

**Фролова Ирина Анатольевна**

**ВЛИЯНИЕ ПРЕДШЕСТВУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКИХ  
НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ДОСТУПНОСТИ МЕДИЦИНСКОЙ  
ПОМОЩИ НА ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ  
ИНФЕКЦИИ У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ**

3.1.18. Внутренние болезни  
3.2.3. Общественное здоровье, организация  
и социология здравоохранения,  
медико-социальная экспертиза

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой  
степени кандидата медицинских наук

Москва — 2024

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

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор **Тарловская Екатерина Иосифовна**

доктор медицинских наук, доцент **Романов Сергей Владимирович**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор **Орлова Яна Артуровна**  
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» факультет фундаментальной медицины, заведующий кафедрой терапии, обособленное подразделение Медицинский научно-образовательный центр, заведующий отделом возраст-ассоциированных заболеваний

доктор медицинских наук, профессор **Османов Эседулла Маллаалиевич**  
федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедра общественного здоровья и здравоохранения им. Н.А. Семашко, профессор кафедры

**Ведущая организация:**

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании Диссертационного совета 21.2.058.01 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1 и на сайте [www.rsmu.ru](http://www.rsmu.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г.

**Ученый секретарь  
диссертационного совета  
д.м.н., профессор**



**Духанин Александр Сергеевич**

## **Общая характеристика работы**

### **Актуальность темы исследования**

Пандемия COVID-19 вызвала, в рамках общего экономического кризиса, также и кризис в сфере здравоохранения. Ситуация усугубляется тем, что пандемия коронавирусной инфекции наложилась на существующую эпидемию хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), на долю которых приходится 72% смертей в мире (World Health Organization. NCDs, Geneva, 2018). Наличие у пациента, инфицированного SARS-CoV-2, одного или нескольких ХНИЗ определяет неблагоприятное течение и прогноз коронавирусной инфекции (Wu Z, McGoogan JM., 2020). В свою очередь, коронавирусная инфекция оказывает влияние на течение ХНИЗ, вызывая их декомпенсацию, и является фактором риска развития острых повреждений систем органов (Pellicori P, Doolub G, 2021; Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., 2021). Такое взаимное отягощение ХНИЗ и коронавирусной инфекции объясняется наличием перекрестных патогенетических механизмов многих соматических заболеваний и заболевания, вызванного COVID-19. Меры по предотвращению или сокращению числа новых случаев заражения SARS-CoV-2 в виде самоизоляции, с одной стороны, уменьшают риск заражения, но с другой - вызывают серьезные проблемы у пациентов с ХНИЗ: ограничение или полное отсутствие доступа к лечению (Maluchnik M., Podwójcic K., 2021), снижение доступа к аптекам и лекарствам, отмена плановых приемов врачей, а также перенос плановых операций (Kong H.E., Grant-Kelso J.M, 2020). Все вышеперечисленное приводит к существенному снижению качества получаемой медицинской помощи пациентами с ХНИЗ в период пандемии. Таким образом, выявление и коррекция факторов риска неблагоприятных исходов у пациентов с ХНИЗ в период пандемии является важной задачей системы здравоохранения в стратегии борьбы с COVID-19.

### **Степень разработанности темы**

Исследования, обнаруживающие неблагоприятное течение коронавирусной инфекции у пациентов с сопутствующими ХНИЗ (Pellicori P, Wong CM, 2021;

Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., 2021), выделяют основные «мишени» COVID-19, каковыми являются ожирение, артериальная гипертензия (АГ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), сахарный диабет 2 типа (СД 2) (Yang J, Zheng Y, 2020). В фундаментальных исследованиях хорошо изучены механизмы повреждений внутренних органов и систем при COVID-19. (Bikdeli, B. 2020; Sungnak, W. 2020; Cao, W. & Li, T. 2020). В настоящее время получено много данных о влиянии групп препаратов, применяемых для лечения ХНИЗ, на течение коронавирусной инфекции (Cohen JB, Hanff TC, 2021; van Kimmenade RRJ, Belfroid E.,2021). Однако, комплексная оценка качества терапии ХНИЗ и ее влияния на течение коронавирусной инфекции не проводилась. Многими зарубежными и отечественными исследователями (Papautsky E.L, Rice D.R.,2021; Czeisler M.E, Marynak K., 2020) установлено, что пандемия COVID-19 обусловила ограничение или полное отсутствие доступа к лечению для пациентов с ХНИЗ. Также, выделены основные факторы, приведшие к таким последствиям Eysenbach G.,Fagherazzi G.,2020, Решетников А.В., Присяжная Н.В.,2020).

**Цель исследования** - оценить влияние качества лечения хронических неинфекционных заболеваний на догоспитальном этапе и изменения доступности медицинской помощи в период пандемии новой коронавирусной инфекции на тяжесть течения COVID-19 у госпитализированных пациентов по данным локального регистра.

**Задачи исследования:**

1) изучить тяжесть течения коронавирусной инфекции у пациентов, госпитализированных с COVID-19, в зависимости от качества лечения сопутствующих заболеваний в догоспитальном периоде;

2) определить изменение доступности медицинской помощи в период пандемии коронавирусной инфекции и ее влияние на тяжесть течения коронавирусной инфекции у госпитализированных пациентов;

3) исследовать клинико-демографические и лабораторно - инструментальные показатели пациентов, госпитализированных с COVID-19, и определить среди них предикторы летального исхода в стационаре;

4) создать модель, прогнозирующую госпитальную летальность на основе оценки качества лечения сопутствующих заболеваний на догоспитальном периоде, изменения доступности медицинской помощи у пациентов с ХНИЗ и выявленных клинико-демографических и лабораторно-инструментальных предикторов летального исхода коронавирусной инфекции.

### **Научная новизна**

Впервые в отечественной практике в популяции пациентов, госпитализированных с коронавирусной инфекцией, изучено качество лечения сопутствующих ХНИЗ на догоспитальном этапе (соответствие современным клиническим рекомендациям, регулярность приема препаратов, достижение целевых показателей); выявлены особенности и различия в тяжести течения инфекции, в зависимости от качества лечения сопутствующих заболеваний у пациентов, госпитализированных с COVID-19. Впервые проанализированы изменения доступности медицинской помощи в период пандемии для пациентов с ХНИЗ, госпитализированных с коронавирусной инфекцией, и выявлены связанные с этим основные проблемы, повлиявшие на качество получаемой терапии ХНИЗ. Впервые показано негативное влияние ухудшения доступности медицинской помощи по поводу ХНИЗ в период пандемии на течение коронавирусной инфекции у госпитализированных пациентов. Впервые создана модель прогнозирования госпитальной летальности пациентов с COVID-19, имеющих сопутствующие ХНИЗ, включающая оценку качества получаемой ими базисной терапии на догоспитальном этапе. Показана высокая прогностическая ценность данной модели в прогнозировании смерти в стационаре от коронавирусной инфекции.

## **Теоретическая и практическая значимость работы**

Определена распространенность ХНИЗ у пациентов, госпитализированных с коронавирусной инфекцией, и выделены основные ХНИЗ, связанные с неблагоприятным течением и прогнозом коронавирусной инфекции в стационаре. Проведена лабораторная и инструментальная оценка повреждения органов и систем в остром периоде коронавирусной инфекции, выявлены основные показатели, являющиеся предикторами летального исхода коронавирусной инфекции. Выявлены различия между группами пациентов получающих оптимальную терапию ХНИЗ на догоспитальном этапе и пациентами, получающими неоптимальную терапию. Установлено, что более тяжелое течение и неблагоприятные исходы имеют пациенты с неоптимальным лечением. Отмечено снижение доступности медицинской помощи в период пандемии, и в то же время - субъективно высокие качество получаемой терапии и приверженность к лечению ХНИЗ. Выявлены неблагоприятное течение и исход коронавирусной инфекции у пациентов, отметивших снижение доступности медицинской помощи по поводу ХНИЗ в период пандемии.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

- 1.** Пациенты, получавшие терапию ХНИЗ до госпитализации в соответствии с клиническими рекомендациями и осуществляющие регулярный прием препаратов, имеют более благоприятное течение коронавирусной инфекции на госпитальном этапе и более низкий уровень госпитальной летальности, чем пациенты, получавшие неоптимальную терапию и/или не приверженные к лечению.
- 2.** Снижение доступности медицинской помощи в период пандемии отмечают 42% пациентов с ХНИЗ, госпитализированных с COVID-19, эти пациенты имеют более тяжелое течение коронавирусной инфекции и более высокий уровень госпитальной летальности, чем пациенты, не отметившие ухудшения доступности медицинской помощи.
- 3.** Независимыми предикторами летального исхода COVID-19 во время госпитализации являются возраст пациентов, мужской пол в сочетании с возрастом

более 60 лет, сопутствующие ожирение, фибрилляция предсердий (ФП) и онкологическое заболевание. Лабораторные и инструментальные показатели при поступлении в стационар, такие как количество лейкоцитов, лимфоцитов, уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), уровень Д-димера, объем поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК), фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), являются независимыми предикторами летального исхода коронавирусной инфекции.

4. Качество предшествующей терапии ХНИЗ является независимым предиктором летального исхода COVID-19 в ходе госпитализации, при этом снижение доступности медицинской помощи, определяемое пациентами субъективно и обусловленное пандемией коронавирусной инфекции, не увеличивает риск смерти в стационаре.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты, полученные в ходе настоящего исследования, внедрены в практическую работу отделений терапевтического, кардиологического и инфекционного профилей «Приволжского окружного медицинского центра» ФМБА России, ФГБУЗ «Клинической больницы №50» ФМБА России. Результаты исследования используются в обучении врачей и студентов на кафедрах терапии и кардиологии, социальной медицины и организации здравоохранения ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России.

### **Степень достоверности результатов**

Достоверность результатов исследования обусловлена достаточной выборкой включенных в исследование пациентов, адекватностью примененных методов обследования, корректным применением методов статистической обработки полученных результатов.

### **Апробация работы**

Положения диссертации доложены на расширенном заседании кафедры терапии и кардиологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, а также на заседании проблемной комиссии «Внутренние болезни» ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России (протокол № 8 от 14.09.2023 г.). Основные материалы

диссертации доложены на XXVI Межрегиональном кардиологическом форуме «Неделя здорового сердца-2022» (Н.Новгород, 2022 г.); конференции молодых ученых и специалистов «Ильинские чтения 2022» (Москва, 2022 г.); V научно-практическая конференция «Научный авангард» (Москва, 2023 г.).

### **Публикации**

По результатам диссертационного исследования опубликовано 7 работ, в том числе 4 работы в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией РФ при Министерстве науки и высшего образования РФ для публикации материалов диссертационных исследований, из которых 2 статьи в изданиях, включенных в международные базы цитирования Scopus.

### **Личное участие автора**

Личный вклад автора заключается в определении целей и задач исследования совместно с научными руководителями; поиске источников информации; обзоре и анализе отечественной и зарубежной литературы; наборе, клиническом обследовании и анкетировании всех участников исследования; составлении компьютерной базы данных обследованных пациентов; статистической обработке, обобщении и анализе полученных результатов; формулировке практических рекомендаций и выводов научно-квалификационной работы.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 147 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, глав «Материалы и методы исследования», «Влияние качества лечения хронических неинфекционных заболеваний на тяжесть течения новой коронавирусной инфекции», «Доступность медицинской помощи в период пандемии новой коронавирусной инфекции», «Обсуждение результатов», выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который содержит 280 литературных источников, в том числе 48 отечественных и 232 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 21 таблицей, 17 рисунками и 3 формулами.

## Содержание работы

### Материалы и методы исследования

Исследование проводилось одновременно в двух частях. Первая часть – формирование регистра с изучением клинического профиля пациентов, госпитализированных с диагнозом коронавирусной инфекции во временный инфекционный госпиталь ФБУЗ ПОМЦ ФМБА России (г. Н. Новгород), определение пациентов, имеющих сопутствующие ХНИЗ, оценка качества получаемой терапии ХНИЗ на догоспитальном этапе. Вторая часть - анкетирование в «красной зоне» пациентов, получающих терапию по поводу ХНИЗ, с целью оценки доступности медицинской помощи по поводу ХНИЗ в период пандемии коронавирусной инфекции. В последующем, в дополнение к анкетированию проведен контент-анализ удовлетворенности проводимой лекарственной терапией пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) в период пандемии коронавирусной инфекции по данным средств массовой информации и соцмедиа. В обе части исследования включались мужчины и женщины старше 18 лет, находящиеся на лечении в стационаре. Критериями исключения из первой части исследования были: возраст менее 18 лет на момент госпитализации, отсутствие согласия на участие в исследовании. Всего в первую часть исследования включено 208 госпитализированных пациентов, из них отобрано для анализа 158 пациентов, имеющих ХНИЗ. Во вторую часть исследования включено 132 госпитализированных пациента. Критерии исключения из второй части исследований были: возраст менее 18 лет на момент госпитализации, отсутствие сопутствующих ХНИЗ, отсутствие терапии ХНИЗ, отсутствие возможности заполнить анкету в связи с тяжестью состояния. Данные о диагнозе, тяжести течения ХНИЗ и осложнениях, а также о назначенной базисной терапии изымались из электронной базы данных ФБУЗ ПОМЦ ФМБА России (МИС «АРИАДНА»), так как входящие в исследование пациенты относились к контингенту, прикрепленному на медицинское обслуживание к данному медицинскому учреждению. Качество терапии ХНИЗ на догоспитальном этапе было оценено индивидуально для каждого пациента. Оптимальной терапией считали лечение,

соответствующее действующим клиническим рекомендациям (КР), которое пациент получал не менее 6 месяцев перед госпитализацией, наличие регулярного приема препаратов базисной терапии, достижение целевых показателей, установленных КР.

На основании вышеперечисленных критериев, определено 2 группы пациентов (1-ая исследования): группа 1 – неоптимальной терапии - 100 человек (63%); группа 2 – оптимальной терапии – 58 человек (37%). Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

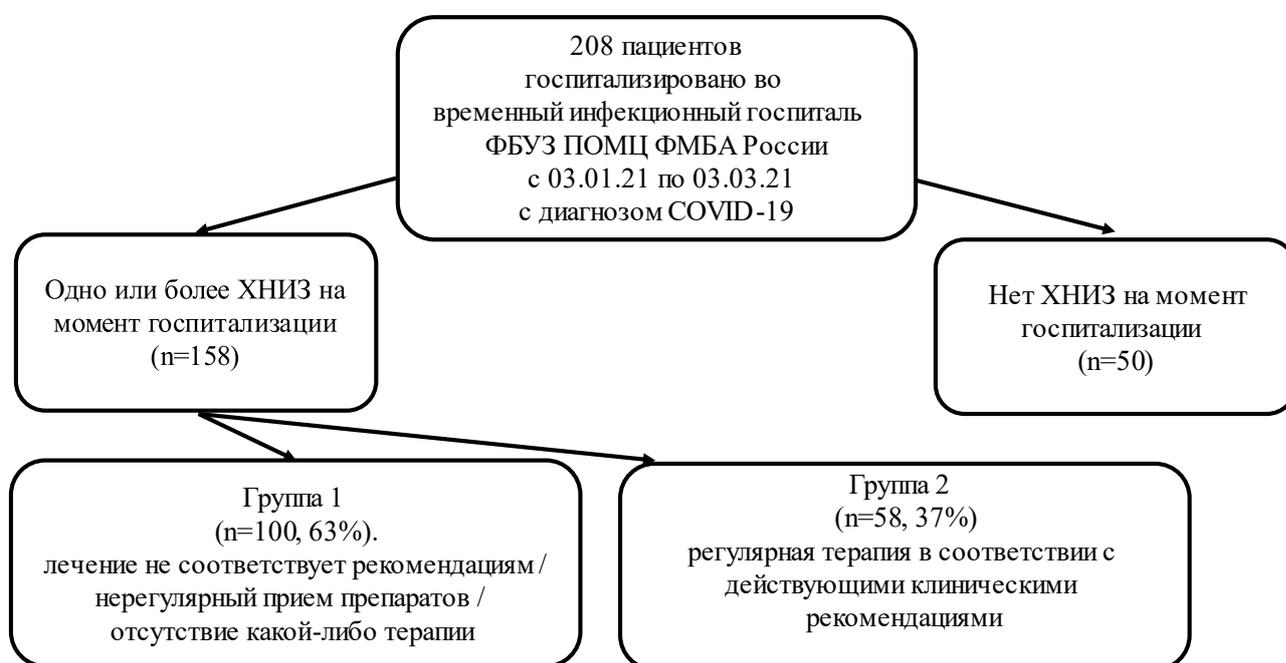


Рисунок 1 - Дизайн исследования

Первичной конечной точкой была внутрибольничная смерть, вторичные точки: длительность лихорадки, длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), длительность госпитализации. Тяжесть течения коронавирусной инфекции в стационаре оценивалась по развитию таких осложнений, как: «цитокиновый шторм» (согласно критериям, определенным Временными методическими рекомендациями. Профилактики, диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9 (26.10.2020).), острое повреждение почек (ОПП) по критериям KDIGO, сепсис,

инфекционно-токсический шок, потребность в интенсивных методах кислородотерапии.

Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование (выявление жалоб, анамнеза, клинический осмотр, анализ медицинской документации). Лабораторные методы исследования включали общий и биохимический анализы крови. Инструментальные исследования - регистрация электрокардиограммы (ЭКГ), эхокардиографическое исследование (ЭХО-КГ), компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК) проводились по стандартной методике. Очное (прямое) анкетирование пациентов, включенных в исследование, проводилось в «красной зоне» в течение 24 часов от момента поступления в стационар и включало вопросы оценки качества и доступности медицинской помощи в период пандемии коронавирусной инфекции, а также удовлетворенности пациентов получаемой в период пандемии медицинской помощью.

Контент-анализ удовлетворенности лекарственной терапией пациентов с ССЗ проводился системой мониторинга средств массовой информации и соцмедиа «Медialogия», период исследования – три месяца 2022 года. В качестве ключевых были выбраны слова, связанные с лекарственной терапией заболеваний сердечно-сосудистой системы. При построении дизайна руководствовались правилами проведения медико-социологических исследований.

**Статистический анализ** выполнен с использованием программного обеспечения Statistica 10.0 («StatSoft», США) с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики. Расчёт нормальности распределения производился с применением критериев Колмогорова-Смирнова. Для количественных признаков рассчитывали медиану (Me) и интерквартильный размах (Q1; Q2). Качественные переменные описывали абсолютными и относительными значениями (n, %). Межгрупповые различия были проверены с использованием U-критерия Манна–Уитни. Пропорции сравнивали с использованием критерия  $\chi^2$  или точного критерия Фишера. Результаты считали статистически значимыми при значениях  $p < 0,05$ . При расчете показателя

отношения шансов (ОШ) и его 95%-доверительного интервала (ДИ) применялся метод однофакторной бинарной логистической регрессии. Для проведения многофакторного анализа использовался метод логистической регрессии с использованием программного обеспечения MedCalc 20.1.4.(США).

### Результаты исследования

76% (n=158) от общего числа госпитализированных пациентов имели  $\geq 1$  ХНИЗ. Медиана возраста пациентов составила 64 [53; 72] года. Среди исследуемых было 51% женщин и 49 % мужчин. Из сопутствующих заболеваний регистрировались: артериальная гипертензия – в 87 % случаев, ожирение – 45 %, сахарный диабет 2-го типа – 25 %, ишемическая болезнь сердца – 14 %, хроническая сердечная недостаточность – 17 %, онкологические заболевания – 12 %, фибрилляция предсердий – 9 %. В целом, у исследуемых пациентов продолжительность лихорадки составила 9[7;11] дней, срок пребывания в реанимации 1,6[0;0] дней, общая продолжительность госпитализации 10,5[7,2;12,1] дней. За период пребывания в стационаре увлажненный кислород потребовался 59% (n=123) пациентам, у 8% (n=17) пациентов применялась высокопоточная оксигенация (ВПО), у 1% (n=3) - неинвазивная вентиляция легких (НИВЛ), а инвазивная вентиляция легких (ИВЛ), потребовалась 6 % (n=10) пациентов. Среди самых частых осложнений коронавирусной инфекции в стационаре был отмечен «цитокиновый шторм» 38% (n=80), ОПП развилось у 17% (n=36) пациентов, сепсис и инфекционно-токсический шок наблюдался у 8% (n=17) госпитализированных, признаки миокардита были выявлены у 1% (n=2) пациентов, а острый инфаркт миокарда (ОИМ) и ОНМК развились с частотой в 1% (n=3) и 0,5% (n=1) соответственно. Тромботические осложнения встречались у 1%(n=2) больных. Госпитальная летальность среди всех исследуемых пациентов составила 10% (n=21).

При сравнении групп пациентов в зависимости от качества лечения сопутствующих ХНИЗ, найдено, что пациенты с неоптимальной терапией ХНИЗ (1-й группа) в сравнении с пациентами с оптимальной терапией ХНИЗ (2-ая группа)

реже получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента -16% против 31% ( $p=0,04$ ), бета-адреноблокаторы -27% против 47% ( $p=0,02$ ), блокаторы кальциевых каналов-21% против 43% ( $p=0,004$ ) и статины -14% против 29% ( $p=0,02$ ).

При анализе лабораторных параметров при поступлении (1-й визит) найдено, что у пациентов 1-ой группы в сравнении с пациентами 2-ой группы были более высокие уровни Д-димера, ферритина, глюкозы, общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в крови и альбуминурии (таблица 1).

Таблица 1 – Сравнительный анализ лабораторных параметров пациентов 1 и 2 групп при поступлении (1-й визит) и при окончании госпитализации (выписка, летальный исход) (2-й визит), Me [Q25; Q75]

Показатель	1 группа 1 визит (n=100)	2 группа 1 визит (n=58)	P	1 группа 2 визит (n=100)	2 группа 1 визит (n=58)	P
Гемоглобин, г/л	140 [129; 151]	140 [128; 153]	0,65	136 [118; 145]	141 [127; 151]	0,02
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	217 [177; 280]	222 [192; 282]	0,51	269 [198; 347]	314 [219; 368]	0,03
Д-димер, мкг/л	617 [352; 1420]	462 [217; 757]	0,005	789 [466; 1560]	495 [250; 780]	0,001
Ферритин, мкг/л	432 [270; 691]	328 [188; 537]	0,02	558 [341; 783]	450 [256; 790]	0,19
Глюкоза, ммоль/л	9,7 [5,7; 9,3]	5,9 [5,1; 7,5]	0,006	6,4 [5,1; 10,0]	5,2 [4,9; 6,2]	0,001
Глюкоза при СД 2, ммоль/л	11,4 [8,3; 14,1]	9,3 [7,5; 10,6]	0,23	10,5 [7,5; 12,4]	6,7 [5,2; 10,0]	0,03
Общий ХС, ммоль/л	4,7 [4,1; 5,3]	4,2 [3,2; 5,1]	0,01	-	-	-
ЛПНП, ммоль/л	2,8 [2,9; 3,2]	2,3 [1,8; 2,9]	0,002	-	-	-
Альбуминурия мкг/мин	22 [10; 57]	13 [6; 26]	0,001	19 [11; 42]	10 [6; 20]	0,001

**Примечание:** Показатели липидного спектра определялись только при поступлении пациента (1 визит), p — статистическая значимость различий значений между группами (тест Манна–Уитни), в таблице представлены данные со значением  $p < 0,05$ .

По окончании госпитализации (выписка, летальный исход) сохранялись различия между 1 и 2 группой по уровням Д-димера, глюкозы крови у всех пациентов и альбуминурии, которые были более высокими у пациентов 1-ой группы в сравнении со 2-ой группой. К моменту окончания госпитализации появились новые различия между группами. Так, у пациентов 1-ой группы в сравнении с пациентами 2-ой группы наблюдались более низкие уровни гемоглобина и тромбоцитов, а также более высокий уровень глюкозы у пациентов с СД2.

Пациенты 1-ой и 2-ой групп различались по степени поражения легких по данным КТ ОГК при поступлении: у пациентов 1-ой группы в сравнении с пациентами 2-ой группы наблюдалось большее поражение легких (36 [28; 52]% против 32 [28; 40]%  $p=0,03$ ). Различие между группами увеличилось к концу госпитализации: степень поражения легких у пациентов 1-ой группы была значительно больше, чем у пациентов 2-ой группы (40 [28; 56] % против 32 [28; 40] %  $p<0,001$ ).

По данным ЭКГ, пациенты 1 и 2 групп различались по длительности интервала QTc в момент поступления в госпиталь, у пациентов 1-ой группы он был больше, чем у пациентов 2-ой группы (0,41 [0,39; 0,43] сек против 0,39 [0,37; 0,42] сек  $p=0,01$ ). При сравнительном анализе данных ЭХО-КГ при поступлении различий между 1-ой и 2-ой группами не найдено. При анализе данных ЭХО-КГ перед окончанием госпитализации (выписка, летальный исход) найдено, что у пациентов 1-ой группы в сравнении с пациентами 2-ой группы было выше СрДЛА.

При сравнении клинических особенностей течения COVID-19 найдено, что у пациентов 1-ой группы чаще, чем у пациентов 2-ой группы наблюдались такие осложнения как «цитокиновый шторм», ОПП, сепсис и инфекционно-токсический шок, представленные на рисунке (рисунок 2).

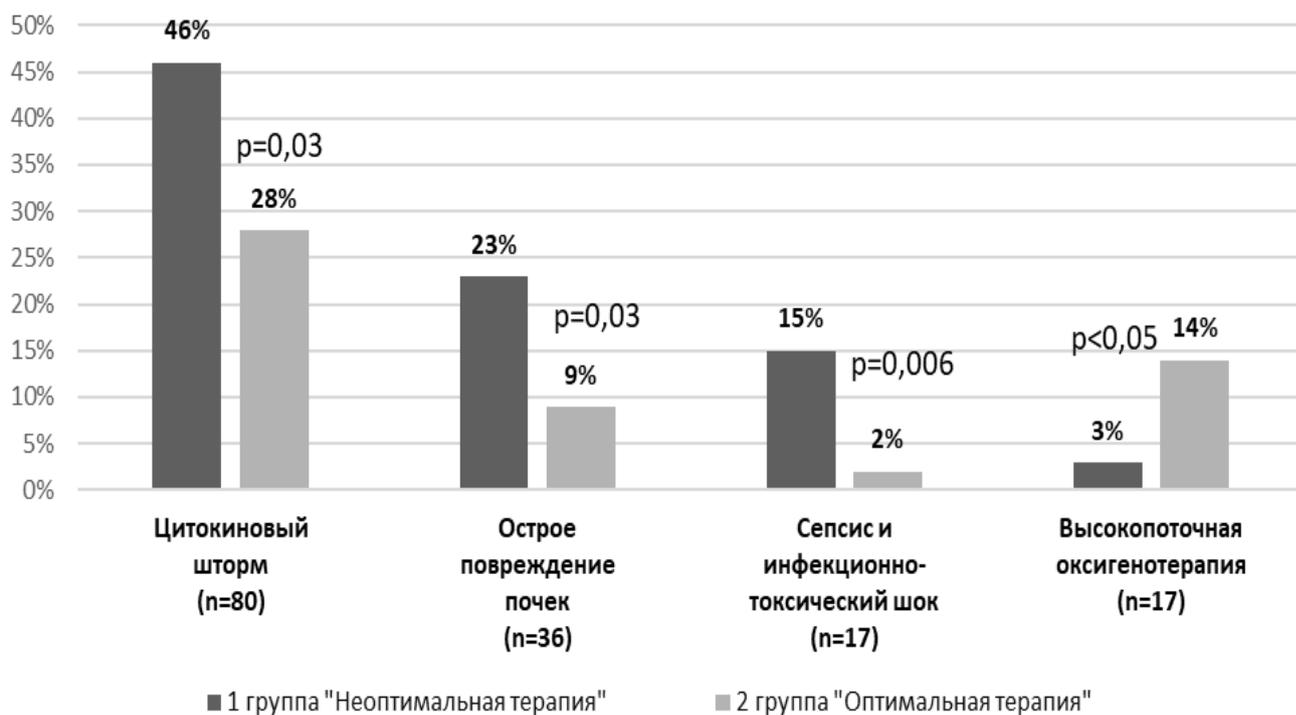


Рисунок 2 - Сравнение групп терапии по клиническому течению коронавирусной инфекции в стационаре

При анализе вторичных точек найдено, что у пациентов 1-ой группы (неоптимальная терапия), в сравнении с пациентами 2-ой группы (оптимальная терапия) был длиннее период лихорадки (10 [7; 12] против 9 [7; 10] дней,  $p=0,03$ ), период пребывания в ОРИТ (0 [0; 3] против 0 [0; 0] дней,  $p<0,001$ ) и больше длительность госпитализации (10 [8; 14] против 8 [7; 11] дней,  $p=0,001$ ).

Первичная точка – внутрибольничная летальность была статистически достоверно больше в 1-ой группе пациентов в сравнении со 2-ой группой (18,0% против 1,7%,  $p=0,002$ ). 24-дневная выживаемость пациентов 2-ой группы (оптимальная терапия) была лучше, чем пациентов 1-ой группы (неоптимальная терапия) (рисунок 3).

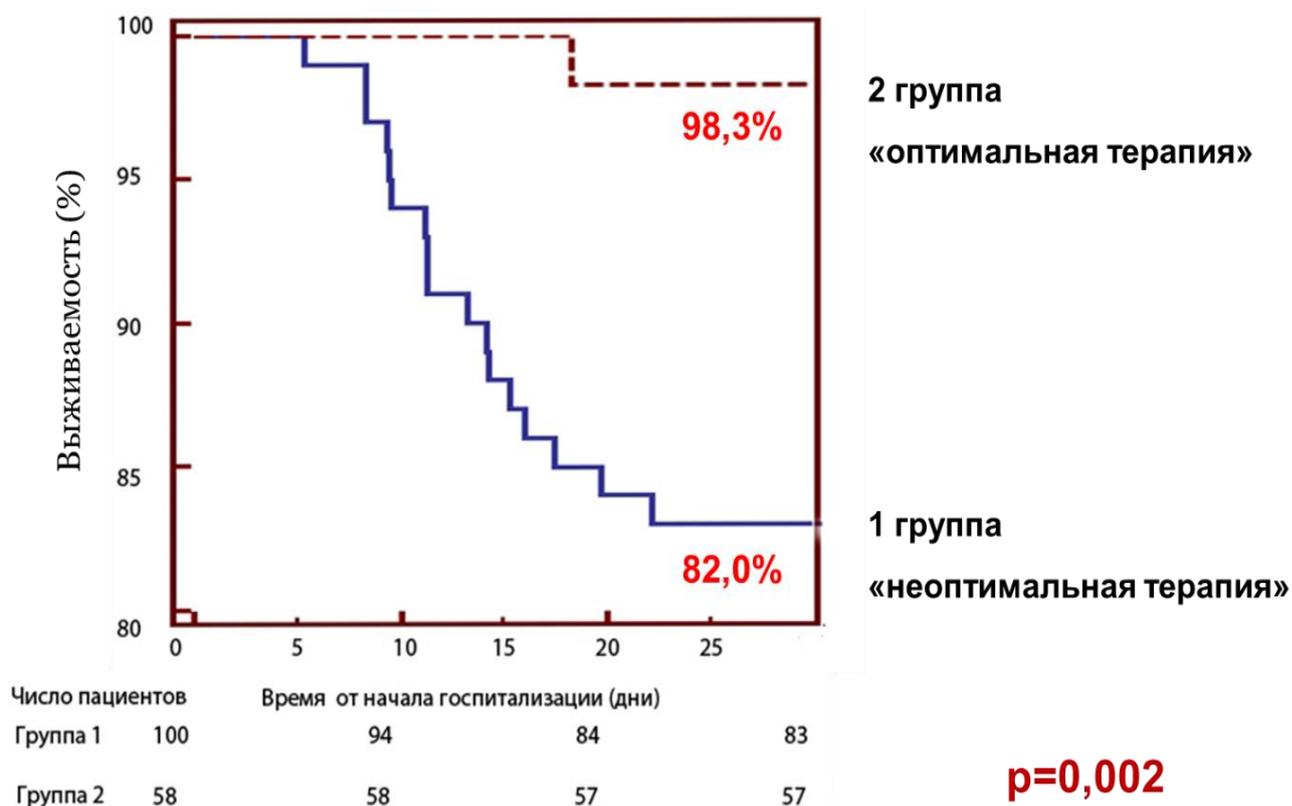


Рисунок 3 – 24-дневная выживаемость пациентов с COVID-19 в зависимости от вида терапии ХНИЗ

Анализ доступности медицинской помощи пациентам с ХНИЗ, госпитализированных с COVID-19, проводившийся на основании анкетирования, выявил, что ухудшение самочувствия за период пандемии отметила половина из опрошенных пациентов 66 (50%) из 132 человек. Среди пациентов, получающих терапию на догоспитальном этапе, у 46 % (n=62) возникла потребность в коррекции базисной терапии. Потребность в стационарной помощи в период пандемии по поводу обострения ХНИЗ возникла у 16% опрошенных (n=21). Субъективно ухудшение доступности мед помощи отметили 42% всех опрошенных (n=55). Причины, по которым медицинская помощь не была доступна: отсутствие специалиста, невозможность записаться на прием (73%), перепрофилирование медицинских учреждений (24%).

Среди пациентов, получающих терапию по поводу ХНИЗ, доля опрошенных, считающих свое лечение достаточным, составила 78 % (n= 102). И только 12% (n=15) пациентов, получающих лечение, отменили самостоятельно себе терапию

во время пандемии. Самой частой причиной отмены препаратов являлось ухудшение финансового положения и увеличение стоимости лечения - 66% опрошенных (n=7); страх идти в аптеку из-за опасности заражения вирусом назвали только 2 человека.

Оптимальная удовлетворенность качеством медикаментозного лечения ХНИЗ пациентов, опрошенных в «красной зоне», подтверждена результатами проведенного в период пандемии контент-анализа удовлетворенности качеством терапии ССЗ, который установил, что практически все сообщения за небольшим исключением (96,4%) имели нейтральный характер, авторы обсуждали показания к назначению тех или иных препаратов, побочные эффекты, а также проблемы организации медицинской помощи, в том числе и кадровые (рисунок 4).



Рисунок 4 – Облако слов по материалам контент-анализа информации, содержащейся на платформах сети Интернет, связанной с лекарственной терапией патологии сердечно-сосудистой системы

В группе пациентов, опрошенных в «красной зоне» и отметивших в целом ухудшение доступности медицинской помощи пациентам с ХНИЗ в период пандемии, наблюдались более длительное пребывание в ОРИТ, более частое развитие септического шока, более высокая потребность в ИВЛ и большая смертность, по сравнению с пациентами, удовлетворенными доступностью медицинской помощи в период пандемии (рисунок 5).

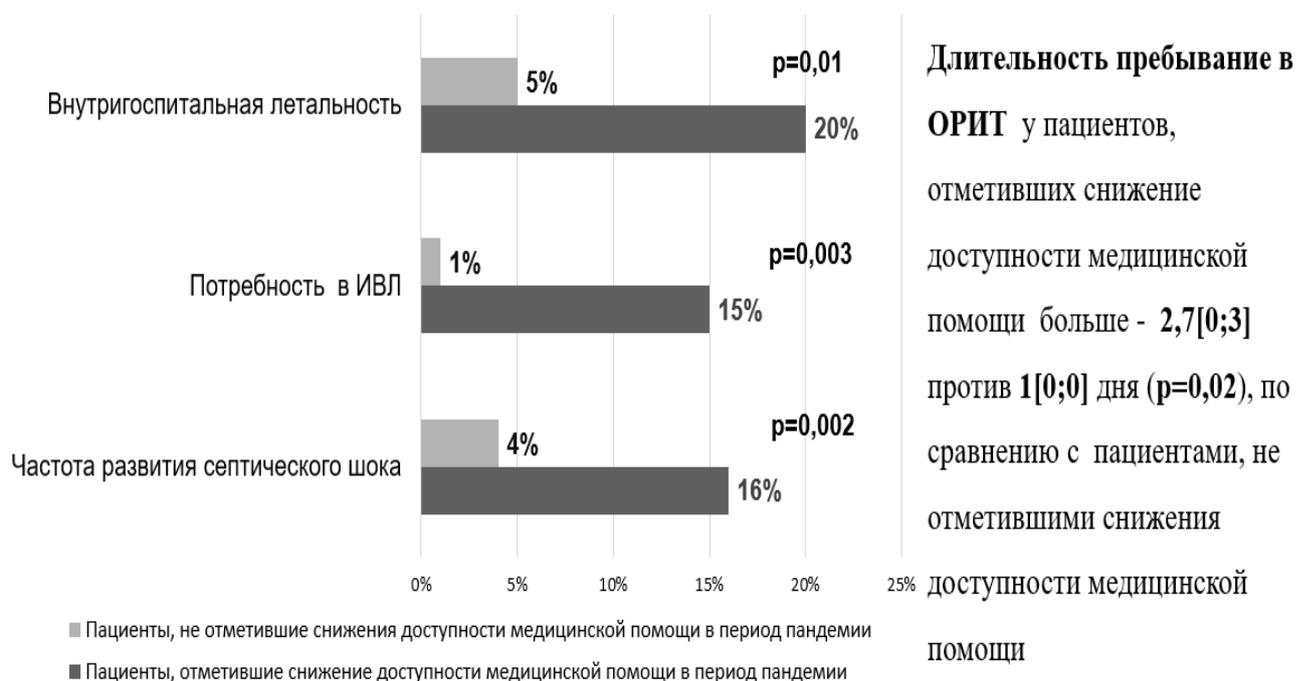


Рисунок 5 – Сравнительный анализ пациентов по клиническому течению коронавирусной инфекции в стационаре, в зависимости от субъективной оценки доступности медицинской помощи до госпитализации

В группах пациентов, отметивших ухудшение самочувствия, имевших потребность в коррекции терапии ХНИЗ, не довольных лечением ХНИЗ и отменивших самостоятельно базисные препараты в период пандемии наблюдались более неблагоприятное течение инфекции в стационаре (рисунок 6) и более высокая летальность (рисунок 7) в сравнении с пациентами, не отметившими данные проблемы в анкете.



Рисунок 6 – Сравнение групп пациентов, удовлетворенных и неудовлетворенных лечением ХНИЗ в период пандемии по клиническому течению коронавирусной инфекции в стационаре

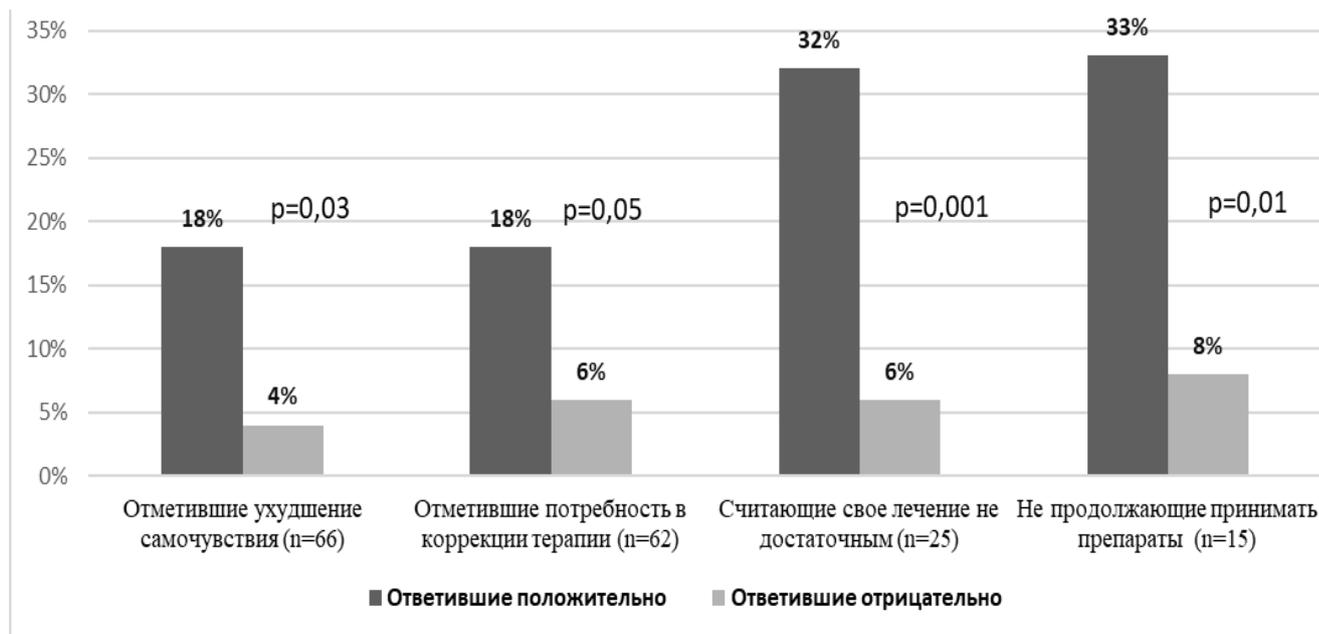


Рисунок 7 – Сравнение групп пациентов, удовлетворенных и неудовлетворенных лечением ХНИЗ в период пандемии по частоте летального исхода коронавирусной инфекции в стационаре

Оценка влияния демографических данных, СЗ и степени полиморбидности на госпитальную летальность, проведенная с помощью многофакторного логистического регрессионного анализа, показала, что независимыми предикторами внутригоспитальной смерти являются: возраст пациентов, сочетание мужского пола с возрастом >60 лет, ожирение, ФП, онкологическое заболевание (рисунок 8)

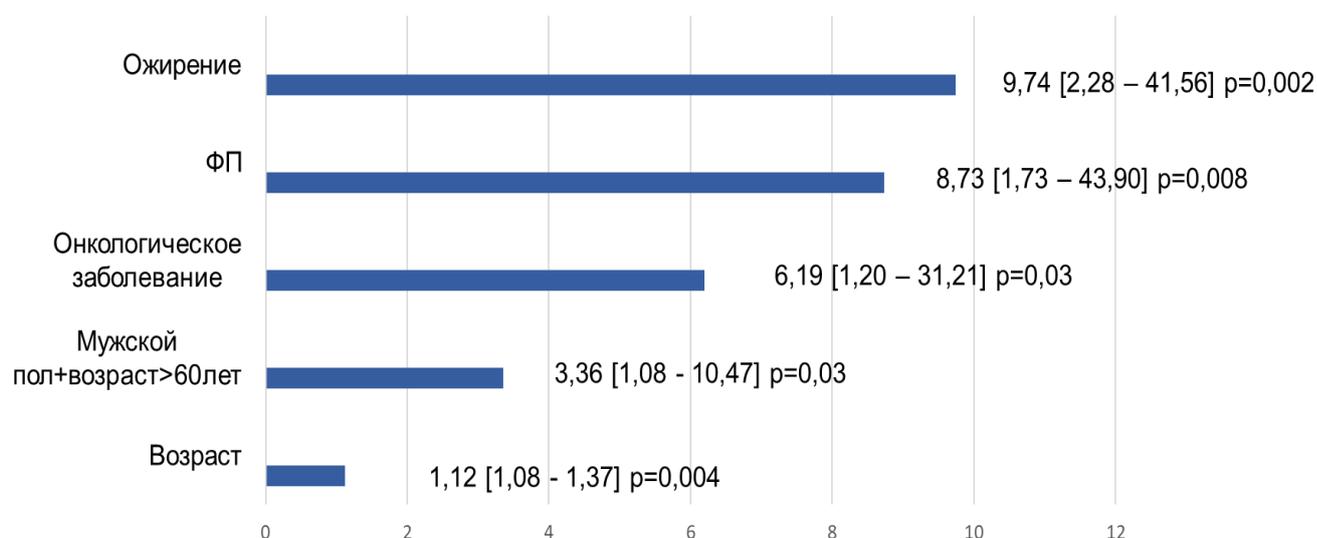


Рисунок 8 – Клинико-демографические факторы риска летального исхода коронавирусной инфекции в стационаре

По результатам многофакторного анализа лабораторных и инструментальных данных при поступлении, независимыми предикторами повышения риска летального исхода госпитализированных пациентов с COVID-19 являются: увеличение числа лейкоцитов и уровня Д-димера, снижение уровней лимфоцитов и ЛПВП (таблица 2). Также установлено, что с повышением риска летального исхода статистически достоверно ассоциируются повышение процента поражения легких по данным КТ ОГК и снижение ФВ ЛЖ по данным ЭХО-КГ.

Таблица 2 – Результаты многофакторного анализа лабораторных и инструментальных данных при поступлении

Показатель	ОШ	Нижний 95% ДИ	Верхний 95%ДИ	p-value
Лейкоциты, $10^9/л$	1,08	1,00	1,17	0,04
Лимфоциты, %	0,28	0,09	0,87	0,03
Д-димер, нг/мл	1,0005	1,000	1,007	0,02
ЛПВП, ммоль/л	0,07	0,01	0,84	0,04
КТ ОГК, %	1,07	1,04	1,11	0,0001
ФВ ЛЖ (по Симпсон), %	0,87	0,79	0,96	0,006

**Примечание:** ОШ-отношение шансов (экспонента коэффициента уравнения регрессии), p - уровень статистической значимости для коэффициента уравнения регрессии, границы 95% доверительного интервала (нижняя — 2.5%, и верхняя — 97.5%)

При многофакторном анализе, включающем выявленные выше клинико-демографические, лабораторно-инструментальные предикторы летального исхода, а также показатели качества и доступности медицинской помощи пациентам с ХНИЗ на догоспитальном этапе, наибольшее влияние на вариабельность зависимой переменной - смерть в стационаре - продемонстрировали 7 показателей : качество терапии ХНИЗ, индекс массы тела (ИМТ), ФП в анамнезе, онкологическое заболевание в анамнезе, процент поражения легких по данным КТ ОГК, уровень ЛПВП, уровень Д-димера (рисунок 9).

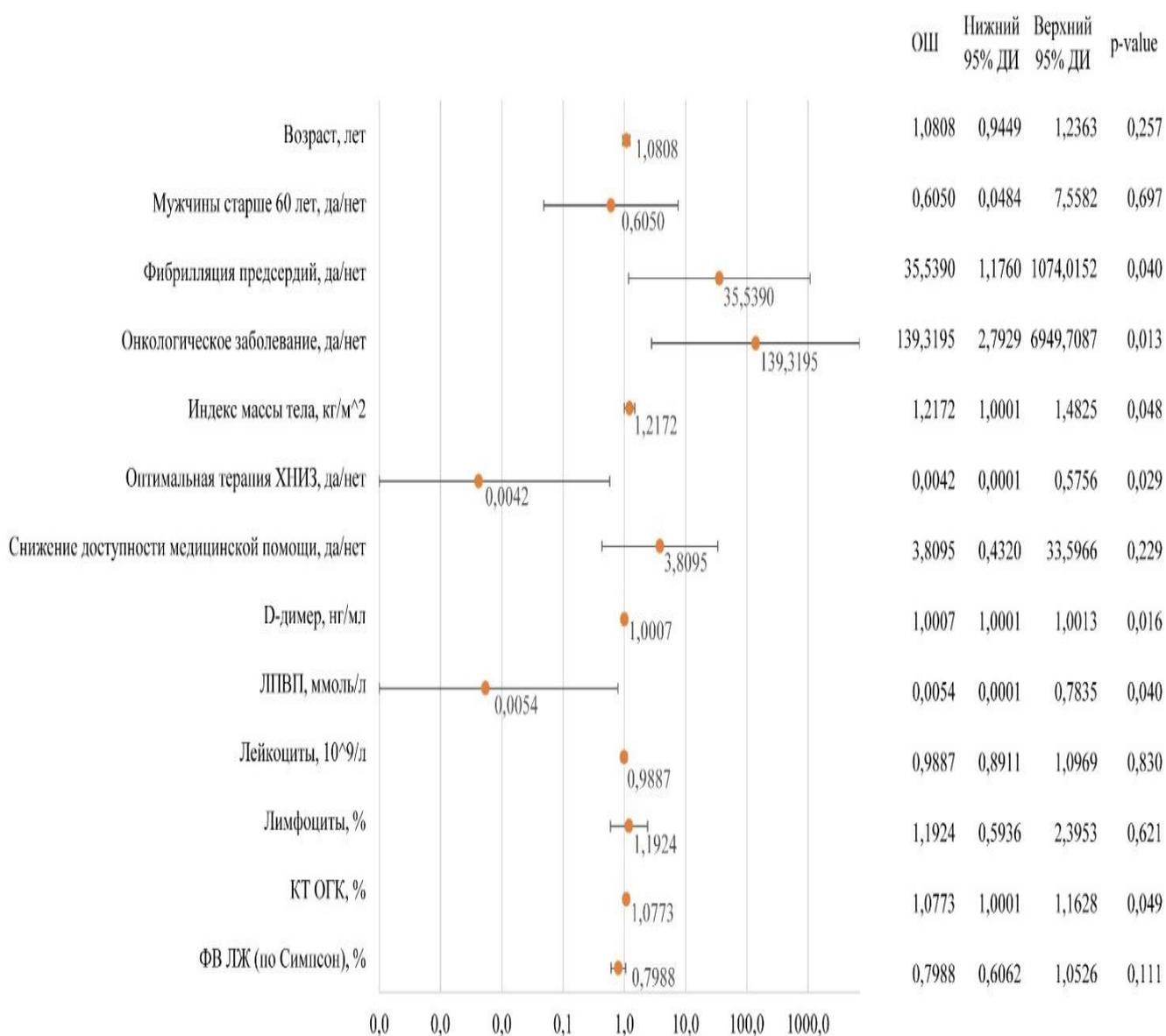
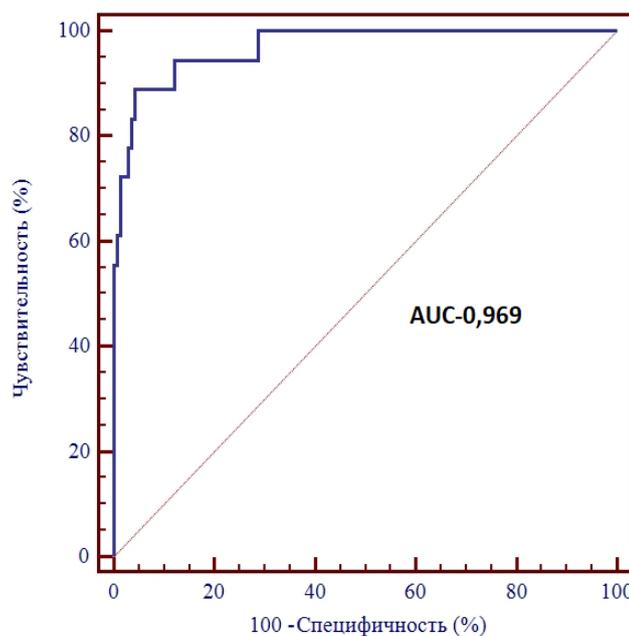


Рисунок 9 - Результаты многофакторного анализа, включающего показатели качества и доступности медицинской помощи пациентам с ХНИЗ, клиничко-демографические и лабораторно-инструментальные данные

На основе данных предикторов составлено уравнение логистической регрессии, прогнозирующее риск наступления смерти в течение госпитализации (рисунок 10).



### Расчет вероятности смерти (p)

$$\text{logit}(p) = \alpha + \beta_1 \times \chi_1 + \dots + \beta_n \times \chi_n$$

$\text{logit}(p) = -11,6831 + 4,3005 \times \text{фибрилляция предсердий в анамнезе (да/нет)} + 4,4048 \times \text{онкологическое заболевание в анамнезе (да/нет)} + 0,2860 \times \text{индекс массы тела (кг/м}^2) - 4,5326 \times \text{оптимальная терапия хронических неинфекционных заболеваний} + 0,0006145 \times \text{уровень Д-димера (нг/мл)} - 5,2642 \times \text{уровень липопротеидов высокой плотности (ммоль/л)} + 0,05518 \times \text{тяжесть поражения легких по компьютерной томографии (\%)}$

$p = 1 / (1 + e^{(- \text{Результат расчета регрессионного уравнения}))}$ , где  $e$  – число Эйлера ( $e \approx 2,718$ ).

AUC	95% ДИ	Точка разделения	Чувствительность	Специфичность
0,969	0,929-0,990	>-1,2223	89%	95%

Рисунок 10 – Уравнение логистической регрессии и ROC-кривая уравнения логистической регрессии в прогнозировании смерти от COVID-19 в стационаре

Проведенный ROC-анализ подтвердил прогностическую ценность полученного уравнения, в отношении наступления смерти.

### Выводы

1. Пациенты с неоптимальной исходной терапией ХНИЗ (63%) на догоспитальном этапе, не соответствующей клиническим рекомендациям и осуществляющие нерегулярный прием препаратов, или их не принимающие, имеют более неблагоприятное течение и исход коронавирусной инфекции на госпитальном этапе, в сравнении с пациентами, получающими оптимальную терапию.

2. У пациентов, отмечавших снижение доступности медицинской помощи в период пандемии (42%), наблюдалось более тяжелое течение коронавирусной инфекции и более высокий уровень летальности в стационаре.

3. С повышением риска летального исхода ассоциируются следующие клиничко- демографические, лабораторно-инструментальные параметры: на момент поступления в стационар - возраст, мужской пол в сочетании с возрастом >60 лет, наличие ожирения, ФП, онкологического заболевания, уровни лейкоцитов и Д-

димера, процент поражения легочной ткани - прямая связь, уровни лимфоцитов и ЛПВП, ФВ ЛЖ - обратная связь.

4. Прогностическая модель для оценки риска госпитальной летальности пациентов с COVID-19, включающая ИМТ, процент поражения легких по данным КТ, уровни ЛПВП и Д-димера, наличие ФП и онкологического заболевания в анамнезе, а также качество терапии ХНИЗ до госпитализации, обладает характеристиками высокой прогностической ценности: площадь под кривой 96,9%, чувствительность – 89,0%, специфичность – 95,0%.

### **Практические рекомендации**

1. В период пандемии COVID-19 особое внимание должно быть уделено качеству лечения пациентов с ХНИЗ, своевременному назначению и коррекции базисной терапии, достижению целевых показателей.
2. Пациентам с ХНИЗ, госпитализированным с коронавирусной инфекцией, целесообразно оценивать качество получаемой ими базисной терапии для определения риска неблагоприятного течения коронавирусной инфекции в стационаре.
3. Своевременное обеспечение доступной медицинской и лекарственной помощи пациентам с ХНИЗ в период пандемии позволит снизить количество неблагоприятных исходов коронавирусной инфекции у этих пациентов в стационаре.

### **Перспективы дальнейшей разработки темы**

Проведение валидации полученной модели прогнозирования госпитальной летальности у пациентов с коронавирусной инфекцией, имеющих сопутствующие ХНИЗ, для разработки программы - калькулятора, позволяющей удобно использовать материалы диссертации в клинической практике.

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Влияние оптимальной терапии хронических неинфекционных заболеваний на течение и исход коронавирусной инфекции у пациентов, госпитализированных

с COVID-19 / **И. А. Фролова**, Е. И. Тарловская, С. В. Романов [и др.] // **Российский кардиологический журнал**. – 2022. – Т. 27, № 3. – С. 52–59.

2. Фролова, И. А. Сравнительный анализ течения и исходов новой коронавирусной инфекции в зависимости от уровня липопротеидов высокой плотности у госпитализированных пациентов с COVID-19 / **И. А. Фролова**, Е. И. Тарловская, С. В. Романов // **Атеросклероз**. – 2022. – Т. 18, № 2. – С.117–128.

3. Романова, Т. Е. Анализ удовлетворенности пациентов, страдающих патологией сердечно-сосудистой системы, лекарственной терапией после окончания основных волн пандемии COVID-19 2020–2021 годов (по материалам контент-анализа данных интернет платформ) / Т.Е. Романова, **И.А. Фролова** // **ГлавВрач**. – 2022. №10. - С.25-31.

4. Изменение доступности медицинской помощи пациентам с хроническими неинфекционными заболеваниями в период пандемии COVID-19 : обзор литературы / **И. А. Фролова**, О. П. Абаева, С. В. Романов, Е. Н. Тарловская // **Социология медицины**. – 2022. – Т. 21, № 2. – С. 211–222.

5. Клинико-демографические и лабораторно-инструментальные предикторы летального исхода пациентов, госпитализированных с COVID-19, по данным локального регистра / **И. А. Фролова**, Е. И. Тарловская, О. П. Абаева, С. В. Романов // **Медицинский альманах**. – 2023. – № 1. – С. 29–40.

6. Accessibility and quality of medical care for patients with chronic noncommunicable diseases during COVID-19 pandemic / A. Reshetnikov, **I. Frolova**, O. Abaeva [et al.] // **NPJ primary care respiratory medicine** : electronic journal. – 2023. – Vol. 33, № 1. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10063946/>. – Дата публикации: 31.03.2023.

7. **Фролова, И.А.** Модель для прогнозирования летального исхода пациентов с COVID-19, имеющих сопутствующие хронические заболевания, в стационаре по данным локального регистра / И.А. Фролова // В сборнике: Сборник статей V Научно-практической конференции «Научный авангард» и Межвузовской олимпиады ординаторов и аспирантов. -М.: ФГБУ ГНЦ ФМБА им. А.И.Бурназяна ФМБА России, 2023. - С.259-265.