияние на прогноз пациентов, перенесших НКИ. Требуется дальнейшая работа по оценке ближайших и отдаленных исходов в популяции населения РФ.

Цель и задачи исследования

Повышение эффективности лечения новой коронавирусной инфекции за счет выявления факторов риска неблагоприятного течения у госпитализированных больных при сопутствующей сердечно-сосудистой патологии.

Для достижения цели данного исследования были поставлены следующие задачи:

1. Изучить структуру сердечно-сосудистой и коморбидной патологии у пациентов, госпитализированных в специализированный ковид-госпиталь.
2. Оценить тяжесть течения при НКИ у лиц с ССЗ и коморбидными заболеваниями.
3. Оценить ближайшие (6 месяцев) и более отдаленные (12 месяцев) исходы течения ССЗ у коморбидных больных, перенесших COVID 19 в зависимости от факторов риска неблагоприятного течения.
4. Установить факторы риска, влияющие на исходы НКИ у стационарных больных.

Научная новизна

Показано, что у госпитализированных пациентов с НКИ, имеющих ССЗ в структуре коморбидной патологии в подавляющем большинстве (92,7%) преобладает ХБП. В случае ее терминальной стадии на программном гемодиализе НКИ протекает тяжелее: более массивное поражение легочной ткани, требующее усиленной кислородной поддержки и перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии; чаще развивается сепсис и летальные исходы.

Показано, что впервые диагностированная фибрилляция предсердий ассоциируется с повышением риска летального исхода у пациентов, госпитализированных в ковид-госпиталь.

Расширено представление о вероятности развития летальных исходов у госпитализированных пациентов с НКИ.

Предложена математическая модель и разработан калькулятор для прогнозирования вероятности летальных исходов при COVID-19 у пациентов с ССЗ и отягощенным коморбидным фоном. Веб-калькулятор зарегистрирован в качестве программы для электронно-вычислительной машины (ЭВМ) (свидетельство № 2024691883 от 24.12.2024г).

Теоретическая и практическая значимость работы

Изучены особенности течения НКИ у пациентов с ССЗ в сочетании с коморбидной патологией. Оценены структура сердечно-сосудистых и коморбидных заболеваний у пациентов, госпитализированных в специализированный ковид-госпиталь. Получено, что наиболее высокую распространенность среди ССЗ имеют ГБ, ХСН и ИБС. При исследовании

структуры коморбидной патологии выявлено, что чаще всего встречаются ХБП (с преобладанием С3а), а также СД2.

Проведен анализ терапевтических подходов у пациентов с COVID-19, учитывая наличие патологии сердечно-сосудистой системы и отягощенный коморбидный фон. Предложена математическая модель прогнозирования летальных исходов при НКИ у пациентов с ССЗ и коморбидной патологией.

Выполнена оценка ближайших и более отдаленных исходов течения ССЗ у коморбидных больных после выписки из стационара, а также получены сроки наступления сердечно-сосудистых осложнений у этих лиц.

Полученные данные определяют необходимость и целесообразность выявления лиц, имеющих высокую вероятность неблагоприятного исхода течения НКИ.

Методология и методы исследования

Диссертантом был выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы по теме исследования, определены цели и задачи, сформулированы дизайн и методика работы, выполнено обследование больных, статистическая обработка полученных результатов и изложение выводов научной работы.

Настоящее исследование проводилось на базе специализированного ковид-госпиталя, развернутого на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области Городская больница №33 г. Нижнего Новгорода (ГБУЗ НО ГБ №33). Анализ в группах пациентов проводился в зависимости от наличия ССЗ и коморбидной патологии при НКИ в условиях специализированного стационара.

Всем больным было выполнено стандартное общеклиническое, лабораторное и инструментальное обследование. Выполнялся ОАК, биохимическое исследование крови, исследование коагулограммы [53]. Для

первичной оценки функционального состояния почек и определения стадии ХБП использовались расчетные значения СКФ по формуле СКD-Epidemiology Collaboration 2009 [43]. Всем госпитализированным выполнялись лучевые методы обследования органов грудной клетки (РГ или КТ). Всем исследуемым регистрировалась ЭКГ в 12 стандартных отведениях с помощью 12-канального кардиографа. При наличии показаний выполнялась эхокардиография (ЭХО-КГ). Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 23 (SPSS: An IBM Company, США).

Положения, выносимые на защиту

1. Среди ССЗ у больных с НКИ в условиях ковид госпиталя наиболее распространены ГБ (97,6%), ИБС (68,1%), ХСН (70,1%). Развитие сердечно-сосудистых катастроф (ОИМ и ТЭЛА) происходило соответственно в 5,7% и 2,4% случаев у пациентов ковид-госпиталя с ССЗ при наличии коморбидных заболеваний.
2. Для больных, имеющих ССЗ в сочетании с коморбидными заболеваниями при НКИ характерен более старший возраст ($p < 0,001$), больший ИМТ ($p < 0,001$), меньшее значение SPO₂ ($p < 0,001$). Среди коморбидных заболеваний у лиц с НКИ, имеющих ССЗ преобладает ХБП (92,7%). В ее терминальной стадии на ПГД чаще развивается сепсис ($p < 0,001$), тяжелая ДН ($p = 0,035$), требующая инвазивной кислородной поддержки ($p = 0,011$), что способствует росту летальности среди данных лиц ($p = 0,028$).
3. У лиц с ССЗ к повышению риска летальных исходов приводит отягощенный коморбидный фон. Использование современной противовирусной и упреждающей противовоспалительной терапии (препаратов, назначаемых пациентам с НКИ при развитии у них «цитокинового шторма») положительно

влияет на течение НКИ у больных с ССЗ и коморбидностью в условиях ковид-госпиталя.

4. Наличие ССЗ вместе с коморбидной патологией отягощает ближайший и отдаленный прогноз после выписки из ковид-госпиталя (6 и 12 месяцев). В постковидный период у них раньше, чем у лиц не имеющих ССЗ происходит развитие новой кардиоваскулярной патологии и случаются острые сердечно-сосудистые катастрофы.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация по поставленной цели, задачам и полученным результатам соответствует паспорту научной специальности 3.1.18. Внутренние болезни. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 5 и 6 паспорта специальности.

Степень достоверности и апробация результатов

Настоящее исследование проведено на репрезентативном объеме материала (284 пациента). Достоверность результатов обусловлена использованием современных лабораторных и инструментальных методов исследования, а также медицинской статистической обработки полученных данных. Исследовательские задачи, которые были поставлены в рамках диссертационной работы, были успешно выполнены в полном объеме, после этого были сформулированы выводы и практические рекомендации.

Результаты диссертационного исследования были доложены и обсуждены на следующих мероприятиях: симпозиум молодых кардиологов V, VI, VII, VIII Всероссийской научно-практической конференции РКО

Кардиологический Форум «Практическая кардиология: достижения и перспективы» с международным участием (Нижний Новгород 05-06.02.2021г; 22-23.04.2022г.; 03-04.02.2023г; 02-03.02.2024г); XIV Конгрессе кардиологов республики Казахстан с международным участием «Кардиологи встречаются вновь» (Казахстан, онлайн-участие 02-03.06.2022г); VI межрегиональной научно-практической конференции «Вограликовские чтения. Один пациент — командное решение» (Нижний Новгород, 06.10.2022г), XXXI Российский национальный конгресс Человек и лекарство (Москва, 15–18.04.2024г.), Российский национальный конгресс кардиологов (Санкт-Петербург, 26-28.09.2024г.).

Апробация состоялась на заседании проблемной комиссии «Внутренние болезни» ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 2 от 10.04.2024г.

Личный вклад автора

Автор самостоятельно осуществлял работу на всех этапах научного исследования. Личный вклад автора заключался в анализе обзора литературы по теме диссертации, разработке дизайна исследования, постановке цели и задач, выборе его методов, отборе пациентов, клиническом обследовании, создании компьютерной базы данных по пациентам с дальнейшей статистической обработкой результатов и интерпретацией полученных данных, написании текста диссертации, подготовке основных научных публикаций. Автором самостоятельно проведен анализ и оценка результатов, формулировка выводов и практических рекомендаций, а также подготовлены и доложены результаты исследования в печатных материалах и устных докладах.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 2 статьи опубликованы в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 2 публикации в иных журналах, 7 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 1 зарубежных конференций), 1 свидетельство о государственной регистрации программ для электронных вычислительных машин.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 116 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы о материалах и методах исследования, описания и анализа результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, библиографического списка и списка сокращений. Работа иллюстрирована 15 таблицами и 10 рисунками. Список литературы включает 131 источник, из которых – 41 отечественных и 90 зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Коронавирусная инфекция как новая пандемия и проблемы с ней связанные

С момента объявления пандемии была проделана колоссальная работа в отношении противоэпидемических мероприятий. Неоднократно происходили изменения в подходах к терапии и диагностике НКИ COVID-19. Несмотря на это, во всем мире по данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) зарегистрировано более 500 миллионов случаев НКИ, исходами которой в более, чем 6 миллионов случаев, была смерть. В Российской Федерации (РФ) на период до мая 2022 года отмечено более 18 миллионов переболевших, а также более 377 тысяч летальных исходов [130].

С момента появления вирус SARS-CoV-2 стал стремительно распространяться сначала на территории Китайской Народной Республики, а далее и по странам Азии, Европы, Америки, в том числе и по Российской Федерации. Одной из его характеристик стала высокая вероятность летального исхода. По ранним данным ВОЗ, полученным в марте 2020 года летальность от НКИ составила 5,6 (95% ДИ 5,4-5,8) для Китая и 15,2% (95%, ДИ 12,5-17,9) за пределами Китая [110]. Ввиду широкой распространенности COVID-19 по всему миру, 11 марта 2020 года ВОЗ объявила о начале пандемии коронавирусной инфекции [77].

Для мирового здравоохранения столкновение с пандемией нового вирусного заболевания породило множество проблем в различных сферах. К примеру, имеются данные о повышении уровня тревожных и депрессивных расстройств, нарушений сна. Причем в основе развития этих состояний лежит не только контакт с инфекцией, но и психологические, социальные факторы

(отсутствие обычной активности, снижение доходов, вынужденная социальная изоляция) [3].

Типичными клиническими проявлениями НКИ, как острой респираторной инфекции, являются лихорадка, непродуктивный кашель, одышка и астения. Однако, у данной инфекции имеется ряд особенных проявлений – аносмия и агевзия [64]. Морфологической основой, на базе которой происходит развитие симптомов заболевания является вирусная пневмония [62]. Позже стало известно, что имеется множество других внепальмональных проявлений НКИ: неврологических (синдром Гийена-Барре, острое нарушение мозгового кровообращения, токсическая энцефалопатия), желудочно-кишечных (псевдомембранозный колит), офтальмологических (конъюнктивит), кардиологических (миокардит, перикардит, острый инфаркт миокарда (ОИМ), различные аритмии) [27,42]. Среди них, заслуживают особого внимания кардиологические. Особое место занимали повреждение миокарда и нарушения ритма сердца [57]. Замечено увеличение развитие случаев острого коронарного синдрома, сердечной недостаточности, а также тромбэмболических осложнений [75].

Во время пандемии накапливались сведения о том, что существующее ССЗ у пациентов с COVID-19 отягощало состояние пациентов, ухудшало прогноз и обуславливало более высокий риск летального исхода [70].

Вместе с тем, получены данные, что к одним из механизмов, лежащих в основе сердечно-сосудистых осложнений при НКИ относится системное воспаление и гипоксия тканей. При этом нарушается баланс между потребностью миокарда в кислороде и снабжением им, в результате чего возникает апоптоз сердечных миоцитов. Одновременно усугубляется эндотелиальная дисфункция и увеличивается прокоагулянтная активность. Это может приводить как к формированию тромбов ввиду дестабилизации атеросклеротической бляшки, так и к тромбэмболическим осложнениям на всем протяжении сосудистого русла [107].

Негативное воздействие оказала пандемия на возможности оказания помощи пациентам с острыми сердечно-сосудистыми катастрофами. Оценка работы Китайских центров боли в груди показала, что во время пандемии отмечилось повышение внутрибольничной смертности с 4,6% до 7,6%, а также увеличилось развитие внутрибольничной сердечной недостаточности с 14,2% до 18,4%. Это же подтвердили данные регрессионного анализа, по результатам которого госпитализация с целью оказания кардиологической помощи в период вспышки COVID-19 ассоциирована с более высокой вероятностью внутрибольничной смертности (ОШ: 1,21; 95% ДИ: от 1,07 до 1,37; $p = 0,003$) и развития сердечной недостаточности (ОШ: 1,10; 95% ДИ: от 1,02 до 1,18; $p = 0,020$) [101]. Наблюдались значимые задержки в оказании медицинской помощи пациентам с острым инфарктом миокарда в Российской Федерации. По данным российских авторов во время пандемии было увеличено среднее время доставки пациента от начала болевого синдрома до поступления в стационар (1880 минут против 604 минут, $p < 0,0001$), также наблюдалась задержка времени проведения реперфузии от момента прибытия в стационар (330 против 192 минут, $p = 0,0374$). Одновременно с этим была отмечена статистически значимая разница по уровню летальности в стационаре, которая составила 8,9% во время пандемии против 4,5% в период до пандемии [8].

1.2. Патогенетическая взаимосвязь новой коронавирусной инфекции и сердечно-сосудистых заболеваний

Процесс внедрения вируса SARS-CoV-2 в клетку осуществляется посредством рецептора к ангиотензин-превращающему ферменту 2 (ACE2), который в большом количестве представлен на поверхности респираторного, пищеварительного трактов, в ткани сердца и сосудистой стенки [120]. Коротко путь проникновения вируса в клетку можно описать следующим образом: S-

белок короны вируса структурно имитирует ACE2, благодаря этому вирусные частицы связываются с его рецепторами, далее внутрь клетки осуществляется впрыскивание вирусной частицы. На данном этапе S-белок нативного вируса расщепляется при помощи протеазы TMPRSS2, после чего РНК COVID-19 запускает репликацию вируса внутри клетки [7,119].

При этом известно, что ACE2 является ферментом, с помощью которого осуществляется регуляция сосудистого тонуса. Его роль, как компонента ренин-ангиотензин-превращающей системы заключается в катализации процесса расщепления ангиотензиногена II (ANG II) в ангиотензин 1-7 [60]. При этом данные молекулы осуществляют замедление процессов ремоделирования сердца [47], антигипертензивное действие за счет снижения вазоконстрикции, уменьшают задержку натрия [48]. Сам же ангиотензиноген II опосредует физиологические эффекты водно-солевого гомеостаза, вазоконстрикции, патологическое его воздействие включает развитие гиперплазии и гипертрофии клеток сосудов [103]. В респираторном тракте происходят аналогичные каталитические процессы. Дисбаланс в системе ренин-ангиотензин-альдостерон (РААС), характеризующийся повышенной активностью ангиотензин-превращающего фермента (ACE) и снижением активности ACE2, способствует развитию провоспалительных реакций, стимуляции выработки альдостерона. Это приводит к повышению артериального давления и увеличению проницаемости сосудов, что, в свою очередь, повышает риск возникновения респираторного дистресс-синдрома. В противовес этому, действие ангиотензина 1-7 приводит к противовоспалительным и антифиброзным реакциям [44].

Есть множество вероятных факторов, способствующих развитию сердечно-сосудистых осложнений при НКИ. Это системное воспаление, прямое влияние на сердечно-сосудистую систему, а также возможное воздействие лекарственных средств.

Считается, что SARS-CoV-2 может вызывать чрезмерный воспалительный ответ, в результате которого происходит развитие эндотелиальной дисфункции, активация путей комплемента, тромбоцитов, фактора фон Виллебранда, а также активации тканевого фактора. Данные процессы приводят к развитию как венозных, так и артериальных тромбозов [89]. Как результат, развившаяся эндотелиальная дисфункция в совокупности с активацией комплемента приводит к диффузной тромботической микроангиопатии, что еще больше способствует тромбозу [56]. Кроме того, было обнаружено, что при коронавирусной инфекции отмечается повышение нейтрофильных внутриклеточных ловушек (NETs), которые обладают выраженными иммуногенными, тромбогенными и токсическими свойствами, что может объяснить развитие тромбозов, в том числе и в коронарном кровотоке [89]. NETs представляют собой смесь нуклеиновой ДНК, гистонов и нуклеосом [91]. Согласно некоторым исследованиям, наличие высокого уровня NETs может служить критерием негативного прогноза течения НКИ, а также повышает риск летального исхода [18].

Медиатор острой фазы воспаления интерлейкин-6 (IL-6), активирующийся в этой цепи, также обладает множеством свойств, играющих важную роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений. По некоторым данным возможное сердечно-сосудистое осложнение, опосредованное IL-6 – это развитие аритмий [16]. Провоспалительные цитокины, включая IL-6 вызывают вытеснение десмосомального белка из мембраны кардиомиоцитов, в результате чего развивается нарушение целостности клеточной мембраны, что приводит к гибели кардиомиоцитов и замещению их фиброзно-жировой клетчаткой и фибробластами, что может способствовать развитию аритмии. Также, снижение поверхности десмосомных белков является причиной «кардиомиопатий межклеточных контактов» [16]. Еще одним эффектом данного медиатора является опосредованное через ингибирование калиевых каналов удлинение интервала QT [97].

При проникновении в клетку хозяина вирус SARS-CoV-2 взаимодействует с ACE2, в том числе он проникает в кардиомиоциты, на фоне чего происходит высвобождение провоспалительных агентов, активация иммунного ответа и, как следствие, повреждение миокарда. При проникновении в перициты (клетки соединительной ткани стенок капилляров) возможно развитие локальной микроваскулярной дисфункции, воспаления, крайним проявлением чего может быть развитие инфаркта миокарда. При этом совокупность повреждения кардиомиоцитов и проводящей системы сердца является проаритмогенной [124].

Роль воспаления, как одного из механизмов, приводящих к поражению миокарда подтверждается в ряде исследований. Было установлено, что повышение уровня таких лабораторных показателей, как С-реактивный белок (СРБ) и ИЛ-6, независимо связаны с повышением риска развития острого коронарного синдрома (ОКС). Кроме того, при повышении этих маркеров есть вероятность более тяжелого течения ОИМ [70].

Существуют данные, подтверждающие более высокую летальность среди пациентов с ОКС и COVID-19 в сравнении с неинфицированными лицами с ОКС. Так, американское многоцентровое исследование, в ходе которого осуществлялся анализ историй болезни 1533 пациентов, госпитализированных с ОИМ, продемонстрировало неблагоприятные последствия COVID-19. У лиц, инфицированных НКИ отмечались более высокие значения маркеров воспаления и уровня NT-proBNP, ОИМ протекал тяжелее. Особенно важно, что среди COVID-19-положительных пациентов была выше смертность (27,9%) в сравнении с пациентами без COVID-19 за тот же период, которая составила 3,7% ($p < 0,001$) [107].

1.3. Особенности течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и коморбидной патологией

Следует отметить, что большое внимание уделяется влиянию имеющейся ранее соматической патологии на исходы и течение НКИ. Наиболее часто встречающимися коморбидными заболеваниями при COVID-19 являются ожирение, ССЗ (артериальная гипертензия (АГ), ИБС, сахарный диабет 2 типа (СД2) [99,102]. Так, результаты одного метаанализа свидетельствуют о встречаемости АГ у 21,3% пациентов с НКИ, ожирения у 18,3%, СД2 у 18,1% [16,18,44,56,69,89,91,97,103,103,124]. Данные другого метаанализа несколько отличаются: АГ регистрировалась у 39,5% пациентов с НКИ, СД2 у 25,2%, другая кардиоваскулярная патология у 12,4% [21, 81].

Накоплены различные данные о том насколько разнонаправленно влияние имеющихся факторов сердечно-сосудистого риска и ССЗ на вероятность летального исхода при COVID-19. С одной стороны, результаты крупного зарубежного исследования свидетельствуют, что наличие такого фактора сердечно-сосудистого риска как ожирение увеличивает риск летального исхода на 118% сердечно-сосудистой патологии как минимум в 2,5 раза. При этом одни из наиболее распространенных ССЗ – АГ и ИБС увеличивают риск смертности в 2 и 2,6 раз в сравнении с пациентами, не имеющих данной патологии [106].

Метаанализ Yang H, et al. показал, что предиктором неблагоприятного прогноза для пациентов с НКИ COVID-19 была фибрилляция предсердий (совокупное ОШ 1,14; 95% ДИ: 1,03-1,26 (p=0,01)). Когда клинические исходы ограничивались лишь летальным исходом, значимая связь между наличием фибрилляции предсердий и смертностью от коронавирусной инфекции сохранялась (совокупное ОШ = 1,13, 95% ДИ: 1,02–1,25) [104]. Среди пациентов с сердечной недостаточностью вероятность развития неблагоприятного исхода

была больше в 2,5 раза при сравнении с больными без данной патологии согласно результатам работы Yonas E, et al [39,79].

Исследование АКТИВ, проходившее в Российской Федерации, продемонстрировало, что выраженное негативное влияние на прогноз пациентов с НКИ COVID-19 оказывала ИБС, при которой риск летального исхода возрастал почти в 4 раза. Нарушения сердечного ритма, такие как различные формы фибрилляции предсердий, существенно увеличивали риск летального исхода более, чем в 4 раза, но при сопоставлении с возрастом данная закономерность сохранялась лишь для больных старше 60 лет. Полиморбидность также повышала риск летального исхода, особенно у лиц старше 60 лет. Среди этой же группы наличие более 2 сопутствующих заболеваний ассоциировалось с повышением риска смерти более, чем в 4,5 раза [14]. Не исключено, что разница в вероятности летального исхода связана с популяционными особенностями пациентов, которые были включены в исследования.

Результаты некоторых наблюдательных исследований свидетельствуют, что отягощенный коморбидный фон у пациентов с НКИ неблагоприятно влияет на исходы. Согласно исследованию группы российских авторов, у пациентов без зарегистрированных коморбидностей смертность составила 9,4%, тогда как наличие хотя бы одного коморбидного состояния повышало частоту летального исхода до 13,9%, при этом мультиморбидность способствовала увеличению летальности до 24,8% ($p < 0,001$) [11].

Одним из заболеваний, входящим в состав коморбидной патологии и оказывающим негативное влияние на исходы НКИ является сахарный диабет [114]. Группа российских авторов провела исследование, по результатам которого было выявлено, что вероятность летального исхода у пациентов с COVID-19 и наличием СД2 зависит от пола – среди умерших было больше мужчин (46,8 против 29,8%, $p = 0,022$), возраста – более старший возраст ассоциирован с повышением летальности (68 против 63,8%, $p = 0,024$),

получаемой антигипертензивной терапии – использование БРА или иАПФ снижает риски летального исхода (ОШ=0,36, 95% ДИ 0,18-0,74, $p=0,0004$) [31].

Ввиду высокой экспрессии ACE2 в проксимальных канальцах почек, при инфицировании SARS-CoV-2 возможно поражение канальцевого аппарата почек и развития острого почечного повреждения (ОПП) по типу острого канальцевого некроза [84]. Однако данный вопрос до конца не изучен и в качестве повреждающих факторов рассматривают воздействие цитокинов, развитие кардиоренального и легочно-почечного синдромов [98,117]. При этом, множество авторов связывают изменения, протекающие в почечной ткани с прямым действием вируса, фрагменты которого были обнаружены в тубулоцитах (клетках, выстилающих почечные канальцы) при проведении электронной микроскопии [24,83,90,111].

Какое же влияние оказывает развитие ОПП на прогноз пациентов с НКИ? По данным крупного исследования, проведенного в 2020 году выяснили, что по мере прогрессирования инфекционного процесса, удлинения сроков стационарного лечения, постепенно происходило повышение показателей азотемии, нарастание протеинурии и гематурии. При проведении однофакторного регрессионного анализа Кокса было получено, что летальность пациентов с ОПП в 5,3 раза превышала летальность у группы пациентов без ОПП [61].

В другом ретроспективном исследовании было показано, что основными факторами риска, с которыми ассоциировано развитие и прогрессирование ОПП у пациентов с НКИ являются возраст старше 75 лет, наличие СД и мужской пол. Важным выводом стало выявление повышенного уровня летальности пациентов с ОПП на 11 сутки, которое составило 33,9%, что значительно выше среднего показателя риска смерти у пациентов с НКИ без ОПП. Так, было показано, что наличие ОПП при COVID-19 является независимым, прогностически неблагоприятным фактором риска, способствующим летальности пациентов [9, 45].

1.4. Проблема кардиобезопасности при лечении новой коронавирусной инфекции COVID-19 у коморбидных пациентов

Проблема этиотропной терапии НКИ является одной из наиболее остро стоящих на протяжении существования всей пандемии. Первыми препаратами, которые начали применять в терапии COVID-19 было противопротозойное средство гидроксихлорохин и антибактериальный препарат из группы макролидов азитромицин. По различным версиям временных методических рекомендаций, используемых в Российской Федерации данные препараты применялись как в комбинации, так и по-отдельности. Одним из наиболее грозных побочных эффектов такой терапии может быть развитие жизнеугрожающей желудочковой аритмии. Известно, что противопротозойные препараты повышают рН, могут способствовать развитию электролитного дисбаланса, удлинять интервал QT, потенцировать развитие атриовентрикулярной блокады, аритмии, вплоть до желудочковой тахикардии Torsade de Pointes [58]. На фоне приема азитромицина может происходить блокирование ионных каналов, в последствии чего вероятно развитие синусовой брадикардии, увеличение интервалов PR, QRS, QT QTc [6].

Важным и критическим осложнением в течение НКИ является развитие, так называемого, «цитокинового шторма». Вслед за инфицированием клеток, которые экспрессируют рецепторы ACE2, вирус SARS-CoV-2 провоцирует высвобождение определенных патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (DAMP), к которым относятся РНК вируса, АТФ, нуклеиновые кислоты и так далее [125]. После их высвобождения происходит каскад реакций, ведущий к синтезу и высвобождению ряда провоспалительных цитокинов, в ходе взаимодействия которых образуется мультипротеиновый цитоплазматический комплекс - инфламмосома. Последняя участвует в образовании и преобразовании интерлейкинов и одновременно с этим

происходит распознавание DAMP эпителиальными и эндотелиальными клетками, а также альвеолярными макрофагами. Все это влечет за собой продукцию других провоспалительных хемо- и цитокинов. Происходит инфильтрация легочной ткани в результате скопления иммунных клеток, сопровождаемая гиперпродукцией цитокинов, что приводит к поражению легких. Ввиду того, что процесс воспаления протекает не локально в легочной ткани, а поражает и другие ткани и органы, возможно развитие полиорганной недостаточности [41].

С целью эффективной терапии «цитокинового шторма» хорошо зарекомендовали себя глюкокортикостероиды (ГКС), доказанное снижение риска летального исхода на 12,1% [87]. Замечено, что такие неблагоприятные явления, связанные с использованием ГКС, как задержка жидкости и электролитные нарушения могут приводить к развитию различного рода аритмий и АГ [58]. Были описаны случаи развития сахарного диабета на фоне лечения ГКС при НКИ, наиболее серьезным фактором риска которого является пожилой возраст (ОШ 1,19, 95% ДИ 1,02–1,36) [93].

С целью противовоспалительной терапии в клиническую практику для лечения пациентов с НКИ внедрен препарат тоцилизумаб. Этот препарат, будучи представителем моноклональных антител вызывал большие надежды на эффективность лечения «цитокинового шторма». Основными преимуществами его применения являлись снижение потребности в проведении ИВЛ, заместительной почечной терапии [10,86]. Несмотря на положительные эффекты, в том числе снижение потребности в кислородной поддержке пациентов с COVID-19, замечено его неблагоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему. Он опосредованно может повышать артериальное давление (АД), а также согласно некоторым клиническим исследованиям [66,67] приводить к повышению уровня холестерина. По некоторым данным, он может взаимодействовать с дезагрегантами, антикоагулянтами, статинами, бета-блокаторами, ввиду чего следует с осторожностью применять его у пациентов,

получающих терапию данными лекарственными средствами [58]. При проверке наличия лекарственных взаимодействий между перечисленными препаратами выяснилось, что отмечается умеренное взаимодействие с препаратами для лечения ССЗ (один из механизмов – метаболизм опосредованный цитохромом 450), что требует осторожности при назначении и дальнейшего наблюдения за пациентами [76].

Особого внимания заслуживают лекарственные взаимодействия антиаритмических препаратов при фармакотерапии НКИ. Среди антиаритмиков III класса согласно классификации E.Vaughan-Williams одним из широко применяемых у пациентов с НКИ и фибрилляцией предсердий как с целью профилактики развития аритмии, так и с целью медикаментозной кардиоверсии является амиодарон. Данный препарат предпочтителен для контроля ритма и его частоты при фибрилляции предсердий у гемодинамически нестабильных пациентов и/или находящихся в тяжелом состоянии. При применении амиодарона возможны побочные эффекты со стороны легких, щитовидной железы, а также печени. Известно, что все эти органы страдают при НКИ [15, 22]. Такие препараты, как гидроксихлорохин и азитромицин могут потенцировать взаимодействие с амиодароном и вызывать проаритмогенный эффект в виде увеличения интервала QT на ЭКГ, что повышает риск развития желудочковых нарушений ритма [6,13].

Соталол, также относящийся к III классу антиаритмических препаратов, выводится почками, ввиду чего его следует использовать с осторожностью у пациентов с хронической болезнью почек. Одним из побочных эффектов данного лекарственного вещества является удлинение интервала QT на ЭКГ, ввиду чего его назначения следует избегать у пациентов, принимающих гидроксихлорохин или азитромицин. Таким образом, мониторинг ЭКГ, а в частности длительности интервала QT имеют первостепенное значение для предотвращения, выявления и лечения нарушений ритма сердца у пациентов с COVID-19 [73].

1.5. Возможности улучшения прогноза пациентов с COVID-19 и коморбидной патологией

Материалы различных отчетов демонстрировали, что пациенты с НККИ подвержены высокому риску развития венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), частота которых составляет от 8% в отделении COVID-госпиталя и наиболее высока среди пациентов, находящихся в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) - до 31% [94,129]. Наиболее частыми тромбоэмболическими событиями по данным крупного метаанализа A. Di Minno и соавт. были тромбоз глубоких вен, встречающийся приблизительно у 20% (95% ДИ: 10,5-34%) пациентов, тромбоэмболия легочных артерий (ТЭЛА) регистрируемая приблизительно у 18% (95% ДИ: 14,4-24,3%) больных [71]. Параллельно этому происходило накопление данных о том, что наряду с образованием венозных эмболов, причиной ВТЭО являлось формирование локализованных тромбов в ткани легких ввиду действия вируса [123].

Когда мнение о высоком риске развития ВТЭО при НККИ получило убедительные подтверждения, перед медицинским сообществом встал вопрос о разработке лечебной тактики, направленной на профилактику развития этих осложнений. Одними из первых целесообразность назначения гепарина в качестве антикоагулянта при НККИ подтвердили исследователи из города Ухань. Гепарин назначался лишь пациентам с тяжелым течением COVID-19. Был сделан вывод, что при повышении уровня Д-димера в шесть раз выше верхней границы нормы (ВГН) обнаружено снижение смертности на 20% у пациентов, принимающих гепарин (32,8% против 52,4%, $p = 0,017$) [50].

Кроме антикоагулянтного действия, было продемонстрировано, что гепарин способен подавлять проникновение SARS-CoV-2 в клетку [88]. Одно из возможных воздействий – блокирование рецепторов протеаз хозяина, которые

являются мишенями тромбина [53]. Однако эти гипотезы нуждаются в дальнейшем изучении.

После того, как антикоагулянтная терапия была внесена в клинические рекомендации, продолжилась дискуссия о наиболее оптимальных дозировках препаратов. Так, в августе 2021 год были опубликованы результаты трех международных исследований (REMAP-CAP, ACTIV-4a и ATTACC), дизайн которых, критерии включения и план статистического анализа которых были согласованы [126]. Целью исследования была оценка эффективности антикоагулянтной терапии в терапевтических дозах у пациентов с тяжелым или крайне тяжелым течением НКИ (госпитализация в ОРИТ) и среднетяжелым течением инфекции. При анализе терапии пациентов, находящихся в критическом состоянии в ОРИТ, были получены данные, что назначение терапевтических доз антикоагулянтов в 89% не приводило к снижению летальности в сравнении с обычной тромбопрофилактикой профилактическими дозами. Поэтому наиболее оптимальной схемой терапии пациентов, находящихся в ОРИТ предложено назначение профилактических доз антикоагулянтов [126]. Гипотеза о рутинном назначении терапевтических доз антикоагулянтных препаратов пациентам в критическом состоянии основывалась на результатах ряда обсервационных исследований. Однако полученные данные свидетельствовали лишь о некотором снижении смертности пациентов, получающих терапевтические дозы антикоагулянтов, которое было статистически не значимо [51,131]. Напротив, стратегия применения терапевтических доз этой группы препаратов у пациентов со среднетяжелым течением НКИ показала свою эффективность. Было отмечено повышение выживаемости пациентов в условиях стационара, а также меньшая вероятность перевода в ОРИТ с целью инициации инвазивной кислородной поддержки [127].

Учитывая результаты крупных исследований, описанных выше, в клинических рекомендациях отдается предпочтение индивидуальному подходу к назначению дозировок антикоагулянтов, на основании выявленных факторов

риска как тромбоэмболических, так и геморрагических осложнений [4,46]. Как фактор риска тромбоза отдельно учитывается ожирение (индекс массы тела (ИМТ) $>$ 30 кг/м²), при наличии которого следует рассмотреть увеличение профилактической дозы препарата на 50% [5].

В 2020 году, когда был открыт механизм опосредованного с ACE2 внедрения вируса SARS-CoV-2 в клетку, широко обсуждался вопрос влияния приема ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) на увеличение риска инфицирования или же более тяжелое течение COVID-19 [65,80]. С одной стороны, однозначно это предположение не было подтверждено [30]. С другой стороны, ряд авторов посчитали, что назначение данных групп препаратов все же имеют протективный эффект [5]. Результаты наиболее раннего исследования, опубликованного уже в марте 2020 года, свидетельствовало о том, что применение иАПФ было связано с более высокими шансами выживаемости, при этом аналогичной связи с использованием БРА не было найдено. Отношение шансов развития летального исхода в стационаре составило 0,33 при назначении иАПФ (95% ДИ 0,65, 0,95), 1,23 при назначении БРА (95% ДИ 0,87, 1,74) [59]. Таким образом, было принято решение о назначении основных групп препаратов при терапии АГ, ИБС, хронической сердечной недостаточности (ХСН), пациентам, инфицированным COVID-19. При этом позиции комбинированной гипотензивной терапии, которые используются при лечении АГ упрочнены в условиях пандемии [20].

Среди других групп препаратов, применение которых наиболее предпочтительно при терапии АГ особенно выделяют индапамид, как препарат, обладающий благоприятной метаболической нейтральностью (что имеет наибольшее значение при терапии гидроксихлорохином). Кроме того, он также, как и препараты, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), обладает органопротективными свойствами [55].

Широко обсуждался вопрос продолжения приема статинов при инфицировании SARS-CoV-2. Выводом крупного зарубежного метаанализа стало снижение опасности развития летального исхода или ухудшения течения НКИ при использовании статинов (ОШ 0,7, 95% ДИ 0,53-0,94) в сравнении с отменой данного препарата у пациентов с ССЗ [59,96]. В другом ретроспективном исследовании проводилось сравнение исходов двух групп пациентов. В первой группе был назначен аторвастатин в дозировке 40 мг, во второй – статин не использовали. Было показано, что лечение аторвастатином увеличивало выживаемость (ОР=0,56, 95% ДИ 0,32, 0,97, $p=0,034$). При этом смертность среди пациентов, имеющих ССЗ в анамнезе была в 2,37 раза выше, чем у пациентов без кардиоваскулярной патологии (ОР=2,37, 95% ДИ 1,13, 4,49, $p=0,023$). При анализе комбинированной конечной точки (в которую включались: ИВЛ, госпитализация в ОРИТ и летальный исход) стало известно, что пациенты, которым были назначены статины с меньшей вероятностью имели подобный исход 11,1% против 18,3% ($p=0,048$) [10,96].

Длительное время решался вопрос о продолжении приема антитромбоцитарных препаратов у пациентов с ранее существующей кардиоваскулярной патологией в период инфицирования COVID-19. По некоторым данным, при активно протекающем воспалении и наличии у пациента ожирения, сахарного диабета, гипертонической болезни, в крови усиливаются воспалительные процессы, а также происходит активация реакций оксидативного стресса [68,85,112,122]. Кроме того, эти заболевания способствуют активации, повреждению и дисфункции эндотелиальных клеток [54,109]. Развивающаяся тромбоцитопатия и эндотелиопатия на фоне воспаления при НКИ приводит к увеличению риска тромбозов, что связано с повышением риска госпитализации в ОРИТ и смерти [63,82,128]. Таким образом, было принято решение о продолжении приема антитромбоцитарных препаратов у пациентов с НКИ, с учетом их возможных положительных влияний на эндотелиальную дисфункцию, а также профилактику тромбообразования [49].

Ретроспективный анализ, проведенный группой авторов из Польши, доказывает, что применение в терапии ССЗ статинов, антитромбоцитарных препаратов, иАПФ, БРА, бета-блокаторов способствовало снижению госпитальной летальности при лечении НКИ [10,5252].

Заключение

Таким образом, в настоящий момент существует большое число разнонаправленных сведений, свидетельствующих о высокой распространенности сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с НКИ COVID-19. При этом, важным этапом в успешном лечении этой когорты пациентов является выбор верной тактики лечения, направленной не только на устранение вируса, но и на компенсацию коморбидных заболеваний, которые вносят большой вклад в развитие неблагоприятных исходов.

В подавляющем большинстве эти пациенты имеют не только одно, два или более ССЗ, но и несколько коморбидных патологий. Последние, несомненно, отягощают прогнозы НКИ у таких больных и требуют дальнейшего изучения.

Особое внимание уделяется наблюдению за реконвалесцентами. Оценка возможных последствий, в том числе отдаленных, представляет перспективное направление для исследований, целью которых является оптимизация терапии у коморбидных пациентов с COVID-19.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Структура и дизайн исследования

Работа проводилась на базе ГБУЗ НО Городская больница №33, где был развернут специализированный COVID-госпиталь. Научная работа одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (протокол №5 от 05.04.2021 с дополнениями от 31.03.2023 г.).

Было проведено одноцентровое ретроспективное исследование с проспективным этапом. Оно включало в себя два этапа: ретроспективный (отобраны истории болезни сплошным методом с учетом критериев включения и исключения) и проспективный (обследование и наблюдение пациентов во время госпитализации и в дальнейшем контрольные осмотры пациентов через 6 и 12 месяцев).

С целью проведения исследования структуры ССЗ у пациентов с НКИ COVID-19 было проанализировано 625 пациентов (326 женщин и 299 мужчин), которые проходили стационарное лечение (в период с 01.04.2021 по 31.10.2021 г.) (рисунок 1).

Критериями включения были: возраст старше 18 лет, информированное согласие, лабораторно подтвержденный диагноз новой коронавирусной инфекции с помощью ПЦР на наличие РНК SARS-CoV-2 или экспресс-теста на АТ классов М и G к РНК вируса SARS-CoV-2, пациенты с коморбидной патологией, имеющие то или иное сердечно-сосудистое заболевание. Критерии исключения составили: пациенты без лабораторно подтвержденного диагноза новой коронавирусной инфекции с помощью ПЦР на наличие РНК SARS-CoV-2 или экспресс-теста на АТ классов М и G к РНК вируса SARS-CoV-2, лица с интерстициальными, редкими и генетически детерминированными заболеваниями легких, ВИЧ-инфекцией, психически

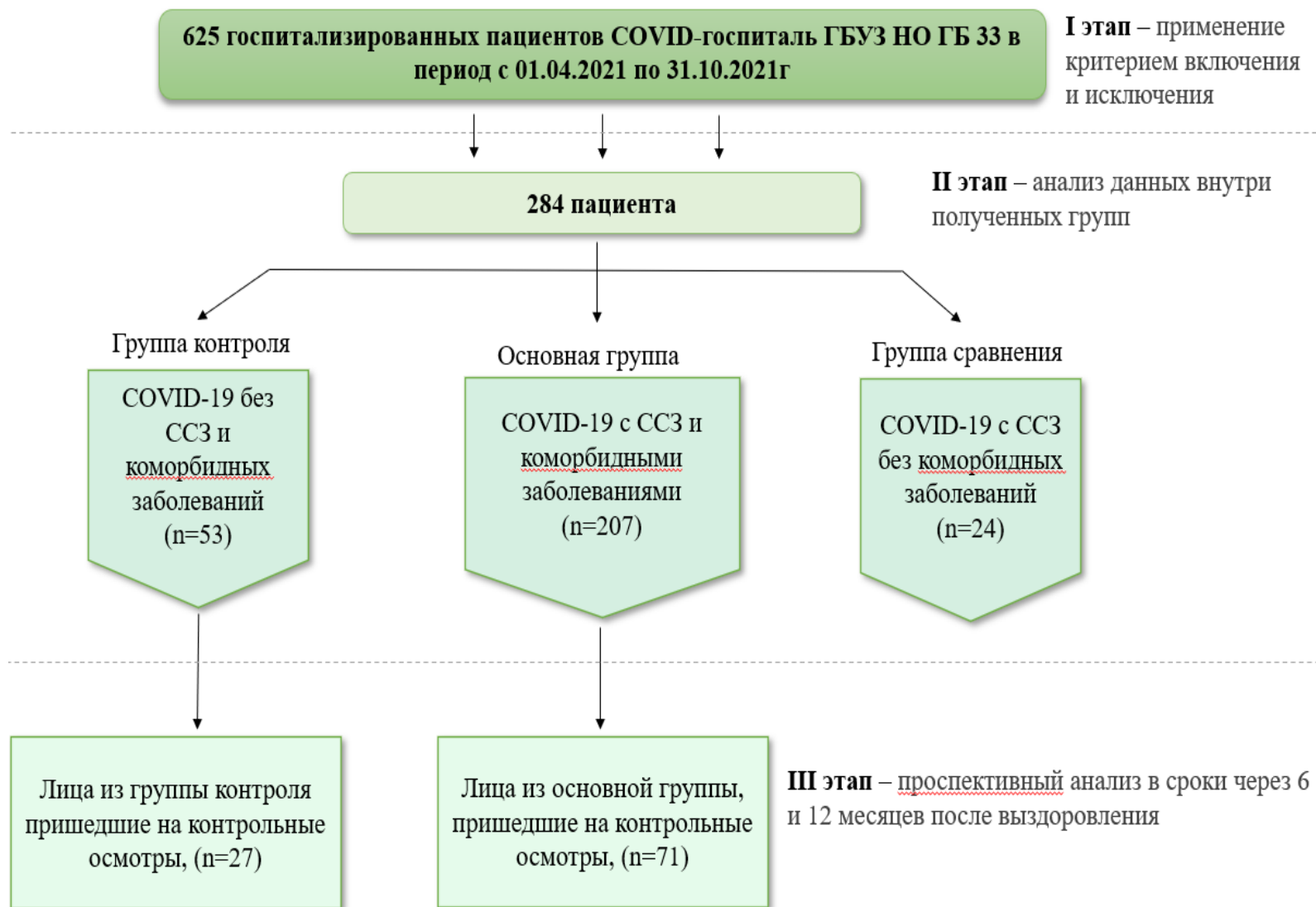


Рисунок 1 – Дизайн исследования

заболеваниями, страдающие алкоголизмом, наркоманией, а также отказавшиеся принять участие в исследовании.

Из дальнейшего исследования было исключен 341 пациент, которые не подходили по критериям включения.

Таким образом, в соответствии с целью и задачами была сформирована выборка, которая составила 284 пациента. Среди исследуемых пациентов было 140 лиц (49%) мужского пола, 144 (51%) женского пола (рисунок 2).

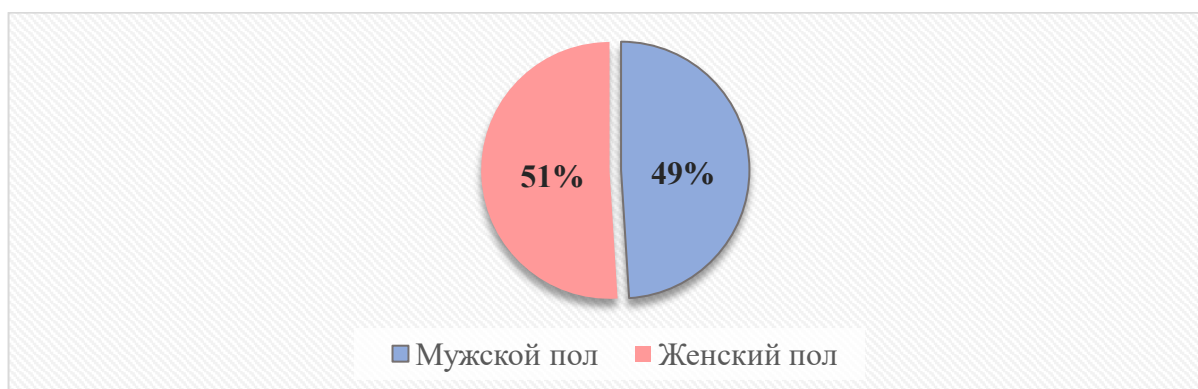


Рисунок 2 - Гендерный состав обследуемых пациентов, n=284

В таблице 1 представлена клинико-демографическая характеристика данных пациентов.

Таблица 1 - Клинико-демографическая характеристика исследуемых пациентов, (n=284, (Me [Q25; Q75]))

Параметр	Значение
Возраст, лет	66 [56;73]
ИМТ, кг/м ²	32,7 [31;35,6]
Койко-день, дни	12 [9;16]
SPO ₂ , %	96 [93;98]

В основную группу взяли 207 человек, которые имели подтвержденный диагноз НКИ, сопутствующие ССЗ и коморбидную патологию. Из них 33 человека составили подгруппу, которые были интересны для исследования

ввиду наличия хронической болезни почек (ХБП) С5 стадии и получали заместительную почечную терапию путем программного гемодиализа.

В группу контроля вошли пациенты с НКИ без ССЗ и коморбидной патологии (53 человека).

В группу сравнения вошли пациенты с НКИ и ССЗ без отягощенного коморбидного фона (24 человека).

Включенные в исследование пациенты были однородны по гендерному признаку.

Для пациентов, включенных в исследование, был разработан и заполнен протокол обследования. Обязательным условием включения в исследование являлось информированное согласие пациента.

Проводилась оценка тяжести течения НКИ согласно действующим временным клиническим рекомендациям [5]. В соответствии с временными клиническими рекомендациями (версия 11 от 07.05.2021г) выделялось четыре степени тяжести течения НКИ: легкое, среднетяжелое, тяжелое и крайне тяжелое течение.

Легкое течение НКИ характеризовалось повышением температуры тела более 38 °С; наличием респираторных симптомов (кашель, боль в горле); отсутствием критериев среднетяжелого и тяжелого течения инфекции. Пациенты с легким течением заболевания лечились амбулаторно и не госпитализировались в стационар, в связи с чем среди обследуемых регистрировались среднетяжелое, тяжелое или крайне тяжелое течение НКИ.

Для среднетяжелого течения заболевания характерно: повышение температуры тела более 38 °С; частота дыхательных движений (ЧДД) более 22 в минуту; одышка при физической нагрузке; изменение на компьютерной томографии (КТ) рентгенографии (РГ) органов грудной клетки (ОГК), типичные для вирусного поражения; уровень $SpO_2 < 95\%$; уровень СРБ сыворотки крови > 10 мг/л.

Критерии тяжелого течения НКИ: ЧДД более 30 в минуту; уровень $SpO_2 < 93\%$; снижение уровня сознания, ажитация; нестабильные показатели гемодинамики (систолическое АД менее 90 мм рт. ст. или диастолическое АД менее 60 мм рт. ст.); изменения на КТ или РГ ОГК, типичные для вирусного поражения; лактат артериальной крови > 2 ммоль/л; балл по шкале qSOFA (упрощенная шкала для наличия органной недостаточности) более 2 баллов.

Критерии крайне тяжелого течения НКИ: стойкая фебрильная лихорадка; развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС); развитие острой дыхательной недостаточности с необходимостью респираторной поддержки (ИВЛ); присоединение септического шока; развитие полиорганной недостаточности; изменения по КТ или РГ ОГК, типичные для вирусного поражения критической степени или картина ОРДС.

Наличие ССЗ: ИБС, ГБ, нарушений ритма сердца (фибрилляция или трепетание предсердий), ХСН подтверждалось при сборе анамнеза, а также с использованием данных медицинской документации и клинического обследования [1,34,37,3838]. Стадию ХСН оценивали по классификации Н.Д. Стражеско- В.Х. Василенко с дополнениями [38].

Оценивали наличие, форму и особенности нарушения ритма сердца, в том числе развитие манифестирующей фибрилляции предсердий при НКИ с помощью регистрации электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях [29, 37].

Оцениваемая нами коморбидная патология включала в себя ожирение, сахарный диабет (СД) 1 и 2 типа, хроническую болезнь почек (ХБП), наличие болезней легких (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма), почечной патологии (ХБП), заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которые включали в себя неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), гепатит, цирроз, хронический панкреатит. Оценивали развитие их декомпенсации и осложнений ССЗ при НКИ COVID-19.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Лабораторные методы исследования

Всем пациентам было выполнено стандартное общеклиническое, лабораторное и инструментальное обследование.

Диагноз новой коронавирусной инфекции подтверждался на основании положительного результата лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот (МАНК), а также при условии получения положительного результата на антитела класса IgM, IgG у пациентов с клинически подтвержденной инфекцией COVID-19 [5].

Всем пациентам выполнялся общий (клинический) анализ крови с определением уровня форменных элементов, лейкоцитарной формулы на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex XN-3000 (Sysmex, Япония).

За референтные значения принимались показатели, установленные лабораторией: лейкоциты – $4-9 \times 10^9/\text{л}$; лимфоциты – 1,2-3,2%; тромбоциты – $180-320 \times 10^9/\text{л}$; гемоглобин – мужчины 130–160 г/л, женщины 120–140 г/л; эритроциты – мужчины $4,4-5,0 \times 10^{12}/\text{л}$, женщины $3,7-4,7 \times 10^{12}/\text{л}$.

Проводилось биохимическое исследование крови с определением глюкозы, мочевины, креатинина, билирубина, печеночных ферментов, электролитов, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), ферритина, С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина, тропонина (качественный), при необходимости исключить острую сердечно-сосудистую патологию – высокочувствительный тропонин I.

За референтные значения принимались показатели, установленные лабораторией: глюкоза – 3,3–5,6 ммоль/л, мочевины – 2,14-7,2 ммоль/л, креатинин – мужчины 61,6–114,9 мкмоль/л, женщины 44,2–97,2 мкмоль/л;

общий билирубин – 8,5–20 мкмоль/л; АСТ – 5–40 МЕ/л, АЛТ – 5–41 МЕ/л, калий – 3,5 – 5 ммоль/л, натрий – 136-145 ммоль/л, кальций – 2,15 -2,57 ммоль/л, ЛДГ – 120-240 МЕ/л, ферритин – мужчины 20–250 мкг/л, женщины 10–120 мкг/л; СРБ – 0–5 мг/л; прокальцитонин - 0 – 0,064 нг/мл, тропонин – отрицательный/положительный.

Кроме того, всем пациентам выполнялась коагулограмма в объеме: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), МНО, протромбиновое время, протромбиновое отношение, фибриноген, Д-димер (количественным методом) [5].

Референсные значения показателей коагулограммы определялись лабораторией и были следующими: АЧТВ – 22– 38 сек; МНО – 0,83 – 1,2; протромбиновое время – 13–18 сек, протромбиновое отношение – 70–120%; фибриноген 2–4 г/л, Д-димер - 0–500 нг/мл.

Для первичной оценки функционального состояния почек и определения стадии ХБП использовались расчетные значения СКФ по формуле СКД-Epidemiology Collaboration 2009, полученные на основании уровня креатинина в сыворотке крови, с учетом пола, возраста и расовой принадлежности пациента. Расчет осуществлялся в специальных калькуляторах (https://www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr_calculator) [43].

Значение СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м² считалось оптимальным. Снижение СКФ ниже этого значения (90 мл/мин/1,73 м²) служило критерием снижения функционального состояния почек. При СКФ в диапазоне 60-89 мл/мин/1,73м² диагностировалось начальное его снижение. Диагноз ХБП устанавливался при стабильном снижении СКФ < 60 мл/мин/1,73м², сохраняющемся на протяжении трех и более месяцев, независимо от наличия других признаков повреждения почек (по данным медицинской документации, дальнейшего наблюдения). Вспомогательной информацией для этого являлись данные амбулаторных карт и прочая медицинская документация. Стадия ХБП оценивалась по классификации KDIGO 2012 [35].

Кроме того, выполнялось исследование общего анализа мочи (ОАМ), что давало дополнительную информацию о состоянии почек и мочевыводящей системы на автоматическом анализаторе химических свойств мочи Sysmex UC-3500 автоматическом анализаторе клеточного состава мочи Sysmex UF-5000 (Sysmex, Япония).

2.2.2. Инструментальные методы исследования

Всем госпитализированным пациентам выполнялись лучевые методы обследования. Их главной целью являлась верификация поражения легочной ткани – развитие двусторонней полисегментарной пневмонии, характерной для НКИ, ее осложнений, дифференциальной диагностики с другими заболеваниями. Кроме того, с помощью лучевых методов выполнялся контроль при инвазивных медицинских вмешательствах.

Проводили обзорную РГ ОГК и КТ ОГК. Преимуществом КТ легких является более высокая чувствительность в выявлении изменений, характерных для пневмонии при НКИ. Достоинством обзорной РГ легких является возможность использования передвижного (палатного) аппарата, что позволяло выполнять лучевые исследования лицам в тяжелом состоянии (в частности, в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [4, 5, 46, 51, 127, 131].

Среди 284 пациентов ряду лиц (n=167) было выполнено КТ ОГК, остальным пациентам (n=117) была выполнена обзорная РГ ОГК. При формировании заключения РГ ОГК врач-рентгенолог указывал объем поражения легочной ткани $\leq 50\%$ или $\geq 50\%$. Это разделение обусловлено, во-первых, тем, что при классификации НКИ по тяжести течения осуществлялась оценка объема поражения легочной ткани. Минимальный или средний объем – это стадии 1 (1-25%) и 2 (25-50%) по данным КТ ОГК (соответствовали значению

поражения $\leq 50\%$ по результатам РГ ОГК), которые характерны для среднетяжелого течения НКИ. Патологические изменения в легких значительного или субтотального объема классифицировались как стадия 3 (51-75%) и 4 (76-100%) по данным КТ ОГК (приравнивались к значению повреждения $\geq 50\%$ по данным РГ ОГК) свойственны тяжелому и крайне тяжелому течению COVID-19. Также, наличие патологических изменений в легких различной стадии учитывалось при выборе препарата, назначаемого с целью патогенетической терапии НКИ [5].

Также всем пациентам проводилась регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях с помощью 12-канального кардиографа. Проводилась оценка ритма, частоты сердечных сокращений, наличия нарушений процессов реполяризации, признаков, свидетельствующих о наличии гипертрофии миокарда различных отделов сердца, а также нарушения ритма и проводимости.

С целью дообследования в условиях ОРИТ, а также при наличии показаний выполнялась эхокардиография (ЭХО-КГ) с помощью портативного ультразвукового аппарата Mindray M7 (Китай) с использованием датчика 3,5 МГц. Проводилась оценка показателей, характеризующих состояние всех полостей и стенок миокарда. Оценивался индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) с целью оценки гипертрофии. Также определялись параметры глобальной систолической функции левого желудочка, а именно конечные диастолический и конечный систолический объемы левого желудочка, фракция выброса. Анализировали локальные нарушения сократимости миокарда, наличие дополнительных образований в полости левого желудочка и проводили измерение толщины задней стенки левого желудочка, межжелудочковой перегородки.

2.3. Характеристика проводимой терапии

Всем пациентам, госпитализированным в ковидный госпиталь, назначалась этиотропная, патогенетическая и при необходимости, упреждающая терапия с целью лечения НКИ.

Во время пандемии НКИ неоднократно происходили изменения в подходах к терапии пациентов, которые отражались во временных клинических рекомендациях. Так, одним из первых препаратов, который начали использовать для этиотропного лечения этой инфекционной патологии был гидроксихлорохин, эффективность которого одним из первых доказали Yao и соавт. [92]. Несколько позже во временные клинические рекомендации был включен фавипиравир, который стал наиболее часто назначаемым препаратом в стационаре. Основными ограничениями применения фавипиравира являются: почечная недостаточность (со снижением клиренса креатинина <30 мл/мин), печеночная недостаточность тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью), а также повышение уровня печеночных трансаминаз более 5 верхних границ нормы. Дозировка препаратов назначалась индивидуально согласно инструкции к препарату.

Наиболее критическим периодом заболевания был «цитокиновый шторм» или же вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз. Ведущими в данном синдроме являются признаки гипервоспаления и полиорганного поражения. Важно своевременное распознавание этого состояния и выбор оптимального метода терапии. Согласно существовавшим рекомендациям, выполнялся необходимый таким больным объем лечения.

Основными параметрами, на которые опирались при решении вопроса о назначении упреждающих противовоспалительных препаратов – это снижение сатурации менее 95%, повышение уровня маркера воспаления – С-реактивного белка, повышение температуры тела (более 38С), длительностью более 3-5 дней

на фоне терапии, лимфопения (снижение абсолютного числа лимфоцитов менее $1-1,5 \times 10^9/\text{л}$ и менее), уровень лейкоцитов ($3,5-4 \times 10^9/\text{л}$), а также степени поражения легочной ткани по данным лучевых методов исследования (КТ или РГ ОГК с определением объема поражения легочной ткани $<50\%$ или $>50\%$) [5]. В зависимости от наличия вышеописанных факторов, их совокупности, принималось решение о назначении препаратов – ГКС, чаще всего использовался дексаметазон в дозе 8-20 мг/сутки внутривенно в зависимости от тяжести состояния пациента с последующим снижением дозировки по схеме. Использовались ингибиторы рецептора ИЛ6 (олокизумаб) в форме однократной подкожной инъекции 64 мг – 0,4 мл; блокатор рецептора ИЛ6 (левелимаб) 162 мг – 0,9 мл в виде однократной подкожной инъекции; ингибиторы рецепторов ИЛ6 – тоцилизумаб 400 мг – 20 мл внутривенно капельно. Наиболее частой стратегией было первоначальное назначение ГКС с оценкой эффективности терапии (на основании клинических и лабораторных изменений, свидетельствующих о снижении воспалительной реакции). В случае сохраняющихся признаков воспаления решался вопрос об интенсификации терапии – добавлении препаратов из группы моноклональных антител.

Всем госпитализированным пациентам с подтвержденным диагнозом НКИ при отсутствии противопоказаний назначалась антикоагулянтная терапия в профилактических дозировках. Решение вопроса об увеличении дозировки гепарина до промежуточной или лечебной определялось с учетом наличия дополнительных факторов риска венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений. В настоящем исследовании у больных НКИ с ССЗ ввиду того, что подавляющее большинство имели высокий риск осложнений, чаще всего использовались промежуточные дозы антикоагулянтов. Наиболее часто назначаемый препарат в условиях COVID-госпиталя на базе Городской больницы 33 – нефракционированный гепарин (НФГ).

Все пациенты получали терапию сердечно-сосудистой патологии, согласно актуальным клиническим рекомендациям на момент лечения, за

исключением индивидуальной непереносимости или наличия противопоказаний к приему препаратов [20].

Так, при наличии АГ, продолжался прием назначенных ранее препаратов или инициировался прием препаратов из групп: иАПФ, БРА, диуретиков, бета-адреноблокаторов (ББ), блокаторов кальциевых каналов (АК). Назначение препаратов происходило согласно принципу комбинированной терапии, с учетом возможных лекарственных взаимодействий [1].

При наличии ХСН, продолжался прием препаратов, назначенных ранее или же инициировался прием препаратов, согласно клиническим рекомендациям [38]. Основными группами лекарственных средств были: иАПФ/БРА, бета-адреноблокаторы, антагонисты альдостерона, при наличии симптомов задержки жидкости назначались диуретики.

Пациентам, страдающим ИБС, назначалась либо терапия, которую они получали до поступления в стационар, либо проводилась коррекция лечения с учетом клинической картины заболевания и возможных лекарственных взаимодействий с противовирусными препаратами. Продолжался прием препаратов, стабилизирующих атеросклеротическую бляшку (статины, антитромботические препараты), БРА, иАПФ, бета-блокаторов [33].

Лечение пациентов с болезнями легких (ХОБЛ, БА) продолжалось с учетом ранее назначенной терапии, при необходимости проводилась ее коррекция. Предпочтительным способом доставки аэрозолей является дозирующие ингаляторы, так как по некоторым данным использование небулайзера повышает риск аэрозольного распространения вирусных частиц [20, 95]. Однако, есть исследования, опровергающие гипотезу попадание вируса SARS-CoV-2 в окружающую среду при использовании небулайзеров [105]. С целью терапии ХОБЛ предпочтительно использование бронхолитиков, системные ГКС при необходимости назначались коротким курсом [28,121]. Базисная терапия БА и терапия по требованию для профилактики обострений в период пандемии продолжалась в необходимом объеме [2].

Пациентам с СД2 со среднетяжелым или тяжелым течением НККИ проводилась коррекция гипогликемической терапии с целью снижения риска метаболической декомпенсации. Ежедневно проводился контроль гликемии, кетонов в моче, при повышении уровня глюкозы крови более 15 ммоль/л назначались инсулины короткого действия или базис-болюсная инсулинотерапия [5,20].

2.4. Методы статистической обработки

Для статистической обработки полученных данных использовался пакет программ (IBM SPSS Statistics 23).

При описании полученных данных учитывалась нормальность распределения с помощью критериев Колмогорова-Смирнова, а также Шапиро-Уилка. Описание признаков, которые имели нормальное распределение, описывали с помощью среднего арифметического (M). Признаки с распределением, отличным от нормального, были представлены с использованием медианы (Me) и квартильного размаха (25-й квартиль - Q_{25} ; 75-й квартиль - Q_{75}).

Для обработки данных применяли непараметрические методы – критерий Манна – Уитни для независимых выборок.

Для сопоставления двух выборок по частоте встречаемости признака использовался критерий Фишера с угловым преобразованием (ϕ).

Для определения силы и направления корреляционной связи между двумя признаками применялся метод ранговой корреляции Спирмена (ρ).

С целью поиска связи между качественными переменными определялся коэффициент контингенции Пирсона (ϕ -коэффициент).

Для поиска факторов, влияющих на развитие летального исхода у пациентов с НКИ и ССЗ проводился многофакторный регрессионный анализ с построением регрессионной модели.

Вероятность и сроки наступления сердечно-сосудистых событий оценивались с использованием анализа выживаемости Каплан-Майера.

Различия между изучаемыми параметрами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ, ИХ ВЛИЯНИЕ НА ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В УСЛОВИЯХ КОВИД-ГОСПИТАЛЯ

3.1. Анализ структуры сердечно-сосудистых заболеваний

Подробная характеристика исследуемых групп представлена в таблице 2. Все исследуемые были сопоставимы по возрасту, при этом лица основной группы были достоверно старше, чем в группе контроля и сравнения, причем самый младший возраст пациентов был зарегистрирован в контрольной группе ($p < 0,001$, $p_{1-2} = 0,001$, $p_{1-3} = 0,001$). Наряду с этим, они имели больший ИМТ, причем среди лиц контрольной группы этот показатель был наименьшим ($p < 0,001$, $p_{1-2} = 0,003$, $p_{1-3} = 0,001$). Группы были однородны по гендерному признаку. Различий в сроках госпитализации среди групп так же не было найдено.

Анализ структуры ССЗ у больных в ковид-госпитале показал следующие особенности. Из 284 обследованных основная группа была представлена 207 пациентами. Все они имели ССЗ, а также коморбидную патологию. Гендерная структура этих лиц составила 98 мужчин (47%) и чуть больше женщин (109 - 52,7%).

В группе сравнения ($n=24$) пациенты имели в анамнезе ССЗ. При этом у них не было отмечено коморбидных заболеваний. Среди них было 13 (54,2%) мужчин и 11 женщин (45,8%).

При анализе структуры кардиоваскулярных заболеваний учитывалось наличие ГБ, ИБС: стабильная стенокардия напряжения (ССН), постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) [34]. Также рассматривалось наличие ХСН, [38], нарушений ритма сердца по типу различных форм фибрилляции предсердий

(ФП) (впервые диагностированная, пароксизмальная, персистирующая, постоянная) [29, 37]. Кроме того, проводился анализ частоты возникновения острых сердечно-сосудистых катастроф (ОКС, ТЭЛА).

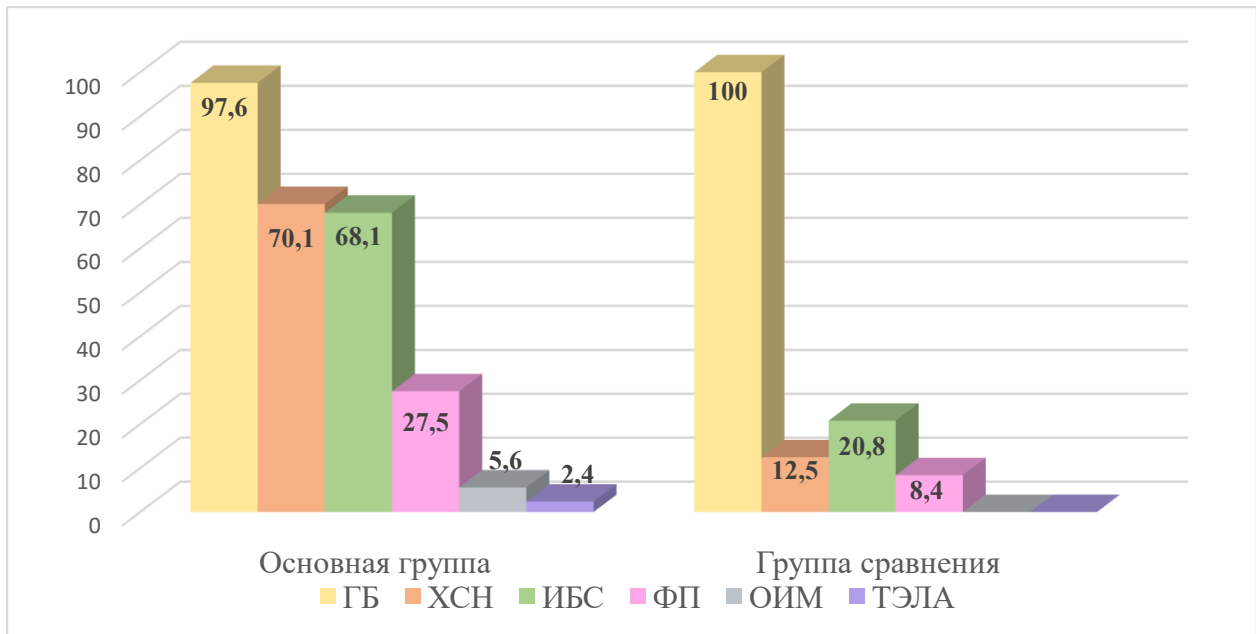
Таблица 2 - Сравнительная характеристика основной, контрольной и группы сравнения, n=284 (Me [Q25; Q75])

Параметр	Основная группа (n=207)	Контрольная группа (n=53)	Группа сравнения (n=24)	P-уровень значимости
Возраст, лет	69 [61;79]	46 [37;57]	62 [55,5;67,75]	<0,001 p ₁₋₂ =0,001 p ₂₋₃ =0,004 p ₁₋₃ =0,001
Гендерная структура, мужчины, %	47,3	54,7	54,2	0,271
ИМТ, кг/м ²	34 [32; 36]	29,5 [28;31,5]	31,65 [30;32,67]	<0,001 p ₁₋₂ =0,003 p ₂₋₃ =0,001 p ₁₋₃ =0,001
Койко-день, дней	12 [9;17]	11 [9;14]	12 [9;14]	0,243
SPO ₂ , %	95 [92;97]	97 [96;99]	97,5 [96;99]	<0,001 p ₁₋₂ =0,630 p ₂₋₃ =0,001 p ₁₋₃ =0,001
Примечание: p - при сравнении трех групп между собой, p ₁₋₂ при сравнении основной и контрольной групп, p ₂₋₃ - при сравнении группы контроля и сравнения, p ₁₋₃ =0,001 - при сравнении основной и группы сравнения между собой				

На рисунке 3 представлена встречаемость кардиоваскулярной патологии среди основной группы (n=207) и группы сравнения (n=24).

Среди 207 пациентов основной группы ГБ имело преобладающее большинство - 202 (97,6%), ИБС 141 (68,1%) пациент, ХСН 145 (70,1%) пациент,

ФП была у 57 (27,5%) человек, ОИМ развился у 8 (5,7%), ТЭЛА у 5 (2,4%) лиц [35].



Примечание: ГБ – гипертоническая болезнь, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОИМ – острый инфаркт миокарда, ТЭЛА – тромбоэмболия легочных артерий, ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Рисунок 3 - Структура ССЗ у пациентов с НКИ в основной группе (n=207) и группе сравнения (n=24), (%)

Среди различных форм ИБС наиболее часто встречалась ССН – у 110 (78%) человек, ПИКС у 23 (16,3%), сочетание ПИКС и ССН у 13 (9,1%) ОИМ у 8 (5,6%) человек. ХСН стадии ПА регистрировалась у 131 (63,3%) человека, ИБ у 14 (6,8%). Анализ встречаемости нарушений ритма сердца показал, что наиболее часто определялась постоянная форма ФП – у 24 (11,6%) больных, в равной мере регистрировались другие формы ФП (5,3%).

С учетом гендерных особенностей, ГБ встречалась у 96 (98%), ИБС у 69 (70,4%), ХСН у 73 (74,5%), ФП у 27 (27,6%) лиц мужского пола. В структуре ИБС превалировала ССН, которую имели 69 (70,4%) мужчин, ОИМ развился у 7 (7,1%) этих мужчин, ПИКС был у 18 (18,4%) пациентов. Наиболее часто среди

мужчин регистрировалась постоянная ФП – у 16 (16,3%), несколько реже впервые диагностированная и персистирующая – у 4 (4,1%), наиболее редко пароксизмальная – у 3 (3,1%).

Среди женщин 106 (97,2%) имели ГБ, 72 (66,1%) ИБС различных вариантов, 72 (66%) ХСН, 30 (27,5%) различные формы ФП, ТЭЛА была зарегистрирована у 5 (4,6%) лиц. Среди ИБС, оказалось, что ССН превалировала среди лиц женского пола - 103 случая (94,5%), ОИМ зарегистрирован у 1 (0,9%), ПИКС у 5 (4,6%) пациенток. ХСН ПА стадии встречалась у 65 (59,6%) женщин, тогда как ИБ у 7 (6,4%). Пароксизмальная и постоянная формы ФП встречались в равной мере – у 8 (7,3%) женщин, впервые диагностированная и персистирующая ФП у 7 (6,4%).

В группе сравнения (n=24) у всех пациентов имела место ГБ. ИБС различных форм встречалась у 5 (20,8%) пациентов, ХСН у 3 (12,5%) пациентов, нарушение ритма по типу ФП у 2 (8,4%). Среди ИБС встречалась ССН у 4 (16,8%), ПИКС имел 1 (4,2%) больной. Острых сердечно-сосудистых катастроф в данной группе пациентов не было зарегистрировано.

ГБ имели все мужчины группы сравнения (n=13). ИБС была диагностирована у 4 (30,8%) лиц мужского пола, в структуре которой ПИКС был у 1 (7,7%) больного, ХСН у 2 (15,4%), ФП у 2 (15,4%).

Среди лиц женского пола ГБ встречалась в 100% случаев (n=11), ИБС имела 1 женщина (9,1%), другие ССЗ в данной группе не были зарегистрированы.

Таким образом, наиболее часто встречаемым ССЗ в исследуемых группах является ГБ, несколько меньшая распространенность характерна для ИБС и ХСН. На диаграммах продемонстрировано, что ИБС и ХСН, а также нарушение ритма сердца ФП чаще регистрировалось в основной группе исследуемых ($p < 0,001$).

3.2. Структура коморбидной патологии

Коморбидная патология встречалась лишь среди пациентов основной группы (n=207).

Учитывалось наличие следующих заболеваний: ожирения (определение степени ожирения осуществлялось путем расчета ИМТ) [2,19,28,95,105,121], сахарного диабета 1 и 2 типа, хронические неспецифические заболевания легких (ХНЗЛ), куда вошли хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и бронхиальная астма (БА), патологии почек (ХБП с разделением на стадии), заболевания ЖКТ (НАЖБП, гепатит, цирроз, хронический панкреатит). Учитывалось наличие перенесенного или развившегося в течение госпитализации острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК).

Наибольшую распространенность имела ХБП, которая регистрировалась у 192 (92,7%) исследуемых. При анализе структуры ХБП С3а была на первом месте по частоте встречаемости – 62 (30%) случая. Реже почти вдвое встречались С3б и С5 (всего 72 человека, соответственно по 17,4% каждая). ХБП С2 отмечена у 24 (11,6%) лиц, ХБП С1 – у 20 (9,6%), ХБП С4 – у 14 (6,7%) пациентов. При этом ЗПТ методом ПГД проводилась 33 (16%) пациентам (рисунок 4) [36].

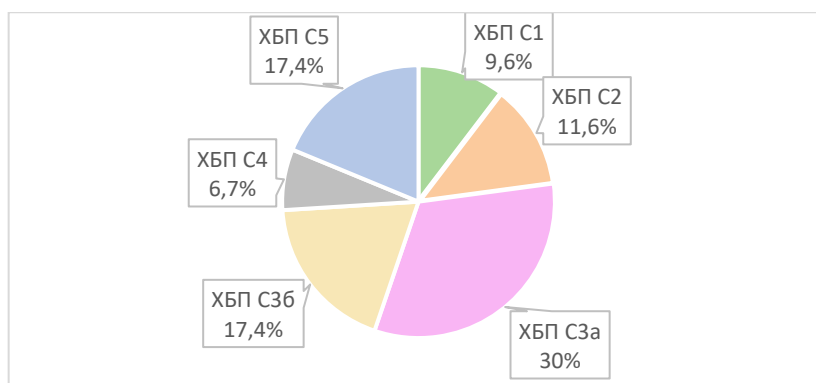


Рисунок 4 – Структура ХБП у пациентов основной группы (n=207), %

С учетом высокой частоты встречаемости ХБП был проведен более детальный анализ пациентов с НКИ и ССЗ, имеющих данную патологию. При

этом ХБП С3а выделялась распространенностью более других. Это согласуется с наличием ССЗ у обследуемых коморбидных больных.

Особую группу среди пациентов с ХБП представляют лица с ХБП С5, находящиеся на ЗПТ путем ПГД. Согласно результатам некоторых исследований, течение НКИ у данных лиц ассоциировано с высокими рисками осложнений, ввиду чего характеризуется высокой частотой летального исхода [40]. Вопрос какие именно факторы вносят вклад в летальность больных, получающих ПГД является дискуссионным, однако различные авторы выдвигают свои гипотезы. Это мультиморбидность по ГБ, СД 1 и 2 типов, заболеваниям легких [72], пожилой возраст [115], а также длительность диализа и такие лабораторные маркеры, как повышение ЛДГ и лимфопения [74].

Нами была проведена сравнительная характеристика показателей, характеризующих течение НКИ у лиц с ХБП различных стадий (таблица 3).

Было получено, что пациенты с ХБП С5 были моложе ($p=0,011$), имели более низкие значения SPO_2 ($p=0,035$). При анализе лабораторных показателей выяснилось, что они имели склонность к развитию анемии ($p=0,001$). Кроме того, для этих пациентов была характерна тенденция к гиперкоагуляции, оцениваемая по уровню Д-димера ($p=0,045$). У данных лиц имели место более высокие значения уремических показателей (мочевина ($p=0,001$), креатинина ($p=0,001$)). Не было получено различий в сроках госпитализации, а также сроках поступления в стационар [25].

Снижение уровня сатурации, склонность к развитию анемии и повышение маркера тромбообразования Д-димера могли являться предрасполагающими факторами к более тяжелому течению коронавирусной инфекции.

Таблица 3 - Оценка клинико-лабораторных данных у лиц с различными стадиями ХБП (n=192, Me [Q25; Q75])

Показатель	Пациенты с ХБП С1-4 (n=159)	Пациенты с ХБП С5 (n=33)	P-уровень значимости
Возраст	70 [63;79]	62 [56;73]	0,011
ИМТ	34 [32;36]	33 [32;35]	0,407
SpO ₂ ,%	95 [92;97]	94 [91;96]	0,035
Койко дни	12 [9;17]	14 [8;21]	0,424
День болезни на момент поступления	5 [3;8]	4 [3;5]	0,109
Лейкоциты (абс.)	5,7 [4,2;7,91]	7,4 [5,02;9,5]	0,033
Лимфоциты (абс.)	0,95 [0,8;1,1]	0,95 [0,8;1]	0,905
Тромбоциты (абс.)	165,5 [130;234]	168 [120;199]	0,362
Гемоглобин (10 ⁹ /л)	133,5 [123;145]	104 [88;118]	0,001
АСТ (ЕД/л)	33,55 [25;61]	24,2 [16,6;35]	0,001
Мочевина (ммоль/л)	4,9 [6,35;10]	17 [11,9;19,6]	0,001
СКФ (мл/мин/1.73м ²)	51,15 [41,5-65]	10 [8;13,2]	0,001
Креатинин (мкмоль/л)	105 [90;128]	396 [348;539]	0,001
Д-димер	374 [364;472]	458 [378;654]	0,045
Сепсис, %	10 (5,7%)	9 (27,3%)	0,001
ИВЛ, %	21 (12,1%)	10 (30,3%)	0,011
Летальный исход, %	28 (16%)	15 (45,5%)	0,028

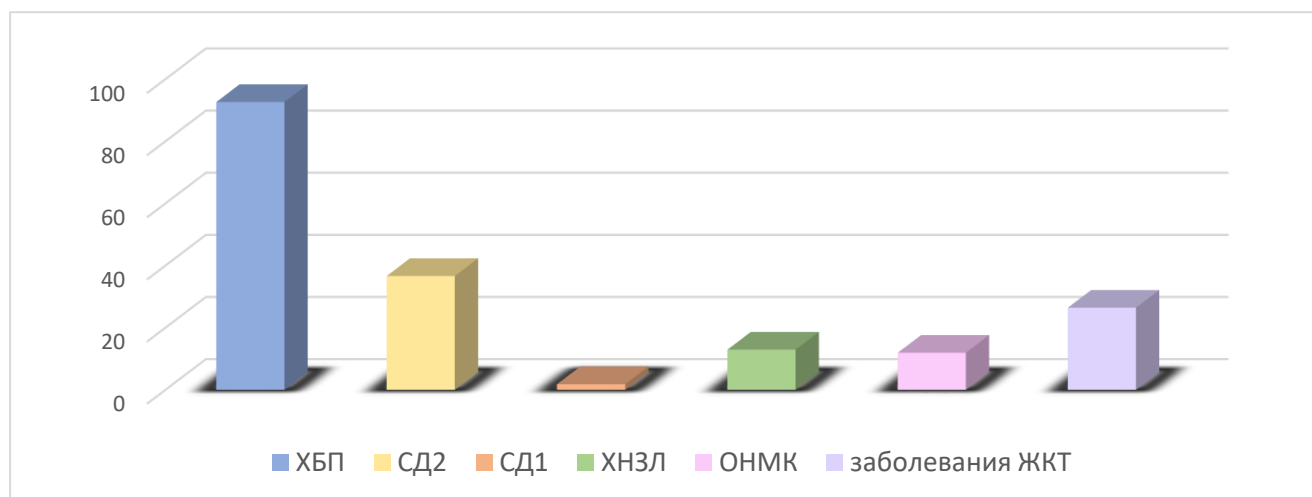
Далее был продолжен сравнительный анализ лиц с ХБП С1-4 и ХБП С5. Было получено, что среди лиц с ХБП С5 чаще развивался сепсис – у 10 пациентов с ХБП различных стадий (5,7%), у 12 пациентов с ХБП С5 (32%) (p=0,001). Наряду с этим, у диализных больных стремительнее прогрессировала дыхательная недостаточность (ДН), требующая проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) (p=0,011). Эти больные чаще нуждались в интенсивной терапии в отделении реанимации и интенсивной терапии (p=0,042). Среди лиц с ХБП С5 летальность так же оказалась достоверно выше, чем у лиц с другими стадиями ХБП.

Одной из причиной столь высокой летальности пациентов, получающих ПГД может быть наличие у них иммунодефицитных состояний, на фоне которых

происходило бурное, неконтролируемое развитие COVID-19. Многие фармакологические препараты в своих противопоказаниях указывают СКФ, рассчитанную по формуле Кокрофта – Колта менее 30 мл/мин или же менее 15 мл/мин, в связи с чем появляются трудности в подборе корректной терапии для данных лиц.

Продолжая оценку встречаемости коморбидных заболеваний у лиц с НКИ, обратимся к рисунку 5.

Среди пациентов основной группы высокую встречаемость имел СД2 и регистрировался у 76 (36,7%) пациентов, тогда как СД1 лишь у 4 (1,9%). ХНЗЛ были у 27 (13%) больных. Заболевания ЖКТ имели следующую распространенность – НАЖБП встречалась у 20 (10,6%) исследуемых, гепатиты у 11 (5,3%), а цирроз печени у 7 (3,4%) лиц. Хронический панкреатит регистрировался у 15 (7,2%) пациентов. ОНМК в анамнезе имели 20 (9,6%), в течение госпитализации ОНМК произошло у 5 (2,4%) человек.



Примечание: СД2 – сахарный диабет 2 типа, СД1 – сахарный диабет 1 типа, ХБП – хроническая болезнь почек, ХНЗЛ – хронические неспецифические заболевания легких, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, заболевания ЖКТ – НАЖБП, гепатит, цирроз, хронический панкреатит

Рисунок 5 - Структура коморбидной патологии у пациентов с НКИ COVID-19, (n=207), %

Таким образом, получено, что среди коморбидных заболеваний превалировала ХБП. Среди данных пациентов наиболее тяжело переносили НКИ лица с терминальной ХБП. Развитие острых сердечно-сосудистых катастроф происходило лишь у лиц с отягощенным коморбидным фоном, что повышает риск неблагоприятного прогноза у этих лиц.

В дальнейшем, проводилась оценка влияния коморбидных заболеваний на тяжесть течения COVID-19, а также на вероятность развития летального исхода при данной инфекции.

3.3. Тяжесть течения новой коронавирусной инфекции COVID-19

Оценивалась степень тяжести течения НКИ в сравниваемых группах (таблица 4).

Таблица 4 - Степени тяжести НКИ у пациентов в зависимости от принадлежности к группе

Группа принадлежности	Средней тяжести, n (%)	Тяжелого течения, n (%)	Крайне тяжелого течения, n (%)
Контрольная группа, (n=53) (пациенты с НКИ, без ССЗ и коморбидных состояний)	42 (79,2%)	11 (20,8%)	-
Группа сравнения, (n=24) (пациенты с НКИ и ССЗ)	18 (75,0%)	6 (25,0%)	-
Основная группа, (n=207) (пациенты с НКИ, ССЗ и коморбидной патологией)	75 (36,2%)	67 (32,4%)	65 (31,4%)

В контрольной группе в преобладающем большинстве случаев регистрировалась средняя тяжесть течения НКИ, как и в группе сравнения. Следует отметить, что среди пациентов этих групп не было ни одного случая крайне тяжелого течения коронавирусной инфекции. При анализе тяжести течения НКИ в основной группе констатировано, что средняя тяжесть инфекции превалировала и встречалась у 75 (36,2%) лиц, тяжелое и крайне тяжелое течение в данной группе встречалось в трети случаев у 67 и 65 (32,4% и 31,4%) пациентов соответственно.

Была найдена прямая корреляционная связь средней силы между наличием коморбидных заболеваний и тяжести течения НКИ ($\rho=0,403$, $p=0,001$). Кроме того, не достоверно, но замечена тенденция к увеличению длительности лечения в стационаре у коморбидных пациентов ($\rho=0,100$, $p=0,093$).

При анализе замечено, что течение НКИ у пациентов основной группы достаточно часто характеризовалось как тяжелое и крайне тяжелое и лишь в данной группе пациентов регистрировались летальные исходы (таблица 5).

Таблица 5 - Встречаемость летальных исходов среди исследуемых групп

Группа принадлежности	Летальный исход
Контрольная группа (n=53)	-
Группа сравнения (n=24)	-
Основная группа (n=207)	71 (25,0%)
P-уровень значимости	<0,001

Летальный исход наступил в 25% (n=71). Это были только лица с НКИ, кардиоваскулярной патологией и отягощенным коморбидным фоном. Корреляционная связь между наличием коморбидной патологии и летальностью была статистически значимой и имела прямое направление и тесноту высокой силы ($\rho=0,89$, $p=0,001$) (рисунок 6).

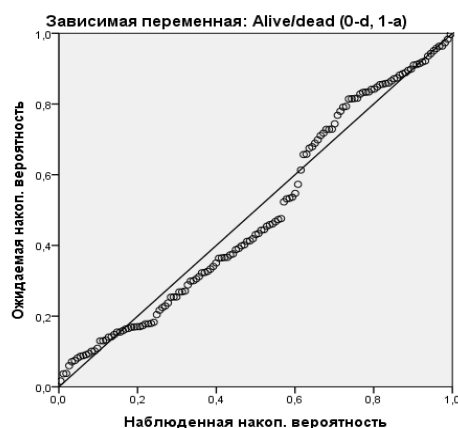


Рисунок 6 – Диаграмма рассеивания зависимости между коморбидной патологией и летальностью

Представленный график демонстрирует, что наличие отягощенного коморбидного фона прямо коррелирует с показателем летальности лиц с НКИ на госпитальном этапе. В итоге данного анализа констатировано, что летальные исходы в условиях ковид-госпиталя наступали у лиц с ССЗ и коморбидными заболеваниями.

В тоже время была найдена статистически значимая связь прямого направления и высокой силы между тяжестью НКИ и летальностью, ($\rho=0,75$, $p=0,001$).

Для оценки прогноза пациентов с длительным сроком наблюдения, имеющих комплекс коморбидных состояний, использовали индекс коморбидности Charlson [113]. Среди летальных пациентов индекс Charlson составил 7,6 баллов, среди выживших в основной группе – 4,5 балла ($p<0,0001$).

3.4. Влияние сердечно-сосудистых заболеваний и коморбидной патологии на тяжесть течения новой коронавирусной инфекции

Был проведен анализ наличия патологических состояний у исследуемых пациентов на тяжесть течения НКИ. Пациенты были сгруппированы по тяжести

течения НКИ на среднетяжелое течение ($n_1=135$), тяжелое ($n_2=84$), крайне тяжелое течение ($n_3=65$). Вычислялся показатель (с использованием критерия Фишера с угловым преобразованием) влияния конкретного фактора или заболевания на тяжесть течения COVID-19. ССЗ рассматривались среди других коморбидных заболеваний (таблица 6).

Таблица 6 – Встречаемость различных патологических состояний у пациентов с различной тяжестью течения НКИ

Параметры (дихотомическая шкала)	«1»- Среднетяжелое «2»- Тяжелое течение	«2»- Тяжелое «3»- Крайне тяжелое течение	«1»- Среднетяжелое «3»-Крайне тяжелое течение
	p	p	p
Пол (1-муж, 2-жен)	> 0,2	> 0,2	> 0,2
Летальность (0 - реконвалесцент, 1 - летальный)	> 0,2	< 0,0001	< 0,0001
СД2	<0,0001	> 0,2	< 0,0001
СД1	> 0,2	> 0,2	> 0,2
ГБ	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
ИБС	0,0045	< 0,0001	< 0,0001
ХСН	0,0028	< 0,0001	< 0,0001
ОНМК	> 0,2	> 0,2	> 0,2
ОИМ	> 0,2	> 0,2	> 0,2
ТЭЛА	> 0,2	> 0,2	> 0,2
ФП	> 0,2	> 0,2	> 0,2
ПИКС	> 0,2	> 0,2	> 0,2
ХНЗЛ	> 0,2	> 0,2	> 0,2
ХБП	> 0,2	> 0,2	> 0,2
Гемодиализ	> 0,2	0,066	0,014
Сепсис	> 0,2	0,035	0,019
Сатурация	1	1	1

Продолжение Таблицы 6

О2-терапия	< ,00001	<,0001	<,0001
ИВЛ	> 0,2	<,0001	< ,0001

Разную встречаемость имела ГБ ($p < 0,0001$), ИБС (при сравнении пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением НКИ $p = 0,0045$, при сравнении еще двух пар групп $p < 0,0001$), ХСН (при сравнении пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением НКИ $p = 0,0028$, при сравнении других пар групп $p < 0,0001$). Кроме того, различия в трех группах найдены при оценке потребности в кислородотерапии (во всех группах сравнения $p < 0,00001$).

В двух парах сравниваемых групп обнаружилось различия в частоте встречаемости по параметрам летальности (сравнение между тяжелым и крайне тяжелым течением, крайне тяжелым и средним течением НКИ, $p < 0,0001$), встречаемости СД2 (при сравнении встречаемости в группе среднетяжелого и тяжелого течения, среднетяжелого течения крайне тяжелого течения НКИ, $p < 0,0001$), сепсиса (сравнение тяжелого и крайне тяжелого течения, $p = 0,035$ и среднетяжелого и крайне тяжелого течения, $p = 0,019$), кислородотерапии путем ИВЛ (сравнение среднетяжелого и крайне тяжелого течения и тяжелого с крайне тяжелым течением, $p < 0,0001$).

Полученные данные свидетельствуют, что среди пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением НКИ COVID-19 чаще регистрировались сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2 типа. Закономерно, что данные лица чаще испытывали потребность в проведении кислородотерапии (в том числе путем ИВЛ). Лица с более тяжелым течением инфекции чаще умирали.

3.5. Особенности клинической картины COVID-19 у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и коморбидной патологией

3.5.1. Лабораторные изменения при COVID-19

У всех пациентов проводилась оценка лабораторных показателей. В общеклиническом анализе крови учитывались значения лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов, гемоглобина. Среди биохимических маркеров оценивались СРБ, АСТ, АЛТ, креатинин, мочевины, Д-димер, проводился расчет СКФ по формуле СКD-Epidemiology Collaboration 2009 в специальных калькуляторах (https://www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr_calculator) [35, 43].

Выполнен анализ лабораторных показателей у пациентов исследуемых групп (таблица 7). Взятие образцов крови, осуществлялось у пациентов на третьей сутки лечения в стационаре.

При сравнении лабораторных показателей в исследуемых группах была получена разница между следующими показателями ОАК. Уровень лейкоцитов в основной группе был выше, чем в контрольной, $p_{1-3}=0,002$, а также в группе сравнения $p_{2-3}=0,047$. Более выраженная лимфопения была свойственна пациентам основной группы в сравнении с группой сравнения $p_{2-3}=0,004$, а также с контрольной группой, $p_{1-3}=0,001$. Гемоглобин был ниже среди лиц основной группы при их сравнении контрольной, $p_{1-3}=0,003$, группой сравнения, $p_{2-3}=0,009$. Известно, что лимфопения и повышение СРБ являются характеристиками тяжести течения НКИ. Изменения этих показателей оказались более выраженными в группе пациентов с НКИ и ССЗ с коморбидной патологией. Это может свидетельствовать о более тяжелом течении инфекции у данных лиц.

Анализируя биохимические маркеры, была получена значимая разница в значении маркера воспаления СРБ между всеми группами ($p_{1-2}=0,045$, $p_{2-3}=0,001$,

$p_{1-3}=0,001$). Причем наиболее высокий его уровень был среди пациентов основной группы. АСТ отличался у пациентов с НКИ и ССЗ и лиц с НКИ, которые не имели сопутствующих заболеваний ($p_{1-2}=0,018$), группы сравнения и основной группы ($p_{2-3}=0,006$) – наибольшее его значение было среди лиц с ССЗ и без коморбидных состояний [17]. Показатели азотистого обмена и функции почек также отличались в группах. Наиболее значимое различие среди исследуемых групп было получено при расчете СКФ (СКD-EPI) ($p_{1-2}=0,004$, $p_{2-3}=0,001$, $p_{1-3}=0,001$).

Таблица 7 - Анализ лабораторных показателей у пациентов исследуемых групп (n=284)

Параметр	Контрольная группа (n=53)	Группа сравнения (n=24)	Основная группа (n=207)	P-уровень значимости
Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	4,4 [3,4; 6,2]	5 [3,8; 6,1]	5,9 [4,24; 8,4]	0,002 $p_{1-2}=0,624$ $p_{2-3}=0,047$ $p_{1-3}=0,002$
Лимфоциты, (абс, %)	1,1 [0,95; 1,5]	1 [0,9; 1,4]	0,95 [0,8; 1,05]	<0,001 $p_{1-2}=0,745$ $p_{2-3}=0,004$ $p_{1-3}=0,001$
Гемоглобин, $\cdot 10^{12}/\text{л}$	139 [130; 146]	140 [130; 146]	130 [113; 142]	0,001 $p_{1-2}=0,754$ $p_{2-3}=0,009$ $p_{1-3}=0,003$
СРБ, мг/л	29 [12; 70]	17 [4; 31]	57 [25; 135]	<0,001 $p_{1-2}=0,045$ $p_{2-3}=0,001$ $p_{1-3}=0,001$
АЛТ, Ед/л	32 [15; 48]	38,75 [21; 68]	26,1 [15; 40]	0,064
АСТ, Ед/л	33,3 [24; 54]	47,15 [36; 63]	31,2 [22,5; 60]	0,021 $p_{1-2}=0,018$ $p_{2-3}=0,006$ $p_{1-3}=0,657$

Продолжение Таблицы 7

Мочевина, ммоль/л	3,8 [3; 4,7]	4,85[3,95; 6,15]	7,7 [5,2; 12,4]	<0,001 p ₁₋₂ =0,005 p ₂₋₃ =0,001 p ₁₋₃ =0,001
СКФ, мл/мин/1,73м ²	79 [69,2; 87]	63,7[55,9; 78]	48 [32; 62]	<0,001 p ₁₋₂ =0,004 p ₂₋₃ =0,001 p ₁₋₃ =0,001
Креатинин, мкмоль/л	91 [80; 98]	96 [84,5; 102]	112 [92; 159]	<0,001 p ₁₋₂ =0,089 p ₂₋₃ =0,002 p ₁₋₃ =0,001
Д-димер, нг/мл	381[308; 440]	371[322,5; 398]	401 [329; 498]	0,029 p ₁₋₂ =0,488 p ₂₋₃ =0,037 p ₁₋₃ =0,053

Кроме того, значимое различие между группами было получено по уровню Д-димера. В основной группе данный показатель был достоверно выше, наибольшая разница отмечалась между основной группой и контрольной (p₂₋₃=0,037).

Изменение показателей функции почек (креатинин, СКФ) могут указывать на возможное почечное повреждение на фоне НКИ. Наиболее уязвимыми в отношении развития почечного повреждения являются больные ССЗ – застойной ХСН, ГБ, ИБС, так как у этих лиц происходит непрерывное течение кардиоренального синдрома. Под этим понятием подразумевается патофизиологическое расстройство, при котором острая или хроническая дисфункция одного из этих органов ведет к острой или хронической дисфункции другого [116].

Вышеописанные лабораторные изменения отражают тяжесть течения воспалительного процесса, что может быть напрямую связано с развитием неблагоприятных исходов. В связи с этим, был проведен анализ полученных значений лабораторных показателей в зависимости от наступления летального

исхода. Кроме того, было проведено сравнение клинических показателей: возраст, ИМТ, сатурация (SPO₂) (таблица 8).

Было получено, что пациенты с летальным исходом чаще были пожилого возраста ($p < 0,001$), имели большее значение ИМТ ($p < 0,001$), что соответствовало ожирению, меньший уровень SPO₂ ($p < 0,001$), что соответствовало развитию у них дыхательной недостаточности.

Анализируя лабораторные показатели с помощью описательной статистики, выяснилось, что в группе лиц с летальным исходом от НКИ уровень лейкоцитов выше ($p < 0,001$), отмечалась более выраженная лимфопения ($p < 0,001$), более низкий уровень гемоглобина ($p < 0,001$). При этом отмечалось повышение СРБ ($p < 0,001$), мочевины ($p < 0,001$), снижение СКФ ($p < 0,001$), более высокий уровень креатинина ($p < 0,001$), более высокий уровень Д-димера ($p < 0,001$). Все эти пациенты имели ССЗ и отягощенный коморбидный фон.

Таблица 8 - Оценка клинико-лабораторных показателей пациентов в зависимости от наступления нежелательных исходов (n=284, (Me [Q25; Q75])

Параметр	Выжившие, (n=213)	Летальные, (n=71)	P-уровень значимости
Возраст, лет	64 [51;71]	72 [67;83]	<0,001
ИМТ, кг/м ²	32 [30,5;34]	35 [33,25;37]	<0,001
Сатурация, %	97 [94;98]	92 [90,5;94]	<0,001
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	5,2 [3,9;6,85]	7 [4,6;10]	<0,001
Лимфоциты (абс), %	1 [0,85;1,2]	0,8 [0,57;0,95]	<0,001
Тромбоциты, *10 ⁹ /л	166 [129;219]	162 [115;225]	0,675
Гемоглобин, г/л	135[123-145]	126 [101,5;139,5]	<0,001
СРБ, мг/л	34 [12;74,5]	102 [56,5;156,5]	<0,001
АЛТ, Ед/л	25,9 [16,35;43,9]	30 [15,5;43,5]	0,405
АСТ, Ед/л	31 [25;54]	43 [25;82,5]	0,020

Продолжение Таблицы 8

Мочевина, ммоль/л	5,3 [3,8;7,75]	10 [7,5;17,8]	<0,001
СКФ, л/мин/1,73м ²	61 [48,6;75,65]	36 [12;47,5]	<0,001
Креатинин, мкмоль/л	96 [85;115]	129 [106;292,5]	<0,001
Д-димер, нг/мл	381 [315;43]	498 [395,5;1344,5]	<0,001

Был проведен корреляционный анализ Спирмена, в ходе которого было доказано, что такие показатели, как повышение уровня лейкоцитов ($\rho=0,246$, $p<0,001$), рост СРБ ($\rho=0,396$, $p<0,001$), мочевины ($\rho=0,441$, $p<0,001$), креатинина ($\rho=0,372$, $p<0,001$), Д-димера ($\rho=0,364$, $p<0,001$) ассоциированы с развитием летального исхода. Кроме того, для пациентов с летальным исходом свойственны лимфопения ($\rho=-0,404$, $p<0,001$), снижение СКФ ($\rho=-0,429$, $p<0,001$).

Резюмируя полученные результаты, можно констатировать, что такие изменения как выраженная лимфопения, повышение маркера воспаления СРБ, отражающие тяжесть течения НКИ, являлись одним из параметров, связанных с летальностью больных. Кроме того, для летальной группы было свойственно снижение почечной функции, выражающееся в снижении СКФ, а также повышение уровня маркера тромбообразования Д-димера. Вышеописанные изменения являлись отражением патогенетических процессов, протекающих в условиях НКИ. Это согласуется с данными литературы, что чаще всего эти изменения протекают в рамках синдрома системного воспалительного ответа, неконтролируемое течение которого приводит к повышенному тромбообразованию, прогрессированию дыхательной недостаточности. Наиболее неблагоприятным исходом течения данного процесса в ряде случаев является летальный исход.

3.5.2. Оценка структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка у коморбидных пациентов с новой коронавирусной инфекцией

Оценка структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка (ЛЖ) проводилась по данным ЭХО-КС. Исследование выполнялось части пациентов основной группы (n=59). Показаниями для проведения ЭХО-КС были: оценка сократительной способности миокарда ЛЖ у пациентов в ОРИТ; определение зон нарушений локальной сократимости у пациентов в тяжелом состоянии, а также при подозрении на ОКС; поиск первичного очага инфекции у лиц с подозрением на сепсис.

Значение фракции выброса левого желудочка (ФВ) рассчитывалось по методу Симпсона. Среди исследуемых лиц основной группы оно составило 49% [43,5-55]. Обращало на себя внимание увеличение толщины стенок ЛЖ. Так, толщина задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ) составила 12 мм [11-13], толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) 13 мм [12-14]. ИММЛЖ тоже был увеличен, 121 г/м² [109,5-132]. Отмечалось увеличение систолического давления в легочной артерии (СДЛА), которое в среднем составило 41 мм рт ст [34-47]. По некоторым данным, увеличение значения СДЛА ассоциировалось с повышением вероятности наступления летального исхода при НКИ [2, 19, 28, 40, 72, 74, 115].

Заслуживает внимания анализ эхокардиографических показателей у больных НКИ, которые имели летальный исход (таблица 9).

Обращало на себя внимание, что у пациентов летальной группы регистрировался более низкий уровень ФВ ЛЖ (p=0,027). Значение СДЛА у летальных больных также превышало нормальные значения (p=0,001), что соответствовало умеренной легочной гипертензии.

Таблица 9 – Сравнение эхокардиографических показателей среди пациентов основной группы в зависимости от наступления летального исхода, (n=59)

Параметр	Выжившие, (n=17)	Летальные, (n=42)	P-уровень значимости
ФВ, %	51 [46;59]	48 [41;5]	0,027
ЗСЛЖ, мм	12 [11;13]	12 [11;13]	0,717
МЖП, мм	13 [11;14]	13 [120;14]	0,221
ИММЛЖ, г/м ²	123 [110;154]	120,5 [109;132]	0,172
Объем ЛП, мл/м ²	41 [35;43]	40 [36;43]	0,597
КСО ЛЖ, мл	55 [46;60]	56,5 [48;73]	0,492
СДЛА, мм рт ст	31 [28;41]	42 [37;51]	0,001
КДО ЛЖ, мл	116[105;128]	112,5 [91;133]	0,953

Отмечалась прямая корреляционная связь средней силы между наступлением летального исхода и СДЛА ($\rho=0,431$, $p=0,001$), а также обратная корреляционная связь слабой силы между летальностью и ФВ ЛЖ ($\rho=-0,290$, $p=0,026$).

Развитие легочной гипертензии, которое оценивалось по значению СДЛА, может происходить вследствие нарушений газообмена из-за вирусной инфекции COVID-19. Еще одним механизмом повышения данного показателя может быть развитие острой декомпенсации ХСН. Причинами могут служить: развитие аритмий, перегрузка объемом при нарушении контроля за количеством поступающей в организм жидкости при лихорадке. Таким образом, увеличение СДЛА является одним из показателей, связанных с повышением летальности. Подобные результаты были получены рядом исследователей. По их данным повышение СДЛА коррелирует с нарастанием поражения легочной ткани по данным рентгенологических исследований, лабораторными сдвигами [12].

ГЛАВА 4. ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ У КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ С УЧЕТОМ СОПУТСТВУЮЩИХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

4.1. Анализ терапии у пациентов исследуемых групп

Проводилась оценка терапевтических мероприятий, включая кислородотерапию, факт пребывания в ОРИТ, назначение противовирусной терапии, упреждающей противовоспалительной терапии, терапии ССЗ.

Первым этапом был выполнен анализ назначаемой терапии с разделением пациентов на группы пациентов (контрольная, сравнения, основная) (таблица 10).

Получено, что среди пациентов исследуемых групп наибольшую потребность в кислородотерапии имели пациенты основной группы ($p=0,001$), по результатам лучевых методов диагностики поражение легочной ткани более 50% регистрировалось также чаще в данной группе ($p=0,001$).

Согласно действующим клиническим рекомендациям, при оценке противовирусной терапии пациентов с НКИ получены данные, свидетельствующие, что гидроксихлорохин при сравнении между групп назначался чаще пациентам основной группы ($p=0,004$), фавипиравир пациентам контрольной группы ($p=0,001$). При оценке частоты назначения противовоспалительной упреждающей терапии барицитиниб чаще всего был назначен пациентам контрольной группы ($p=0,001$), значимых различий в назначении прочих препаратов не было обнаружено.

Наиболее часто назначаемой дозировкой гепаринов была профилактическая во всех исследуемых группах. В основной группе в большей мере назначались промежуточные дозы антикоагулянтов ($p=0,027$).

При анализе назначения препаратов для терапии кардиоваскулярной патологии оказалось логичным, что они назначались значимо чаще среди лиц основной группы ($p=0,001$).

Таблица 10 – Оценка терапии пациентов с НКИ в группах, (n=284)

Параметр	Контрольная группа (n=53)	Группа сравнения (n=24)	Основная группа (n=207)	P-уровень значимости
Потребность в кислородотерапии	14 (26,4%)	5 (20,8%)	140 (67,6%)	0,001
% поражения легочной ткани по R-гр ОГК (более 50%)	5 (9,4%)	4 (16,7%)	96 (46,4%)	0,001
Нахождение в ОРИТ	2 (3,8%)	1 (4,2%)	50 (24,1%)	0,004
Гидроксихлорохин	5 (9,4%)	2 (8,3%)	57 (27,5%)	0,004
Фавипиравир	48 (90,6%)	20 (83,3%)	116 (56,0%)	0,001
Ремдесивир	-	-	2 (1,0%)	0,688
Барицитиниб	13 (24,5%)	7 (29,2%)	14 (6,8%)	0,001
Олокизумаб, Левелимаб	9 (17,0%)	6 (25,0%)	39 (18,8%)	0,703
ГКС	36 (67,9%)	12 (50,0%)	133 (63,7%)	0,303
Тоцилизумаб	3 (5,7%)	1 (4,2%)	7 (3,4%)	0,743
Гепарин (1-не получали, 2 - 2500 ЕД, 3 - 5000 ЕД, 4 - 7500 ЕД)	2 – 3 (5,7%) 3 – 48 (90,6%) 4 – 2 (3,8%)	3 - 22 (82%) 4 – 2 (8,3%)	1 – 4 (1,9%) 2 – 4 (1,9%) 3 – 157 (75,8%) 4 – 42 (20,3%)	0,027
Эноксапарин	-	1 (4,2%)	3 (1,4%)	0,354

Продолжение Таблицы 10

иАПФ	-	8 (33,3%)	113 (54,6%)	0,001
БРА	-	16 (66,7%)	82 (39,6%)	0,001
Б-блокаторы	-	16 (66,7%)	178 (86,0%)	0,001
Статины	-	6 (25,0%)	143 (69,1%)	0,001
Диуретики	-	1(4,2%)	54 (26,1%)	0,001
Антагонисты Са	-	5 (20,8%)	74 (35,7%)	0,001
Дезагреганты	-	2 (8,3%)	63 (30,4%)	0,001

4.2. Анализ терапии пациентов в зависимости от тяжести течения новой коронавирусной инфекции

Следующим этапом было выполнено разделение пациентов на группы в зависимости от тяжести течения НКИ (таблица 11).

Зафиксировано, что преобладающее большинство пациентов с крайне тяжелым течением НКИ нуждались в кислородной поддержке ($p=0,001$), среди этих же лиц наиболее часто регистрировалось массивное поражение легочной ткани с вовлечением более 50% легочных полей ($p=0,001$), ввиду чего они чаще нуждались в лечении в условиях ОРИТ ($p=0,001$).

Анализ назначения противовоспалительной терапии показал, что чаще всего терапия фавипиравиром назначалась лицам с крайне тяжелым течением НКИ ($p=0,001$). Среди препаратов, используемых для противовоспалительной терапии барицитиниб ($p=0,011$), ингибиторы рецептора ИЛ6 ($p=0,001$), ГКС ($p=0,001$) и тоцилизумаб ($p=0,004$) чаще назначались с целью терапии цитокинового шторма пациентам с тяжелым течением НКИ.

При исследовании назначаемой терапии сердечно-сосудистых заболеваний было получено, что преобладало назначение иАПФ среди лиц с тяжелым течением НКИ ($p=0,01$), бета-блокаторы чаще назначались пациентам с крайне

тяжелым НКИ ($p=0,001$), как и статины ($p=0,001$), диуретики ($p=0,007$), дезагреганты ($p=0,001$), антагонисты Са ($p=0,001$).

Таблица 11 – Оценка терапии пациентов в зависимости от тяжести течения НКИ

Параметр	Среднетяжелое течение	Тяжелое течение	Крайне тяжелое течение	P-уровень значимости
Потребность в кислородотерапии	16 (11,9%)	778 (92,9%)	65 (100,0%)	0,001
% поражения легочной ткани по Р-гр ОГК (>50)	2 (1,5%)	54 (64,3%)	49 (75,4%)	0,001
Нахождение в ОРИТ		10 (11,9%)	43 (66,1%)	0,001
Гидроксихлорохин	29 (21,5%)	17 (20,2%)	18 (27,7%)	0,514
Фавипиравир	96 (71,1%)	59 (70,2%)	29 (44,6%)	0,001
Ремдесивир	-	1(1,2%)	1(1,5%)	0,389
Барицитиниб	19 (14,1%)	14 (16,7%)	1 (1,5%)	0,011
Олокизумаб, Левелимаб	4 (3,0%)	35 (41,7%)	15 (23,1%)	0,001
ГКС	63 (46,7%)	73 (86,9%)	45 (69,2%)	0,001
Тоцилизумаб	-	7 (8,3%)	4 (6,2%)	0,004
иАПФ	45 (33,3%)	44 (52,4%)	32 (49,2%)	0,010
БРА	45 (33,3%)	25 (29,8%)	28 (43,1%)	0,220
Б-блокаторы	70 (51,9%)	64 (76,2%)	60 (92,3%)	0,001
Статины	51 (37,8%)	46 (54,8%)	52 (80,0%)	0,001
Диуретики	16 (11,9%)	20 (23,8%)	19 (29,2%)	0,007
Антагонисты Са	25 (18,5%)	25 (29,8%)	29 (44,6%)	0,001

Продолжение Таблицы 11

Дезагреганты	16 (11,9%)	18 (21,4%)	31 (47,7%)	0,001
--------------	------------	------------	------------	-------

Преобладание назначения различных препаратов для лечения ССЗ связано с тем, что чаще всего пациенты с тяжелым течением НКИ были коморбидными. Они нуждались в терапии сопутствующей кардиоваскулярной патологии, так как без лечения ее, их вероятность выжить была бы значимо ниже.

4.3. Анализ терапии пациентов в зависимости от наступления летального исхода

Проводилась оценка эффективности лечения и ее влияние на снижение летальности. Проводился расчет коэффициента контингенции Пирсона (показатель, который используется для оценки связи между двумя качественными признаками). Данный коэффициент может быть положительным или отрицательным. Положительное значения этого коэффициента имеют смысл факторов, способствующих увеличению летальности, а отрицательные значения – снижающих летальность.

Было получено, что снижению летальности в большей степени способствовало проведение кислородотерапии ($\phi=-0.5119$, $p<0,005$). Назначение препаратов для лечения ССЗ оказывало благоприятное воздействие на выживаемость пациентов: бетаблокаторы ($\phi=-0,2884$, $p<0,001$), статины ($\phi=-0,3053$, $p<0,001$), диуретики ($\phi=0,1286$, $p<0,001$), антагонисты Са ($\phi=-0,1679$, $p<0,001$), дезагреганты ($\phi=-0,3242$). При этом сила связи была невысокой.

Далее проводился анализ эффективности лечения и ее влияние на летальность параметров с помощью определения тесноты связи (отношение шансов (ОШ)) и относительного риска (ОР). Данные представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Влияние назначаемой терапии на летальность (n=284)

Параметр	Летальный исход не наступил (n=213)	Летальный исход наступил (n=71)	P-уровень значимости
Потребность в О2-терапии	88 (41,3%)	71 (100%)	0,001 ОР = 0,413 (95% ДИ 0,35-0,48))
Нахождение в ОРИТ	8 (3,8%)	45 (63,4%)	0,001 ОШ = 44,4 (95% ДИ 18,8-104,3) ОР = 2,6 (95% ДИ 1,9-3,6))
Гидроксихлорохин	43 (20,2%)	21 (29,6%)	0,072
Фавипиравир	153 (71,8%)	31 (43,7%)	0,001 ОШ 0,304 (95% ДИ 0,174-0,530) ОР = 0,5 (95% ДИ 0,37-0,67)
Ремдесивир	1 (0,5%)	1 (1,4%)	0,438
Барицитиниб	32 (15,0%)	2 (2,8%)	0,003 ОШ 0,164 (95% ДИ 0,038-0,703) ОР = 0,87 (95% ДИ 0,81-0,93))
Олокизумаб, левелимаб	40 (18,8%)	14 (19,7%)	0,493
ГКС	133 (62,4%)	48 (67,6%)	0,262
Тоцилизумаб	7 (3,3%)	4 (5,6%)	0,284
Гепарин	Не получали 4 (1,9%) 2500ЕД – 6 (2,8%) 5000ЕД – 176 (82,6%) 7500ЕД – 27 (12,7%)	2500ЕД – 1 (1,4%) 5000ЕД – 51 (71,8%) 7500ЕД – 19 (26,8%)	0,028
Эноксапарин	4 (1,9%)	-	0,314
Ингибиторы АПФ	83 (39%)	38 (53,5%)	0,023 (ОШ 1,804 (95% ДИ 1,049-3,100) ОР = 1,3 (95% ДИ 1-1,7)

Продолжение Таблицы 12

Блокаторы РААС	70 (32,9%)	28 (39,4%)	0,193
Бетаблокаторы	129 (60,6%)	65 (91,5%)	0,001 (ОШ 7,054 (95% ДИ 2,925-17,011) ОР = 4,66 (95% ДИ 2,1-10,2)
Статины	93 (43,7%)	56 (78,9%)	0,001 (ОШ 4,817 (95% ДИ 2,563-9,053) ОР = 2,77 (95% ДИ 1,67-4,24)
Диуретики	35 (16,4%)	20 (28,2%)	0,025 (ОШ 1,994 (95% ДИ 1,061-3,750) ОР = 1,16 (95% ДИ 1-1,36)
Антагонисты кальция	50 (23,5%)	29 (40,8%)	0,004 (ОШ 2,251 (95% ДИ 1,274-3,978) ОР = 1,23 (95% ДИ 1,05-1,59)
Дезагреганты	32 (15,0%)	33 (46,5%)	0,001 (ОШ 4,912 (95% ДИ 2,699-8,941) ОР = 1,58 (95% ДИ 1,26-1,98)

Из таблицы видно, что такие факторы, как потребность в кислородотерапии и пребывание пациента в ОРИТ повышает вероятность летального исхода. ОР летального исхода был 0,41 (95% ДИ 0,35-0,48) $p=0,001$ и 2,6 (ДИ 95% 1,9-3,6) $p=0,001$ соответственно в сравниваемых группах. При приеме противовирусного препарата фавипиравир реже наступал летальный

исход, ОР летального исхода 0,5 (ДИ 95% 0,37-0,67) $p=0,001$. Среди препаратов, используемых в качестве противовоспалительной упреждающей терапии, летальность была ниже среди пациентов, получающих барицитиниб (ОР летальности составил 0,87 (95% ДИ 0,81-0,93) $p=0,03$).

Было получено, что среди летальных пациентов, пациенты чаще получали иАПФ, бетаблокаторы, статины, диуретики, антагонисты кальция, дезагреганты. Так, среди выживших 83 (39%) больных получали иАПФ, среди летальных 38 (53,5%), ОР составил 1,3 (95% ДИ 1-1,7) $p=0,023$. Терапию бетаблокаторами получали 129 (60,6%) больных с благоприятным и 65 (91,5%) лиц с неблагоприятным исходом, ОР летальности при приеме бетаблокаторов составил 4,66 (95% ДИ 2,1-10,2) $p=0,01$. Терапию статинами получали 93 (43,7%) выживших пациентов и 56 (78,9%) летальных, ОР летальности при этом был равен 2,77 (95% ДИ 1,67-4,24) $p=0,01$. Диуретики были назначены 35 (16,4%) выжившим больным и 20 (28,2%) летальным, ОР летальности 1,16 (95% ДИ 1-1,36) $p=0,025$. Антагонисты кальция получали 50 (23,5%) выживших и 29 (40,8%) летальных пациентов. При этом, относительный риск летальности составил 1,23 (95% ДИ 1,05-1,59) $p=0,004$ соответственно. Среди лиц, принимающих дезагреганты было 32 (15,0%) пациента с благоприятным и 33 (46,5%) больных с неблагоприятным исходом, ОР 1,58 (95% ДИ 1,26-1,98) $p=0,001$.

Полученные результаты, согласно которым риск летального исхода был выше среди пациентов, имеющих заболевания сердечно-сосудистой системы и получающих терапию для лечения ССЗ могут косвенно свидетельствовать о более тяжелом течении заболевания у данных лиц.

В дальнейшем для определения риска летального исхода у госпитализированных пациентов с НКИ была создана математическая модель [25,36]. С учетом негативного взаимного влияния между предикторами на качество этой модели (возможной мультиколлинеарности) был проведен корреляционный анализ, в результате которого некоторые факторы были исключены из дальнейшего анализа. Итоговая модель включала 17 факторов,

среди которых наличие различных ССЗ, потребность в кислородотерапии, а также использование препаратов для лечения НКИ и ССЗ (таблица 13).

Таблица 13 - Предикторы летального исхода, вошедшие в прогностическую модель

Фактор	ОШ; 95% ДИ	p
Наличие ОКС	102,072; 1,681-6197,455	0,027
Фибрилляция предсердий (впервые диагностированная)	0,604; 0,295-1,238	0,048
Сепсис	262,782; 12,313-5608,472	0,001
Уровень SpO ₂	0,692; 0,571-0,838	0,001
ЭКГ	2,926; 0,414-20,683	0,067
Прием фавипиравира	0,119; 0,028-0,500	0,004
Прием ГКС	6,544; 1,383-30,975	0,018
Прием тоцилизумаба	0,023; 0,001-0,493	0,023
Прием бета-блокаторов	8,314; 0,955-72,406	0,055
Прием диуретиков	8,874; 2,018-39,027	0,004
Прием антагонистов кальция	4,848; 1,177-19,972	0,029
Возраст пациента	1,209; 1,109-1,319	0,001
Количество койко-дней	0,644; 0,542-0,766	0,001
Уровень СРБ	1,022; 1,011-1,033	0,001
Уровень Д-димера	1,001; 1,000-1,002	0,001
Прием статинов	0,085; 0,012-0,598	0,013
Прием дезагрегантов	13,973; 2,605-74,965	0,002

На основании полученных факторов риска неблагоприятного исхода был построен график Forest Plot, отражающий влияние полученных факторов на исход пациента (рисунок 7).

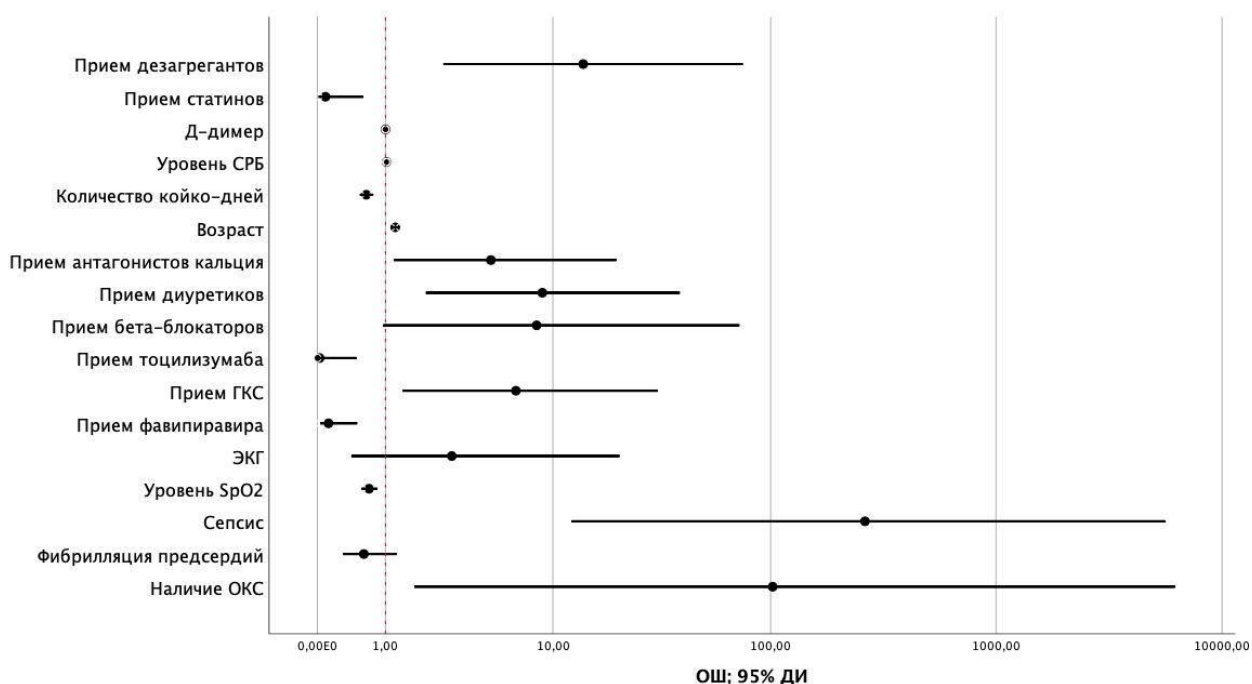


Рисунок 7 – Предикторы летального исхода, вошедшие в прогностическую модель (Forest Plot)

Риск наступления летального исхода у пациента с НКИ, находящегося в стационаре, описывается следующим уравнением логистической регрессии:

$$p = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%, \text{ где}$$

$$z = 19,597 + 4,625 * X1 - 0,504 * X2 + 5,570 * X3 - 0,368 * X4 + 1,074 * X5 - 2,131 * X6 + 1,878 * X7 - 3,758 * X8 + 2,118 * X9 + 2,184 * X10 + 1,579 * X11 + 0,190 * X12 - 0,440 * X13 - 0,022 * X14 + 0,001 * X15 - 2,471 * X16 + 2,637 * X17$$

где p – вероятность летального исхода (%), $X1$ – наличие ОКС (1 – отсутствие, 2 – наличие), $X2$ – фибрилляция предсердий (1 – впервые диагностированная ФП, 2 – пароксизмальная ФП, 3 – персистирующая ФП, 4 – постоянная ФП), $X3$ – сепсис (1 – отсутствие, 2 – наличие), $X4$ – уровень SpO₂, %, $X5$ – ЭКГ (1 – синусовый ритм, 2 – ФП), $X6$ – прием фавипиравира (1 – не принимал, 2 – принимал), $X7$ – прием ГКС (1 – не принимал, 2 – принимал), $X8$ – прием тоцилизумаба (1 – не принимал, 2 – принимал), $X9$ – прием бета-блокаторов (1 – не принимал, 2 – принимал), $X10$ – прием диуретиков (1 – не принимал, 2 – принимал), $X11$ – прием антагонистов Ca (1 – не принимал, 2 –

принимал), X12 – возраст пациента, лет, X13 – количество койко-дней, X14 – уровень СРБ, единицы измерения, X15 – уровень Д-димера, единицы измерения, X16 – прием статинов (1 – не принимал, 2 – принимал), X17 – прием дезагрегантов (1 – не принимал, 2 – принимал).

Соответственно полученной модели, риск летального исхода увеличивался при развитии ОИМ, впервые диагностированной ФП, сепсисе, снижении сатурации, с увеличением возраста пациентов, снижении уровня С-реактивного белка (СРБ), повышении Д-димера. Замечено, что он также ассоциировался с приемом ГКС, бета-блокаторов, диуретиков, антагонистов кальция, дезагрегантов. Последнее, вероятнее всего, может отображать тяжесть течения COVID-19 и необходимость приема этих лекарственных средств.

Примечательно, что риск летального исхода снижался при наличии постоянной ФП. Возможно, причиной тому было назначение пациентам антикоагулянтной терапии на догоспитальном этапе. Данное направление может быть перспективным для дальнейшего анализа.

Прием таких препаратов, как фавипиравир, тоцилизумаб и статины проводил к снижению риска летального исхода. Это может свидетельствовать о благоприятном влиянии противовирусной и упреждающей терапии на исходы течения НКИ. И подтверждает информацию о положительном эффекте приема статинов у лиц с COVID-19 (противовоспалительный эффект, а также уменьшение степени выраженности эндотелиальной дисфункции).

Данная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). В соответствии с коэффициентом детерминации R^2 Найджелкерка, в полученной прогностической модели были учтены 81,7% факторов, оказывающих влияние на риск возникновения летального исхода у пациентов с НКИ (рисунок 8).

Разделяющее значение логистической функции p составляло 50%. Чувствительность модели при указанном разделяющем значении составила 97,2%, специфичность – 84,5%, диагностическая значимость – 94,0%/ Площадь под ROC-кривой составила 0,978 (95% ДИ 0,963 – 0,992), $p = 0,001$.

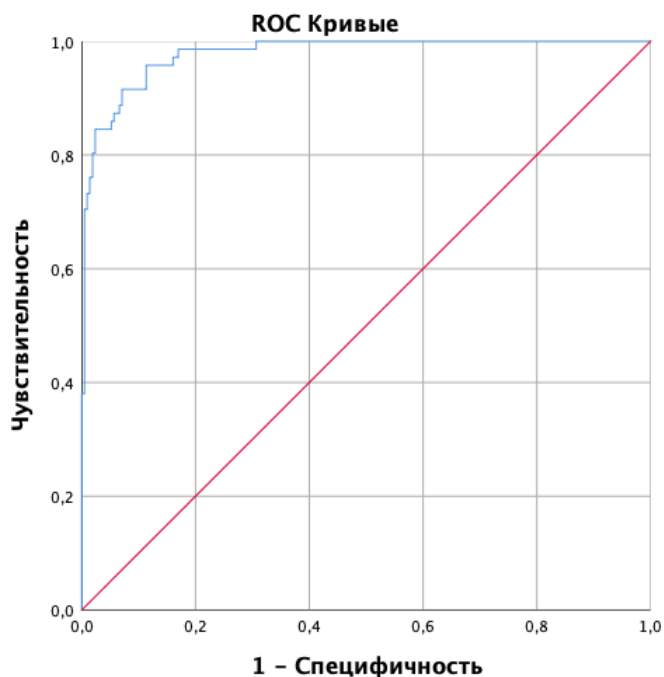


Рисунок 8 - Чувствительность и специфичность прогностической модели

Представленная формула и модель позволяет определить риск наступления летального исхода при COVID-19 у пациентов с коморбидной патологией. На основании полученной формулы был разработан веб-калькулятор (рисунок 9) [32]. С помощью него можно внести данные пациента в форму расчета и получить числовое значение вероятности летального исхода. Он может использоваться в стационарах, оказывающих помощь больным НКИ. Целью его применения является выявление лиц, у которых течение заболевания потенциально более неблагоприятно. Это позволит усилить наблюдение за данной категорией больных и вынести на обсуждение вопрос интенсификации терапии.

Веб-калькулятор вероятности летального исхода

Наличие ОКС (1 - наличие, 0 - отсутствие): <input type="text"/>	Прием ГКС (1 - не принимал, 2 - принимал): <input type="text"/>
Фибрилляция предсердий (1-4): <input type="text"/>	Прием тоцилизумаба (1 - не принимал, 2 - принимал): <input type="text"/>
Сепсис (1 - отсутствие, 2 - наличие): <input type="text"/>	Прием бета-блокаторов (1 - не принимал, 2 - принимал): <input type="text"/>
Уровень SpO ₂ , %: <input type="text"/>	Прием диуретиков (1 - не принимал, 2 - принимал): <input type="text"/>
ЭКГ (1 - синусовый, 2 - ФП): <input type="text"/>	Прием антагонистов Ca (1 - не принимал, 2 - принимал): <input type="text"/>
Прием фавипиравира (1 - не принимал, 2 - принимал): <input type="text"/>	Возраст пациента, лет: <input type="text"/>

Рисунок 9 – Веб-калькулятор расчета вероятности летального исхода

Для иллюстрации возможности использования прогностической модели у госпитализированных пациентов для расчета вероятности летального исхода, приводим клинические примеры.

Клинический пример №1

Пациент мужчина, 56 лет.

Жалобы

При поступлении на лихорадку до 39,5 °С, сухой кашель, одышку при физической нагрузке (бытовые нагрузки, ускоренная ходьба), слабость, повышенную утомляемость.

Анамнез заболевания

Считает себя больным с 05.04.2021, когда появились вышеуказанные симптомы. Вызвал участкового терапевта, была заподозрена НКИ COVID-19, назначена терапия: умифеновир, ацетилсалициловая кислота, парацетамол. Амбулаторное лечение с небольшим эффектом в виде уменьшения лихорадки, в остальном без положительной динамики. ПЦР на РНК SARS – CoV –2 от

11.04.2021 – положительный. В связи с ухудшением состояния вызвал КСП, госпитализирован в ковид-госпиталь ГБ №33 12.04.2021г.

Анамнез жизни

Наследственность: не отягощена.

Хронические заболевания: гипертоническая болезнь с максимальным повышением АД до 165/90 мм рт. ст., принимает бисопролол 2,5 мг, лизиноприл 5 мг. Страдает ожирением 2 степени.

Объективный осмотр

Рост 168 см, Вес 105 кг, ИМТ = 37,2 кг/м².

При поступлении состояние средней тяжести. Сознание ясное. t-тела 38,8 °С, кожа и слизистые чистые, сухие, физиологической окраски, отеков нет. Дыхание в легких жесткое, хрипов нет. ЧДД – 21 в мин., SpO₂ 92% при дыхании атмосферным воздухом, 96% на фоне донации увлажненного кислорода; тоны сердца приглушенные, ритмичные, АД = 112/90 мм рт.ст., ЧСС= 87 уд в мин, Пульс = 87 уд в мин. Живот мягкий, безболезненный.

Лабораторные исследования

ПЦР на РНК SARS-CoV-2: положительный. **ОАК:** Лейкоциты – 4,37x10⁹/л; лимфоциты – 0,9 %; тромбоциты – 126 ×10⁹/л ; гемоглобин –134 г/л; эритроциты –4,72x10¹²/л. Биохимический анализ крови: СРБ – 97 мг/л, ЛДГ – 535 МЕ/л, креатинин 119 мкмоль/л (расчетная СКФ по формуле СКД-ЕРІ: 58 мл/мин/1,73м², Кокрофт-Голт – 91 мл/мин) , Д-димер – 320 мкг/л. Отмечается лимфопения, тромбоцитопения, повышение уровня СРБ, ЛДГ.

Инструментальные исследования

КТ ОГК – КТ-признаки двухсторонней полисегментарной вирусной пневмонии, высокая вероятность COVID-19, примерный процент поражения легочной паренхимы около 45% справа, около 32% слева, КТ-2; локальные фиброзные изменения легких.

На ЭКГ – синусовый ритм с частотой 86 в минуту. ЭОС отклонена влево. Признаки гипертрофии левого желудочка.

Диагноз: Основное заболевание: Новая коронавирусная инфекция COVID-19, подтвержденная (ПЦР на РНК SARS – CoV–2 от 11.04.2021 - положительный), тяжелого течения.

Осложнение основного заболевания: Двусторонняя полисегментарная вирусная пневмония, ДН I ст.

Сопутствующее заболевание: Гипертоническая болезнь II стадии, контролируемая АГ, риск ССО 3 (высокий). Ожирение 2 степени экзогенно-конституционального генеза.

Медикаментозная терапия

В качестве противовирусного препарата инициирована терапия фавипиравиром, исходя из массы тела пациента (105 кг) – 1800 мг 2 раза в день в течение 1 суток с последующим снижением дозировки препарата до 800 мг 2 р/д с 2 по 10 день. Кроме того, в качестве противовоспалительной терапии добавлен барицитиниб 4 мг 1 р/день в течение 7 дней. Учитывая повышенный ИМТ, соответствующий ожирению 2 степени, тяжелой течения НКИ, пациенту назначена антикоагулянтная терапия в качестве профилактики развития тромбоемболических осложнений – гепарин 5000 ЕД х 3 р/д подкожно. В качестве препарата для симптоматической терапии назначен парацетамол 500 мг при повышении Т тела более 38 °С (не более 4 г/сутки). Начата оксигенотерапия увлажненным кислородом (4-6 л/мин) через носовые канюли. В качестве антигипертензивной терапии продолжен лизиноприл 5 мг, бисопролол 2,5 мг.

На 3 день отмечалось снижение лихорадки до 37,4°С. Однако сохранялось снижение уровня SPO₂ до 93-94% на фоне дыхания атмосферным кислородом. При лабораторном контроле отмечается снижение уровня лимфоцитов до 0,75%, СРБ возрос до 164 мг/л.

При расчете риска летального исхода по предложенной прогностической модели – **37,6%**.

С учетом вышеизложенного принято решение об инициации терапии ГКС (дексаметазон, начиная с 20 мг внутривенно капельно с последующим

снижением дозировки по схеме). В результате был получен положительный клинико-лабораторный эффект (температура тела нормализовалась, купирование явлений дыхательной недостаточности, лабораторно повышение уровня лимфоцитов до 1,1%, нормализация уровня СРБ до 10 мг/л, по данным КТ ОГК – уменьшение объема поражения легочной ткани).

Пациент был выписан на 10 сутки с отрицательными результатами ПЦР на РНК SARS – CoV-2. Здесь оформи текст красиво (красные строки и т.д.)

Клинический пример 2.

Пациентка женщина, 50 лет.

Жалобы

На лихорадку до 39,9 °С, сухой кашель, одышку при физической нагрузке (ходьба на расстояние до 20-30 м), слабость, головные боли, учащенное сердцебиение.

Анамнез заболевания

Считает себя больной с 26.03.2021, когда появились вышеуказанные симптомы. Обратилась к участковому терапевту, был предположен диагноз НКИ COVID-19, взят ПЦР, назначена терапия: умифеновир, парацетамол, цефтриаксон, ацетилцистеин. 02.04.2021 амбулаторно выполнено КТ ОГК, по результатам которого выявлена двусторонняя полисегментарная пневмония, поражение до 50%, КТ2. Получен положительный результат ПЦР на SARS – CoV-2. В связи с отсутствием положительной динамики на фоне терапии, а также выявленной пневмонией по данным КТ, положительным результатом ПЦР в экстренном порядке доставлена и госпитализирована в ковид-госпиталь ГБ №33.

Анамнез жизни

Наследственность: по материнской линии отягощена по ССЗ (у матери ГБ).

Хронические заболевания: ХБПС5 в исходе поликистозной болезни почек, корригируемая ПГД с 2020г, гипертоническая болезнь с максимальным

повышением АД до 190/100 мм рт. ст., принимает бисопролол 2,5 мг, валсартан 160 мг. Анемия смешанного генеза средней степени тяжести, по поводу чего получает препараты железа (железа II сульфат+аскорбиновая кислота 1 таб 2 р/д), эритропоэтин альфа 5000 ЕД в/в капельно 3 раза в неделю во время процедуры ПГД. Страдает ожирением 2 степени.

Объективный осмотр

Рост 162 см, Вес 98кг, ИМТ = 37,3 кг/м².

При поступлении состояние средней тяжести, Сознание ясное. t-тела 38,4 °С, кожа и слизистые бледные, чистые, сухие, отеков нет. В легких дыхание жесткое, хрипов нет. ЧДД – 19 в мин., SpO₂ 91% при дыхании атмосферным воздухом, 97% на фоне донации увлажненного кислорода; тоны сердца приглушенные, ритмичные, АД= 150/90 мм рт.ст., ЧСС= 92 уд в мин, Пульс = 92 в минуту. Живот мягкий, безболезненный.

Лабораторные исследования

ПЦР на РНК SARS-CoV-2 03.04.2021: положительный. **ОАК:** Лейкоциты – 12,91×10⁹/л; лимфоциты – 0,75 %; тромбоциты – 109 ×10⁹/л ; гемоглобин –101 г/л; эритроциты – 3,24×10¹²/л. Биохимический анализ крови: СРБ – 149 мг/л, ЛДГ – 699 МЕ/л, креатинин 670 мкмоль/л (расчетная СКФ по формуле СКД-ЕРІ: 6 мл/мин/1,73м², Кокрофт-Голт – 13 мл/мин), Д-димер – 310 мкг/л, ферритин 710 мкг/л, прокальцитонин 0,57. Отмечается лимфопения, тромбоцитопения, анемия легкой степени тяжести, повышение уровня СРБ, ЛДГ, ферритина.

Инструментальные исследования

КТ ОГК – КТ-признаки двухсторонней полисегментарной вирусной пневмонии, высокая вероятность COVID-19, примерный процент поражения легочной паренхимы около 36% справа, около 46% слева, КТ-2.

На ЭКГ – синусовый ритм с частотой 76 в минуту. ЭОС отклонена влево. Признаки гипертрофии левого желудочка.

Диагноз: Основное заболевание: Новая коронавирусная инфекция COVID-19, подтвержденная (ПЦР на РНК SARS-CoV-2 от 01.04.2021 - положительный), тяжелого течения.

Осложнение основного заболевания: Двусторонняя полисегментарная вирусная пневмония, ДН I ст.

Сопутствующее заболевание: ХБПС5 в исходе поликистозной болезни почек, корригируемая ПГД с 2020г. Анемия смешанного генеза легкой степени тяжести. Гипертоническая болезнь III стадии, контролируемая АГ, риск ССО 4 (очень высокий). Ожирение 2 степени экзогенно-конституционального генеза.

Медикаментозная терапия

В качестве противовирусного препарата инициирована терапия гидроксихлорохином (200 мг перорально после сеансов ПГД), кроме того, в качестве упреждающей противовоспалительной терапии добавлен олокизумаб 64 мг п/к однократно. Учитывая повышенный ИМТ, соответствующий ожирению 2 степени, тяжелой течения НКИ, пациентке назначена антикоагулянтная терапия в качестве профилактики развития тромбозных осложнений – гепарин 5000 ЕД x 3 р/д подкожно под контролем показателей коагулограммы. В качестве препарата для симптоматической терапии назначен парацетамол 500 мг при повышении Т тела более 38 °С (не более 4 г/сутки). Начата оксигенотерапия увлажненным кислородом (4-6 л/мин) через носовые канюли. В качестве муколитика назначен ацетилцистеин 100 мг/мл – 3 мл в/в капельно. В качестве антигипертензивной терапии продолжен валсартан 160 мг, назначен метопролол 25 мг 2 раза в день (в связи со склонностью к тахикардии). Учитывая анемию смешанного генеза, продолжена коррекция железодефицита – назначен железа (III) гидроксид внутривенно капельно 100 мг №5, эритропоэтин альфа 5000 ЕД в/в струйно после процедуры ПГД. Добавлен омепразол 20 мг 2 раза в день.

На 3 день отмечается снижение температуры тела до 37,3 °С, повышение SPO₂ до 93-94% на фоне дыхания атмосферным кислородом.

При расчете риска летального исхода по предложенной прогностической модели – **62%**.

Принято решение продолжить терапию по вышеописанной схеме. Однако через 4 дня нарастание лихорадки до 38 °С, нарастание признаков дыхательной недостаточности (значимое снижение SPO_2 до 74%, тахипноэ (ЧДД 20-22 в минуту), в связи с чем пациентка была переведена в ОРИТ для интенсификации терапии, начата неинвазивная искусственная вентиляция легких (НИВЛ), по данным лабораторного контроля отмечено нарастание лейкоцитоза до $15 \times 10^9/\text{л}$, уровень СРБ оставался повышен до 94 мг/л, прокальцитонин 1,8 мкг/л. По данным Р-гр ОГК – признаки двусторонней полисегментарной вирусной пневмонии. По всем легочным полям разнокалиберные тени с нечеткими контурами средней интенсивности сливного характера (поражение легочных полей более 50%). Взят посев крови на стерильность №2, эмпирически назначена антибактериальная терапия – моксифлоксацин 400 мг в/в капельно 1 раз в день.

На фоне проводимой терапии с некоторой положительной динамикой: отмечается снижение температуры тела до 37,2 °С, но сохраняются признаки ДН – пациентка находится на неинвазивной ИВЛ. Лабораторно снижение СРБ до 60 мг/л, лейкоцитоз снизился до $12 \times 10^9/\text{л}$.

Через 3 дня получены результаты посева крови на стерильность – выявлен рост *Enterococcus faecalis* $10^4/\text{л}$. Проведена коррекция антибактериальной терапии – назначен цефоперазон+сульбактам 500 мг 2 раза в день внутривенно капельно, имипенем+циластатин 250 мг 2 раза в день внутривенно капельно. В дальнейшем, имелась разнонаправленная динамика: сохранялись явления ДН, но уровень SPO_2 повысился до 92-93%, пациентка стала активнее, в связи с чем была переведена на высокопоточную O_2 -терапию. Лабораторно лейкоцитоз снизился до $10 \times 10^9/\text{л}$, СРБ сохранялся повышенным до 56 мг/л.

Несмотря на проводимую комплексную интенсивную терапию, через 2 дня 17.04.21 15.00 отмечено резкое нарастание ДН, требующие проведения

кислородной поддержки в объеме ИЛВ, начата инотропная поддержка (адреналин 0,3-0,5 мкг/кг/мин), развитие гипотонии, брадикардии, на ЭКГ зафиксирован переход брадикардии в асистолию. На фоне проводимых в течение 30 минут реанимационных мероприятий восстановление спонтанной сердечной деятельности не получено. 17.04.21 15.30 констатирована смерть пациентки.

Заключительный клинический диагноз:

О.З.: Новая коронавирусная инфекция COVID-19, подтвержденная (ПЦР к РНК SARS-CoV-2 от 05.04.2021 - положительный), крайне тяжелого течения.

Конкурирующее заболевание: Сепсис, септимеция *Enterococcus faecalis* (посев крови на стерильность от 10.04.2021г).

О.О.З.: Двусторонняя полисегментарная вирусная пневмония. ДН III ст. ОРДС. ИВЛ с 17.04.21. Острая дыхательная недостаточность. Острая сердечно-сосудистая недостаточность. Отек легких. Отек головного мозга.

С.З.: ХБПС5 в исходе поликистозной болезни почек, корригируемая ПГД с 2020г. Анемия смешанного генеза легкой степени тяжести. Гипертоническая болезнь III стадии. Ожирение 2 степени экзогенно-конституционального генеза.

С учетом вышеизложенного, с помощью предложенной прогностической модели можно выявлять пациентов, имеющих высокую вероятность летального исхода. Это позволяет своевременно выполнить интенсификацию терапии и усилить наблюдение за пациентом. Вместе с тем, присоединение бактериальной инфекции у пациентов с тяжелым течением НКИ вносит негативный вклад в исходы пациентов. И несмотря на проведение комплексной интенсивной терапии согласно действующим клиническим рекомендациям, пациенты погибают.

ГЛАВА 5. ОСОБЕННОСТИ ИСХОДОВ ТЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У КОМОРБИДНЫХ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

В ходе исследования проводился анализ состояния пациентов основной группы (n=71), а также группы контроля (n=27) после выписки из стационара во временной отрезок 6 и 12 месяцев. Наблюдение проводилось в течение года. В основной группе у 27 (38%), а в группе сравнения у 9 (33,3%) пациентов замечено развитие нового ССЗ или осложнения ранее существующего

Анализ развития новой (ФП, ИБС, ГБ) и осложнений имеющихся ранее сердечно-сосудистых заболеваний (ОИМ, ОНМК, декомпенсация ХСН) в основной группе показал следующее (таблица 14).

Таблица 14 - Частота развития новых ССЗ и декомпенсации ранее существующих в период 6 и 12 месяцев в основной группе исследуемых, (n=71)

Показатель	Дебют НКИ	Через 6 месяцев, (n=19)	Через 12 месяцев, (n=9)
ОНМК, n (%)	5 (2,4)	5 (7)	2 (2)
ФП	19 (26,7)	1 (1,4)	0
ИБС	41 (57,7)	2 (2,8)	2 (2)
Неконтролируемая АГ	69 (97,2)	12 (16,9)	2 (2,8)
Декомпенсация ХСН	ПА 38 (53,5) ПБ 2 (2,8)	3 (4,2)	8 (11,3)
ОИМ	8 (5,6)	3 (4,2)	3 (4,2)
Примечание: развитие новых или осложнение имеющихся ранее ССЗ произошло у 27 пациентов (n=27)			

Было выявлено, что за период наблюдения в течение 6 месяцев после выписки у 19 (26,7%) пациентов основной группы отмечено развитие новых или осложнения имеющихся ранее ССЗ. Анализ заболеваний показал, что у 5 пациентов (7%) развилось ОНМК, у 1 (1,4%) нарушение ритма по типу ФП, у 2

(2,8%) возникла впервые возникла стабильная ИБС, у 3 (4,2%) развился ОИМ. У 12 лиц (16,9%) на фоне лечения (препаратами из групп иАПФ или БРА в оптимальных дозировках) отмечилось развитие неконтролируемой АГ, у 3 (4,2%) декомпенсация ХСН. При этом, в отдельных случаях было отмечено одновременное развитие двух ССЗ. У 1 (1,4%) больного в вышеописанный период отмечено неконтролируемое течение АГ и дебют ИБС, у 1 (1,4%) больного декомпенсация ХСН и развитие ОИМ.

В течение 12 месяцев после выписки из стационара у 9 (12,7%) лиц отмечено развитие новых или осложнения имеющихся ранее ССЗ. У 2 (2,8%) пациентов случилось ОНМК, у 2 (2,8%) впервые возникла ИБС, 3 (4,2%) развился ОИМ. У 2 (2,8%) стала отмечаться неконтролируемая АГ, у 8 (11,3%) декомпенсация ХСН. У нескольких больных было зарегистрировано одновременное развитие нескольких ССЗ. Так, у 1 (1,4%) больного отмечено развитие ОИМ и декомпенсация ХСН, у 1 (1,4%) пациента произошло развитие ИБС и декомпенсация ХСН, у 1 (1,4%) исследуемого на фоне неконтролируемого течения АГ произошла декомпенсация ХСН, а также у 1 (1,4%) пациента развился ОИМ и неконтролируемая АГ. Кроме того, у одного пациента имело место развитие ССЗ в период 6 месяцев (ФП) и 12 месяцев (декомпенсация ХСН).

Далее проводился анализ развития сердечно-сосудистых заболеваний у лиц группы контроля (ранее не имеющих какого-либо ССЗ), данные представлены в таблице 13. Среди данной группы в течение 6 месяцев у 6 (22,2%) пациентов отмечено развитие ССЗ. Из них у 5 лиц (18,5%) произошел дебют ГБ, ФП развилась у 2 (74%) больных, у 1 (3,7%) случилось ОНМК. Среди ряда больных отмечено одновременное развитие комбинации ССЗ, так, у 2 пациентов была выявлена ФП и ГБ.

Через 12 месяцев у 4 (14,8%) пациентов из этой группы отмечено развитие ССЗ. Среди них у 3 (11,1%) была диагностирована ГБ, у 1 (3,7%) отмечено развитие ФП, у 1 (3,7%) была диагностирована ИБС, у 1 (3,7 %) случилось ОНМК. У ряда обследуемых было отмечено одновременное развитие двух ССЗ.

У 1 пациента отмечено развитие ГБ и ОНМК, у 1 пациента ГБ и ИБС. Кроме того, у 1 пациента отмечено развитие ССЗ в период как 6 месяцев после выписки (АГ), так и в течение 12 месяцев (ФП).

Таблица 15 - Частота развития новых ССЗ в период 6 и 12 месяцев в группе контроля, (n=27)

Показатель	Через 6 месяцев, (n=6)	Через 12 месяцев, (n=4)
ОНМК, n (%)	1 (3,7)	1 (3,7)
ФП	2 (7,4)	1 (3,7)
ИБС	-	1 (3,7)
ГБ	5 (18,5)	3 (11,1)
Декомпенсация ХСН	-	-
ОИМ	-	-
Примечание: развитие новых ССЗ произошло у 9 пациентов (n=9)		

Был рассчитан ОР развития новых или декомпенсации ранее существующих ССЗ в зависимости от наличия сердечно-сосудистых заболеваний на момент госпитализации в ковид-госпиталь. ОР был равен 1,14 (95% ДИ 0,75-1,71, $p > 0,05$). Таким образом, не было найдено связи между развитием ССЗ в период наблюдения и наличием ССЗ в анамнезе.

Далее проводился анализ выживаемости Каплан-Майера. Было продемонстрировано, что медиана срока наступления сердечно-сосудистых событий (учитывалось развитие нового ССЗ или декомпенсация/осложнение ранее существующего) в основной группе составила $4,14 \pm 0,77$ месяца от момента выписки (95% ДИ: 2,63-5,65 месяца), а в группе контроля – $8,575 \pm 2,08$ месяца от момента выписки (95% ДИ: 4,5-11,6 месяца). Таким образом, наступление сердечно-сосудистых событий происходило раньше у лиц, имеющих сердечно-сосудистую патологию в анамнезе.

Среднее время наступления СС осложнений составило $7,160 \pm 2,140$ месяца (95% ДИ: 2,965-11,355 месяца). График наступления осложнений в основной группе и группе контроля представлен ниже (рисунок 9).

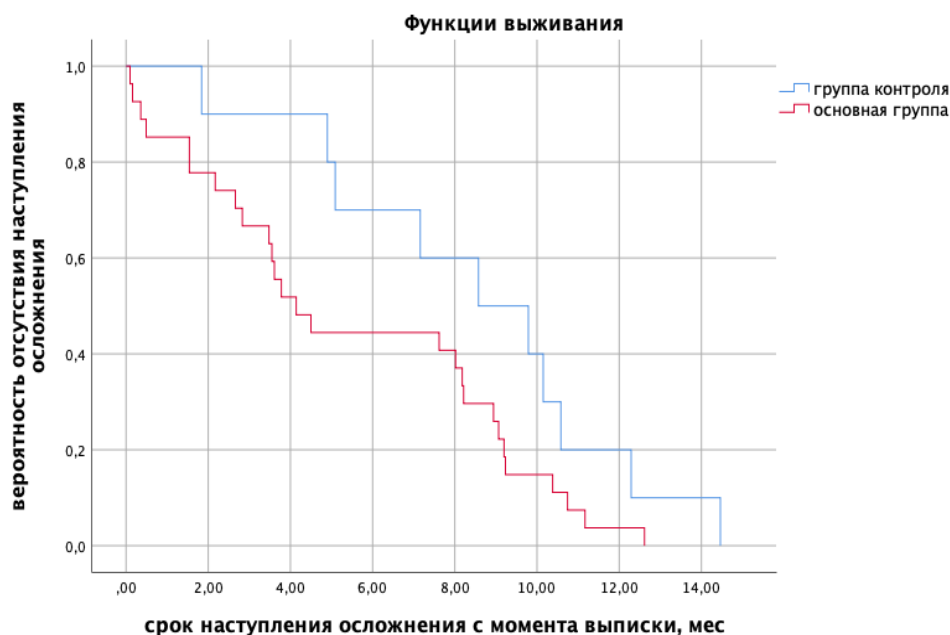


Рисунок 10 - Кривая Каплан-Майера, описывающая время наступления сердечно-сосудистых осложнений в период наблюдения в основной группе и группе контроля (12 месяцев)

Полученная информация подтверждает гипотезу о том, что лица сотягощенным коморбидным фоном имеют худший прогноз, чем пациенты без сопутствующих заболеваний. Они более склонны к развитию нового ССЗ, что безусловно отягощает прогноз данных лиц. Кроме того, как показали результаты анализа, у этой категории больных чаще развиваются острые сердечно-сосудистые события, каждое из которых может быть фатальным. Все это диктует необходимость особого наблюдения за данными больными как в условиях ковид-госпиталя, так и на постгоспитальном этапе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящий момент статус пандемии COVID-19 официально отменен ВОЗ, однако заболеваемость этой инфекцией сохраняется на высоком уровне [130].

В исследованиях было показано, что наличие ССЗ способствует более тяжелому течению данной инфекции [78,118]. Такие пациенты имеют более тяжелое течение НКИ, высокий риск развития фатальных сердечно-сосудистых катастроф, а также декомпенсации сопутствующих заболеваний [99,104,106].

Негативный вклад кардиоваскулярной патологии в течение, прогрессирование и исходы COVID-19 обсуждается в многочисленных исследованиях, как отечественных, так и зарубежных авторов [39,79,104]. В основе этого влияния лежит воздействие вируса SARS-CoV-2 на эндотелий сосудов, кардиомиоциты, систему гемостаза, что приводит к запуску воспалительного каскада реакций, а также тромбообразованию. Вышеописанные процессы приводят к развитию цитокинового шторма в рамках НКИ, повышают вероятность развития острых сердечно-сосудистых катастроф [16,97].

При этом, недостаточно изучено влияние коморбидных состояний на тяжесть течения, вероятность летального исхода при НКИ. Согласно исследованию группы российских авторов, у пациентов без зарегистрированных коморбидностей смертность составила 9,4%, тогда как наличие хотя бы одного коморбидного состояния повышало частоту летального исхода до 13,9%. С увеличением числа коморбидных патологий у одного пациента происходило повышение вероятности летального исхода ($p < 0,001$) [14]. Другая группа исследователей (Клочкова Н.Н. и соавт., 2023) изучала предикторы неблагоприятного исхода у лиц с СД2 и ХБП С3. Ими были найдены независимые предикторы летального исхода – уровень гликемии натощак ≥ 10 ммоль/л ($p < 0,001$), исходный уровень альбумина плазмы ≤ 35 г/л ($p = 0,012$),

исходная протеинурия ≥ 1 г/л ($p = 0,002$), балл по шкале News2 ≥ 5 при поступлении ($p < 0,001$), 3–4 степень поражения легких при поступлении по данным КТ ($p = 0,04$) [26].

Все вышеизложенное определило цели и задачи настоящего исследования. Целью исследования явилось – повышение эффективности лечения НКИ за счет выявления факторов риска неблагоприятного течения у госпитализированных больных при сопутствующей сердечно-сосудистой патологии.

Настоящее исследование имело несколько этапов. Ретроспективный этап проводился в период с 01.04.2021 по 31.10.2021 г. базе ГБУЗ НО Городская больница №33, где был развернут специализированный ковид-госпиталь. Проспективный этап заключался в амбулаторном наблюдении пациентов, переболевших COVID-19 в контрольных точках – 6 и 12 месяцев.

Научная работа одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (протокол №5 от 05.04.2021 с правками от 31.03.2023 г.).

Всего за этот срок проанализировано 625 случая COVID-19 (326 женщин и 299 мужчин). В соответствии с целью и задачами исследования была сформирована выборка, которая составила 284 пациента. Среди исследуемых было 140 лиц (49%) мужского пола, 144 (51%) женского пола. Диагноз НКИ подтверждали лабораторно с помощью ПЦР на наличие РНК SARS-CoV-2. Оцениваемая коморбидная патология включала в себя ожирение, СД 1 и 2 типа, ХБП, наличие болезней легких (ХОБЛ, БА), заболевания ЖКТ (НАЖБП, гепатит, цирроз, хронический панкреатит). Оценивали развитие их декомпенсации и осложнений ССЗ при НКИ COVID-19. Все исследуемые были разделены на три группы. Основная группа составила 207 человек, которые имели подтвержденный диагноз НКИ, сопутствующие ССЗ и коморбидную патологию. В группу контроля вошли пациенты с НКИ без ССЗ и коморбидной

патологии (n=53), в группу сравнения – лица с НКИ и ССЗ без отягощенного коморбидного фона (n=24).

Всем больным было выполнено стандартное общеклиническое, лабораторное и инструментальное обследование. Выполнялся ОАК, биохимическое исследование крови с определением мочевины, креатинина, глюкозы, билирубина, печеночных ферментов, электролитов, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), ферритина, С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина, тропонина (качественный), при необходимости исключить острую сердечно-сосудистую патологию – высокочувствительный тропонин I. Кроме того, всем пациентам выполнялась коагулограмма: АЧТВ, МНО, протромбиновое время, протромбиновое отношение, фибриноген, Д-димер [86]. Для первичной оценки функционального состояния почек и определения стадии ХБП использовались расчетные значения СКФ по формуле СКD-Epidemiology Collaboration 2009 [43]. Всем госпитализированным выполнялись лучевые методы обследования органов грудной клетки (РГ или КТ). Всем пациентам регистрировалась ЭКГ в 12 стандартных отведениях с помощью 12-канального кардиографа. С целью дообследования в условиях ОРИТ, а также при наличии показаний выполнялась эхокардиография (ЭХО-КГ). Для компьютерной обработки полученных данных использовался статистический пакет программ (IBM SPSS Statistics 23).

Структура ССЗ в основной группе (n=207) была следующей. ГБ имело преобладающее большинство - 202 (97,6%), ИБС 141 (68,1%) пациент, ХСН 145 (70,1%) пациент, ФП была у 57 (27,5%) человек, ОИМ развился у 8 (5,7%), ТЭЛА у 5 (2,4%) лиц.

В группе сравнения (n=24) все пациенты страдали ГБ. ИБС различных форм встречалась у 5 (20,8%) пациентов, ХСН у 3 (12,5%) пациентов, нарушение ритма по типу ФП у 2 (8,4%). Острых сердечно-сосудистых катастроф в данной группе пациентов не было зарегистрировано.

Наибольшую распространенность среди кардиоваскулярных заболеваний в исследуемых группах имела ГБ, несколько меньшую распространенность имеют ИБС и ХСН. Выявлено, что ИБС и ХСН, а также ФП чаще встречались у пациентов, имеющих отягощенный коморбидный фон ($p < 0,001$), кроме того, лишь у них развивались острые сердечно-сосудистые катастрофы.

При оценке структуры коморбидной патологии среди исследуемых ($n=207$) выявлено, что преобладала ХБП, которая регистрировалась у 192 (92,7%) исследуемых. В структуре ХБП С3а была на первом месте по частоте встречаемости – 62 (30%) случая. Высокую встречаемость имел СД2 и регистрировался у 76 (36,7%) пациентов, тогда как СД1 лишь у 4 (1,9%). ХНЗЛ были у 27 (13%) больных. Заболевания ЖКТ имели следующую распространенность – НАЖБП встречалась у 20 (10,6%) исследуемых, гепатиты у 11 (5,3%), а цирроз печени у 7 (3,4%) лиц. Хронический панкреатит зарегистрирован у 15 (7,2%) пациентов. ОНМК в анамнезе имели 20 (9,6%), в течение госпитализации ОНМК произошло у 5 (2,4%) человек.

С учетом высокой частоты встречаемости ХБП был проведен более детальный анализ пациентов с НКИ и ССЗ, имеющих данную патологию. При этом отдельно были выделены лица с ХБП С5, как наиболее уязвимая категория больных. Было получено, что у лиц с ХБП С5 чаще развивался сепсис ($p=0,001$). Наряду с этим, у диализных больных стремительнее прогрессировала дыхательная недостаточность (ДН), требующая проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) ($p=0,011$) в условиях ОРИТ ($p=0,042$). Летальность среди них так же оказалась достоверно выше, чем у лиц с другими стадиями ХБП ($p=0,028$) [25].

При анализе тяжести течения НКИ, наиболее тяжелым течением характеризовались лица основной группы. Была найдена прямая корреляционная связь средней силы между наличием коморбидных заболеваний и тяжестью течения НКИ ($p=0,403$, $p=0,001$). Летальный исход наступил в 25% среди лиц с ССЗ и коморбидными заболеваниями ($n=71$).

Корреляционная связь между наличием коморбидной патологии и летальностью была высокодостоверной ($\rho=0,89$, $p=0,001$).

При исследовании лабораторных изменений у пациентов с НКИ было получено, что для лиц основной группы была свойственна более выраженная лимфопения в сравнении с группой сравнения $p_{2-3}=0,004$, а также с контрольной группой, $p_{1-3}=0,001$. Значимая разница была получена в значении маркера воспаления СРБ между всеми группами ($p_{1-2}=0,045$, $p_{2-3}=0,001$, $p_{1-3}=0,001$). Причем наиболее высокий его уровень был среди пациентов основной группы. Известно, что лимфопения и повышение СРБ являются характеристиками тяжести течения НКИ. Изменения этих показателей оказались более выраженными в группе пациентов с НКИ и ССЗ с коморбидной патологией.

Кроме того, значимое различие между группами было получено по уровню Д-димера. В основной группе данный показатель был достоверно выше, наибольшая разница отмечалась между основной группой и контрольной ($p_{2-3}=0,037$).

В ходе проведения корреляционного анализа Спирмена было констатировано, что такие показатели, как повышение уровня лейкоцитов ($\rho=0,246$, $p<0,001$), рост СРБ ($\rho=0,396$, $p<0,001$), мочевины ($\rho=0,441$, $p<0,001$), креатинина ($\rho=0,372$, $p<0,001$), Д-димера ($\rho=0,364$, $p<0,001$) ассоциированы с развитием летального исхода. Кроме того, для пациентов с летальным исходом свойственны лимфопения ($\rho=-0,404$, $p<0,001$), снижение СКФ ($\rho=-0,429$, $p<0,001$). Это согласуется с опубликованными исследованиями [54,63,82,109]. Все эти изменения протекают в рамках синдрома системного воспалительного ответа, неконтролируемое течение которого приводит к повышенному тромбообразованию, прогрессированию дыхательной недостаточности. Наиболее неблагоприятным исходом течения данного процесса в ряде случаев является смерть пациента.

Выполнен анализ терапевтических подходов к терапии НКИ и сопутствующей патологии. В ходе него было получено, что гидроксихлорохин

назначался чаще пациентам, имеющим ССЗ и коморбидные заболевания ($p=0,004$), фавипиравир пациентам, которые не имели сопутствующей патологии ($p=0,001$). Вероятно, это было обусловлено действующими временными клиническими рекомендациями [5]. Наиболее часто назначаемой дозировкой гепаринов была профилактическая во всех исследуемых группах. В основной группе в большей мере назначались промежуточные дозы антикоагулянтов ($p=0,027$), ввиду более высокого сердечно-сосудистого риска. При анализе назначения препаратов для терапии кардиоваскулярной патологии оказалось логичным, что они назначались значимо чаще среди лиц основной группы ($p=0,001$).

Далее проводился анализ лечебных мероприятий в зависимости от тяжести течения COVID-19. Было выявлено, что чаще всего терапия фавипиравиром назначалась лицам с крайне тяжелым течением НКИ ($p=0,001$). Среди препаратов, используемых для противовоспалительной терапии барицитиниб ($p=0,011$), ингибиторы рецептора ИЛ6 ($p=0,001$), ГКС ($p=0,001$) и тоцилизумаб ($p=0,004$) чаще назначались с целью терапии цитокинового шторма пациентам с тяжелым течением НКИ. Было получено, что снижению летальности в большей степени способствовало проведение кислородотерапии ($\varphi=-0,5119$, $p<0,005$). Некоторое благоприятное влияние на выживаемость оказывали препараты для лечения ССЗ: бетаблокаторы ($\varphi=-0,2884$, $p<0,001$), статины ($\varphi=-0,3053$, $p<0,001$), диуретики ($\varphi=0,1286$, $p<0,001$), антагонисты Са ($\varphi=-0,1679$, $p<0,001$), дезагреганты ($\varphi=-0,3242$).

В дальнейшем была разработана математическая модель для прогнозирования риска летального исхода среди пациентов ковид-госпиталя [25, 36]. Риск наступления летального исхода у пациента с НКИ, находящегося в стационаре, описывается следующим уравнением логистической регрессии:

$$p = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%, \text{ где } z = 19,597 + 4,625 * X1 - 0,504 * X2 + 5,570 * X3 - 0,368 * X4 + 1,074 * X5 - 2,131 * X6 + 1,878 * X7 - 3,758 * X8 + 2,118 * X9 + 2,184 * X10 + 1,579 * X11 + 0,190 * X12 - 0,440 * X13 - 0,022 * X14 + 0,001 * X15 - 2,471 * X16 +$$

2,637* X17, где p – вероятность летального исхода (%), X1 – наличие ОКС X2 – фибрилляция предсердий, X3 – сепсиса, X4 – уровень SpO₂, %, X5 – ЭКГ, X6 – прием фавипиравира, X7 – прием ГКС, X8 – прием тоцилизумаба, X9 – прием бета-блокаторов X10 – прием диуретиков, X11 – прием антагонистов Ca, X12 – возраст пациента, лет, X13 – количество койко-дней, X14 – уровень СРБ, единицы измерения, X15 – уровень Д-димера, единицы измерения, X16 – прием статинов, X17 – прием дезагрегантов.

Соответственно полученной модели, риск летального исхода увеличивался при развитии ОИМ, впервые диагностированной ФП, сепсисе, снижении сатурации, с увеличением возраста пациентов, снижении уровня С-реактивного белка (СРБ), повышении Д-димера. Замечено, что он также ассоциировался с приемом глюкокортикостероидов (ГКС), бета-блокаторов, диуретиков, антагонистов кальция, дезагрегантов. Последнее, вероятнее всего, может отображать тяжесть течения COVID-19 и необходимость приема этих лекарственных средств.

К снижению риска летального исхода приводил прием фавипиравира, тоцилизумаба и статинов. Это может свидетельствовать о благоприятном влиянии противовирусной и упреждающей терапии. Кроме того, это подтверждает информацию о положительном эффекте приема статинов у лиц с COVID-19 (противовоспалительный эффект, а также уменьшение степени выраженности эндотелиальной дисфункции).

Данная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Чувствительность модели при указанном разделяющем значении составила 97,2%, специфичность – 84,5%, диагностическая значимость – 94,0%.

Разработанная формула и основанная на ней модель позволяют оценить риск летального исхода при COVID-19 у пациентов с коморбидной патологией. Полученные результаты легли в основу веб-калькулятора [32]. Данный инструмент дает возможность оценить вероятность летального исхода,

используя данные пациента, и предназначен для использования в стационарных условиях, где оказывается помощь больным НКИ.

На проспективном этапе исследовалось развитие новых и осложнение ранее имеющихся ССЗ в период через 6 и 12 месяцев после выписки из стационара. В основной группе у 27 (38%), а в группе сравнения у 9 (33,3%) пациентов замечено развитие нового ССЗ или осложнения ранее существующего. В ходе анализа выживаемости Каплан-Майера было продемонстрировано, что медиана срока наступления сердечно-сосудистых событий (учитывалось развитие нового ССЗ или декомпенсация/осложнение ранее существующего) в основной группе составила $4,14 \pm 0,77$ месяца от момента выписки (95% ДИ: 2,63-5,65 месяца), а в группе контроля – $8,575 \pm 2,08$ месяца от момента выписки (95% ДИ: 4,5-12,65 месяца). Полученные результаты демонстрируют, что лица с отягощенным коморбидным фоном имеют худший прогноз, чем пациенты без сопутствующих заболеваний.

С учетом результатов работы – разработана математическая модель, позволяющая определить вероятность летального исхода на госпитальном этапе. С помощью использования данной модели возможно прогнозировать риски неблагоприятного исхода у госпитализированных лиц. А далее наметить пути коррекции терапии с учетом высокого риска летальности. Кроме того, проанализированы сроки наступления сердечно-сосудистых событий в постгоспитальный период, что свидетельствует о необходимости наблюдения больных после выписки из ковид-госпиталя.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с новой коронавирусной инфекцией и сердечно-сосудистыми заболеваниями на момент госпитализации в 97,6% случаев встречалась ГБ, в 68,1% ИБС, в 70,1% случаев регистрировалась ХСН.

2. На фоне новой коронавирусной инфекции при условии наличия коморбидных заболеваний в данной группе у 5,7% пациентов развивался ОИМ, а у 2,4% ТЭЛА.

3. Основным коморбидным заболеванием является ХБП различных стадий. Наиболее часто (30%) встречается ХБП С3А. Наличие ХБП С5 на ПГД увеличивает вероятность тяжелого течения COVID-19 в сравнении с лицами с ХБП С1-С4 ($p < 0,001$). У больных терминальной стадией ХБП в сравнении с ХБП С1-С4 чаще развивается сепсис (27,3 против 5,7% с ХБП С1-4; $p < 0,001$), дыхательная недостаточность ($p = 0,035$), требующая инвазивной кислородной поддержки ($p = 0,011$). Все это способствует повышению летальности данных лиц ($p = 0,028$).

4. Летальные исходы наступили лишь среди пациентов с НКИ, имеющих ССЗ и коморбидную патологию. Риск летального исхода увеличивается при развитии ОИМ (ОШ = 102 (95% ДИ 1,7-6197,5) $p = 0,027$), впервые выявленной ФП (ОШ = 0,604 (95% ДИ 0,29-1,24) $p = 0,048$), сепсисе (ОШ = 262,7 (95% ДИ 12,3-5608,5) $p = 0,001$), снижении сатурации (ОШ = 0,692 (95% ДИ 0,57-0,84) $p = 0,001$).

5. Использование современной противовирусной и упреждающей противовоспалительной терапии в условиях ковид-госпиталя назначается при необходимости. При этом риск летального исхода снижался при применении фавипиравира (ОШ = 0,12 (95% ДИ 0,028-0,5) $p = 0,004$), тоцилизумаба (ОШ = 0,023 (95% ДИ 0,001-0,493) $p = 0,023$) и аторвастатина (ОШ = 0,085 (95% ДИ 0,012-0,6) $p = 0,013$). Для повышения эффективности лечения новой

коронавирусной инфекции была разработана прогностическая модель, позволяющая прогнозировать риски неблагоприятного исхода у госпитализированных больных.

6. Развитие новых или декомпенсации ранее существующих ССЗ произошло у 27 (39%) лиц, имеющих сердечно-сосудистые заболевания. Новые ССЗ были диагностированы у 9 (33,3%) лиц без сопутствующей патологии. При оценке ближайших и отдаленных исходов медиана срока наступления новых ССЗ и осложнений среди лиц с ССЗ и коморбидной патологией составила $4,1 \pm 0,8$ (95% ДИ: 2,6-5,6), а без сопутствующих заболеваний – $8,6 \pm 2,1$ (95% ДИ: 4,5-12,6) месяца от момента выписки. Что говорит о худшем прогнозе пациентов, имеющих коморбидные состояния.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

При лечении пациентов с НКИ необходимо учитывать наличие у них ССЗ и других коморбидных патологий. Эти заболевания оказывают значимое влияние как на течение инфекции, так и на ее исходы.

С целью прогнозирования летальности у госпитализированных лиц с НКИ и ССЗ, а также коморбидными заболеваниями, возможно использование веб-калькулятора, разработанного на базе математической модели. Основная задача его применения – выявление лиц, у которых течение заболевания потенциально более неблагоприятно. Это позволит усилить наблюдение за данной категорией больных и вынести на обсуждение вопрос интенсификации терапии.

Необходимо учитывать, что у пациентов, которые перенесли НКИ и имеют при этом ССЗ, а также отягощенный коморбидный фон после выписки из ковид-госпиталя в более ранние сроки происходит развитие новых ССЗ или же осложнение/декомпенсация уже имеющихся. В связи с этим, важным этапом является амбулаторное наблюдение этих лиц, своевременная коррекция терапии.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективной является разработка подходов к лечению НКИ с учетом имеющейся коморбидности. Это может способствовать снижению летальности у этих лиц.

Кроме того, интересно продолжить наблюдение за пациентами, перенесшими НКИ, оценку отдаленных последствий. Вирус SARS-CoV-2 постоянно претерпевает мутации, ввиду чего один пациент может перенести НКИ неоднократно. Особенности течения заболевания, тяжесть инфекции при повторных случаях инфицирования могут иметь свои особенности, что также требует исследования. Кроме того, перспективным может быть исследование и оценка развития обострения/декомпенсации имеющихся ССЗ или коморбидных состояний, а также развитие новых.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ - артериальная гипертония

АТ-II - ангиотензин-II

БРА - блокаторы рецептора ангиотензина

ВОЗ - всемирная организация здравоохранения

ГБ - гипертоническая болезнь

ГЛЖ - гипертрофия левого желудочка

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

ЗПТ - заместительная почечная терапия

иАПФ - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИВЛ - искусственная вентиляция легких

ИЛ-6 - интерлейкин-6

ИММЛЖ - индекс массы миокарда левого желудочка

ИМТ - индекс массы тела

КДО - конечно-диастолический объем

КСО - конечно-систолический объем

КТ - компьютерная томография

ЛЖ - левый желудочек

МЖП - межжелудочковая перегородка

ММЛЖ - масса миокарда левого желудочка

НАЖБП - неалкогольная жировая болезнь печени

НИВЛ – неинвазивная искусственная вентиляция легких

НКИ – новая коронавирусная инфекция

ОАМ - общий анализ мочи

ОКС - острый коронарный синдром

ОИМ - острый инфаркт миокарда

ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения
ОПП - острое почечное повреждение
ОРИТ - отделение реанимации и интенсивной терапии
ПГД - программный гемодиализ
РААС - ренин-ангиотензин-альдостероновая система
СД - сахарный диабет
СД1 - сахарный диабет 1 типа
СД2 - сахарный диабет 2 типа
СДЛА - систолическое давление в легочной артерии
СКФ - скорость клубочковой фильтрации
ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания
СРБ - С-реактивный белок
ТЗСЛЖ - толщина задней стенки левого желудочка
ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии
УЗИ - ультразвуковое исследование
ФВ - фракция выброса левого желудочка
ФП - фибрилляция предсердий
ХБП - хроническая болезнь почек
ХНЗЛ - хронические неспецифические заболевания легких
ЧДД – частота дыхательных движений
ЭКГ - электрокардиография
ЭХОКГ – эхокардиография
АСЕ - ангиотензин-превращающий фермент
АСЕ2 - ангиотензин-превращающий фермент 2

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 / Ж. Д. Кобалава, А. О. Конради, С. В. Недогода [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 3. – С. 149–218.
2. Бронхиальная астма и COVID-19: вопросы коморбидности / Е. С. Овсянников, С. Н. Авдеев, А. В. Будневский [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 9. – С. 6–14.
3. Вельтищев, Д. Ю. Психическое здоровье населения различных стран в период пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19) / Д. Ю. Вельтищев, Т. А. Лисицына, А. Б. Борисова // Социальная и клиническая психиатрия. – 2020. – Т. 30, № 4. – С. 83–86.
4. Влияние различных видов антикоагулянтной терапии на снижение летальности при COVID-19 / А. Д. Макацария, Е. В. Слуханчук, В. О. Бицадзе [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2021. – Т. 76, № 3. – С. 268–278.
5. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / Е. Г. Камкин, Н. А. Костенко, Е. В. Каракулина [и др.] // 2021. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/055/735/original/B%D0%9C%D0%A0_COVID-19.pdf1 (дата обращения: 08.07.2024).
6. Гайсенюк, О. В. Лекарственные взаимодействия и побочные эффекты совместного назначения хлорохина/гидроксихлорохина и азитромицина: к вопросу рациональной фармакотерапии пациентов с COVID-19 противомаларийными препаратами / О. В. Гайсенюк // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2020. – Т. 16, № 3. – С. 481–486.
7. Елисеева, Л. Ю. Дискуссионные вопросы этиологии, патогенеза и лечения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с сопутствующей

- сердечно-сосудистой патологией / Л. Ю. Елисеева, Н. Ю. Боровкова, А. В. Грехов // Актуальные проблемы медицины. – 2021. – Т. 44, №. 2. – С. 139–153.
8. Задержка оказания медицинской помощи пациентам с острым инфарктом миокарда во время пандемии COVID-19 / К. В. Прохоров, Н. А. Корягина, Г. Н. Спасенков [и др.] // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2021. – № 8. – С. 202–205.
9. Клинико-морфологические параллели повреждения легких и почек при COVID-19 / А. С. Литвинов, А. В. Савин, А. А. Кухтина [и др.] // Нефрология. – 2020. – Т. 24, № 5. – С. 97–107.
10. Клинические аспекты новой коронавирусной инфекции / Л.Ю. Елисеева, Н.Ю. Боровкова, П.С. Зубеев [и др.] // Доктор. Ру. – 2022. – Т. 21. – №. 2. – С. 40–45.
11. Коморбидные заболевания и прогнозирование исхода COVID-19: результаты наблюдения 13 585 больных, находившихся на стационарном лечении в больницах Московской области / А. В. Молочков, Д. Е Каратеев, Е. Ю. Огнева [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2020. – Т. 48, № S1. – С. 1–10.
12. Легочная гипертензия как фактор оценки риска неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19 / Е. З. Голухова, И. В. Сливнева, М. М. Рыбка [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 12. – С. 121–133.
13. Леонова, М. В. Кардиотоксичность хлорохина и гидроксихлорохина при лечении инфекции COVID-19 / М. В. Леонова // Consilium Medicum. – 2020. – Т. 22, № 10. – С. 15–21.
14. Международный регистр «Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ SARS-CoV-2): анализ предикторов неблагоприятных исходов острой стадии новой коронавирусной инфекции / Г. П. Арутюнов, Е. И. Тарловская, А. Г. Арутюнов [et al.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – № 4. – С. 116–131.

15. Механизмы поражения печени при COVID-19 / Т. В. Пинчук, Н. В. Орлова, Т. Г. Суранова [и др.] // Медицинский алфавит. – 2020. – Т. 1, № 19. – С. 39–46.
16. Моногенные аритмические синдромы: от молекулярно-генетических аспектов к постели больного / Е. З. Голухова, О. И. Громова, Р. А. Шомахов [и др.] // Acta Naturae (русскаяязычная версия). – 2016. – Т. 8, № 2 (29). – С. 70–83.
17. Нарушение функционального состояния печени у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 / Л. Ю. Елисеева, А. С. Елисеев, Н. Ю. Боровкова [и др.] // Клиническая медицина. – 2021. – Т. 99, № 1. – С. 63–67.
18. Нейтрофильные внеклеточные ловушки: значение для диагностики и прогноза COVID-19 / Д. В. Кассина, И. А. Василенко, А. С. Гурьев [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2020. – Т. 48, № S1. – С. 43–50.
19. Ожирение / И. И. Дедов, Н. Г. Мокрышева, Г. А. Мельниченко [и др.] // Consilium Medicum. – 2021. – Т. 23, № 4. – С. 311–325.
20. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020 / В. Б. Гриневич, И. В. Губонина, В. Л. Дощицин [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, № 4. – С. 135–172.
21. Особенности течения COVID-19 у пациентов с коморбидной патологией / М. М. Шарипова, М. В. Ивкина, А. Н. Архангельская [и др.] // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16, № 6. – С. 44–49.
22. Патоморфологические изменения в легких при COVID-19: клинические и терапевтические параллели / О. В. Зайратьянц, А. Г. Малявин, М. В. Самсонова [и др.] // Терапия. – 2020. – Vol. 6, № 5. – Р. 35–46.
23. Показатели смертности от острых форм ишемической болезни сердца и внезапной сердечной смерти в регионах Российской Федерации в 2019-2021 годах / И. В. Самородская, М. Г. Бубнова, О. А. Акулова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, № 5. – С. 6–16.
24. Поражение почек при Covid-19: клинические и морфологические проявления почечной патологии у 220 пациентов, умерших от Covid-19 / Е. С.

- Столяревич, Н. Ф. Фролова, Л. Ю. Артюхина [и др.] // Нефрология и диализ. – 2020. – Т. 22. – С. 46.
25. Прогнозирование летального исхода у госпитальных пациентов с COVID-19 и коморбидной патологией / Н.Ю. Боровкова, Л.Ю. Елисеева, А.С. Токарева [и др.] // Вестник терапевта. – 2024. – № 3. – С. 11-19.
26. Прогнозирование течения COVID-19 у пациентов с хронической болезнью почек 3 стадии и сахарным диабетом 2 типа / Н. Н. Ключкова, М. А. Лысенко, Е. М. Зелтынь-Абрамов // Нефрология. – 2023. – Т. 27, №. 4. – С. 64–77.
27. Псевдомембранозный колит после антибактериальной терапии COVID-19 / М. А. Скуратова, П. А. Лебедев, Т. В. Ларина [и др.] // Клиническая медицина. – 2021. – Т. 99, № 4. – С. 295–300.
28. Рекомендации глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких-GOLD 2020 и COVID-19 / И. Г. Ульченко, Е. А. Костюкова, О. Н. Крючкова [и др.] // Крымский терапевтический журнал. – 2020. – № 3. – С. 63–73.
29. Рекомендации ESC 2020 по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с европейской ассоциацией кардиоторакальной хирургии (EACTS) / G. Hindricks, T. Potpara, N. Dagres [et al.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – №9. – С. 4701.
30. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19 / Е. В. Шляхто, А. О. Конради, Г. П. Арутюнов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 3. – С. 129–148.
31. Сахарный диабет и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра сахарного диабета Российской Федерации / М. В. Шестакова, О. К. Викулова, М. А. Исаков [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2020. – Т. 66, № 1. – С. 35–46.
32. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2024691883 Российская Федерация. Веб-калькулятор вероятности летального

исхода : № 2024691416 : заявл. 10.12.2024 : опубли. (зарег.) 24.12.2024 / Л.Ю. Елисеева ; заявитель Л.Ю. Елисеева. – 1 с.

33. Смирнов, А. Ю. Анализ смертности от коронавирусной инфекции в России / А. Ю. Смирнов // Народонаселение. – 2021. – Т. 24, №. 2. – С. 76–86.

34. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020 / О. Л. Барбараш, Ю. А. Карпов, В. В. Кашталап [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 11. – С. 201–250.

35. Томилина, Н. А. Хроническая болезнь почек / Н. А. Томилина, Г. В. Волгина, Б. Т. Бикбов // Избранные главы нефрологии. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2017. – С. 512.

36. Факторы неблагоприятного прогноза при новой коронавирусной инфекции у пациентов с сердечно-сосудистой патологией / Л. Ю. Елисеева, Н. Ю. Боровкова, П. С. Зубеев [и др.] // Клиническая медицина. – 2024. – Т. 101, №. 12. – С. 637–642.

37. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020 / М. Г. Аракелян, Л. А. Бокерия, Е. Ю. Васильева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – № 7. – С. 190–260.

38. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 / С. Н. Терещенко, А. С. Галявич, Т. М. Ускач [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 11. – С. 311–374.

39. COVID-19 и сердечно-сосудистая коморбидность: поиск новых подходов к снижению смертности / С. С. Бунова, П. И. Охотникова, Ю. П. Скирденко [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. Т. 20, № 4. – С. 122–128.

40. COVID-19 у больных, получающих лечение программным гемодиализом / Н. Ф. Фролова, И. Г. Ким, А. И. Ушакова [и др.] // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. – 2021. – Т. 10, № 1 (36). – С. 14–23.

41. COVID-19-индуцированный «цитокиновый шторм»-особая форма синдрома активации макрофагов / Е. И. Алексеева, Р. Ф. Тепаев, И. Ю. Шилькрот [и др.] // Вестник РАМН. – 2021. – Т. 76, № 1. – С. 51–66.
42. Abobaker, A. Extrapulmonary and atypical clinical presentations of COVID-19 / A. Abobaker, A. A. Raba, A. Alzwi // Journal of medical virology. – 2020. – Vol. 92, № 11. – P. 2458–2464.
43. Accuracy of freely available online GFR calculators using the CKD-EPI equation / S. Seiberth, T. Terstegen, D. Strobach [et al.] // European Journal of Clinical Pharmacology. – 2020. – Vol. 76. – P. 1465–1470.
44. ACE2, angiotensin-(1-7) and Mas receptor axis in inflammation and fibrosis / A. Simões e Silva, K. Silveira, A. Ferreira [et al.] // British journal of pharmacology. – 2013. – Vol. 169, № 3. – P. 477–492.
45. Acute kidney injury at early stage as a negative prognostic indicator of patients with COVID-19: a hospital-based retrospective analysis / S. Xu, L. Fu, J. Fei // MedRxiv. – 2020. – С. 2020.03. 24.20042408.
46. Ali, M. A. COVID-19 and thrombosis: From bench to bedside / M. A. Ali, S. A. Spinler // Trends in cardiovascular medicine. – 2021. – Vol. 31, № 3. – P. 143–160.
47. An oral formulation of angiotensin-(1-7) produces cardioprotective effects in infarcted and isoproterenol-treated rats / F. D. Marques, A. J. Ferreira, R. D. Sinisterra [et al.] // Hypertension. – 2011. – Vol. 57, № 3. – P. 477–483.
48. An orally active angiotensin-(1–7) inclusion compound and exercise training produce similar cardiovascular effects in spontaneously hypertensive rats / M. Bertagnolli, K. R. Casali, F. B. De Sousa [et al.] // Peptides. – 2014. – Vol. 51. – С. 65–73.
49. Anti-coagulant and anti-platelet therapy in the COVID-19 patient: a best practices quality initiative across a large health system / R. A. Watson, D. M. Johnson, R. N. Dharia [et al.] // Hospital practice. – 2020. – Vol. 48, № 4. – P. 169–179.

50. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy / N. Tang, H. Bai, X. Chen [et al.] // *Journal of thrombosis and haemostasis*. – 2020. – Vol. 18, № 5. – P. 1094–1099.
51. Anticoagulation, bleeding, mortality, and pathology in hospitalized patients with COVID-19 / G. N. Nadkarni, A. Lala, E. Bagiella [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2020. – Vol. 76, № 16. – P. 1815–1826.
52. Association between cardiovascular disease, cardiovascular drug therapy, and in-hospital outcomes in patients with COVID-19: data from a large single-center registry in Poland / M. Terlecki, W. Wojciechowska, M. Klocek [et al.] // *Kardiologia Polska (Polish Heart Journal)*. – 2021. – Vol. 79, № 7-8. – P. 773–780.
53. Belen-Apak, F. The old but new: Can unfractionated heparin and low molecular weight heparins inhibit proteolytic activation and cellular internalization of SARS-CoV2 by inhibition of host cell proteases? / F. Belen-Apak, F. Sarialioglu // *Medical hypotheses*. – 2020. – Vol. 142. – P. 109743.
54. Biomarkers of endothelial dysfunction and risk of type 2 diabetes mellitus / J. B. Meigs, F. B. Hu, N. Rifai [et al.] // *Jama*. – 2004. – Vol. 291, № 16. – P. 1978–1986.
55. Burnier, M. Redefining diuretics use in hypertension: why select a thiazide-like diuretic? / M. Burnier, G. Bakris, B. Williams // *Journal of hypertension*. – 2019. – Vol. 37, № 8. – P. 1574.
56. Campbell, C. M. Will complement inhibition be the new target in treating COVID-19–related systemic thrombosis? / C. M. Campbell, R. Kahwash // *Circulation*. – 2020. – Vol. 141, № 22. – P. 1739–1741.
57. Cardiovascular complications of SARS-CoV-2 infection (COVID-19): a systematic review and meta-analysis / Y.-H. Zhao, L. Zhao, X.-C. Yang [et al.] // *Reviews in cardiovascular medicine*. – 2021. – Vol. 22, № 1. – P. 159–165.
58. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic / E. Driggin, M. V. Madhavan, B. Bikdeli [et al.] // *Journal of the American College of cardiology*. – 2020. – Vol. 75, № 18. – P. 2352–2371.

59. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in Covid-19 / M. R. Mehra, S. S. Desai, S. Kuy [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 382, № 25. – P. e102.
60. Carey, R. M. Newly discovered components and actions of the renin–angiotensin system / R. M. Carey // *Hypertension*. – 2013. – Vol. 62, № 5. – P. 818–822.
61. Caution on kidney dysfunctions of COVID-19 patients / Z. Li, M. Wu, J. Yao [et al.] // *MedRxiv*. – 2020. – P. 2020.02. 08.20021212.
62. Characteristics of viral pneumonia in the COVID-19 era: an update / P. Pagliano, C. Sellitto, V. Conti [et al.] // *Infection*. – 2021. – Vol. 49, № 4. – P. 607–616.
63. Circulating markers of angiogenesis and endotheliopathy in COVID-19 / M. L. Meizlish, A. B. Pine, G. Goshua [et al.] // *Pulmonary Circulation*. – 2020. – Vol. 10, № 4. – P. 2045894020966547.
64. Clinical characteristics, diagnosis, and treatment of major coronavirus outbreaks / R. Mann, A. Perisetti, M. Gajendran [et al.] // *Frontiers in medicine*. – 2020. – Vol. 7. – P. 581521.
65. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.] // *The lancet*. – 2020. – Vol. 395, № 10223. – P. 497–506.
66. Clinicaltrial.gov d. Favipiravir combined with tocilizumab in the treatment of corona virus disease 2019 // 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04310228> (дата обращения: 08.07.2024).
67. ClinicalTrials.gov. National Library of Medicine. Tocilizumab vs CRRT in management of cytokine release syndrome (CRS) in COVID-19 (TACOS) // 2020. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04306705> (дата обращения: 08.07.2024).
68. Coenen, D. M. Platelet interaction with activated endothelium: mechanistic insights from microfluidics / D. M. Coenen, T. G. Mastenbroek, J. M. Cosemans //

Blood, The Journal of the American Society of Hematology. – 2017. – Vol. 130, № 26. – P. 2819–2828.

69. Comorbidities in SARS-CoV-2 patients: a systematic review and meta-analysis / W. H. Ng, T. Tipih, N. A. Makoah [et al.] // MBio. – 2021. – Vol. 12, № 1. – P. e03647-20.

70. COVID-19 and cardiovascular disease / K. J. Clerkin, J. A. Fried, J. Raikhelkar [et al.] // Circulation. – 2020. – Vol. 141, № 20. – P. 1648–1655.

71. COVID-19 and venous thromboembolism: a meta-analysis of literature studies / A. Di Minno, P. Ambrosino, I. Calcaterra [et al.] // Seminars in thrombosis and hemostasis. – 2020. – Vol. 46. – P. 763–771.

72. COVID-19 in patients on maintenance dialysis in the Paris region / S. Tortonese, I. Scriabine, L. Anjou [et al.] // Kidney International Reports. – 2020. – Vol. 5, № 9. – P. 1535–1544.

73. COVID-19 infection and cardiac arrhythmias / A. S. Manolis, A. A. Manolis, T. A. Manolis [et al.] // Trends in cardiovascular medicine. – 2020. – Vol. 30, № 8. – P. 451–460.

74. COVID-19: clinical course and outcomes of 36 hemodialysis patients in Spain / M. Goicoechea, L. A. S. Cámara, N. Macías [et al.] // Kidney international. – 2020. – Vol. 98, № 1. – P. 27–34.

75. COVID-19-associated cardiovascular complications / C. C. Lee, K. Ali, D. Connell [et al.] // Diseases. – 2021. – Vol. 9, № 3. – P. 47.

76. Drug interaction risk between cardioprotective drugs and drugs used in treatment of COVID-19: A evidence-based review from six databases / S. R. SK, P. Anuba, B. Swetha [et al.] // Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. – 2022. – P. 102451.

77. Du Toit, A. Outbreak of a novel coronavirus / A. Du Toit // Nature Reviews Microbiology. – 2020. – Vol. 18, № 3. – P. 123–123.

78. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia / Q. Li, X. Guan, P. Wu [et al.] // *New England journal of medicine*. – 2020. – Vol. 382, № 13. – P. 1199–1207
79. Effect of heart failure on the outcome of COVID-19—A meta analysis and systematic review / E. Yonas, I. Alwi, R. Pranata [et al.] // *The American journal of emergency medicine*. – 2021. – Vol. 46. – P. 204–211.
80. Effects of renin-angiotensin system blockade on renal angiotensin-(1-7) forming enzymes and receptors / C. M. Ferrario, J. Jessup, P. E. Gallagher [et al.] // *Kidney international*. – 2005. – Vol. 68, № 5. – P. 2189–2196.
81. Effects of underlying morbidities on the occurrence of deaths in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis / M. M. A. Khan, M. N. Khan, M. G. Mustagir [et al.]. – DOI 10.7189/jogh.10.020503 // *Journal of global health*. – 2020. – Vol. 10, № 2. – URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7567434/pdf/jogh-10-020503.pdf. – Дата публикации: 18.08.2020.
82. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study / G. Goshua, A. B. Pine, M. L. Meizlish [et al.] // *The Lancet Haematology*. – 2020. – Vol. 7, № 8. – P. e575–e582.
83. Farkash, E. A. Ultrastructural evidence for direct renal infection with SARS-CoV-2 / E. A. Farkash, A. M. Wilson, J. M. Jentzen // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2020. – Vol. 31, № 8. – P. 1683–1687.
84. Glomerular localization and expression of angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-converting enzyme: implications for albuminuria in diabetes / M. Ye, J. Wysocki, J. William [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2006. – Vol. 17, № 11. – P. 3067–3075.
85. Grossman, E. Does increased oxidative stress cause hypertension? / E. Grossman // *Diabetes care*. – 2008. – Vol. 31, № Supplement_2. – P. S185-S189.
86. Group, R. C. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial / R. C. Group // *Lancet*. – 2021. – Vol. 397, № 10285. – P. 1637.

87. Group, T. R. C. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19—preliminary report / T. R. C. Group // *The New England journal of medicine*. 2020. – Vol. 384, № 8. – P.693–704.
88. Heparin inhibits cellular invasion by SARS-CoV-2: structural dependence of the interaction of the spike S1 receptor-binding domain with heparin / C. J. Mycroft-West, D. Su, I. Pagani [et al.] // *Thrombosis and haemostasis*. – 2020. – Vol. 120, № 12. – P. 1700–1715.
89. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study / J. Helms, C. Tacquard, F. Severac [et al.] // *Intensive care medicine*. – 2020. – Vol. 46, № 6. – P. 1089–1098.
90. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection / B. Diao, C. Wang, R. Wang [et al.] // *Nature communications*. – 2021. – Vol. 12, № 1. – P. 2506.
91. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: a report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis / M. Panigada, N. Bottino, P. Tagliabue [et al.] // *Journal of thrombosis and haemostasis*. – 2020. – Vol. 18, № 7. – P. 1738–1742.
92. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) / X. Yao, F. Ye, M. Zhang [et al.] // *Clinical infectious diseases*. – 2020. – Vol. 71, № 15. – P. 732–739.
93. Incidence of steroid-induced diabetes in COVID-19 patients / M. A. Rana, M. H. Siddiqui, S. Raza [et al.] // *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences*. – 2021. – Vol. 15, № 10. – P. 2595–2596.
94. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 / F. Klok, M. Kruip, N. Van der Meer [et al.] // *Thrombosis research*. – 2020. – Vol. 191. – P. 145–147.
95. Key highlights of the Canadian Thoracic Society’s position statement on the optimization of COPD management during the coronavirus disease 2019 pandemic /

- M. Bhutani, P. Hernandez, J. Bourbeau [et al.] // *Chest*. – 2020. – Vol. 158, № 3. – P. 869–872.
96. Kow, C. S. Meta-analysis of effect of statins in patients with COVID-19 / C. S. Kow, S. S. Hasan // *American Journal of Cardiology*. – 2020. – Vol. 134. – P. 153–155.
97. Lazzerini, P. E. COVID-19, arrhythmic risk, and inflammation: mind the gap! / P. E. Lazzerini, M. Boutjdir, P. L. Capecchi // *Circulation*. – 2020. – Vol. 142, № 1. – P. 7–9.
98. Lung–kidney interactions in critically ill patients: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 21 Workgroup / M. Joannidis, L. G. Forni, S. J. Klein [et al.] // *Intensive care medicine*. – 2020. – Vol. 46. – P. 654–672.
99. Mair, F. S. Multimorbidity and the COVID-19 pandemic – An urgent call to action / F. S. Mair, H. M. Foster, B. I. Nicholl. – EditorSAGE Publications Sage UK: London, England, 2020. – P. 2235042X20961676.
100. Malik, Y. A. Properties of coronavirus and SARS-CoV-2 / Y. A. Malik // *The Malaysian journal of pathology*. – 2020. – Vol. 42, № 1. – P. 3–11.
101. Management and outcomes of patients with STEMI during the COVID-19 pandemic in China / D. Xiang, X. Xiang, W. Zhang [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2020. – Vol. 76, № 11. – P. 1318–1324.
102. Managing multimorbidity (multiple chronic diseases) amid COVID-19 pandemic: a community based study from Odisha, India / S. Pati, P. Mahapatra, S. Kanungo [et al.] // *Frontiers in public health*. – 2021. – Vol. 8. – P. 584408.
103. Mehta, P. K. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system / P. K. Mehta, K. K. Griendling // *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. – 2007. – Vol. 292, № 1. – P. C82–C97.
104. Meta-analysis of atrial fibrillation in patients with COVID-19 / H. Yang, X. Liang, J. Xu [at al.] // *American Journal of Cardiology*. – 2021. – Vol. 144. – P. 152–156.

105. Nigmatullayeva, M. Covid-19 and Bronchial Asthma (Clinical and Epidemiological Aspects) / M. Nigmatullayeva, O. Navro'zova // Central Asian Journal of Medical and Natural Science. – 2022. – Vol. 3, № 3. – P. 353–361.
106. Noor, F. M. Prevalence and associated risk factors of mortality among COVID-19 patients: a meta-analysis / F. M. Noor, M. Islam // Journal of community health. – 2020. – Vol. 45, № 6. – P. 1270–1282.
107. Potential mechanisms of cardiac injury and common pathways of inflammation in patients with COVID-19 / O. A. Centurión, K. E. Scavenius, L. B. García [et al.] // Critical pathways in cardiology. – 2020. – Vol.20, №1. – P. 44–52.
108. Preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with coronavirus disease 2019 – United States, February 12–March 28, 2020 / N. Chow, K. Fleming-Dutra, R. Gierke [et al.] // Morbidity and mortality weekly report. – 2020. – Vol. 69, №. 13. – P. 382–386.
109. Rask-Madsen, C. Mechanisms of disease: endothelial dysfunction in insulin resistance and diabetes / C. Rask-Madsen, G. L. King // Nature clinical practice Endocrinology & metabolism. – 2007. – Vol. 3, № 1. – P. 46–56.
110. Real estimates of mortality following COVID-19 infection / D. Baud, X. Qi, K. Nielsen-Saines [et al.] // The Lancet infectious diseases. – 2020. – Vol. 20, № 7. – P. 773.
111. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China / H. Su, M. Yang, C. Wan [et al.] // Kidney international. – 2020. – Vol. 98, № 1. – P. 219–227.
112. Rodrigo, R. The role of oxidative stress in the pathophysiology of hypertension / R. Rodrigo, J. González, F. Paoletto // Hypertension Research. – 2011. – Vol. 34, № 4. – P. 431–440.
113. Roffman, C. Charlson comorbidities index / C. Roffman, J. Buchanan, G. Allison // Journal of physiotherapy. – 2016. – Vol. 62, №. 3. – P. 171.

114. Role of comorbidities like diabetes on severe acute respiratory syndrome coronavirus-2: A review / S. Das, K. Anu, S. R. Birangal [et al.] // *Life sciences*. – 2020. – Vol. 258. – P. 118202.
115. Rombolà, G. COVID-19 and dialysis: why we should be worried / G. Rombolà, F. Brunini // *Book COVID-19 and dialysis: why we should be worried*. – Editor: Springer, 2020. – P. 401–403.
116. Ronco, C. Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong / C. Ronco, A. A. House, M. Haapio // *Intensive care medicine*. – 2008. – Vol. 34. – P. 957–962.
117. Ronco, C. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies / C. Ronco, T. Reis // *Nature Reviews Nephrology*. – 2020. – Vol. 16, № 6. – P. 308–310.
118. Saqib, K. COVID-19, mental health, and chronic illnesses: a syndemic perspective / K. Saqib, A. S. Qureshi, Z. A. Butt // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2023. – Vol. 20, № 4. – P. 3262.
119. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor / M. Hoffmann, H. Kleine-Weber, S. Schroeder [et al.] // *Cell*. – 2020. – Vol. 181, № 2. – P. 271–280.
120. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection / X. Zou, K. Chen, J. Zou [et al.] // *Frontiers of medicine*. – 2020. – Vol. 14, № 2. – P. 185–192.
121. Tal-Singer, R. COPD at the time of COVID-19: a COPD Foundation perspective / R. Tal-Singer, J. D. Crapo // *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases: Journal of the COPD Foundation*. – 2020. – Vol. 7, № 2. – P. 73.
122. Tang, W. H. Aldose reductase, oxidative stress, and diabetic mellitus / W. H. Tang, K. A. Martin, J. Hwa // *Frontiers in pharmacology*. – 2012. – Vol. 3. – P. 87.
123. Thachil, J. SARS-2 Coronavirus–Associated Hemostatic Lung Abnormality in COVID-19: Is It Pulmonary Thrombosis or Pulmonary Embolism? / J. Thachil, A. Srivastava // *Seminars in thrombosis and hemostasis*. – 2020. – Vol. 46 – P. 777–780.

124. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2 / L. Chen, X. Li, M. Chen [et al.] // *Cardiovascular research*. – 2020. – Vol. 116, № 6. – P. 1097–1100.
125. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention / M. Z. Tay, C. M. Poh, L. Rénia [et al.] // *Nature Reviews Immunology*. – 2020. – Vol. 20, № 6. – P. 363–374.
126. Therapeutic anticoagulation with heparin in critically ill patients with Covid-19 / E. C. Goligher, C. A. Bradbury, B. J. McVerry // *New England Journal of Medicine*. – 2021. – Vol. 385, № 9. – P. 777–789.
127. Therapeutic anticoagulation with heparin in critically ill patients with Covid-19 / E. C. Goligher, C. A. Bradbury, B. J. McVerry // *New England Journal of Medicine*. – 2021. – Vol. 385, № 9. – P. 790–802.
128. Thrombocytopathy and endotheliopathy: crucial contributors to COVID-19 thromboinflammation / S. X. Gu, T. Tyagi, K. Jain [et al.] // *Nature Reviews Cardiology*. – 2021. – Vol. 18, № 3. – P. 194–209.
129. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy / C. Lodigiani, G. Iapichino, L. Carenzo [et al.] // *Thrombosis research*. – 2020. – Vol. 191. – P. 9–14.
130. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard 2024 [Электронный ресурс] URL: <https://covid19.who.int>.
131. Wijaya, I. The use of therapeutic-dose anticoagulation and its effect on mortality in patients with COVID-19: a systematic review / I. Wijaya, R. Andhika, I. Huang // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. – 2020. – Vol. 26. – P. 1076029620960797.