

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «СЕВЕРО-ВОСТОЧНЫЙ
ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ М.К. АММОСОВА»

На правах рукописи



Кузнецова Амгалена Михайловна

**Коронавирусная инфекция COVID-19 у пациентов
с артериальной гипертензией**

3.1.22. Инфекционные болезни

3.1.20. Кардиология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, доцент

Слепцова Снежана Спиридоновна

кандидат медицинских наук, доцент

Попова Елена Капитоновна

Якутск – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1. Эпидемиологическая характеристика инфекции COVID-19.....	12
1.2. Патогенетические изменения сердечно-сосудистой системы у лиц с COVID-19.....	18
1.3. Клинические проявления коронавирусной инфекции у пациентов с артериальной гипертензией.....	20
1.4. COVID-19 и артериальная гипертензия в Республике Саха (Якутия)...	25
1.5. Анализ систем поддержки принятия врачебных решений на основе методов искусственного интеллекта у пациентов с COVID-19.....	29
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	32
2.1. Объект и дизайн исследования.....	32
2.2. Лабораторно-инструментальные методы исследования.....	36
2.3. Статистический анализ.....	37
ГЛАВА 3. ПРЕДИКТОРЫ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ.....	40
3.1. Особенности клинического течения COVID-19 у больных с артериальной гипертензией.....	40
3.2. Характеристика лабораторно-инструментальных данных у больных с коронавирусной инфекцией и артериальной гипертензией	45
ГЛАВА 4. АНАЛИЗ РАЗВИТИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА У БОЛЬНЫХ С COVID-19 И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ.....	57
4.1. Особенности клинико-лабораторной картины у пациентов с COVID-19 в зависимости от степени артериальной гипертензии.....	57
4.2. Сравнительная характеристика развития летального исхода при коронавирусной инфекции у лиц с артериальной гипертензией.....	62
4.3. Предикторы летальности у лиц с коронавирусной инфекцией и артериальной гипертензией.....	66

ГЛАВА 5. ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ COVID-19 У ЛИЦ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ.....	77
5.1. Построение значимости переменных для прогнозирования исхода COVID-19.....	77
5.2. Разработка предсказательной модели на основе методов искусственного интеллекта.....	82
5.3. WEB-приложение «Отслеживание серьезности и раннее прогнозирование COVID-19 (STEP-C19)».....	87
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	93
ВЫВОДЫ.....	102
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	103
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	104
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	107
ПРИЛОЖЕНИЕ А.....	131
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.	132

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Пандемия коронавирусной инфекции (КВИ) COVID-19 (ранее известной как CoronaVirus Disease-2019), вызванная штаммом SARS-CoV-2 вошла в историю как чрезвычайная ситуация международного значения из-за небывалого стремительного роста числа заболевших и высокой смертности, что привело к одному из самых серьезных кризисов в области здравоохранения [13, 14, 32, 170].

В настоящее время КВИ, продолжает сохранять свою опасность в силу появления новых штаммов и сублиний геновариантов SARS-CoV-2 [12, 92], что обуславливает актуальность вопросов ее профилактики и лечения.

Как показывают многочисленные исследования, наличие сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС), в том числе артериальной гипертензии (АГ), повышает риски развития тяжелого течения КВИ и ее неблагоприятного исхода [5, 9, 11, 17, 25, 30, 33, 38, 40, 41, 43, 45, 50, 51, 55, 86, 88, 93, 104, 117, 123, 132, 139, 155, 161, 162, 163, 169].

Между тем, абсолютное число больных АГ в мире за последние десятилетия значительно возросло и составляет около 1,5 млрд. чел., из которых большая часть не знает о своем заболевании, а лечение получают только 10 % [172, 173]. Распространенность АГ среди взрослого населения в России за последние два десятилетия также увеличилось: от 39,4 % в 2003 г. до 53,9 % в 2022 г. [3, 18]. Рост частоты АГ отмечается и в Республике Саха (Якутия): с 2003 по 2019 гг. этот показатель увеличился с 30,3% до 54,3 % [68, 71, 72, 74, 82].

Таким образом, в условиях появления новых геновариантов вируса SARS-CoV-2 и широкой распространенности АГ среди населения, изучение и оценка взаимовлияния вышеуказанных патологий, а также разработка прогностической модели для усовершенствования комплекса медицинских мероприятий, направленных на снижение смертности от COVID-19, представляет значительный научный и практический интерес.

Степень разработанности темы исследования

Российскими и зарубежными исследователями проведен большой объем исследований и систематизирована информация об особенностях течения COVID-19 у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, изучена патофизиологическая связь между вирусной инфекцией, иммунной системой и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), оценены факторы риска развития тяжелых осложнений, определяющих исход заболевания. Было установлено, что среди сопутствующих заболеваний ССС наибольшую опасность представляет АГ, наличие которой отягощает течение КВИ с вероятным развитием летального исхода [1, 2, 4, 7, 8, 22, 36, 38, 39, 44, 105, 128, 137, 139, 148, 170]. Например, по результатам мета-анализа современной литературы Дж. Липпи с соавторами пришли к выводу, что АГ может быть связана с повышением риска тяжелой или смертельной формы COVID-19 в 2,5 раза, особенно у пожилых людей [149].

Вместе с тем при существующих многоаспектных исследованиях по изучению коморбидного течения COVID-19 и заболеваний ССС отмечается недостаточная изученность этой проблемы в регионах России.

В наши дни для прогнозирования исхода COVID-19 используется ряд, как общеклинических (NEWS2, APACHEII, SAPSII, SOFA, Шкалы комы Глазго и др.), так и специализированных шкал (4C MortalityScore, COVID Home Safely Now (CHOSEN), Risk Score for COVID-19, Veterans Health Administration COVID-19 (VACO) Index for COVID-19 Mortality, Quick COVID-19 Severity Index (qCSI), COVID-GRAM, CRB-65, BCRSS, Шкала ШОКС-КОВИД и Шкала оценки тяжести состояния для пациентов с COVID-19, COVID-YKT), но ни одна из них не оценивает риски тяжелого течения КВИ у лиц с АГ [85, 89]. В связи с этим разработка модели на основе ранних клинико-лабораторных предикторов позволит расширить и улучшить тактику лечения и ведения КВИ у лиц с АГ.

Цель и задачи исследования

Цель исследования - изучить и описать особенности течения коронавирусной инфекции у лиц с артериальной гипертензией.

Задачи исследования:

1. Проанализировать клинико-лабораторную характеристику коронавирусной инфекции у лиц с сопутствующей артериальной гипертензией в РС (Я);
2. Изучить влияние тяжести артериальной гипертензии на развитие клинического исхода COVID-19;
3. Выделить предикторы тяжелого течения COVID-19 у пациентов с артериальной гипертензией;
4. Разработать прогностическую модель тяжести течения COVID-19 у лиц с артериальной гипертензией для усовершенствования тактики ведения данной категории больных.

Научная новизна

В ходе изучения особенностей течения коронавирусной инфекции у лиц с артериальной гипертензией в Республике Саха (Якутия) впервые:

- обобщена и описана клинико-лабораторная характеристика коронавирусной инфекции у лиц с артериальной гипертензией;
- установлено взаимноеотягощающее влияние COVID-19 и артериальной гипертензии;
- определены предикторы летального исхода при COVID-19 в зависимости от степени выраженности артериальной гипертензии;
- на основе выделенных факторов риска тяжести коронавирусной инфекции создана оригинальная модель прогнозирования исходов COVID-19 у пациентов с артериальной гипертензией;

- создана с помощью методов искусственного интеллекта математическая модель определения тяжести и риска развития смерти при COVID-19 у лиц с артериальной гипертензией.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные данные о клиническом течении коронавирусной инфекции у лиц с АГ в РС(Я) позволили выделить наиболее значимые факторы риска тяжелого течения, влияющие на исход COVID-19.

Предложенная прогностическая модель, построенная на основе методов искусственного интеллекта, используется в инфекционных стационарах для оперативного выделения групп тяжелого течения КВИ у лиц с АГ и интенсивного контроля факторов риска.

Результаты исследования внедрены в научный и учебный процесс на кафедре «Инфекционные болезни, эпидемиология и дерматовенерология» Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» и в алгоритмы тактики ведения госпитализированных больных в инфекционных отделениях ГБУ РС(Я) «Якутская республиканская клиническая больница», ГБУ РС(Я) «Республиканская больница №2 - ЦЭМП» и Клиники ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова».

Методология и методы исследования

Этапы работы выполнены в дизайне ретроспективного когортного одноцентрового исследования в соответствии с поставленной целью и задачами. Проведены мета-анализ публикаций о результатах российских и зарубежных исследований; ретроспективный анализ данных историй болезни 200 пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2; с применением многофакторного логистического регрессионного анализа построена прогностическая модель

летального исхода, а также с помощью метода математического моделирования и количественной оценки построена модель прогнозирования тяжелого течения и исходов КВИ.

Исследовательская работа проведена согласно Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ от 19 июня 2003 г. № 266. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» (протокол № 34 от 30 марта 2022 г.).

Положения, выносимые на защиту

1. Риск развития тяжелого течения COVID-19 у больных с артериальной гипертензией статистически значимо возрастает у лиц старше 60 лет ($p = 0,016$) и при наличии ожирения 3-й степени ($p = 0,024$), при тяжелой форме КВИ летальность составила 32,5% ($p = 0,002$).

2. Наличие неконтролируемой артериальной гипертензии у лиц с COVID-19 способствует развитию тяжелого течения инфекционного процесса с неблагоприятным исходом у 58,3% ($p < 0,05$).

3. Пожилой возраст ($p = 0,011$), низкий уровень сатурации ($p = 0,001$), повышенная концентрация натрийуретического пептида (BNP) ($p = 0,003$) и СРБ ($p = 0,020$) на момент госпитализации являются достоверными предикторами летальности при КВИ у лиц с АГ.

4. Разработанная нами математическая модель диагностики и раннего прогнозирования тяжести КВИ с неблагоприятным исходом у пациентов с АГ обладает высокой чувствительностью (98,7 %) и специфичностью (99,0 %).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует пунктам 2 и 3 паспорта научной специальности 3.1.22. Инфекционные болезни, как области клинической медицины, изучающей этиологию, особенности клинических проявлений, подходы к диагностике и лечению, прогнозированию исходов инфекционных болезней у человека, в частности, коронавирусной инфекции (COVID-19); и паспорту научной специальности 3.1.20. Кардиология, конкретно – пунктам 5, 12, 16 и 18 паспорта научной специальности 3.1.20. Кардиология.

Степень достоверности и апробация результатов

Диссертационная работа была апробирована автором на расширенном заседании кафедры «Инфекционные болезни, эпидемиология и дерматовенерология» Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» (протокол № 7 от 12 декабря 2025 г.).

Материалы представлены и обсуждены на различных научных мероприятиях: научно-практические конференции аспирантов ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» «Аспирантские чтения» (Якутск, 2021, 2022), XIII-XVI Национальные конгрессы с международным участием «Экология и здоровье человека на Севере» (Якутск, 2022, 2023, 2024, 2025), IX Всероссийская междисциплинарная научно-практическая конференция с международным участием «Социально значимые и особо опасные инфекционные заболевания» (Сочи, 2022), 99-я Межрегиональная научно-практическая конференция Российского научного медицинского общества терапевтов (Якутск, 2023), IV Съезд терапевтов Республики Саха (Якутия) с международным участием (Якутск, 2023), Всероссийские конгрессы по инфекционным болезням им. академика В.И. Покровского (Москва, 2023, 2024, 2025), Межрегиональная научно-практическая конференция «Инфекционные

болезни – актуальные проблемы, диагностика, лечение и профилактика» (Благовещенск, 2025) [42, 45, 79].

Внедрение результатов исследования

Практическая реализация результатов диссертации успешно осуществлена на базе инфекционных отделений ведущих медицинских учреждений республики: Государственного бюджетного учреждения Республики Саха (Якутия) «Якутская республиканская клиническая больница», Государственного бюджетного учреждения Республики Саха (Якутия) «Республиканская больница № 2 - Центр экстренной медицинской помощи» и Клиники ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», также интегрированы в научно-образовательную деятельность Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова».

Личный вклад автора

Автором самостоятельно разработан дизайн проведения исследования, в соответствии с которым проведен анализ научных публикаций, сформулированы цель и задачи диссертационного исследования, лично проведены осмотры, сбор жалоб и анамнеза, заполнение первичной медицинской документации, описание результатов обследований, ведение пациентов в период двухлетней работы в «красной зоне» инфекционного отделения ГБУ РС(Я) «Якутская республиканская клиническая больница», составлены критерии отбора историй болезни и формы сбора первичной медицинской информации (база данных), выполнены статистическая обработка и оценка полученного материала, сформулированы выводы, практические рекомендации и положения, выносимые на защиту.

Автором лично разработана прогностическая модель оценки развития тяжелого и летального исхода у лиц с КВИ на фоне АГ, созданы веб-приложение и база данных.

Публикации по теме диссертации

Результаты диссертационного исследования представлены в 14 публикациях автора. Среди них - 1 статья в журнале, индексируемом в международной базе Scopus; 2 статьи в журналах, включенных в перечень, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук; 3 иные научные статьи; 6 публикаций в сборниках материалов различных конференций; зарегистрированы 1 база данных и 1 свидетельство на программу ЭВМ [77, 78].

Структура и объем диссертации

Данная диссертация, объемом 132 страницы машинописного текста на русском языке, охватывает следующие разделы: введение, обзор литературы, описание материалов и методов, собственное исследование с представлением результатов. Заключение содержит анализ и обсуждение полученных данных, также выводы и практические рекомендации. Библиография включает 91 работу российских авторов и 83 зарубежных источника. Работа дополнена 2 приложениями, содержит 31 таблицу и 22 иллюстрации.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиологическая характеристика инфекции COVID-19

Коронавирусы – это группа РНК-вирусов, которые постоянно циркулируют среди нас. Эти инфекции проявляются у людей по-разному: от вирусной диареи легкой степени тяжести или острой респираторно-вирусной инфекции (ОРВИ) легкой степени тяжести до острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [21, 122, 124, 134, 147].

Исследования о происхождении и эволюции коронавирусов и возникшие эпидемиологические ситуации показали патогенный потенциал коронавирусов, возникающих в дикой природе и передаваемых домашним животным и человеку [21, 23, 106, 120, 134, 141, 144].

Международный комитет по таксономии вирусов (ICTV) ведет классификацию всех вирусов, и согласно обновленным данным, семейство Coronaviridae, к которому относятся все коронавирусы, делится на три подсемейства. Одно из них, подсемейство Orthocoronavirinae, является особенно важным, поскольку именно к этой группе относятся четыре рода вирусов, способных вызывать заболевания у людей. Это Альфакоронавирус, включающий 15 подродов и 26 видов; Бетакоронавирус, состоящий из 5 подродов и 14 видов; Гаммакоронавирус, объединяющий 3 подрода и 5 видов и Дельтакоронавирус с 3 подродами и 7 видами [48, 143].

Первая вспышка коронавирусной инфекции отмечена в 2002-2003 гг. в Китайской Народной Республике, вирус SARS-CoV из семейства бетакоронавирусов быстро распространился на 37 стран, вызвав эпидемию тяжелого легочного заболевания, названного атипичной пневмонией, с летальностью 10% (в 37 странах заболело 8096 человек, из них 774 с летальным исходом) [174]. Вирус изначально возник у летучих мышей, затем передался гималайским пальмовым цветам, китайским хорьковым барсукам и енотовидным собакам, обработка и употребление в пищу которых стали причиной заражения

людей [106, 120, 147, 150, 174]. Вторую вспышку в 2012 г. в Саудовской Аравии вызвал также бетакоронавирус MERS-CoV, названный коронавирусом ближневосточного респираторного синдрома и обусловивший эпидемию с уровнем летальности 35% [98, 101, 147]. К августу 2023 г. в мире было зафиксировано более 2,6 тыс. случаев заражения MERS-Cov, преимущественно (84%) в Саудовской Аравии. К этому моменту, по данным ВОЗ, из общего числа заболевших скончалось 937 человек. Эпидемиологические исследования указали на полифилетическое происхождение MERS-CoV - несколько предковых источников, как летучие мыши [106, 134, 141, 146, 150] и одногорбые верблюды [118].

Третья, самая масштабная, вспышка коронавируса началась 8 декабря 2019 г. в г. Ухань Китайской Народной Республики. Бетакоронавирус, источник новой коронавирусной инфекции, был зафиксирован как severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2), а заболевание названо Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [19, 55, 94, 115, 153]. В январе 2020 г. COVID-19 уже успел охватить всю КНР. 11 марта того же года ВОЗ официально объявила о чрезвычайной ситуации и глобальной пандемии, которая продлилась до 5 мая 2023 г. По данным ВОЗ, на конец 2024 г. в мире было зарегистрировано свыше 704 млн зараженных и более 7 млн смертей [15].

Хотя гипотеза о зоонозном происхождении SARS-CoV-2 считается наиболее распространенной, до сих пор не доказано, каким образом вирус попал в человеческую популяцию [16, 144, 152, 153].

В первые месяцы распространения COVID-19 экспертами Центра по контролю и профилактике заболеваний Китая было высказано предположение, что инфекция имеет пищевой путь передачи, однако оно вскоре было отвергнуто и основным источником инфекции был определен инфицированный человек в инкубационном периоде заболевания или инфицированный с бессимптомной формой болезни [23, 144, 153, 165]. Помимо воздушно-капельного отмечается воздушно-пылевой путь инфицирования КВИ, который некоторые исследователи подвергают сомнению ввиду низкой устойчивости вируса в биологическом материале под воздействием факторов окружающей среды [23, 95, 107, 147, 153].

Во всех странах мира были зарегистрированы случаи заболевания медицинских работников, оказывавших помощь больным COVID-19, что признано дополнительным подтверждением высокой контагиозности вируса [34].

В Российской Федерации регистрация первых случаев COVID-19 отмечена с конца января 2020 г. на территориях, приграничных с Китаем, затем эпидемический подъем заболеваемости, начавшись с конца марта 2020 г. в крупных городах, к середине апреля захватил практически все регионы [6, 35, 90, 91]. В период с марта 2020 г. по 31 декабря 2024 г., по данным Роспотребнадзора, в России зафиксировано около 23 млн случаев заражения коронавирусом COVID-19, количество смертей - около 400 тыс., при этом уровень летальности составляет около 1,74 % [58, 76]. Точную статистическую картину заражения и смертности от COVID-19 представить сложно, в разных источниках приводятся разные цифры в силу существующих различий в методологии сбора данных [76, 81].

В рамках исследований, посвященных изучению эпидемиологических закономерностей распространения SARS-CoV-2, выявлены факторы, влияющие на развитие этого процесса, а также установлена волнообразная динамика его распространения в России - начиная с крупных городов, которые служат важными транспортными узлами и центрами миграции населения, и распространяясь далее по регионам страны [6, 35, 64, 84, 90, 91]. Ретроспективный анализ ситуации 2020-2022 гг. выявил взаимосвязь эпидемических подъемов заболеваемости КВИ и доминирующих в разные периоды геновариантов коронавируса. Как и в других странах, самыми значимыми в Российской Федерации стали геновариант B.1.1.7 (альфа, «британский», декабрь 2020 г.), геновариант B.1.617.2/B.1.617.1 (дельта/каппа, «индийский», апрель 2021 г.), геновариант B.1.1.529 (омикрон, ноябрь 2021 г.). При этом российскими и зарубежными исследованиями установлено, что каждый новый геновариант становится более «быстрым»: если у альфы инкубационный период составлял 10-11 суток, у дельты - 7 дней, то у омикрона всего 3-4 дня [90, 130, 135].

В период активного исследования эпидемической ситуации в 2020-2022 гг. условно были выделены 6 волн эпидемического подъема в России [35, 90, 91]:

I – с марта по август 2020 г.;

II – с сентября 2020 г. по май 2021 г.;

III – с июня по сентябрь 2021 г.;

IV – с октября по декабрь 2021 г.;

V – с января по июнь 2022 г.;

VI – с июля по декабрь 2022 г.

Отмечено, что в ходе последующих эпидемических циклов COVID-19 происходит обратная корреляция между уровнем контагиозности SARS-CoV-2 и его патогенностью. Это подтверждается структурой клинических проявлений инфекции. I, II, III волны эпидемического подъема заболеваемости были обусловлены циркуляцией штаммов B.1, B.1.1 и B.1.617.2, при которой в структуре клинических проявлений КВИ доля пневмонии составила 35 %, а во время VI волны доля пневмоний уменьшилась до 2,2 % (Таблица 1.1).

Таблица 1.1 - Клинические проявления КВИ с учетом разных геновариантов SARS-CoV-2 в РФ в 2020-2022 гг.

Волна	Доля циркулирующего штамма/геноварианта SARS-CoV-2 (в %)	Заболеваемость на 100 тыс. нас.	Структура клинических форм инфекции, %		
			А*	Б	В
I	B.1.1 (58,3), B.1 (9,9), B.1.1.294 (3,3), B.1.1.407 (3,1), B.1.1.317 (2,7), B.1.1.129 (2,6), B.1.1.163 (2,4)	675	61,3	3,6	35,1
II	B.1.1 (29,1), B.1.1.317 (13,3), B.1.617.2 дельта (9,1), B.1.1.7 альфа (7,2), B.1.1.523 (6,1), B.1.1.397 (4,2), B.1.1.141 (2,5), B.1 (2,1)	2767	61,3	3,9	34,8
III	B.1.617.2 дельта (97,1)	1542	63,1	1,9	35,0
IV	B.1.617.2 дельта (96,3), B.1.1.529 омикрон (3,6)	2137	77,0	1,7	21,3
V	B.1.1.529 омикрон (75,5), B.1.617.2 дельта (15,5)	5407	91,3	1,5	7,1
VI	B.1.1.529 омикрон (99,6, в т.ч. BA.5-83,2), B.1.617.2 дельта (0,03%)	2290	95,6	2,2	2,2
Примечания: А – ОРВИ; Б – бессимптомная форма; В – пневмония					

В течение I и II волн пандемии в России, наряду с преобладающим штаммом В.1.1, были зафиксированы свыше 110 различных вариантов вируса. Среди них к III волне наиболее распространился и достиг 97,1% геновариант Дельта, который признавался самым вирулентным штаммом из всех известных на тот момент [131, 135]. Во время IV волны впервые появился геновариант Омикрон, который стал доминирующим в V и VI волны. В период V волны заболеваемость КВИ возросла до рекордных 5407 случаев/100 тыс. нас. в силу способности стремительного распространения Омикрона. Ключевая особенность VI волны – это появление позитивных тенденций: снизилась доля COVID-19 с развитием пневмонии до 2,2% (для сравнения: 35,1% в I волну), в то же время резко выросла доля ОРВИ – до 95,6 %. Такая картина была обусловлена доминированием штамма Омикрон (99,6 %) и его ведущей генетической линии ВА.5 (83,2 %) [35, 88]. Вирус штамма дельта обнаружен в 0,03% случаев [35, 90].

Эпидемиологический процесс COVID-19 в Российской Федерации в 2023 г. имел 2 волны: первый – со второй недели февраля до середины апреля (пик подъема в середине февраля) и второй – с начала ноября до середины декабря (пик подъема в начале декабря). Практически во всех случаях COVID-19 преобладал штамм Омикрон. В клинической структуре проявлений заболевания на долю пневмонии приходилось 4,1% [57].

В 2024 г. уровень заболеваемости КВИ в России составил 769 случаев на 100 тыс. нас. [58]. В структуре заболеваний доля пневмоний составляла 3,2%. Доминирующими стали новые сублинии геноварианта омикрон - В.4, В.5. Как и во всем мире, эти геноварианты более заразны и менее опасны, чем другие штаммы SARS-CoV-2, вместе с тем менее восприимчивы к вакцинам [100, 130, 135, 145].

В Якутии, по данным Управления Роспотребнадзора по РС (Я) [59], через 2 месяца со дня регистрации первого случая заболевания COVID-19 (с середины марта по май 2020 г.) общее количество заболевших составило 652 случая, в т.ч. 4 – с летальным исходом. С 2020 г. по конец 2024 г. на территории региона заболело 305 916 человек [59]. Максимальный показатель заболеваемости зафиксирован в 2022 г. - 171 583 случая, в 2023 г. число заболевших снизилось до 20 530 человек.

В 2024 г. уровень заболеваемости в РС(Я), несмотря на значительное снижение (в 8,4 раза) по сравнению с 2022 г., все равно был выше среднероссийского на 7,76%, а внутригодовая динамика повторила тенденции других респираторных инфекций: пик пришелся на ноябрь, когда зарегистрировано 2112 случаев [59].

Ретроспективный анализ заболеваемости COVID-19 в Арктической зоне Якутии показал, что отдаленность и труднодоступность местности не гарантирует эпидемиологическую безопасность. В арктических районах республики заболеваемость COVID-19 превысила в 2020 г. среднероссийский показатель в 2 раза, республиканский - в 1,8 раз [54, 63].

Как указано в материалах к государственному докладу Управления Роспотребнадзора по РС (Я) [59], распространение нового штамма омикрон-BA.2 с коротким инкубационным периодом и высокой заразностью вызвало резкий рост заболевших в РС(Я) в первые три месяца 2022 г. - до 30 тыс. случаев в сутки. В 2023 г. смена штаммов (например, Цербер, Кракен, Кентавр, Эрис, Арктур) не привела к существенным скачкам в заболевании, а в 2024 г. с февраля до конца года господствовал штамм Пирола [59].

Приведенный анализ свидетельствует о том, что при появлении новых геновариантов вирус SARS-CoV-2 стал менее патогенным для человека, но более контагиозным [35, 91]. Это, в свою очередь, провоцирует риски заражения большего числа людей, в том числе подверженных осложнениям, учитывая факт распространенности среди населения хронических заболеваний не только дыхательных путей, но и сердечно-сосудистой системы, в особенности у лиц пожилого и старческого возраста.

Люди старше 65 лет оставались наиболее уязвимой группой до 2024 г., что подтверждается статистикой по РС(Я): средний уровень заболеваемости на 100 тыс. нас. в 2020 г. - 4784,8; в 2021 г. - 12769,3; в 2022 г. - 24097,1; в 2023 г. - 4042,4; в 2024 г. - 2068,6. В 2024 г., по данным государственного доклада, наибольшая доля заболевших (26,1%) приходится на возрастную группу 50-64 лет [59].

1.2. Патогенетические изменения сердечно-сосудистой системы у лиц с COVID-19

Способность коронавируса вызвать острый миокардит и сердечную недостаточность была выявлена арабскими учеными ранее ещё при изучении MERSCoV. Изучение клинического течения COVID-19 в начале пандемии показало тесную патогенетическую взаимосвязь между инфекцией SARS-CoV-2 и патологическими изменениями CCC [5, 19, 33, 43, 46, 50, 52, 65, 86, 104, 111, 116, 121, 138, 156, 168].

Так, в начале пандемии в г. Ухань среди первых 41 пациентов с подтвержденным SARS-CoV-2 в 12,1 % случаев было выявлено повреждение миокарда с повышением уровня тропонина [156]. В аналогичной работе [111] среди заболевших 138 человек у 36 лиц с осложненным течением COVID-19, уровни кардиоспецифических ферментов, таких, как КФК-МВ и тропонин I, были статистически значимо выше, чем у других больных ($p < 0,005$). Выдвигалось предположение, что поражение миокарда у больных КВИ возникло в результате системной воспалительной реакции и за счет нарушений в иммунной системе при прогрессировании заболевания [111].

Изучение течения COVID-19 как российскими, так и зарубежными учеными выявило комплекс организационных, демографических, клинико-лабораторных и иных факторов, оказывающих негативное влияние на течение COVID-19 у лиц с различными сердечно – сосудистыми заболеваниями с последующей госпитализацией их в реанимационные отделения [5, 7, 24, 33, 38, 47, 52, 53, 65, 73, 80, 86, 110, 114, 117, 119, 121, 127, 128, 129, 136, 161, 162, 169]. Собрана обширная доказательная база, свидетельствующая о том, что, несмотря на тропизм вируса к легким, при COVID-19 существует значительная вероятность развития полиорганной недостаточности.

Согласно научным данным из области патофизиологии сердечно-сосудистых нарушений, связанных с COVID-19, вирус SARS-CoV-2 оказывает прямое цитотоксическое действие на сосудистый эндотелий. Это повреждение влечет за

собой дисфункцию сосудов, провоцирует аутоиммунные процессы, поддерживает хроническое воспаление и дестабилизирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), а также приводит к гиперкоагуляционному синдрому и тромбозам [50, 55, 66, 97, 126, 163, 165, 168].

Здоровые эндотелиальные клетки выполняют множество функций, включая гемостаз, регулирование тонуса и проницаемости сосудов, контроль водно-электролитного баланса, диффузию метаболитов, модуляцию воспалительных процессов и влияние на иммунный ответ [3, 37, 52, 88, 163, 164, 165].

Под воздействием внутриклеточной репродукции вирусов SARS-CoV-2 на мембранах эндотелия клеток активизируются молекулы адгезии, которые способствуют миграции лейкоцитов в субэндотелиальное пространство [36]. Воспалительные реакции, вызванные вирусом, нарушают функцию Е-кадгерина, отвечающего за межклеточную адгезию и целостность барьерной функции эндотелия. В свою очередь, нарушение функции эндотелия приводит к снижению синтеза оксида азота, который играет ключевую роль в поддержании сосудистого баланса благодаря своим вазодилатирующим и противовоспалительным свойствам [5, 33, 66, 163].

Таким образом, дисфункция эндотелия приводит к дисбалансу сосудистого гомеостаза, что, в свою очередь, вызывает протромботическую и провоспалительную реакцию, увеличивающую жесткость сосудистой стенки. Все это приводит к гипоксии, нарушению микроциркуляции и снижению перфузии органов и систем. Протромботические состояния у пациентов с COVID-19 проявляются артериальным тромбозом и тромбозом глубоких вен, тромбоэмболией легочной артерии, инсультами, а также внутрисердечными и микрососудистыми тромбами [33, 104].

Британскими и американскими исследователями доказано, что ангиотензинпревращающий фермент 2 типа (АПФ-2) имеет родство с s-гликопротеинами некоторых коронавирусов, включая SARS-CoV-2 [102, 136, 155, 159]. Проникновение вируса SARS-CoV-2 в клетку происходит через

шиповидный spike-белок, который связывается с рецептором АПФ-2, находящегося как в легочной ткани, так и в сердечно-сосудистой системе [65, 86, 126, 148, 165]. Вирус затем посредством эндоцитоза проникает в клетку и приводит к снижению концентрации АТ1-7 на фоне роста количества АТII и активации пути АПФ-АТII-АТ1-рецептор [36, 50, 133]. При кардиоваскулярных заболеваниях с исходно низким уровнем АПФ-2 снижение экспрессии АПФ-2 прогрессирует и усугубляет дисбаланс в РААС [163, 165].

Помимо прямого повреждения миокарда и сосудов, SARS-CoV-2 может вызвать ухудшение имеющихся заболеваний ССС. У 50 % больных COVID-19 выявляется мультиморбидность, частота которой увеличивается прямо пропорционально тяжести инфекционного процесса, достигая 72% при тяжелых формах КВИ [86, 160, 161].

1.3. Клинические проявления коронавирусной инфекции у пациентов с артериальной гипертензией

Первые публикации зарубежных исследователей после начала пандемии показали, что среди лиц старческого и пожилого возраста самым часто встречающимся заболеванием сердечно-сосудистой системы, которое больше остальных утяжеляет течение КВИ, является АГ [96, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 119, 136, 139, 142, 148, 155, 157]. Например, в исследовании американских ученых, включавшем истории болезни 5700 пациентов, госпитализированных с COVID-19 было выявлено, что наиболее часто встречаются следующие нозологии: АГ – в 57 % случаев, ожирение – у 42 % и сахарный диабет – у 34 % [155].

В исследовании Л.С. Коростовцевой и др. [39] приводятся результаты метаанализа 8 исследований (всего 46248 человек), в соответствии с которыми наиболее частыми коморбидными состояниями являются сердечно-сосудистые заболевания (5%), в частности, артериальная гипертензия (АГ) (17%), а также в 8% случаев выявляется сахарный диабет 2 типа (СД).

Исследование, проведенное в Китае, показало, что из 1590 человек у 575 наблюдались следующие сопутствующие патологии: АГ у 16,9 %, другие ССЗ – у 53,7 % и СД 2 типа – у 8,2 %. Наличие коморбидного фона явилось причиной осложнений при КВИ и увеличило риски развития летального исхода в 1,57 раза [119].

В итальянском наблюдении, включавшем 22 512 человек с COVID-19, в том числе 355 пациентов с летальным исходом, сопутствующей патологией явились ишемическая болезнь сердца (ИБС) – в 30 % случаев, фибрилляция предсердий – 24,5 %, перенесённый инсульт – 9,6 %, а СД – у 35,5 % пациентов [110].

Наиболее частое выявление АГ среди госпитализированных пациентов с КВИ, многие исследователи связывают с тем, что АГ способствует более тяжелому течению заболевания [2, 4, 137]. К такому выводу пришли ученые из КНР, в исследованиях которых у больных с сопутствующей АГ в 23,7% случаев наблюдалось неблагоприятное течение и на 10% ниже был показатель при среднетяжелом течении инфекции. При дальнейшем исследовании жителей Китая с АГ и КВИ (n=44672), было подтверждено, что у 39,7% больных случился летальный исход [117]. Метаанализ 40 исследований (n=22148) показал, что плохой прогноз COVID-19 зависит от наличия АГ ($p = 0,004$), при этом по сравнению с долей пациентов с гипертонией $> 30\%$ (OR = 2,85, 95% ДИ [2,33, 3,49]), доля пациентов с гипертонией $< 30\%$ (OR = 4,78, 95% ДИ [3,50, 6,51]) имела более высокий риск плохого прогноза [121].

В одном из метаанализов, охватившем 14 ретроспективных исследований с участием 29909 человек из КНР, Ирана и Италии, проанализировали 1445 случаев летального исхода. Результаты показали, что наличие АГ увеличивает вероятность смерти от вируса SARS-CoV-2 почти в 2,69 раза [116]. Другой метаанализ, включающий 186 исследований и данные о 210 447 смертях среди 1 304 587 пациентов с COVID-19 [128], продемонстрировал рост относительного риска летального исхода в 1,42 раза у людей с АГ. Кроме того, абсолютный риск смерти у этой группы повысился на 11 % [128].

Проведенный анализ летальных исходов в первые месяцы пандемии в г. Ухани показывает, что больше всего смертей (48%) было у больных, страдающих АГ, чем у лиц без гипертонии (23%, $p < 0,001$) [162]. Также стоит отметить, что ишемическая болезнь сердца (ИБС) тоже связана с вероятностью летального исхода, но в меньшей степени чем при наличии АГ [121]. Изложенное подтверждает необходимость мониторинга состояния у лиц с сердечно-сосудистой патологией при COVID-19 и требует своевременной коррекции лечебных мероприятий.

Данные анализа смертности от КВИ в Италии, проведенного в 2020 г. показали, что у большинства умерших имелась в анамнезе АГ, а у трети больных наблюдалась ишемическая болезнь сердца (ИБС) [105]. Результаты международного регистра «АКТИВ», проведенного на базе данных 7 стран, также подтвердили данный факт [49]. Среди госпитализированных лиц с COVID-19 в РФ частота сердечно-сосудистых заболеваний ($n=15111$) имела следующую картину: АГ - 60,8% и ИБС - 23,1%. В КНР ($n=416$) АГ наблюдалась у 30,5%, ИБС - у 10,6%. В Испании ($n=15111$) - 50,9% и 3,5% [113]. Тем самым, сочетание АГ и ИБС ассоциировалось с повышенным риском неблагоприятного исхода COVID-19 (отношение шансов около 4,78; 95% доверительный интервал примерно от 3,50 до 6,51). Инфицированные КВИ больные с АГ входят в группу очень высокого риска развития тяжелого течения с различными осложнениями и летального исхода также при наличии метаболических нарушений (сахарный диабет, ожирение и т.д.) [113].

Значимость АГ в развитии осложнений у больных COVID-19 в первые годы пандемии КВИ связывали с высокой вирусной нагрузкой вследствие лечения лиц с АГ блокаторами РААС.

Фактически АПФ-2 является основным рецептором для проникновения SARS-CoV-2 в клетки-хозяева и, таким образом, обеспечивает связь между COVID-19 и РААС. Исходя из этого ожидалось, что препараты, модулирующие РААС, включая активацию АПФ-2, могут увеличить риск заражения SARS-CoV-2 и ухудшить исходы при COVID-19. Поскольку применение в терапии АГ

блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА), ингибиторов ангиотензинпревращающего фактора (иАПФ) представляет собой основу базисной терапии, развернулись научные споры о возможности их отмены у лиц с АГ во время пандемии COVID-19. Доводы о том, что медикаментозная блокада РААС увеличивает экспрессию АПФ-2, впоследствии были опровергнуты, в том числе британскими, итальянскими, японскими исследованиями [1, 166, 167, 171]. Проведенное в Саудовской Аравии исследование, включающее 148 больных с АГ [97], госпитализированных с ПЦР-подтвержденным COVID-19, выявило, что 80 пациентов получали иАПФ или БРА, а 67 пациентов были без гипотензивных препаратов. Целью сравнения данных групп было опровержение связи между применением иАПФ/БРА и наступлением летального исхода у больных с КВИ. В результате были получены доказательства того, что применение иАПФ/БРА сокращало число переводов пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) с 31 до 9 %, ($p = 0,001$), применения ИВЛ с 28 до 7 % ($p = 0,002$), смертельных исходов с 24 до 2% ($p = 0,000$) ($OR = 0,087$ 95% ДИ 0,017-0,449) [97].

К такому же выводу пришли ученые из КНР и Великобритании: у пациентов с COVID-19 и артериальной гипертензией, которые получают лекарства из класса иАПФ/БРА, отмечается меньше тяжелых осложнений, чем у лиц, принимающих препараты из других гипотензивных групп (примерно 9,3% против 22,9 %) [160]. У больных из первой категории в 2,8 раза была ниже частота смертельных исходов, ниже риски развития инфарктов миокарда, кардиомиопатии, хронической сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности [133, 161].

К результатам зарубежных исследований присоединились и научные работы, проведенные в нашей стране, которые четко доказали, что блокаторы РААС играют важнейшую роль в лечении и существенно влияют на прогноз для пациентов с АГ и ИБС. Прекращение терапии этими препаратами может спровоцировать нежелательные последствия, в том числе увеличение частоты внутрибольничной смертности [1, 2, 3, 5, 7, 8, 12, 28, 36, 37, 53].

Эти выводы имеют особое значение, учитывая высокую распространенность АГ в большинстве стран мира. По данным Всемирной организации

здравоохранения, абсолютное число больных АГ за последние 30 лет в мире выросло в 2 раза и составляет около 1,5 млрд человек (у 15-25 % взрослого населения), в 95 % случаев причина АГ не выявляется [172].

Распространенность АГ в России возросла за 20 лет наблюдений от 39,2 % до 45,7 % [18]. При этом наибольшее количество лиц с АГ наблюдается у лиц пожилого и старческого возраста, отнесенных к группе высокого риска по неблагоприятному прогнозу при КВИ [2, 36, 37]. Тесная взаимосвязь между возрастом, частотой сердечно-сосудистых патологий, в т.ч. АГ, которые достигали пика до 80 % у пожилых больных, была зафиксирована в исследовании с анализом историй болезни 1007 пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом в российских клиниках [26]. АГ наблюдалась у 56,3 % больных, ИБС у 16,3 %, перенесённый инсульт был в анамнезе у 7,1 % и фибрилляция предсердий в 9,3 % случаев. Одинаково часто встречались пациенты с ожирением (26,1%) и сахарным диабетом (25 %) [26].

В Италии также были получены данные, подтверждающие вышеуказанные выводы: у 73% больных с АГ и КВИ средний возраст составлял 79 лет [110]. В работе китайских исследователей, 81% из 406 пациентов умерли от COVID-19 в возрасте старше 60 лет, что соответствовало частоте АГ в этой возрастной группе [117].

Особое значение возраста в прогнозировании тяжести КВИ у пациентов с АГ обусловлена природой ряда структурных и функциональных изменений при старении организма: утолщение комплекса интима-медиа стенок артерий, усиленная жесткость сосудистых стенок, развитие и прогрессивность эндотелиального воспаления и дисфункции эндотелия [28, 114].

Согласно сведениям международного регистра «АКТИВ», впервые диагностированная АГ была выявлена у 2,6 % из более 7500 больных после перенесенного COVID-19 [30]. Развитие впервые возникшей АГ у заболевших КВИ и пневмонией подтверждается другими исследованиями [67]. При контрольном обследовании в динамике через 6 месяцев частота развития АГ в этой группе составила 12 % [67]. Анализ историй болезни 211 лиц, переболевших COVID-19

(средний возраст $46,5 \pm 12,7$ лет), показал, что артериальная гипертензия может развиваться в среднем через $31,6 \pm 5,0$ дня после перенесенной инфекции ($p < 0,001$) [96]. Таким образом, высока вероятность, что COVID-19 может способствовать формированию АГ [96]. Такое заключение подтверждают также проведенные в Хорватии исследования по результатам анализа 200 медицинских документов пациентов, перенесших COVID-19 [125], из которых примерно у 1/7 инфицированного COVID-19 человека наблюдалась вероятность появления либо нового случая АГ, либо обострения и ухудшения течения уже диагностированной [125].

Таким образом, исследования зарубежных и российских ученых подтверждают, что патогенез КВИ и АГ сходен с развитием системного воспаления и эндотелиальной дисфункции, активации системной РААС и локальной в ЦНС. Обнаружены высокие риски неблагоприятного исхода COVID-19 при наличии АГ и возможное развитие АГ после перенесенной КВИ [4].

1.4. COVID-19 и артериальная гипертензия в Республике Саха (Якутия)

Республика Саха (Якутия) входит в состав Дальневосточного федерального округа и занимает одну из крупнейших территорий Российской Федерации. Расстояние с севера на юг составляет 2000 километров, а с запада на восток около 2500 километров, большая часть республики является Арктической зоной страны.

Якутию отличает очень низкая плотность населения, равная 0,3 чел./км² (по России - 8,6; по Дальневосточному федеральному округу - 1). Также особенностью региона являются уникальные климатогеографические условия, связанные с периодами ледостава и ледохода, частой сменой воздушных масс, поступающих из арктических территорий, крайне неустойчивая погода. Сложная транспортная логистика определена отсутствием развитой сети автомобильных дорог, наличием большого числа рек и наличием территориально удаленных подразделений медицинских организаций в сельской местности. На 1 января 2025 г. доля автомобильных дорог общего пользования местного значения, отвечающих

нормативным требованиям на территории РС(Я) была равно 31,7%. Ряд населенных пунктов республики имеет только воздушное или водное сообщение.

Указанные региональные особенности природно-климатических условий и неразвитость транспортной инфраструктуры требовали в период пандемии индивидуального подхода к организации маршрутизации пациентов COVID-19. В связи с отсутствием в арктических районах отделений интенсивной терапии, в начале пандемии была введена система направления пациента в более крупные стационары. В регионе стала функционировать трехуровневая модель оказания медицинской помощи [62, 63]. В I уровень вошло большинство центральных районных больницы с наличием инфекционных коек. II уровень включал медицинские учреждения с возможностью проведения ПЦР-исследования и РКТ, в основном в промышленных районах и крупных районных центрах: Ленскую, Мирнинскую, Нерюнгринскую, Алданскую, Верхневилуйскую и Амгинскую ЦРБ. III уровень был представлен Якутской республиканской клинической больницей, в которую направлялись все пациенты с тяжелым течением болезни. Как правило, перевозка таких больных осуществлялась с помощью санитарной авиации.

Таким образом, несмотря на сложные природно-климатические и географические условия, внедренная в кратчайшие сроки новая система оказания медицинской помощи обеспечила эффективную и качественную работу системы здравоохранения Республики Саха (Якутия) [56, 62, 63].

Согласно материалам государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Республике Саха (Якутия) в 2024 году» [59], общее число случаев COVID-19 составило 9893. Это демонстрирует существенное улучшение ситуации: заболеваемость сократилась более чем в 2 раза по сравнению с предыдущим годом и составил 991,6 на 100 тысяч человек. В структуре инфекционных заболеваний доля КВИ составляет значительную часть, и за указанный период уровень инфекционной и паразитарной заболеваемости достиг 3,0 %.

В 2024 г. среди заболевших лица старше 18 лет составили 81,4 %, что превысило аналогичные данные предыдущего года (80,7 %), а также по сравнению

с 2022 и 2021 г., когда эти доли составляли 71,9 % и 80,4 % соответственно. За период 2020-2024 гг. наиболее значительная часть заболевших пришлась лиц в возрасте 30-49 лет – 26,1 % в 2024 г., 27,3 % в 2023 г., 28,8 % в 2022 г., 33,5 % в 2021 г. и 33,1 % в 2020 г. (Таблица 1.2).

Таблица 1.2 – Удельный вес (%) заболевших коронавирусной инфекцией по возрастным группам в РС(Я) за 2020-2024 гг. Источник данных - [59]

Возрастная группа	Годы				
	2020	2021	2022	2023	2024
до 17 лет	13,5	19,6	28,1	19,3	18,6
от 18 до 29 лет	14,3	13,1	13,4	15,3	16,0
от 30 до 49 лет	33,1	33,5	28,8	27,3	26,1
от 50 до 64 лет	23,8	20,4	17,2	19,8	19,4
от 65 лет и выше	15,4	13,4	12,4	18,3	19,9
Всего	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

В 2022 г. отмечается больше всего заболевших COVID-19 в РС(Я), это 171583 чел., что составило 56,1 % от общего количества заболевших КВИ за последние 5 лет. Удельный вес заболевших COVID-19 в тяжелой форме уменьшился с 2,7 % в 2020 г. до 0,1 % в 2024 г., при этом возросло количество заболевших в легкой форме КВИ от 56,2 % в 2020 г. до 98 % в 2024 г. (Таблица 1.3), что обусловлено доминированием в 2023-2024 гг. геноварианта омикрон и его сублиний с более легким течением инфекции, а также возросшим коллективным иммунитетом [59].

Таблица 1.3 – Распределение больных (%) по тяжести COVID-19 в РС(Я) за 2020-2024 гг. Источник данных - [59]

Форма КВИ	Годы				
	2020	2021	2022	2023	2024
Бессимптомная	13,4	1,1	0,1	0,0	0,0
Легкая	56,2	67,6	88,6	91,8	98,0
Средней степени	27,7	27,2	11,1	8,1	1,9
Тяжелая	2,7	4,1	0,2	0,1	0,1
Всего	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

В 2024 г. было 16 летальных случаев от осложнений COVID-19, уровень летальности в 2024 г. составлял 0,2 % (0,08 % в 2023 г., 0,2 % а 2022 г., 1,73 %

в 2021 г., 1,54 % в 2020 г.). Смертность составила 1,60 на 100 ты. нас. (1,52 на 100 тыс нас. в 2023 г., 35,9 – в 2022 г., 141,8 – 2021 г., 39,0 – 2020 г.). Отмечено, что умершие за весь период наблюдения обратились за медицинской помощью на 3 сутки и более и были сразу госпитализированы [59, 80].

Исследования региональных особенностей течения КВИ в РС(Я) в настоящее время носят ограниченный характер. Отдельные исследования якутских специалистов посвящены описанию клинической картины КВИ, предикторов тяжести COVID-19 и связи клинико-лабораторных показателей с исходом лечения КВИ [9, 27, 69, 83]. В одной из публикаций, факторный анализ клинических и лабораторных данных у пациентов с тяжелой COVID-пневмонией показал, что факторами, ухудшающими прогноз заболевания, являются также такие сопутствующие состояния, как почечная недостаточность и нарушения иммунной системы [9]. Так, в публикации [27] о результатах ретроспективного анализа медицинских карт 404 пациентов с COVID-19, госпитализированных в инфекционное отделение Якутской республиканской клинической больницы в 2020-2021 гг., показано, что наиболее частыми сопутствующими заболеваниями среди пациентов явились заболевания ССС (48,3 %), АГ (44,5 %) и СД 2 типа (23,7 %). Исследование [9], включающее анализ историй болезни 591 пациента с КВИ, также подтверждает частоту сопутствующих хронических ССЗ (93,6 %, в т.ч. АГ у 91,2 %) и сахарного диабета (38,1 %).

Как следует из паспорта региональной программы по борьбе с ССЗ [74], за 2020-2024 гг. уровень болезненности взрослого населения болезнями системы кровообращения возрос на 44,7 % и составил 361,3 на 1000 взрослого населения (2020 г. – 249,7). При этом заболеваемость АГ среди жителей Якутска возросла вдвое (с 78,5 до 158,7 чел./1000 взрослого нас.), а в отдельных районах, например, Горном или Олекминском, в 3 и более раз [74].

В исследованиях С.И. Софроновой и А.Н. Романовой [72, 82] показана распространенность АГ в РС (Я), возросшая за 20 лет наблюдений от 30,3 % в 2003 г. до 54,3 % в 2022 г., то есть, АГ отмечается почти у каждого второго из числа взрослого населения республики.

1.5. Анализ систем поддержки принятия врачебных решений на основе методов искусственного интеллекта у пациентов с COVID-19

Оперативное обеспечение населения Якутии специализированной медицинской помощью высокого уровня сталкивается с серьезными препятствиями, обусловленными суровыми климатическими условиями и большой удаленностью населенных пунктов [74], что побуждает специалистов на поиск и внедрение современных и эффективных методов оказания медицинской помощи, в том числе с использованием активно развивающихся информационно-коммуникационных и цифровых технологий, искусственного интеллекта.

В медицинской сфере применение искусственного интеллекта (ИИ) традиционно ассоциируется с разработкой экспертных систем. Одним из первых таких экспертных систем была программа MYCIN, созданная в Стэнфордском университете в 1972 г. MYCIN была предназначена для диагностики пациентов на основе жалоб, анамнеза и результатов медицинских исследований, а также для определения инфекций крови и назначения антибактериальной терапии [61, 151]. Но несмотря на инновационность, MYCIN не была внедрена в клиническую практику ввиду сложностей интеграции с существующими рабочими процессами медицинских учреждений. Для более точного анализа сложных клинических ситуаций рекомендуется применять современные системы поддержки врачебных решений, которые превосходят обычные информационные системы по эффективности. Эти программы основаны на разнообразных техниках машинного обучения (МО), позволяющих автоматически обнаруживать многогранные закономерности в больших объемах данных [151, 158].

Самые популярные современные виды МО artificial neural networks (нейронная сеть) и deep learning (глубокое или глубинное обучение) основаны на использовании искусственных нейросетей и компьютерных алгоритмов, работающих по принципу человеческого мозга [10], которые демонстрируют высокую надежность и эффективную автоматическую обработку больших объемов данных.

В настоящее время большинство медицинских учреждений внедрили в рутинную деятельность электронные медицинские карты, позволяющие применять методы интеллектуальной обработки данных [10]. Для поддержки принятия клинических решений широко распространяется система оценки риска развития острого коронарного синдрома (ОКС), основанная на искусственном интеллекте и значительно превосходящая по точности классические методы выявления инфарктов миокарда [10, 31, 103]. Однако последние исследования эффективности данной системы свидетельствуют о значительной вариабельности результатов, обусловленной объемом обучающей выборки и другими факторами [20].

Во время пандемии COVID-19 начали активно использоваться различные информационные системы ИИ, которые помогали отслеживать и прогнозировать ход и последствия эпидемии по всему миру. По сравнению с традиционными методами мониторинга здравоохранения, модели систем ИИ показали высокую эффективность, информативность и скорость предоставления данных и формирования отчетов. Например, Университет Джона Хопкинса запустил интерактивные дашборды, где в реальном времени отображалось распространение вируса через новостные ленты и оперативные данные на специальном портале.

Оперативная диагностика является важным фактором, ограничивающим распространение COVID-19. Применение машинного обучения для выявления закономерностей в медицинских изображениях и повышения точности диагностики способствовало своевременному выявлению заболеваний. Так, Калифорнийским университетом был внедрен метод диагностики COVID-19-ассоциированной пневмонии на раннем этапе, что способствовало быстрой «сортировке» пациентов и установлению диагноза КВИ [154].

Китайские исследователи использовали технологии ИИ для прогнозирования развития осложнений при COVID-19 и стратификации групп риска. Модель выживания, основанная на алгоритмах глубокого обучения, позволила предсказать вероятность возникновения критических состояний у пациентов в сроках 5, 10 и 30 дней с момента госпитализации, используя первичные клинические данные при поступлении [99, 100, 140, 154].

Борьба с эпидемией остается актуальной задачей во многих странах, и системы на базе ИИ могут играть важную роль в данной сфере. Вместе с тем следует учесть то, что успешность таких систем, применяемых при диагностике и помощи в выборе терапевтического алгоритма, во многом зависит от качества, объема и репрезентативности обучающих данных. Влияние человеческого фактора при внесении данных – выполнение осмотров, проведение дополнительных лабораторно-инструментальных обследований в различных форматах, что определяется отдельным медицинским учреждением, значительно осложняет формирование стандартизированных и единых баз данных [31].

В настоящее время в России запланировано развертывание единой централизованной системы электронного обмена медицинской документацией, что должно существенно повысить эффективность работы медицинских специалистов и создать перспективы для интеграции новых данных в процессы обучения и оптимизации разрабатываемых моделей в здравоохранении [61, 87]. На текущем этапе основная проблема заключается в отсутствии унифицированных стандартов сбора и формирования медицинских данных, что затрудняет эффективное использование систем на базе ИИ [60].

С учетом особых климатогеографических условий Якутии, обеспечение оперативной и эффективной диагностики и прогнозирования уже на начальном периоде инфекционного процесса тяжести течения заболевания, риска неблагоприятного исхода обретает особую значимость. Одним из основных способов повышения точности диагностики, прогнозирования осложнений и определения вероятности летального результата у пациентов считается модель с применением ИИ и МО [60]. В том числе важно решать задачи разработки моделей эффективного использования различных методов МО, нейронных сетей, регрессионного анализа, решения деревьев и их интеграции в медицинские системы и врачебную практику.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Объект и дизайн исследования

В диссертационной работе представлен анализ ретроспективного когортного одноцентрового исследования 200 историй болезни пациентов, госпитализированных с COVID-19. Исследование проводили после одобрения локальным этическим комитетом (протокол № 8 от 02.04.2020 г.) в полном соответствии с требованиями Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000 г.) на базе кафедры «Инфекционные болезни, эпидемиология и дерматовенерология» Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» (директор, канд. мед. наук Н.М. Гоголев), инфекционного отделения ГБУ РС(Я) «Якутская республиканская клиническая больница» (главный врач А.М. Никитина) в период с октября 2020 по июнь 2022 гг.

С целью полного и унифицированного сбора информации была разработана таблица, которая использовалась для анализа медицинских карт и документации пациентов, заболевших КВИ.

Для участия в исследовании требовались следующие критерии: возраст старше 18 лет, лабораторно подтвержденный диагноз COVID-19 и наличие артериальной гипертензии более 3-х лет в анамнезе.

Критериями невключения явились возраст до 18 лет, наличие беременности, грудного вскармливания, отсутствие в анамнезе артериальной гипертензии, наличие тяжелых соматических патологий.

Дизайн нашего исследования представлен на рисунке 2.1.



Рисунок 2.1 - Дизайн исследования

Проведен ретроспективный анализ 200 историй болезней пациентов, у которых коронавирусная инфекция сочеталась с артериальной гипертензией. Все они получали гипотензивное лечение, преимущественно препаратами из группы иАПФ/БРА. В 50 случаях из 200 болезнь завершилась летальным исходом.

На первом этапе больные были распределены по степени тяжести инфекционного процесса, вызванного SARS-CoV-2, на 2 группы. В 1-й группе было 77 пациентов со среднетяжелым течением, во 2-й группе - 123 больных с тяжелым течением COVID-19.

Второй этап исследования предусматривал разделение каждой из первоначальных групп на две подгруппы в зависимости от степени тяжести АГ: контролируемое течение (целевой уровень АД был достигнут на фоне приема гипотензивных препаратов) – А, и неконтролируемое течение (целевой уровень АД не был достигнут) – Б.

Была проведена сравнительная клинико-лабораторная и инструментальная характеристика всех пациентов в зависимости от исхода инфекционного процесса.

В ходе изучения медицинской документации изучены пол, возраст, время, прошедшее с момента появления первых симптомов заболевания до обращения за медицинской помощью, выявлялись клинико-анамнестические характеристики больных, симптомы заболевания, осложнения, а также определен индекс коморбидности Чарлсона. Оценивали наличие сопутствующих заболеваний, определены температура тела, уровни сатурации, артериального давления, индекс массы тела (ИМТ).

Расчет индекса массы тела (ИМТ) производился по следующей формуле А. Кетле (1):

$$I = \frac{m}{h^2}, \quad (1)$$

где: I – ИМТ, m – масса тела в кг, h – рост в метрах.

Интерпретация показателей ИМТ: менее 16 – выраженный дефицит массы тела; 16-18,5 – недостаточная масса тела; 18,6-24,9 – нормальная масса тела; 25-26,9 – избыточная масса тела (предожирение); 30-34,9 – ожирение 1-й степени; 35-39,9 – ожирение 2-й степени; 40 и более – ожирение 3-й степени. Пульсоксиметрия осуществлялась неинвазивным методом, определялось насыщение капиллярной

крови. Определение периферического АД на плече производилось по методу Короткова.

Все пациенты с COVID-19 получали лечение в соответствии с установленным порядком, который был изложен во временных методических рекомендациях (ВМР) «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19» (№№ 9 – 15) [11, 19]. Наличие и классификация степени артериальной гипертензии определялись в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [3].

Общая характеристика исследуемой когорты представлена в таблице 2.1. По гендерному признаку превалировало число больных женского пола – 125 (62,5 %), мужчин было 75 (37,5 %). Средний возраст больных составил 61,2 (32,0; 85,0) года. По возрастным категориям, значительная часть выборки была представлена людьми старше 60 лет (64,5 %). По национальности пациенты распределились следующим образом: 82 (41 %) - саха, 101 - русские, 17 - других национальностей.

По срокам госпитализации больше всего обращений за медицинской помощью наблюдалось в сроки $7 \pm 3,1$ дней (64,5 %). 46 % заболевших обратились за медицинской помощью в сроки более недели от начала первых клинических проявлений. Длительность госпитализации составила в среднем 17 койко-дней.

По способам заражения у 35,1 % больных COVID-19 выявлены внутрисемейные контакты, на работе заразились 3,8 % заболевших, в медицинских учреждениях – 0,8 %, источник инфекции остался неустановленным в 60,3 % случаев. Количество курящих среди исследуемых больных с COVID-19 было незначительным – 11 % и на течение заболевания этот факт достоверно не влиял ($p = 0,477$).

Таблица 2.1 – Общая характеристика исследуемых больных (n=200)

Категории		n	%	95% ДИ
Исход	выписано	150	75,0	68,4 – 80,8
	умерло	50	25,0	19,2 – 31,6
Возрастная группа в годах	18-44 лет	19	9,5	5,4 – 13,9
	45-59 лет	52	26,0	21,0 – 33,7
	60-74 года	115	57,5	50,3 – 64,4

Продолжение Таблицы 2.1

	75 и старше	14	7	3,5 – 10,9
Пол	женщины	125	62,5	55,4 – 69,2
	мужчины	75	37,5	30,8 – 44,6
Национальность	русские	101	50,5	43,4 – 57,6
	якуты, эвены, эвенки	82	41,0	34,1 – 48,2
	другие	17	8,5	5,0 – 13,3

При анализе лечения было выявлено, что более половины пациентов, в соответствии с действовавшими на тот момент ВМП, получали антикоагулянтную терапию (низкомолекулярным или нефракционированным гепарином (97 %)), антибактериальную терапию (88,5 %) (в основном азитромицином (51,4 %) и фторхинолонами (48,1 %)), противомаларийные препараты (82,1 %). Глюкокортикостероиды были назначены 172 (86 %) пациентам, а 91 (45,5 %) больной получали генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) ввиду развития цитокинового шторма.

2.2. Лабораторно-инструментальные методы исследования

Все лабораторно-диагностические исследования проводились в первые сутки с момента поступления в стационар. Для лабораторных исследований использовалась венозная кровь, а также мазки из зева и носоглотки на наличие SARS-CoV-2, выполняемые методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). В общем анализе крови измеряли количество эритроцитов, уровень гемоглобина, лейкоцитарный и тромбоцитарный состав, включая эозинофилы, палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофилы, лимфоциты и моноциты. Также определялись СОЭ, показатели, соответствующие нормативным значениям. Кроме того, анализировали биохимический анализ и кислотно – основное состояние крови, уровень тропонина I и коагулограмму.

Наличие пневмонии определялось по компьютерной томографии легких с определением площади его поражения по следующей классификации: КТ-1 соответствует вовлечению менее 25% от общего объема; КТ-2 – поражение в

диапазоне от 25% до 50%; КТ-3 соответствует поражению от 50 % до 75 %; КТ-4 свидетельствует о поражении легочной ткани более 75%. Также осуществлялась электрокардиография (ЭКГ) в 12 отведениях, учитывались частота сердечных сокращений, наличие различных видов нарушений ритма и проводимости, признаки гипертрофии предсердий и желудочков, ишемических и рубцовых изменений миокарда. Эхокардиографическое исследование сердца с доплерографией проводилось по стандартной методике с расчетом фракции выброса, определением размера клапанов и полостей сердца, наличием зон гипо- и акинеза, тромба в полостях сердца.

Для общей оценки степени выраженности сопутствующих патологий, использовался индекс коморбидности Чарлсона. Расчет этого индекса осуществлялся путем суммирования баллов, присвоенных различным сопутствующим болезням, а также добавления одного балла за каждую следующую декаду жизни у пациентов старше 40 лет (например, для 50 лет - 1 балл, для 60 лет – балла и так далее).

2.3. Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.8.11 (разработчик - ООО «Статтех», Россия).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова-Смирнова.

Нормально распределенные количественные данные описывались посредством среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD), дополненных 95% ДИ. В случаях асимметричного распределения или отклонения от нормальности, для характеристики данных применялись медиана (Me) и интерквартильный размах ([Q1; Q3]).

Категориальные данные выражены в абсолютных числах и процентах, при этом 95% ДИ для долей рассчитывалась методом Клоппера-Пирсона.

Для сравнения двух групп по количественным данным, распределение которых в каждой группе соответствовало нормальному и при условии равенства дисперсий, применялся t-критерий Стьюдента. Если распределение отклонялось от нормальности, использовался U-критерий Манна-Уитни.

Достоверность различий в четырехпольных таблицах оценивалась с помощью критерия хи-квадрат Пирсона при ожидаемых значениях ≥ 10 и точного критерия Фишера при значениях < 10 .

Для оценки эффекта при сравнении относительных показателей рассчитывалось отношение шансов (ОШ) с 95% ДИ. При нулевых значениях в ячейках таблиц сопряженности вводилась поправка Холдейна-Энскомба.

Для сравнения долей в многопольных таблицах применялся критерий хи-квадрат Пирсона. Сила связи между категориальными переменными оценивалась посредством коэффициента V Крамера с интерпретацией значений согласно шкале Rea и Parker (2014).

Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Сравнение трех и более независимых групп проводилось в зависимости от типа распределения и равенства дисперсий:

- при нормальном распределении применялся однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), для попарных сравнений использовали критерий Тьюки (при гомогенности дисперсий) или тест Геймса-Хауэлла (при гетерогенности дисперсий);

- при распределении, отличном от нормального рассчитывали критерий Краскела-Уоллиса с апостериорным тестом Данна (с поправкой Холма).

Посредством критерия хи-квадрат Пирсона проводилась оценка процентных соотношений в многомерных таблицах сопряженности. А модифицированный критерий хи-квадрат Пирсона с коррекцией Холма применялся для проведения последующих, более детальных сравнений.

Прогностическая модель вероятности наступления конкретного исхода создавалась с помощью метода логистической регрессии, а качество объясняемой дисперсии оценено по псевдо- R^2 Макфаддена.

Дискриминационная способность количественных показателей оценивалась с помощью ROC-анализа. Пороговые значения определялись по максимуму индекса Юдена, что гарантирует оптимальный баланс чувствительности и специфичности.

Для эффективной реализации клинико-лабораторного исследования нам потребовалось создать эффективные подходы к хранению и извлечению диагностической информации о пациентах. Вначале были изучены учебные материалы, официальные методические рекомендации и научные публикации, посвященные диагностике COVID-19. На основе этого анализа мы систематизировали полученные знания, преобразовав их в первоначальную структуру – дерево диагностических признаков. Оно включало ключевые клинико-лабораторные характеристики пациентов с коронавирусной инфекцией и послужило фундаментом для проектирования базы данных.

Основным источником сведений о пациентах стали медицинские истории болезней, которые были интегрированы в статистические анализы и модели искусственного интеллекта, чтобы математически определить их важность, а также исключить менее значимые на основе строгих количественных критериев. Большинство значений категориальных данных были изменены в цифровой формат для удобства статистической обработки.

Программа реализована на языке Python с использованием стандартной библиотеки Tkinter для создания графического интерфейса (GUI) и SQLite для базы данных.

ГЛАВА 3. ПРЕДИКТОРЫ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

3.1. Особенности клинического течения COVID-19 у больных с артериальной гипертензией

Для выявления особенностей клинического течения КВИ у лиц с АГ нами проанализирована клиническая картина болезни в зависимости от степени тяжести инфекционного процесса.

Согласно полученным данным (Таблица 3.1), преимущественно тяжелое течение инфекционного процесса отмечается среди больных в возрасте от 60 до 74 лет. При сопоставлении возрастных групп в зависимости от тяжести КВИ, были выявлены существенные различия ($p = 0,016$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

Таблица 3.1 - Разделение больных КВИ с различной степенью тяжести по возрастам

Возраст, лет	Группа				χ2	df	p
	1-я		2-я				
	п	%	п	%			
18-44	6	7,8	13	10,6	10,379	3	0,016
45-59	23	29,9	29	23,6			
60-74	48	62,3	67	54,5			
75-90	0	0,0	14	11,4			

В таблице 3.2 приведены наиболее значимые клинические проявления рассматриваемой выборки больных. Группы пациентов были сопоставимы по ИМТ, среднее значение которого составляло 28,1 [24,00; 34,10] для 1-й группы и 28,30 [23,70; 36,30] для 2-й группы. Статистически значимых различий между группами по этому показателю не наблюдалось ($p = 0,756$).

У большинства пациентов с КВИ отмечалось острое начало заболевания, лишь в нескольких случаях наблюдался продромальный период с явлениями общего неспецифического недомогания.

Таблица 3.2 – Клиническая характеристика больных КВИ по степени тяжести COVID-19

Показатель	Группа				p
	1-я		2-я		
	п	%	п	%	
Температура тела выше +38 °С	49	63,6	98	79,7	0,012*
Лихорадка более 5 дней	12	15,6	37	30,1	0,013*
Наличие одышки	25	32,5	77	62,6	<0,001*
Кашель	38	49,4	77	62,6	0,065
Тахикардия	37	48,7	55	45,5	0,898
Общая слабость	58	75,3	101	82,1	0,247
Головные боли	5	6,4	18	14,6	0,07
Примечание: * - статистически значимые различия показателей (p < 0,05)					

У пациентов с тяжёлой формой КВИ, лихорадка была доминирующим симптомом ($p = 0,012$), часто сохраняющимся более пяти дней ($p = 0,013$), как показано в Таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Распределение больных по длительности лихорадки

Длительность лихорадки	Группа				χ^2	df	p
	1-я		2-я				
	п	%	п	%			
1-5 дней	37	48,1	61	49,6	8,682	2	0,013
более 5 дней	12	15.6	37	30.1			

Статистически значимый результат ($p = 0,013$) свидетельствует о том, что длительная лихорадка обуславливает тяжелое течение инфекционного процесса. Лихорадка отсутствовала при тяжелом течении в 2,2 раза реже по сравнению со среднетяжелым течением и эти различия были статистически значимыми (ОШ = 0,446; 95% ДИ: 0,236-0,846).

По таблице 3.4 видно, что с нарастанием степени тяжести заболевания также возрастала частота возникновения одышки в сравниваемых группах.

Таблица 3.4 – Встречаемость одышки в исследуемых группах

Наличие одышки	Группа				χ^2	df	p
	1-я		2-я				
	п	%	п	%			
есть	25	32,5	77	62,6	17,207	1	< 0,001
нет	52	67,5	46	37,4			

В 77 случаях (62,6 %) на учащенное дыхание жаловались пациенты с тяжелым течением КВИ ($p < 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

Тяжелое течение КВИ ассоциировалось с более высокой частотой встречаемости одышки по сравнению со среднетяжелым (ОШ = 0,287; 95% ДИ: 0,158–0,524). Это указывает на то, что большинство пациентов с COVID-19 и гипертонией уже при поступлении в стационар страдают от дыхательной недостаточности. Прогрессирование болезни вызывает нарушения обмена веществ в капиллярах, что приводит к снижению сатурации кислорода из-за воспаления сосудов. В ответ на изменение газового состава крови активируются хеморецепторы, стимулируя дыхательный центр и вызывая тахипноэ [39, 47].

Для определения возможного влияния данных объективного осмотра на течение КВИ при первичном осмотре выполнен анализ средних значений показателей объективного осмотра больных. Результаты сравнения по группам приведены в таблице 3.5.

Таблица 3.5 – Показатели витальной функции у больных КВИ в зависимости от тяжести COVID-19

Показатели	Группа				p
	1-я		2-я		
	Me	IQR	Me	IQR	
САД, мм рт. ст.	155,00	130,00 – 175,00	158,00	120,00 – 175,00	0,802
ДАД, мм рт. ст.	80,00	70,00 – 90,00	85,00	75,00 – 95,00	0,043*
ЧСС, уд/мин	80,00	67,25 – 95,75	75,00	64,00 – 98,00	0,880
SpO ₂ , %	93,00	90,00 – 97,00	91,00	88,00 – 95,00	0,004*
Примечание: САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; SpO ₂ - сатурация					

При поступлении среднее значение ЧСС составило 80 уд. в мин. в 1-й группе пациентов и 75 уд. в мин. у больных из 2-й группы. В зависимости от частоты пульса в сравниваемых группах статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,880$).

Анализ средних значений систолического АД показал, что в обеих группах имеется повышенный средний уровень данного показателя, однако выявить статистически значимых различий не удалось ($p = 0,802$). Вместе с тем,

статистически значимо чаще у лиц с тяжелым течением КВИ регистрировались высокие цифры диастолического АД ($p = 0,043$) (Таблица 3.6).

Таблица 3.6 – Показатели ДАД у лиц с КВИ и АГ в зависимости от тяжести COVID-19

Группа	ДАД (мм рт.ст.)		U	df	p
	Me	IQR			
1-я	80,00	70,00 – 90,00	3937,5	–	0,043
2-я	85,00	75,00 – 95,00			

Примечания: ДАД – диастолическое артериальное давление

Из таблицы 3.7 видно, что степень тяжести COVID-19 значимо зависит от уровня насыщения кислородом крови ($p = 0,004$): чем ниже значения SpO_2 , тем достоверно тяжелее протекает инфекция ($p = 0,026$).

Таблица 3.7 – Уровень сатурации при поступлении у исследуемых в зависимости от степени тяжести COVID-19

Уровень SpO ₂ , %	Группа				χ ²	df	p
	1-я		2-я				
	п	%	п	%			
94 и выше	35	45,5	44	35,8	7,268	2	0,026
90–93	26	33,8	31	25,2			
до 90	16	20,7	48	39,0			
Примечания: SpO ₂ – сатурация							

Помимо АГ, в обеих группах больных имелись также другие сопутствующие заболевания, которые представлены в таблице 3.8.

Таблица 3.8 – Сопутствующие нозологии у лиц с КВИ и АГ в зависимости от тяжести COVID-19

Сопутствующая нозология	Группа				р
	1-я		2-я		
	п	%	п	%	
Ишемическая болезнь сердца	28	36,4	52	42,3	0,406
Нарушение ритма сердца	13	16,9	28	22,8	0,316
Легочная гипертензия	7	9,1	17	13,8	0,376
Хроническая сердечная недостаточность	31	40,3	43	35,0	0,450
Приобретенный порок сердца	19	24,6	24	19,5	0,387
Ожирение 1 степени	11	14,3	16	13,0	0,797
Ожирение 2 степени	13	16,9	12	9,8	0,187

Продолжение Таблицы 3.8

Ожирение 3 степени	6	7,8	24	19,5	0,024*
Сахарный диабет 2 типа	22	28,6	32	26,0	0,692
Заболевания печени	15	19,5	20	16,3	0,560
Хронические болезни легких	16	20,8	32	26,0	0,399
Хронические болезни почек	4	5,2	9	7,3	0,770
Онкологические заболевания	6	7,8	9	7,3	1,000
Индекс коморбидности Чарлсона, баллы, Ме	4 [3; 5]		3 [2; 5]		0,486

Чаще всего отмечались верифицированная ИБС – 80 случаев (40 % от общего количества пациентов), сахарный диабет 2 типа у 54 чел. (27 %), приобретенные пороки сердца (ППС) – 46 (23 %), нарушения ритма сердца (НРС) – 40 (20 %). По представленной ниже таблице видно, что в обеих группах пациенты страдали сахарным диабетом 2 типа одинаково часто ($p = 0,692$). Согласно шкале Чарлсона индекс коморбидности в 1-й группе составил 4 балла, во 2-й группе – 3 балла ($p = 0,486$).

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) выступает одним из отягощающих факторов при коронавирусной инфекции [132]. Наш анализ показал, что в группе лиц с тяжелым течением КВИ данная патология выявлялась реже во сравнении с пациентами со средней тяжестью заболевания, однако данные различия не были статистически значимыми ($p = 0,450$).

Данный феномен обусловлен спецификой маршрутизации больных в республике, большинство тяжелобольных с КВИ экстренно доставлялись из отдаленных районов, где отсутствуют профильные стационары третьего уровня. Из-за недоступности кардиологической помощи на местах эти пациенты ранее не были обследованы, что не позволило своевременно выявить ХСН.

При тяжелых формах было значимо больше пациентов с ожирением 3-й степени ($p = 0,024$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона) (Рисунок 3.1).

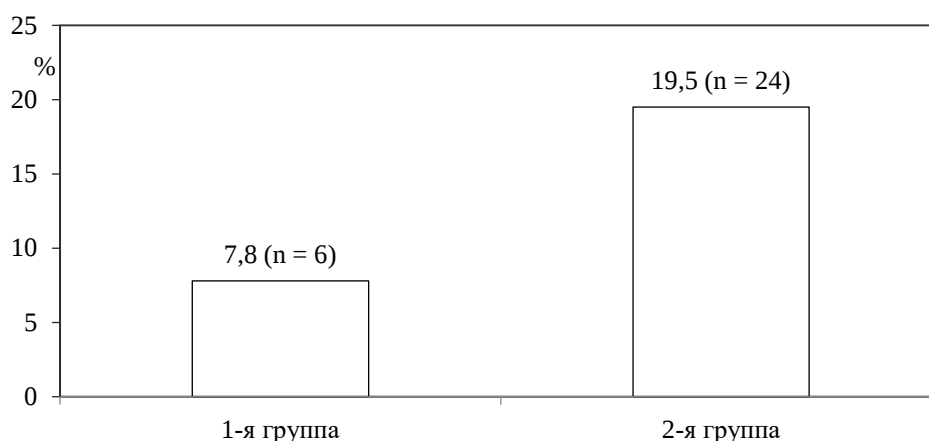


Рисунок 3.1 - Доля лиц с КВИ, имеющих ожирение 3-й степени

3.2. Характеристика лабораторно-инструментальных данных у больных с коронавирусной инфекцией и артериальной гипертензией

В ходе исследования мы проанализировали лабораторные и инструментальные показатели у пациентов с КВИ и АГ в зависимости от степени тяжести инфекционного процесса на момент поступления в стационар. Согласно данным медицинской литературы [24, 70, 75], наиболее значимыми и информативными лабораторными критериями при COVID-19 являются общий анализ крови, коагулограмма и ряд биохимических показателей.

Сравнение показателей лабораторных анализов исследуемых пациентов по степеням тяжести КВИ представлено в таблице 3.9.

Таблица 3.9 – Лабораторные показатели у лиц с КВИ и АГ в зависимости от тяжести COVID-19

Показатель, ед. изм.	Группа				p
	1-я		2-я		
	Me	IQR	Me	IQR	
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,30	2,80 – 7,40	5,45	3,10 – 7,82	0,320
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,36	0,98 – 1,83	1,31	0,91 – 1,87	0,775
Гемоглобин, г/л	137,00	120,60 – 147,00	138,00	121,50 – 149,00	0,475
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	227,00	172,00 – 314,00	264,00	187,00 – 377,50	0,208
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,72	4,32 – 5,17	4,71	4,31 – 5,21	0,723
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	4,00	3,00 – 10,00	5,00	2,50 – 9,00	0,945
СОЭ, мм/ч	25,00	16,50 – 36,00	26,00	17,00 – 36,00	0,877
ЛДГ, Ед/л	210,50	162,00; 233,00	214,00	163,00; 265,35	0,149
СРБ, мг/л	39,20	16,50 – 85,80	38,60	12,65 – 101,80	0,888

Продолжение Таблицы 3.9

АЛТ, Ед/л	27,80	16,00 – 49,20	27,50	20,00 – 44,20	0,517
АСТ, Ед/л	26,40	22,70 – 39,20	33,30	24,65 – 46,55	0,017*
Глюкоза, ммоль/л	6,74	5,20 – 9,70	6,20	5,10 – 8,65	0,251
Креатинин, мкмоль/л	82,60	68,80 – 99,20	79,00	66,90 – 94,00	0,529
Мочевина, ммоль/л	5,60	4,20 – 7,90	5,80	4,60 – 8,10	0,547
ИЛ-6, пг/мл	38,00	18,50 – 109,00	27,60	9,15 – 67,15	0,032*
Ферритин, мкг/л	429,00	209,00 – 826,60	423,70	249,10 – 791,75	0,689
КФК–МВ, ед/л	20,10	14,10 – 24,70	18,10	13,90 – 23,60	0,413
Уровень BNP, пг/мл	228,00	165,00 – 330,00	255,00	190,00 – 490,00	0,094
МНО	1,11	1,02 – 1,31	1,06	0,98 – 1,15	0,007*
ПТИ, %	89,00	78,00 – 99,00	95,00	82,35 – 102,10	0,032*
АЧТВ, сек	14,00	12,70 – 16,20	13,80	12,50 – 15,10	0,239
Д-димер, мкг/л	214,00	155,00 – 332,00	220,00	144,00 – 361,50	0,539

Общий анализ крови был аналогичным по всем показателям в обеих группах и статистически не отличался. У всех пациентов отмечено повышение уровня палочкоядерных нейтрофилов и СОЭ. Снижение уровня лимфоцитов считается одним из важных прогностических маркеров тяжести КВИ [29]. Однако в нашем исследовании этот показатель находился в пределах нормы в обеих группах ($p = 0,775$).

При анализе значений АСТ по U–критерию Манна–Уитни выявлены достоверные различия ($p = 0,017$): при тяжелом течении этот показатель был выше, чем у больных со среднетяжелой формой КВИ (Таблица 3.10).

Таблица 3.10 – Значения АСТ у лиц с КВИ и АГ в зависимости от степени течения COVID-19

Группа	АСТ		U	df	p
	Me	IQR			
1-я	26,40	22,70 – 39,20	3789	–	0,017
2-я	33,30	24,65 – 46,55			

Повышенный уровень АСТ у пациентов с тяжелым течением COVID-19 и наличием патологии сердечно-сосудистой системы при относительно «нормальном» уровне АЛТ можно объяснить системным повреждением не только печени, но и мышечных и сердечных тканей. Это свидетельствует о тяжелом

воспалительном процессе и подчеркивает важность оценки многих маркеров для определения степени осложнений у данной категории лиц [24].

При анализе уровня ИЛ-6 в зависимости от тяжести COVID-19 на момент поступления были обнаружены значительные различия ($p = 0,032$), данные представлены в таблице 3.11.

Таблица 3.11 – Уровень ИЛ-6 у лиц с КВИ и АГ в зависимости от тяжести течения COVID-19

Группа	ИЛ-6		U	df	p
	Me	IQR			
1-я	38,00	18,50 – 109,00	3879	–	0,032
2-я	27,60	9,15 – 67,15			

Одним из значимых показателей, определяющих развитие осложнений и прогноз при COVID-19 являются показатели системы гемостаза [75]. Развитие дыхательной недостаточности у пациентов с тяжелым COVID-19, как было показано, коррелирует с возникновением значительных дисфункций в системе гемостаза. Эти дисфункции объективно отражаются в лабораторных показателях, таких как повышенный уровень D-димера, фибриногена и протромбинового времени [65, 75, 109]. При анализе средних значений коагулограммы как косвенных индикаторов активности тромбообразования и тромботических осложнений в 2-х группах сравнения, статистически значимых отличий не выявлено. Однако, при тяжелом течении отмечался более высокий уровень ПТИ, уровень МНО был в пределах референсного диапазона.

Сравнение средних значений МНО показало, что они статистически значимо зависят от тяжести КВИ ($p = 0,007$) (Таблица 3.12).

Таблица 3.12 – Изменения МНО в зависимости от тяжести COVID-19

Группа	МНО		U	df	p
	Me	IQR			
1-я	1,11	1,02 – 1,31	3653,5	–	0,007
2-я	1,06	0,98 – 1,15			

Статистически значимые различия также были обнаружены при сравнении средних показателей ПТИ у пациентов с тяжелым течением КВИ по U-критерию Манна-Уитни ($p = 0,032$) (Таблица 3.13).

Таблица 3.13 – Изменения уровня ПТИ у лиц с КВИ и АГ в зависимости от тяжести COVID-19

Группа	ПТИ		U	df	p
	Me	IQR			
1-я	89,00	78,00 – 99,00	3882	–	0,032
2-я	95,00	82,35 – 102,10			

Сравнительный анализ данных ЭКГ, представленных в таблице 3.14, показал отсутствие статистически значимых различий в частоте возникновения аритмий и нарушениях реполяризации между группами пациентов с разными формами течения КВИ ($p = 0,316$). При анализе параметров Эхо-КГ выявлено, что в обеих группах одинаково часто встречаются признаки гипертрофии миокарда левого желудочка ($p = 0,087$) и низкая фракция выброса (ФВ) ($p = 0,087$).

Таблица 3.14 – Показатели инструментальных данных у лиц с КВИ и АГ в зависимости от тяжести COVID-19

Показатели	Группа				р
	1-я		2-я		
	п	%	п	%	
НРС по ЭКГ	13	16,9	28	22,8	0,316
Низкая ФВ < 40%	8	10,4	24	19,5	0,087
ГЛЖ	43	28,7	9	18	0,136
Поражение легких по КТ					
КТ-1	15	19,7	27	22,3	0,252
КТ-2	17	22,4	40	33,1	
КТ-3	25	32,4	35	28,4	
КТ-4	20	26,3	21	17,4	
Примечания: НРС – нарушение ритма сердца; ЭКГ – электрокардиография; ФВ – фракция выброса; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; КТ – компьютерная томография					

Достоверной связи между тяжестью инфекционного процесса и описанными значениями КТ-картины не было выявлено ($p = 0,252$).

Летальный исход наступил в 32,5 % ($n = 40$) случаев у лиц с тяжелым течением COVID-19 и в 13% ($n = 10$) у пациентов со среднетяжелым течением.

Летальность от КВИ у лиц с АГ была выше статистически значимо при тяжелом течении болезни ($p = 0,002$) (Таблица 3.15).

Таблица 3.15 – Анализ исхода КВИ у лиц АГ в зависимости от тяжести инфекционного процесса

Исход	Группа				χ^2	df	p
	1-я		2-я				
	п	%	п	%			
выписаны умерли	67	87,0	83	67,5	9,636	1	0,002
	10	13,0	40	32,5			

При средней степени тяжести такие осложнения как ОРДС, ДВС-синдром, септические состояния развивались у 18 % пациентов. В таблице 3.16 указаны основные причины смерти, которые были не взаимоисключающими. Среди больных со среднетяжелым течением в 80 % случаев летальный исход наступил по причине ОРДС и прогрессирования сердечно-легочной недостаточности, от отека головного мозга умерло 70 % пациентов, вследствие полиорганной недостаточности – 30 %. При тяжелом течении КВИ умерли от ОРДС 85% больных, по причине сердечно–легочной и полиорганной недостаточности летальный исход наступил соответственно у 70 % и 52,5 %. В 32,5 % больных из 2-й группы умерли от отека головного мозга.

Таблица 3.16 – Причины летального исхода у больных с КВИ в зависимости от тяжести COVID–19

Причина смерти	Группа			
	1-я (n = 10)		2-я (n = 40)	
	п	%	п	%
Сердечно–легочная недостаточность	8	80	28	70
ОРДС	8	80	34	85
Полиорганная недостаточность	3	30	21	52,5
Отек головного мозга	7	70	13	32,5
Примечания: ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром				

Клинический пример №1 [41].

Пациентка У., 77 лет, пенсионерка, проживающая в Момском улусе Якутии. Ранее COVID–19 не болела, вакцинацию не получала. В течение нескольких лет страдает сахарным диабетом 2 типа (на инсулинотерапии), гипертонической болезнью III стадии, АГ с достигнутым уровнем целевого АД = 120/80 мм.рт.ст. В 2019 г. перенесла инфаркт миокарда. Из гипотензивных препаратов нерегулярно принимала лизиноприл 5 мг 1 раз в сутки, бисопролол 2,5 мг 1 раз в сутки, аспирин 125мг 1 раз в день.

Первые жалобы в виде общей слабости, появление одышки при обычной физической нагрузке появились 13 мая 2021 г. За медицинской помощью не обращалась, лекарства не принимала.

18 мая она обратилась к участковому терапевту по причине усиления одышки, нарастания общей слабости и появления болей в области сердца. Женщину госпитализировали в районную ЦРБ с подозрением на КВИ, осложненную внебольничной пневмонией, взяли мазок для ПЦР–теста.

19 мая был получен положительный результат на ПЦР COVID–19. Также компьютерная томография органов грудной клетки выявила у пациентки двустороннюю нижнедолевую бронхопневмонию. Пациентке была назначена комплексная медикаментозная терапия антибактериальными, упреждающими противовоспалительными, противовирусными, антикоагулянтными и гипогликемическими препаратами.

21 мая в связи с ухудшением состояния больной после телемедицинской консультации с врачами пациентка была направлена санавиацией на дальнейшее стационарное лечение в Якутскую республиканскую клиническую больницу.

При поступлении в стационар ЯРКБ состояние пациентки оценивалось как тяжелое. Температура тела +36,5 °С. Отмечалась выраженная одышка, частота дыхательных движений 24–26 циклов в минуту. Сатурация без кислородной поддержки – 80 %, с подачей увлажненного кислорода – 95–96 %. Дыхание в легких было жестким, ослаблено с обеих сторон в нижних отделах, отмечались единичные

сухие хрипы по всем легочным полям. Артериальное давление 180/90 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 81 уд. в мин.

Ввиду тяжести состояния, пациентку сразу перевели в ОРИТ, где ей проводили кислородотерапию через биназальные канюли (15 л/мин). Также проводилась профилактика тромбоэмболических осложнений, коррекция кислотно-основного состояния и водно-электролитного баланса, назначены антибиотикотерапия, гормональная упреждающая терапия, а также проведена коррекция схем лечения гипогликемическими и гипотензивными препаратами.

Результаты анализов, взятых при поступлении: ПЦР на COVID-19 – положительный, в гемограмме отмечалась анемия (гемоглобин 83,1 г/л), выраженный лейкоцитоз ($23,5 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитоз ($599,0 \times 10^9/\text{л}$), ускоренное СОЭ (53,0 мм/ч). Наблюдалось повышение активности АЛТ до 75,9 ед/л; АСТ – до 81,4 ед/л, глюкозы – до 15,3 ммоль/л, лактатдегидрогеназы – до 399,1 ед/л, СРБ – до 110,6 мг/л. Концентрация тропонина I была значительно повышена и составила 1,340 нг/мл. Остальные кардиоферменты (КФК-МВ, КФК-общая, ЛДГ, ЩФ) были в пределах нормы.

КТ-исследование выявило у пациентки признаки двусторонней полисегментарной интерстициальной пневмонии, соответствующей объему поражения КТ-4. Базальные отделы нижних долей с обеих сторон в состоянии компрессионного ателектаза. КТ-признаки внутригрудной лимфаденопатии (Рисунок 3.2).

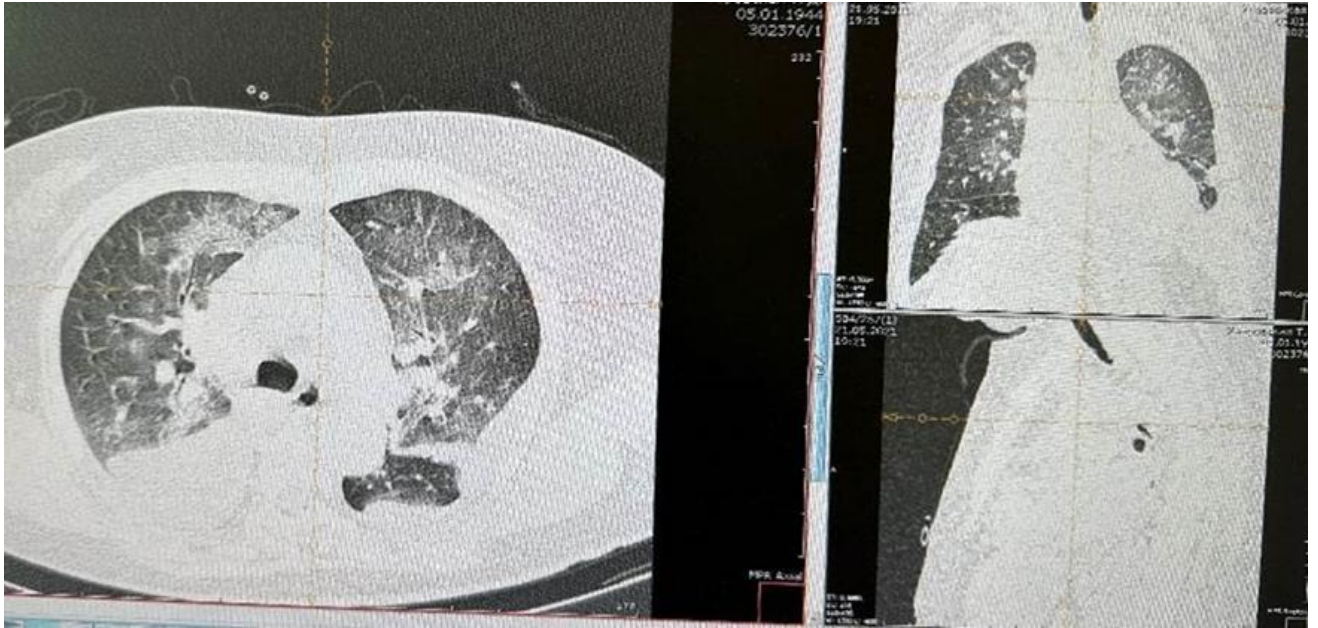


Рисунок 3.2 – Двусторонняя полисегментарная интерстициальная пневмония, 8-е сутки от начала появления первых симптомов КВИ

На ЭКГ от 21 мая зарегистрирован синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 64 ударов в 1 минуту. В отведениях II, III, AVF, V5–V6 (нижняя, боковая стенка) отмечается снижение сегмента ST с положительным зубцом Т (Рисунок 3.3).

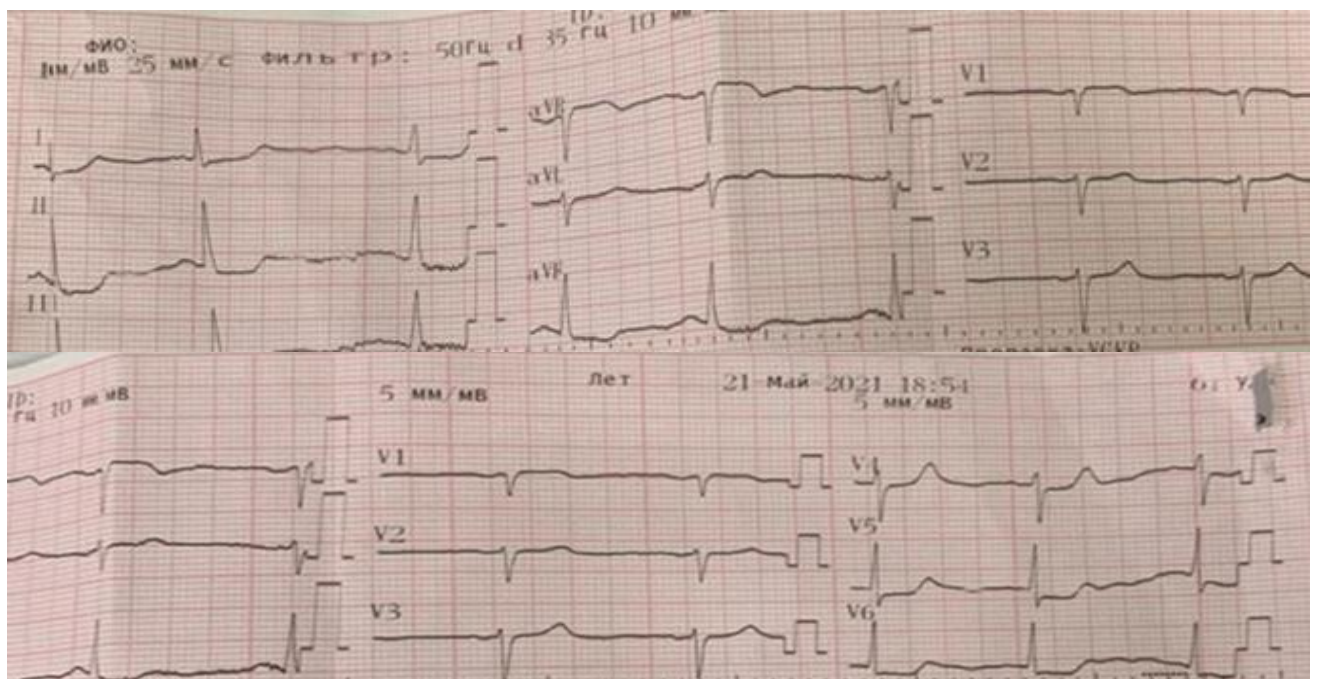


Рисунок 3.3 – ЭКГ пациентки У. при поступлении от 21.05.2021г.

По данным эхокардиографии, проведенной 22 мая, у больной обнаружены зоны нарушения локальной сократимости левого желудочка в виде базальных передне–перегородочных, средних заднеперегородочных и базальных задне–перегородочных гипокинезов с ФВ – 34 %. Выявлены атеросклеротические уплотнения стенок и створок митрального и аортального клапанов с развитием недостаточности первого 1-2 степени. Диагностированы регургитации на трикуспидальном клапане до 2 степени и легочного ствола 1 степени, а также легочная гипертензия 1-й степени, атриомегалия.

По результатам обследования, выставлен клинический диагноз:

Основное заболевание: COVID–19, вирус идентифицирован 19 мая 2021 г. методом ПЦР.

Осложнения: Внебольничная вирусная двусторонняя полисегментарная пневмония тяжелой степени тяжести, КТ–4. Дыхательная недостаточность 2 степени, легочная гипертензия 1 степени, двусторонний гидроторакс.

Сопутствующие заболевания: ИБС. Постинфарктный кардиосклероз (2019 г.). Гипертоническая болезнь III стадии. Артериальная гипертензия 2 степени. Гипертрофия левого желудочка. Риск ССО 4. Вторичная атриомегалия. Относительная недостаточность трикуспидального и митрального клапанов 1–2 ст. Хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса (34 %) 2А ст. ФК IV NYHA. Сахарный диабет 2 типа, на инсулине. Диабетическая микро– и макроангиопатия. Анемия средней степени. Хронический холецистит, вне обострения.

22 мая с подозрением на острый коронарный синдром (ОКС) была осмотрена кардиологом, где ОКС не подтвердился. После проведения ТМК с Региональным сосудистым центром пациентке назначили антиангинальную, антиагрегантную, диуретическую и антиаритмическую терапию, рекомендовали усилить контроль за результатами клинических анализов и данных ЭКГ.

24 мая у больной усилились признаки дыхательной недостаточности и участились приступы ангинозных болей. Биохимический анализ крови выявил повышение АЛТ до 85 ед/л, АСТ – до 100,5 ед/л, КФК – до 262,7 ед/л; тропонина I – до 1,650 нг/мл, ЛДГ – до 528.0 ед/л.

На фоне интенсивной противовирусной и антибактериальной терапии снизился уровень С-реактивного белка до 62,7 мг/л. ОАК показал снижение уровня лейкоцитов до нормальных показателей. У пациентки оставались низкими уровень гемоглобина (85,80 г/л) и эритроцитов ($3,5 \times 10^{12}/л$), наблюдался тромбоцитоз ($616,0 \times 10^9/л$). По ЭКГ зафиксирована отрицательная динамика в виде появления ишемических изменений (Рисунок 3.4).

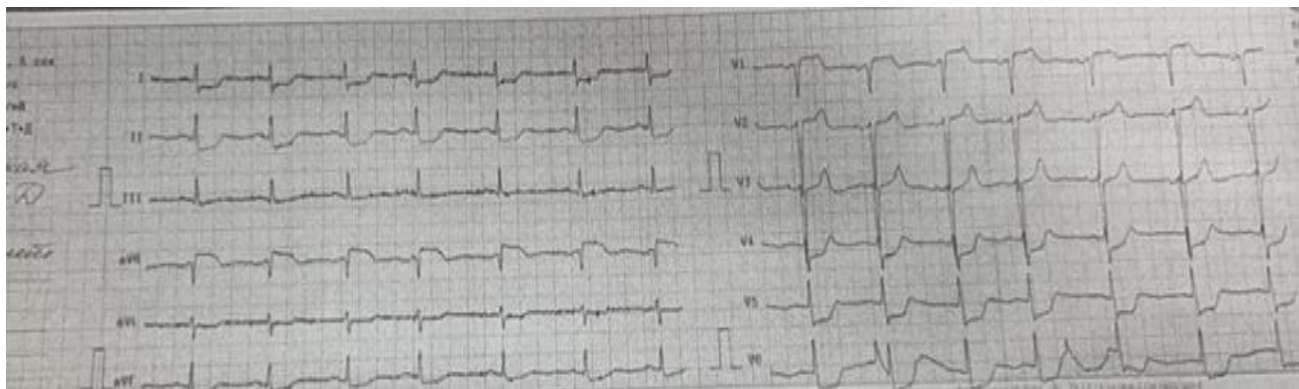


Рисунок 3.4 – ЭКГ пациентки У. от 21.05.21г.

Также был выявлен повышенный уровень BNP – 1520 пг/мл, что свидетельствовало о наличии у больной хронической сердечной недостаточности.

23 мая пациентку направили в Региональный сосудистый центр с диагнозом: острый инфаркт миокарда с формированием зубца Q передне-перегородочной стенки, предположительно от 21.05.21 г., где ей провели селективную коронароангиографию (СКАГ), по результатам которой выявили атеросклероз коронарных артерий, стенозы ствола ЛКА 70 %, ПНА 80 %, ПА 90 %, ДА 50 %, ОА 50 %, ВТК 70 %, ПКА 80–70–80 %, ЗНА 70 %.

Ввиду сложного многососудистого поражения коронарных артерий, стабильной гемодинамики, высокого балла по шкале Syntax score (53 балла), решено от чрескожного вмешательства воздержаться. 06 июня 2021 г. пациентка

выписалась в удовлетворительном состоянии, с нормальными показателями лабораторных данных, также по компьютерной томографии органов грудной клетки отмечено снижение объема поражения до КТ-2.

Спустя почти год, в апреле 2022 г. пациентка У. с клинической картиной повторного инфаркта миокарда, острой левожелудочковой недостаточностью из центральной районной больницы переведена в Региональный сосудистый центр Республиканской больницы №2.

20 апреля 2022 г. ей провели диагностическую коронароангиографию по данным которой у женщины диагностировано многососудистое атеросклеротическое поражение коронарного русла: стеноз ствола левой коронарной артерии 70 %, стеноз передней нисходящей артерии в устье 70 %, в проксимальной трети 50 %, в средней трети 80 %; стеноз диагональной ветви 50 %; медианной артерии 90 %; стеноз огибающей артерии в устье 50 %; в дистальной трети 60 %; субокклюзия в средней трети ветви тупого края II; правой коронарной артерии в проксимальной трети 90 %, средней трети до 80 %; в дистальной до 90 %; стеноз ЗНА 70 %. Эндоваскулярное лечение не проводилось. С учетом отрицательных кардиомаркеров пациентке в амбулаторных условиях продолжена консервативная терапия. 1 августа 2022 г., несмотря на дальнейшее полное соблюдение всех рекомендаций, у пациентки случилась острая декомпенсация сердечной недостаточности: прогрессирование одышки, выраженная слабость. Со слов больной, это было связано с повышенной физической нагрузкой. В тот же день женщину госпитализировали в терапевтическое отделение районной больницы. При обследовании: качественный тропониновый тест положительный, изменения на ЭКГ прежние (депрессия сегмента ST по передне-боковой, нижней стенке левого желудочка, элевация сегмента ST в aVR). Кроме этого, диагностирована анемия средней степени тяжести, для коррекции которой проводилась гемотрансфузия. По согласованию через ТМК переведена на дальнейшее лечение в Региональном кардиососудистом центре.

По стабилизации состояния пациентка переведена в общую палату. Проведена селективная коронароангиография со стентированием коронарных артерий (транслюминальная баллонная ангиопластика со стентированием правой коронарной артерии стентами Resolute Integrity 3.0*30 мм (дистально р=16 атм.), 3.0*26 мм (с/3 р=16 атм.) и 3.0*30 мм (п/3 р=18 атм.).

С улучшением состояния выписана на дальнейшее лечение и наблюдение по месту жительства, рекомендованы консервативное ведение, соблюдение двойной антиагрегантной терапии, контрольная СКАГ через 12 мес.

Представленный пример демонстрирует, что COVID-19 у больных с АГ и другими сопутствующими заболеваниями, может вызвать развитие сочетанных осложнений, вызванных инфекцией, в данном случае – внебольничная двусторонняя пневмония и острое поражение миокарда. Ситуацию осложняло то, что в районной больнице из-за отсутствия соответствующих возможностей вовремя не были выполнены ЭКГ, тропониновый тест и Эхо-КГ и вследствие этого не была проведена своевременно антиангинальная и антиагрегантная терапия инфаркта миокарда.

Об остром некрозе миокарда у пациентки помимо данных ЭКГ и эхокардиографии свидетельствовало повышение уровня тропонина, кардиоферментов (лактатдегидрогеназы, печеночных трансаминаз, креатинфосфокиназы). Учитывая наличие у больной ХСН и ИБС, а также гипертонической болезни 3 ст., целесообразным было назначение препаратов с антиангинальным, антиаритмическим, антиагрегантным и антигипертензивным эффектами.

Таким образом, тяжелое течение КВИ может привести к патологии сердца даже после выздоровления больного как в представленном случае, двум инфарктам миокарда, последовавшим через 11 месяцев после выписки с промежутком в 3,5 месяца.

ГЛАВА 4. АНАЛИЗ РАЗВИТИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА У БОЛЬНЫХ С COVID-19 И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

4.1. Особенности клинико-лабораторной картины у пациентов с COVID-19 в зависимости от степени артериальной гипертензии

С целью выявления влияния степени АГ на течение КВИ, больных в каждой группе распределили на две подгруппы:

подгруппа А – пациенты с контролируемой АГ (всего 63 чел., в т.ч. 23 – в 1-й группе (1А), 40 чел. – во 2-й (2А);

подгруппа Б – пациенты с неконтролируемой АГ (всего 137 чел., в т.ч. 54 в – 1-й группе (1Б) и 83 – во 2-й (2Б).

По всем подгруппам количество пациентов была пропорционально по возрастным показателям ($p = 0,489$) и по полу ($p = 0,800$). Медиана ИМТ составляла в 1А = $29 \pm 3,8$, 1Б = $27,2 \pm 5,6$, 2А = $27,40 \pm 8,9$, 2Б = $28,6 \pm 8,4$, что соответствовало наличию избыточной массы тела у пациентов каждой подгруппы. У больных с неконтролируемой АГ и тяжелым течением КВИ по сравнению с группой среднетяжелого течения, значительно чаще встречались случаи летальных исходов ($p < 0,001^*$, $p_{1А-2Б} = 0,002$, $p_{1Б-2Б} = 0,044$) (Рисунок 4.1).

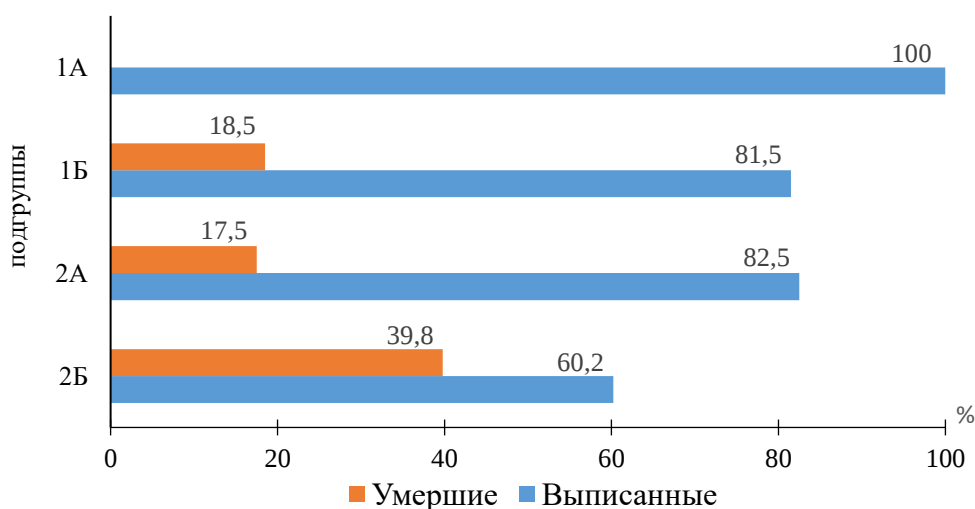


Рисунок 4.1 – Соотношение исходов КВИ по подгруппам

Анализ данных (Таблица 4.1) выявил, что по мере усугубления COVID-19 и АГ наблюдается существенный рост частоты некоторых клинических признаков. Так, у пациентов с неконтролируемым течением АГ одышка встречалась статистически значимо чаще. Это подтверждается низкими значениями р-уровней ($p < 0,001$), а также значимыми различиями между группами: $p_{1A-2A} = 0,009$, $p_{1A-2B} = 0,015$, $p_{1B-2A} = 0,010$, $p_{1B-2B} = 0,015$), что указывает на высокую достоверность этих наблюдений.

Таблица 4.1 – Клинические показатели при КВИ в зависимости от степени АГ

Показатель	Группа								p
	1-я				2-я				
	подгруппа				подгруппа				
	1А		1Б		2А		2Б		
	п	%	п	%	п	%	п	%	
Тахикардия	12	52,2	25	47,2	18	46,2	37	45,1	0,941
Низкая сатурация	11	47,8	31	51,1	27	67,5	52	62,7	0,196
Одышка	6	26,1	19	35,2	27	67,5	50	60,2	< 0,001*
Кашель	5	21,7	33	61,1	23	57,5	54	65,1	0,003*
Лихорадка	15	65,2	34	63,0	32	80,0	66	79	0,098
Лихорадка > 5 дн.	3	13,0	9	16,7	13	32,5	24	28,9	0,167
Общая слабость	14	60,9	44	81,5	33	82,5	68	81,9	0,136

Наблюдалась прямая зависимость между частотой предъявляемых жалоб и тяжестью патологического процесса: при усугублении состояния этот показатель увеличивался как минимум вдвое. Кашель являлся общей симптоматикой для всех исследуемых групп. Однако у пациентов со средней степенью тяжести течения заболевания на фоне нормального артериального давления данный симптом фиксировался значительно реже (в 2-3 раза) по сравнению с группой лиц, имеющих тяжелую форму КВИ и АГ ($p = 0,003^*$, $p_{1A-1B} = 0,008$, $p_{1A-2A} = 0,024$, $p_{1A-2B} = 0,001$).

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) диагностировалась у пациентов с тяжелым течением КВИ с не достигшим целевых значений АД достоверно чаще ($p = 0,005$), чем у больных с контролируемой АГ ($p_{1A-2B} = 0,021$, $p_{2A-2B} = 0,046$) (Таблица 4.2). Такие гипертрофические изменения миокарда возникают вследствие длительной нагрузки повышенным давлением [67], что свидетельствует о значительной продолжительности течения АГ у исследуемых лиц.

Таблица 4.2 – Сопутствующие заболевания у лиц с COVID-19 по степени АГ

Сопутствующая нозология	Группа								Р
	1-я				2-я				
	подгруппа				подгруппа				
	1А		1Б		2А		2Б		
	п	%	п	%	п	%	п	%	
Ишемическая болезнь сердца	9	39,1	19	35,2	15	37,5	37	44,6	0,715
Нарушение ритма сердца	2	8,7	11	20,4	4	10,0	24	28,9	0,041
Легочная гипертензия	1	4,3	6	11,1	6	15,0	11	13,3	0,619
Хроническая сердечная недостаточность	10	43,5	21	38,9	17	42,5	26	31,3	0,539
Приобретенный порок сердца	8	34,8	11	20,4	9	22,5	15	18,1	0,384
Ожирение 1 степени	4	17,4	7	13,0	3	7,5	13	15,7	0,598
Ожирение 2 степени	5	21,7	8	14,8	7	17,5	5	6,0	0,104
Ожирение 3 степени	2	8,7	4	7,4	5	12,5	19	22,9	0,060
Сахарный диабет 2 типа	8	34,8	14	25,9	9	22,5	23	27,7	0,760
Заболевания печени	3	13,0	12	22,2	7	17,5	13	15,7	0,719
Хронические болезни легких	4	17,4	12	22,2	9	22,5	23	27,7	0,724
Хронические болезни почек	2	8,7	2	3,7	5	12,5	4	4,8	0,304
Онкологические заболевания	1	4,3	5	9,3	3	7,5	6	7,2	0,901
Индекс коморбидности Чарлсона, баллы, Ме	3 [3; 5]		4 [3; 5]		4 [2; 5]		3 [2; 5]		0,719

На фоне АГ и вследствие ГЛЖ закономерно развитие других сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ИБС, НРС, ХСН и других. В проведенном нами исследовании статистически значимо на тяжесть инфекционного процесса имело влияние нарушение ритма сердца, которое встречалось чаще у больных с неконтролируемым течением АГ ($p = 0,041$).

Результаты сравнения анализов крови больных представлены в таблице 4.3, где в зависимости от значений АГ и тяжести COVID-19 достоверные различия ($p < 0,05$) наблюдаются в уровнях лейкоцитов, ИЛ-6, МНО, КФК-МВ и BNP.

В сравнении с другими подгруппами, у пациентов со среднетяжелой формой COVID-19 и контролируемой АГ отмечается повышение уровня лейкоцитов ($p = 0,0291$, $p_{1Б-1А} = 0,030$), ИЛ-6 ($p = 0,041$, $p_{2Б-1А} = 0,030$) и МНО ($p = 0,022^*$, $p_{2А-1А} = 0,037$). Вместе с тем, обращает на себя внимание достоверное значимое повышение уровня маркера повреждения миокарда КФК-МВ ($p = 0,004$, $p_{2А-1Б} = 0,011$, $p_{2Б-2А} = 0,011$) в группе лиц с тяжелым течением КВИ и неконтролируемой АГ.

Таблица 4.3 – Показатели исследований крови у пациентов с COVID-19 по степеням тяжести АГ

Показатели, ед. изм.	Группа								p
	1-я				2-я				
	подгруппа				подгруппа				
	1 А		1 Б		2 А		2 Б		
	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR	
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	7,02	4,19 – 8,05	4,33	2,60 – 6,57	5,88	3,07 – 7,72	5,24	3,10 – 7,95	< 0,05*
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,25	1,08 – 1,64	1,46	0,98 – 1,90	1,31	1,14 – 1,86	1,31	0,90 – 1,87	0,787
Гемоглобин, г/л	126,00	115,00 – 143,00	137,50	122,25 147,75	137,50	119,28 – 149,12	140,00	122,75 – 148,50	0,314
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	294,00	192,00 – 337,00	212,00	159,75 – 182,00	291,00	192,75 – 394,75	254,00	187,00 – 342,00	0,116
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,60	4,10 – 5,07	4,75	4,32 – 5,32	4,70	4,30 – 5,15	4,75	4,31 – 5,31	0,749
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	3,01	2,02 – 4,51	6,50	3,01 – 10,20	3,52	2,00 – 10,04	6,10	3,10 – 9,11	0,160
СОЭ, мм/ч	24,00	16,50 – 36,50	22,00	14, 25 – 38,75	20,50	14,75 – 34,00	27,00	19,00; 34,50	0,629
ЛДГ, Ед/л	214,00	161,00 – 222,50	199,25	162,25 – 234,00	215,20	183,00 – 322,00	214,00	158,50 – 254,85	0,281
СРБ, мг/л	68,70	6,25 – 100,00	35,50	21,32 – 83,00	43,90	20,50 – 104,62	37,00	9,55 – 93,70	0,805
АЛТ, Ед/л	29,80	21,35 – 57,55	27,60	15,62 – 39,85	24,65	18,35 – 36,40	31,00	22,25 – 49,25	0,263
АСТ, Ед/л	27,90	22,10 – 36,30	26,00	22,77 – 40,62	34,80	22,95 – 49,40	33,10	25,70 – 45,05	0,127
Глюкоза, ммоль/л	8,90	5,58 – 12,11	6,59	5,08 – 9,20	6,88	5,48 – 8,90	5,80	5,00 – 8,52	0,066
Креатинин, мкмоль/л	100,00	73,60 – 128,50	76,00	64,93 – 89,75	81,00	67,62 – 95,00	78,00	66,25 – 92,50	0,095
Мочевина, ммоль/л	5,80	4,40 – 14,60	5,60	4,12 – 6,88	6,10	4,70 – 8,22	5,60	4,55 – 7,80	0,479
ИЛ-6, пг/мл	68,50	35,95 – 155,00	32,75	15,45 – 87,90	33,60	18,15 – 66,25	19,60	6,85 – 75,60	< 0,05*
Ферритин, мкг/л	429,00	219,10 – 987,00	426,30	199,25 – 732,58	430,95	297,68 – 952,65	423,70	231,00 – 775,30	0,697
КФК–МВ, ед/л	17,00	12,55 – 23,65	21,80	14,90 – 25,62	15,75	11,25 – 18,48	21,00	14,65 – 24,55	< 0,05*
Уровень BNP, пг/мл	213,00	145,00 – 278,00	246,50	173,50 – 331,50	244,50	176,00 – 305,00	267,00	196,00 – 705,50	0,046*
МНО	1,12	1,04 – 1,82	1,10	1,01 – 1,24	1,03	0,97 – 1,13	1,06	1,00 – 1,17	0,05*
ПТИ, %	89,70	71,40 – 98,00	89,00	79,08 – 99,00	95,00	80,67 – 103,00	94,00	83,85 – 102,00	0,146
АЧТВ, сек	14,50	12,35 – 19,35	13,95	12,75 – 16,00	13,85	12,67 – 14,80	13,80	12,45 – 15,10	0,687
Д–димер, мкг/л	256,00	199,00 – 374,00	196,00	144,00 – 308,20	227,50	155,00 – 463,25	205,00	142,50 – 299,65	0,267

По результатам нескольких крупных исследований доказано, что уровень мозгового натрийуритического пептида (BNP), являющегося индикатором сердечной недостаточности, коррелирует с увеличением степени АГ [7, 33, 70, 75, 110]. В нашем исследовании показатели BNP были достоверно чаще выше в группе пациентов с неконтролируемой АГ и тяжелым течением COVID-19 ($p < 0,046$).

На рисунке 4.2 показан результат бутстрапирования, который проводился с целью проверки гипотез о наличии статистически значимых различий между указанными группами. Это позволило определить в качестве ключевых предикторов следующие показатели: SpO₂, ИЛ-6, МНО, КФК-МВ, абсолютное количество лейкоцитов и BNP.

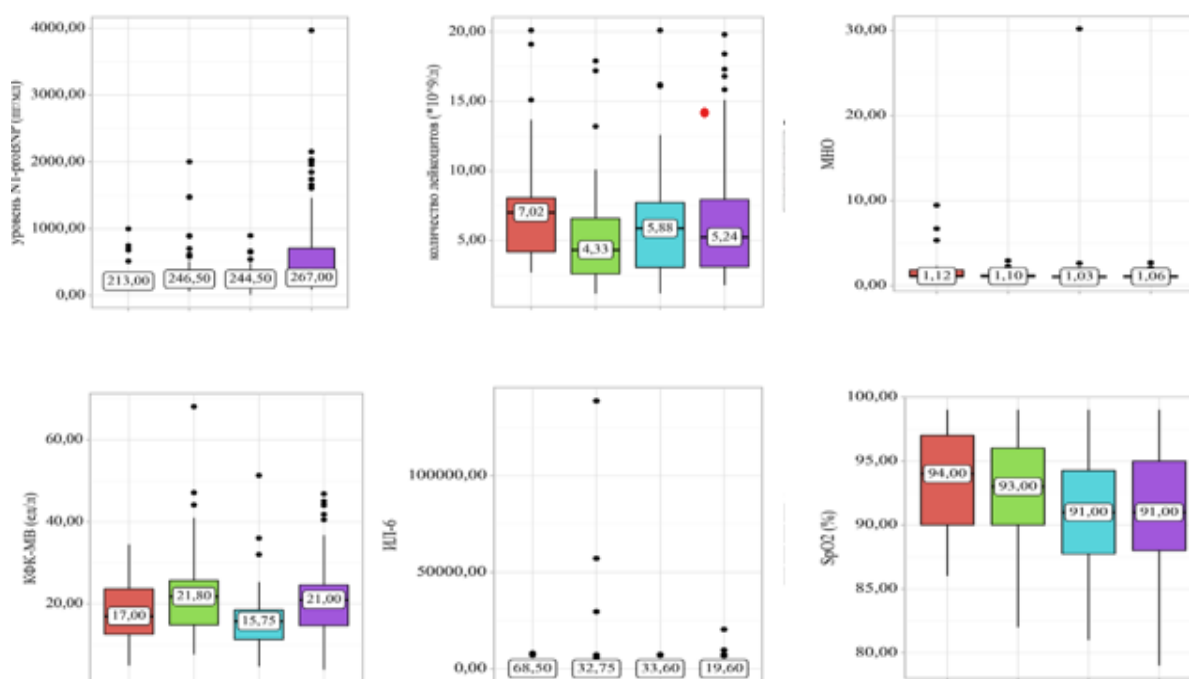


Рисунок 4.2 – Визуальное представление boxplot диаграмм значимых показателей у пациентов с АГ по степени тяжести COVID-19 (собственный)

Таким образом, при развитии тяжелой формы COVID-19 у лиц с неконтролируемой АГ наблюдались выраженная дыхательная недостаточность, гипертрофия ЛЖ и аритмии. При поступлении в стационар у них отмечено повышение уровня КФК-МВ и BNP и достоверно чаще встречались случаи летальных исходов ($p < 0,001$, $p_{1A-2B} = 0,002$, $p_{1B-2B} = 0,044$).

4.2. Сравнительная характеристика развития летального исхода при коронавирусной инфекции у лиц с артериальной гипертензией

Во время стационарного лечения летальный исход случился у 50 больных. Среди умерших преобладали лица мужского пола ($p = 0,035$). При среднетяжелом течении КВИ на момент госпитализации умерло 10 (20 %) чел., а при тяжелом течении инфекции – 40 (80 %) больных ($p = 0,002$).

Как видно из таблицы 4.4, статистически значимо чаще неблагоприятный исход случался у пациентов в возрасте от 60 до 74 лет ($p = 0,013$).

Таблица 4.4 – Разделение больных по возрастам в зависимости от исхода КВИ

Возраст, лет	Выписанные		Умершие		p
	n	%	n	%	
18-44	17	11,3	2	4,0	0,013
45-59	42	28,0	10	20,0	
60-74	85	56,7	30	60,0	
75-90	6	4,0	8	16,0	

Такая картина может быть обусловлена тем, что наиболее тяжелое течение COVID-19 преобладало у больных из данной возрастной категории. Средний возраст у умерших пациентов был статистически значимо старше и составлял 66 лет против 61 у выписанных лиц ($p = 0,004$).

В таблице 4.5 представлены основные клинические показатели групп в зависимости от исхода течения КВИ у лиц с АГ.

Таблица 4.5 – Основные показатели клинической картины КВИ в зависимости от исхода COVID-19

Показатель	Выписанные		Умершие		p
	n	%	n	%	
Температура тела выше +38 °C	111	74,0	36	72,0	0,781
Лихорадка более 5 дней	39	26,0	10	20,0	0,694
Наличие одышки	70	46,7	32	64,0	0,034*
Кашель	80	53,3	35	70,0	0,039*
Тахикардия	65	43,3	27	57,4	0,035*
Общая слабость	123	82,0	36	72,0	0,781
Головные боли	13	8,7	10	20,0	0,040*

Пациенты из группы умерших значительно чаще жаловались на одышку ($p = 0,034$), кашель ($p = 0,039$), головные боли ($p = 0,040$) и тахикардию ($p = 0,035$). Лихорадка присутствовала у обеих групп больных одинаково часто.

По сравнению с выписанными, среди умерших пациентов было больше лиц с высокими показателями САД ($p = 0,008$), отмечалось более выраженное снижение уровня сатурации ($p < 0,001$) (Таблица 4.6).

Таблица 4.6 – Средние показатели физикального осмотра больных с КВИ

Показатели	Группа				p
	Выписанные		Умершие		
	Me	IQR	Me	IQR	
САД, мм рт. ст.	150,0	120,00 – 175,00	170,00	151,25 – 185,00	0,008*
ДАД, мм рт. ст.	80,00	70,00 – 90,00	85,00	75,00 – 95,00	0,326
ЧСС, уд/мин	75,00	65,00 – 95,00	90,00	64,50 – 102,00	0,151
SpO ₂ , %	93,00	90,00 – 96,00	89,00	85,25 – 94,75	< 0,001*
Примечание: САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; SpO ₂ – сатурация					

В таблице 4.7 указаны наиболее часто встречающиеся сопутствующие патологии.

Таблица 4.7 - Сопутствующие нозологии у больных с КВИ и АГ в зависимости от исхода COVID–19

Сопутствующая нозология	Выписанные		Умершие		p
	n	%	n	%	
Ишемическая болезнь сердца	55	36,7	25	50,0	0,096
Нарушение ритма сердца	6	4,0	35	70,0	<0,001*
Легочная гипертензия	17	11,3	7	14,0	0,620
Хроническая сердечная недостаточность	61	40,7	13	74,0	0,063
Приобретенный порок сердца	40	26,7	3	6,0	0,002*
Ожирение 1 степени	19	12,7	8	16,0	0,633
Ожирение 2 степени	18	12,0	7	14,0	0,805
Ожирение 3 степени	19	12,7	11	22,0	0,115
Сахарный диабет 2 типа	40	26,7	14	28,0	0,854
Заболевания печени	28	18,7	7	14,0	0,525
Хронические болезни легких	33	22,0	15	30,0	0,251
Хронические болезни почек	11	7,3	2	4,0	0,524
Онкологические заболевания	13	8,7	2	4,0	0,365
Индекс коморбидности Чарлсона, баллы, Me	3 [2; 5]		4 [2; 6]		0,362

Среди группы лиц, умерших от осложнений COVID-19, достоверно чаще встречались аритмии ($p < 0,001$) и приобретенные пороки сердца ($p = 0,002$). Хроническая сердечная недостаточность наблюдалась в группах сравнения с одинаковой частотой, что объясняется возрастом больных с АГ. Также умершие пациенты чаще страдали ожирением 3 степени, ИБС, хроническими заболеваниями легких, но статистически значимых различий выявлено не было.

При сравнении лабораторных параметров среди умерших лиц отмечены значимо более высокие уровни нейтрофилов и BNP (Таблица 4.8).

Таблица 4.8 – Лабораторно показатели в группе умерших и выписанных больных с COVID-19 и АГ

Показатель, ед. изм.	Выписанные		Умершие		p
	Me	IQR	Me	IQR	
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	5,41	2,80 – 7,64	5,27	3,12 – 7,96	0,385
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$	1,33	1,07 – 1,83	1,27	0,72 – 1,87	0,229
Гемоглобин, г/л	138,00	121,00 – 149,00	136,50	121,00 – 144,00	0,253
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	242,50	183,25 – 323,25	274,50	173,75 – 376,25	0,624
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	4,78	4,38 – 5,22	4,46	4,22 – 4,80	0,015*
Нейтрофилы, $10^9/\text{л}$	4,00	2,00 – 9,00	7,00	4,25 – 9,00	0,022*
СОЭ, мм/ч	25,00	17,00 – 34,75	24,00	16,25 – 37,75	0,767
ЛДГ, Ед/л	214,00	156,00 – 244,75	200,00	163,25 – 244,75	0,710
СРБ, мг/л	48,55	17,01 – 105,83	25,71	11,77 – 49,17	0,005*
АЛТ, Ед/л	27,30	19,38 – 43,02	35,75	19,28 – 56,45	0,427
АСТ, Ед/л	28,75	23,70 – 42,85	35,75	19,80 – 45,40	0,491
Глюкоза, ммоль/л	6,81	5,30 – 9,47	5,59	4,90 – 7,12	0,006*
Креатинин, мкмоль/л	81,15	68,93 – 100,00	75,15	62,65 – 86,80	0,051
Мочевина, ммоль/л	6,10	4,70 – 8,30	4,85	4,12 – 6,35	0,001*
ИЛ-6, пг/мл	37,05	16,55 – 87,90	15,60	5,75 – 71,72	0,010*
Ферритин, мкг/л	431,60	226,27 – 828,38	374,95	228,80 – 684,73	0,265
КФК-МВ, ед/л	18,20	13,72 – 23,48	20,55	14,85 – 31,68	0,105
BNP, пг/мл	227,00	173,50 – 322,75	383,00	228,50 – 900,50	< 0,001*
МНО	1,08	1,01 – 1,22	1,02	0,99 – 1,15	0,065
ПТИ, %	90,75	78,55 – 100,00	97,65	83,78 – 102,00	0,155
АЧТВ, сек	13,90	12,22 – 15,78	14,00	13,25 – 14,78	0,857
Д-димер, мкг/л	218,10	146,25 – 375,00	182,50	143,25 – 277,67	0,206

У пациентов в обеих группах наблюдалось небольшое повышение уровней эритроцитов (4,38 - 5,22 и 4,22 - 4,80; $p = 0,015$), глюкозы (5,30 - 9,47 и 4,90-7,12; $p = 0,006$) и мочевины (4,70 - 8,30 и 4,12 – 6,35; $p = 0,001$). Наряду с этим, отмечалось повышение референсных значений СРБ (17,01 - 105,83 и 11,77 - 49,17;

$p = 0,015$) и ИЛ-6 (16,55 - 87,90 и 5,75 - 71,72; $p = 0,010$) с более высокой их концентрацией в группе выживших. Относительно низкие значения данных лабораторных показателей среди пациентов с летальным исходом объясняются преобладанием среди них лиц с поздней госпитализацией, затяжным течением КВИ на догоспитальном этапе, переводом из других стационаров, где им была проведена упреждающая противовоспалительная терапия. Все эти факторы обусловили модификацию воспалительного ответа к моменту поступления в наше отделение.

При сравнении значимых показателей инструментальных исследований выявлено, что в группе умерших по ЭКГ чаще выявлялись нарушения ритма сердца ($p < 0,001$). Ультразвуковое исследование сердца выявило, что у больных с летальным исходом наблюдалось нарушение локальной сократимости с низкой ФВ ($p = 0,043$) (Таблица 4.9).

Таблица 4.9 – Инструментальные показатели у лиц с КВИ и АГ в зависимости от исхода COVID-19

Показатели	Группа				p
	Выписанные		Умершие		
	п	%	п	%	
НРС по ЭКГ	6	4,0	35	70,0	<0,001*
Низкая ФВ < 40%	19	12,7	13	26,0	0,043*
ГЛЖ	43	28,7	9	18,0	0,136
КТ–1	28	18,7	14	28,0	0,083
КТ–2	42	28,0	15	30,0	
КТ–3	50	33,3	9	18,0	
КТ–4	30	20,0	12	24,0	
Примечания: НРС – нарушение ритма сердца; ЭКГ – электрокардиография; ФВ – фракция выброса; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; КТ – компьютерная томография					

Анализ данных компьютерной томографии легких показал, что степень поражения легочной ткани была сопоставима между исследуемыми группами.

4.3. Предикторы летальности у лиц с коронавирусной инфекцией и артериальной гипертензией

Применение моделей прогнозирования у лиц с КВИ способствует более точному выделению групп риска с последующей разработкой персонализированных планов лечения больных, что позволяет оптимально распределять ресурсы здравоохранения.

В таблице 4.10 представлены предикторы, ассоциированные с неблагоприятным исходом, выявленные в результате однофакторного логистического регрессионного анализа. Полученные показатели были включены в основу формирования многомерных регрессионных моделей. В дальнейшем была осуществлена оценка качества этих моделей, а также разработаны соответствующие уравнения, которые могут быть использованы на практике для прогнозирования вероятности неблагоприятных исходов.

Таблица 4.10 – Параметры показателей риска летального исхода КВИ у пациентов с артериальной гипертензией

Предиктор	ОШ	95% ДИ		p
		Нижняя граница	Верхняя граница	
Мужской пол	2,0	1,04	3,83	0,035
Тяжелое состояние	3,229	1,504	6,932	0,002
Одышка	2,032	1,050	3,933	0,034
Кашель	2,042	1,030	4,049	0,039
Головная боль	2,635	1,075	6,458	0,040
Снижение ФВ	2,422	1,095	5,360	0,043
Наличие НРС	56,0	20,269	154,718	<0,001
Наличие ППС	5,697	1,679	19,335	0,002
Повышение КФК-МВ	0,405	0,194	0,846	0,014
Повышение BNP	4,615	2,288	9,309	<0,001
Повышение нейтрофилов	2,028	1,061	3,875	0,031
Повышение АСТ	2,134	1,107	4,112	0,022
Повышение мочевины	0,358	0,162	0,792	0,009
Повышение ИЛ-6	0,358	0,177	0,726	0,004
Наличие АГ	3,660	1,541	8,688	0,002

Примечания: ФВ – фракция выброса; НРС – нарушение ритма сердца; ППС – приобретенный порок сердца; КФК-МВ – креатинфосфокиназа сердечная фракция; BNP – мозговой натрийуретический пептид; АСТ – аспаратаминотрансфераза; ИЛ-6 – интерлейкин-6; АГ – артериальная гипертензия

Построение оптимальной модели прогнозирования летального исхода включало двухэтапный отбор независимых переменных, реализованный с помощью многофакторного логистического регрессионного анализа:

1. На первом этапе все потенциальные предикторы проверены в однофакторном анализе. Переменные, показавшие статистическую значимость на уровне $p < 0,1$ по критерию Вальда, отобраны для дальнейшего включения в многофакторный анализ.

2. Отобранные переменные включены в полную многофакторную модель, из которой последовательно удалялся предиктор с наибольшим p -значением, превышающим порог 0,05. Интеграции продолжались до тех пор, пока все оставшиеся в модели факторы не достигли уровня статистической значимости $p < 0,05$.

В финальной модели были оставлены четыре независимых предиктора: возраст, показатель SpO_2 , уровни BNP и СРБ (Таблица 4.11). Общая значимость построенной модели подтверждена высоким показателем критерия отношения правдоподобия ($p\text{-value} < 0,001$), а качество объясняемой дисперсии оценено по псевдо- R^2 Макфаддена, который составил 0,2099.

Таблица 4.11 – Результаты многофакторной логистической регрессии в отношении развития летального исхода у лиц с АГ и COVID-19

Предиктор	β (Log-Odds)	OR	95% ДИ для OR	p
BNP	0,0012	1,001	(1,000 – 1,002)	0,003
SpO_2 (%)	-0,1386	0,871	(0,805 – 0,942)	0,001
Возраст	0,0482	1,049	(1,011 – 1,089)	0,011
СРБ	-0,0096	0,990	(0,982 – 0,998)	0,020
Примечания: BNP – мозговой натрийуретический пептид; SpO_2 – сатурация; СРБ – С-реактивный белок				

Вероятность летального исхода (p) рассчитывается по формуле, основанной на предикторе (2):

$$\text{Logit} = 8,4491 + 0,0012 * (\text{BNP}) - 0,1386 * (\text{SpO}_2) + 0,0482 * (\text{Возраст}) - 0,0096 * (\text{СРБ}), \quad (2)$$

Полученное значение Logit, которое может варьироваться от $-\infty$ до $+\infty$,

трансформируется в значение вероятности p в диапазоне s с помощью экспоненциальной функции (3):

$$p = 1 / (1 + e^{(-\text{Logit})}), \quad (3)$$

Полученная вероятность (p) сравнивается с порогом отсечения, отобранным ниже. Если p больше порогового значения, пациент классифицируется как имеющий высокий риск летального исхода; в противном случае – низкий риск (Рисунок 4.3).

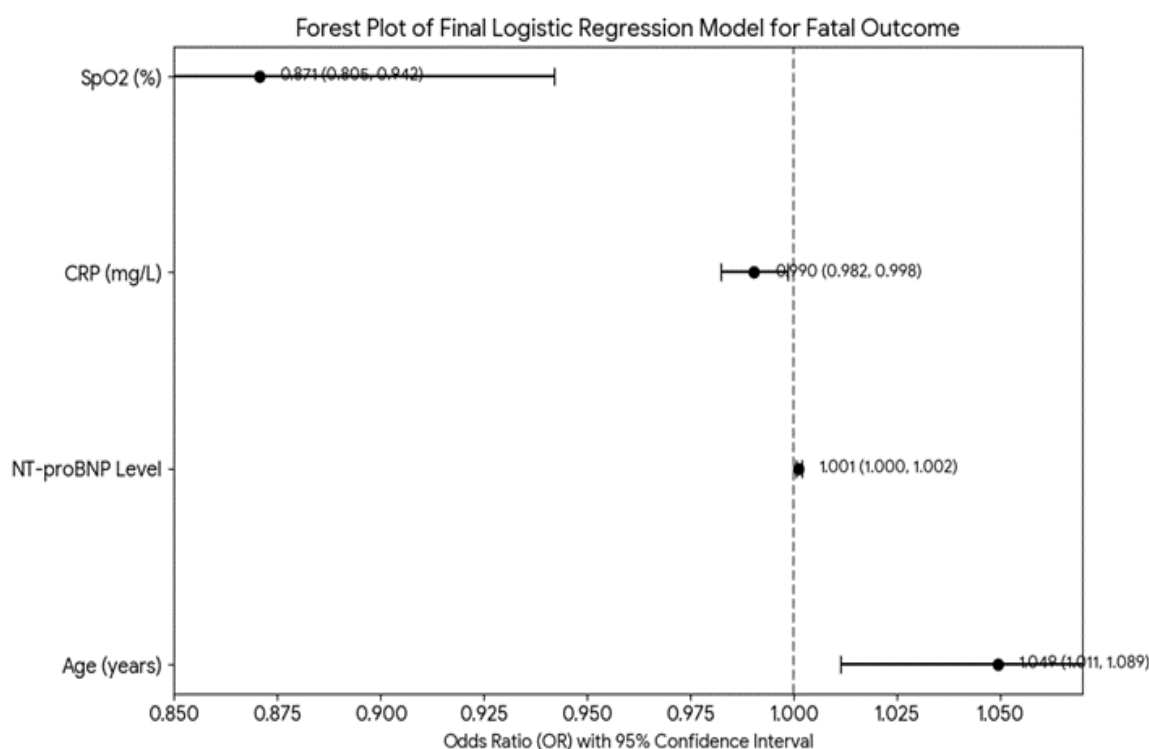


Рисунок 4.3 – График Forest Plot отношений шансов (OR) предикторов в модели (собственный)

Прогностическая точность модели была оценена по площади под ROC-кривой (AUC). AUC модели составила 0,7985 (Рисунок 4.4).

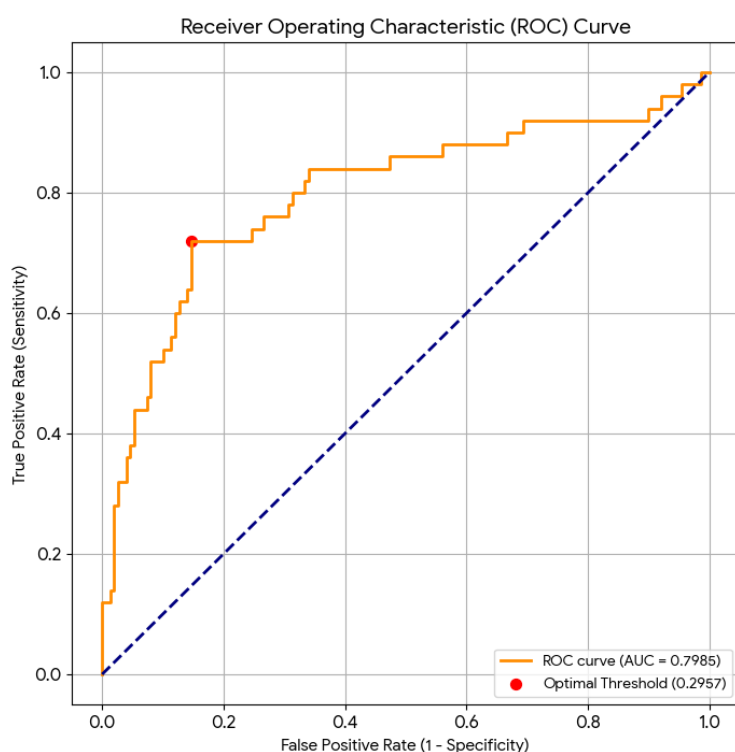


Рисунок 4.4 – ROC-кривая финальной прогностической модели летального исхода при КВИ у лиц с АГ (AUC=0,7985) (собственный)

Для практического применения модели был установлен оптимальный порог отсечения (cut-off value) по статистике Юдена, который составил 0,2957. При использовании данного порога модель достигает следующих сбалансированных характеристик: чувствительность 72,0 % и специфичность 85,3 %.

Таким образом, разработанная модель обладает хорошей дискриминационной способностью и сбалансированной прогностической ценностью, что важно для применения в практическом здравоохранении.

Клинический пример №2 [43].

Больной Н., пенсионер, 05 февраля 2022 г. был госпитализирован в инфекционное отделение для больных COVID-19. Экспресс-тест на COVID-19 показал положительный результат, позднее анализ ПЦР подтвердил этот диагноз. В анамнезе: сахарный диабет 2 типа, гипертоническая болезнь III стадии. На диспансерное наблюдение не являлся. Адаптированным АД считал

130/80 мм рт. ст., контроль артериального давления проводил нерегулярно. Вредные привычки отрицал. Заболел COVID-19 впервые, не вакцинирован.

28 января 2022 г. пациента начали беспокоить повышение температуры тела до +38,5 °С, общая слабость, потеря обоняния. За медицинской помощью не обращался. Лихорадка продолжалась в течение 5 дней, а с третьего дня от начала болезни присоединились выраженная одышка при обычной физической нагрузке, головные боли и кашель со слизистой мокротой. Лекарства не принимал.

При осмотре больного состояние оценивалось как тяжелое за счет наличия выраженной дыхательной недостаточности: одышка до 26-28 дыхательных движений в минуту, уровень сатурации без кислородной поддержки составил 84 %, с подачей увлажненного кислорода был равен 94-96 %. Температура тела +37,9 °С. Аускультативно в легких дыхание жесткое, ослаблено с обеих сторон по всем легочным полям, прослушивались проводные хрипы. Артериальное давление 130/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений составляла 88 ударов в минуту.

По результатам ЭКГ выявлены синусовый ритм, признаки гипертрофии левого желудочка. В анализах у больного отмечался лейкоцитоз $10,7 \times 10^9/\text{л}$, доля палочкоядерных нейтрофилов равна 9 %, СРБ был увеличен до 184,2 мг/л. Анализ на прокальцитонин отрицательный. По данным компьютерной томографии легких - двусторонняя интерстициальная пневмония, поражение легких 4 степени (Рисунок 4.5).

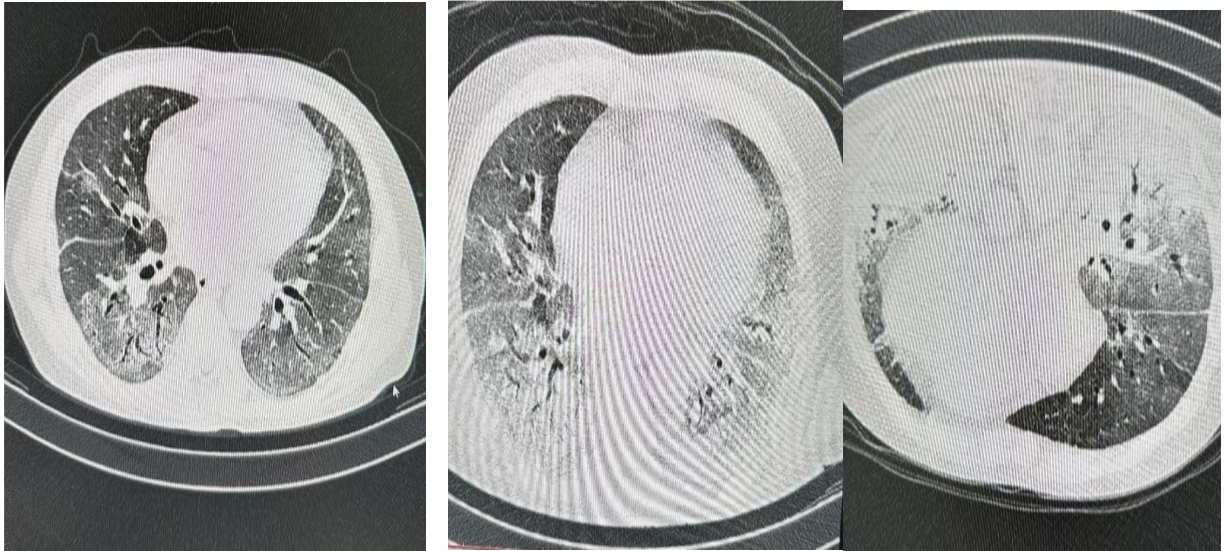


Рисунок 4.5 – Прогрессирование пневмонии по данным компьютерной томографии у пациента Н.: а – 05.02.22 г., б – 10.02.22 г. и в – 12.02.22 г.

На основании результатов обследования выставлен клинический диагноз: COVID-19 (ПЦР положительный от 5 февраля 2022 г.). Внебольничная двусторонняя пневмония тяжелой степени, КТ-4. Дыхательная недостаточность II степени. Шкала SMRT 0 б, шкала NEWS 7 б. Гипертоническая болезнь III стадии. Артериальная гипертония 2 степени. Риск ССО4 (очень высокий риск). Сахарный диабет 2 типа». Ввиду тяжелого состояния больной в приемном покое был осмотрен врачом-реаниматологом и госпитализирован в ОРИТ, где начата интенсивная терапия. Лечение включало упреждающую противовоспалительную (сарилумаб), противовирусную, антибактериальную, терапию, отхаркивающие средства, препараты, направленные на профилактику тромботических осложнений, оксигенацию, соблюдение прон-позиции.

На 5-е сутки интенсивного лечения в условиях ОРИТ, несмотря на проводимое лечение, отмечалась отрицательная динамика в течении COVID-19 со снижением уровня сатурации до 75%, нарастания одышки до 24 дыхательных движений в минуту, развитием гипотензии до 90/60 мм.рт.ст. и сопорозного состояния.

По лабораторным данным, содержание прокальцитонина соответствовало умеренному риску развития системного воспаления (0,5-2 нг/мл), выявлено увеличение уровня ИЛ-6 (155 пг/мл), BNP (2489 пг/мл), а также сохранялся повышенный уровень СРБ (37 мг/л), лактатдегидрогеназы (1105) ед/л, ферритина (529 мкг/л) и гликированного гемоглобина (7,8 %). В коагулограмме отмечалась высокая склонность к микротромбообразованию (D-димер-895 нг/мл).

В динамике по ЭКГ появились признаки нарушения реполяризации по типу ишемических изменений (Рисунок 4.6).

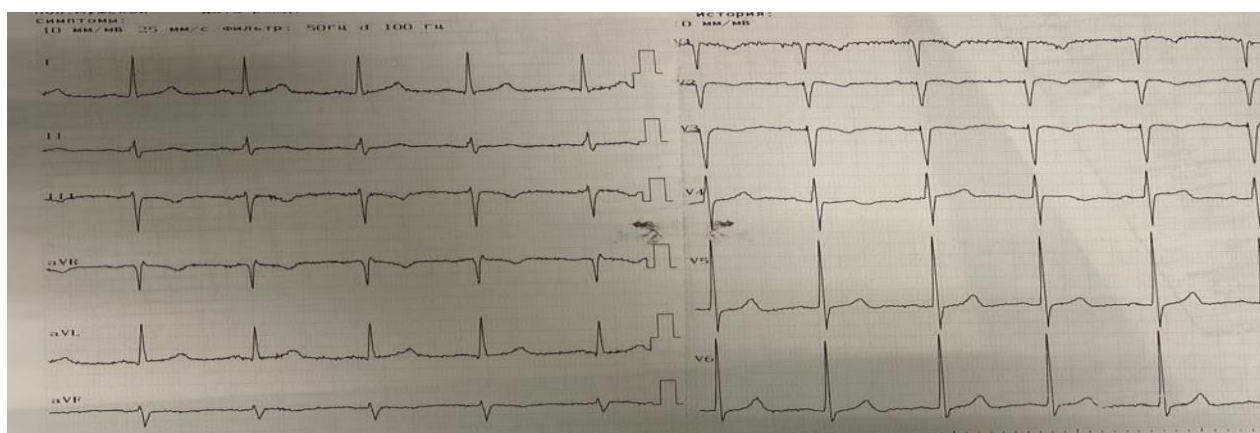


Рисунок 4.6 – ЭКГ пациента Н. от 10.02.22 г. (5-е сутки заболевания)

По данным эхокардиографии (10.02.2022 г.) зарегистрирована диастолическая дисфункция левого желудочка I степени (замедление расслабления), тенденция к дилатации левого предсердия, признаки легочной гипертензии (среднее давление в легочной артерии - 25 мм рт. ст.);

На контрольной компьютерной томографии легких от 10 февраля 2022 г. отмечено диффузное уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла», консолидация в сочетании с ретикулярными изменениями, значительное распространение объема поражения легких до 96 % (КТ-4) (Рисунок 4.5-б).

Больному проводилась неинвазивная вентиляция легких в режиме СРАР с РЕЕР 7 см вод. ст. и фракции вдыхаемого кислорода (FiO_2) 100 % с продолжением сеансов prone-позиции по 6-10 ч. 10 февраля 2022 г. консилиумом с участием пульмонолога, кардиолога, эндокринолога, клинического фармаколога проведена

коррекция схемы лечения: инсулинотерапии с учетом гликемии, изменение способа введения гепарина на инфузию через шприц-насос под контролем коагулограммы, проведена смена антибиотикотерапии. С противовирусной целью продолжено лечение препаратом ремдесевир по схеме, к лечению подключен сурфактант 75 мг 2 раза в день.

На 7-е сутки пребывания в ОРИТ (14-й день от начала болезни) в анализах крови отмечается лейкоцитоз до $20,5 \times 10^9/\text{л}$, сегментоядерные нейтрофилы - 87,5 %, палочкоядерные нейтрофилы – $11,11 \times 10^9/\text{л}$, прирост креатинина, снижение СКФ до 30 мл/мин/1,73м². Отмечено повышение уровня АЛТ до 102 ед/л, АСТ до 181,2 ед/л, зафиксированы лабораторные признаки повреждения миокарда (изменение уровней тропонина I, миоглобина, креатининфосфокиназы-MB, нарастание ЛДГ в 4 раза от уровня нормы). По ЭКГ отмечалось ухудшение питания миокарда передне-боковой, нижней стенки по типу ишемии, увеличение скорректированного интервала QT до 427 миллисекунд (Рисунок 4.7).

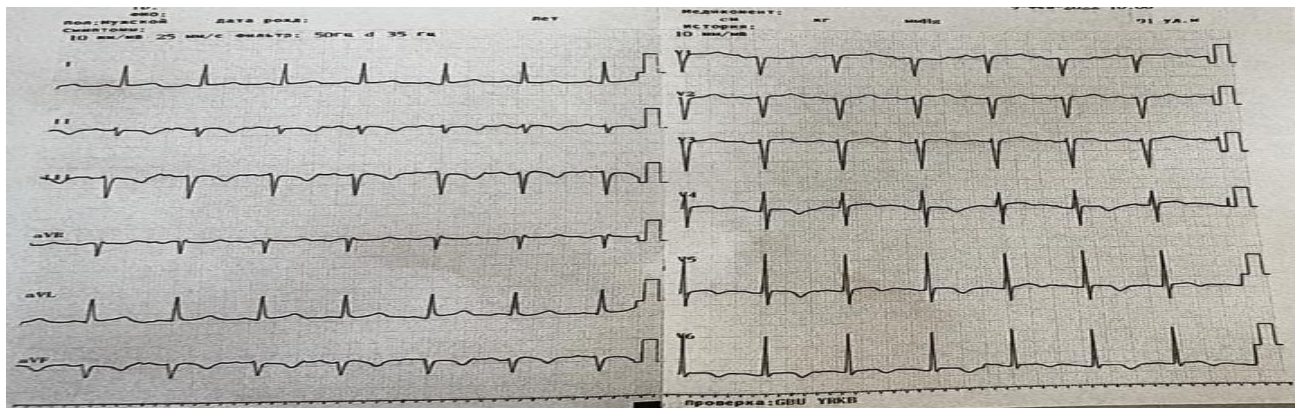


Рисунок 4.7 – ЭКГ пациента Н. на 7-е сутки заболевания

По данным Эхо-КГ визуализировались ГЛЖ, признаки легочной гипертензии 1 ст.; вторичная трикуспидальная недостаточность II степени; дилатация левого предсердия; атеросклероз аорты, аортальная регургитация I степени, регургитация на митральном клапане 1-2 ст., появление диффузной гипокинезии миокарда левого желудочка, снижение фракции выброса до 40 %, повышение уровня BNP. Проконсультирован кардиологом, выставлен диагноз: Острый инфаркт миокарда 2

типа переднебоковой, нижней стенки без формирования зубца Q от 12 февраля 2022 г. Острая стадия. Острая сердечная недостаточность по Killip IV. Была проведена ТМК на предмет перевода больного в специализированное отделение неотложной кардиологии Региональным сосудистым центром Республиканской больницы №2, но ввиду тяжести состояния пациенту в переводе было отказано. Была проведена коррекция лечения в виде усиления антиагрегантной, антиангинальной и антиаритмической терапии.

По результатам компьютерной томографии органов грудной клетки (Рисунок 4,5-в) отмечалось нарастание гиповентиляционных изменений, выпот в плевральных полостях с формированием субсегментарных ателектазов в дорзальных отделах с обеих сторон, в т.ч. в нижней доле слева по типу субтотального ателектаза. Тяжесть поражения по КТ ОГК достигала 100 %.

12 февраля 2022 г. вечером состояние больного ухудшилось, было оценено как крайне тяжелое, APACHE 2-28 баллов, SOFA – 15 баллов, FOUR -7 баллов. Пациент переведен на искусственную вентиляцию легких. 14 февраля 2022 г. в связи с прогрессированием сердечно-дыхательной и полиорганной недостаточности, произошла остановка сердца, проведенные реанимационные мероприятия оказались неэффективны.

Выставлен клинический посмертный диагноз:

Основное заболевание: COVID–19, вирус идентифицирован 5 февраля 2022 г. методом ПЦР, тяжелая форма.

Осложнения: Внебольничная двусторонняя пневмония тяжелой степени, поздняя госпитализация. Острый респираторный дистресс-синдром. Дыхательная недостаточность 2-3 ст. Шкала SMRT 3 б, шкала NEWS 7 б. Острый инфаркт миокарда 2 типа по передне-боковой, нижней стенки без формирования зубца Q от 10.02.22 г. Острая сердечная недостаточность по Killip IV.

Сопутствующее заболевание: Гипертоническая болезнь III стадия. Артериальная гипертензия 2 степени. Риск ССО 4 (очень высокий риск). Сахарный диабет 2 типа на инсулине. Целевой уровень HbA1c-7,0%. Диабетические ангиопатия и нефропатия.

Результаты патологоанатомического исследования: сердце массой 340 г - увеличено (нормальные размеры сердца составляют 270-285 г.), эпикард и перикард гладкие, блестящие, консистенция сердечной мышцы дрябловатая. Толщина стенки левого желудочка составляет 1,4 см, справа 0,3 см, толщина межжелудочковой перегородки 1,3 см; миокард желтовато-коричневого цвета, в задне-межжелудочковой области, в толще миокарда обнаружены желтовато - серые очаги без четких границ; коронарные артерии проходимы, с фиброзными бляшками. Клапаны сердца утолщены. Легочные артерии проходимы свободно, интима гладкая, блестящая. По результатам патологоанатомического вскрытия и гистологического исследования заключительный клинический диагноз подтвердился.

В описанном клиническом случае показано течение COVID-19 у больного 66 лет, протекавшее на фоне гипертонической болезни, сахарного диабета 2 типа, отягощенное поздним обращением пациента за медицинской помощью. Непосредственной причиной смерти стали сердечно-легочная и полиорганная недостаточность.

Представленный пример демонстрирует развитие сочетанных осложнений, вызванных инфекцией COVID-19: внебольничная двусторонняя пневмония и острое поражение миокарда. Осложнения сердечно-сосудистой системы при COVID-19 тесно связаны и обусловлены уже имеющимися кардиоваскулярными заболеваниями, особенно с гипертонической болезнью.

В ряде российских исследований показано, что в среднем 23,3 % осложнений на сердце у лиц с КВИ связано с наличием артериальной гипертензией [2, 8, 29]. История представленного пациента Н. наглядно демонстрирует, что наличие артериальной гипертензии может стать значимой причиной развития повреждения сердечной мышцы и прогрессирования сердечных дисфункций при COVID-19.

Используя данный клинический случай в качестве модели для определения риска неблагоприятного исхода, мы имеем следующие значения факторов: возраст - 66 лет, BNP - 2489 пг/мл, SpO₂ – 84 %, СРБ - 184,2 мг/л.

Рассчитанная по формуле 2 вероятность неблагоприятного исхода в данном случае составила:

$$\text{Logit} = 8,4491 + 0,0012 * 2489(\text{BNP}) - 0,1386 * 84(\text{SpO}_2) + 0,0482 * 66(\text{Возраст}) - 0,0096 * 184,2(\text{СРБ}) = 1,2064.$$

Таким образом, у представленного больного Н. с COVID-19 прогнозируется высокая вероятность развития смерти $p = 0,7695$ (или 76,9 %), что полностью совпадает с развившимся летальным исходом.

ГЛАВА 5. ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ COVID-19 У ЛИЦ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

5.1. Построение значимости переменных для прогнозирования исхода COVID-19

Коронавирусная инфекция стала ключевым вопросом современной инфектологии, так как ее широкое распространение вызвало разрушительные последствия для систем здравоохранения, макроэкономики и социального благополучия [170]. Поэтому первостепенными задачами, стоящими перед учеными-медиками, стали поиски эффективных способов профилактики, диагностики и лечения этого заболевания. Кроме того, для повышения выживаемости пациентов и минимизации последствий коронавирусной инфекции, особое внимание исследователи стали уделять разработке математических моделей прогнозирования, позволяющих предсказывать варианты патогенетического течения у конкретных пациентов [99, 100].

Выделение предикторов тяжелого течения COVID-19 посредством методов статистического анализа играет ключевую роль в формировании набора клинических и лабораторных характеристик, на основе которых создается структура признакового пространства, используемая для обучения и оценки точности моделирующих алгоритмов, предсказывающих степень тяжести заболевания. Каждый из выделенных признаков обеспечивает адекватное описание соответствующих клинических состояний и способствует достижению высокой точности в дифференциальной диагностике тяжести течения инфекционной болезни. В рамках задач оценивания риска неблагоприятных исходов или определения степени тяжести заболевания наиболее востребованными являются методы классификации и регрессии, обладающие наибольшим потенциалом для решения поставленных задач.

Одним из ключевых этапов построения прогностической модели является выявление статистически значимых взаимосвязей между клиническими

показателями и исходом заболевания. В современной медицинской практике корреляционный анализ широко применяется для количественной оценки степени линейной зависимости между переменными и служит основой для отбора наиболее информативных предикторов при разработке диагностических и прогностических систем.

В нашей работе при создании математической модели основным источником информации о пациентах с COVID-19 служили сведения, полученные из историй болезни 200 пациентов: анамнез, клиническая картина, лабораторные и инструментальные данные. В качестве конечного результата принимали 4 категории исходов, каждая из которых характеризовалась количественной оценкой вероятности развития легкого, среднетяжелого, тяжелого течения или развития летального исхода COVID-19 у пациентов с АГ. Методами статистического анализа клинических и лабораторных данных у исследуемых пациентов с АГ были выделены 40 предикторов тяжелого течения и неблагоприятного исхода при COVID-19.

Для прогнозирования исхода протекания болезни был проведен корреляционный анализ, который позволил выявить переменные с наиболее значимым влиянием. Корреляция измеряет степень линейной зависимости между двумя переменными и выражается коэффициентом корреляции (r), который принимает значения от -1 до 1. Значение (r) близкое к 1 указывает на сильную положительную зависимость, близкое к -1 - на сильную отрицательную зависимость, а (r) близкое к 0 указывает на отсутствие линейной зависимости.

Для построения матрицы корреляции выполнены следующие шаги:

1. В качестве переменных включены лабораторные показатели, клинические симптомы и другие факторы, влияющие на исход инфекционной болезни.
2. Стандартизация данных: для каждой данной переменной вычислены среднее значение и стандартное отклонение, после чего данные приведены к стандартному виду.

3. Вычисление ковариации: для каждой пары переменных вычислена ковариация, показывающая, как две переменные изменяются совместно.

Ковариация между переменными X и Y вычисляется по формуле (4):

$$Cov(x, y) = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y}), \quad (4)$$

где $\bar{x}$ и $\bar{y}$ — средние значения переменных x и y , а n — число наблюдений.

4. Вычисление коэффициента корреляции на основе ковариации и стандартных отклонений переменных. Формула для коэффициента корреляции r между переменными X и Y выглядит следующим образом (5):

$$r_{xy} = \frac{Cov(x, y)}{\sigma_x \cdot \sigma_y}, \quad (5)$$

где σ_x и σ_y — стандартные отклонения переменных x и y .

5. Построение матрицы: все вычисленные коэффициенты корреляции были занесены в таблицу, где строки и столбцы соответствуют различным переменным.

В рисунке 5.1 указаны результаты корреляционной связи всех наших переменных, которые были проанализированы в ходе поиска предикторов неблагоприятного исхода у больных. Анализ матрицы корреляции позволяет выделить переменные, оказывающие наиболее значительное влияние на исход болезни.

Матрица корреляции

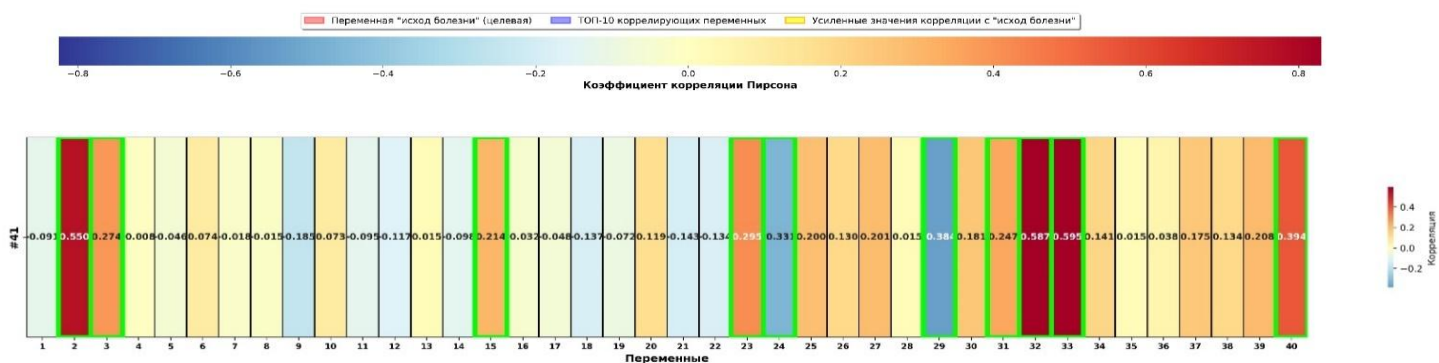
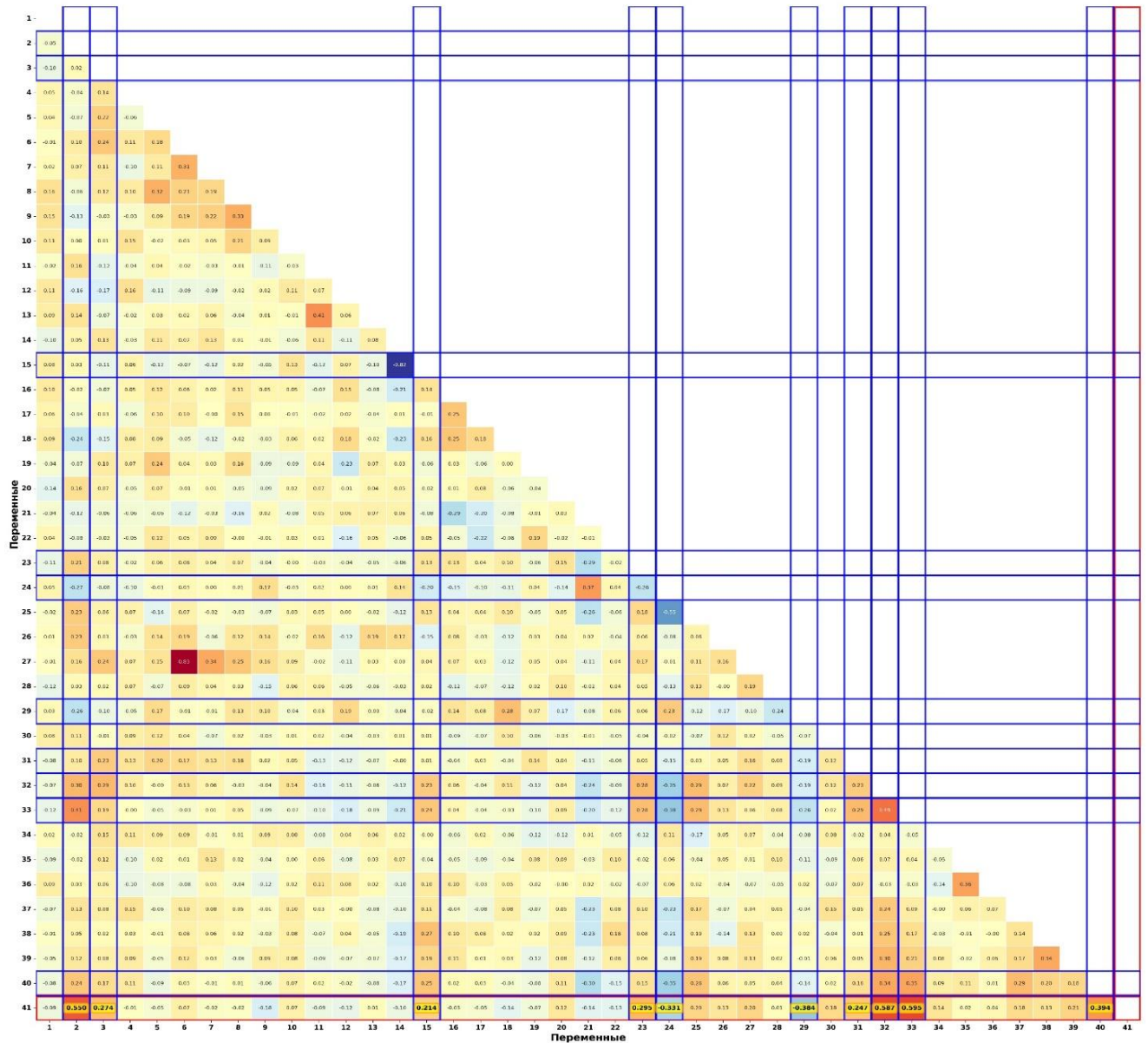


Рисунок 5.1 – Корреляционная связь между выбранными показателями и летальным исходом COVID-19

Таким образом, по данным нашего исследования на основе значений коэффициентов корреляции были выделены следующие переменные, приведенные в рисунке 5.2:

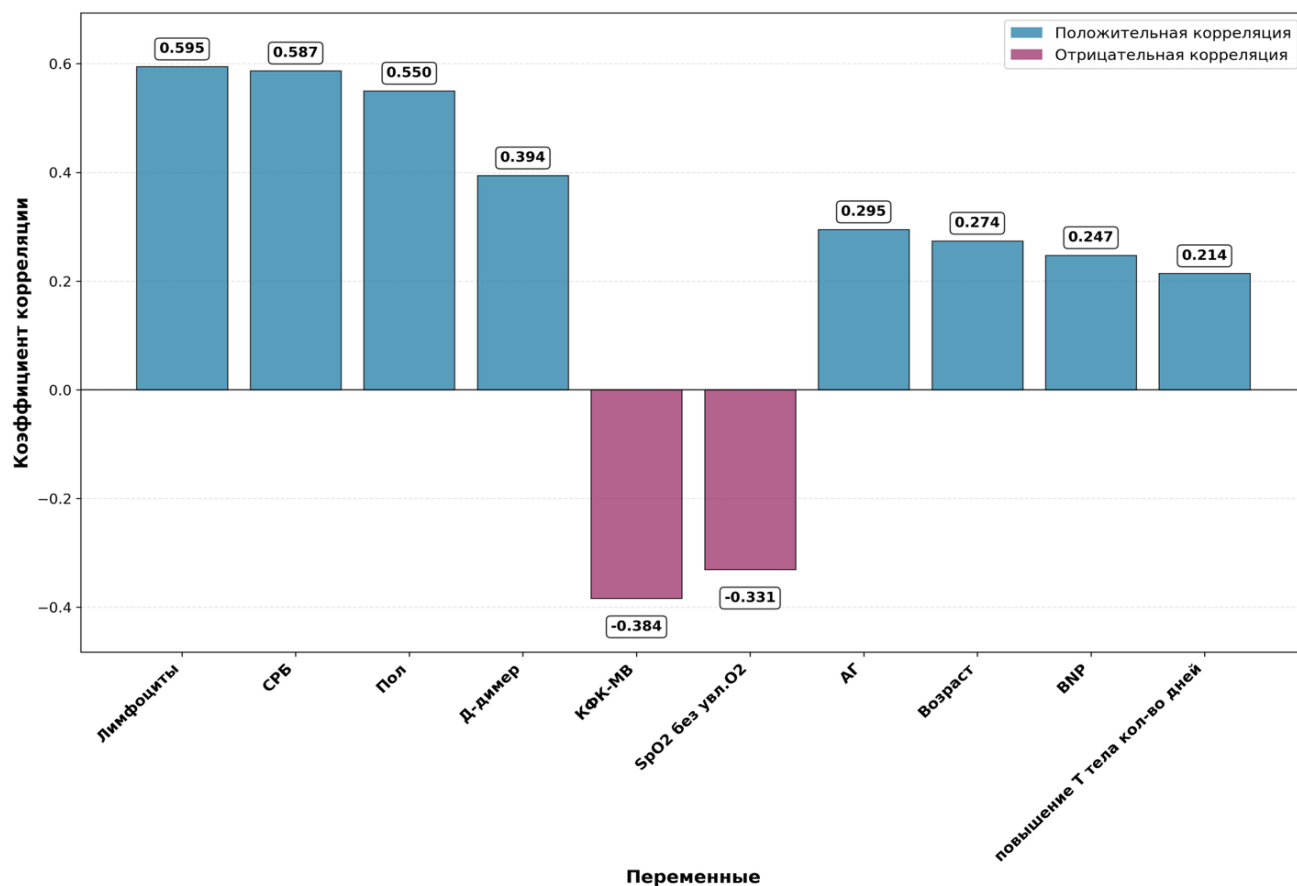


Рисунок 5.2 – Наиболее значимые показатели при КВИ у лиц с АГ, влияющие на исход болезни

На основании данных рисунка 5.2 можно сделать вывод, что у выживших больных с КВИ и АГ и умерших была выявлена связь умеренной силы в значениях уровней АД (САД) ($r = 0,29$), продолжительность температуры ($r = 0,21$), возраста ($r = 0,27$) и пола ($r = 0,55$). Среди лабораторных показателей достоверная разница наблюдалась в отношении снижения числа лимфоцитов менее $1,0$ на 10^9 /л ($r = 0,59$), повышения уровня С-реактивного белка ($r = 0,59$), BNP ($r = 0,25$), Д-димера ($r = 0,40$) [31]. Среди отрицательных корреляций выявлены КФК-МВ ($r = -0,39$) и уровень насыщения крови кислородом ($r = -0,32$).

Полученные результаты формируют методологическую основу для дальнейшего построения многомерной прогностической модели с использованием методов машинного обучения. Приоритетными кандидатами для включения в такую модель являются показатели с умеренной силой корреляции, поскольку они демонстрируют наиболее устойчивые и клинически значимые ассоциации с исходом заболевания.

5.2. Разработка предсказательной модели на основе методов искусственного интеллекта

Разработка предсказательной модели тяжести течения болезни, вызванной SARS-CoV-2, на основе методов машинного обучения включает три этапа: подготовка данных, обучение модели и реализация программы в виде WEB-приложения этапа (Рисунок 5.3).

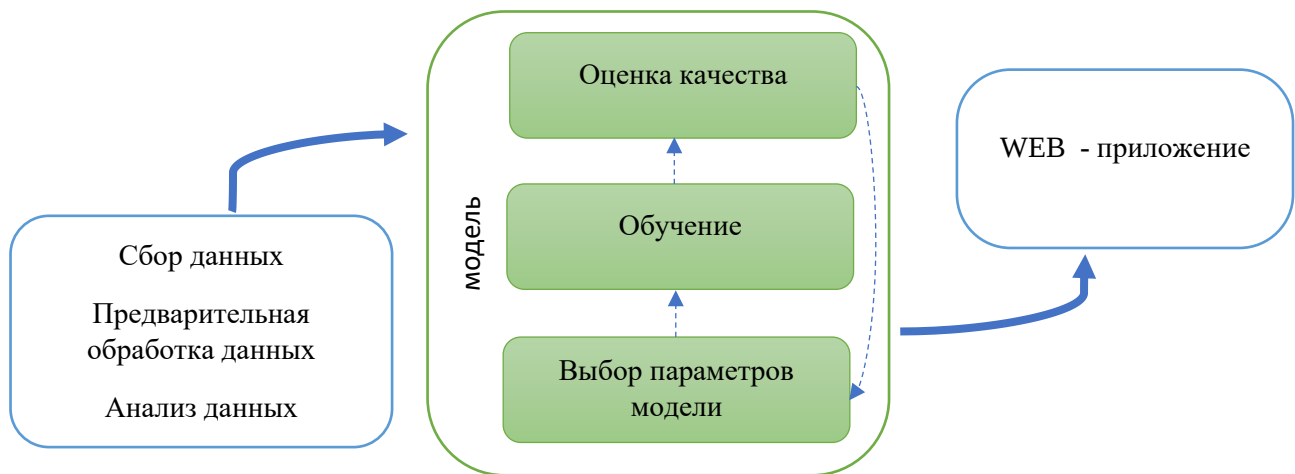


Рисунок 5.3 – Блок-схема, демонстрирующая этапы разработки (собственный)

Первый этап – этап подготовки данных. Прежде чем приступить к обучению модели, мы провели предварительную обработку данных. Это включало в себя заполнение пропущенных значений, преобразование категориальных признаков в числовые и нормализацию данных для улучшения производительности модели. Мы

разделили наши данные на обучающий и тестовый наборы в соотношении 75/25 и обучили модель на тренировочном наборе.

Второй этап – выбор модели. Наша цель - построить модель, способную классифицировать пациентов на основе имеющихся признаков и показать ожидаемое течение COVID-19, требующее госпитализации и риска развития летального исхода.

В ходе работы были рассмотрены и исследованы несколько алгоритмов машинного обучения [31, 99, 151], в том числе такие, как Gradient Boosting Classifier (классификатор градиентного бустинга), K-Nearest Neighbors (KNN), «RandomForestClassifier».

Для сравнения эффективности работы данных алгоритмов, была определена матрица неточностей (Рисунки 5.4 – 5.6). Анализ такой матрицы позволяет выявить слабые места модели и предпринять шаги для её улучшения, такие, как настройка гиперпараметров или сбор дополнительных данных для обучения.

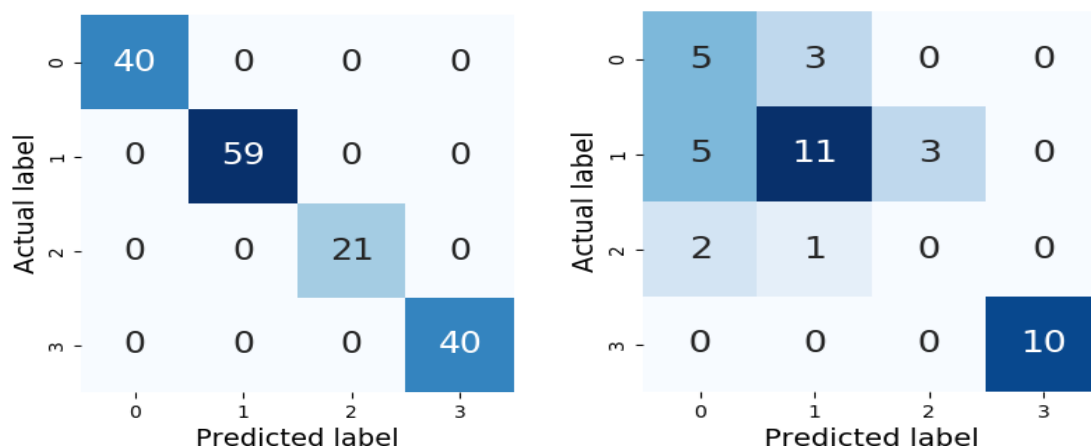


Рисунок 5.4 – Матрица неточностей (confusion matrix). Слева – на тренировочных данных, справа – на тестовом наборе данных для GradientBoostingClassifier

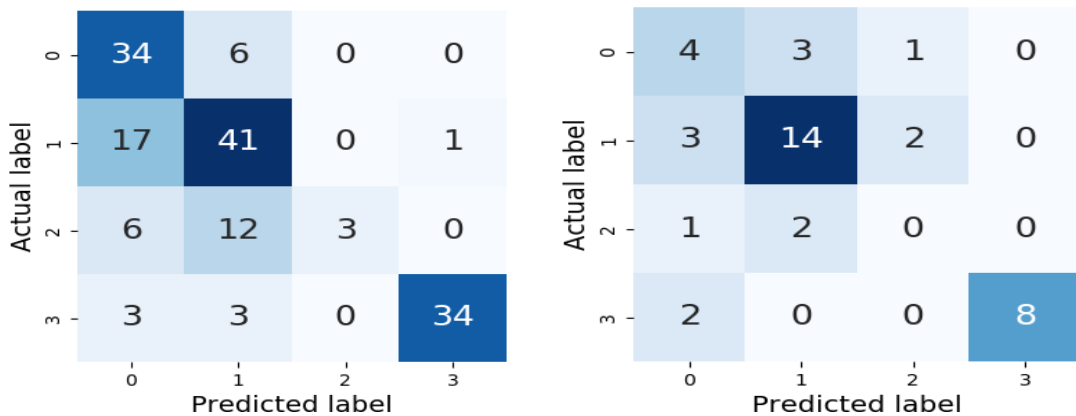


Рисунок 5.5 – Матрица неточностей (confusion matrix). Слева – на тренировочных данных, справа – на тестовом наборе данных для KNeighborsClassifier

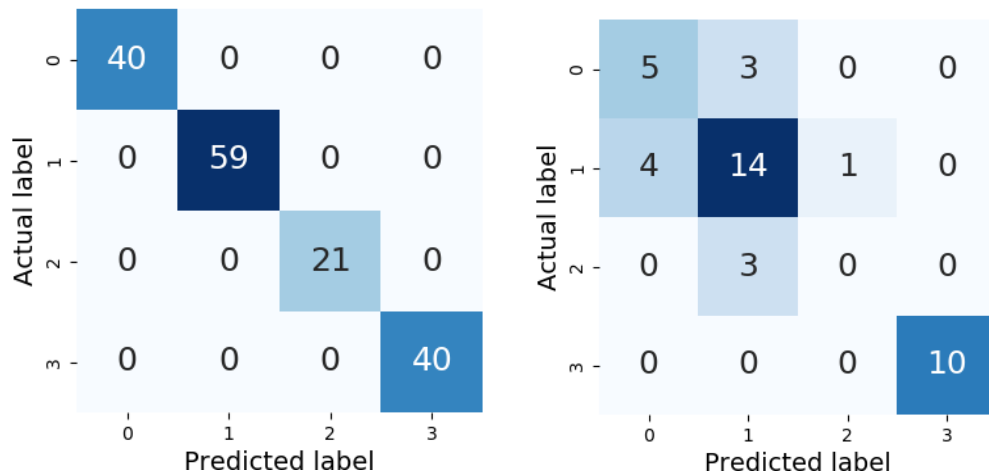


Рисунок 5.6 – Матрица неточностей (confusion matrix). Слева – на тренировочных данных, справа – на тестовом наборе данных для RandomForestClassifier

Сравнение матриц неточностей для моделей KNeighborsClassifier, GradientBoostingClassifier и RandomForestClassifier на тестовом наборе данных показывает, что каждая из моделей имеет свои сильные и слабые стороны. KNeighborsClassifier демонстрирует хорошую точность для класса 3, но делает больше ошибок при классификации объектов классов 0 и 1. GradientBoostingClassifier и RandomForestClassifier также показывают высокую точность для класса 3, но RandomForestClassifier делает меньше ошибок при классификации объектов класса 1 по сравнению с GradientBoostingClassifier.

В целом, RandomForestClassifier показывает более сбалансированную производительность по всем классам, что делает его более надежным выбором для задачи классификации в данном контексте.

По результатам сравнения выявлено, что RandomForestClassifier обладает несколькими преимуществами, включая устойчивость к переобучению, способность обрабатывать большие объемы данных, устойчивость к шуму и возможность оценки важности признаков. Однако у него также есть ограничения, такие, как уменьшение интерпретируемости модели и возможная высокая вычислительная сложность.

Основная идея RandomForestClassifier заключается в том, чтобы объединить результаты нескольких деревьев решений для получения более точного и стабильного прогноза. Каждое дерево строится на основе случайной подвыборки данных и случайного подмножества признаков. Это позволяет снизить переобучение и повысить обобщающую способность модели.

При построении каждого дерева в RandomForestClassifier случайным образом выбирается подвыборка данных и подмножество признаков. Пусть D - исходный набор данных, а D_i - подвыборка данных для построения i -го дерева. Обычно размер подвыборки D_i равен размеру D или меньше, и элементы выбираются с возвращением.

Кроме того, для каждого разбиения в узле дерева случайным образом выбирается подмножество признаков. Пусть F - исходное множество признаков, а F_j - подмножество признаков для разбиения в j -м узле дерева. Размер подмножества F_j обычно задается заранее как гиперпараметр алгоритма.

Для классификации нового объекта каждое дерево голосует за принадлежность к определенному классу. После построения всех деревьев в лесу, предсказание RandomForestClassifier для объекта x определяется голосованием по формуле (6):

$$\hat{y}(x) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N C_i(x), \quad (6)$$

где $\hat{y}(x)$ - предсказанный класс для объекта x , а $(\cdot)$ - индикаторная функция.

После того, как прошли первый этап и выбрали модель, устанавливаем параметры модели следующим образом:

- `max_depth = 5` ограничивает глубину каждого дерева в лесу до 5 уровней. Это означает, что каждое дерево будет делать разбиение данных только до глубины 5, что может помочь предотвратить переобучение модели и улучшить ее обобщающую способность;

- `random_state`, который устанавливает начальное состояние генератора случайных чисел. Установка `random_state = 5` позволяет фиксировать этот генератор, что гарантирует воспроизводимость результатов при каждом запуске модели. Это полезно при работе с данными, когда необходимо, чтобы результаты были одинаковыми для разных пользователей или в разных средах.

Оценка важности признаков в модели случайного леса является важным этапом анализа данных, позволяя определить, какие характеристики оказывают наибольшее влияние на предсказания. Модель случайного леса, описанная в основополагающей работе Л. Бреймана [108], представляет собой ансамбль решающих деревьев, где каждое дерево строится на случайной подвыборке данных и использует случайное подмножество признаков для разбиения узлов. Основной принцип выбора разбиений заключается в максимизации уменьшения неопределенности.

При обучении деревьев используются критерии информативности, такие как критерий Джини и энтропийный критерий. Критерий Джини определяется как (7):

$$G = 1 - \sum_{k=1}^K (p_k^2), \quad (7)$$

где p_k - доля объектов класса k в узле. Энтропийный критерий вычисляется по формуле (8):

$$H = - \sum_{k=1}^K (p_k \log_2 p_k), \quad (8)$$

где p_k - вероятность принадлежности объекта к классу k [156]. Для выбора разбиения рассчитывается уменьшение критерия по формуле (9):

$$\Delta I = I_{\text{род}} - \sum_j \frac{N_j}{N} I_j, \quad (9)$$

где $I_{\text{род}}$ - значение критерия в родительском узле, I_j – значение критерия в дочерних узлах, N_j - число объектов в дочернем узле, а N - число объектов в родительском узле.

После обучения случайного леса можно оценить важность признаков, которая определяется суммарным уменьшением неопределенности (например, критерия Джини) во всех узлах (10), где этот признак использовался:

$$FI_i = \sum_j \Delta I_j \cdot \frac{N_j}{N_{\text{общ}}}, \quad (10)$$

где ΔI_j – уменьшение неопределенности, N_j количество объектов в узле, а $N_{\text{общ}}$ – общее число объектов. После расчета важности всех признаков значения нормализуются по формуле (11):

$$\sum_{i=1}^n FI_i = 1, \quad (11)$$

Метод оценки важности признаков с использованием случайного леса позволяет быстро и эффективно определить наиболее значимые характеристики данных. Это способствует улучшению интерпретации модели и помогает в выборе наиболее информативных признаков для дальнейшего анализа.

Применение данного сочетания методик обеспечило создание модели с исключительной чувствительностью и специфичностью, достигшими отметок 98,7% и 99,0% соответственно. Следовательно, результаты анализа эффективности искусственного интеллекта и алгоритмов машинного обучения подтверждают высокую надежность онлайн-инструмента, интегрированного в компьютерное приложение «STEP-C19».

5.3. WEB-приложение «Отслеживание серьезности и раннее прогнозирование COVID-19 (STEP-C19)»

Вышеописанная модель послужила основой для построения веб-инструмента «Отслеживание серьезности и раннее прогнозирование COVID-19 (STEP-C19)» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2025614491) [78]. 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. Он может использоваться в стационарах, оказывающих помощь больным КВИ.

Программа представляет собой веб-приложение, доступное через любой актуальный интернет-браузер. Пользователю необходимо ввести демографические (пол, возраст) и лабораторные показатели пациента с сопутствующей АГ. Встроенная система валидации предотвращает ошибки ввода. На основе введенных данных алгоритм рассчитывает вероятность различных исходов заболевания: от легкой формы до летального исхода.

Интерфейс пользователя для работы с предсказательной моделью представлен на рисунке 5.7.

Рисунок 5.7 – Основная страница ввода данных предсказательной модели

Работа в системе начинается при нажатии кнопки «STEP-C19» и открытии формы для заполнения:

1. Ввод данных 10 независимых переменных: пол, возраст, количество лимфоцитов, СРБ, Д-димер, BNP, КФК-МВ, уровни АД, SpO₂, продолжительность лихорадки.

2. Вычисление прогностического индекса: расчёт линейного предиктора согласно коэффициентам финальной модели.

3. Вывод результата: визуализация полученного процента вероятности и итоговой категории риска.

В случае изменения любого из входных данных модель автоматически обновляет свои прогнозы, что позволяет получать актуальные результаты в реальном времени.

Практическое использование данного приложения было оценено на примере 30 законченных клинических случаев у больных с КВИ, получивших стационарное лечение в инфекционных отделениях в конце 2022 г [77]. Во всех случаях прогнозируемый исход совпал с фактическим. Ниже представлены несколько клинических примеров из данной выборки.

Клинический пример 1. Мужчина М. (№ 169 из базы данных), 68 лет, 11 сентября 2022 г. поступил экстренно в инфекционное отделение на 7-й день болезни с жалобами на головные боли, озноб, выраженную общую слабость, одышку при малейшей физической нагрузке, лихорадка длилась 6 дней. Пациент страдал артериальной гипертензией 3 степени 10 лет с максимальным повышением АД до 190/100 мм рт. ст. при адаптированном АД 130/80 мм рт. ст. Постоянной гипотензивной терапии не получал, эпизодически при повышении АД > 160/90 мм рт. ст. принимал каптоприл 25 мг сублингвально.

При поступлении были получены следующие показатели: повышение уровня АД 190/60 мм рт. ст. при ЧСС – 102 в мин; снижение SpO₂ – 84%; положительный ПЦР на SARS-CoV-2 от 11.09.2022 г.; КТ от 11.09.2022 г.: Двусторонняя полисегментарная вирусная пневмония, КТ-2; СРБ – 12 мг/мл, BNP – 3968 пг/мл; КФК-МВ 21,7 ед/л, лимфоциты – 0,47 *10⁹/л, Д-димер 458 мкг/л. Состояние пациента при поступлении оценивалось как тяжелое, был госпитализирован в отделение реанимации.

При определении прогноза развития тяжести течения по программе «СТЕР-С19» у пациента М. ожидалось крайне тяжелое течение с развитием летального исхода. (Рисунок 5.8).

Severity Tracking and Early Prediction for COVID-19
Введите данные пациента для оценки тяжести состояния

Параметры пациента

Пол: ☐ жен ☒ муж

Возраст: пожилей (61-75)

Лимфоциты: ☒ понижены (ниже 0.8) ☐ норма

С-реактивный белок (СРБ): до 50

Д-димер: ☐ норма до 250 ☒ повышен

BNP: ☐ норма ☒ повышен

Артериальное давление (АГ): 3ст

Дни температуры: ☐ до 5 дней ☒ более 5 дн

SpO₂: ниже 90

КФК-МВ: ☒ норма ☐ повышен

Результат предсказания

Рассчитать

Летальный исход

Оценка риска: 23 баллов

Пол	муж
Возраст	пожилей (61-75)
АГ	3ст
СРБ	до 50
BNP	повышен
Д-димер	повышен
Лимфоциты	понижены (ниже 0.8)
КФК	норма
Дни температуры	более 5 дн
SpO ₂	ниже 90

Рисунок 5.8 – Прогноз течения COVID-19 у пациента №169

На 8-е сутки лечения у пациента отмечалось нарастание одышки (ЧДД > 30 в мин.), снижением насыщения крови кислородом до 87%, состояние при поступлении оценивалось как крайне тяжелое. На 9-е сутки пребывания в стационаре пациент скончался.

Клинический пример 2. Больная С. (№ 129 из базы данных), 67 лет, 04.11.2022 г. поступила экстренно в инфекционное отделение на 3-й день болезни с жалобами на сухой кашель, общую слабость, с продолжительностью лихорадки 3 дня. соответствовало критериям тяжелого течения COVID-19. Пациентке был выставлен диагноз артериальной гипертензии 5 лет назад, постоянно принимала препарат из группы ингибиторов АПФ. На момент госпитализации были получены следующие данные: АД 110/70 мм рт. ст.; ЧСС – 68 уд. в мин; SpO₂ – 98%; положительный результат ПЦР на РНК SARS-CoV-2 от 05.11.2022 г.; РКТ от 04.11.2022 г.: поражение легких КТ-1; СРБ – 6,2 мг/мл, BNP – 223 пг/мл; КФК-МВ 24,1 ед/л, лимфоциты - $3,22 \cdot 10^9/\text{л}$, Д-димер 216 мкг/л.

Для расчета прогноза развития тяжелого течения данные были внесены в веб-приложение (Рисунок 5.9): у пациентки С. ожидалось течение КВИ средней степени тяжести.

Severity Tracking and Early Prediction for COVID-19
Введите данные пациента для оценки тяжести состояния

Параметры пациента

Пол: ☒ жен ☐ муж

Возраст: пожилей (61-75) ▾

Лимфоциты: ☐ понижены (ниже 0.8) ☒ норма

С-реактивный белок (СРБ): норма ▾

Д-димер: ☒ норма до 250 ☐ повышен

BNP: ☒ норма ☐ повышен

Артериальное давление (АГ): нормотензия ▾

Дни температуры: ☒ до 5 дней ☐ более 5 дн

SpO2: выше 94% ▾

КФК-МВ: ☒ норма ☐ повышен

Результат предсказания

Рассчитать

● **Среднетяжелое**

Оценка риска: 4 баллов

Пол	жен
Возраст	пожилей (61-75)
АГ	нормотензия
СРБ	норма
BNP	норма
Д-димер	норма до 250
Лимфоциты	норма
КФК	норма
Дни температуры	до 5 дней
SpO2	выше 94%

Рисунок 5.9 – Прогноз течения COVID-19 у пациента №129

На фоне лечения в инфекционном отделении у больной отмечалась положительная динамика, по КТ-картине легких прогрессирования пневмонии не было выявлено. Спустя 12 койко-дней пациентка с улучшением состояния выписалась на амбулаторное наблюдение.

Клинический пример 3. Больная К. (№18 из базы данных), 39 лет, 1 декабря 2022 г. поступила в инфекционное отделение. Пациентку 3-й день беспокоили выраженная общая слабость, одышка при обычной физической нагрузке, сухой кашель, субфебрильная температура. Результат ПЦР на РНК SARS-CoV-2 был положительным от 01.12.22 г. Из анамнеза: около 10 лет назад впервые была диагностирована артериальная гипертензия.

В ходе оценки состояния пациента были зафиксированы следующие клинические параметры: АД = 150/80 мм рт. ст., ЧСС – 65 уд/мин, сатурация находилась на уровне 91%. Результаты КТ органов грудной клетки от 01.12.2022 г. продемонстрировали двустороннюю полисегментарную вирусную пневмонию со степенью поражения КТ-2. Лабораторные исследования показали лимфопению ($0,61 \times 10^9/\text{л}$), повышение уровня СРБ до 35 мг/мл и BNP на отметке 97 нг/мл, при этом маркеры повреждения миокарда (КФК-МВ - 9 ед/л) и тромбоза (Д-димер – 435 мкг/л) оставались в пределах референсных значений. Все диагностические мероприятия выполнялись в строгом соответствии с актуальными ВМП по

профилактике, диагностике и терапии COVID-19 (версия 16). На момент госпитализации клиническая картина соответствовала среднетяжелому течению КВИ.

Severity Tracking and Early Prediction for COVID-19
Введите данные пациента для оценки тяжести состояния

Параметры пациента

Пол: ☒ жен ☐ муж

Возраст: молодой (18-44)

Лимфоциты: ☒ понижены (ниже 0.8) ☐ норма

С-реактивный белок (СРБ): до 50

Д-димер: ☐ норма до 250 ☒ повышен

BNP: ☒ норма ☐ повышен

Артериальное давление (АГ): 1ст

Дни температуры: ☒ до 5 дней ☐ более 5 дн

SpO2: 90-93%

КФК-МВ: ☒ норма ☐ повышен

Результат предсказания

Рассчитать

Тяжелое

Оценка риска: 10 баллов

Пол	жен
Возраст	молодой (18-44)
АГ	1ст
СРБ	до 50
BNP	норма
Д-димер	повышен
Лимфоциты	понижены (ниже 0.8)
КФК	норма
Дни температуры	до 5 дней
SpO2	90-93%

Рисунок 5.10 – Прогноз течения COVID-19 у пациента №18

Согласно прогнозу, у пациентки К. ожидалось тяжелое течение, требующее тщательного контроля за ее состоянием (Рисунок 5.10).

У данной пациентки на 4-е сутки с момента госпитализации началось прогрессирование дыхательной недостаточности, в связи с чем была переведена в ОРИТ, проведена коррекция терапии, 5 дней находилась на неинвазивной искусственной вентиляции легких. На 17 койко-день пациентка выписалась с улучшением на дальнейшее амбулаторное лечение и наблюдение.

Таким образом, применение онлайн-инструмента «СТЕР-С19» для пациентов с АГ, поступающих в инфекционные отделения для лечения COVID-19, позволит прогнозировать вероятные осложнения и риск смертельного исхода от КВИ, что необходимо для разработки персонализированной тактики лечения и ведения данной категории больных на момент госпитализации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Глобальная пандемия COVID-19 осталась в прошлом, однако возбудитель SARS-CoV-2 сохраняет циркуляцию среди населения, провоцируя развитие новых случаев, в том числе с летальным исходом. Наблюдается появление новых генетических вариантов, отличающихся повышенной вирулентностью, контагиозностью и сокращённым инкубационным периодом. Сублинии штамма «Омикрон» демонстрируют более высокую заразность по сравнению с другими вариантами вируса, однако их опасность ниже, а устойчивость к вакцинам - выше [130, 135, 145]. В этих условиях изучение различных аспектов коронавирусной инфекции, особенно прогнозирование рисков неблагоприятного исхода у пациентов из групп риска, сохраняет свою значимость.

Еще в начале пандемии исследованиями был подтвержден риск развития осложнений и тяжелого течения КВИ у пациентов с сопутствующими заболеваниями ССС, в первую очередь больные с АГ входят в группу высокого риска развития тяжелого течения с различными осложнениями и летального исхода, особенно при наличии метаболических нарушений (сахарный диабет, ожирение и т.д.) [1].

В первые месяцы пандемии в г. Ухани больше всего смертей (48%) было у больных, страдающих АГ, чем у лиц без гипертонии (23%, $p < 0,001$). Мета-анализ 14 ретроспективных исследований 1445 случаев летального исхода из 29909 случаев заболевания КВИ в КНР, Иране и Италии показал, что наличие АГ увеличивает вероятность смерти от вируса SARS-CoV-2 почти в 2,69 раза [116]. Другой метаанализ, включающий 186 исследований и данные о 210 447 смертях среди 1 304 587 пациентов с COVID-19, продемонстрировал рост относительного риска летального исхода в 1,42 раза у людей с АГ и повышение на 11 % абсолютного риска смерти у этой группы [97].

В контексте резкого увеличения абсолютного числа больных АГ в мире (по данным Всемирной организации здравоохранения, за последние 30 лет

практически удвоилось и составляет около 1,5 млрд человек (23,0% от общего числа взрослого населения¹), в Российской Федерации (распространенность АГ возросла за последние 20 лет наблюдений с 39,2 % до 45,7 %) [18, 172], в Республике Саха (Якутия) (от 30,3 % [71] до 54,3 % [28, 83] углубленное изучение и описание клинической картины КВИ у лиц с АГ имеет важный научный и практический интерес.

Диссертационная работа выполнялась в 2022-2025 гг. на базе кафедры «Инфекционные болезни, эпидемиология и дерматовенерология» Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», а также в инфекционных отделениях ГБУ РС(Я) «Якутская республиканская клиническая больница».

В рамках 1 главы проведена систематизация сведений из российских и зарубежных публикаций, освещающих морфологическую структуру коронавируса SARS-CoV-2 и механизмы развития COVID-19 в зависимости от генетических вариаций возбудителя. Анализ литературы подтвердил, что различные варианты вируса существенно различаются по уровню вирулентности и клинической картине заболевания. Одновременно было отмечено, что тема недостаточна изучена, что диктует необходимость детального рассмотрения особенностей течения инфекции и лабораторно-клинических маркеров у пациентов с АГ, а также оценки прогностической значимости существующих предикторов для определения риска неблагоприятного исхода КВИ. Ключевым моментом стало выявление того факта, что общепринятые шкалы оценки тяжести состояния, такие как NEWS2, APACHE II, SAPS II, SOFA, Glasgow Coma Scale и другие специализированные индексы прогнозирования летальности и тяжести COVID-19, включая 4C Mortality Score, CHOSEN, VACO, qCSI, COVID-GRAM, CRB-65, BCRSS, ШКАЛУ ШОКС-КОВИД и ряд других не адаптированы для оценки рисков тяжелого течения болезни у лиц с сопутствующей артериальной гипертонией.

¹ По данным сервиса статистики Worldometer (<https://www.worldometers.info/world-population/>), в мире 8,2 млрд человек, в том числе 6,5 млрд взрослого населения.

Настоящее исследование проведено в целях описания клинико-лабораторной картины COVID-19 и влияния степени АГ на развитие осложнений КВИ. Для достижения цели проведен анализ результатов комплексного клинико-лабораторного и инструментального обследования больных КВИ с сопутствующей АГ. Также уделялось особое внимание выявлению наиболее значимых предикторов тяжелого течения для разработки прогностической модели степени тяжести COVID-19 у пациентов с АГ.

В основу работы положен ретроспективный анализ 200 медицинских карт пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией и АГ, проходивших лечение в инфекционном стационаре ГБУ РС (Я) «Якутская республиканская клиническая больница» в 2020–2022 гг. На стартовом этапе исследования больных разделили на две когорты: первую составили 77 человек со среднетяжелым течением COVID-19, вторую - 123 пациента с тяжелой формой заболевания.

Клиническая картина тяжелого течения КВИ включала лихорадку (79,7 %), астению (82,1 %), одышку (62,6 %), кашель (62,6 %), тахикардию (45,5 %). У большинства пациентов при поступлении определялся высокий уровень САД, медиана которого составляла 155 мм рт.ст в 1-й группе и 158 мм рт.ст. во 2-й ($p = 0,802$). Тем не менее статистически значимой в определении тяжести течения КВИ был уровень ДАД ($p = 0,043$), среднее значение которого составляло в 1-й группе 80,0 мм рт.ст, а во 2-й – 85 мм рт.ст. Также значение в определении формы инфекционного процесса играла роль уровень сатурации: в группе с тяжелым течением среднее значение SpO_2 было 91 % ($p = 0,004$).

По сопутствующим нозологиям наиболее часто у 2-й группы больных встречались ИБС (42,3 %), ХСН (35,0 %), сахарный диабет (26,0 %), нарушение ритма сердца (22,8 %), а также ожирение 3 степени (19,5 %), которое достоверно чаще встречалось у группы больных с тяжелым течением ($p = 0,024$).

При сравнении обеих групп по результатам общего анализа крови у всех пациентов отмечено повышение уровня палочкоядерных нейтрофилов и СОЭ. В других исследованиях как один из прогностически значимых факторов тяжести

КВИ отмечен сниженный уровень лимфоцитов, однако в нашей работе в этот показатель был в пределах нормы ($p = 0,775$).

Повышение уровня С-реактивного белка, определяемое в первый час госпитализации, является одним из основных критериев тяжести COVID-19 [24]. Его уровень был достаточно высоким как при среднетяжелых, так и при тяжелых формах болезни, однако в сравниваемых группах статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,888$).

Уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), отражающий степень клеточного и тканевого повреждения при тяжелом течении КВИ, не продемонстрировал статистически достоверных расхождений в исследованных группах ($p = 0,149$).

Для больных COVID-19 характерно повышение уровня печеночных трансаминаз. Одна из возможных причин поражения печени – гемофагоцитарный синдром с аутоиммунным поражением холангиоцитов. На основе секвенирования дезоксирибонуклеиновой кислоты было показано, что в холангиоцитах определяется высокая экспрессия АПФ2 [8, 25]. Это предположение о наличии взаимосвязи между тяжестью инфекционного процесса и увеличением печеночных трансаминаз соответствует и полученным нами результатам, показавшими статистически значимое повышение АСТ в сравниваемых группах ($p = 0,017$). Обращает внимание также значимое повышение уровня ИЛ-6 при тяжелом течении КВИ, что может быть связано с чрезмерной активацией процессов воспаления ($p = 0,032$).

У пациентов с COVID-19 тяжелой степени при развитии дыхательной недостаточности возникают параллельно значимые нарушения в системе гемостаза, лабораторно проявляющиеся высоким уровнем Д-димера, фибриногена и протромбинового времени [75]. В нашем исследовании отмечалось статистически значимое повышение во 2-й группе значений МНО ($p = 0,007$) и ПТИ ($p = 0,032$).

Во второй части исследования пациенты каждой группы были дополнительно разделены на две подгруппы в зависимости от степени АГ: подгруппа А - пациенты с контролируемой АГ (всего 63 чел., в т.ч. 23 - в 1-й группе

(1А), 40 чел. - во 2-й (2А); подгруппа Б - пациенты с неконтролируемой АГ (всего 137 чел., в т.ч. 54 в - 1-й группе (1Б) и 83 - во 2-й (2Б).

Распределение количества участников оставалось пропорциональным как по возрастным показателям ($p = 0,489$), так и по полу ($p = 0,800$). В каждой подгруппе пациентов отмечалось повышение индекса массы тела (ИМТ): $29 \pm 3,8$ для группы 1А, $27,2 \pm 5,6$ для 1Б, $27,4 \pm 8,9$ для 2А и $28,6 \pm 8,4$ для 2Б.

При анализе летальности по указанной классификации выявлены следующие показатели: в группе 1А все пациенты были выписаны, в группе 1Б - умерло 10 (18,5%) пациентов, в группе 2А – 7 пациентов (17,5%), в группе 2Б – 33 пациента (39,8%). Таким образом, у пациентов с неконтролируемой АГ наблюдалась более высокая смертность (58,3%), преимущественно в случаях тяжелого течения COVID-19 ($p < 0,001$, $p_{1А-2Б} = 0,002$, $p_{1Б-2Б} = 0,044$).

При изучении клинических проявлений у больных с неконтролируемым течением АГ достоверно чаще встречались одышка ($p < 0,001^*$, $p_{1А-2А} = 0,009$, $p_{1А-2Б} = 0,015$, $p_{1Б-2А} = 0,010$, $p_{1Б-2Б} = 0,015$) и кашель ($p = 0,003^*$, $p_{1А-1Б} = 0,008$, $p_{1А-2А} = 0,024$, $p_{1А-2Б} = 0,001$).

Основным проявлением продолжительной АГ является гипертрофия ЛЖ, которая возникает вследствие длительной нагрузки давлением на стенки ЛЖ [3, 67]. Нами доказано ($p = 0,005$), что ГЛЖ чаще встречается у лиц с тяжелой формой КВИ с не достигшим целевого уровня АД, чем у больных с контролируемой АГ ($p_{1А-2Б} = 0,021$, $p_{2А-2Б} = 0,046$).

На фоне ГЛЖ и вследствие АГ закономерно развитие других сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ИБС, НРС, ХСН и другие. В проведенном нами исследовании статистически значимо влияло на тяжесть инфекционного процесса нарушение ритма сердца, который встречался чаще у больных с неконтролируемым течением АГ ($p = 0,041$).

Оценка лабораторных данных, включающих концентрацию лейкоцитов, ИЛ-6, МНО, КФК-МВ и BNP в период поступления в стационар, выявила достоверные отличия в зависимости от степени тяжести КВИ и АГ ($p < 0,05$). В сравнении с другими подгруппами, у пациентов со среднетяжелой формой

COVID-19 и контролируемой АГ отмечается повышение уровня лейкоцитов ($p = 0,0291$, $p_{1Б-1А} = 0,030$), ИЛ-6 ($p = 0,041$, $p_{2Б-1А} = 0,030$) и МНО ($p = 0,022^*$, $p_{2А-1А} = 0,037$). Вместе с тем, обращает на себя внимание достоверное значимое повышение уровня маркера повреждения миокарда КФК-МВ ($p = 0,004$, $p_{2А-1Б} = 0,011$, $p_{2Б-2А} = 0,011$) в группе лиц с тяжелым течением КВИ и неконтролируемой АГ. Кроме того, уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP) как маркера сердечной недостаточности в комбинации с АГ был достоверно выше у пациентов с неконтролируемой АГ и тяжелым течением COVID-19 ($p < 0,046$).

Для дальнейшей проверки гипотез о статистически значимых различиях между группами был применен метод бутстрапирования, что позволило определить следующие предикторы: SpO_2 , ИЛ-6, МНО, КФК-МВ, абсолютное число лейкоцитов и BNP. Также исследование показало, что у больных с неконтролируемой АГ и тяжелым течением COVID-19 наблюдались более высокие уровни летальности, выраженные дыхательная недостаточность, гипертрофия левого желудочка и аритмии по сравнению с пациентами, у которых заболевание протекало в средней степени тяжести на фоне контролируемой АГ.

Третий раздел посвящен оценке структуры смертности и выздоровлений. Из общего числа исследуемых умерли 50 человек (25 %). Абсолютное большинство летальных исходов зафиксировано у пациентов с тяжелым течением инфекции - 40 случаев (32,5 % от этой подгруппы), на фоне среднетяжелого течения этот показатель составил 13 %. Следовательно, тяжелая форма КВИ у больных с АГ является фактором, статистически значимо увеличивающим риск летального исхода ($p = 0,002$).

Среди больных со среднетяжелым течением в 80 % случаев летальный исход наступил по причине острого респираторного дистресс-синдрома и прогрессирования сердечно-легочной недостаточности. При тяжелом течении КВИ умерли от острого респираторного дистресс-синдрома 85 % больных с присоединением сердечно-легочной и полиорганной недостаточности у 70 % и 52,5 %, соответственно.

На данном этапе исследования была выполнена оценка наиболее значимых параметров у умерших пациентов с COVID-19 для построения математической модели развития летального исхода с применением многофакторного логистического регрессионного анализа.

Лабораторно-инструментальная оценка умерших пациентов выявила существенное увеличение числа нейтрофилов и уровня BNP.

В ходе исследования была разработана модель прогнозирования летальности у больных с КВИ и АГ с помощью метода многомерной логистической регрессии.

Процедура отбора независимых переменных осуществлялась в два последовательных этапа:

1. На первом этапе все потенциальные предикторы проверены в однофакторном анализе. Переменные, показавшие статистическую значимость на уровне $p < 0,1$ по критерию Вальда, отобраны для дальнейшего включения в многофакторный анализ.

2. Отобранные переменные включены в полную многофакторную модель, из которой последовательно удалялся предиктор с наибольшим p -значением, превышающим порог 0,05. Итерации продолжались до тех пор, пока все оставшиеся в модели факторы не достигли уровня статистической значимости $p < 0,05$.

В финальной модели были оставлены четыре независимых предиктора: возраст, показатель SpO_2 , уровни BNP и СРБ. Общая значимость построенной модели подтверждена высоким показателем критерия отношения правдоподобия ($p\text{-value} < 0,001$), а качество объясняемой дисперсии оценено по псевдо- R^2 Макфаддена, который составил 0,2099.

Разработанная надежная математическая модель показала, что основными факторами риска смертельного исхода выступают уровни BNP, СРБ, SpO_2 и возраст пациента. Данная модель демонстрирует высокую чувствительность на уровне 72,0% и специфичность 85,3%.

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$\text{Logit} = 8,4491 + 0,0012 * (\text{BNP}) - 0,1386 * (\text{SpO}_2) + 0,0482 * (\text{Возраст}) - 0,0096 * (\text{СРБ}).$$

Полученное значение Logit, которое может варьироваться от $-\infty$ до $+\infty$, трансформируется в значение вероятности p в диапазоне $[0;1]$ с помощью экспоненциальной функции: $p=1/(1+e^{(-\text{Logit})})$.

Таким образом, в ходе исследования впервые обобщена и описана клинико-лабораторная характеристика COVID-19 у лиц с АГ, впервые проведена комплексная оценка связи степени выраженности артериальной гипертензии с течением и клиническим исходом инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Описано взаимное отягощающее влияние COVID-19 и артериальной гипертензии: наличие АГ повышает риск тяжелого течения и неблагоприятного исхода коронавирусной инфекции.

Полученные данные о клиническом течении КВИ у лиц с АГ в РС(Я) позволили выделить наиболее значимые факторы риска тяжелого течения болезни, влияющие на исход COVID-19.

При помощи методов искусственного интеллекта впервые создана математическая модель для определения степени тяжести и риска развития неблагоприятных событий COVID19 у лиц с АГ.

Прогнозирование осложнений у пациентов с COVID-19 является ключевым аспектом для своевременного вмешательства и оптимизации терапии. В качестве инструментов анализа применяются методы машинного обучения, такие как регрессионные модели, деревья решений и ансамблевые алгоритмы, которые обрабатывают клинические данные, в том числе демографические параметры, результаты лабораторных исследований и анамнез. Эти модели могут оценить вероятность развития таких осложнений, как острая дыхательная недостаточность, сепсис или полиорганная недостаточность. Использование искусственного интеллекта помогает выявлять главные факторы риска и осуществлять стратификацию пациентов по степени риска. Построенная в результате проведенных исследований математическая модель позволяет прогнозировать тяжесть течения COVID-19 на ранних этапах заболевания с высокой точностью – чувствительностью 98,7 % и специфичностью 99,0 %. Следовательно, проведенное исследование подтверждает высокую надёжность алгоритмов искусственного

интеллекта и машинного обучения, используемых в онлайн-калькуляторе «STEP-C19».

Следует подчеркнуть, что использование методов искусственного интеллекта и машинного обучения в исследованиях, связанных с COVID-19, продемонстрировал свой потенциал и эффективность, позволяя расширить возможности в области диагностики, прогнозирования и лечения больных.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее частыми клиническими проявлениями COVID-19 при его тяжелом течении у пациентов с АГ были общая слабость (82,1 %), лихорадка (79,7 %), дыхательная недостаточность, проявляющаяся одышкой (62,6 %) и снижением уровня кислорода в крови (64,2 %). Тяжелое течение КВИ при АГ более характерно для лиц старше 60 лет ($p = 0,016$) с ожирением 3 степени ($p = 0,024$).

2. Тяжелое течение COVID-19 с неблагоприятным исходом при наличии неконтролируемой АГ ($p < 0,001$, $p_{1A-2B} = 0,002$, $p_{1B-2B} = 0,044$) ассоциировано с повышением уровня КФК-МВ ($p=0,004$, $p_{2A-1B} = 0,011$, $p_{2B-2A} = 0,011$), BNP ($p = 0,046$) у лиц с нарушениями ритма сердца.

3. Многофакторная логистическая модель развития летального исхода, разработанная на основании выделенных предикторов, таких как возраст ($p = 0,011$), низкий уровень сатурации ($p = 0,001$), повышенный показатель СРБ ($p = 0,020$) и BNP ($p = 0,003$) обладает высокой чувствительностью 72 % и специфичностью 85,3 %.

4. Калькулятор прогнозирования течения КВИ у лиц с АГ, созданный на основе методов искусственного интеллекта, обладающий высокой чувствительностью (98,7 %) и специфичностью (99,0 %), может служить инструментом для оценки рисков развития тяжелого течения COVID-19 у лиц с АГ в раннем периоде инфекционного процесса.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В целях предотвращения прогрессирования тяжёлого течения COVID-19 и снижения риска развития летального исхода, лицам пожилого возраста с неконтролируемой артериальной гипертензией, рекомендуется госпитализация на ранних сроках заболевания.

2. Для пациентов с подтвержденной инфекцией COVID-19 и сопутствующей артериальной гипертензией (АГ) при обращении за медицинской помощью целесообразно использование веб-приложения «STEP-C19» для раннего прогнозирования вероятности развития тяжелых форм КВИ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АПФ-2 – ангиотензин - превращающий фермент 2 типа

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

БА – бронхиальная астма

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензин – II

ВМР – временные методические рекомендации

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГИБП – генно-инженерные биологические препараты

ГБ – гипертоническая болезнь

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДИ – доверительный интервал

ИИ – искусственный интеллект

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИЛ-6 – интерлейкин-6

ИМТ – индекс массы тела

КВИ – коронавирусная инфекция

КФК - креатининфосфокиназа

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ЛЖ – левый желудочек

МНО - международное нормализованное отношение

МО – машинное обучение

ОАК – общий анализ крови
ОГК – органы грудной клетки
ОКС – острый коронарный синдром
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
ОШ – отношение шансов
ППС – приобретенный порок сердца
ПЦР – полимеразная цепная реакция
ПТИ – протромбин по Квику
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РКТ – рентгеновская компьютерная томография
РНК – рибонуклеиновая кислота
РС(Я) – Республика Саха (Якутия)
РФ – Российская Федерация
САД – систолическое артериальное давление
СД – сахарный диабет
СКАГ – селективная коронароангиография
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СРБ – С-реактивный белок
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССС – сердечно-сосудистая система
ССО – сердечно-сосудистые осложнения
СППР – система поддержки принятия решений
ТМК – телемедицинская консультация
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ФВ – фракция выброса

ФП – фибрилляция предсердий

ЦРБ – центральная районная больница

ЦЭМП – центр экстренной медицинской помощи

ЧДД – частота дыхательных движений

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЭВМ – электронная вычислительная машина

ЭКГ – электрокардиография/ электрокардиограмма

ЭХО-КГ – эхокардиография сердца

BNP – натрийуретический пептид

COVID-19 (SARS-CoV-2) – новая коронавирусная инфекция «Coronavirus disease 2019»

MERS-Cov - Middle East respiratory syndrome (ближневосточный респираторный синдром)

SARS-CoV-2 – Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (тяжёлый респираторный синдром коронавируса 2 типа)

М – среднее арифметическое

Me - медиана

SD – стандартное отклонение

SpO₂ – насыщение крови кислородом

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Артериальная гипертензия и COVID-19 – современное состояние вопроса и перспективы / И.В. Долгалева, Ю.Г. Самойлова, К.Ю. Максимова [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2023. – Т.29, № 6. – С. 557 – 567.
2. Артериальная гипертензия и неблагоприятное течение COVID-19 среди госпитализированных больных: данные когортного исследования из России / В.И. Подзолков, А.Е. Брагина, А.И. Тарзимова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2023. – Т. 19, № 1. – С. 4–10. DOI: 10.20996/1819-6446-2023-01-10.
3. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации. 2020 / Ж.Д. Кобалава, А.О. Конради, С.В. Недогода [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 3. – С. 149–218. – DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
4. Артериальная гипертензия в российской популяции в период пандемии COVID-19: гендерные различия в распространенности, лечении и его эффективности. Данные исследования ЭССЕ-РФ3. / Ю.А. Баланова, О.М. Драпкина, В.А. Куценко [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, № S8. – С. 108–120. – DOI:10.15829/1728-8800-2023-3785.
5. Бубнова, М.Г. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания: от эпидемиологии до реабилитации / М.Г. Бубнова, Д.М. Аронов // Пульмонология. – 2020. – Т. 30, №5. – С. 688–699. – DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-688-699.
6. Быть или не быть: прогноз развития эпидемии COVID-19 в России / Д.М. Даниленко, А.Б. Комиссаров, М.А. Стукова, Д.А. Лиознов // Журнал инфектологии. – 2020. – Т.12, № 3. – С. 6–11.
7. Ведение пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью в период пандемии COVID-19 в условиях первичной врачебной медико-санитарной помощи / А.О. Конради, О.М.

Драпкина, С.В. Недогода [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2022. – Т.28, № 4. – С. 464–476. DOI:10.18705/1607-419X-2022-28-4-464-476.

8. Вклад артериальной гипертензии и других факторов риска в выживаемость и смертность в российской популяции / Ю.А. Баланова, С.А. Шальнова, В.А. Куценко [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 5. – С. 164-174. – DOI 10.15829/1728-8800-2021-3003.

9. Влияние коморбидности на исход лечения больных тяжёлой COVID-19–ассоциированной пневмонией / Н.А. Чулакова, А.Ф. Потапов, К.В. Чулаков, А.А. Иванова // Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». – 2025. – Т. 14, № 1. – С. 81–88. DOI:10.23934/2223–9022–2025–14–1–81–88.

10. Возможности информационных систем в прогнозировании исходов новой коронавирусной инфекции COVID-19 / И.В. Демко, Е.Е. Корчагин, О.А. Черкашин [и др.] // Медицинский совет. – 2022. – Т.16, № 4. – С. 42–50.

11. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версии 3 – 17 (03.03.2020 – 14.12.2022). Министерство здравоохранения Российской Федерации: официальный сайт. Текст: электронный. – URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/254/original/BMP_COVID-19_V17.pdf?1671088207.

12. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 19 (27.05.2025). Министерство здравоохранения Российской Федерации: официальный сайт. Текст: электронный. – URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/075/182/original/BMP_COVID-19_V19.pdf.

13. Всемирная организация здравоохранения: офиц. сайт. Вступительное слово Генерального директора ВОЗ на пресс–брифинге 4 января 2023 г. –Текст: электронный. – URL: <https://www.who.int/ru/director-general/speeches/detail/who->

director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing—4-january-2023 (дата обращения 05.01.2023).

14. Всемирная организация здравоохранения: офиц. сайт. Вступительное слово Генерального директора ВОЗ на брифинге для СМИ 5 мая 2023 г. Текст: электронный. – URL: <https://www.who.int/news-room/speeches/item/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing—5-may-2023> (дата обращения 08.05.2023).

15. Всемирная организация здравоохранения: офиц. сайт. Информационная панель о COVID-19. [Электронный ресурс]. – URL: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases> (дата обращения: 13.01.2025).

16. Всемирная организация здравоохранения: офиц. сайт. Научно-консультативная группа по вопросу о происхождении новых патогенов (САГО). Независимая оценка происхождения SARS-CoV-2. – Текст: электронный. – URL: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/documents/epp/sago/independent-assessment-of-the-origins-of-sars-cov-2-by-sago-russian.pdf?sfvrsn=60762e31_6. Дата публикации: 27 июня 2025 г.

17. Гумеров, Р.М. Прогнозирование неблагоприятных сердечно–сосудистых событий у пациентов, госпитализированных с COVID-19 –ассоциированной пневмонией с помощью кардиоваскулярных биомаркеров: специальность 3.1.20 «Кардиология»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Гумеров Руслан Мансурович; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Минздрава России. – Москва, 2022. – 135 с.

18. Двадцатилетние тренды ожирения и артериальной гипертензии и их ассоциации в России / С.А. Шальнова, А.Д. Деев, Ю.А. Баланова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т.16, № 4. – С. 4–10.

19. Диагностика, лечение и профилактика новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Методические рекомендации. – 2020. – URL: <https://www.vmeda.org/wp-content/uploads/2020/03/1-koronavirus-metod-rek-pmb-1.pdf> (дата обращения: 29.01.2023). Текст: электронный.

20. Использование искусственного интеллекта у больных с новой коронавирусной инфекцией для прогнозирования течения заболевания в условиях инфекционного стационара / Т.Л. Каронова, И.Н. Корсаков, А.А. Михайлова [и др.] // Журнал инфектологии. – 2023. – Т.15, № 3. – С. 60–66. DOI:10.22625/2072–6732–2023–15–3–60–66.

21. История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae) / М.Ю. Щелканов, А.Ю. Попова, В.Г. Дедков [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2020. – Т. 10, № 2. – С. 221–46. DOI:10.15789/2220–7619–NOI–1412.

22. Исходы COVID-19 у госпитализированных больных с артериальной гипертензией / А.М. Кузнецова, С.С. Слепцова, С.С. Слепцов, Е.К. Попова // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. Журнал имени академика Н.Д. Ющука. – 2026. – Т. 15, № 1. – С. 36–42. DOI: 10.33029/2305-3496-2026-15-1-36-42.

23. Каира, А.Н. Механизмы и пути передачи коронавирусной инфекции SARS–CoV–2 / А.Н. Каира, Н.Гр. Политова, О.А. Свитич // Санитарный врач. – 2021.– № 12. – DOI:10.33920/med-08-2112-01.

24. Клинико-лабораторные маркеры тяжести течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / В.Д. Ма-Ван-дэ, Д.Н. Зайцев, А.П. Филев [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2022. – № 3. – С. 40–48.

25. Клиническая картина и факторы, ассоциированные с неблагоприятными исходами у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 / С.А. Бойцов, Н.В. Погосова, Ф.Н. Палеев [и др.] // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 2. – С. 4–14. – DOI: 10.18087/cardio.2021.2.n1532.

26. Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке / П.В. Глыбочко, В.В. Фомин, С.Н. Авдеев [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2020. – Т. 29, № 2. – С. 21–29.

27. Клиническая характеристика новой коронавирусной инфекции COVID-19 в Республике Саха (Якутия) / Н.А. Ильина, С.С. Слепцова, Т.М. Климова [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. – 2023. – Т. 56, № 2. – С. 56–63.

28. Клинические особенности артериальной гипертензии у пациентов, перенесших COVID-19 легкой и среднетяжелой форм / А.Ю. Рябова, Т.Н. Гузенко, Т.Г. Шаповалова [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2023. – Т.19, №1. – С.46–50.

29. Клинические особенности коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с артериальной гипертензией / И.А. Демина, А.Г. Комарова, М.В. Ильина, А.А. Плоскирева // Лечащий Врач. – 2022. – № 4. – С. 54–59.

30. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)». Предварительные данные (6 месяцев наблюдения) / Г.П. Арутюнов, Е.И. Тарловская, А.Г. Арутюнов, Д.Н. Зайцев [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 10. – С. 86–98. – DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4708.

31. Ковелькова, М.Н. Искусственный интеллект в профилактике и диагностике сердечно-сосудистых заболеваний в России (обзор литературы) / М.Н. Ковелькова, Е.Г. Яковлева // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2025. – Т. 40, № 1. – С. 28–41.

32. COVID-19 в России: эволюция взглядов на пандемию. Сообщение 2 / В.И. Стародубов, В.В. Береговых, В.Г. Акимкин [и др.] // Вестник РАМН. – 2022. – Т.77, № 4. – С. 291–306. DOI:10.15690/vramn2122.

33. COVID-19 и сердечно-сосудистая система. Часть 1. Патофизиология, патоморфология, осложнения, долгосрочный прогноз / С.С. Петриков, А.А. Иванников, М.К. Васильченко [и др.] // Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». – 2021. – Т. 10, № 1. – С. 14–26.

34. COVID-19 у медицинских работников (обзор литературы и собственные данные) / Л.А. Шпагина, Л.П. Кузьмина, О.С. Котова [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2021. – Т.61, №1. – С. 18–26.

35. COVID-19: эволюция пандемии в России. Сообщение I: проявления эпидемического процесса COVID-19 / В.Г. Акимкин, А.Ю. Попова, А.А. Плоскирева [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2022. – Т. 99, № 3. – С. 269–286. DOI: 10.36233/0372-9311-276.

36. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертонии: артериальная гипертония и COVID-19 / И.Е. Чазова, Н.В. Блинова, В.А. Невзорова [и др.] // Системные гипертензии. – 2020. – Т. 17, № 3. – С.35–41. DOI: 10.26442/2075082X.2020.3.200362.

37. Контроль артериальной гипертензии в период пандемии коронавирусной инфекции: результаты российской акции скрининга МММ2021 / О.П. Ротарь, А.М. Ерина, М.А. Бояринова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т.27, № 4. – С.7–13. – DOI:10.15829/1560–4071–2022–5014.

38. Конышко, Н.А. Показатели липидного обмена у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 / Н.А. Конышко, Л.И. Волынец, Г.С. Конышко // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2024. – Т.13, № 1.– С. 58–66. DOI: 10.33029/2305–3496–2024–13–1–58–66.

39. Коростовцева, Л.С. COVID-19: каковы риски пациентов с артериальной гипертензией? / Л.С. Коростовцева, О.П. Ротарь, А.О. Конради // Артериальная гипертензия. – 2020. – Т. 26, № 2. – С. 124–132.

40. Кузнецова, А.М. Значение ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии в оценке риска осложнений у больных COVID-19 / А.М. Кузнецова, С.С. Слепцова, С.С. Слепцов // Современные проблемы науки и образования. – 2023. – № 4. – С. 138–149. DOI:10.17513/spno.32742.

41. Кузнецова, А.М. Клинический случай сочетанного течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 и острого инфаркта миокарда / А.М. Кузнецова, С.С. Слепцова // Якутский медицинский журнал. – 2023. – № 4 (84). – С. 78–81. DOI: 10.25789/YMJ.2023.84.19.

42. Кузнецова, А.М. Модель прогноза тяжести течения COVID-19 у лиц с артериальной гипертонией в Республике Саха (Якутия) / А.М. Кузнецова. – Текст: непосредственный // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы: сборник трудов XVII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского, Москва, 24-26 марта 2025 года. – Москва: ООО «Медицинское маркетинговое агентство «МедиаМедика», 2025. – С. 114.

43. Кузнецова, А.М. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 и острый инфаркт миокарда: клинический случай / А.М. Кузнецова, С.С. Слепцова // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Серия: Медицинские науки. – 2023. – №1(30). – С. 58–65.

44. Кузнецова, А.М. Клинико-лабораторные критерии тяжелого течения COVID-19 у больных с сопутствующей артериальной гипертензией / А.М. Кузнецова, С.С. Слепцова, С.С. Слепцов // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Серия: Медицинские науки. – 2025. – № 3 (40). – С. 30–39.

45. Кузнецова, А.М. Особенности течения COVID-19 у лиц с неконтролируемой артериальной гипертензией / А.М. Кузнецова, С.С. Слепцова, М.Н. Андреев // В книге: Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы. Сборник трудов XVIII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского. Москва. - 2026. С. 89.

46. Ларина, В.Н. Влияние коронавирусной инфекции (COVID-19) на сердечно-сосудистую систему / В.Н. Ларина, М.Г. Головкин, В.Г. Ларин // Вестник РГМУ. – 2020. – № 2. – С. 5-13.

47. Маликова, Я.В. Клинико-лабораторная характеристика новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у взрослых в динамике болезни / Я.В. Маликова, Д.А. Валишин, Р.Т. Мурзабаева // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2024. – Т.13, № 2. – С. 30–36. DOI: 10.33029/2305–3496–2024–13–2–30–36.

48. Международный комитет по таксономии вирусов: ICTV. Девятый доклад Международного комитета по таксономии вирусов; таксономический выпуск 2009 года. [Электронный ресурс]. – ICTV, 2011. – URL: https://ictv.global/report_9th/RNApos/Nidovirales/Coronaviridae (дата обращения 15.10.2025).

49. 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 [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021.– Т. 26, № 4. – С. 116–131. – DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4470.

50. Механизмы поражения сердечно–сосудистой системы при COVID-19 / А.Я. Фисун, Ю.В. Лобзин, Д.В. Черкашин [и др.] // Вестник РАМН. – 2021. – Т.76, №3. – С. 287–297. DOI: 10.]690/vramn1474.

51. Модель прогнозирования исходов COVID-19 у лиц с артериальной гипертензией / А.М. Кузнецова, С.С. Слепцова, С.С. Слепцов, М.Н. Андреев // Таврический медико-биологический вестник. 2026. – № 1. – С. 24-31. – doi: 10.5281/zenodo.19633406.

52.Морфо-функциональные изменения и нарушения ритма сердца у пациентов с легким и среднетяжелым течением коронавирусной инфекции (COVID-19) / М.В. Чистякова, А.В. Говорин, Т.В. Калинкина [и др.] // Забайкальский медицинский вестник: электронное научное издание. – 2021. – № 2. – С.76–84. – URL: <https://www.zabmedvestnik.ru/jour/article/view/72> (дата обращения 09.11.2025г.)

53.Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и сердечно-сосудистые заболевания / О.Л. Барбараш, В.Н. Каретникова, В.В. Кашталап [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2020. – № 2. – С. 17-28. – DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-2-17-28.

54. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 в Республике Саха (Якутия) / А.М. Кузнецова, Н.А. Ильина, С.С. Слепцова [и др.] // В книге: Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы. Сборник трудов XIV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского. – Москва. – 2022. – С. 149–150. ISBN 978-5-9905908-6-1. Текст: непосредственный.

55. Новая коронавирусная инфекция: от патогенеза к терапии / М.В. Ежов, М.Д. Попова, И.А. Алексеева [и др.] // Кардиологический вестник. – 2021. – Т.16, № 1. – С. 10–19. DOI: 10.17116/Cardiobulletin20211601110.

56. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: организационно-терапевтические подходы / А.М. Кузнецова, С.С. Слепцова // В книге: Общественное здоровье, социология и организация здравоохранения: интеграция науки и практики. Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Якутск. - 2023. С. 92-95.

57. О состоянии санитарно–эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году. Государственный доклад. – Текст: электронный // Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека: офиц. сайт. – URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=27779. Дата публикации: 31 мая 2024 г.

58. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2024 году. Государственный доклад. — Текст: электронный // Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека: офиц. сайт. – URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=30171. Дата публикации: 1 июня 2025 г.

59. О состоянии санитарно–эпидемиологического благополучия населения в Республике Саха (Якутия) в 2024 году: Государственный доклад. Текст: электронный //Управление Роспотребнадзора по РС(Я): офиц.сайт. – URL: <https://14.rospotrebnadzor.ru/content/1251/168848/> (дата обращения 09.11.2025).

60. Олюнин, И.С. Цифровизация медицины РФ в 2022–2025 годах: тренды и вызовы / И.С. Олюнин, Г.Я. Белякова // E-Scio.ru: электронный журнал. – 2022. – № 5. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tsifrovizatsiya-meditsiny-rf-v-2022-2025-godah-trendy-i-vyzovy> (дата обращения: 17.03.2026).

61. Опыт использования телемедицинских технологий в системах здравоохранения зарубежных стран и Российской Федерации: систематический обзор / О.А. Волкова, С.С. Бударин, Е.В. Смирнова, Ю.В. Эльбек // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2021. – Т.14, № 4. – С. 549–562. – DOI: 10.17749/2070–4909/farmakoeconomika.2021.109

62. Опыт работы инфекционной службы Республики Саха (Якутия) в период пандемии новой коронавирусной инфекции / С.С. Слепцова, Е.А. Борисова, В.Е. Тарасова, Е.Ю. Малинникова // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т.9, №3. – С. 30–35. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305–3496–2020–9–3–30–35>.

63. Организация медицинской помощи при коронавирусной инфекции в Якутской Арктике / С.С. Слепцова, С.С. Слепцов, Т.Е. Бурцева, Н.А. Ильина // Якутский медицинский журнал. – 2025. – №2. – С.71–75. DOI:10.25789/YMJ.2025.90.15 (дата обращения 09.11.2025).

64. Особенности эпидемического процесса COVID19 в каждую из пяти волн заболеваемости в России / Л.С. Карпова, А.Б. Комиссаров, К.А. Столяров [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2023. – Т. 22, № 2. – С. 23–36.

65. Патогенез начальных стадий тяжелой формы COVID-19 / А.С. Голота, Т.А. Камилова, О.В. Шнейдер [и др.] // Клиническая практика. – 2021. – Т.12, №2. – С. 83–102. DOI: 10.17816/clinpract71351.

66. Патоморфологические и молекулярно-биологические аспекты повреждения кровеносных сосудов при COVID-19 / И.Э. Есауленко, Д.Б. Никитюк, Н.Т. Алексеева [и др.] // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2020. – Т.9, № 4. – С. 9–18.

67. Показатели структуры и функции левого желудочка и уровень артериального давления после перенесенной инфекции COVID-19 с поражением легких (проспективное 6-месячное наблюдение) / Е.А. Григоричева, Г.Р. Гессен, Э.А. Сафронова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 3. Электрон.версия. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31748> (дата обращения: 29.01.2023).

68. Попова, Е.К. Частота артериальной гипертензии у пожилых больных ИБС на Крайнем Севере / Е.К. Попова, Н.С. Архипова, И.О. Попов // Врач. – 2017. – № 6. – С. 68–71.

69. Предикторы тяжести течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 в Республике Саха (Якутия) / Н.А. Ильина, С.С. Слепцова, П.С. Дьячковская, С.С. Слепцов // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 2. Электрон. версия. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31631> (дата обращения: 21.09.2022).

70. Прогностическое значение биомаркеров NT-proBNP и sST2 у больных с постинфарктной хронической сердечной недостаточностью, перенесших новую коронавирусную инфекцию / Н.М. Калашникова, Д.Н. Зайцев, А.В. Говорин [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 6. – С. 16–25. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5216.

71. Распространенность артериальной гипертензии в Республике Саха (Якутия) / И.В. Корнильева, К.И. Иванов, Е.Ю. Алексеева [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2003. – Т. 5, №9. – С. 182–184. DOI:10.18705/1607-419X-2003-9-5-182-184.

72. Распространенность и лечение артериальной гипертензии в коренной сельской популяции Якутии / А.Н. Романова, Т.М. Климова, А.Г. Егорова [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2019. – № 3. – С. 6–9. DOI: 10.25789/YMJ.2019.67.01.

73. Реабилитация после COVID-19. Резолюция международного совета экспертов евразийской ассоциации терапевтов и российского кардиологического общества / А.Г. Арутюнов, П. Сеферович, И.Г. Бакулин

[и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – № 9. – С. 135–151.

74. Региональная программа «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Республике Саха (Якутия) на 2025-2030 годы»: распоряжение Правительства Республики Саха (Якутия) от 30 июня 2025 года № 502-р // Правительство Республики Саха (Якутия): офиц.сайт. – URL: <https://prav.sakha.gov.ru/search?search=борьба%20с%20сердечно-сосудистыми%20заболеваниями> (дата обращения 09.07.2025).

75. Роль мозгового натрийуретического пептида в патогенезе резистентной артериальной гипертензии / К.Ю. Николаев, А.В. Шилова, А.Я. Ковалева, Г.И. Лифшиц // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т.28, № 1. – С. 111–116.

76. Россия – коронавирус сегодня, статистика заражений, карта. Коронавирус в России. [Электронный ресурс] – URL: <https://coronavirus-control.ru/> (дата обращения: 18.09.2022).

77. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2025621057. Российская Федерация. Регистр госпитализированных пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 с артериальной гипертензией в Республике Саха (Якутия) – база данных: № 2025620604: заявл. 28.02.2025: опубли. 06.03.2025 / Слепцова С.С., Кузнецова А.М. // Центр интеллектуальной собственности СВФУ. – Бюллетень № 3.

78. Свидетельство о регистрации программ для ЭВМ № 2025614491. Российская Федерация. WEB-приложение «Отслеживание серьезности и раннее прогнозирование COVID-19 (СТЕР-С19)»: 2025611908: заявл. 07.02.2025: опубли. 21.02.2025 / Кузнецова А.М., Слепцова С.С., Степанов С.П. // Центр интеллектуальной собственности СВФУ. – Бюллетень № 3.

79. Слепцова, С.С. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Республике Саха (Якутия) / С.С. Слепцова, А.М. Кузнецова // Журнал инфектологии: материалы Российской научно-практической конференции «Управляемые и другие социально значимые инфекции: диагностика, лечение и профилактика». – Санкт-Петербург, 7–8

февраля 2023 г. – 2023. – Том 15, №1. Приложение 1. – С. 156–157. – Электрон.версия – URL: <https://ipoeasid.ru/wp-content/uploads/2023/02/ZHurnal-infektologii-T.15-1-2023-prilozh.1.pdf>.

80. Смертность среди больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19 у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями / А.М. Кузнецова, С.С. Слепцова // В книге: Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы. Сборник трудов XVI Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского. Москва. - 2024. С. 110.

81. Смирнов, А. Ю. Анализ смертности от коронавирусной инфекции в России / А.Ю. Смирнов // Народонаселение. – 2021. – Т.24, №2. – С.76–86. DOI:10.19181/population.2021.24.2.7.

82. Софронова, С.И. Артериальная гипертензия и некоторые факторы риска ее развития у коренного и пришлого населения Якутии / С.И. Софронова, А.Н. Романова // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. – 2023. – №3. – С. 39–44. DOI: 10.25587/SVFU.2023.58.28.005.

83. Софронова, С.И. Эпидемиологические и клинические аспекты сердечно-сосудистых заболеваний при новой коронавирусной инфекции / С.И. Софронова, М.П. Кириллина, В.М. Николаев // Якутский медицинский журнал. – 2021. – Т.1, №73. – С. 64–69.

84. Сравнение первых трех волн пандемии COVID-19 в России (2020-2021 гг.) / Л.С. Карпова, К.А. Столяров, Н.М. Поповцева [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2022. – Т.21, № 2. – С. 4–16. DOI:10.31631/2073–3046–2022–21–2–4–16.

85. Сравнение шкал REMS, NEWS, qSOFA и критериев SIRS в прогнозе возникновения сепсиса у пациентов с подтвержденным диагнозом SARS-CoV-2: результаты ретроспективного наблюдательного исследования / К.Д. Зыбин, А. А. Носков, Т. С. Мусаева [и др.] // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2021. – №1. – С.48–56.

86. Факторы риска раннего развития септического шока у больных тяжелым COVID-19 / П.В. Глыбочко, В.В. Фомин, С.В. Моисеев [и др.] // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 11. – Электрон.версия. – URL: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/issue/view/3185> (дата обращения: 22.09.2022).

87. Цифровая медицина и искусственный интеллект: настоящее и будущее / А.А. Свистунов, М.А. Осадчук, И.Н. Васильева, Е.Д. Миронова // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. Журнал имени академика Н.Д. Ющука. – 2025. – Т. 14, № 3. – С. 86–92. DOI: 10.33029/2305-3496-2025-14-3-86-92.

88. Шведов, И.И. Сердечно-сосудистые предикторы тяжелого течения, неблагоприятных исходов и отдаленных осложнений острой коронавирусной инфекции SARS-CoV2 (COVID-19): специальность 3.1.20 «Кардиология»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Шведов Илья Игоревич; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России. – Москва, 2024. – 134 с.

89. Шкалы NEWS2, 4C Mortality Score, COVID-GRAM, Sequential Organ Failure Assessment Quick как инструменты оценки исходов тяжелой формы COVID-19 (пилотное ретроспективное когортное исследование) / В.И. Вечорко, О.В. Аверков, Д.В. Гришин [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21, № 3. – С. 20–27. – DOI:10.15829/1728-8800-2022-3103.

90. Эпидемический процесс COVID-19 в Российской Федерации: детерминанты и проявления / Т.А. Платонова, А.А. Голубкова, Д.А. Лиознов [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2023. – Т.12, №3. – С. 8–17. DOI: 10.33029/2305-3496-2023-12-3-8-17.

91. Эпидемический процесс COVID-19 в Российской Федерации: промежуточные итоги. Сообщение 1 / Н.Ю. Пшеничная, И.А. Лизинфельд, Г.Ю. Журавлёв [и др.] // Инфекционные болезни. – 2020. – Т.18, № 3. – С. 7–14. DOI: 10.20953/1729-9225-2020-3-7-14.

92. A detailed overview of SARS-CoV-2 omicron: its sub-variants, mutations and pathophysiology, clinical characteristics, immunological landscape, immune escape,

and therapies / S. Chatterjee, M. Bhattacharya, S. Nag, [et al.] // *Viruses*. – 2023. – URL: <https://doi.org/10.3390/v15010167>.

93. A meta-analysis of comorbidities in COVID-19: which diseases increase the susceptibility of SARS-CoV-2 infection? / M.K. Singh, A. Mobeen, A. Chandra, S. Joshi [et al.] // *Comput. Biol. Med.* – 2021. – Vol. 130. – Article ID 104219. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2021.104219>.

94. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China / F. Wu, S. Zhao, B. Yu [et al.] // *Nature*. – 2020. – Vol. 579, № 7798. – P. 265–269. DOI: [10.1038/s41586-020-2008-3](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3).

95. Aerosol and surface contamination of SARS-CoV-2 observed in quarantine and isolation care / J.L. Santarpia, D.N. Rivera, V.L. Herrera [et al.] // *Sci Rep.* – 2020. – Vol. 10. – P. 12732. DOI: [10.1038/s41598-020-69286-3](https://doi.org/10.1038/s41598-020-69286-3).

96. Akpek, M. Does COVID-19 Cause Hypertension? / M. Akpek // *Angiology*. – 2022. – Vol. 73, № 7. – P. 682–687.

97. Alhaddad, M.J. Relation Between Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and COVID-19 Severity / M.J. Alhaddad, M.S. Almulaify, A.A. Alshabib // *Cureus*. 2022. – Vol. 14, № 3. – P. e22903. DOI: [10.7759/cureus.22903](https://doi.org/10.7759/cureus.22903).

98. Alhogbani, T. Acute myocarditis associated with novel Middle East respiratory syndrome coronavirus / T. Alhogbani // *Ann Saudi Med.* – 2016. – Vol. 36, № 1. – P. 78–80. DOI: [10.5144/0256-4947.2016.78](https://doi.org/10.5144/0256-4947.2016.78).

99. Analysis of machine learning techniques for heart failure readmissions / B.J. Mortazavi, N.S. Downing, E.M. Bucholz, K. Dharmarajan [et al.] // *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. – 2016. – Vol. 9, № 6. – P. 629–640. DOI: [10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003039](https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003039).

100. A New Method of Classifying Prognostic Comorbidity in Longitudinal Studies: Development and Validation / M.E. Charlson, P. Pompei, K.L. Ales, C.R. MacKenzie // *Journal of Chronic Diseases*. – 1987. – Vol. 40. – P. 373–383. [Electronic resource] – URL: <https://calculadoradevida.es/masinfo/Charlson.-1987.-Comorbidity.pdf>

101. An observational, laboratory-based study of outbreaks of middle East respiratory syndrome coronavirus in Jeddah and Riyadh, kingdom of Saudi Arabia / C. Drosten, D. Muth, V.M. Corman [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2015. – Vol.1, № 60. – P. 369–77. DOI: 10.1093/cid/ciu812.
102. Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE2. M. Gheblawi, K. Wang, Viveiros [et al.] *Circ Res.* – 2020. – Vol. 126, № 10. – P. 14561474. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317015.
103. Artificial intelligence, bias and clinical safety / R. Challen, J. Denny, M. Pitt, L. Gompels [et al.] // *BMJ Quality & Safety.* – 2019. – Vol. 28, № 3. – P. 231–237. DOI: 10.1136/bmjqs-2018-008370.
104. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China / S. Shi, M. Qin, B. Shen [et al.] // *JAMA Cardiol.* – 2020. – Vol. 5, № 7. – P. 802. DOI:10.1001/jamacardio.2020.0950.
105. Association of Hypertension with All-Cause Mortality among Hospitalized Patients with COVID-19 / E. Rodilla, A. Saura, I. Jiménez [et al.] // *J Clin Med.* – 2020/ – Vol.9, № 10. – P. 3136. DOI:10.3390/jcm9103136.
106. Bat origins of MERS-CoV supported by bat coronavirus HKU4 usage of human receptor CD26 / Q. Wang, J. Qi, Y. Yuan [et al.] // *Cell Host Microbe.* – 2014. – Vol. 16, №3. – P. 328–37. DOI: 10.1016/j.chom.2014.08.009.
107. Bazant, M.Z. A guideline to limit indoor airborne transmission of COVID-19 / M.Z. Bazant, J.W.M. Bush // *Proc.Natl.Acad.Sci.* – 2021. – Vol. 27, № 17. – P. e2018995118. [Electronic resource] – DOI:10.1073/pnas.2018995118.
108. Breiman, L. Random Forests / L. Breiman // *Machine Learning.* – 2001. Vol.45, № 1. P. 5–32. DOI:10.1023/A:1010933404324.
109. Cao, Z. BNP and NT-proBNP as Diagnostic Biomarkers for Cardiac Dysfunction in Both Clinical and Forensic Medicine / Z. Cao, Y. Jia, B. Zhu // *Int J Mol Sci.* – 2019. – Vol. 20, № 8. – P. 1820. – DOI:10.3390/ijms20081820.
110. Characteristics of COVID-19 patients dying in Italy Report based on available data on March 20th 2020 / L. Palmieri, X. Andrianou, A. Bella [et al.] // *Istituto*

Superiore di Sanità EpiCentro–L'epidemiologia per la sanità pubblica. – 2019. – Vol.11, № 1. – P.57. – DOI: 10.1186/s13293-020-00334-3.

111. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China / D. Wang, B. Hu, C. Hu [et al.] // JAMA. – 2020. – Vol. 323, № 11. – P. 1061–1069.–DOI:10.1001/jama.2020.1585.

112. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS–CoV-2 in Wuhan, China / J.O. Zhang, X. Dong, Y.Y. Cao [et al.] // Allergy. –2020. – Vol. 75, № 7. – P. 1730–1741.– DOI:10.1111/all.14238.

113. Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: results from the SEMI–COVID-19 Registry / J.M. Casas–Rojo, J.M. Antón–Santos, J. Millán–Núñez–Cortés [et al.] // Rev Clínica Española (English Ed). – 2020. – Vol. 220, № 8, – P. 480–494. – DOI: 10.1016/j.rceng.2020.07.003.

114. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, R. Du [et al.] // The Lancet. – 2020. – Vol. 395. – P. 1054–1062. – DOI:10.1016/S 0140–6736(20)30566–3.

115. 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. – DOI: 10.1016/S0140–6736(20)30183–5.

116. Clinical presentation, disease course and outcome of COVID-19 in hospitalized patients with and without pre–existing cardiac disease – a cohort study across eighteen countries / M. Linschoten, A. Uijl, A. Schut [et al.] // BMJ. medRxiv. [Electronic resource] – 2021. – URL: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.11.21253106.abstract>.

117. Clinical symptoms, comorbidities and complications in severe and non–severe patients with COVID-19: A systematic review and meta–analysis without cases duplication / Z. Wang, H. Deng, C. Ou [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2020. – Vol. 99, №48. – P.1–8. [Electronic resource] – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7710213/>

118. Co-circulation of three camel coronavirus species and recombination of MERS-CoVs in Saudi Arabia / J.S. Sabir, T.T. Lam, M.M. Ahmed, [et al.] // *Science*. – 2016. – Vol. 351, № 6268. – P. 81–4. – DOI: 10.1126/science.aac8608.

119. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis / W.J. Guan, W.H. Liang, Y. Zhao [et al.] // *The European respiratory journal*. – 2020. – Vol. 5, № 5. – P.2000547. [Electronic resource] – DOI: 10.1183/13993003.00547-2020.

120. Comparative analysis of 22 coronavirus HKU1 genomes reveals a novel genotype and evidence of natural recombination in coronavirus HKU1 / P.C.Y. Woo, S.K. Lau, C.C. Yip [et al.] // *J Virol*. – 2006. – Vol. 80, № 14. – P. 7136–45. – DOI: 10.1128/JVI.00509-06.

121. Coronary heart disease and COVID-19: A meta-analysis / C. Liang, W. Zhang, S. Li, G. Qin // *Medicina Clínica (English Edition)*. – 2021. – Vol.156, № 11. – P. 547–554. – DOI: 10.1016/j.medcle.2020.12.021.

122. Coronavirus Infections in Companion Animals: Virology, Epidemiology, Clinical and Pathologic Features / C. Haake, S. Cook, N. Pusterla, B. Murphy // *Viruses*. – 2020. – Vol. 12, № 9. – P. 1023. – DOI: 10.3390/v12091023.

123. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications / T.Y. Xiong, S. Redwood, B. Prendergast, M. Chen // *European Heart Journal*. – 2020. – Vol. 41, № 19. – P. 1798–1800. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa231

124. Cui, J. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. / J. Cui, F. Li, Z.L. Shi // *Nat Rev Microbiol*. – 2019. – Vol. 17, №3. – P.181–192. – DOI: 10.1038/s41579-018-0118-9.

125. Delalić, Đ. Arterial hypertension following COVID-19: a retrospective study of patients in a central european tertiary care center / Đ. Delalić, J. Jug, I. Prkačin // *Acta clinica Croatica*. –2022. – Vol. 61. – P. 23–27.

126. Devaux, CA. ACE2 receptor polymorphism: susceptibility to SARS-CoV-2, hypertension, multi-organ failure, and COVID-19 disease outcome / A.C. Devaux, J.-M. Rolain, D. Raoult // *Journal of Microbiology, Immunology and*

Infection. – 2020. – Vol. 53, №3. – P. 425–435. [Electronic resource] – URL: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.04.015>.

127. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19 / W. Guo, M. Li, Y. Dong [et al.] // Diabetes/metabolism research and reviews. – 2020. – Vol. 36, №7. – P. 122.

128. Diabetes, hypertension, body mass index, smoking and COVID-19–related mortality: a systematic review and meta–analysis of observational studies / Y. Mahamat-Saleh, T. Fiolet, M. Rebeaud [et al.] // BMJ open. – 2021. – Vol. 11, №1. [Electronic resource] – URL: <https://bmjopen.bmj.com/content/11/10/e052777>

129. Diabetic patients with COVID-19 infection are at higher risk of ICU admission and poor short–term outcome / L. Roncon, M. Zuin, G. Rigatelli, G. Zuliani // J. Clin. Virol. – 2020. – Vol. 127, № 104354. – DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104354.

130. Diversity of Omicron sublineages and clinical characteristics in hospitalized patients in the southernmost state of Brazil / J. Rhoden, A.T. Hoffmann, J.F. Stein [et al.] // BMC Infect Dis. – 2024. – Vol. 193. [Electronic resource] – URL: <https://doi.org/10.1186/s12879-024-09089-3>.

131. Duration and key determinants of infectious virus shedding in hospitalized patients with coronavirus disease–2019 (COVID-19) / J.J.A. van Kampen, D.A.M.C. van de Vijver, P.L.A. Fraaij [et al.] // Nat Commun. – 2021. – Vol. 12, № 1. – P. 267. – DOI: 10.1038/s41467-020-20568-4.

132. Effect of heart failure on the outcome of COVID-19. – A meta–analysis and systematic review / E. Yonas, I. Alwi, R. Pranata [et al.] // Am J Emerg Med. –2020. – Vol. S0735–6757, № 20. – P. 30602–1. DOI:10.1016/j.ajem.2020.07.009

133. Effects of Angiotensin II Receptor Blockers and ACE (Angiotensin–Converting Enzyme) Inhibitors on Virus Infection, Inflammatory Status, and Clinical Outcomes in Patients With COVID-19 and Hypertension: A Single–Center Retrospective Study / G. Yang, Z. Tan L. Zhou [et al.] // Hypertension. – 2020. –Vol. 76, № 1. – P. 51–58. – DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15143.

134. Epidemiology and clinical presentations of the four human coronaviruses 229E, HKU1, NL63, and OC43 detected over 3 years using a novel multiplex real–time

PCR method / E.R. Gaunt, A. Hardie, E.C. Claas, [et al.] // Epub 2010. Jun 16. – DOI: 10.1128/jcm.00636-10.

135. Evolution of the SARS–CoV–2 omicron variants BA.1 to BA.5: implications for immune escape and transmission / L.B. Shrestha, C. Foster, W. Rawlinson [et al.] // Rev Med Virol. – 2022. [Electronic resource] – URL: <https://doi.org/10.1002/rmv.2381>.

136. Factors associated with COVID-19–related death using Open SAFELY. / E.J. Williamson, A.J. Walker, K. Bhaskaran [et al.] // Nature. – 2020. – Vol. 584, № 7821. – P. 430–436. – DOI:10.1038/s41586–020–2521–4.

137. Gallo, G. Hypertension and COVID-19: Current Evidence and Perspectives / G. Gallo, V. Calvez. C. Savoia // High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention. – Vol. 29, № 2. [Electronic resource] – URL: https://www.researchgate.net/publication/358738106_Hypertension_and_COVID-19_Current_Evidence_and_Perspectives.

138. History of coronary heart disease increased the mortality rate of patients with COVID-19: a nested case–control study / T. Gu, Q. Chu, Z. Yu [et al.] // BMJ Open. – 2020. – Vol.10, № 9. – P. e038976. DOI: 10.1136/bmjopen–2020–038976.

139. Hu, J. The Clinical Characteristics and Risk Factors of Severe COVID-19 / J. Hu, Y. Wang // Gerontology. – 2021. – Vol. 67, № 3. – P. 255–266. – DOI:10.1159/000513400

140. Huang, Z. MACE prediction of acute coronary syndrome via boosted resampling classification using electronic medical records / Z. Huang, T.–M. Chan, W. Dong // J Biomed Inform. – 2017. – Vol.66. – P. 161–170. – DOI: 10.1016/j.jbi.2017.01.001.

141. Human betacoronavirus 2c EMC/2012–related viruses in bats, Ghana and Europe / A. Annan, H.J. Baldwin, V.M. Corman [et al.] // Emerg Infect Dis. – 2013. – Vol. 19, № 3. – P. 456. – DOI: 10.3201/eid1903.121503.

142. Hypertension, the renin–angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19/ R. Kreutz, E.A.E. Algharably, M. Azizi [et al.] // Cardiovascular research. – 2020. – Vol. 116, № 10. – P. 1688–1699. – DOI: 10.1093/cvr/cvaa097.

143. ICTV Virus Taxonomy Profile: Coronaviridae 2023 / P.C.Y. Woo, R.J. de Groot, B. Haagmans [et al.] // *Journal of General Virology*. – 2023. – Vol. 104. – P. 001843. – DOI: 10.1099/jgv.0.001843.

144. Identification of a new human coronavirus / L. van der Hoek, K. Pyrc, M.F. Jebbink [et al.] // *Nat Med*. – 2004. – Vol. 10, № 4. – P. 368–73. – DOI: 10.1038/nm1024.

145. Is the SARS CoV–2 Omicron Variant Deadlier and More Transmissible Than Delta Variant? / B.V. Duong, P. Larpruenrudee, T. Fang [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. – 2022. – Vol. 19, – P. 4586. – DOI: 10.3390/ijerph19084586.

146. Isolation and characterization of a bat SARS–like coronavirus that uses the ACE2 receptor / X.Y. Ge, J.L. Li, X.L. Yang [et al.] // *Nature*. – 2013, Vol. 28, № 503, P. 535–8. – DOI: 10.1038/nature12711.

147. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia / A.M. Zaki, S. van Boheemen, T.M. Bestebroer [et al.] // *N Engl J Med*. – 2012. – Vol. 367, № 19. – P. 1814–20. – DOI: 10.1056/NEJMoa1211721.

148. Kulkarni, S. COVID-19 and hypertension / S. Kulkarni, B.L. Jenner, I. Wilkinson // *JRAAS–JReninAngiotensin–Aldosterone Syst*. – 2020. – Vol. 21, № 2. – P.1470320320927851. – DOI:10.1177/1470320320927851.

149. Lippi, G. Hypertension in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis / G. Lippi, J. Wong, B.M. Henry // *Pol Arch Intern Med*. – 2020. – Vol. 130, № 4. – P. 304–309. – DOI:10.20452/pamw.15272

150. MERS–related betacoronavirus in *Vespertilio superans* bats, China / L. Yang, Z. Wu, X. Ren [et al.] // *Emerg Infect Dis*. – 2014. – Vol. 20, № 7. – P. 1260–2. – DOI: 10.3201/eid2007.140318.

151. Mitchell, T.M. Machine learning: textbook / T.M. Mitchell. – McGraw-Hill Science/Engineering/Math. – 1997. – 414 p. [Electronic resource] – URL: <https://www.cs.cmu.edu/~tom/files/MachineLearningTomMitchell.pdf>.

152. Novel Canine Coronavirus Isolated from a Hospitalized Patient With Pneumonia in East Malaysia / A. N. Vlasova, A. Diaz, D. Damtie [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2022. – Vol. 74, № 3. – P. 446–454. – DOI: 10.1093/cid/ciab456.

153. Potential of large "first generation" human-to-human transmission of 2019-nCoV / X. Li, J. Zai, X. Wang, Y. Li // *J Med Virol.* – 2020. – Vol. 92, № 4. – P. 448–454. – DOI: 10.1002/jmv.25693.
154. Prediction of healthcare associated infections in an intensive care unit using machine learning and big data tools / P. Revuelta-Zamorano, A. Sánchez, J. L. Rojo-Álvarez, J. Álvarez-Rodríguez [et al.] // *XIV Mediterranean conference on medical and biological engineering and computing*, Springer International Publishing. – 2016. – Vol. 57. – P. 840–845. – DOI: 10.1007/978-3-319-32703-7_163.
155. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area / S. Richardson, J.S. Hirsch, M. Narasimhan [et al.] // *JAMA.* – 2020. – Vol.323, № 20. – P. 2052. DOI:10.1001/jama.2020.6775.
156. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID 19 in China / B. Li, J. Yang, F. Zhao [et al.] // *Clin Res Cardiol.* – 2020. – Vol. 109, № 5. – P. 531–538. – DOI:10.1007/s00392-020-01626-9.
157. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis / J. Yang, Y. Zheng, X. Gou [et al.] // *Intern J Infectious Dis.* – 2020. – Vol 94. – P. 91-95. – DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.
158. Quinlan, J.R. Induction of decision trees / J.R. Quinlan // *Machine Learning.* – 1986. – Vol.1. – P. 81–106. DOI: 10.1007/BF00116251.
159. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 / H.R. Reynolds, S. Adhikari, C. Pulgarin [et al.] // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 382, № 25. – P. 2441–8. – DOI: 10.1056/NEJMoa2008975
160. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with COVID-19 / M. Vaduganathan, O. Vardeny, T. Michel [et al.] // *N Engl. J. Med.* –2020. – Vol. 382, № 17. – P. 1653–1659. – DOI: 10.1056/NEJMs2005760.
161. Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies / M. Parohan, S. Yaghoubi, A. Seraji [et al.] // *Aging Male.* – 2020. – Vol. 23, № 5. – P. 1416–1424. – DOI:10.1080/13685538.2020.1774748.

162. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan / X. Li, S. Xu, M. Yu [et al.] // *The Journal of allergy and clinical immunology*. – 2020. – Vol. 146, № 1. – P. 110–118. – DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.006.

163. Rodrigues, F.F. COVID-19 infection and arterial hypertension - a reciprocal interaction? / F.F. Rodrigues, J. Sá // *J Hypertens*. – 2022. – Vol. 40, № 1. – P. e179. – DOI: 10.1097/01.hjh.00000837224.48778.d1.

164. Salomon, I. Saudi Arabia's Middle East respiratory syndrome Coronavirus (MERS-CoV) outbreak: consequences, reactions, and takeaways / I. Salomon // *Annals of Medicine & Surgery (Lond)*. – 2024. – Vol. 86, № 8. – P. 4668–4674. – DOI:10.1097/MS9.0000000000002336.

165. 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.e8. – DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.

166. Savoia, C. Hypertension, a Moving Target in COVID-19: Current Views and Perspectives / C. Savoia, M. Volpe, R. Kreutz // *Circ Res*. – 2021. – Vol. 128, № 7. – P. 1062–1079. – DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318054.

167. Shibata, S. Hypertension and related diseases in the era of COVID-19: a report from the Japanese Society of Hypertension Task Force on COVID-19 / S. Shibata, H. Arima, K. Asayama // *Hypertension research: official journal of the Japanese Society of Hypertension*. – 2020. – Vol. 43, № 10. – P. 1028–1046. – DOI: 10.1038/s41440-020-0515-0

168. Tanwar, V. Double trouble: combined cardiovascular effects of particulate matter exposure and coronavirus disease-2019 / V. Tanwar, J.M Adelstein, L.E. Wold // *Cardiovasc. Res*. – 2021. – Vol. 117, № 1. – P. 85–95. DOI: 10.1093/cvr/cvaa293.

169. The clinical characteristics and prognosis of COVID-19 patients with comorbidities: a retrospective analysis of the infection peak in Wuhan / G. Dong, Z. Du, J. Zhu [et al.] // *Ann Transl Med*. – 2021. – Vol.9, № 4. – P. 280. DOI:10.21037/atm-20-4052.

170. The global impact of the coronavirus pandemic / J. Hiscott, M. Alexandridi, M. Muscolini [et al.] // *Cytokine Growth Factor Reviews*. – 2020. – Vol. 53. – P. 1–9. – DOI: 10.1016/j.cytogfr.2020.05.010.

171. The impact of pre-existing hypertension and its treatment on outcomes in patients admitted to hospital with COVID-19 / E. McFarlane, M. Linschoten, F.W. Asselbergs [et al.] // *Hypertens Res*. – 2022. – Vol. 45. – P. 834–845. – DOI: 10.1038/s41440-022-00893-5.

172. World Health Organization: official website. Global report on hypertension: the race against a silent killer. – Geneva, 2023. – 291 p. [Electronic resource]. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240081062>. Publication date: September 20, 2023.

173. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants / B. Zhou, R.M. Carrillo-Larco, G. Danaei [et al.] // *The Lancet*. – 2021. – Vol. 398, № 10304. – P. 957–980. – DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01330-1.

174. Zhao, G.P. SARS molecular epidemiology: a Chinese fairy tale of controlling an emerging zoonotic disease in the genomics era / G.P. Zhao // *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. – 2007. – Vol. 362, № 1482. – P. 1063–81. – DOI: 10.1098/rstb.2007.2034.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации базы данных

№ 2025621057

**«Регистр госпитализированных пациентов с
коронавирусной инфекцией COVID-19 с артериальной
гипертензией в Республике Саха (Якутия)»**

Правообладатель: *Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования
«Северо-Восточный федеральный университет имени
М.К.Аммосова» (RU)*

Авторы: *Слепцова Снежана Спиридоновна (RU), Кузнецова
Амгалена Михайловна (RU)*

Заявка № 2025620604

Дата поступления 28 февраля 2025 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре баз данных 06 марта 2025 г.



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Ю.С. Зубов

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2025614491

«WEB-приложение «Отслеживание серьезности и раннее прогнозирование COVID-19 (STEP-C19)»

Правообладатель: *Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К.Аммосова» (RU)*

Авторы: *Кузнецова Амгелена Михайловна (RU), Слепцова Снежана Спиридоновна (RU), Степанов Сергей Павлович (RU)*



Заявка № 2025611908

Дата поступления 07 февраля 2025 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре программ для ЭВМ 21 февраля 2025 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Ю.С. Зубов