

*На правах рукописи*



**Елисеева Людмила Юрьевна**

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

3.1.18. Внутренние болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинский наук, профессор

**Боровкова Наталья Юрьевна**

**Официальные оппоненты:**

**Шевченко Алексей Олегович** – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова», Центр персонализированных трансляционных методов лечения критических состояний, заведующий центром

**Михин Вадим Петрович** – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней №2, заведующий кафедрой

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «25» ноября 2025 года в 12.00 на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.20 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бул., д. 37/1 и на сайте организации <https://www.sechenov.ru>.

Автореферат разослан «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор



**Дроздов Владимир Николаевич**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

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

Постепенно накапливались сведения о том, что существующие сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (НКИ) отягощали их состояние, ухудшали прогноз и обуславливали более высокий риск летального исхода. Результаты исследований свидетельствуют, что наличие сердечно-сосудистой патологии увеличивает риск летального исхода как минимум в 2,5 раза. При этом одни из наиболее распространенных ССЗ – гипертоническая болезнь (ГБ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) увеличивают риск смертности в 2 и 2,6 раз в сравнении с пациентами, не имеющих данной патологии (Noor F. M., et al., 2020).

Высокая встречаемость тяжелого течения новой коронавирусной инфекции (НКИ) неразрывно сопряжена с высокой летальностью от нее (Самородская И.В. и соавт., 2023; Смирнов А.Ю., 2021). В дальнейшем этой проблеме было посвящено большое количество публикаций. Несмотря на общность тематики, полученные данные нередко разнятся. Кроме того, по окончании пандемии в 2023 году, COVID-19 остается проблемой для здравоохранения всех стран.

При этом замечено, что отягощенный коморбидный фон оказывает неблагоприятное влияние на исходы НКИ. Наиболее уязвимыми категориями являются лица с сердечно-сосудистой и эндокринной патологией, заболеваниями почек (Leung C. с соавт., 2020). При этом все же остается недостаточно изученным госпитальный этап в специализированном стационаре.

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

### **Степень разработанности темы исследования**

Несмотря на то, что статус пандемии COVID-19 отменен в 2023 году, однако заболеваемость этой инфекцией сохраняется на высоком уровне (WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard, 2024).

В исследованиях было показано, что наличие ССЗ способствует более тяжелому течению НКИ (Арутюнов Г.П. и соавт., 2021). Такие пациенты имеют более тяжелое течение инфекции, высокий риск развития фатальных сердечно-сосудистых катастроф, а также декомпенсации сопутствующих заболеваний (Li Q. et al., 2020; Saqib K., et al., 2023). Согласно полученным данным, наличие ГБ и ИБС увеличивают риск смертности у лиц с НКИ (Noor F.M. et al., 2020).

При этом остается открытым вопрос о влиянии коморбидных состояний на тяжесть течения, вероятность летального исхода при НКИ. Требуется всесторонняя оценка госпитального этапа и наблюдения за реконвалесцентами. Все это необходимо с учетом того, что отягощенный коморбидный фон может оказывать влияние на прогноз пациентов, перенесших НКИ. Требуется дальнейшая работа по оценке ближайших и отдаленных исходов НКИ в популяции населения РФ.

### **Цель и задачи исследования**

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

Для достижения цели данного исследования были поставлены следующие задачи:

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

### **Научная новизна**

Показано, что у госпитализированных пациентов с НКИ, имеющих ССЗ в структуре коморбидной патологии в подавляющем большинстве (92,7%) преобладает хроническая болезнь почек (ХБП). В случае ее терминальной стадии на программном гемодиализе НКИ протекает тяжелее: более массивное поражение легочной ткани, требующее усиленной кислородной

поддержки и перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии; чаще развивается сепсис и летальные исходы.

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

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

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

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Изучены особенности течения НКИ у пациентов с ССЗ в сочетании с коморбидной патологией. Оценены структура сердечно-сосудистых и коморбидных заболеваний у пациентов, госпитализированных в специализированный ковид-госпиталь. Получено, что наиболее высокую распространенность среди ССЗ имеют ГБ, ХСН и ИБС. При исследовании структуры коморбидной патологии выявлено, что чаще всего встречаются ХБП (с преобладанием С3а), а также сахарный диабет 2 типа.

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

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

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

### **Методология и методы исследования**

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

проведен анализ отечественной и зарубежной литературы, сформулированы цели и задачи, дизайн и методика работы, выполнено обследование больных, статистическая обработка полученных результатов и изложение выводов научной работы.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Среди ССЗ у больных с НКИ в условиях ковид госпиталя наиболее распространены ГБ (97,6%), ИБС (68,1%), ХСН (70,1%). Развитие сердечно-сосудистых катастроф (ОИМ и ТЭЛА) происходило соответственно в 5,7% и 2,4% случаев у пациентов ковид-госпиталя с ССЗ при наличии коморбидных заболеваний.

2. Для больных, имеющих ССЗ в сочетании с коморбидными заболеваниями при НКИ характерен более старший возраст ( $p < 0,001$ ), больший ИМТ ( $p < 0,001$ ), меньшее значение SPO<sub>2</sub> ( $p < 0,001$ ). Среди коморбидных заболеваний у лиц с НКИ, имеющих ССЗ преобладает ХБП (92,7%). В ее терминальной стадии на ПГД чаще развивается сепсис ( $p < 0,001$ ), тяжелая ДН ( $p = 0,035$ ), требующая инвазивной кислородной поддержки ( $p = 0,011$ ), что способствует росту летальности среди данных лиц ( $p = 0,028$ ).

3. У лиц с ССЗ к повышению риска летальных исходов приводит отягощенный коморбидный фон. Использование современной противовирусной и упреждающей противовоспалительной терапии (препаратов, назначаемых пациентам с НКИ при развитии у них «цитокинового шторма») положительно влияет на течение НКИ у больных с ССЗ и коморбидностью в условиях ковид-госпиталя.

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

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

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

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Настоящее исследование проведено на репрезентативном объеме материала (284 пациента). Достоверность результатов обусловлена использованием современных лабораторных и инструментальных методов исследования, а также медицинской статистической обработки полученных данных. Исследовательские задачи, которые были поставлены в рамках

диссертационной работы, были успешно выполнены в полном объеме, после этого были сформулированы выводы и практические рекомендации.

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

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

#### **Личный вклад автора**

Автор внес ключевой вклад, непосредственно участвуя на всех этапах исследования – от формулировки задач до обсуждения результатов в научных публикациях и докладах и внедрения их в практику.

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

#### **Публикации по теме диссертации**

По материалам диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 2 статьи опубликованы в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени

кандидата наук; 2 публикации в иных журналах, 7 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций; 1 свидетельство о государственной регистрации программ для электронных вычислительных машин.

### **Структура и объем диссертации**

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

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### **Материал и методы исследования**

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

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

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

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

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

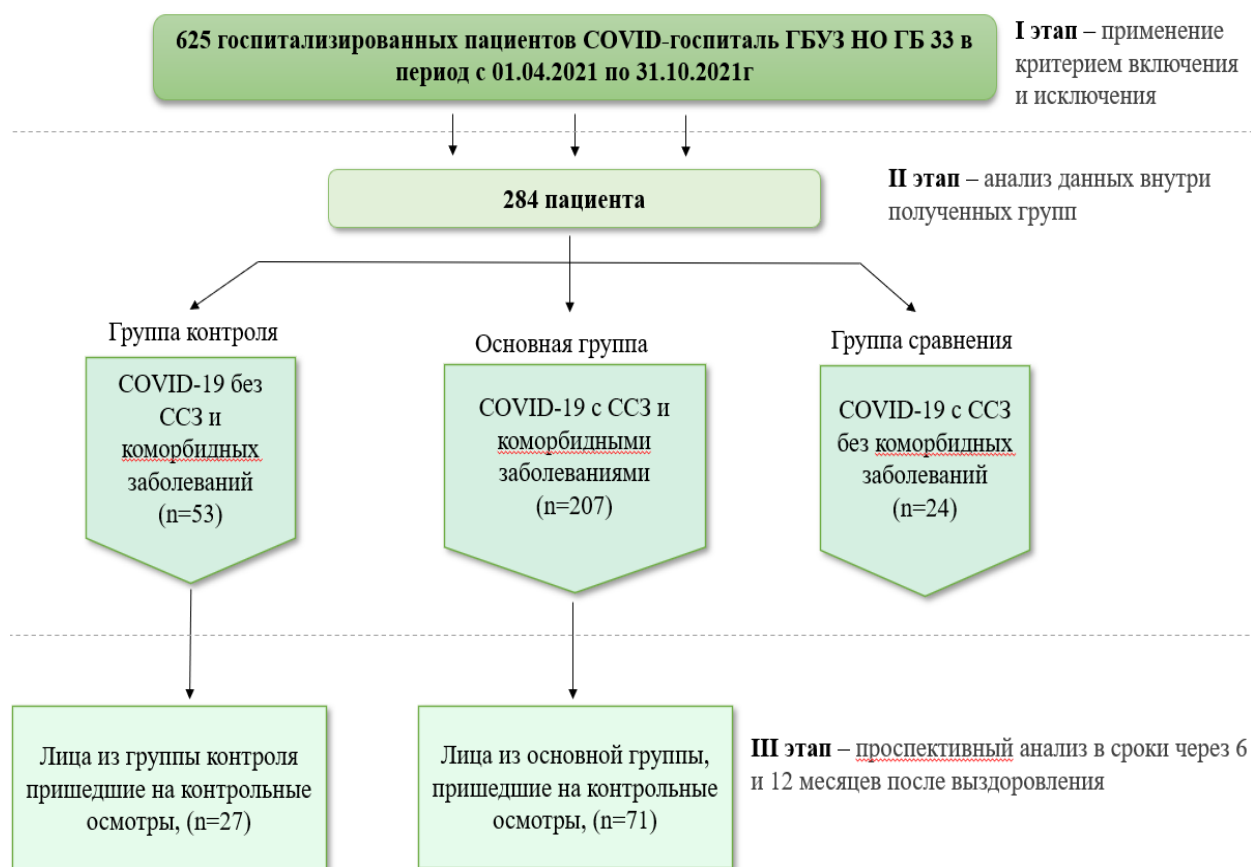


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Была сформирована выборка, которая составила 284 пациента. Среди исследуемых пациентов было 140 лиц (49%) мужского пола, 144 (51%) женского пола.

Основная группа составила 207 человек, которые имели подтвержденный диагноз НКИ, сопутствующие ССЗ и коморбидную патологию. В группу контроля были отобраны пациенты с НКИ без ССЗ и коморбидной патологии (53 человека), сопоставимые с основной группой по гендерному признаку. В группу сравнения были отобраны пациенты с НКИ и ССЗ без отягощенного коморбидного фона (24 человека), сопоставимые с основной группой по гендерному признаку.

Для пациентов исследуемых групп был разработан и заполнен протокол обследования. Обязательным условием исследования являлось информированное согласие пациента.

Наличие ССЗ: ИБС, ГБ, нарушений ритма сердца (фибрилляция или трепетание предсердий), ХСН подтверждалось при сборе анамнеза, а также с использованием данных медицинской документации и клинического обследования. Верификация хронической сердечной недостаточности (ХСН) происходила в соответствии с актуальными рекомендациями по лечению и диагностике ХСН. Стадию ХСН оценивали по классификации Н.Д. Стражеско- В.Х. Василенко. Оценивали наличие, форму и особенности нарушения ритма сердца, в том числе развитие манифестирующей фибрилляции предсердий при НКИ с помощью регистрации ЭКГ в 12 отведениях.

Оценивали наличие и особенности ССЗ и коморбидной патологии. Контрольные осмотры с целью оценки развития ССЗ и сердечно-сосудистых осложнений осуществлялись в период 6 и 12 месяцев с целью оценки исходов.

Всем пациентам было выполнено стандартное общеклиническое, лабораторное и инструментальное обследование, в том числе лучевые методы обследования, регистрация ЭКГ в 12 стандартных отведениях. С целью дообследования в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), а также при наличии показаний выполнялась эхокардиография (ЭХОКГ).

Всем пациентам с НКИ, госпитализированным в ковидный госпиталь, назначалась этиотропная, патогенетическая и при необходимости, упреждающая терапия с целью лечения НКИ. При отсутствии противопоказаний назначалась антикоагулянтная терапия в профилактических дозировках. Все пациенты получали терапию сердечно-сосудистой патологии, согласно актуальным клиническим рекомендациям на момент лечения, за исключением индивидуальной непереносимости или наличия противопоказаний к приему препарата.

### **Статистическая обработка результатов**

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

При описании полученных данных учитывалась нормальность распределения с помощью критериев Колмогорова-Смирнова, а также Шапиро-Уилка. Описание признаков, которые имели нормальное распределение, описывали с помощью среднего арифметического (M). Признаки с распределением, отличным от нормального, были представлены с использованием медианы (Me) и квартильного размаха (25-й квартиль - Q25; 75-й квартиль - Q75). Для обработки данных применяли непараметрические методы – критерий Манна – Уитни для независимых выборок. Для сопоставления двух выборок по частоте встречаемости признака использовался критерий

Фишера с угловым преобразованием ( $\phi$ ). Для определения силы и направления корреляционной связи между двумя признаками применялся метод ранговой корреляции Спирмена ( $\rho$ ). С целью поиска связи между качественными переменными определялся коэффициент контингенции Пирсона ( $\phi$ -коэффициент).

Для поиска факторов, влияющих на развитие летального исхода у пациентов с НКИ и ССЗ проводился многофакторный регрессионный анализ с построением регрессионной модели. Вероятность и сроки наступления сердечно-сосудистых событий оценивались с использованием анализа выживаемости Каплан-Майера. Различия между изучаемыми параметрами считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Анализ структуры сердечно-сосудистых заболеваний**

При оценке встречаемости кардиоваскулярной патологии среди всех пациентов с НКИ ( $n=284$ ) получено, что ГБ диагностирована у большинства пациентов – 226 (79,6%). Около половины исследуемых (51,4%) имели ИБС, в 52,1% случаях встречалась хроническая сердечная недостаточность (ХСН) ПА и ПБ стадии. Фибрилляция предсердий (ФП) различных форм была у каждого пятого пациента. За время госпитализации происходили острые сердечно-сосудистые катастрофы: острый инфаркт миокарда (ОИМ) развился у 8 пациентов (2,8%), тромбоэмболия легочных артерий (ТЭЛА) у 5 (1,8%).

Среди 207 пациентов основной группы ГБ имело преобладающее большинство – 202 (97,6%), ИБС – 141 (68,1%), ХСН – 145 (70,1%), ФП 57 (27,5%) человек. ОИМ развился у 8 (5,7%), ТЭЛА у 5 (2,4%) лиц. Инфекционный эндокардит был диагностирован 3 (1,1%) больных. ХСН стадии ПА регистрировалась у 131 (63,3%) человека, ПБ у 14 (6,8%). Анализ встречаемости нарушений ритма сердца показал, что наиболее часто определялась постоянная форма ФП – у 24 (11,6%) больных, в равной мере регистрировались другие формы ФП (5,3%). В группе сравнения ( $n=24$ ) у всех пациентов имела место ГБ. ИБС различных форм встречалась у 5 (20,8%) пациентов, ХСН у 3 (12,5%), нарушение ритма по типу ФП у 2 (8,4%) пациентов. Среди ИБС встречалась ССН у 4 (16,8%), ПИКС имел 1 (4,2%) больной. Острых сердечно-сосудистых катастроф в данной группе пациентов не было зарегистрировано (рисунок 2).

Таким образом, развитие острых сердечно-сосудистых катастроф происходило лишь у лиц с отягощенным коморбидным фоном, что повышало риск неблагоприятного прогноза.

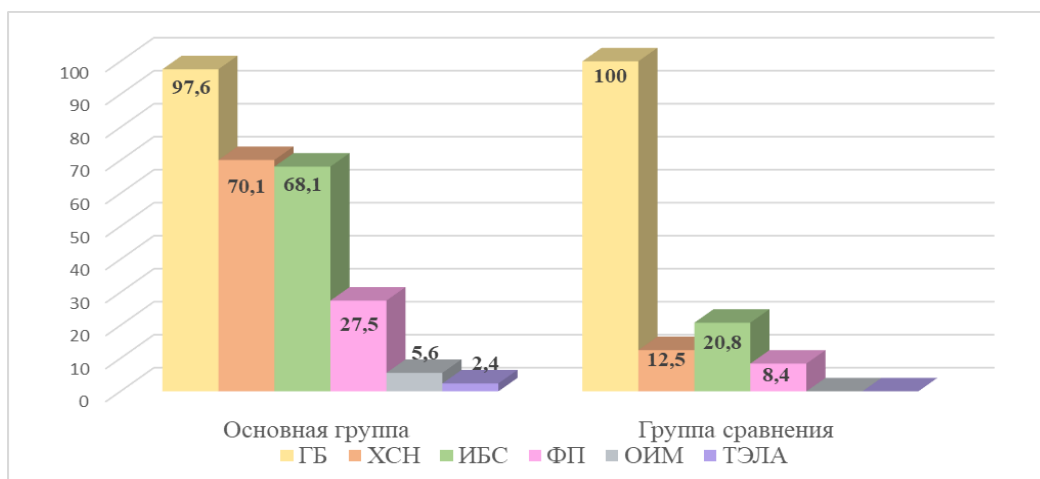


Рисунок 2 - Структура ССЗ у пациентов с НКИ в основной группе (n=207) и группе сравнения (n=24), (%)

### Структура коморбидной патологии

Коморбидная патология была среди пациентов основной группы (n=207). Наибольшую распространенность имела ХБП, которая регистрировалась у 192 (92,7%) исследуемых. При анализе структуры ХБП С3а была на первом месте по частоте встречаемости – 62 (30%) случая. Реже почти вдвое встречались С3б и С5 (всего 72 человека, соответственно по 17,4% каждая). ХБП С2 отмечена у 24 (11,6%) лиц, ХБП С1 – у 20 (9,6%), ХБП С4 – у 14 (6,7%) пациентов. При этом ЗПТ методом программного гемодиализа (ПГД) проводилась 33 (16%) пациентам (рисунок 3).

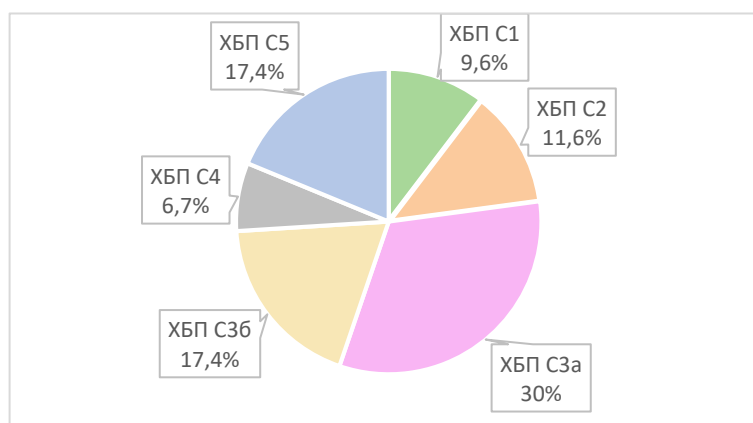


Рисунок 3 – Структура ХБП у пациентов основной группы (n=207), %

Особую группу среди пациентов с ХБП представляли лица с ХБП С5, находящиеся на ЗПТ путем ПГД. Согласно данным литературы, течение НКИ у них ассоциировано с высокими

рисками осложнений, ввиду чего характеризуется высокой частотой летального исхода (Фролова Н. Ф. и соавт. 2021; Rombolà G. Et al. 2020). По этой причине нами была проведена сравнительная характеристика показателей, характеризующих течение НКИ у лиц с ХБП различных стадий (таблица 1).

Таблица 1 - Оценка клиничко-лабораторных данных у лиц с различными стадиями ХБП (n=192, Me [Q25; Q75])

Показатель	Пациенты с ХБП С1-4 (n=159)	Пациенты с ХБП С5 (n=33)	P-уровень значимости
Возраст	70 [63;79]	62 [56;73]	0,011
SpO <sub>2</sub> ,%	95 [92;97]	94 [91;96]	0,035
Лейкоциты (абс.)	5,7 [4,2;7,91]	7,4 [5,02;9,5]	0,033
Гемоглобин (10 <sup>9</sup> /л)	133,5 [123;145]	104 [88;118]	0,001
АСТ (ЕД/л)	33,55 [25;61]	24,2 [16,6;35]	0,001
Мочевина (ммоль/л)	4,9 [6,35;10]	17 [11,9;19,6]	0,001
СКФ (мл/мин/1.73м <sup>2</sup> )	51,15 [41,5-65]	10 [8;13,2]	0,001
Креатинин (мкмоль/л)	105 [90;128]	396 [348;539]	0,001
Д-димер	374 [364;472]	458 [378;654]	0,045
Сепсис, %	10 (5,7%)	9 (27,3%)	0,001
ИВЛ, %	21 (12,1%)	10 (30,3%)	0,011
Летальный исход, %	28 (16%)	15 (45,5%)	0,028

Было получено, что пациенты с ХБП С5 были моложе (p=0,011), имели более низкие значения SPO<sub>2</sub> (p=0,035). При оценке лабораторных показателей для них было характерны более высокие значения Д-димера (p=0,045). Кроме того, среди лиц с ХБП С5 чаще развивался сепсис – у 10 пациентов с ХБП различных стадий (5,7%), у 12 пациентов с ХБП С5 (32%) (p=0,001). Наряду с этим, у диализных больных стремительнее прогрессировала дыхательная недостаточность (ДН), требующая проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) (p=0,011). Эти больные чаще нуждались в интенсивной терапии в отделении реанимации и интенсивной терапии (p=0,042). Среди лиц с ХБП С5 летальность так же оказалась достоверно выше, чем у лиц с другими стадиями ХБП.

Продолжая оценку встречаемости коморбидных заболеваний у лиц с НКИ, выяснилось, что среди пациентов основной группы часто регистрировался СД2 – у 76 (36,7%) пациентов, тогда как СД1 лишь у 4 (1,9%). ХНЗЛ были у 27 (13%) больных. Заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) имели следующую распространенность – НАЖБП встречалась у 20

(10,6%) исследуемых, гепатиты у 11 (5,3%), а цирроз печени у 7 (3,4%) лиц. Хронический панкреатит регистрировался у 15 (7,2%) пациентов. ОНМК в анамнезе имели 20 (9,6%), в течение госпитализации ОНМК произошло у 5 (2,4%) человек.

Было показано, что наибольшую встречаемость среди коморбидных состояний имела ХБП различных стадий, а также СД2. Наличие коморбидности обуславливало более тяжелое течение инфекции, а также повышало риск летального исхода.

### **Факторы, влияющие на тяжесть течения новой коронавирусной инфекции**

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

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

Таблица 2 - Степени тяжести НКИ у пациентов в зависимости от принадлежности к группе

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

Далее был проведен анализ летальных исходов в сравниваемых группах. Летальный исход наступил в 25% (n=71). Это были только лица с НКИ, кардиоваскулярной патологией и отягощенным коморбидным фоном. Корреляционная связь между наличием коморбидной

патологии и летальностью была статистически значимой и имела прямое направление и тесноту высокой силы ( $\rho=0,89$ ,  $p=0,001$ ) (рисунок 4).

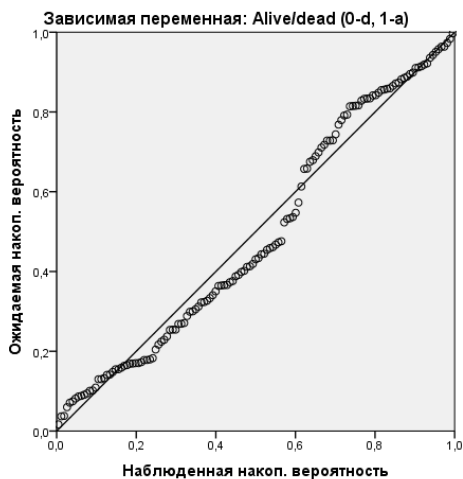


Рисунок 4 – Диаграмма рассеивания зависимости между коморбидной патологией и летальностью

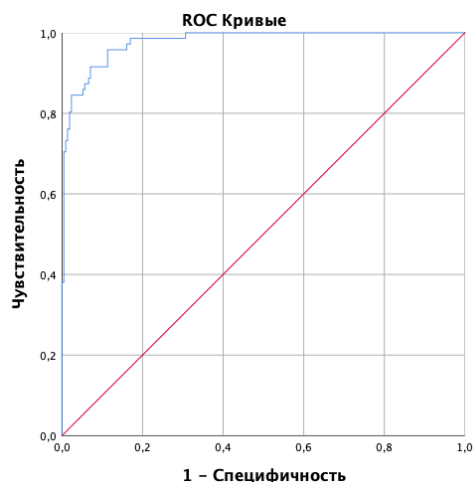


Рисунок 5 – Чувствительность и специфичность прогностической модели

При проведении сравнения лабораторных показателей в исследуемых группах, было получено, что для пациентов основной группы свойственно развитие лимфопении ( $p<0,001$ ), достоверно выше было значение СРБ ( $p<0,001$ ) и Д-димера ( $p=0,029$ ). Показатели азотистого обмена и функции почек также отличались в группах. Наиболее значимое различие среди исследуемых групп было получено при расчете СКФ (СКД-ЕРІ) ( $p_{1-2}=0,004$ ,  $p_{2-3}=0,001$ ,  $p_{1-3}=0,001$ ).

Вышеописанные лабораторные изменения отражают тяжесть течения воспалительного процесса, что может быть напрямую связано с развитием неблагоприятных исходов. Был выполнен анализ полученных значений лабораторных показателей в зависимости от наступления летального исхода. Был проведен корреляционный анализ Спирмена, в ходе которого было доказано, что такие показатели, как повышение уровня лейкоцитов ( $\rho=0,246$ ,  $p<0,001$ ), рост СРБ ( $\rho=0,396$ ,  $p<0,001$ ), мочевины ( $\rho=0,441$ ,  $p<0,001$ ), креатинина ( $\rho=0,372$ ,  $p<0,001$ ), Д-димера ( $\rho=0,364$ ,  $p<0,001$ ) ассоциированы с развитием летального исхода. Кроме того, для пациентов с летальным исходом была свойственна лимфопения ( $\rho=-0,404$ ,  $p<0,001$ ), снижение СКФ ( $\rho=-0,429$ ,  $p<0,001$ ).

Проводилась оценка терапевтических мероприятий, включая кислородотерапию, факт пребывания в ОРИТ, назначение противовирусной терапии, упреждающей противовоспалительной терапии, терапии ССЗ. Исследуя влияние терапевтических мероприятий на летальность, было получено, что снижению летальности в большей степени способствовало проведение кислородотерапии ( $\phi=-0,5119$ ,  $p<0,005$ ), что соответствовало средней силе связи. Использование препаратов для лечения ССЗ оказывали некоторое благоприятное воздействие на выживаемость пациентов: бета-адреноблокаторы ( $\phi=-0,2884$ ,  $p<0,001$ ), статины ( $\phi=-0,3053$ ,  $p<0,001$ ), диуретики ( $\phi=0,1286$ ,  $p<0,001$ ), антагонисты Са ( $\phi=-0,1679$ ,  $p<0,001$ ), дезагреганты ( $\phi=-0,3242$ ,  $p<0,001$ ).

В дальнейшем была разработана математическая модель для определения риска летального исхода среди госпитализированных пациентов с НКИ. С учетом негативного взаимного влияния между предикторами на качество этой модели (возможной мультиколлинеарности) был проведен корреляционный анализ. В результате, при разработке модели было включено 17 факторов, среди них лабораторные показатели, наличие различных ССЗ, потребность в кислородотерапии, а также различные препараты для лечения НКИ и ССЗ. Риск наступления летального исхода у пациента с НКИ, находящегося в стационаре, описывается следующим уравнением логистической регрессии:

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

$$z = 19,597 + 4,625 * X_1 - 0,504 * X_2 + 5,570 * X_3 - 0,368 * X_4 + 1,074 * X_5 - 2,131 * X_6 + 1,878 * X_7 - 3,758 * X_8 + 2,118 * X_9 + 2,184 * X_{10} + 1,579 * X_{11} + 0,190 * X_{12} - 0,440 * X_{13} - 0,022 * X_{14} + 0,001 * X_{15} - 2,471 * X_{16} + 2,637 * X_{17}$$

где  $p$  – вероятность летального исхода (%),  $X_1$  – наличие ОИМ (1 - отсутствие, 2 - наличие),  $X_2$  – фибрилляция предсердий (1 – впервые диагностированная ФП, 2 – пароксизмальная ФП, 3 – персистирующая ФП, 4 – постоянная ФП),  $X_3$  – сепсис (1 – отсутствие, 2 – наличие),  $X_4$  – уровень  $SpO_2$ , %,  $X_5$  – ЭКГ (1 – синусовый ритм, 2 – ФП),  $X_6$  – прием фавипиравира (1 – не принимал, 2 – принимал),  $X_7$  – прием ГКС (1 – не принимал, 2 – принимал),  $X_8$  – прием тоцилизумаба (1 – не принимал, 2 – принимал),  $X_9$  – прием бета-блокаторов (1 – не принимал, 2 – принимал),  $X_{10}$  – прием диуретиков (1 – не принимал, 2 – принимал),  $X_{11}$  – прием антагонистов Са (1 – не принимал, 2 – принимал),  $X_{12}$  – возраст пациента, лет,  $X_{13}$  – количество койко-дней,  $X_{14}$  – уровень СРБ, единицы измерения,  $X_{15}$  – уровень Д-димера, единицы измерения,  $X_{16}$  – прием статинов (1 – не принимал, 2 – принимал),  $X_{17}$  – прием дезагрегантов (1 – не принимал, 2 – принимал).

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

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

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

### **Особенности исходов течения сердечно-сосудистых заболеваний у коморбидных больных, перенесших COVID-19**

На проспективном этапе исследовалось развитие новых и осложнение ранее имеющихся ССЗ в период через 6 и 12 месяцев после выписки из стационара среди лиц основной ( $n=71$ ) и контрольной ( $n=27$ ) групп. В ходе анализа выживаемости Каплан-Майера было продемонстрировано, что медиана срока наступления сердечно-сосудистых событий (учитывалось развитие нового ССЗ или декомпенсация/осложнение ранее существующего) в основной группе составила  $4,14 \pm 0,77$  месяца от момента выписки (95% ДИ: 2,63-5,65 месяца), а в группе контроля –  $8,575 \pm 2,08$  месяца от момента выписки (95% ДИ: 4,5-12,65 месяца) (рисунок 6).

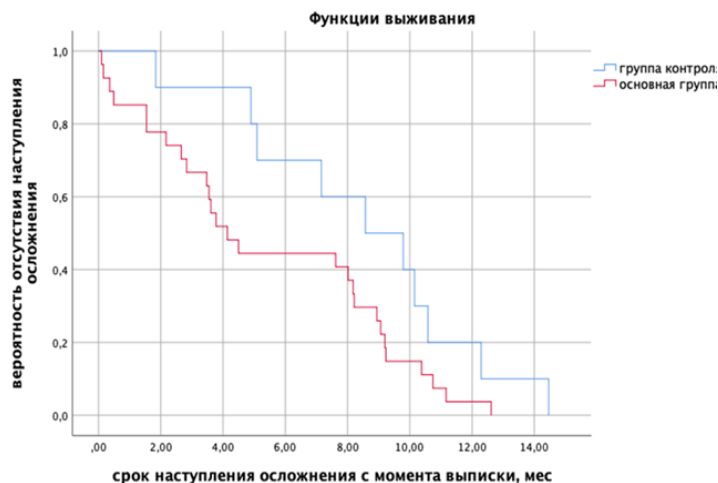


Рисунок 6 - Кривая Каплан-Майера, описывающая время наступления сердечно-сосудистых осложнений в период наблюдения в основной группе и группе контроля (12 месяцев)

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

## ВЫВОДЫ

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

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

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

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

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

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

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

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

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

С учетом того, что у пациентов, перенесших НКИ с ССЗ и коморбидным фоном, после выписки из ковид-госпиталя в более ранние сроки происходит развитие новых ССЗ или же их осложнений, требуется пристальное амбулаторное наблюдение и своевременная коррекция терапии.

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Нарушение функционального состояния печени у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 // **Л.Ю. Елисеева**, А.С. Елисеев, Н.Ю. Боровкова, А.С. Василькова / Клиническая медицина. – 2021. – Т.99. - №1. – с. 63-67. <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-1-63-67>
2. Дискуссионные вопросы этиологии, патогенеза и лечения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией / **Л.Ю. Елисеева**, Н.Ю. Боровкова, А.В. Грехов // Актуальные проблемы медицины. – 2021. – Т. 44. – №. 2. – С. 139-153.
3. Клинические аспекты новой коронавирусной инфекции / **Л.Ю. Елисеева**, Н.Ю. Боровкова, П.С. Зубеев, Г.Н. Зубеева // **Доктор. Ру.** – 2022. – Т. 21. – №. 2. – С. 40-45. doi: 10.31550/1727-2378-2022-21-2-40-45.
4. Факторы неблагоприятного прогноза при новой коронавирусной инфекции у пациентов с сердечно-сосудистой патологией / **Л.Ю. Елисеева**, Н.Ю. Боровкова, П.С. Зубеев, Г.Н. Зубеева, Е.С. Юманова // **Клиническая медицина.** – 2024. – Т. 101. – №. 12. – С. 637-642. <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-12-637-642>
5. **Елисеева, Л.Ю.** Анализ структуры сердечно-сосудистых заболеваний среди летальных случаев у больных COVID-19 / **Л.Ю. Елисеева** // Материалы VI Всероссийской НПК Российского кардиологического общества «Нижегородская зима» с международным участием, Нижний Новгород, 22-23 апреля 2022 года. - 2022. – С. 23.
6. Анализ терапевтических подходов у пациентов с сердечно-сосудистой патологией при лечении новой коронавирусной инфекции в условиях COVID-госпиталя/ **Л.Ю. Елисеева**, Н.Ю. Боровкова, П.С. Зубеев, Г.Н. Зубеева// Материалы VII Всероссийской НПК Российского кардиологического общества «Нижегородская зима» с международным участием, Нижний Новгород, 3-4 февраля 2023 года. - 2023. – С. 15.
7. Предикторы неблагоприятного прогноза течения COVID-19 у пациентов с сердечно-сосудистой патологией на госпитальном этапе/ **Л.Ю. Елисеева**, Н.Ю. Боровкова, П.С. Зубеев, Г.Н. Зубеева // **Терапия.** – 2023г. – Т.9. – № S7. – С. 116.
8. Факторы неблагоприятного прогноза течения COVID-19 у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в условиях стационара / **Л.Ю. Елисеева**, Н.Ю. Боровкова, П.С. Зубеев, Г.Н. Зубеева // **Сборник тезисов VII Съезда терапевтов Приволжского федерального**

округа: материалы межрегиональной научной конференции, Нижний Новгород, 06 апреля 2023 года. – 2024г. – с.82.

9. Анализ сердечно-сосудистой патологии у коморбидных пациентов в условиях COVID-госпиталя / **Л.Ю. Елисеева**, Н.Ю. Боровкова, П.С. Зубеев, Г.Н. Зубеева // Терапия. – 2023. – Т. 9. – № S3. С. 163-164.

10. Особенности течения COVID-19 и терминальной стадией ХБП / **Л.Ю. Елисеева**, Н.Ю. Боровкова, П.С. Зубеев, Г.Н. Зубеева // Материалы VIII Всероссийской НПК Российского кардиологического общества «Нижегородская зима» с международным участием, Нижний Новгород, 2-3 февраля 2024 года. – 2024г. – С.17.

11. Предикторы летального исхода у пациентов с COVID-19 и кардиоваскулярной патологией / **Л.Ю. Елисеева**, Н.Ю. Боровкова, П.С. Зубеев, Г.Н. Зубеева // Материалы VIII Всероссийской НПК Российского кардиологического общества «Нижегородская зима» с международным участием, Нижний Новгород, 2-3 февраля 2024 года. – 2024г. – С.18.

12. **Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2024691883 Российская Федерация. Веб-калькулятор вероятности летального исхода : № 2024691416 : заявл. 10.12.2024 : опубл. (зарег.) 24.12.2024 / Л.Ю. Елисеева ; заявитель Л.Ю. Елисеева. – 1 с.**

## СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ- артериальная гипертония

ВОЗ - всемирная организация здравоохранения

ГБ - гипертоническая болезнь

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

ЗПТ - заместительная почечная терапия

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИВЛ - искусственная вентиляция легких

ИМТ - индекс массы тела

КТ - компьютерная томография

НАЖБП - неалкогольная жировая болезнь печени

НКИ – новая коронавирусная инфекция

ОАМ - общий анализ мочи

ОКС - острый коронарный синдром

ОИМ - острый инфаркт миокарда

ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения

ОРИТ - отделение реанимации и интенсивной терапии

ПГД - программный гемодиализ

СД - сахарный диабет

СД1 - сахарный диабет 1 типа

СД2 - сахарный диабет 2 типа

СКФ - скорость клубочковой фильтрации

ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания

СРБ - С-реактивный белок

ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии

ФП - фибрилляция предсердий

ХБП - хроническая болезнь почек

ХНЗЛ - хронические неспецифические заболевания легких

ЭКГ – электрокардиография