

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И.
ПИРОГОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Григорьевская Александра Сергеевна

**Взаимосвязь кардиоренальнометаболического синдрома с тяжелым и крайне
тяжелым течением коронавирусной инфекции COVID-19**

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент
Резник Елена Владимировна

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1. Метаболический синдром и COVID-19	13
1.1.1. Ожирение и COVID-19	14
1.1.2. Артериальная гипертензия и COVID-19	15
1.1.3. Дислипидемия и COVID-19	16
1.1.4. Сахарный диабет и COVID-19	17
1.2. Стабильная ишемическая болезнь сердца и COVID-19	18
1.3. Хроническая сердечная недостаточность и COVID-19.....	19
1.4. Хроническая болезнь почек и COVID-19	21
1.5. Кардиоренальнометаболический синдром и COVID-19	23
1.6. Осложнения тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19.....	24
1.6.1. Кардиальное поражение при тяжелом и крайне тяжелом течении COVID-19	24
1.6.2. Нарушения ритма сердца при тяжелом и крайне тяжелом течении COVID-19	26
1.6.3. Тромбозы и тромбоэмболические осложнения при тяжелом и крайне тяжелом течении COVID-19	27
1.6.4. Острое почечное повреждение при тяжелом и крайне тяжелом течении COVID-19	28
1.6.5. Кровотечения при тяжелом и крайне тяжелом течении COVID-19.....	30
1.6.6. Пневмомедиастинум и эмфизема мягких тканей при тяжелом и крайне тяжелом течении COVID-19	31
1.7. Отдаленные последствия тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19.....	33
1.7.1. Артериальная гипертензия после перенесенного тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19	34
1.7.2. Дислипидемия после перенесенного тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19 ...	35
1.7.3. Нарушения углеводного обмена после перенесенного тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19	35
1.7.4. Хроническая болезнь почек после перенесенного тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19	36
1.7.5. Значение пульс-терапии глюкокортикостероидами у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19.....	37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	39
2.1. Организация исследования.....	39
2.2. Критерии включения в исследование	39
2.3. Критерии невключения в исследование.....	39
2.4. Критерии тяжести течения COVID-19	39
2.5. Определение и стадирование кардиоренальнометаболического синдрома	40
2.6. Общая характеристика исследуемых пациентов	42
2.7. Дизайн исследования	46
2.7.1. I этап исследования	48

2.7.2. II этап исследования.....	51
2.8. Статистический анализ данных	52
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	54
3.1. Характеристика пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19	54
3.1.1. Оценка клинико-демографических и лабораторно-инструментальных показателей у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19	54
3.1.2. Оценка лекарственной терапии у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19	59
3.1.3. Оценка кардиоренальных и метаболических факторов риска у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19	63
3.1.4. Оценка осложнений, развившихся в ходе госпитализации, у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19	64
3.1.5. Оценка параметров неинвазивной вентиляции легких и инвазивной вентиляции легких у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19	66
3.2. Течение и прогноз COVID-19 у пациентов с 0 стадией кардиоренальнометаболического синдрома	67
3.2.1. Оценка клинико-демографических и лабораторно-инструментальных показателей у пациентов с 0 стадией кардиоренальнометаболического синдрома	68
3.2.2. Оценка динамики клинических и лабораторно-инструментальных показателей у пациентов с 0 стадией кардиоренальнометаболического синдрома	72
3.2.3. Оценка параметров неинвазивной вентиляции легких и инвазивной вентиляции легких у пациентов 0 стадией кардиоренальнометаболического синдрома	77
3.2.4. Оценка лекарственной терапии у пациентов с 0 стадией кардиоренальнометаболического синдрома	77
3.2.5. Оценка осложнений, развившихся в ходе госпитализации, у пациентов с 0 стадией кардиоренальнометаболического синдрома	78
3.3. Течение и прогноз COVID-19 у пациентов с 1-3 стадиями кардиоренальнометаболического синдрома	80
3.3.1. Оценка клинико-демографических и лабораторно-инструментальных показателей у пациентов с 1-3 стадиями кардиоренальнометаболического синдрома	82
3.3.2. Оценка динамики клинических и лабораторно-инструментальных показателей у пациентов с 1-3 стадиями кардиоренальнометаболического синдрома	90
3.3.3. Оценка параметров неинвазивной вентиляции легких и инвазивной вентиляции легких у пациентов с 1-3 стадиями кардиоренальнометаболического синдрома	93
3.3.4. Оценка лекарственной терапии у пациентов с 1-3 стадиями кардиоренальнометаболического синдрома	94
3.3.5. Оценка осложнений, развившихся в ходе госпитализации, у пациентов с 1-3 стадиями кардиоренальнометаболического синдрома	96
3.4. Течение и прогноз COVID-19 у пациентов с 4а-4б стадиями кардиоренальнометаболического синдрома	97
3.4.1. Оценка клинико-демографических и лабораторно-инструментальных показателей у пациентов с 4а-4б стадиями кардиоренальнометаболического синдрома	99

3.4.2. Оценка динамики клинических и лабораторно-инструментальных показателей у пациентов с 4а-4б стадиями кардиоренальнометаболического синдрома	106
3.4.3. Оценка параметров неинвазивной вентиляции легких и инвазивной вентиляции легких у пациентов с 4а-4б стадиями кардиоренальнометаболического синдрома	109
3.4.4. Оценка лекарственной терапии у пациентов с 4а-4б стадиями кардиоренальнометаболического синдрома.....	110
3.4.5. Оценка осложнений, развившихся в ходе госпитализации, у пациентов с 4а-4б стадиями кардиоренальнометаболического синдрома.....	111
3.5. Профиль госпитализированных пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 и летальным исходом.....	113
3.6. Последствия тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19 на отдаленном этапе после госпитализации.....	120
3.7. Клинический пример	127
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	130
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	140
ВЫВОДЫ.....	142
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	144
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	145
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	147

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Пандемия коронавирусной инфекции Coronavirus disease 2019 (COVID-19), охватившая весь мир, стала крупнейшим вызовом системе здравоохранения XXI века [121, 165]. Несмотря на прогресс в понимании патогенеза, профилактики и лечения COVID-19, остаются актуальными вопросы, касающиеся факторов, определяющих тяжесть течения заболевания и исходы у различных групп пациентов [46]. Выявление предикторов неблагоприятного прогноза при тяжёлом и крайне тяжёлом течении COVID-19 имеет важное значение для оптимизации лечебной тактики и стратификации риска [1, 7, 10, 16, 17, 157].

По результатам различных исследований тяжёлое течение COVID-19 регистрировалось у 14-15% заболевших, а крайне тяжелое – у 4-5% пациентов [111, 116, 267]. По данным литературы общий уровень летальности от COVID-19 за период пандемии составлял от 0,05% до 1%, а среди госпитализированных пациентов достигал 13%, у больных в отделении интенсивной терапии эта цифра достигала 37% [56]. По данным ряда когортных наблюдений, уровень летальности у пациентов с тяжёлым течением COVID-19 колебался в пределах 10–61,5%, тогда как при крайне тяжелом течении показатели смертности достигали 30–60% [116, 123, 269].

Исследования показали, что наличие хронических неинфекционных заболеваний, таких как сахарный диабет (СД), ожирение, артериальная гипертензия (АГ), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и заболевания почек, существенно утяжеляет течение и повышает риск летального исхода при COVID-19 [8, 26, 37, 45, 47, 239, 243]. Каждое из этих состояний ассоциировано с нарушением регуляции иммунного ответа, склонностью к тромбообразованию, дисфункцией эндотелия и усилением системного воспаления, что усугубляет течение вирусной инфекции [101].

Одной из ключевых концепций, отражающих патофизиологическую взаимосвязь между поражением сердечно-сосудистой системы (ССС) и почек, является кардиоренальный синдром (КРС) – состояние, при котором острая или хроническая дисфункция сердца может приводить к развитию острой (острого почечного повреждения - ОПП) или хронической (хронической болезни почек - ХБП) дисфункции почек и наоборот [38]. Наличие в анамнезе ХБП являлось независимым фактором риска (ФР) смерти от всех причин у пациентов с COVID-19 (мужчины: отношение шансов (ОШ) 1,4; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,31–1,44, $p < 0,001$; женщины: ОШ: 1,5; 95% ДИ: 1,38–1,54, $p < 0,001$) [225]. Ограничением данного исследования является

анализ пациентов без распределения когорты по тяжести течения COVID-19 и отсутствия структурирования пациентов по совокупности ФР.

Аналогично, была продемонстрирована тесная связь метаболического синдрома (МС), отражающего сочетание абдоминального ожирения, нарушений углеводного обмена, дислипидемии и АГ, с тяжёлым течением COVID-19 [266]. Было показано, что до 50% случаев летальных исходов при COVID-19 регистрируются у пациентов с метаболическими и сосудистыми нарушениями [239].

Влияние КРС и МС на течение и исходы COVID-19 по отдельности изучались в предшествующих работах. Показано, что пациенты с МС имеют в 2,3 раза более высокий риск летального исхода при COVID-19 [107]. Вероятность госпитализации, перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и летального исхода у них увеличивается на 77%, 56% и 81% соответственно [266]. В одном из метаанализов продемонстрировано, что СД, АГ и такие ССЗ, как сердечная недостаточность (СН), нарушения ритма сердца, стабильная ишемическая болезнь сердца (ИБС), были достоверно связаны с тяжестью течения и смертностью от COVID-19 [202]. В исследовании Yichun C. и соавт. был выявлен значительно более высокий уровень госпитальной смертности у пациентов с патологией почек, включая повышенные исходные уровни креатинина и мочевины сыворотки крови, протеинурию, гематурию и развитие ОПП [91]. Особенностью имеющихся данных является отдельное изучение каждого из кардиоренальных и метаболических ФР и отсутствие их комплексной оценки у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19.

Среди исследователей и клиницистов растет понимание того, что оценка совокупности метаболических и кардиоренальных ФР играет ключевую роль в понимании картины мультисистемного поражения организма [199], что привело к появлению понятия «кардиоренальнометаболический синдром» (КРМС), который представляет собой результат взаимодействия кардиальных, ренальных и метаболических ФР, приводящих к полиорганной дисфункции и высокой частоте неблагоприятных исходов. Разработана ступенчатая классификация КРМС, в рамках которой для каждой стадии предложены чёткие диагностические критерии и алгоритмы ведения пациентов [203, 224]. Однако в литературе практически отсутствуют данные, описывающие взаимосвязь различных стадий КРМС с тяжестью течения и исходами COVID-19.

В период с марта 2020 г по май 2025 г Министерством здравоохранения Российской Федерации было утверждено 19 версий Временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению COVID-19, а также опубликован ряд исследований, в которых в соответствии с обновляемыми данными отражалась эффективность и безопасность различных групп лекарственных препаратов [11, 15, 22, 42]. Системные глюкокортикостероиды

(ГКС, в т.ч. дексаметазон и метилпреднизолон) стали «основой» терапии тяжелых и критических форм COVID-19 после доказанного снижения 28-дневной смертности в исследовании RECOVERY [250]. Несмотря на то, что пульс-терапия ГКС не входит в список рекомендованных Министерством здравоохранения Российской Федерации подходов к лечению COVID-19 [6, 27], она применялась у ряда пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 на основании полученных в ряде работ обнадеживающих результатов, что требует дополнительного анализа эффективности и безопасности данной терапии [100].

Несмотря на многочисленные исследования, моделей прогнозирования исходов тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19 недостаточно [62, 78]. Необходима целенаправленная работа для выявления предикторов неблагоприятного течения COVID-19 [17, 18, 28].

Таким образом, крайне актуальными являются вопросы комплексной оценки влияния кардиоренальных и метаболических ФР при тяжелом и крайне тяжелом течении COVID-19, выявления предикторов неблагоприятных исходов у пациентов с различными стадиями КРМС, а также определения персонализированной тактики ведения пациентов, что стало целью нашего исследования.

Цель исследования

Изучение взаимосвязи кардиоренальных и метаболических факторов риска у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением коронавирусной инфекции COVID-19.

Задачи исследования

1. Изучить структуру КРМС у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19.
2. Изучить структуру осложнений, в том числе кардиоренальных и метаболических, у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 на госпитальном этапе лечения и их взаимосвязь с прогнозом исхода заболевания.
3. Оценить частоту и сроки наступления внутрибольничной летальности у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 и влияние на нее отдельных кардиоренальных и метаболических ФР.
4. Определить клинические, лабораторные и инструментальные предикторы летального исхода у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 при разных стадиях КРМС.

5. Проанализировать особенности поражения легких при поступлении в стационар и его динамику у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 при разных стадиях КРМС.
6. Оценить влияние пульс-терапии глюкокортикостероидами в сочетании с генно-инженерной биологической терапией (ГИБТ) на исходы стационарного лечения у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 при разных стадиях КРМС.
7. Изучить симптомы постковидного синдрома у пациентов, перенесших тяжелое и крайне тяжелое течение коронавирусной инфекции COVID-19, в отдаленном периоде.

Научная новизна

В настоящем исследовании впервые в отечественной практике проведена комплексная оценка кардиоренальных и метаболических ФР на каждой из стадий КРМС у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 в ходе стационарного этапа лечения и в отдаленном периоде наблюдения.

Впервые определены предикторы летального исхода у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 в зависимости от стадии КРМС.

Показано, что у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 и отсутствием кардиоренальных и метаболических ФР скорость прогрессирования инфильтративных изменений в легких может быть выше, чем у пациентов с их наличием.

Определена клиническая значимость применения пульс-терапии ГКС в сочетании с ГИБТ у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением коронавирусной инфекции COVID-19.

Практическая значимость работы

Проанализирована структура КРМС у пациентов с тяжёлым и крайне тяжёлым течением COVID-19.

Определена важность комплексной оценки кардиоренальных и метаболических ФР в совокупности с учетом стадийности КРМС.

Продемонстрирована клиническая значимость выявленных предикторов на каждой из стадий КРМС для стратификации рисков пациентов с тяжёлым и крайне тяжёлым течением COVID-19 и принятия клинических решений о необходимости своевременного клиничко-лабораторного мониторинга на стационарном этапе лечения.

Определена важность дополнительной клинической настороженности у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 и отсутствием кардиоренальных и

метаболических ФР ввиду наличия рисков высокой скорости прогрессирования поражения легких.

Предложена концепция раннего лабораторно–инструментального мониторинга с целью своевременной диагностики неблагоприятного течения COVID-19 и оптимизации патогенетической терапии.

Показана эффективность применения пульс–терапии ГКС в сочетании с ГИБТ у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа представляет собой наблюдательное нерандомизированное исследование. Проведен поиск и анализ предикторов развития неблагоприятных исходов стационарного лечения у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 на разных стадиях КРМС. Объектом исследования были пациенты с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 и различными стадиями КРМС, госпитализированные в Клинический центр COVID-19 МГМСУ им. А.И. Евдокимова (КЦ COVID-19) и Клиническую больницу «Медси» в Отрадном АО «Группа компаний «МЕДСИ» (КБ 1 Отрадное) в период с 2020 по 2023 гг. 167 пациентов (54,6%), курировались лично соискателем на этапе их стационарного лечения в КЦ COVID-19, также были проанализированы данные 139 пациентов (45,4%), отобранных в соответствии с критериями включения и исключения из медицинской информационной системы «Медialog» на базе КБ 1 Отрадное. Отдаленные последствия тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19 (через 16 [здесь и далее в скобках представлен интерквартильный размах: 10,0–21,0] месяцев) оценивались при комплексном обследовании в АО ГК МЕДСИ у 37 (16,5%) пациентов из 224 выживших.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 наиболее распространенными ФР, входящими в состав КРМС, являются: АГ – у 78,7% (95% ДИ 73,7 – 83,2), избыточная масса тела (предожирение и ожирение) – у 51,3% (95% ДИ 45,6 – 57,0), СД 2 типа – у 29,4% (95% ДИ 24,4 – 34,9), ИБС – у 28,7% (95% ДИ 23,8 – 34,2), дислипидемия – у 27,4% (95% ДИ 22,8 – 33,2) хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – у 26,8% (95% ДИ 21,9 – 32,1), снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м² – у 23,8% (95% ДИ 19,2 – 29,0), фибрилляция предсердий (ФП) – у 15% (95% ДИ 11,2 – 19,5), хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей (ХОЗАНК) – у 12,7% (95% ДИ

- 9,3 – 17,2), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе – у 8,8% (95% ДИ 5,9 – 12,6) пациентов.
2. Наиболее часто выявляющимися кардиоренальными и метаболическими ФР, ассоциированными с вероятностью летального исхода при тяжелом и крайне тяжелом течении COVID-19, являются ХСН (ОШ 4,1), ФП (ОШ 3,0), снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м² (ОШ 2,8), ИБС (ОШ 2,8), а также АГ (ОШ 2,3).
 3. У пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 при разных стадиях КРМС необходимо мониторировать и учитывать при принятии клинических решений следующие клинические, лабораторные и инструментальные показатели: при 0 стадии КРМС – уровень лейкоцитов при поступлении, осуществлять ранний (до 5-х суток стационарного лечения) контроль компьютерной томографии (КТ) легких в динамике; при 1–3 стадиях КРМС – продолжительность течения COVID-19, тяжесть состояния по шкалам National Early Warning Score 2 (NEWS2) и Quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA), уровень насыщения крови кислородом (SpO₂), уровень альбумина и D-димера в крови при поступлении в стационар; при 4а–4б стадиях КРМС – тяжесть состояния по шкале NEWS2, уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ), мочевины и систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) при поступлении в стационар.
 4. Достоверно ассоциированными с неблагоприятным исходом кардиоренальными и метаболическими осложнениями у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 являются тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) (ОШ 17,8), острый инфаркт миокарда (ОИМ) (ОШ 14,7), ОНМК (ОШ 13,9), ОПП (ОШ 10,0), пароксизм ФП (ОШ 7,6).
 5. Целесообразно применение сочетания ГИБТ и пульс-терапии ГКС у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19.
 6. Клиническая симптоматика в отдаленном периоде после перенесенного тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19 была представлена субфебрилитетом, общей слабостью, артралгиями, миалгиями, одышкой, аносмией, изменением вкуса, головными болями, когнитивными нарушениями, бессонницей.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.18 Внутренние болезни (медицинские науки). Результаты выполненной работы соответствуют области исследования специальности: пункты 1–5 паспорта специальности.

Степень достоверности и апробация результатов

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, основаны на изучении большого объема клинического материала и теоретических положений по проблеме КРМС и COVID-19. В работе использованы современные лабораторные, инструментальные и статистические методы исследования, полностью соответствующие поставленным задачам. Полученные результаты согласуются с данными литературы и дополняют имеющиеся сведения по изучаемой теме. Выводы аргументированы и вытекают из проведенных исследований.

Апробация диссертации состоялась на совместном заседании сотрудников кафедры пропедевтики внутренних болезней №2 Института клинической медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 имени академика Г.М. Савельевой Департамента здравоохранения города Москвы» 30.06.2025 г. (протокол № 06–25А); Конференции, посвященной 115–летию кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2 Института клинической медицины ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения РФ (г. Москва, 2024); Конкурсе молодых ученых 19 Национального Конгресса Терапевтов (г. Москва, 2024); Конкурсе молодых ученых XVI Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского (г. Москва, 2024); Конкурсе молодых ученых XXXI Российского Национального Конгресса «Человек и Лекарство» (секция «Терапия и общая врачебная практика», диплом II степени, г. Москва, 2024); Конкурсе медицинских инноваций АО ГК «МЕДСИ» и Благотворительного фонда «Система» (победитель в номинации «Фундаментальные, прикладные, экспериментальные исследования в медицине», г. Москва, 2025); Постерной сессии 23–го Европейского конгресса по внутренним болезням (ЕСИМ 2025, г. Флоренция, 2025).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационной работы внедрены в практическую деятельность ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница № 31 имени академика Г.М. Савельевой Департамента здравоохранения города Москвы», КБ 1 Отрадное, Больницы Центросоюза Российской Федерации, в процесс обучения студентов, ординаторов и аспирантов кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2 Института клинической медицины ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет).

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, определении цели и задач, разработке дизайна исследования. Автор лично проводил отбор пациентов, лично курировал в качестве лечащего врача всех пациентов, включенных в КЦ COVID-19, провел статистический анализ полученных данных, сформулировал выводы и практические рекомендации.

Публикации

По теме диссертации опубликованы 24 печатных работы, из них 15 публикаций – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России для публикации основных научных результатов диссертационных работ на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Также по теме работы опубликовано 8 тезисов, из них 1 – в зарубежном издании (сборник материалов 23–го Европейского конгресса по внутренним болезням – ЕСІМ 2025, г. Флоренция, 2025).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 170 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы», результатов собственных исследований, обсуждения результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 284 источника, из них 49 - отечественных и 235 - зарубежных. Работа иллюстрирована 1 клиническим примером, 50 рисунками и 22 таблицами.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Пандемия COVID-19 была объявлена Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) 11 марта 2020 года. Через 3 года и 2 месяца (5 мая 2023 года) глобальная чрезвычайная ситуация в области здравоохранения, связанная с пандемией COVID-19, была отменена. За время пандемии в мире было зафиксировано 765 млн случаев заражения коронавирусной инфекцией и 6,9 млн смертей от её осложнений [99]. По истечении последних нескольких лет, посвященных борьбе с COVID-19, не остается сомнений в утверждении о том, что отягощенный соматический статус является важнейшим предиктором неблагоприятного течения COVID-19. В соответствии с данными литературы [93] наиболее часто фиксируется тяжелое и крайне тяжелое течение COVID-19 у пациентов с наличием в соматическом статусе кардиоренальных и метаболических ФР [47].

Результаты ряда исследований показывают, что сопутствующие соматические заболевания играют значительную роль в тяжести течения и высоких показателях смертности от COVID-19 [67, 70, 92, 152, 176, 217, 232, 236]. Так в метаанализе Liu K. и соавт. подчеркивается, что СД значительно повышает риск тяжелого течения COVID-19 и смертности. При этом АГ является наиболее распространенной сопутствующей патологией у пациентов, госпитализированных с COVID-19 (ОШ 1,3 [95% ДИ 1,13–1,56%]), за которой следуют цереброваскулярные заболевания (ОШ 1,1 [95% ДИ 0,73–1,48%]) и ХБП (ОШ 1,3 [95% ДИ 0,95–1,57%]) [175].

По данным John J. K. и соавт. общий уровень смертности среди госпитализированных пациентов с COVID-19 и отягощенным анамнезом в части наличия СН, составляет от 4% до 40% [148].

В соответствии с результатами работы Sörling A. и соавт. ХБП связана с тяжёлым течением COVID-19 (ОШ 2,2 [95% ДИ 1,85–2,62]), необходимостью проведения непрерывной заместительной почечной терапии в ОРИТ (ОШ 7,4 [95 % ДИ 5,39–10,05]) и смертью в любое время после поступления в ОРИТ (ОШ 2,5 [95 % ДИ 1,96–3,22]) [148].

1.1. Метаболический синдром и COVID-19

По данным Rico-Martín, S. и соавт. у пациентов с COVID-19 и МС вероятность развития тяжёлой формы COVID-19 и смерти выше в 3,2 раза и 2,3 раза соответственно, чем у пациентов с COVID-19 без МС, но с некоторыми его компонентами (СД, дислипидемией, ожирением или АГ) [223]. Эпидемиологические данные свидетельствуют о тесной связи между МС и COVID-19,

но, несмотря на доказательства высокого риска неблагоприятных исходов COVID-19 у людей с МС, есть ограниченные данные о различиях в течении заболевания среди людей с МС и без него [107].

1.1.1. Ожирение и COVID-19

Ожирение – широко распространённое во всем мире хроническое нарушение обмена веществ. Ожирение представляет собой серьезную проблему для здравоохранения, поскольку оно связано с АГ, СД 2 типа, дислипидемией, хроническими заболеваниями почек и печени.

Существует множество гипотез о механизме влияния ожирения на течение COVID-19. Предыдущие исследования подтвердили, что ожирение является ФР многих заболеваний дыхательной системы, таких как бронхиальная астма, синдром обструктивного апноэ во сне, острое повреждение легких и острый респираторный дистресс-синдром ОРДС [182]. Было выявлено, что высокий индекс массы тела (ИМТ) более 30 кг/м² является предиктором тяжести течения COVID-19 у пациентов моложе 60 лет и повышения риска смерти [79, 136, 190]. По данным Huang, Y. и соавт. пациенты с тяжелым течением COVID-19 и ожирением имеют более высокие риски: госпитализации (ОШ 1,8 [95% ДИ 1,21–2,56] $p=0,003$), перевода в ОРИТ (ОШ 1,7 [95% ДИ 1,26–2,21] $p<0,001$), перевода на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) (ОШ 2,19 [95% ДИ 1,56–3,07] $p<0,001$) и смерти (ОШ 1,37 [95% ДИ 1,06–1,75] $p=0,014$) [141]. Аналогичные результаты были получены в метаанализе Yang J. и соавт. [272].

В настоящее время считается, что жировая ткань обладает эндокринной активностью, секретируя множество факторов, влияющих на метаболизм и иммунную систему [74, 120]. Избыточное потребление калорий и снижение расхода энергии приводит к быстрому увеличению объема жировой ткани, что изменяет ее функции и архитектуру, а увеличенные адипоциты подвергаются апоптозу и привлекают макрофаги и другие клетки [108]. Адипоциты начинают секретировать провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли-альфа, интерлейкины-1, -6 (ИЛ-6) и -10 [109, 210], что приводит к повышению уровней циркулирующих цитокинов и хемокинов в плазме крови пациентов с ожирением [85]. Нормальная жировая ткань содержит популяцию противовоспалительных клеток, связанных с нормальной жировой функцией: Т-хелперы, макрофаги и регуляторные Т-клетки являются важными негативными регуляторами воспаления. Макрофаги являются наиболее распространёнными иммунными клетками в жировой ткани, они имеют тенденцию переключаться с противовоспалительного состояния в провоспалительное [205], что приводит к слабо выраженному системному воспалению в организме человека с ожирением. Конечным результатом является состояние хронического воспаления как на местном, так и на системном уровнях. Таким образом, это

является одним из аргументов того, что избыточная масса тела и ожирение связаны с ухудшением исходов COVID-19. Например, по данным Kompaniyets и соавт. при ИМТ ≥ 45 кг/м² риск смерти от COVID-19 возрастает до 1,6 раз, а вероятность перевода на ИВЛ до 2,1 раз [159]. У пациентов с морбидным ожирением, особенно в возрасте до 60 лет, длительность пребывания в ОРИТ возрастала на 35% по сравнению с пациентами без ожирения [209]. Установлено, что наличие ожирения ассоциируется с повышением риска неблагоприятного исхода при COVID-19 на 20–50 % по сравнению с лицами, имеющими нормальную массу тела. [135].

Пациенты, страдающие ожирением, характеризуются повышенной вероятностью развития пневмонии, включая не только случаи, ассоциированные с COVID-19 [61]. Однако отмечено, что у больных с ожирением при пневмонии наблюдается более низкий уровень летальности по сравнению с пациентами без избыточной массы тела – феномен, известный как «парадокс выживаемости при ожирении» [73]. Относительно COVID-19 данный парадокс остаётся предметом научных дискуссий. Так, в когортном исследовании, включавшем 331 пациента, госпитализированного с COVID-19, было показано, что лица с ожирением чаще нуждались в лечении в ОРИТ по сравнению с пациентами без ожирения, однако ожирение не демонстрировало статистически значимой связи с общей смертностью, летальностью в ОРИТ и длительностью госпитализации [73]. Однако большинство исследований указывают на то, что ожирение ассоциируется с повышенным риском тяжёлого течения и более высокой смертностью при COVID-19 [51, 190].

Несмотря на значительное количество исследований, посвящённых взаимосвязи ожирения и течения COVID-19, полученные данные остаются частично противоречивыми. Различия в дизайне исследований, характеристиках изучаемых популяций и применяемых критериях оценки исходов приводят к вариабельности результатов, что аргументирует актуальность новых исследований.

1.1.2. Артериальная гипертензия и COVID-19

Данные Государственного комитета по делам здравоохранения Китая показывают, что 35% госпитализированных пациентов с COVID-19 страдали АГ [281]. Согласно исследованию, в котором сравнивались 126 пациентов с COVID-19 с ранее существовавшей АГ с 125 пациентами с COVID-19 соответствующего возраста и пола без АГ, был сделан вывод о том, что у пациентов первой группы инфекция Severe acute respiratory syndrome 2 (SARS-CoV-2) протекала на 21,3% тяжелее, а уровень смертности был выше (10,3% против 6,4%) [270]. Была исследована группа из 191 пациента с COVID-19 из Ухани, Китай, где АГ присутствовала у 48% умерших пациентов [282]. В группе из 138 госпитализированных пациентов АГ выявлялась у 58% пациентов,

нуждающихся в госпитализации в ОРИТ [258], что свидетельствует о том, что АГ является одним из основных ФР неблагоприятного течения COVID-19 с худшими клиническими исходами.

В обзоре литературы Tadic M. и соавт. были проанализированы данные о взаимосвязи АГ и течения COVID-19. Авторы рассматривают эпидемиологические наблюдения, согласно которым у пациентов с АГ отмечается более высокий риск тяжёлого течения и летального исхода при COVID-19. Авторы делают вывод о том, что АГ может быть независимым фактором неблагоприятного прогноза при COVID-19, однако для окончательного подтверждения необходимы проспективные исследования с учётом сопутствующих факторов [245]. В исследовании Guo X. и соавт. проанализировано влияние терапии ингибиторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) на исходы COVID-19 у пациентов с АГ. Анализ показал, что приём ингибиторов РААС ассоциирован со снижением смертности по сравнению с пациентами, не получавшими эти препараты, несмотря на сходный профиль тяжести заболевания при госпитализации [134, 186, 245].

Глобальный систематический обзор и метаанализ 145 исследований показал, что АГ ассоциирована с повышением риска смерти от COVID-19 на 19% [169]. Метаанализ D'Elia и соавт. (26 исследований; 222 083 участников) показал, что в целом АГ связана с большей летальностью (скорректированное отношение рисков (ОР) 1,5; 95% ДИ 1,22–1,97), однако в анализах, дополнительно учитывавших другие сильные предикторы (например, ожирение), ассоциация исчезала, и авторы заключили, что АГ не является независимым предиктором смертности при SARS-CoV-2 [105]. По данным Williamson, E. J. и соавт., исследовавших когорту OpenSAFELY (17,3 млн взрослых, Великобритания) выявлена выраженную модификацию вклада АГ в смертность возрастом: диагноз АГ ассоциировался с увеличением риска смерти у лиц младше 70 лет (ОР=1,3), тогда как у пациентов 70–79 лет и старше риски летального исхода при наличии АГ снижались (ОР=0,9 и ОР=0,7 соответственно). Это подчёркивает неоднородность связи АГ с летальностью по возрастным группам [263].

Совокупность данных указывает, что АГ связана с неблагоприятными исходами COVID-19, однако результаты части исследований противоречат друг-другу, что требует дальнейшего изучения.

1.1.3. Дислипидемия и COVID-19

Дислипидемия связана с МС [151], ССЗ, СД 2 типа, ожирением. Дислипидемия является одним из основных и наиболее часто встречающихся состояний у пациентов с МС и его диагностическим критерием. Для больных с МС наиболее характерными нарушениями показателей липид-транспортной системы является гипертриглицеридемия, повышение

холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), снижение холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП). Дислипидемия является одним из основных ФР ССЗ, АГ и цереброваскулярных заболеваний [71].

Тяжелые случаи COVID-19 характеризовались более высоким уровнем триглицеридов и ХС ЛПВП, и более низким уровнем ХС ЛПНП [219].

Одно из исследований показало, что дислипидемия, особенно более высокие уровни общего холестерина и аполипопротеина В, увеличивает восприимчивость к COVID-19 и тяжесть течения заболевания [279], а после COVID-19 наблюдалось увеличение случаев дислипидемии и использования гиполипидемических препаратов [268]. Однако исследований о том, существует ли прямая причинно-следственная связь между перенесенным COVID-19 и ухудшение контроля над дислипидемией, по-прежнему мало [69]. Хотя приведенные выше доказательства продемонстрировали связь между липидным профилем и COVID-19, эти результаты были получены в результате исследований, которые могли быть ошибочно приняты потенциальными искажающими факторами, являются ли эти связи причинно-следственными, до сих пор неясно.

Согласно данным исследования Wu В. и соавт., в которое было включено 9822 стационарных пациентов с подтвержденным COVID-19, было показано отсутствие значимой связи дислипидемии с 28-дневной смертностью от COVID-19 даже при наличии СЗЗ и СД [265].

Совокупность имеющихся данных указывает, что дислипидемия достоверно ассоциируется с более тяжёлым течением и неблагоприятными исходами COVID-19, но при этом значимость данного ФР существенно зависит от наличия других кардиоренальных и метаболических ФР, что требует дальнейшего изучения.

1.1.4. Сахарный диабет и COVID-19

СД является одним из основных заболеваний, способствующих развитию тяжелого течения COVID-19 [162]. Независимо от типа СД, тяжесть заболевания зависит от возраста, осложнений и степени контроля над заболеванием. Существует гипотеза, что СД увеличивает восприимчивость к заражению коронавирусной инфекцией. Согласно сводке отчета о ССЗ в Китае за 2018 год, заболеваемость гипертонической болезнью (ГБ) и СД составляет 23,2% и 10,9%, соответственно [90, 139, 168, 258]. В соответствии с результатами метаанализа Li С. и соавт. наличие СД ассоциировано с повышением риска смерти от COVID-19 на 43% [169]. По данным Fatoke В. и соавт. СД 2 типа достоверно связан с более высокой смертностью COVID-19 (ОШ = 3,7, 95% ДИ: 2,20–5,11, $p < 0,001$), более высокой тяжестью течения (ОШ = 1,9, 95% ДИ: 1,02–2,92, $p < 0,001$) и более высокой потребностью в ИВЛ (ОШ = 2,3, 95% ДИ: 1,18–3,49, $p < 0,001$) при COVID-19 [114].

При сравнении данных о распространенности COVID-19 с общей распространённостью СД отмечено, что риски заболеть коронавирусной инфекцией у пациентов с СД не превышают такие риски в общей популяции. Однако если пациент с СД уже инфицирован SARS-CoV-2, то заболевание у него течет гораздо тяжелее, чем у пациентов, не имеющих СД, и частота смертельных исходов у таких пациентов значительно выше. Поэтому СД рассматривается как независимый фактор, влияющий на тяжесть течения и смертность у пациентов с COVID-19 [271].

Согласно опубликованным данным, частота встречаемости СД среди пациентов, направляемых в ОРИТ, в 2–3 раза превышает аналогичный показатель у больных с менее тяжёлым течением COVID-19. При этом у пациентов с СД регистрируется существенно более высокая летальность. Так, по результатам исследования Wang D. и соавт., распространённость СД среди пациентов с COVID-19, госпитализированных в ОРИТ, составила 22,2%, тогда как среди больных, не нуждавшихся в интенсивной терапии, – лишь 5,9% [258]. В метаанализе Almeida-Pititto V. и соавт. наличие СД было достоверно связано с более тяжёлым течением COVID-19 и смертностью ([ОШ 2,3, 95 % ДИ 1,80–3,06 и ОШ 2,5, 95 % ДИ 1,74–3,59] соответственно) [58].

Согласно результатам исследования, проведённого Cariou B. и соавт., наличие СД ассоциируется с более чем двукратным повышением вероятности госпитализации в ОРИТ, а также с более чем трёхкратным увеличением риска летального исхода у пациентов с COVID-19 [82].

Несмотря на наличие убедительных данных о более высокой распространённости СД среди пациентов с тяжёлым течением COVID-19 и среди больных, находящихся в ОРИТ, а также о повышенных показателях летальности в данной группе, остаётся недостаточно изученным вопрос о том, в какой степени повышенный риск определяется непосредственно наличием СД, а в какой – совокупным влиянием сопутствующих кардиоренальных и метаболических ФР.

1.2. Стабильная ишемическая болезнь сердца и COVID-19

В работе, опубликованной Vilaplana-Carnerero, C. и соавт. подчёркивается двунаправленная связь между наличием атеросклероза и COVID-19: с одной стороны, пациенты с атеросклерозом и ССЗ подвержены более тяжёлому течению COVID-19, а с другой – само заболевание способно усиливать сосудистое повреждение и воспаление, что формирует «порочный круг» неблагоприятных исходов [257]. Так работа Nishiga M. И соавт. систематизирует данные от молекулярных механизмов до клинической практики, показывая, что COVID-19 и сердечно-сосудистая патология находятся в тесной двусторонней связи: ССЗ утяжеляют течение COVID-19, а COVID-19 может индуцировать новые или усугублять

существующие кардиальные осложнения [204]. К аналогичным выводам пришли Grzegorowska О. и соавт.: COVID-19 может выступать как катализатор прогрессирования атеросклероза и развития сердечно-сосудистых катастроф, а наличие сердечно-сосудистой патологии, в свою очередь, утяжеляет исходы COVID-19 [130].

Все большее количество данных показывает, что SARS-CoV-2 и другие респираторные вирусы, такие как грипп, могут привести к поражению CCC и последующему началу атерогенеза [160, 231, 241]. Результаты одного из исследований свидетельствуют о том, что вирус гриппа может вносить существенный вклад в бремя ИБС, наиболее распространенного заболевания в группе ССЗ [87]. Эта связь также изучалась при инфекции SARS-CoV-2: в нескольких работах указывается на повышенную частоту повреждения миокарда, острого коронарного синдрома (ОКС), ТЭЛА и других сердечно-сосудистых событий [227]. Эндотелиальная дисфункция, гипервоспаление и коагулопатия часто встречаются у людей, инфицированных SARS-CoV-2, а также являются распространенными признаками атеросклероза [228]. С одной стороны, предшествующие ССЗ в анамнезе повышают риск тяжелого течения заболевания и смерти у лиц, инфицированных вирусом [170]. С другой стороны, COVID-19 может способствовать развитию повреждения миокарда, аритмии, ОКС, венозной тромбоэмболии [221].

1.3. Хроническая сердечная недостаточность и COVID-19

Систематический обзор и метаанализ 27 исследований показал, что предшествующая ХСН статистически значимо связана с неблагоприятными исходами COVID-19: риск внутрибольничной смерти выше в 2,6 раза (ОШ 2,6; 95% ДИ 2,09–3,17), риск необходимости ИВЛ – в 1,7 раз (ОШ 1,7; 95% ДИ 1,11–2,62) [192]. В крупном исследовании Alvarez-Garcia J. И соавт. (n=6 439) наличие ХСН ассоциировалось с почти двукратным повышением смертности (ОШ 1,9; 95% ДИ 1,27–2,78) и 3,6-кратным ростом вероятности ИВЛ (ОШ 3,69; 95% ДИ 2,56–5,16) при госпитализации по поводу COVID-19, при этом риски не зависели от фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) [59].

Однако в исследовании Goyal Р. и соавт. после корректировки по возрасту и коморбидности вклад самой ХСН в летальность уменьшался до умеренного (ОШ 1,2, 95 % ДИ: 1,03–1,30), либо терял статистическую значимость в анализах 60-дневной смертности, что указывает на существенное смешение по сопутствующим факторам и тяжести исходного состояния [127].

Предыдущие исследования других инфекций дыхательных путей, таких как грипп, доказали, что вирус может вызывать декомпенсацию ХСН [208]. COVID-19 может вызывать или усугублять ХСН посредством различных механизмов, включая возникновение острой ишемии

миокарда, повышение потребности миокарда в кислороде, повышение СДЛА, развитие ТЭЛА, миокардита, стрессовой кардиомиопатии и диффузного высвобождения цитокинов [248]. Эти механизмы могут одновременно приводить к возникновению аритмий, кардиогенному шоку и внезапной сердечной смерти [104].

Пневмония при COVID-19 и отек легких при декомпенсации ХСН могут присутствовать одновременно у одного больного и дифференцировать эти два состояния на основании только клинических признаков сложно и часто не представляется возможным. COVID-19 может вызывать схожие с ХСН симптомы, такие как выраженная слабость и одышка. Тахикардия часто развивается у пациентов с COVID-19 из-за лихорадки и гипоксемии, она же часто выявляется у пациентов с острой сердечной недостаточности (ОСН). Следует учитывать, что COVID-19 может вызывать острое повреждение миокарда, а также усугублять течение уже имеющихся ССЗ, что имеет принципиальное значение при проведении дифференциальной диагностики данных патологических состояний [280].

Пациенты с COVID-19 подвержены более высокому риску возникновения тромбозов в артериальном и венозном русле из-за эндотелиальной дисфункции, воспаления, окислительного стресса и активации тромбоцитов. С одной стороны, SARS-CoV-2 может способствовать дестабилизации и разрыву атеросклеротической бляшки, что, в свою очередь, приводит к развитию ОКС и ОИМ 1-го типа [72]. С другой стороны, увеличение потребности миокарда в кислороде при COVID-19 может приводить к дисбалансу между его доставкой и потреблением, по причине чего развивается ОИМ 2-го типа [248]. Оба эти состояния могут вызвать декомпенсацию ранее существовавшей ХСН или развитие ОСН de novo. Кроме того, не редко развивается правожелудочковая СН как следствие легочной гипертензии на фоне ОРДС и/или ТЭЛА [215].

Повышенный уровень мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) может быть обнаружен у пациентов с COVID-19 и может указывать на сопутствующее нарушение сердечной функции и ухудшение клинического течения болезни. Однако он не является специфическим для диагностики сопутствующей СН в условиях COVID-19. Напротив, низкое значение NT-proBNP имеет высокую прогностическую значимость, так как исключает сопутствующую сердечную дисфункцию [237, 247].

ХСН является ФР возникновения венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений. Лечение таких пациентов антикоагулянтами следует продолжать и после госпитализации по поводу COVID-19, если для этого нет серьезных противопоказаний. Все госпитализированные пациенты с ХСН и COVID-19, ранее не получавшие антикоагулянтную терапию, должны получать профилактические либо лечебные дозы антикоагулянтов с целью предупреждения тромботических осложнений [113, 125, 249].

Следует с осторожностью подходить к применению диуретиков у больных с COVID-19. Необходимо приложить все усилия для восстановления или поддержания эуволемии. У пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19, объем циркулирующей крови может быть снижен за счет выхода жидкости из внутрисосудистого во внесосудистое пространство и экссудации легочной ткани. Повышение частоты дыхательных движений также может увеличить потерю жидкости посредством акта дыхания. Другие причины гипоперфузии, помимо низкого сердечного выброса, могут быть вызваны другими осложнениями COVID-19, такими как септический шок и желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК). Дозы диуретиков должны быть тщательно скорректированы с учетом риска обезвоживания, гиповолемии и/или гипотонии, связанной с COVID-19, и, наоборот, возможного нарушения гемодинамики, вызванного COVID-19, и увеличения застойных явлений в легких [282].

Пациенты с ХСН особенно предрасположены к развитию инфекционных заболеваний, поэтому крайне важно, чтобы на амбулаторном этапе пациенты с ХСН принимали строгие профилактические меры для снижения риска заражения. Более того, пациенты с СН подвержены более высокому риску серьезных инфекционных осложнений после заражения инфекционными заболеваниями. Важно подчеркнуть, что все рекомендации экспертов по ведению пациентов с COVID-19 могут обновляться в соответствии с появлением новых научных исследований по данной теме [280].

Согласно результатам ряда исследований, наличие ХСН до начала COVID-19 рассматривается как клинически значимый предиктор повышенного риска тяжёлого течения заболевания. Однако степень влияния данного ФР существенно варьирует между различными исследованиями, что подчёркивает необходимость его дальнейшего изучения.

1.4. Хроническая болезнь почек и COVID-19

Несмотря на существование унифицированного определения ХБП, опубликованного ещё в 2012 году, данный диагноз по-прежнему нередко не отражается в медицинской документации пациентов. В настоящее время ХБП страдают около 850 миллионов человек по всему миру, что составляет приблизительно 10–15% населения планеты. Согласно прогнозам, к 2040 году ХБП может занять пятое место среди ведущих причин смертности в мире и стать одной из двух основных причин смерти к концу XXI века в ряде европейских стран, особенно с высокой ожидаемой продолжительностью жизни. Следует подчеркнуть, что лица с ХБП, в частности с выраженной почечной недостаточностью, имеют существенно повышенный риск преждевременной смерти от различных причин, включая сердечно-сосудистые и инфекционные заболевания [112].

С момента первого сообщения о COVID-19 в январе 2020 г. СД, АГ и ССЗ были включены в список ФР тяжелого течения COVID-19. Однако в ранних публикациях не упоминалась ХБП как ФР, а также не было информации о значимости оценки СКФ и альбуминурии. По мере того, как болезнь распространялась, появлялась информация о течении заболевания среди большого количества пациентов и большая детализация ФР отрицательного прогноза. В ходе проекта OpenSAFELY были проанализированы факторы, связанные со смертью от COVID-19 у 17 миллионов пациентов. Полученные данные существенно отличаются от первоначальных представлений. Например, в соответствии с результатами исследования, АГ не является независимым ФР смерти от COVID-19, а ХБП – является в значительной степени. Диализ, трансплантация органов и ХБП (для пациентов с СКФ <30 мл / мин / $1,73$ м²) представляют собой три из четырех состояний, связанных с высоким риском смертности от COVID-19. Риск тяжелого течения COVID-19 или смерти, связанный с ХБП 4 и 5 стадий, выше, чем риск, связанный с СД или ИБС. В другой публикации Global Burden of Disease также показано, что во всем мире ХБП является наиболее распространенным ФР тяжелого течения COVID-19 [112].

Представляют значительный интерес результаты многоцентрового ретроспективного исследования, включавшего 1210 госпитализированных пациентов с COVID-19, согласно которым смертность среди больных с различными формами почечной патологии (включая ХБП стадий 3–5 и пациентов, получающих заместительную почечную терапию) была существенно выше по сравнению с пациентами без поражения почек. Наибольший уровень летальности отмечен в группе больных с ХБП 3–5 стадий и составил 28,4% [206].

По данным Carter B. и соавт. у пожилых пациентов с COVID-19 сниженная СКФ при поступлении была надёжным независимым предиктором смертности [84]. Сходные результаты были продемонстрированы в исследовании Mahalingasivam V. и соавт., которые установили, что риск смерти от COVID-19 возрастает по мере снижения функции почек. В крупном когортном анализе, включавшем данные более чем 17 миллионов взрослых жителей Англии по состоянию на май 2020 года, показано, что у пациентов с СКФ в диапазоне 30–60 мл/мин/ $1,73$ м² риск летального исхода, связанного с COVID-19, был на 33% выше по сравнению с лицами без зарегистрированного снижения СКФ <60 мл/мин/ $1,73$ м², даже после поправки на все сопутствующие заболевания. При этом у пациентов со СКФ <30 мл/мин/ $1,73$ м² вероятность смерти, связанной с COVID-19, превышала таковую у лиц с нормальной функцией почек более чем в два раза [185, 263].

1.5. Кардиоренальнометаболический синдром и COVID-19

КРМС – сравнительно новое междисциплинарное понятие, отражающее тесную взаимосвязь между ССЗ, ХБП и метаболическими нарушениями [115].

Термин КРМС вошёл в широкое применение после публикации American Heart Association, где подчеркивалась необходимость интегрированного подхода к профилактике, диагностике и лечению пациентов с комбинированными сердечно-сосудистыми рисками [199]. В рамках КРМС выделяют стадии, которые отражают прогрессирование патологических изменений и комбинирование ФР: от начального риска с акцентом на предупреждение и сохранение здоровья со стороны ССС у пациентов без кардиоренальных и метаболических ФР до клинически выраженных заболеваний сердца, почек и метаболических нарушений.

По данным американской национальной программы социального исследования и других крупных популяционных исследований, значительная доля взрослого населения имеет один или более компонентов КРМС – то есть сочетание или наличие ССЗ, ХБП, СД 2 типа или других метаболических ФР [115].

В исследовании Tsai М-К и соавт., охватившем 515 602 участников в возрасте ≥ 20 лет, прошедших программу комплексного медицинского обследования в период с 1996 по 2017 годы, наличие ≥ 1 компонента КРМС было зафиксировано у 71,5% участников. Также пациенты были распределены по стадиям КРМС: 19,5% имели 1 стадию, 46,3% – 2 стадию, 1,9% – 3 стадию и 3,8% – 4 стадию [255]. В том же исследовании обнаружено, что каждый дополнительный компонент КРМС ассоциируется с ростом риска общей смертности (на 22%) и смертности от ССЗ (на 37%).

В другом исследовании при сопоставлении данных до пандемии и в период пандемии COVID-19 (2017–2022 гг.), установлена тенденция к росту частоты компонентов КРМС: за это время выявлено значительное увеличение случаев впервые выявленных нарушений углеводного обмена (предиабет и СД 2 типа), АГ, дислипидемии и ожирения [254]. Таким образом, пандемия COVID-19 могла самостоятельно способствовать усилению распространённости кардиоренальных и метаболических ФР, что потенцирует бремя КРМС. Подчеркивается, что применение КРМС в клинической практике акцентирует внимание на взаимосвязи кардиоваскулярных, ренальных и метаболических ФР, а не на отдельном их существовании [199].

Важным является то, что КРМС требует междисциплинарного подхода: лечение одного компонента (например, ССЗ) без внимания к функции почек или метаболическому статусу часто оказывается недостаточным или даже влечет за собой неблагоприятные события [200].

Тем не менее, существуют значительные пробелы в знаниях о КРМС: патогенез, гетерогенность фенотипов, стратегия скрининга, оптимальные схемы терапии, а также влияние

социальных детерминант здоровья и путей интеграции в клиническую практику остаются недостаточно разработанными.

1.6. Осложнения тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19

1.6.1. Кардиальное поражение при тяжелом и крайне тяжелом течении COVID-19

Тяжелое и крайне тяжелое течение COVID-19 в части случаев может быть связано с поражением CCC [19]. Нарушение иммунной регуляции, повышенные метаболические потребности организма и усиленная прокоагулянтная активность, по-видимому, играют ключевую роль в формировании повышенного риска неблагоприятных исходов у пациентов с ССЗ и COVID-19 [173, 258, 282].

Быстрый рост заболеваемости COVID-19 и страх заразиться во время пребывания в стационаре привели к постепенному сокращению обращений за неотложной помощью даже при подозрении на ОИМ, что способствовало увеличению частоты внебольничной остановки сердца [68]. Позднее обращение за медицинской помощью приводит к увеличению осложнений, связанных с ОИМ. Прогрессивные меры изоляции помешали исполнению большинства плановых процедур, амбулаторных посещений и программ реабилитации, что оказало влияние на наиболее уязвимых пациентов с ССЗ [276].

Существует множество гипотез, которые отражают связь между COVID-19 и появлением острой ишемии миокарда [274]. Патофизиологические механизмы повреждения миокарда при COVID-19 до конца не установлены. Тем не менее, результаты ряда исследований указывают на то, что патогенез может быть связан с репликацией и внутриклеточным распространением вируса SARS-CoV-2 в кардиомиоцитах. Кроме того, гиперцитокинемия и последующее системное воспаление, индуцированные инфекцией, рассматриваются как значимые механизмы повреждения сердечной ткани.

Помимо выраженной воспалительной реакции, к усугублению миокардиального поражения могут способствовать гипоксемия, длительная иммобилизация, а также развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома), приводящего к гиперкоагуляционному состоянию. По данным литературы, частота ДВС-синдрома при тяжёлом течении COVID-19 варьирует от 1 до 8,7% [246].

В подобных случаях развивается ОИМ 1-го типа, обусловленный нестабильностью атеросклеротической бляшки, что приводит к коронарному тромбозу и последующему некрозу миокарда.

Биоинформатические исследования выявили, что отдельные связывающие белки и гликопротеины вирусной оболочки SARS-CoV-2 способны взаимодействовать как с порфирином, так и с β -цепью гемоглобина. Подобное взаимодействие может приводить к снижению уровня доступного сывороточного гемоглобина, что, в свою очередь, вызывает гипоксемию. В условиях повышенной потребности миокарда в кислороде, связанной с системной инфекцией, и одновременного дефицита его доставки вследствие гипоксемии формируется ОИМ 2-го типа.

По данным различных исследований, признаки ишемии миокарда или миокардита регистрируются приблизительно у 7% пациентов с COVID-19. Кроме того, у больных, ранее перенёсших ангиопластику, вследствие гиперкоагуляционного состояния, индуцированного вирусной инфекцией, повышается риск развития ОИМ 4b типа, связанного с тромботической окклюзией стента [65].

Известно, что и другие вирусные инфекции могут сопровождаться острым повреждением миокарда и развитием миокардита, что проявляется повышением уровня тропонина в сыворотке крови. Данный феномен, как правило, обусловлен сочетанием факторов – физиологическим стрессом миокарда на фоне системного инфекционного процесса, гипоксией, а также возможным прямым цитопатическим воздействием вируса на кардиомиоциты [97, 133, 235]. Одним из первых сообщений о повреждении миокарда, связанном с SARS-CoV-2, было исследование 41 пациента с диагнозом COVID-19 в Китае, где у 5 пациентов (12%) определялся тропонин I выше порогового значения 28 пг/мл. Последующие исследования продемонстрировали, что повреждение миокарда, сопровождающееся повышением уровня тропонина, выявляется у 7–17% пациентов, госпитализированных с COVID-19 в общетерапевтические отделения, и у 22–31% больных, находящихся в ОРИТ. Фактически, одно исследование показало, что около 7% смертей, связанных с COVID-19, были вызваны миокардитом [226]. Острый миокардит имеет различную клиническую тяжесть и представляет собой серьёзную диагностическую проблему в эпоху COVID-19 [33]. У пациентов с вирусным миокардитом и острым повреждением миокарда уровень тропонина в сыворотке будет повышен. Электрокардиограмма (ЭКГ) может продемонстрировать ряд изменений, в некоторых случаях имитирующих ОКС. Изменения на ЭКГ возникают в результате воспаления миокарда и включают неспецифические отклонения сегмента ST и зубца T, инверсию зубца T и отклонения сегмента PR и ST (депрессию и подъем). Более того, повышение тропонина у пациентов с инфекцией COVID-19 напрямую связано с повышенным риском неблагоприятного исхода вплоть до летального у пациентов с тяжелой формой заболевания [180].

Shi и соавт. установили, что острое повреждение миокарда у пациентов с COVID-19 ассоциируется с существенно более высокой частотой развития ОРДС – 58,5% против 14,7%,

более частой необходимостью применения неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ) – 46,3% против 3,9% и ИВЛ – 22,0% против 4,2%. Также в данной группе чаще отмечались осложнения, включая ОПП – 8,5% против 0,3 %, и коагулопатию – 7,3% против 1,8 %.

Таким образом, повышение уровня тропонина рассматривается как маркер неблагоприятного прогноза и повышенной смертности у пациентов с COVID-19. Кроме того, у больных с повышенной концентрацией тропонина выявляются более высокие уровни лейкоцитов, D-димера, С-реактивного белка (СРБ), ферритина и ИЛ-6, что указывает на тесную взаимосвязь между повреждением миокарда и воспалительной гиперактивацией, индуцированной вирусной инфекцией [235].

Inciardi и соавт. отметили, что поражение миокарда при COVID-19 может развиваться даже при отсутствии клинических признаков поражения верхних дыхательных путей. При физикальном обследовании у таких пациентов нередко выявляются гипотензия, тахикардия, тахипноэ, а также признаки снижения сердечного выброса. Трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) в подобных случаях демонстрирует диффузную гипокинезию миокарда с его утолщением и снижением ФВ ЛЖ. Магнитно-резонансная томография сердца, в свою очередь, позволяет визуализировать диффузный интерстициальный отёк миокарда [143]. Таким образом, необходимо проведение тщательного скрининга больных с определением уровня тропонина, ЭКГ и ЭхоКГ у пациентов с признаками тяжелого и крайне тяжелого течения вирусной инфекции COVID-19 из-за связи с активацией системного воспаления [143].

1.6.2. Нарушения ритма сердца при тяжелом и крайне тяжелом течении COVID-19

В соответствии с данными литературы у пациентов с COVID-19 часто фиксируются нарушения ритма и проводимости сердца [20]. ФП является наиболее распространенной аритмией во всем мире и встречается чаще у пациентов с ФР ССЗ и другими сопутствующими заболеваниями. Было выдвинуто несколько теорий, почему люди с ФП могут подвергаться более высокому риску заражения SARS-CoV-2, основанных как на теории хронического низкоинтенсивного неинфекционного воспаления, так и механизмах проникновения вируса в клетки. Для клиницистов важно понять клинические особенности и прогноз пациентов с COVID-19 и ФП, а также оценить влияние аритмии на краткосрочный прогноз заболевания. Как правило, пациенты, у которых в ходе течения COVID-19 манифестировала ФП, имели более старший возраст и как минимум один дополнительный ФР в сравнении с теми, у которых ФП не была зафиксирована [230].

По данным нескольких исследований неспецифическое учащенное сердцебиение было общим проявлением инфекции у 7%, а клинически значимая аритмия отмечалась у 17%

пациентов, госпитализированных с COVID-19. При этом аритмии были более распространены у пациентов с тяжелым течением COVID-19, находящихся в ОРИТ, по сравнению с другими стационарными пациентами (44% против 7%). На основании последних данных можно говорить о том, что ФП встречается у 19–21% госпитализированных по поводу COVID-19 пациентов [126, 142].

1.6.3. Тромбозы и тромбоэмболические осложнения при тяжелом и крайне тяжелом течении COVID-19

Частота развития тромботических и тромбоэмболических осложнений при COVID-19 остаётся недостаточно определённой. Тем не менее, согласно данным ряда клинических наблюдений, у пациентов с тяжёлым течением заболевания отмечается значительно более высокая распространённость как венозных, так и артериальных тромбозов [48]. Возникновение тромбоза в системе легочной артерии является частым следствием прогрессирования COVID-19. Хотя, стоит отметить, что даже в случаях относительно легкого течения вирусной инфекции, не требующего интенсивной терапии, существует высокая вероятность развития венозной тромбоэмболии. Таким образом, пациенты с коронавирусной инфекцией склонны к развитию тромботических осложнений, таких как ТЭЛА, тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоз артерий. Частота тромбоэмболических событий высока, при этом ТЭЛА является наиболее частым тромбоэмболическим осложнением.

Многочисленные исследования продемонстрировали высокую частоту развития венозных тромбоэмболий, включая ТЭЛА на фоне COVID-19, – до 35% больных, среди госпитализированных в ОРИТ, несмотря на проведение антикоагулянтной терапии [129, 164, 229]. Локальное тромбообразование и микроангиопатия в системе легочной артерии, равно как и в сосудах других органов, является отличительной чертой тяжелого течения COVID-19.

Потенциальными ФР тромбозов у пациентов в критическом состоянии считаются острый инфекционный процесс, постельный режим, дыхательная недостаточность (ДН), ИВЛ, катетеризация центральных вен, а также избыточный вес. Тяжелые осложнения COVID-19, ассоциированные с нарушением процессов коагуляции, характеризуются повышением уровней D-димера, фибриногена и повышенным риском развития тромбоза в системе артериального и венозного русла, в частности ТЭЛА. ТЭЛА является непосредственной причиной смерти примерно у 30% больных с COVID-19 [137].

Можно выделить по меньшей мере два основных фенотипа пациентов с тромботическим поражением лёгких при COVID-19, которые требуют повышенного внимания со стороны

клиницистов [229]: пациенты с «обычной» венозной тромбоэмболией, пациенты с легочным микротромбозом.

На сегодняшний день рассматривается несколько различных патофизиологических механизмов, приводящих к развитию ТЭЛА у больных COVID-19 [164, 229]. Механизмы коагулопатии можно суммировать по двум основным направлениям: пути, обусловленные воспалением и вирус-специфические пути. За развитием гиперкоагуляционного состояния могут стоять следующие механизмы: повышенный системный воспалительный ответ, нарушения системы гемостаза, развитие легочной внутрисосудистой коагулопатии и эндотелиальная дисфункция.

1.6.4. Острое почечное повреждение при тяжелом и крайне тяжелом течении COVID-19

Общие осложнения среди пациентов с COVID-19 включают пневмонию (75%), ОРДС (15%), острое повреждение печени (19%), сердечно-сосудистые катастрофы (7–17%), коагулопатию (10–25%), ОПП (9%), ОНМК (3%) и септический шок (6%) [63, 262].

Хотя наибольшее повреждение происходит в органах дыхания, почки не являются исключением, и у пациентов с COVID-19 может возникнуть ОПП [88]. Заболеваемость ОПП при COVID-19 колеблется от 0% до 56,9% и во многом зависит от того, находятся ли пациенты в ОРИТ или нет [55, 117]. В литературе сообщается, что ОПП при COVID-19 может поражать > 20% госпитализированных пациентов и > 50% пациентов ОРИТ [195]. Примечательно, что ОПП, вызванное COVID-19, приводит к неблагоприятным последствиям, включая развитие или ухудшение течения сопутствующих заболеваний, а также увеличение использования ресурсов здравоохранения.

Существует множество причин, по которым может развиваться почечная недостаточность при COVID-19. Обзор современной литературы продемонстрировал несколько причин: преренальная азотемия, повреждение проксимальных канальцев, гломерулопатия, тромботическая микроангиопатия и осложнения лечения COVID-19. Патогенез поражения почек у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, является многофакторным [177].

Во-первых, большинство случаев преренального ОПП были вызваны гиповолемией, обусловленной в первую очередь длительной лихорадкой. Кроме того, около 10% пациентов с COVID-19 испытали хотя бы один желудочно-кишечный симптом (тошноту, рвоту или диарею), что в еще большей степени вызывает снижение объема циркулирующей крови и вызвать гипоперфузию почек. Во-вторых, SARS-CoV-2 поражает непосредственно сами почки, вызывая набухание эндотелиальных клеток, набухание эпителиальных клеток почечных канальцев, дегенерацию вакуолей. По данным одноцентрового исследования в Соединенных Штатах

Америки более 60% случаев ОПП были связаны с острым повреждением канальцев в результате ишемического или токсического повреждения канальцев. Несколько публикаций, посвященных биопсии и аутопсии нативной почки, продемонстрировали острое повреждение канальцев как наиболее частую патологическую находку у пациентов с COVID-19 и сопутствующей ОПП. Эта форма ОПП включает компоненты ишемического реперфузионного повреждения, прямого воспалительного повреждения, гиперкоагуляции и дисфункции эндотелиальных клеток, а также апоптоза. В-третьих, ОПП может быть вызвано высокой вирусной нагрузкой SARS-CoV-2 в сыворотке с развитием цитокинового шторма. В-четвертых, для лечения COVID-19 используются нефротоксичные препараты (ремдесивир, тоцилизумаб, гидроксихлорохин и лопинавир/ритонавир). Кроме того, как было сказано ранее, пожилые пациенты с сопутствующими заболеваниями, такими как АГ, СД, ИБС или хроническое заболевание печени, подвержены возникновению вторичных заболеваний почек, которые часто не диагностируются до госпитализации [284].

Тяжелое течение COVID-19 может вызвать повреждение скелетных мышц, приводящее к высвобождению миоглобулина, что вызывает ОПП за счет образования пигментных цилиндров, вызывая обструкцию канальцев и канальцевую токсичность, связанную с высвобождением железа [264].

Клинические исследования показали, что развитие ОПП при COVID-19 обусловлено рядом патогенетических механизмов. В первую очередь, ОПП ассоциируется с сепсисом и цитокиновым штормом, сопровождающимися системной гипоксией и гемодинамической нестабильностью; во вторую очередь – с применением нефротоксических лекарственных средств; и, наконец, с прямым цитопатическим воздействием вируса SARS-CoV-2 на клетки почечной ткани [196, 213].

Сопутствующими заболеваниями, наиболее часто связанными с развитием ОПП при COVID-19, были АГ (15–42,3%) [139, 242], СД (7,4–41,4%) [131] и ранее существовавшая ХБП (0,7–7,6%) [147]. Пациенты в группе с ОПП при COVID-19 были значительно старше, чем пациенты в группе без ОПП, и было обнаружено, что ОПП более распространено среди пациентов мужского пола (58,3%) [55]. Кроме того, ОПП при COVID-19 встречалось чаще у пациентов с повышенным уровнем креатинина в сыворотке крови, чем у пациентов с нормальными значениями креатинина. В том же исследовании сообщалось, что ОПП при COVID-19 возникает позже у пациентов с нормальным исходным уровнем креатинина в сыворотке, при этом они быстрее выздоравливают [91].

1.6.5. Кровотечения при тяжелом и крайне тяжелом течении COVID-19

Согласно имеющимся данным, тяжёлое течение COVID-19 характеризуется развитием индуцированного SARS-CoV-2 цитокинового шторма, при котором высвобождение провоспалительных цитокинов приводит к выраженному интерстициальному воспалению, повреждению эндотелия и активации процессов коагуляции [5, 30, 39, 95, 251, 259]. Индуцированная SARS-CoV-2 дисфункция эндотелиальных клеток приводит к избыточной выработке тромбина и активации каскада свертывания крови, что обуславливает развитие гиперкоагуляционного состояния и подавление фибринолитической активности [137, 246]. Имеются данные, подтверждающие развитие ДВС-синдрома при тяжёлом течении COVID-19, который рассматривается как наиболее выраженная форма септической коагулопатии и существенно повышает риск летального исхода [119, 278]. Оценка эффективности антикоагулянтной терапии у пациентов с COVID-19 и повышенным уровнем D-димера показала, что при его концентрации выше 3,0 мкг/мл (что примерно в шесть раз превышает верхнюю границу нормы) применение низкомолекулярного гепарина (НМГ) ассоциировалось со значительно более низкой смертностью по сравнению с пациентами, не получавшими данный препарат – 32,8% против 52,4% соответственно ($p=0,017$) [211, 244]. Совокупность приведённых данных свидетельствует о высоком риске развития гиперкоагуляции у пациентов с COVID-19. Предполагается, что в патогенезе полиорганного поражения при данном заболевании ключевую роль играет тромбоз сосудов микроциркуляторного русла, приводящий к ишемии тканей и развитию полиорганной недостаточности [76, 118, 260]. Таким образом, применение гепаринотерапии с целью тромбопрофилактики представляется патогенетически обоснованным и клинически эффективным у пациентов с COVID-19, имеющих признаки коагулопатии и значительно повышенный уровень D-димера. Использование гепарина позволяет снизить тромбогенность, связанную с гиперфибриногенемией, тем самым уменьшая риск развития тромботических осложнений в данной категории больных [178].

В соответствии с действующими клиническими рекомендациями, всем госпитализированным пациентам с COVID-19, включая лиц с некритическим течением заболевания, при отсутствии противопоказаний (активное кровотечение или уровень тромбоцитов ниже $25 \times 10^9/\text{л}$) показано назначение профилактических доз НМГ [3].

В доступной научной медицинской литературе представлено значительное количество публикаций, посвящённых клиническому течению COVID-19, методам терапии и лёгочным осложнениям заболевания. В то же время сведения о внелёгочных осложнениях носят единичный и преимущественно описательный характер, при этом представленные данные нередко отличаются фрагментарностью и противоречивостью [5, 178, 211, 244]. Проведение

тромбопрофилактики на всех этапах терапии COVID-19, несмотря на её доказанную эффективность в снижении риска тромботических осложнений, сопровождается повышением вероятности развития спонтанных кровотечений, обусловленных состоянием гипокоагуляции. В литературе описаны случаи возникновения спонтанных гематом мягких тканей у 1,4% пациентов с тяжёлым течением COVID-19, что связывают с гипофибриногенемией, развивающейся вследствие печёночной дисфункции и коагулопатии потребления. При этом риск геморрагических осложнений на фоне применения антикоагулянтов при COVID-ассоциированной коагулопатии превышал базовый показатель (ОШ – 9,9; 95% ДИ: 1,613–60,931) [3, 5, 32]. Установлено, что снижение уровня фибриногена ниже 2,0 г/л ассоциируется с девятикратным увеличением риска развития геморрагических осложнений у пациентов с коронавирусной инфекцией и рассматривается как один из значимых предикторов неблагоприятного исхода при COVID-19 [5]. Геморрагические риски, возникающие вследствие нарушений регуляции синтеза фибриногена при быстром снижении системного воспалительного ответа и формировании гипофибриногенемии, требуют обязательного раннего выявления. У данной категории пациентов необходим тщательный лабораторный контроль параметров гемостаза и эффективности проводимой антикоагулянтной терапии с возможной последующей коррекцией дозы НМГ [32].

Спонтанная гематома представляет собой редкую, но клинически значимую причину локального острого болевого синдрома, возникающую вследствие повреждения артериального сосуда и самопроизвольного кровоизлияния в мышечную ткань. При отсутствии травматического воздействия в анамнезе подобное осложнение может наблюдаться у пожилых пациентов, а также при ряде инфекционных заболеваний, ГБ, СД и на фоне применения ГКС либо НМГ [14, 21, 41, 44]. Одним из ключевых звеньев патогенеза ОРДС и ряда других тяжёлых осложнений COVID-19 рассматривается комбинированное повреждение сосудистого эндотелия, обусловленное совокупным воздействием экзогенных (вирусных) и эндогенных (воспалительных и метаболических) факторов [14].

1.6.6. Пневмомедиастинум и эмфизема мягких тканей при тяжёлом и крайне тяжёлом течении COVID-19

Пневмомедиастинум и эмфизема мягких тканей грудной стенки могут быть спонтанными, посттравматическими, постинфекционными либо ятрогенными. Во всех источниках литературы такого рода явления редки [49]. Пневмомедиастинум, ассоциированный с инфекционным заболеванием, либо возникший на фоне травмы является прогностически неблагоприятным признаком, так как может свидетельствовать о развитии медиастинита. Ятрогенный

пневмомедиастинум напрямую связан с катетеризацией крупных вен и возникает в течение 24 часов после процедуры. Спонтанный пневмомедиастинум встречается крайне редко, обычно у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких и длительным анамнезом табакокурения [220].

С момента начала пандемии, вызванной вирусом SARS-CoV-2, в литературе появляются немногочисленные работы, описывающие развитие пневмомедиастинума и пневмоторакса, а также эмфиземы мягких тканей грудной стенки у пациентов с вирусной пневмонией COVID-19. По данным литературы, пневмомедиастинум встречается у 6% пациентов с вирусной пневмонией SARS-CoV-2 [179]. Несмотря на то, что число наблюдений в приведенных работах в среднем 10-12, все авторы признают: хотя механизм развития пневмомедиастинума неясен, он является прогностически неблагоприятным признаком и совпадает с прогрессированием вирусной пневмонии [181].

Данные исследований показывают, что развитие пневмомедиастинума не коррелирует с фоновыми заболеваниями легких и возрастом, однако у 74,2% пациентов с пневмомедиастинумом наблюдали повышение массы тела и АГ в анамнезе. Не удалось также выявить связь пневмомедиастинума с установкой центрального венозного катетера. В 67,8% наблюдений пневмомедиастинум был распространенным и сочетался с эмфиземой мягких тканей шеи и грудной стенки. Однако только у 22,6% пациентов развитие пневмомедиастинума сопровождалось пневмотораксом, причем в подавляющем большинстве случаев объемом менее 50см³, не требующим дренирования.

Хотя пациенты основной группы поступали с вирусной пневмонией различной степени тяжести по КТ-критериям, пневмомедиастинум отмечали только на фоне прогрессирования заболевания до КТ 3 и КТ 4, что позволяет считать его косвенным признаком отрицательной динамики и неблагоприятного прогноза для пациента. Не удалось доказать зависимость его развития от способа респираторной поддержки и методов лечения. Отмечается более частое появление пневмомедиастинума при назначении низких доз кортикостероидов, однако эта гипотеза требует дальнейшего подтверждения из-за небольшого числа наблюдений. Анализ отношения шансов исходов у пациентов с вирусной пневмонией показывает, что риск летального исхода значительно возрастает в группе пациентов с пневмомедиастинумом (ОШ = 5,2).

Механизм развития пневмомедиастинума при тяжелом течении вирусной пневмонии неясен, хотя наиболее вероятным представляется эффект Macklin: массивное альвеолярное повреждение с разрывом стенок, приводящее к интерстициальной эмфиземе и, как следствие, проникновению воздуха в средостение и, опосредованно, в мягкие ткани шеи и грудной стенки. Аналогичный механизм развития пневмомедиастинума предполагают при других вирусных пневмониях, так как это явление встречалось примерно в 11% наблюдений у пациентов с острой

респираторной инфекцией, вызванной вирусами группы SARS в 2003 г. и также часто ассоциировалось с неблагоприятным исходом [96]. Можно предположить наличие спонтанных разрывов стенок трахеи и бронхов при сильном кашле, что также могло бы привести к быстрому развитию массивного пневмомедиастинума. Для подтверждения этой гипотезы, а также влияния на развитие пневмомедиастинума назначения низких доз кортикостероидов необходимы дальнейшие исследования и анализ патологоанатомических данных.

1.7. Отдаленные последствия тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19

«Long Covid», «долгий ковид», – наличие у пациента определенных симптомов в период от 4-х недель и более (нередко используется как синоним постковидного синдрома по классификации Национального института здравоохранения и усовершенствования медицинского обслуживания, 2020). Однако по данным некоторых авторов, постковидный синдром и Long Covid не являются синонимичными понятиями: первый считается осложнениями излеченного COVID-19, а второй – хронической персистенцией вируса в организме [25, 31, 43, 110].

По результатам проведенных опросов, в Соединенных Штатах Америки приблизительно 7% взрослых и более 1% детей – это от 15 до 20 миллионов американцев и более 60 миллионов человек во всем мире – страдают от отдаленных последствий COVID-19 [110].

Признаки и симптомы COVID-19 варьируются от лихорадки или усталости, главным образом при острых нетяжелых формах, до системных осложнений (например, легочных, сердечно-сосудистых, эндокринологических, неврологических и психиатрических симптомов) при более тяжелых формах. Эти признаки и симптомы могут длиться 6 месяцев и более и называются постковидным синдромом [98, 184]. Лица, описывающие симптомы, характерные для постковидного синдрома, иногда говорят о себе как о страдающих «затяжным COVID-19» [198].

Было предложено разделить течение COVID-19 на три периода:

1. Острый COVID-19: до 4 недель от момента заражения.
2. Подострый COVID-19: характеризует симптомы, возникающие через 4-12 недель после острого периода COVID-19.
3. Персистирующий COVID-19 или Long Covid: характеризует симптомы, сохраняющиеся в течение более 12 недель после острого периода COVID-19 и не могут быть объяснены альтернативными диагнозами [234].

К числу наиболее распространенных проявлений постковидного синдрома относятся выраженная утомляемость, одышка и когнитивные нарушения – такие как спутанность сознания,

снижение концентрации внимания, забывчивость и замедленность мыслительных процессов. Однако долгосрочный клинический эффект COVID-19 на организм человека остаётся до настоящего времени недостаточно изученным и требует дальнейшего углублённого анализа [149].

Miranda и соавт. описали, что у большинства пациентов (75,4%), перенесших Long-COVID, тяжесть заболевания была средней и только у 33,1% - тяжелая [188]. По данным Chan S. и соавт. на вероятность возникновения Long-COVID определенное влияние оказывает наличие коморбидной патологии. Так, наиболее часто это состояние возникало у людей, имеющих в анамнезе АГ. Также ФР Long-COVID можно назвать СД, курение, хронические ССЗ или заболевания легких и ХБП [86]. Khazaal S. и соавт. утверждают, что пятью наиболее значимыми признаками Long-COVID, которые можно объяснить с точки зрения физиологии, в частности участия РААС, являются усталость, головная боль, дефицит внимания, выпадение волос и одышка. Также к ним можно отнести кожные высыпания, тахикардию и диарея [154].

Оценка отдалённых последствий тяжёлого и крайне тяжёлого течения COVID-19 со стороны различных стадий КРМС представляет собой чрезвычайно актуальную задачу, поскольку данные проявления способны существенно влиять на долгосрочный прогноз и качество жизни пациентов, перенёсших коронавирусную инфекцию [4]. Учитывая установленную ассоциацию вируса SARS-CoV-2 с метаболическими нарушениями [281], особое внимание следует уделять потенциальному влиянию перенесённого COVID-19 на манифестацию новых или прогрессирование уже существующих метаболических ФР [9].

Ранние и поздние осложнения COVID-19 требует дальнейшего изучения, и информация будет расширяться и пополняться по мере увеличения числа выздоровевших лиц.

1.7.1. Артериальная гипертензия после перенесенного тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19

Когортное исследование, проведённое Акрек и соавт., продемонстрировало, что у пациентов, перенёсших COVID-19, показатели систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) через месяц после выписки были достоверно выше, чем во время госпитализации по поводу коронавирусной инфекции [53]. Сходные результаты были получены в другом когортном исследовании, в котором у 40 пациентов (21,6%), перенёсших COVID-19, спустя более чем три недели после выписки из стационара отмечалось развитие неконтролируемой АГ, потребовавшей назначения или коррекции гипотензивной терапии [102]. В исследовании типа случай-контроль, проведённом в Египте, были сопоставлены клинические проявления и лабораторные показатели у 120 пациентов, перенёсших COVID-19, с

120 здоровыми участниками без анамнеза перенесённой инфекции. Результаты показали, что у выживших после COVID-19 значения САД были достоверно выше по сравнению с контрольной группой [122]. В исследовании, включавшем 354 пациента, перенёвших COVID-19, было зафиксировано, что через три месяца после выздоровления у 5 человек возникла АГ. При этом 51% участников сообщали о сохраняющихся симптомах, таких как общая усталость и постоянный кашель, что имело статистическую значимость ($p = 0,027$) [201].

1.7.2. Дислипидемия после перенесенного тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19

В проспективном обсервационном когортном исследовании Dennis и соавт. проводилось сравнение пациентов, госпитализированных с тяжёлым течением COVID-19, и лиц, лечившихся от COVID-19 на амбулаторном этапе. Результаты показали, что через четыре месяца после выписки у госпитализированных пациентов наблюдались достоверно более высокие уровни триглицеридов, общего холестерина и ХС ЛПНП по сравнению с пациентами, не проходившими стационарное лечение [106]. Сходные данные были получены в ретроспективном когортном исследовании, проведённом через шесть месяцев после выписки из стационара, которое показало, что уровни общего холестерина и ХС ЛПНП были достоверно выше у пациентов с тяжёлым течением COVID-19 по сравнению с лицами, перенёвшими заболевание в более лёгкой форме [172]. Результаты исследования Gameil M.A. и соавт. продемонстрировали, что через три месяца после выздоровления от COVID-19 уровни триглицеридов и ХС ЛПНП были достоверно выше у пациентов, перенесших COVID-19 ($p = 0,001$) по сравнению с показателями контрольной группы без анамнеза COVID-19 [122].

1.7.3. Нарушения углеводного обмена после перенесенного тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19

Несмотря на выраженное клиническое улучшение после завершения стационарного лечения COVID-19, у значительной части пациентов при последующем обследовании через несколько месяцев отмечаются сохраняющиеся остаточные симптомы и персистирующая гипергликемия [191]. Через шесть месяцев после выздоровления от COVID-19 наблюдалось значительное повышение уровня С-пептида, что указывает на потенциальное увеличение риска развития инсулинорезистентности [89]. В исследовании, включавшем 354 лабораторно подтверждённых случая COVID-19, у десяти пациентов без ранее зарегистрированных сопутствующих заболеваний впервые был диагностирован СД 2 типа в течение трёх месяцев

после выписки [201]. Сходные результаты были получены в крупном ретроспективном когортном исследовании с периодом наблюдения 140 дней: частота вновь выявленного СД 2 типа была существенно выше среди пациентов с подтверждённой лабораторно инфекцией SARS-CoV-2 по сравнению с лицами без идентификации вируса ($p=0,001$) [64]. Аналогичная тенденция была зафиксирована в когортном исследовании 1733 пациентов, выписанных из стационара в Китае, где у 58 лиц без ранее зарегистрированного СД 2 типа заболевание было впервые выявлено в течение шести месяцев после выздоровления от COVID-19 [140].

1.7.4. Хроническая болезнь почек после перенесенного тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19

Доклинические исследования демонстрируют, что после ишемического повреждения почек, несмотря на нормализацию уровня креатинина сыворотки, сохраняются воспалительные процессы, фиброз и функциональные нарушения органа. В связи с этим остаётся неясным, следует ли включать все случаи поражения почек после COVID-19 в состав Long-COVID, поскольку в большинстве ситуаций их патогенез может быть вторичным по отношению к ишемии и/или инфекционному воздействию. Так, в когортном исследовании пациентов, госпитализированных с COVID-19 и диагностированным ОПП, у 47% наблюдались признаки ОПП на момент выписки из стационара [75]. Эти признаки, а также субклиническое воспаление могут сохраняться в течение многих месяцев, что приводит к прогрессирующему снижению функции почек, приводящему к ХБП. Исследование, проведенное в Соединенных Штатах Америки с анализом электронных медицинских карт (ЭМК) Управления здравоохранения ветеранов для проведения комплексной оценки персистирующего течения COVID-19, показало, что COVID-19 увеличивает риск развития ХБП, и что этот риск выше среди лиц с тяжелым течением заболевания [145].

Тем не менее, существует предположение, что развитие ХБП после COVID-19 не ограничивается предшествующим ОПП. В исследовании, опубликованном в журнале Cell Stem Cell, анализировалась ткань почек пациентов с COVID-19, госпитализированных в ОРИТ. Гистологические препараты выявили наличие фиброзной ткани, которая отсутствовала у пациентов ОРИТ с респираторными инфекциями, не связанными с COVID-19, а также в контрольной группе. При исследовании образцов аутопсии было показано, что SARS-CoV-2 способен напрямую инфицировать нефроны, вызывая усиление тубулоинтерстициального фиброза. Для подтверждения прямого воздействия вируса на почки независимо от системных эффектов исследователи заразили SARS-CoV-2 органоиды почек, полученные из плюрипотентных стволовых клеток человека, включающие различные типы почечных клеток,

кроме иммунных. Секвенирование одноклеточной рибонуклеиновой кислоты (РНК) выявило повреждение и дедифференцировку инфицированных клеток с активацией профибротических сигнальных путей, а также увеличение экспрессии коллагена в органоидах. Эти данные позволяют предположить, что SARS-CoV-2 способен напрямую инфицировать подоциты, вызывая повреждение и последующий фиброз, что может объяснять развитие как ОПП у пациентов с COVID-19, так и ХБП при длительном течении инфекции [145].

Сложность поражения почек при COVID-19 до конца не ясна, поскольку помимо прямого воздействия вируса могут быть задействованы дополнительные механизмы, такие как аномальный иммунный ответ или аутоиммунные процессы, персистирующее воспаление, нарушение эндотелиальной функции и системы свертывания.

1.7.5. Значение пульс-терапии глюкокортикостероидами у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19

До настоящего времени данные, касающиеся применения пульс-терапии ГКС остаются противоречивыми ввиду разрозненных результатов, касающихся эффективности и безопасности данного метода патогенетической терапии.

Так, результаты ретроспективного когортного исследования пациентов, госпитализированных в ОРИТ по причине крайне тяжелого течения COVID-19 показали, что пульс-терапия ГКС не улучшала исходы по сравнению со «стандартными» дозировками ГКС и была ассоциирована с большей частотой вторичных инфекций и худшими результатами лечения. Авторы связывают неблагоприятные эффекты с иммуносупрессией и длительностью стероидной терапии [197]. Аналогичные результаты были получены в ретроспективном исследовании Gündoğdu и соавт., которые показали, что применение пульс-терапии метилпреднизолоном у пациентов с крайне тяжелым течением COVID-19 не превосходит по эффективности стандартную рекомендованную схему назначения ГКС по снижению смертности (58,5% vs 53,6%) или частоте ИВЛ (56% vs 45,5%), а также ассоциируется с повышенными уровнями D-димера (>2250 нг/мл), что свидетельствует о возможном росте риска тромботических осложнений [132].

Однако данные Вуй и соавт. свидетельствуют о потенциальной пользе пульс-терапии ГКС в снижении смертности среди тяжёлых пациентов, особенно при раннем применении. Использование пульс-терапии ГКС было ассоциировано со снижением вероятности внутрибольничной смертности на 87 % (ОШ = 0,1; 95 % ДИ: 0,03–0,63, $p = 0,011$). По результатам исследования Les и соавт. применение пульс-терапии ГКС не демонстрировало улучшения течения COVID-19 в общей когорте, но при этом обсуждалась возможная польза у подгруппы с

субгипоксией еще до развития признаков ДН (SpO_2 : 90–93%) [166]. Данные Choi и соавт. показывают положительный эффект пульс-терапии ГКС в части улучшения показателей оксигенации, снижение продолжительности ИВЛ и госпитализации, общую тенденция к снижению смертности [94].

Сочетание пульс-терапии ГКС и ГИБТ также не является распространенной методикой лечения критических форм COVID-19, а исследования на данную тему являются ограниченными по своему количеству. По данным Toda M. и соавт., которые проанализировали 201 пациента с крайне тяжелым течением COVID-19 совместное применение пульс-терапии метилпреднизолона и тоцилизумаба привело к улучшению результатов лечения в части увеличению выживаемости и уменьшению частоты вторичной бактериальной инфекции по сравнению со стандартным лечением [252].

Таким образом применение пульс-терапии ГКС и ее сочетание с ГИБТ до сегодняшнего дня остается дискуссионным и требует дальнейшего изучения на более расширенных когортах с целью принятия решения о включения ее в алгоритмы стандартного лечения у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19.

В ряде недавних исследований подчеркивается значение КРМС в прогнозировании исходов COVID-19. Так, анализ электронной базы данных более чем 50 000 пациентов показал, что у почти половины госпитализированных с COVID-19 выявляются кардиоренальные и метаболические ФР, причём их распространённость увеличивается с возрастом [254].

Обзор, опубликованный в *Journal of Clinical Medicine*, предложил рассматривать КРМС как единое патологическое состояние и потенциальную мишень для терапии при COVID-19 [194]. В другом исследовании было показано, что пандемия существенно повлияла на контроль уровня глюкозы, артериального давления и функции почек у пациентов с СД 2 типа и хроническими кардиоренальными заболеваниями, что подчеркивает сочетание ФР этих патологий и тяжесть течения COVID-19 [233].

Несмотря на накопленные данные, многие выводы остаются противоречивыми и ограниченными методологией отдельных работ. В частности, отсутствуют четкие предикторы развития осложнений и летального исхода у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 на разных стадиях КРМС, что и стало предметом настоящего исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Организация исследования

Проведено наблюдательное нерандомизированное исследование, которое включало в себя два этапа: анализ данных пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, проходивших стационарное лечение на базе КЦ COVID-19, КБ 1 Отрадное, и оценка отдаленных последствий после выписки из стационара.

Проанализированы данные 306 пациентов: 167 (54,6%) пациентов, которые курировались лично соискателем на этапе стационарного лечения в КЦ COVID-19 в период с 2020 по 2021 гг., данные 139 (45,4%) пациентов, соответствующих критериям включения/невключения, из медицинской информационной системы «Медиалог» КБ 1 Отрадное, проходивших стационарное лечение в период с 2020 по 2023 гг., а также отдаленные результаты обследования в АО ГК МЕДСИ 37 (16,5% из 224 выживших) пациентов через 16 [здесь и далее в скобках представлен интерквартильный размах: 10 – 21] месяцев после выписки из стационара.

2.2. Критерии включения в исследование

1. Возраст старше 18 лет;
2. Инфицирование вирусом SARS-CoV-2, подтвержденное исследованием назофарингеального мазка методом полимеразной цепной реакции (ПЦР);
3. Тяжелое или крайне тяжелое течение коронавирусной инфекции COVID-19.

2.3. Критерии неключения в исследование

1. Проведение трансплантации органов в анамнезе;
2. Наличие в анамнезе (в течение 5 лет до исследования) или на момент исследования злокачественного новообразования в стадии прогрессирования.

2.4. Критерии тяжести течения COVID-19

Критерии тяжести течения COVID-19 определялись на основании актуальных версий Временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19 (таблица 1).

Таблица 1 – Критерии тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19 [6]

Критерии тяжелого течения COVID-19	Критерии крайне тяжелого течения COVID-19
Частота дыхательных движений >30/мин $SpO_2 \leq 93\%$ Респираторный индекс ≤ 300 мм рт. ст. Снижение уровня сознания, ажитация Нестабильная гемодинамика (САД менее 90 мм рт.ст. или ДАД менее 60 мм рт. ст., диурез менее 20 мл/час) Изменения в легких при КТ, типичные для вирусного поражения Лактат артериальной крови >2 ммоль/л Количество баллов по шкале qSOFA >2 балла	Стойкая фебрильная лихорадка ОРДС Острая ДН с необходимостью респираторной поддержки (ИВЛ) Септический шок Полиорганная недостаточность Изменения в легких при КТ, типичные для вирусного поражения критической степени (более 75%) или картина ОРДС

Тяжелым течением COVID-19 считали наличие как минимум 2-х критериев, соответствующих тяжелому течению, в совокупности с изменениями в легких по данным КТ, типичных для вирусного поражения. Крайне тяжелым течением COVID-19 считали наличие как минимум 1 критерия, относящегося к данной категории, в совокупности с КТ-поражением легких 75% и выше.

2.5. Определение и стадирование кардиоренальнометаболического синдрома

КРМС - системное заболевание, характеризующееся патофизиологическими взаимодействиями между метаболическими ФР, ХБП и ССС, приводящее к полиорганной дисфункции и высокому уровню неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов.

Использована классификация КРМС American Heart Association 2023 года, в соответствии с которой заболевание разделено на 4 стадии (таблица 2):

Таблица 2 – Распределение пациентов по стадиям КРМС

Стадии КРМС	Описание стадий КРМС	Количество пациентов, n (%)
Стадия 0: метаболические и кардиоренальные ФР отсутствуют	Пациенты с нормальными индексом массы тела и окружностью талии, нормогликемией, нормотензией, показателями липидного профиля в пределах нормы и без признаков ХБП, субклинических или клинически явных ССЗ	37 (12,1%)
Стадия 1: избыточная масса тела или ожирение	Пациенты с избыточной массой тела/ожирением (ИМТ ≥ 25 кг/м ² , окружность талии $\geq 80/94$ см у женщин/мужчин) без наличия других метаболических ФР или ХБП	18 (5,9%)
Стадия 2: метаболические ФР или ХБП	Пациенты с метаболическими ФР (абдоминальное ожирение, дислипидемия, АГ, СД 2 типа) или ХБП с СКФ 90-60 мл/мин/1,73м ²	78 (25,5%)
Стадия 3: субклинические ССЗ	Субклинические ССЗ (субклинический атеросклероз по данным коронароангиографии/КТ-ангиографии или субклиническая ХСН с NT-proBNP ≥ 125 пг/мл, или признаки структурно-функциональных нарушений по эхокардиографическим параметрам: дилатация предсердий, диастолическая дисфункция левого желудочка, гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ))	26 (8,5%)
Стадия 4: клинически явные ССЗ	Клинически явные ИБС, ХСН, перенесенное ОНМК, ХОЗАНК, ФП у лиц с избыточной массой тела или ожирением:	
	Стадия 4а: СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73м ²	84 (27,5%)

Продолжение таблицы 2

	Стадия 4б: ХБП с СКФ менее 60 мл/мин/1,73м ²	63 (20,6%)
--	---	------------

2.6. Общая характеристика исследуемых пациентов

217 (70,9%) пациентов были отнесены к группе тяжелого течения COVID-19, а 89 (29,1%) пациентов – к группе крайне тяжелого течения COVID-19. При анализе клинических данных пациентов в зависимости от тяжести течения COVID-19 отмечено, что пациенты были сопоставимы по возрасту ($p=0,267$), полу ($p=0,517$), длительности заболевания ($p=0,515$) и факту вакцинации в анамнезе ($p=0,823$, таблица 3).

Таблица 3 – Общая характеристика пациентов в зависимости от тяжести течения COVID-19

	Тяжелое течение n=217 (70,9%)	Крайне тяжелое течение n=89 (29,1%)	p-value
Возраст, лет	61 [50 – 72]	64 [55 – 73]	0,267
Пол пациента (м/ж)	118 (54,4%)/99 (45,6%)	52 (58,4%)/37 (41,6%)	0,517
Длительность заболевания, суток	9,0 [6,0 – 11,0]	9,0 [6,0 – 12,0]	0,515
Индекс коморбидности Charlson, балл	2,0 [1,0 – 4,0]	3,0 [1,0 – 6,0]	0,039
SpO2 при поступлении, %	92,0 [88,7 – 95,0]	88,0 [80,0 – 92,0]	<0,001
NEWS2 при поступлении, балл	5,0 [4,0 – 6,0]	7,0 [6,0 – 8,0]	<0,001
qSOFA при поступлении, балл	1,0 [0,0 – 1,0]	1,0 [1,0 – 1,0]	<0,001
Наличие вакцинации в анамнезе, %	19 (9,7%)	8 (10,7%)	0,823

Продолжение таблицы 3

КТ при поступлении, %	51,5 [32,6 – 65,0]	65,0 [55,7 – 75,0]	<0,001
Летальный исход от всех причин, %	16 (7,4%)	66 (74,2%)	<0,001
Примечания. Результаты представлены как медиана и интерквартильный размах (Me [Q ₁ -Q ₃]) для количественных переменных; как абсолютное значение и процентное соотношение (n (%)) для категориальных переменных			

Пациенты с крайне тяжелым течением COVID-19 характеризовались более отягощенным преморбидным фоном при сравнении суммы баллов индекса коморбидности Charlson (CCI): 2 [1,0 – 4,0] балла при тяжелом течении против 3 [1,0 – 6,0] баллов при крайне тяжелом течении ($p=0,039$); при поступлении у данной группы были более низкие значения SpO₂: 92 [88,75 – 95,0]% при тяжелом течении против 88 [80,0 – 92,0]% при крайне тяжелом течении ($p<0,001$); более высокая сумма баллов по шкале NEWS2: 5 [4,0 – 6,0] баллов и 7 [6,0 – 8,0] баллов при тяжелом и крайне тяжелом течении соответственно. Степень по КТ при поступлении так же отличалась: 51,5 [32,6 – 65,0]% при тяжелом течении против 65 [55,7 – 75,0]% при крайне тяжелом течении ($p<0,001$).

При анализе распределения пациентов в соответствии с тяжестью течения по стадиям КРМС отмечено, что во всех группах кроме 4б стадии КРМС преобладали пациенты с тяжелым течением COVID-19, тогда как в группе 4б стадии КРМС было больше пациентов с крайне тяжелым течением COVID-19 (рисунок 1).

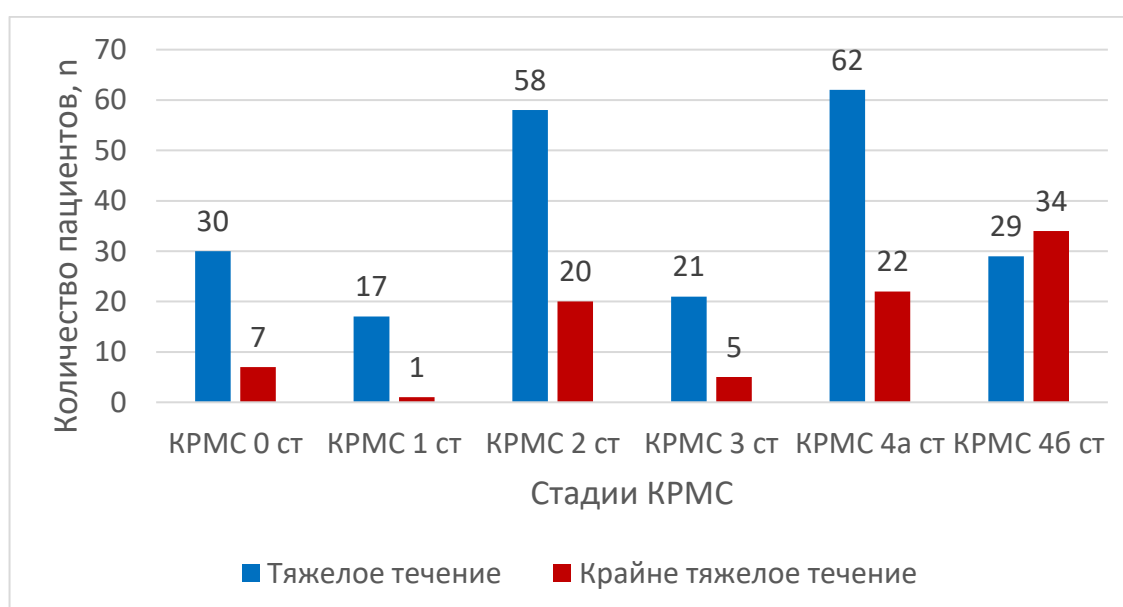


Рисунок 1 – Распределение пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 по стадиям КРМС

Кардиоренальные и метаболические ФР встречались у большинства (87,9%) пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, однако большинство ФР чаще фиксировались в случае крайне тяжелого течения COVID-19 (рисунок 2).

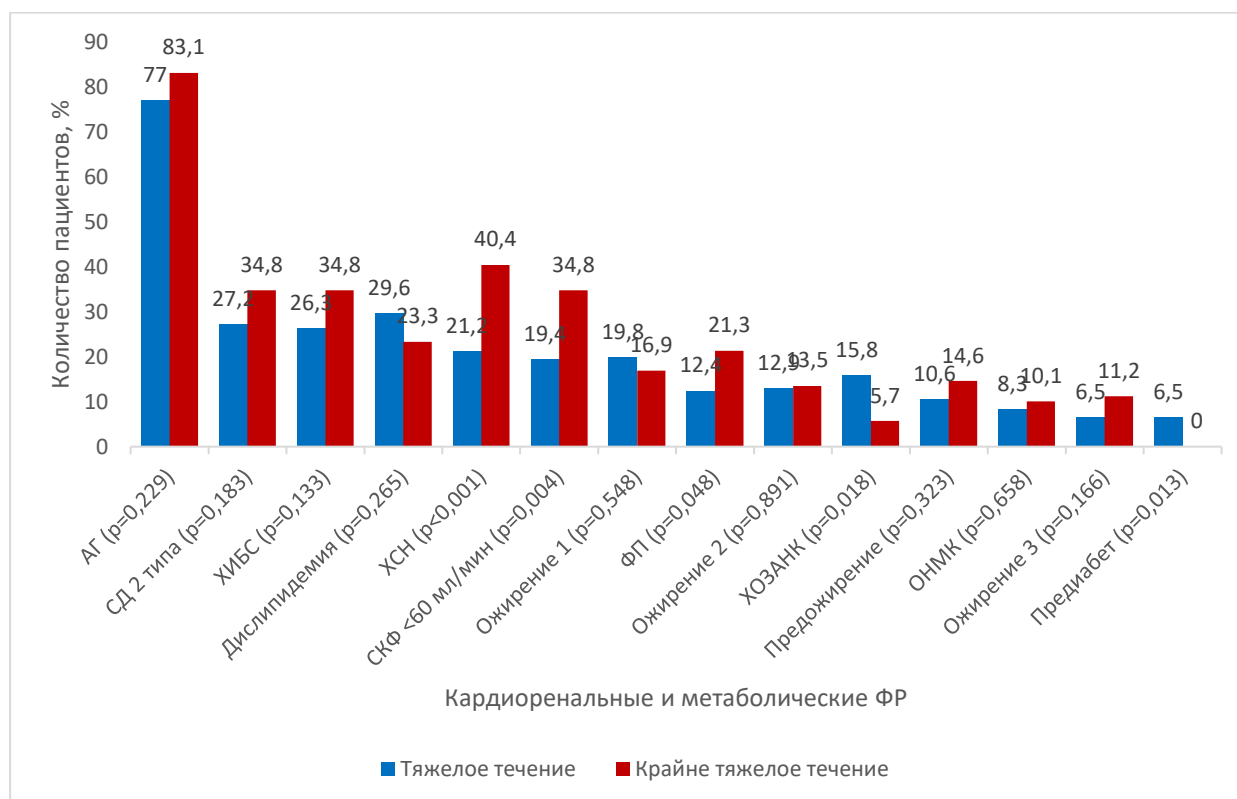


Рисунок 2 – Распространенность кардиоренальных и метаболических ФР у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19

Наиболее часто встречающимися кардиоренальными и метаболическими ФР были: АГ у 78,7%, ИБС - у 28,7%, ФП - у 15%, ХСН - у 26,8%, при этом статистически достоверная разница между группами отмечался для ХСН, СКФ < 60 мл/мин, ФП, ХОЗАНК и предиабета.

Наибольшее количество пациентов относились к 4а стадии КРМС – 84 (27,4%) пациента. Группы статистически значимо различались по возрасту и полу, так по мере увеличения стадии КРМС увеличивалась и медиана возраста, а также изменялось соотношение по полу: в группе с отсутствием кардиоренальных и метаболических ФР или с их минимальным количеством преобладали мужчины, тогда как на 4а-4б стадиях КРМС пациенты женского пола преобладали (таблица 4). По мере возрастания стадии КРМС достоверно увеличивалось значение ССІ.

Таблица 4 – Общая характеристика пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 в зависимости от стадии КРМС

Признаки/параметры	Стадии кардиоренальнометаболического синдрома						p-value (общий)
	Стадия 0 (n=37)	Стадия 1 (n=18)	Стадия 2 (n=78)	Стадия 3 (n=26)	Стадия 4а (n=84)	Стадия 4б (n=63)	
Пол пациента (м/ж), n (%)	28 (75,7%) / 9 (24,3%)	13 (72,2%) / 5 (27,8%)	43 (55,1%) / 35 (44,9%)	15 (57,7%) / 11 (42,3%)	40 (47,6%) / 44 (52,4%)	31 (49,2%) / 32 (50,8%)	0,045
Длительность заболевания, суток	8 [6,0 - 10,2]	8 [5,2 - 10,0]	9 [7,0 - 12,0]	9 [7,0 - 13,0]	9 [6,0 - 12,0]	9 [5,0 - 12,0]	0,579
Наличие вакцинации в анамнезе, %	3 (8,1%)	0 (0%)	9 (11,5%)	1 (3,8%)	9 (10,7%)	5 (7,9%)	0,638
Баллы по шкале NEWS2 при поступлении, балл	4 [3,7 - 6,0]	3 [1,0 - 5,7]	5 [4,0 - 7,0]	6 [4,0 - 8,0]	6 [4,0 - 7,0]	6 [4,2 - 8,0]	< 0,001
Баллы по шкале qSOFA при поступлении, балл	0 [0,0 - 1,0]	0 [0,0 - 0,0]	0,5 [0,0 - 1,0]	1 [0,0 - 1,0]	1 [0,0 - 1,0]	1 [0,5 - 1,0]	0,004
ИМТ, кг/м ²	22,5 [21,8 - 24,0]	30,1 [27,0 - 32,8]	32,5 [27,1 - 36,4]	30,9 [26,0 - 34,4]	29,1 [26,0 - 34,8]	31,0 [26,4 - 36,0]	0,005
Возраст на момент госпитализации, лет	45 [37,0 - 54,0]	48,5 [34,7 - 52,2]	54 [47,0 - 63,7]	57,5 [54,2 - 69,2]	66,5 [61,0 - 76,0]	77 [67,5 - 82,5]	< 0,001
КТ 1-й день, %	55 [32,8 - 65,0]	32,5 [21,3 - 71,5]	60 [50,0 - 74,2]	48,7 [20,6 - 67,6]	58,4 [50,0 - 70,0]	56,1 [46,4 - 70,0]	0,148
CCI, балл	1 [0,0 - 1,0]	1 [0,0 - 1,0]	2 [1,0 - 3,0]	3 [1,0 - 4,0]	4 [3,0 - 6,0]	6 [2,5 - 8,0]	< 0,001
САД, мм рт.ст.	121 [110,0 - 130,0]	130 [118,5 - 135,7]	127,5 [119,2 - 135,0]	128 [120,0 - 136,0]	128 [117,5 - 137,5]	126 [113,0 - 134,0]	0,141
Температура, С	36,8 [36,7 - 37,5]	37,4 [36,8 - 37,8]	36,7 [36,6 - 36,9]	36,7 [36,6 - 37,3]	36,8 [36,6 - 37,0]	36,8 [36,7 - 37,1]	0,005

Продолжение таблицы 4

SpO ₂ , %	92 [89,0 - 95,0]	94,5 [90,0 - 96,7]	90 [86,0 - 93,0]	89 [83,5 - 93,5]	90 [85,7 - 94,0]	92 [88,0 - 95,0]	0,059
Примечания. Результаты представлены как медиана и интерквартильный размах (Me [Q ₁ -Q ₃]) для количественных переменных; как абсолютное значение и процентное соотношение (n (%)) для категориальных переменных							

Группы были сопоставимы по длительности заболевания, охваченности вакцинацией, а также таким показателям тяжести состояния при поступлении как SpO₂, уровень САД и степени инфильтративных изменений в легких по данным КТ. При этом отмечались достоверные различия в сумме баллов по шкалам NEWS2 и qSOFA, значению ИМТ и температуры при поступлении в стационар.

2.7. Дизайн исследования

Дизайн исследования утвержден локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), протокол № 01-21 от 22.01.2024 года. Организация исследования соответствовала поставленным цели и задачам, для решения которых было выделено два этапа. Дизайн исследования представлен на рисунке 3. Общая когорта пациентов была разделена на 3 основные группы: пациенты с тяжелым и крайне тяжелым течением коронавирусной инфекции COVID-19 и 0 стадией КРМС (Группа 1), пациенты с тяжелым и крайне тяжелым течением коронавирусной инфекции COVID-19 и 1-3 стадиями КРМС (Группа 2), пациенты с тяжелым и крайне тяжелым течением коронавирусной инфекции COVID-19 и 4а-4б стадиями КРМС (Группа 3).

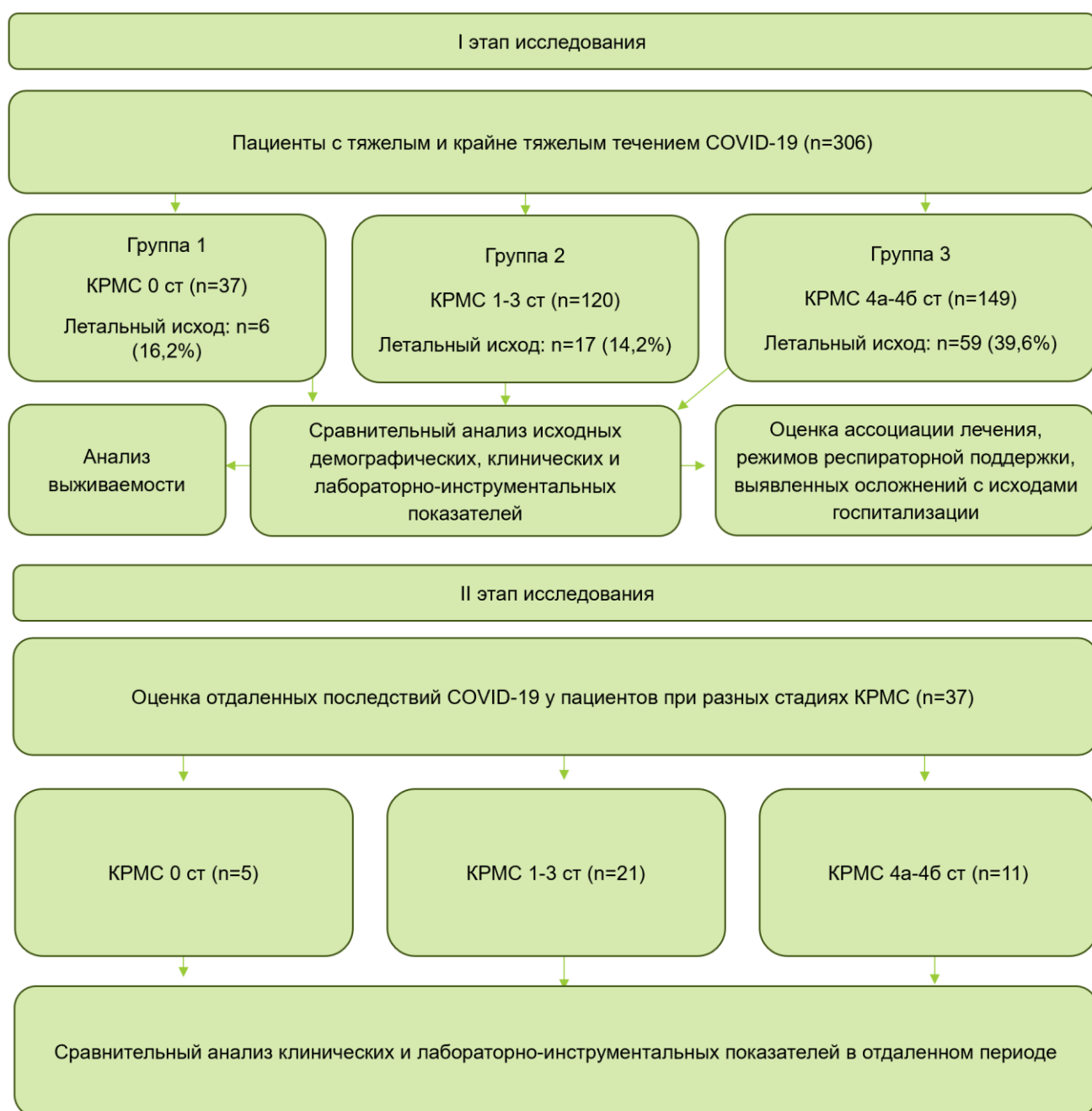


Рисунок 3 – Дизайн исследования

Также в соответствии с дизайном исследования, пациенты были разделены на две подгруппы, соответствующие конечным точкам исследования: исходам стационарного лечения: в подгруппу выздоровевших пациентов были включены 224 (73,2%) пациента, в подгруппу летального исхода были включены 82 (26,8%) пациента.

2.7.1. I этап исследования

На I этапе был проведен ретроспективный анализ данных пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, определены предикторы неблагоприятного течения COVID-19 в когорте пациентов с наличием и отсутствием кардиоренальных и метаболических ФР.

Согласно критериям включения, в исследование были включены 306 пациентов в возрасте от 25 до 97 лет, медиана возраста на момент госпитализации – 61 [50 – 72] год, мужчины – 55,6%. Возраст пациентов оценивался согласно возрастной периодизации, утвержденной ВОЗ:

- 25 – 44 лет - молодой возраст
- 45 – 59 лет - средний возраст
- 60 – 74 лет - пожилой возраст
- 75 – 89 лет - старческий возраст
- 90 и более лет - возраст долгожителей

Сбор клинико-anamнестических, инструментальных и лабораторных данных осуществляли проспективно в процессе курации пациентов, госпитализированных с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 и путем анализа ЭМК.

На данном этапе проводился сравнительный анализ демографических, исходных клинических, лабораторных и инструментальных характеристик, оценивалась распространенность кардиоренальных и метаболических ФР, динамика клинических, лабораторных и инструментальных показателей тяжести течения COVID-19 (контроль динамики изменений по КТ и лабораторной динамики оценивался на 5 [3 – 8] сутки стационарного лечения и при выписке из стационара), параметры респираторной поддержки, проводимая терапия и профиль развивающихся осложнений, в том числе кардиоренальных и метаболических, определялись предикторы летального исхода у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 в зависимости от стадии КРМС.

В ходе исследования были проанализированы:

1. клинико-демографические характеристики: пол, возраст, ИМТ, исходные баллы по шкалам NEWS2 и qSOFA, САД, температура, SpO₂, длительность заболевания COVID-19 (время от дебюта заболевания до момента госпитализации), наличие вакцинации против COVID-19 в анамнезе, сумма баллов по ССИ;
2. биомаркеры «цитокинового шторма»: СРБ, ИЛ-6, ферритин, прокальцитонин, аланинаминотрансфераза (АЛТ), АСТ, эритроциты, лейкоциты, лимфоциты, тромбоциты, D-димер;

3. лабораторные показатели, характеризующие КРМС: общий белок, альбумин, общий холестерин, мочевая кислота, мочеви́на, креатинин, СКФ (по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), глюкоза;
4. степень инфильтративных изменений в легких при поступлении по данным КТ (%);
5. параметры функциональных диагностических методик исследования: QT, QTc, конечно-диастолический объем (КДО), ФВ ЛЖ, наличие ГЛЖ, жидкости в полости перикарда, значение СДЛА;
6. коморбидные заболевания, входящие в состав КРМС:
 - 6.1. АГ: степень повышения артериального давления $\geq 140/90$ мм рт. ст., выявленная на этапе стационарного лечения или установленная анамнестически по данным предоставленной медицинской документации;
 - 6.2. ИБС: доказанное атеросклеротическое поражение коронарного русла или перенесенное в анамнезе острое ишемическое событие;
 - 6.3. ХСН: по данным медицинской документации (в случае, когда ХСН в стадии компенсации на момент госпитализации) или зафиксированная впервые в ходе стационарного лечения ХСН в стадии декомпенсации;
 - 6.4. ОНМК: указание в анамнезе на перенесенное ОНМК;
 - 6.5. ФП: по данным медицинской документации или зафиксированная впервые в ходе госпитализации;
 - 6.6. ХОЗАНК: по данным медицинской документации или выявленное впервые в ходе госпитализации;
 - 6.7. дислипидемия: по данным медицинской документации или зафиксированная впервые в ходе госпитализации;
 - 6.8. предиабет: устанавливался анамнестически (нарушение углеводного обмена, при котором не достигались критерии СД, но были превышены нормальные значения глюкозы крови);
 - 6.9. СД: устанавливался при наличии в анамнезе указаний на нарушение углеводного обмена, соответствующее клиническому диагнозу СД. Глюкоза плазмы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л при двух измерениях подряд и/или HbA1c $\geq 6,5\%$ и/или глюкоза плазмы после нагрузки $\geq 11,1$ ммоль/л и/или глюкоза плазмы при случайном определении $\geq 11,1$ ммоль/л;
 - 6.10. ХБП устанавливалась при выявлении снижения СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², сохраняющегося в течение трех и более месяцев до текущей госпитализации;
 - 6.11. ожирение: устанавливалось при наличии ИМТ ≥ 30 кг/м², диагноз предожирения устанавливался при наличии ИМТ от 25,0 до 29,9 кг/м².
7. параметры искусственной вентиляции легких: НИВЛ и ИВЛ;

8. прием лекарственной терапии, направленной на компенсацию КРМС (прием липидснижающей, гипотензивной, антиаритмической терапии);
9. патогенетическая терапия:
 - 9.1. использование ГИБТ: барицитиниба, тоцилизумаба, олокизумаба, левилимаба, сарилумаба;
 - 9.2. использование пульс-терапии ГКС: парентеральным метилпреднизолоном в высокой дозе (500-1000 мг/сутки) или дексаметазоном (50 мг/сутки) в течение трёх суток. Назначение пульс-терапии ГКС осуществлялось при наличии резистентного течения COVID-19, в случае, когда стандартная противовоспалительная терапия дексаметазоном в дозе 6-8 мг и/или введение ГИБТ оказывались неэффективными;
 - 9.3. подозрение на бактериальную инфекцию и сепсис расценивалось как противопоказание для назначения ГИБТ и пульс-терапии ГКС.
10. антибактериальная терапия (АБТ) с применением антибактериальных препаратов (АБП) групп: пенициллинов, цефалоспоринов, макролидов, фторхинолонов, карбапенемов, сульфаниламидов, производных нитрофуранов, глицилциклинов, оксазалидинонов, полимиксинов, монобактамов, гликопептидов (ванкомицина);
11. развитие осложнений в ходе госпитализации:
 - 11.1. ОРДС: устанавливался при наличии клинической картины диффузного альвеолярного повреждения в сочетании с данными КТ легких (двусторонняя пневмония в сочетании с острой дыхательной недостаточностью);
 - 11.2. ОПП: устанавливалось при наличии снижения темпов диуреза $<0,5$ мл/кг/час в течение >6 часов или повышения креатинина крови $>50\%$ от исходного за 7 дней или повышения креатинина крови на >26 мкмоль/л за 48 часов (осложнение относилось к категории кардиоренальных);
 - 11.3. острая печеночная недостаточность: устанавливалась при наличии внезапного ухудшения биохимических показателей функции печени без предшествующего ее хронического заболевания;
 - 11.4. ТГВ нижних конечностей: устанавливался по данным ультразвуковой доплерографии вен нижних конечностей;
 - 11.5. острые ишемические события: ОИМ и ОНМК. ОИМ диагностировался, если уровень сердечных биомаркеров в сыворотке крови (например, высокочувствительного сердечного тропонина I) превышал верхний предел нормы в 99-м перцентиле или, если при ЭКГ и ЭхоКГ были выявлены новые отклонения. ОНМК диагностировалось клинически, подтверждалось методами лучевой диагностики (осложнения относились к категории кардиоренальных);

- 11.6. транзиторная (стрессовая) гипергликемия: устанавливалась в случае отсутствия документально подтвержденных указаний в анамнезе на нарушения углеводного обмена, соответствовавших диагнозам предиабет (нарушенная толерантность к глюкозе и/или нарушенная гликемия натощак) или СД 1 и 2 типов при нормальных значениях гликемии при поступлении в стационар и/или при нормализации значений гликемии на момент выписки из стационара (осложнение относилось к категории метаболических);
- 11.7. ЖКК: предварительный диагноз устанавливался клинически, подтверждался эндоскопическим методом диагностики;
- 11.8. эмфизема мягких тканей, пневмоторакс, пневмомедиастинум: предварительный диагноз устанавливался клинически, подтверждался рентгенологическими методами диагностики;
- 11.9. внеплевральные очаги локальной бактериальной инфекции: наличие очага воспаления бактериальной природы внеплевральной локализации с признаками синдрома системной воспалительной реакции или без таковых, но без органной дисфункции. Предварительный диагноз устанавливался клинически, подтверждался по данным дополнительной лабораторно-инструментальной диагностики;
- 11.10. сепсис;
- 11.11. кандидоз различных локализаций: идентифицировался с помощью лабораторных методов исследования;
- 11.12. плевральный выпот: предварительный диагноз устанавливался клинически и по результатам объективного осмотра, подтверждался методами ультразвуковой и/или рентгенологической диагностики;
- 11.13. гематологические изменения: анемия – снижение уровня гемоглобина <130 г/л у мужчин и <120 г/л у женщин; тромбоцитопения – снижение уровня тромбоцитов $<150 \times 10^9$ /л.

2.7.2. II этап исследования

Во II этап исследования были включены 37 пациентов из 224 выживших пациентов (16,5%), которые обратились в АО ГК МЕДСИ через 16 [10,0 – 21,0] месяцев после выписки из стационара.

На данном этапе у части пациентов, включенных в ходе первого этапа исследования, проводилось комплексное обследование, которое включало оценку наличия и длительности сохранения клинической симптоматики, манифестации или прогрессирования кардиоренальных

и/или метаболических ФР, лабораторное (общий и биохимический анализ крови, коагулограмму), инструментальное (КТ, ЭхоКГ, ХМ-ЭКГ) обследование.

Ограничения исследования: к ограничениям данного исследования относятся объем выборки, ретроспективный анализ данных (по техническим причинам в ряде случаев не все сведения были доступны для включения в базу данных), ограничения в возможности получения дополнительных сведений путем осуществления телефонного контакта в связи с настороженностью пациентов по отношению к входящим вызовам и ограничениями, связанными с законом о защите персональных данных. В случае отсутствия в ЭМК данных о наличии какого-либо из дополнительных ФР, эти пациенты частично исключались из статистического анализа при расчете ассоциации данного ФР с искомыми параметрами).

2.8. Статистический анализ данных

Для формирования баз данных исследования, последующего их анализа и систематизации использовалась программа Microsoft Excel.

Статистический анализ проводили при помощи пакетов программы StatTech v. 4.9.5 (ООО «Статтех», Россия).

Количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q_1 - Q_3$).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. 95% доверительные интервалы для процентных долей рассчитывались по методу Клоппера-Пирсона.

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Бонферрони.

Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Апостериорные сравнения выполнялись с помощью критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Бонферрони.

В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей рассчитывалось отношение шансов с 95% доверительным интервалом (ОШ; 95% ДИ). В случае нулевых значений числа наблюдений в ячейках таблицы сопряженности расчет отношения шансов выполнялся с поправкой Холдейн-Энскомб.

Направление и сила корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального).

Оценка функции выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана-Мейера.

Анализ выживаемости пациентов проводился по методу регрессии Кокса, подразумевающему прогнозирование мгновенного риска наступления события для рассматриваемого объекта в определенный момент времени (угрозы, hazard) и оценку влияния заранее определенных независимых переменных (предикторов) на этот риск.

Для оценки дискриминационной способности количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

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

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Характеристика пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19

3.1.1. Оценка клинико-демографических и лабораторно-инструментальных показателей у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19

Среди пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19: 41 пациент (13,4%) относился к категории молодых пациентов, 95 пациентов (31%) были среднего возраста, 104 пациента - (34%) пожилого возраста, 58 пациентов - (19%) старческого возраста и 8 (2,6%) пациентов были долгожителями.

Сравнительный анализ осуществляли в основных группах исследования: проводили сравнение переменных у пациентов группы «0 стадия КРМС» с группой «1-3 стадии КРМС» (p^{1-2} в Таблице 1), пациентов группы «0 стадия КРМС» с группой «4а-4б стадии КРМС» (p^{1-3} в Таблице 1), пациентов группы «1-3 стадии КРМС» с группой «4а-4б стадии КРМС» (p^{2-3} в Таблице 1). Характеристика исходных параметров пациентов выделенных групп представлена в таблице 5.

Таблица 5 – Сравнительный анализ пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 и разными стадиями КРМС

Параметры/ признаки	Все, n=306	Группа 1 (0 стадия КРМС), n=37	Группа 2 (1-3 стадии КРМС), n=120	Группа 3 (4а-4б стадии КРМС), n=149	p-value (для каждой из групп)	p-value (общий)
Клинико-демографические характеристики						
Возраст, лет	61 [50,0 – 72,0]	45,0 [37,0 – 54,0]	54 [47,0 – 62,0]	71 [63,0 – 81,0]	$p^{1-2} < 0,001$ $p^{1-3} < 0,001$ $p^{2-3} < 0,001$	$< 0,001$
Пол (м/ж)	170 (55,6%) / 136 (44,4%)	28 (75,7%) / 9 (24,3%)	70 (58,3%) / 50 (41,7%)	72 (48,3%) / 77 (51,7%)	$p^{1-2} = 0,110$ $p^{1-3} = 0,006$ $p^{2-3} = 0,102$	0,017
ИМТ, кг/м ²	30,4 [26,0 – 35,1]	22,5 [21,8 – 24,0]	31 [27,0 – 35,6]	30,4 [26,0 – 35,6]	$p^{1-2} < 0,001$ $p^{1-3} < 0,001$ $p^{2-3} = 0,592$	$< 0,001$

Продолжение таблицы 5

Длительность заболевания, суток	9 [6,0 – 12,0]	8 [6,0 – 11,5]	9 [6,0 – 11,5]	9 [6,0 – 12,0]	$p^{1-2} = 0,656$ $p^{1-3} = 0,810$ $p^{2-3} = 0,786$	0,904
Наличие вакцинации против COVID-19 в анамнезе	27 (8,8%)	3 (8,1%)	10 (8,3%)	14 (9,4%)	$p^{1-2} = 1,000$ $p^{1-3} = 1,000$ $p^{2-3} = 0,803$	0,897
CCI, балл	3 [1,0 – 5,0]	1 [0 – 1,0]	1 [1,0 – 3,0]	4 [3,0 – 7,0]	$p^{1-2} = 0,001$ $p^{1-3} = 0,001$ $p^{2-3} = 0,001$	< 0,001
Характеристика тяжести состояния при поступлении						
NEWS2, балл	6 [4,0 – 7,0]	4 [3,5 – 6,0]	5 [3,5 – 7,0]	6 [4,0 – 8,0]	$p^{1-2} = 0,410$ $p^{1-3} = 0,002$ $p^{2-3} = 0,001$	< 0,001
qSOFA, балл	1 [0 – 1,0]	1 [0 – 1,0]	0 [0 – 1,0]	1 [0 – 1,0]	$p^{1-2} = 0,457$ $p^{1-3} = 0,408$ $p^{2-3} = 0,004$	0,017
САД при поступлении, мм рт.ст.	127 [116 – 135]	121 [110 – 130]	128 [119 – 135]	127 [116 – 135]	$p^{1-2} = 0,010$ $p^{1-3} = 0,014$ $p^{2-3} = 0,923$	0,028
Температура тела при поступлении, С	36,8 [36,7 – 37,1]	36,8 [36,7 – 37,5]	36,8 [36,6 – 37,1]	36,8 [36,7 – 37,0]	$p^{1-2} = 0,105$ $p^{1-3} = 0,088$ $p^{2-3} = 0,948$	0,210
SpO ₂ , %	91 [86,5 – 94,5]	92 [89,0 – 95,0]	90 [86,0 – 94,2]	91 [87,5 – 94,0]	$p^{1-2} = 0,249$ $p^{1-3} = 0,275$ $p^{2-3} = 0,755$	0,472
КТ при поступлении, %	56,3 [44,0 – 70,0]	55 [32,80 – 65,0]	58 [35,0 – 72,0]	58,4 [50,0 – 70,0]	$p^{1-2} = 0,711$ $p^{1-3} = 0,393$ $p^{2-3} = 0,694$	0,726

Продолжение таблицы 5

Длительность пребывания, суток (n=224 – выжившие пациенты)						
В стационаре, суток	15 [11,0 – 22,0]	11,0 [10,0 – 15,0]	15 [13,0 – 22,5]	16 [10,0 – 22,75]	$p^{1-2} = 0,002$ $p^{1-3} = 0,014$ $p^{2-3} = 0,758$	0,003
Длительность госпитализации более 28 суток	123 (54,9%)	8 (3,6%)	99 (44,2%)	16 (7,1%)	$p^{1-2} < 0,001$ $p^{1-3} = 0,433$ $p^{2-3} < 0,001$	< 0,001
В ОРИТ, суток	0 [0 – 0,5]	0 [0 – 0]	0 [0 – 0]	0 [0 – 3,0]	$p^{1-2} = 0,041$ $p^{1-3} = 0,005$ $p^{2-3} = 0,189$	0,012
Примечания. Результаты представлены как медиана и интерквартильный размах (Me [Q ₁ -Q ₃]) для количественных переменных; как абсолютное значение и процентное соотношение (n (%)) для категориальных переменных						

Наибольшее количество пациентов было в группе 4а-4б стадий КРМС. Пациенты с 0 стадией КРМС были достоверно моложе, а пациенты с 4а-4б стадиями КРМС достоверно старше других включенных в исследование больных ($p < 0,001$). Пациенты мужского пола преобладали в группах с 0 и 1-3 стадиями КРМС, тогда как в группе 4а-4б стадий КРМС было больше женщин. Ожирение отмечалось в группах с 1-3 и 4а-4б стадиями КРМС, эти пациенты были сопоставимы по значению ИМТ ($p=0,592$).

Достоверных различий по длительности заболевания COVID-19 и наличию предшествующей вакцинации при сравнении групп не выявлено.

Сумма баллов по ССИ была достоверно выше в группе пациентов с 4а-4б стадиями КРМС ($p < 0,001$). Также при поступлении пациенты этой группы демонстрировали более высокие баллы по шкалам NEWS2 и qSOFA.

САД при поступлении было достоверно выше в группе 1–3 стадий КРМС по сравнению с 0 стадией КРМС и оставалось сопоставимым с группой 4а-4б стадий КРМС ($p = 0,923$). Показатели SpO₂ и температуры тела на момент госпитализации не различались между группами, равно как и степень поражения лёгких по КТ. При поступлении медиана поражения легких, по данным КТ, у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 составила 56,3 [44,0 – 70,0]%. Степень КТ-поражения легких >50% в ходе госпитализации была выявлена у 262

(85,6%) пациентов. Поражение легких 50-74% было выявлено у 52%, поражение легких 75-99% у 32,7%, а поражение легких 100% у 0,6% пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19.

Получены достоверные различия между группами исходов при сравнении показателей КТ при поступлении. Так в группе выздоровевших и умерших пациентов степень поражения легких при поступлении соответствовала 55,0 [38,4 – 65,2]% и 61,5 [50,00 – 75,00]% соответственно ($p=0,007$). При определении порогового значения степени по КТ для вероятности наступления летального исхода с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рисунок 4):

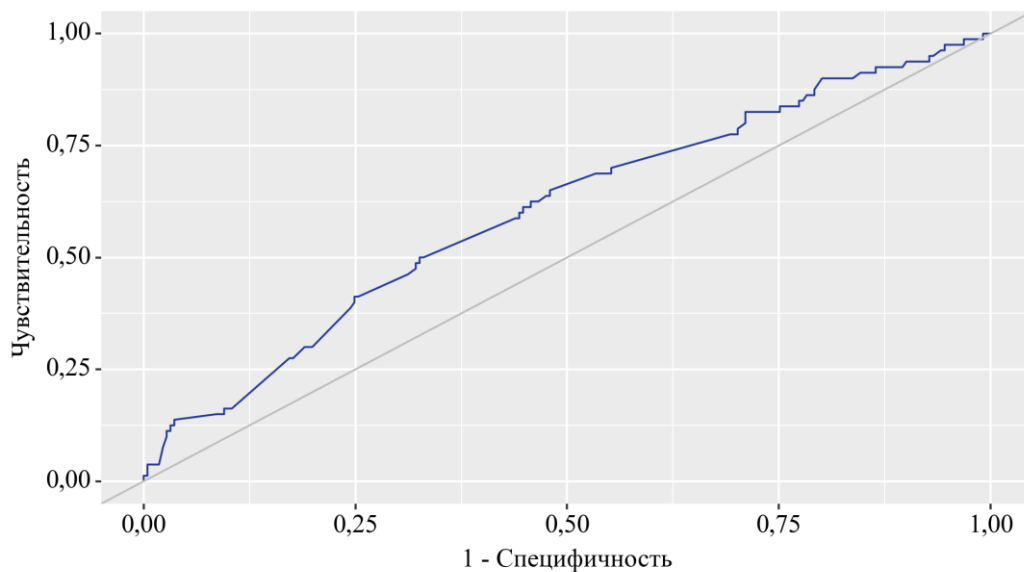


Рисунок 4 – ROC-кривая, характеризующая прогнозирование исходов госпитализации в зависимости от степени инфильтративных изменений по данным КТ легких при поступлении

Пороговое значение КТ при поступлении в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 63%. Летальный исход прогнозировался при значении КТ при поступлении выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 50,0% и 67,4%, соответственно (Площадь под кривой = 0,602; 95% ДИ: 0,528 – 0,677, $p = 0,007$).

Отмечено значимое удлинение сроков стационарного лечения у пациентов 1–3 стадий КРМС. В то же время продолжительность пребывания в ОРИТ возрастала вместе с увеличением стадии КРМС.

При оценке распространенности кардиоренальных и метаболических ФР выявлено, что все пациенты с наличием в анамнезе ИБС, ХСН, ОНМК, ФП и ХОЗАНК входили в группу 4а–4б стадий КРМС (100%), в то время как в группе 1–3 стадий КРМС данных нозологий не наблюдалось ($p < 0,001$), что объясняется критериями распределения по группам в соответствии с классификацией КРМС (рисунок 5).

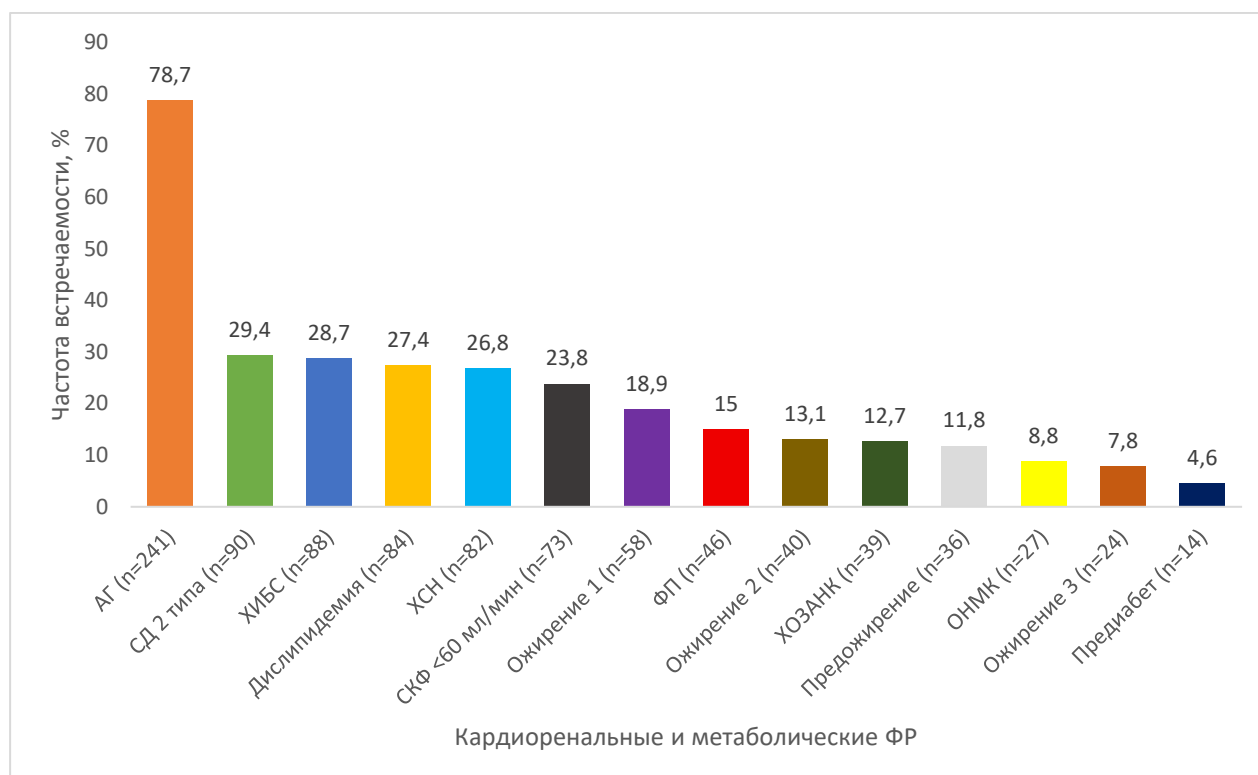


Рисунок 5 – Распространенность кардиоренальных и метаболических ФР у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19

Длительность нахождения пациентов в стационаре и в ОРИТ были ассоциированы с рядом коморбидных состояний, относящимся к кардиоренальным и метаболическим ФР. Различия в общей продолжительности срока стационарного лечения получены для ХОЗАНК - 20 [10,0 – 33,0] суток ($p=0,019$), дислипидемии - 17 [12,0 – 29,0] суток ($p<0,001$), ожирения 1 степени - 17 [13,0 – 23,0] суток ($p=0,037$). АГ, ХСН, ИБС, ФП, перенесенное ОНМК в анамнезе, предиабет и СД 2 типа, снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м² не были ассоциированы с большей продолжительностью стационарного лечения.

В ОРИТ более длительно проходили лечение пациенты с АГ 0,5 [0 – 8,0] суток ($p<0,001$), при этом большей длительностью характеризовались пациенты с АГ 2 степени: 3 [0 – 9,0] суток ($p<0,001$) и 3 стадии - 3 [0 – 11,5] суток ($p=0,005$), однако, не было получено статистически значимых различий для общей продолжительности стационарного лечения у пациентов с АГ ($p=0,193$). Также более длительным лечением в условиях ОРИТ характеризовались пациенты с ХСН: 2 [0 – 9,0] суток ($p=0,008$), стенокардией 7,5 [0 – 12,7] суток ($p=0,044$), ФП в анамнезе 4 [0 – 10,0] суток ($p<0,001$), ХОЗАНК 7 [0 – 15,0] суток ($p=0,002$), дислипидемией 2 [0 – 14,5] суток ($p=0,003$). Постинфарктный кардиосклероз (ПИКС), предожирение и ожирение любой степени, предиабет и СД 2 типа не были ассоциированы с большей продолжительностью нахождения в ОРИТ. Снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м² было ассоциировано с более длительным периодом

лечения в условиях ОРИТ 1 [0 – 8,0] суток ($p=0,037$) без статистически значимых различий для каждой последовательной стадии ХБП.

При анализе терапии на амбулаторном этапе при сравнении двух групп (1-3 и 4а-4б стадий КРМС) выявлено, что пациенты из группы 4а-4б стадий КРМС достоверно чаще принимали статины ($p<0,001$), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента ($p=0,037$) и б-блокаторы ($p=0,010$). Прием блокаторов рецепторов ангиотензина II на догоспитальном этапе не показал статистически значимую разницу между группами ($p=0,132$).

3.1.2. Оценка лекарственной терапии у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19

При анализе режимов патогенетической терапии (ГИБТ, пульс-терапия ГКС) на стационарном этапе лечения статистически значимые различия между группами исходов получены для пульс-терапии ГКС, которая проводилась пациентам, госпитализированным в КБ 1 Отрадное (в 49 случаях (35,2%) из 139 проанализированных пациентов: у 2 (5,4%) пациентов из группы 0 стадии КРМС, у 28 (23,3%) пациентов из группы 1-3 стадий КРМС и у 19 (12,7%) пациентов из группы 4а-4б стадий КРМС). Факт назначения любого препарата из группы ГИБТ (ГИБТ проводилась как в КЦ COVID-19, так и в КБ 1 Отрадное) не показал достоверных различий ($p=0,278$), как и повторное их введение в случае недостаточной эффективности первой дозы ($p=0,712$), при этом отмечено, что олокизумаб назначался чаще в группе КРМС 1-3 стадий ($p=0,005$): 37 пациентам (58,7%) против 3 пациентов (4,8%) в группе КРМС 0 и 23 пациентов (36,5%) в группе КРМС 4а-4б стадий.

При разделении пациентов КБ 1 Отрадное по группам на основании применения различных режимов патогенетической терапии, получены достоверные различия в исходах госпитализации для пациентов, которым проводилась только ГИБТ, пациентов, которым проводилась ГИБТ в сочетании с пульс-терапией ГКС и пациентов без проведения как ГИБТ, так и пульс-терапии ГКС (таблица 6).

Таблица 6 – Анализ режимов патогенетической терапии у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19

Исходы стационарного лечения	Проведение патогенетической терапии			p-value (общий)
	ГИБТ(+) пульс-терапия ГКС (+), n=49 (35,2%)	ГИБТ(+) пульс-терапия ГКС (-), n=38 (27,3%)	ГИБТ(-) пульс-терапия ГКС (-), n=52 (37,5%)	
Пол (м/ж)	35 (58,3%) / 25 (41,7%)	50 (54,3%) / 42 (45,7%)	78 (54,5%) / 65 (45,5%)	0,865
Возраст, лет	61,0 [52,0 – 69,0]	57,5 [48,5 – 70,7]	72,5 [59,2 – 82,2]	<0,001
CCI, балл	3,0 [1,0 – 4,0]	1,5 [1,0 – 5,0]	4,5 [3,0 – 7,2]	<0,001
Длительность заболевания, суток	7,0 [6,0 – 10,0]	8,0 [5,0 – 10,0]	10,0 [5,0 – 15,0]	0,084
Тяжелое течение/крайне тяжелое течение, n (%)	41 (83,7%) / 8 (16,3%)	27 (71,1%) / 11 (28,9%)	33 (63,5%) / 19 (36,5%)	0,072
КТ при поступлении, %	30,0 [20,8 – 48,0]	30,6 [16,9 – 61,3]	56,1 [33,8 – 69,1]	<0,001
NEWS2, балл	5,0 [2,0 – 7,0]	6,0 [3,0 – 7,0]	8,0 [4,7 – 9,0]	0,001
qSOFA, балл	0 [0,0 – 1,0]	1,0 [0,0 – 1,0]	1,0 [0,2 – 1,7]	<0,001
SpO ₂ , %	92,0 [89,0 – 95,0]	91,0 [88,0 – 96,0]	88,0 [84,7 – 95,0]	0,068

Продолжение таблицы 6

СРБ при поступлении (мг/л)	49,8 [16,7 – 94,3]	56,9 [24,5 – 100,2]	108,3 [41,6 – 172,7]	0,009
СРБ в динамике (мг/л)	6,0 [2,8 – 10,9]	20,0 [5,3 – 70,2]	74,2 [26,6 – 114,9]	<0,001
Ферритин при поступлении (мкг/л)	506,6 [209,5 – 666,9]	560,5 [344,5 – 723,5]	558,0 [337,8 – 700,7]	0,212
Ферритин в динамике (мкг/л)	692,9 [444,0 – 697,0]	683 [666,2 – 757,9]	615 [411,0 – 710,0]	0,015
Лейкоциты при поступлении ($10^9/\text{л}$)	6,9 [4,6 – 8,5]	7,3 [4,9 – 12,3]	8,9 [7,0 – 13,3]	0,011
Лейкоциты в динамике ($10^9/\text{л}$)	7,9 [5,7 – 10,4]	8,3 [6,6 – 11,2]	10,4 [7,0 – 12,0]	0,089
Прокальцитонин при поступлении (нг/мл)	0,13 [0,1 – 0,2]	0,13 [0,1 – 0,3]	0,2 [0,2 – 0,5]	0,001
Прокальцитонин в динамике (нг/мл)	0,1 [0,05 – 0,1]	0,11 [0,1 – 0,3]	0,7 [0,2 – 1,4]	<0,001
Д-димер при поступлении (нг/мл)	591,0 [353,5 – 918,0]	821,0 [415,0 – 1471,0]	1039,0 [572,2 – 2247,7]	0,026

Продолжение таблицы 6

Д-димер в динамике (нг/мл)	1113,5 [794,0 – 2435,7]	1816,0 [829,7 – 3498,5]	1432,0 [842,0 – 2815,0]	0,270
Температура тела при поступлении, С	37,3 [36,8 – 37,8]	37,0 [36,7 – 38,0]	36,8 [36,7 – 37,0]	0,015
Выздоровление, n (%)	43 (87,8%)	25 (65,8%)	30 (57,7%)	0,003
Летальный исход, n (%)	6 (12,2%)	13 (34,2%)	22 (42,3%)	

Пациенты, которым не назначались ГИБТ и пульс-терапия ГКС, были старше пациентов, которым они назначались, также эти пациенты чаще поступали в стационар на более поздних сроках заболевания, при поступлении характеризовались более высокими баллами по шкалам NEWS2 и qSOFA, более высокой суммой баллов при расчете CCI, у них чаще встречались бактериальные и тромбоэмболические осложнения, что препятствовало назначению им дополнительной иммуносупрессивной терапии высокими дозами системных ГКС.

В группе, получавшей комбинацию ГИБТ и пульс-терапии ГКС, выздоровление пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 наблюдалось чаще, чем в группах без назначения ГИБТ и пульс-терапии ГКС (ОШ 5,2; 95% ДИ 1,903 – 14,516; $p < 0,001$) и с изолированным назначением ГИБТ (ОШ 3,3; 95% ДИ 1,258 – 11,037; $p = 0,019$).

Обращают на себя внимание также сроки назначения препаратов: более раннее введение ГИБТ наблюдалось в группе 0 стадии КРМС (1 [1,0 – 2,2] сутки) и в группе 1-3 стадий КРМС (2 [1,0 – 2,0] сутки), тогда как в группе 4а-4б стадий КРМС медиана введения ГИБТ составила 2 [2,0 – 3,0] суток, различия между группами были статистически значимы ($p = 0,006$).

При анализе изменений лабораторных показателей в динамике отмечались достоверные различия при сравнении групп в зависимости от назначения ГИБТ и пульс-терапии ГКС: снижение СРБ, ферритина у пациентов, получавших ГИБТ и пульс-терапию ГКС в отличие от пациентов, которым назначалась только ГИБТ или проводилось лечение без включения ГИБТ и пульс-терапии ГКС. Ввиду описанного в ряде литературных источников риска тромбообразования, проводился лабораторный мониторинг D-димера, однако в динамике не

отмечалось статистически значимой разницы в концентрации данного маркера на всех этапах госпитализации как у умерших, так и у выздоровевших пациентов.

Сроки назначения лечебных доз антикоагулянтов не отличались в исследуемых группах. С первого дня госпитализации всем пациентам проводилась антикоагулянтная терапия НМГ (согласно массе тела), при увеличении концентрации D-димера 500 нг/мл, пациенты переводились на лечебные дозы НМГ.

3.1.3. Оценка кардиоренальных и метаболических факторов риска у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19

При оценке влияния отдельных коморбидных состояний, входящих в состав КРМС, на исходы госпитализации отмечено, что основные факторы, ассоциированные с повышенной смертностью при COVID-19, включали АГ, ХСН, ИБС, ПИКС, ФП, а также снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73м². Самое сильное влияние на вероятность развития летального исхода было связано с наличием у пациентов ХСН, ФП и снижением СКФ <60 мл/мин/1,73 м² (таблица 7). Наличие ХОЗАНК, предожирения, ожирения 1 и 2 степени и предиабета не были связаны с увеличением рисков летального исхода у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19.

Таблица 7 – Исходы стационарного лечения у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 и наличием кардиоренальных и метаболических ФР

Компонент КРМС	Выздоровление, n=224 (73,2%)	Летальный исход, n=82 (26,8%)	p-value	ОШ [95% ДИ]
АГ, n (%)	169 (75,4%)	72 (87,8%)	0,019	2,3 [1,1 – 4,8]
ХСН, n (%)	42 (18,8%)	40 (48,8%)	< 0,001	4,1 [2,4 – 7,1]
ИБС, n (%)	51 (22,8%)	37 (45,1%)	< 0,001	2,8 [1,6 – 4,8]
Стенокардия, n (%)	19 (8,6%)	9 (11,0%)	0,509	1,3 [0,6 – 3,0]
ПИКС, n (%)	29 (13,1%)	25 (30,5%)	< 0,001	2,9 [1,6 – 5,4]
ИКМП, n (%)	6 (2,7%)	4 (4,9%)	0,467	1,8 [0,5 – 6,7]

Продолжение таблицы 7

ОНМК, n (%)	17 (7,6%)	10 (12,2%)	0,254	1,7 [0,7 – 3,9]
ФП, n (%)	24 (10,7%)	22 (26,8%)	< 0,001	3,0 [1,6 – 5,8]
ХОЗАНК, n (%)	31 (14,0%)	8 (10,0%)	0,365	0,7 [0,3 – 1,5]
Дислипидемия, n (%)	61 (27,5%)	23 (28,7%)	0,828	1,1 [0,6 – 1,9]
Предожирение, n (%)	27 (12,1%)	9 (11,0%)	1,000	1,1 [0,4 – 2,0]
Ожирение 1 степени, n (%)	46 (20,5%)	12 (14,6%)	0,243	0,7 [0,3 – 1,3]
Ожирение 2 степени, n (%)	32 (14,3%)	8 (9,8%)	0,298	0,6 [0,3 – 1,5]
Ожирение 3 степени, n (%)	15 (6,7%)	9 (11,0%)	0,233	1,7 [0,7 – 4,1]
Предиабет, n (%)	12 (5,4%)	2 (2,4%)	0,366	0,4 [0,1 – 2,0]
СД 2 типа, n (%)	60 (26,8%)	30 (36,6%)	0,096	1,6 [0,9 – 2,70]
Снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	41 (18,3%)	32 (39,0%)	< 0,001	2,8 [1,6 – 5,0]

3.1.4. Оценка осложнений, развившихся в ходе госпитализации, у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19

Осложненное течение COVID-19 отмечалось у 208 (68%) пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19. Все осложнения встречались чаще в группе крайне тяжелого течения COVID-19. Наиболее часто встречающимися при тяжелом и крайне тяжелом течении COVID-19 осложнениями были: анемия у 91 (29,8%) пациента, плевральный выпот у 77 (25,2%) пациентов, тромбоцитопения у 71 (23,3%) пациента, ОРДС у 68 (22,2%) пациентов, ОПП у 58

(19%) пациентов, сепсис у 57 (18,7%) пациентов. Среди кардиоренальных и метаболических осложнений, достоверно ассоциированных с летальным исходом, были отмечены: ТЭЛА, ОПП, ОИМ, ОНМК, пароксизм ФП, при этом все эти осложнения, кроме ОНМК ($p=0,306$), были статистически значимо связаны с крайне тяжелым течением COVID-19 ($p<0,05$) (таблица 8).

Таблица 8 – Госпитальные осложнения у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19

Осложнение, n (%)	Выздоровление, n=224 (73,2%)	Летальный исход, n=82 (26,8%)	p-value	ОШ [95% ДИ]
ОРДС, n (%)	9 (4%)	59 (72%)	$< 0,001$	61,3 [27,0 – 139,5]
ТГВ нижних конечностей, n (%)	17 (7,6%)	21 (25,6%)	$< 0,001$	4,2 [2,1 – 8,4]
Артериальный тромбоз, n (%)	0 (0%)	2 (2,5%)	0,070	14,1 [0,7 – 297,3]
ЖКК, n (%)	2 (0,9%)	1 (1,2%)	1,000	1,4 [0,1 – 15,5]
ТЭЛА, n (%)	1 (0,4%)	6 (7,4%)	0,002	17,8 [2,1 – 150,6]
ОПП, n (%)	19 (8,5%)	39 (48,1%)	$< 0,001$	10,0 [5,3 – 19,0]
Острая печеночная недостаточность, n (%)	8 (3,6%)	22 (27,2%)	$< 0,001$	10,1 [4,3 – 23,8]
Анемия, n (%)	49 (21,9%)	42 (51,9%)	$< 0,001$	3,8 [2,2 – 6,6]
Тромбоцитопения, n (%)	35 (15,6%)	36 (44,4%)	$< 0,001$	4,3 [2,4 – 7,6]
ОИМ, n (%)	1 (0,4%)	5 (6,2%)	0,006	14,7 [1,7 – 127,6]
ОНМК, n (%)	2 (0,9%)	9 (11,1%)	$< 0,001$	13,9 [2,9 – 65,7]
Плевральный выпот, n (%)	20 (8,9%)	57 (70,4%)	$< 0,001$	24,2 [12,5 – 47,0]

Продолжение таблицы 8

Пневмоторакс, n (%)	3 (1,3%)	12 (14,8%)	< 0,001	12,8 [3,5 – 46,7]
Пневмомедиастинум, n (%)	4 (1,8%)	8 (9,9%)	0,004	6,0 [1,8 – 20,6]
Спонтанные гематомы, n (%)	3 (1,3%)	2 (2,5%)	0,611	1,9 [0,3 – 11,4]
Пароксизм ФП, n (%)	5 (2,2%)	12 (14,8%)	< 0,001	7,6 [2,6 – 22,4]
Колит, n (%)	8 (3,6%)	6 (7,4%)	0,212	2,2 [0,7 – 6,4]
Внепульмональные очаги бактериальной инфекции, n (%)	8 (3,6%)	6 (7,4%)	0,212	2,1 [0,7 – 6,4]
Сепсис, n (%)	14 (6,2%)	43 (53,1%)	< 0,001	17,0 [8,5 – 34,0]

3.1.5. Оценка параметров неинвазивной вентиляции легких и инвазивной вентиляции легких у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19

НИВЛ применялась у 86 (28,1%) пациентов, а ИВЛ у 103 (33,7%) пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 со статистически значимой разницей между выжившими и умершими пациентами (таблица 9).

Таблица 9 – Ассоциация применения НИВЛ и ИВЛ с исходами госпитализации у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19

Показатели	Исходы госпитализации		p-value
	Выздоровление, n=224 (73,2%)	Летальный исход, n=82 (26,8%)	
НИВЛ, n (%)	33 (14,7%)	53 (64,6%)	< 0,001
ИВЛ, n (%)	24 (10,7%)	79 (96,3%)	< 0,001

НИВЛ и ИВЛ достоверно чаще проводились у пациентов с крайне тяжелым течением COVID-19 ($p < 0,001$). Отмечено, что сроки перевода на НИВЛ не отличались у пациентов с разными исходами госпитализации и составили 1,0 [1,0 – 4,7] сутки для пациентов с летальным исходом и 1,5 [0 – 3,2] суток для выздоровевших пациентов ($p = 0,328$), тогда как сроки перевода

на ИВЛ достоверно отличались: пациенты с летальным исходом переводились на ИВЛ на 6,0 [2,7 – 9,0] сутки, тогда как выздоровевшие пациенты гораздо раньше: на 1,0 [1,0 – 4,0] сутки стационарного лечения ($p < 0,001$).

3.2. Течение и прогноз COVID-19 у пациентов с 0 стадией кардиоренальнометаболического синдрома

Проанализированы 37 пациентов, из них 28 (75,7%) мужчин. Медиана возраста исследуемой группы составила 44,5 [35,7 – 51,7] года.

18 (48,6%) пациентов молодого возраста, 17 (45,9%) пациентов среднего возраста и 2 (5,4%) пациента пожилого возраста. У 31 (83,8%) пациентов группы стационарное лечение завершилось выздоровлением, у 6 (16,2%) наступил летальный исход.

Медиана продолжительности стационарного лечения в группе составила 8 [6,0 – 10,2] суток, при этом только у 10 (27,0%) пациентов длительность госпитализации составила 28 суток и более. При оценке рентгенологических параметров отмечены следующие изменения в первый день госпитализации: КТ 1 степени у 5 (13,5%) пациентов, КТ 2 степени у 6 (16,2%) пациентов, КТ 3 степени у 21 (56,8%) пациентов, КТ 4 степени у 5 (13,5%) пациентов. Медиана поражения легких при поступлении равнялась 55 [32,8 – 65,0]%, а максимальная степень выраженности инфильтративных изменений в легких по данным КТ в ходе госпитализации составила 60 [50,0 – 70,0]%. Баллы по шкале NEWS2 при поступлении 4 [3,7 – 6,0] балла, баллы по шкале qSOFA - 1 [0 – 1,0] балл.

При оценке коморбидного статуса пациентов данной группы выявлены следующие особенности: медиана суммы баллов по ССИ составила 1 [0 – 1,0] балл. Медиана ИМТ равнялась 22,5 [21,8 – 24,0] кг/м². У пациентов данной группы отсутствовали кардиоренальные и метаболические ФР, которые являлись критериями невключения в данную группу.

В соответствии с дизайном исследования, пациенты группы были разделены на две подгруппы, соответствующие конечным точкам исследования: исходам стационарного лечения. В подгруппу выздоровевших пациентов были включены 31 (83,8%) пациент, в подгруппу летального исхода были включены 6 (16,2%) пациентов.

Графическое изображение распределения летальных исходов по полу при 0 стадии КРМС представлено на рисунке 6.

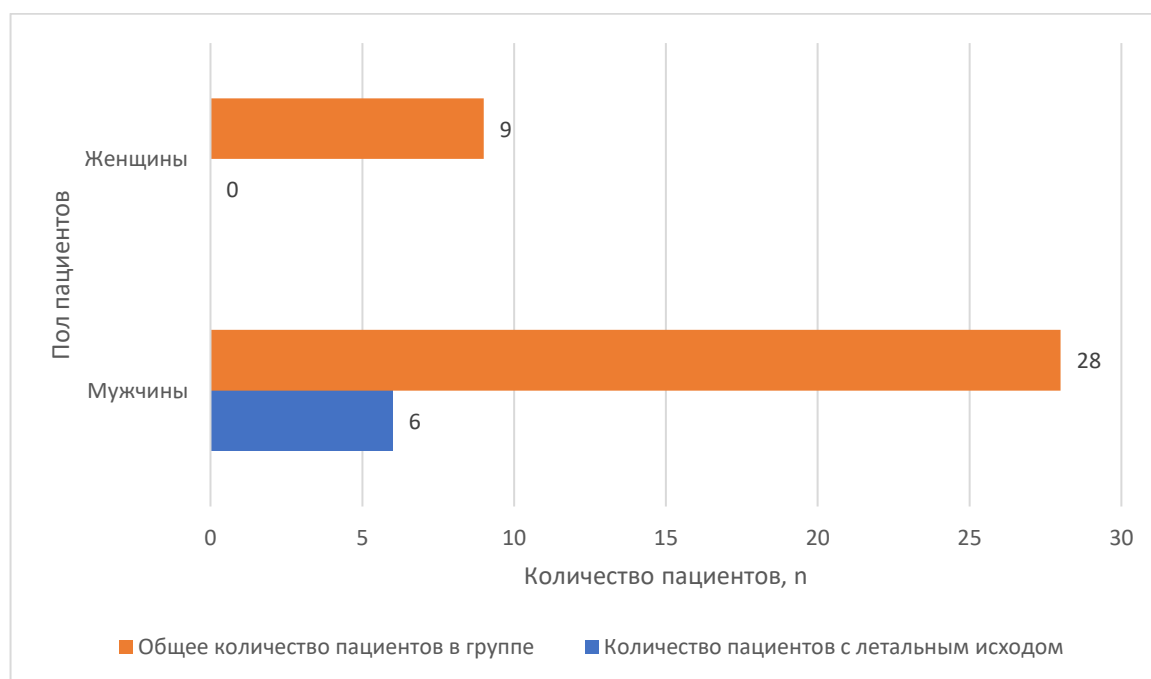


Рисунок 6 – Распределение по полу в зависимости от исхода госпитализации в группе пациентов КРМС 0 стадии

3.2.1. Оценка клинико-демографических и лабораторно-инструментальных показателей у пациентов с 0 стадией кардиоренальнометаболического синдрома

Исследуемые группы исходов были сопоставимы по полу, возрасту, длительности анамнеза COVID-19 и характеристикам тяжести состояния в первый день госпитализации. При этом умершие пациенты поступали в стационар несколько раньше, чем выжившие, однако, разница не была статистически значимой. По результатам сравнения групп: длительность наблюдения от момента начала заболевания и до поступления в стационар, концентрация креатинина, уровни СРБ, прокальцитонина и лейкоцитов при поступлении в стационар были статистически значимо ассоциированы с исходом госпитализации (таблица 10). Также при поступлении в стационар пациенты из группы умерших имели меньшую длительность заболевания относительно выживших пациентов, что, однако, не было статистически значимо ($p=0,749$).

Таблица 10 – Характеристика пациентов группы 0 стадии КРМС в зависимости от исходов госпитализации

Признаки/параметры	0 стадия КРМС (Группа 1), n=37			
	Всего (n=37)	Выздоровление, n=31 (83,8%)	Летальный исход, n=6 (16,2%)	p-value
Клинико-демографические характеристики				
Пол (м/ж), n (%)	28 (75,7%) / 9 (24,3%)	22 (70,9%) / 9 (29,1%)	6 (100,0%) / 0 (0%)	0,302
Возраст, лет	45 [37,0 – 54,0]	44 [36,5 – 51,0]	49,5 [43,5 – 54,7]	0,386
NEWS2, балл	4 [3,7 – 6,0]	4 [4,0 – 6,0]	7 [2,0 – 8,0]	0,458
qSOFA, балл	0 [0 – 1,0]	0,5 [0 – 1,0]	0 [0 – 1,0]	0,871
САД при поступлении, мм рт.ст.	121 [110 – 130]	121 [114,5 – 128,7]	119 [110 – 137]	0,966
Температура тела при поступлении, С	36,8 [36,7 – 37,5]	36,8 [36,7 – 37,4]	36,8 [36,7 – 37,5]	0,981
SpO ₂ , %	92 [89,0 – 95,0]	92 [89,0 – 95,0]	93,5 [86,0 – 96,5]	0,634
Кол-во суток заболевания до обращения в лечебно- профилактическое учреждение (ЛПУ)	8 [6,0 – 10,2]	8 [6,0 – 10,0]	7,5 [6,2 – 12,5]	0,749
Наличие вакцинации против COVID-19 в анамнезе	3 (8,1%)	3 (9,7%)	0 (0%)	1,000
Биомаркеры «цитокинового шторма» при COVID-19				
СРБ (мг/л)	109,8 [55,2 – 136,1]	115 [58,1 – 148,9 0]	48 [35,0 – 101,0]	0,049
ИЛ-6 (пг/мл)	29,1 [15,9 – 46,4]	26 [15,8 – 37,5]	49,6 [46,4 – 52,8]	0,212

Продолжение таблицы 10

Ферритин (мкг/л)	473,4 [311,2 – 642,5]	453,4 [311,2 – 622,3]	622,5 [471,7 – 662,4]	0,593
Прокальцитонин (нг/мл)	0,1 [0,06 – 0,13]	0,07 [0,05 – 0,11]	0,16 [0,13 – 0,35]	0,011
АЛТ (Ед/л)	38 [28,9 – 54,2]	38,1 [31,6 – 56,4]	37 [15,0 – 50,7]	0,30
АСТ (Ед/л)	41,8 [33,5 – 79,3]	43,3 [34,1 – 79,9]	41,6 [26,0 – 49,2]	0,552
Эритроциты (10 ¹² /л)	4,8 [4,4 – 5,2]	4,8 [4,3 – 5,2]	5,1 [5,0 – 5,2]	0,201
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	7 [4,9 – 10,6]	6,2 [4,7 – 8,6]	13,2 [9,9 – 17,4]	0,011
Лимфоциты (%)	10 [6,4 – 13,3]	10 [6,1 – 12,8]	10,2 [7,3 – 13,0]	0,902
Тромбоциты (10 ⁹ /л)	209 [175 – 258]	200 [169 – 258]	350 [252,5 – 393,0]	0,232
D-димер (нг/мл)	821 [430 – 1320]	850 [540 – 1318]	414 [330,5 – 2535,2]	0,550
Лабораторные показатели, характеризующие кардиоренальнометаболический синдром				
Общий белок (г/л)	67 [62,2 – 71,5]	67 [62,5 – 70,8]	69,1 [61,7 – 76,9]	0,756
Альбумин (г/л)	35,1 [33,8 – 39,1]	35,4 [33,8 – 39,1]	34,4 [33,9 – 37,9]	0,637
Общий холестерин (ммоль/л)	4,5 [4,3 – 5,3]	4,5 [4,2 – 5,6]	4,6 [4,4 – 4,9]	1,000
Мочевая кислота (мкмоль/л)	339 [254,5 – 381,8]	321,3 [247,2 – 375,3]	339 [287,0 – 406,5]	0,724
Мочевина (ммоль/л)	6,2 [5,3 – 8,1]	6,2 [5,0 – 7,7]	6,6 [6,1 – 9,2]	0,354
Креатинин (мкмоль/л)	83,3 [72,8 – 98,0]	82 [69,5 – 90,3]	103 [96,7 – 128,0]	0,025

Продолжение таблицы 10

СКФ (по формуле CKD-EPI)	83 [75,0 – 101,0]	87 [77,5 – 102,5]	72 [53,5 – 79,2]	0,083
Глюкоза (ммоль/л)	6,4 [5,1 – 7,6]	6,5 [5,0 – 7,8]	5,8 [5,2 – 6,6]	0,631
Степень инфильтративных изменений в легких при поступлении в стационар				
Тяжесть по КТ, степень абс (%)				
1–2 ст	11 (29,7%)	7 (22,6%)	4 (66,7%)	0,051
3–4 ст	26 (70,3%)	24 (77,4%)	2 (33,3%)	
Примечания. Результаты представлены как медиана и интерквартильный размах (Me [Q ₁ -Q ₃]) для количественных переменных; как абсолютное значение и процентное соотношение (n (%)) для категориальных переменных				

При разделении выборки по пороговому значению лейкоцитов в точке cut-off (на момент поступления в стационар) внутрибольничная летальность различалась статистически значимо (рисунок 7). При значении лейкоцитов при поступлении $\geq 12,8 \cdot 10^9/\text{л}$ риски летального исхода увеличивались в 16,7 раз. Различия общей выживаемости, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, были статистически значимы ($p = 0,004$).

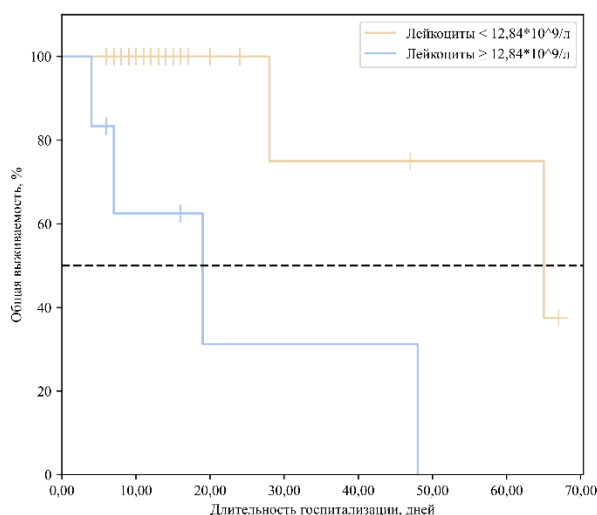


Рисунок 7 – Кривые выживаемости Каплана-Майера пациентов группы КРМС 0 стадии в зависимости от уровня лейкоцитов при поступлении

Другие клинические, лабораторные и инструментальные показатели при поступлении не показали достоверных различий при проведении анализа выживаемости.

3.2.2. Оценка динамики клинических и лабораторно-инструментальных показателей у пациентов с 0 стадией кардиоренальнометаболического синдрома

При оценке динамики лабораторных показателей в ходе госпитализации из анализа были исключены пациенты с пропущенными данными хотя бы в одном из этапов наблюдения.

Не было обнаружено статистически значимых различий между группами исходов в длительности нахождения в стационаре: умершие пациенты находились в стационаре 23,5 [10,0 – 43,0] суток против 11 [10,0 – 15,0] суток в группе выздоровевших пациентов ($p=0,273$). Однако достоверная разница отмечалась для продолжительности лечения в условиях ОРИТ: 20 [7,2 – 41,7] суток у умерших пациентов (все умершие переводились в ОРИТ, тогда как выписанные пациенты, которые переводились в ОРИТ на одном из этапов лечения ($n=2$ (19,3%), находились в ОРИТ менее 1 суток ($p<0,001$)).

Такие показатели цитокинового шторма как ферритин, ИЛ-6 не были статистически значимо выше в группе летального исхода, а СРБ, напротив, в первый день госпитализации был значимо ниже, чем в группе выживших: 48,0 [35,0 – 101,0] мг/л против 115,0 [58,1 – 148,9] мг/л ($p=0,049$), при этом медиана степени инфильтративных изменений в легких при поступлении значимо не различалась между группами ($p=0,456$) и была так же ниже у умерших: 40,3 [21,1 – 74,5] % против 55 [50,0 – 65,0] %. Однако уже на 5 [3 – 8] сутки и далее на всех этапах лечения отмечалась статистически значимая разница между группами в степени поражения легких по данным КТ: на 5 [3 – 8] сутки у выживших выявлялась положительная динамика в виде уменьшения выраженности инфильтративных изменений на -15,0 [-20,0 – -5,0] % от первичного значения, а у умерших – напротив, резко отрицательная (медиана прироста инфильтративных изменений на 5 [3 – 8] сутки госпитализации составила 34,7 [17,5 – 50,1] %) на раннем сроке наблюдения (рисунок 8), это коррелировало с лабораторными показателями, характеризующими степень выраженности цитокинового шторма.

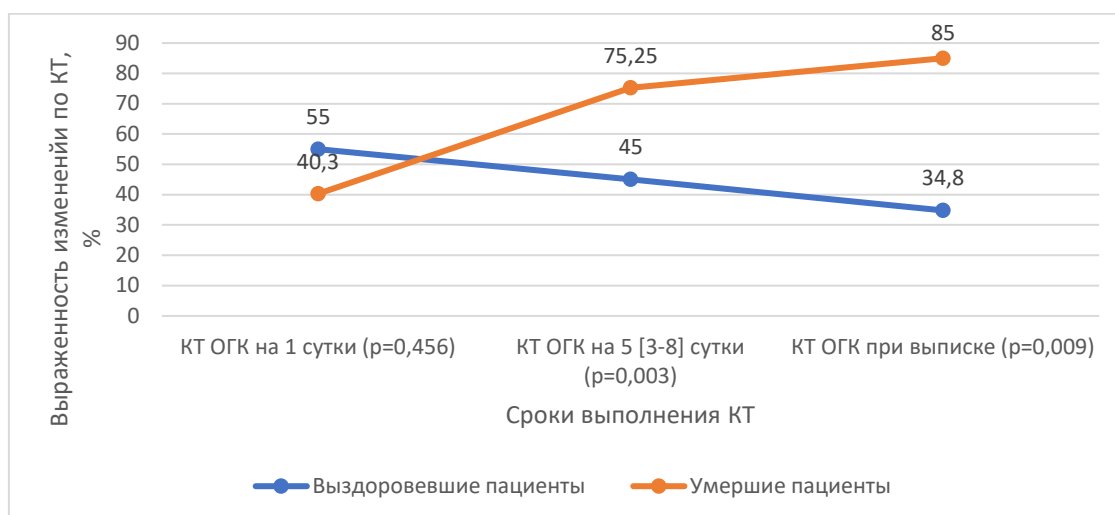


Рисунок 8 – Сравнение динамики инфильтративных изменений в легких по данным КТ органов грудной клетки (ОГК) у умерших и выздоровевших пациентов группы КРМС 0 стадии

При оценке силы корреляционной связи динамики рентгенологических изменений с динамикой лабораторных показателей, характеризующих выраженность цитокинового шторма (СРБ, ИЛ-6, D-димер), было отмечено усиление силы связи по шкале Чеддока по мере увеличения сроков госпитализации (таблица 11):

Таблица 11 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи КТ ОГК и лабораторных показателей (СРБ, ИЛ-6, D-димера) при поступлении, в динамике и в финале госпитализации у пациентов с КРМС 0 стадии

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Сила связи по шкале Чеддока	p-value
При поступлении в стационар			
КТ – СРБ	0,218	Слабая	0,216
КТ – ИЛ-6	0,146	Слабая	0,457
КТ – D-димер	0,587	Заметная	< 0,001
На 5 [3 – 8] сутки стационарного лечения			
КТ – СРБ	0,228	Слабая	0,217
КТ – ИЛ-6	0,418	Умеренная	0,034
КТ – D-димер	0,494	Умеренная	0,004

Продолжение таблицы 11

Перед выпиской из стационара/летальным исходом			
КТ – СРБ	0,710	Высокая	0,007
КТ – ИЛ-6	0,477	Умеренная	0,194
КТ – D-димер	0,128	Слабая	0,664

Наибольшую значимость при поступлении и на 5 [3 – 8] сутки госпитализации показал D-димер: при увеличении степени выраженности поражения по данным КТ на 1-е сутки госпитализации на 1% следовало ожидать увеличение D-димера (1-й день госпитализации) на 34,7 нг/мл. Полученная модель объясняла 23,6% наблюдаемой дисперсии D-димера (1-й день госпитализации). При оценке динамических изменений D-димера на 5 [3 – 8] сутки лечения отмечено ослабление корреляционной связи, которая, однако, сохраняла статистическую значимость: при увеличении степени выраженности поражения по данным КТ на 5 [3 – 8] сутки на 1% следовало ожидать увеличение D-димера (5 [3 – 8] сутки госпитализации) на 138,8 нг/мл. Полученная модель объясняла 20,3% наблюдаемой дисперсии D-димера (5 [3 – 8] сутки госпитализации) (рисунок 9).

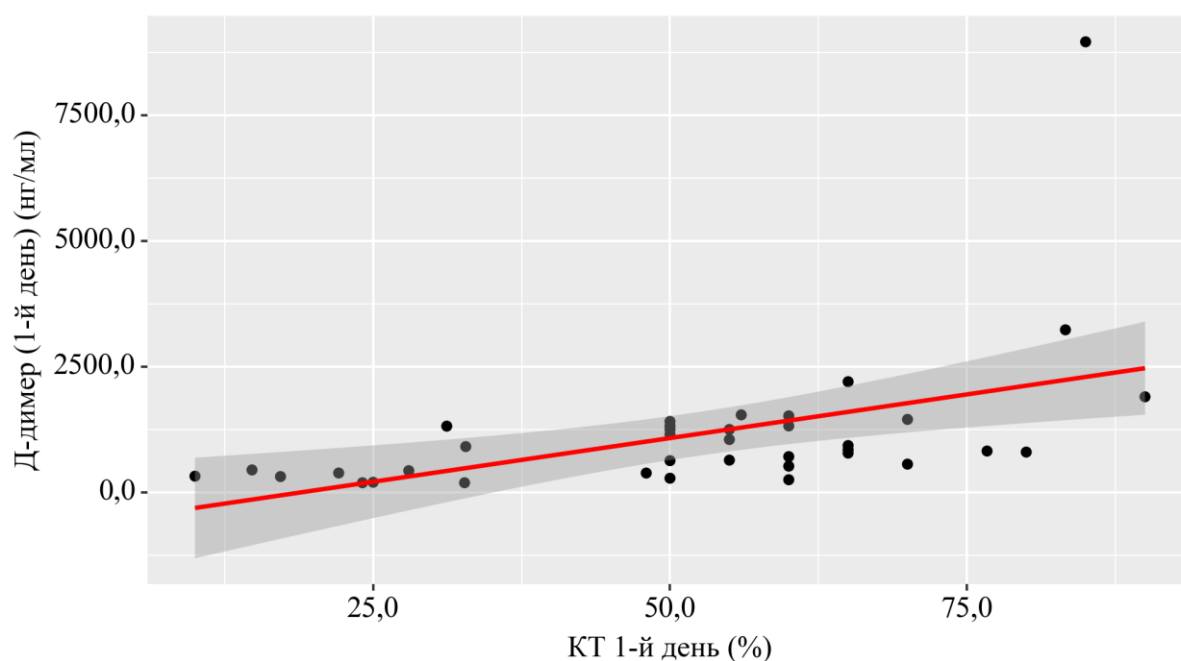


Рисунок 9 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость концентрации D-димера от выраженности инфильтративных изменений легких по данным КТ в первый день госпитализации

В динамике течения COVID-19 у пациентов с 0 стадией КРМС согласно нашим результатам пороговые маркёры для оценки тяжести состояния менялись: при поступлении

наиболее показателен был D-димер, на 5–7 сутки – ИЛ-6 ($p = 0,418$; $p = 0,034$) и D-димер, тогда как корреляция данных КТ с уровнем СРБ осталась слабой и незначимой ($p = 0,228$; $p = 0,217$); перед выпиской – или летальным исходом наиболее тесная и значимая связь наблюдалась между степенью КТ-изменений и уровнем СРБ ($p = 0,710$; $p = 0,007$), тогда как связь с ИЛ-6 ($p = 0,477$; $p = 0,194$) и D-димером ($p = 0,128$; $p = 0,664$) оказалась незначимой.

При оценке динамики лабораторных показателей для пациентов с различными исходами госпитализации (при поступлении, на 5 [3 – 8] сутки стационарного лечения и при выписке/перед летальным исходом) отмечены статистически значимые различия для лейкоцитов (рисунок 10).

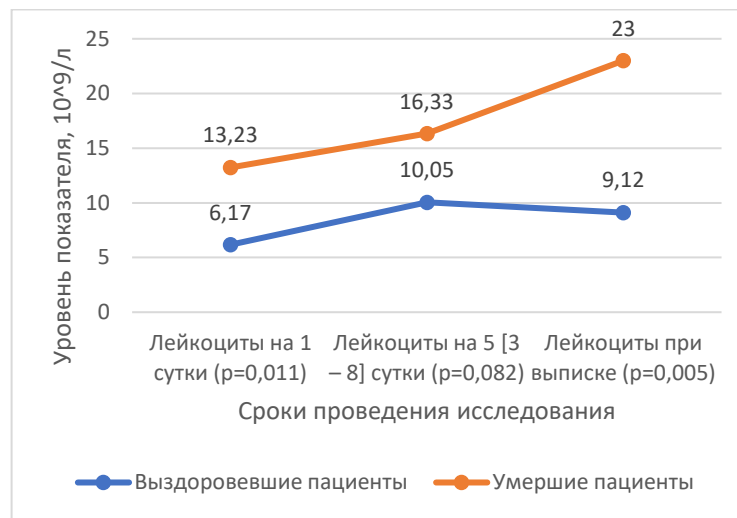
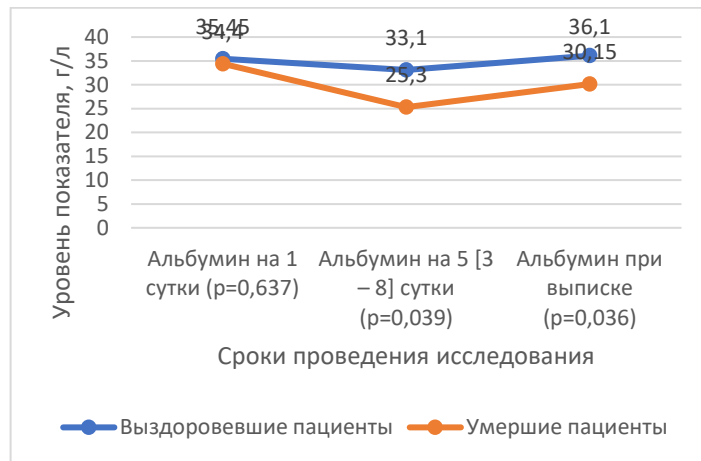
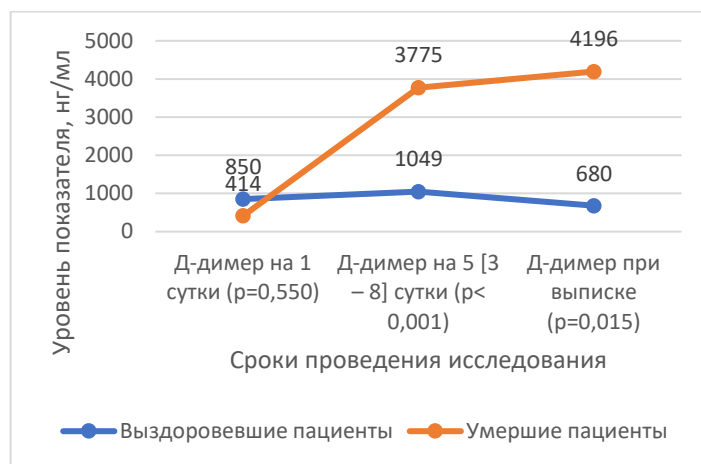


Рисунок 10 – Динамические изменения уровня лейкоцитов в группе КРМС 0 стадии

Уровни лейкоцитов при поступлении и при выписке показали статистически значимую разницу между группами. Определенный интерес представляет динамика концентраций альбумина и D-димера, при исходно низких значениях при поступлении, статистически значимая разница между группами и более высокие значения для этих показателей достигались на 5 [3 – 8] сутки госпитализации и сохранялись до последнего дня стационарного лечения (рисунок 11).



А



Б

Рисунок 11 – Динамические изменения лабораторных показателей в группе КРМС 0 стадии (А – динамика альбумина, Б – динамика D-димера)

Несколько лабораторных показателей продемонстрировали достоверную разницу между группами лишь в финале госпитализации: лимфоциты 12,8 [9,7 – 18,2]% у выживших против 2,6 [2,3 – 5,2]% у умерших ($p=0,019$), СКФ 86 [76,0 – 99,0] мл/мин/1,73 м² у выживших против 52,5 [39,2 – 65,7] мл/мин/1,73 м² у умерших ($p = 0,031$), гемоглобин 144 [129,5 – 149,5] г/л у выживших против 78 [71,5 – 92,0] г/л у умерших ($p = 0,004$), эритроциты 4,7 [4,0 – 5,0] $10^{12}/л$ у выживших против 2,7 [2,4 – 3,2] $10^{12}/л$ у умерших ($p = 0,010$), тромбоциты 323 [247,0 – 359,5] $10^9/л$ у выживших против 97,5 [86,5 – 123,2] $10^9/л$ у умерших ($p = 0,003$).

Уровни глюкозы, общего белка, общего билирубина, АЛТ и АСТ не показали различий между группами на всех этапах динамической оценки показателей.

3.2.3. Оценка параметров неинвазивной вентиляции легких и инвазивной вентиляции легких у пациентов 0 стадией кардиоренальнометаболического синдрома

НИВЛ проводилась 5 пациентам из 37 (13,5%): 2 пациентам из группы выживших (6,5%) и 3 пациентам из группы умерших (50%) ($p=0,022$). Отмечено, что перевод на НИВЛ умерших пациентов осуществлялся в среднем на 4,0 [2,5 – 4,5] сутки наблюдения, что предшествовало срокам рентгенологического подтверждения отрицательной динамики, но уже отражало клиническую картину тяжести состояния. ИВЛ проводилась 7 пациентам из 37 (18,9%): 2 пациентам из группы выживших (6,5%) и 5 (83,3%) умершим пациентам ($p < 0,001$), однако, отмечена разница в сроках перевода на ИВЛ, которые составили 1 [0,5 – 1,0] сутки у выживших против 7 [5,0 – 7,0] суток у умерших ($p=0,046$), что отражало более выраженную клиническую настороженность у пациентов с исходно более тяжелыми характеристиками состояния.

3.2.4. Оценка лекарственной терапии у пациентов с 0 стадией кардиоренальнометаболического синдрома

Препараты из группы ГИБТ назначались 16 (43,2%) пациентам исследуемой группы: 13 (41,9%) выздоровевшим и 3 (50,0%) умершим ($p=1,000$) (рисунок 12).

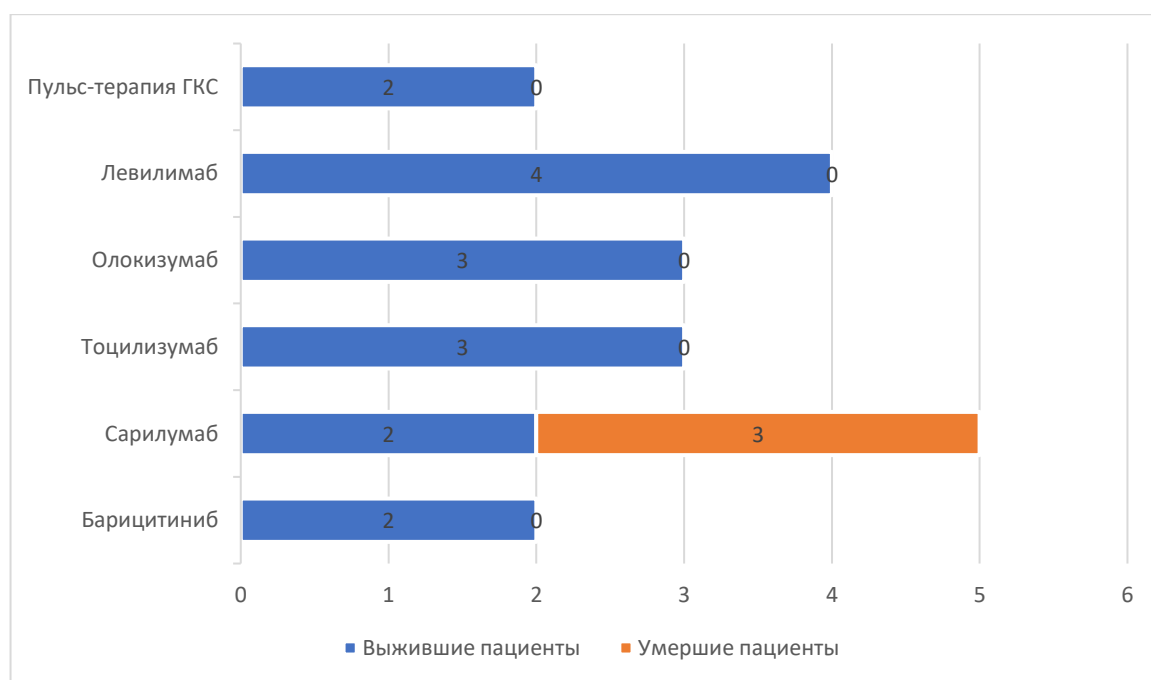


Рисунок 12 – Патогенетическая терапия, проводимая в группе пациентов с 0 стадией КРМС

Сроки назначения ГИБТ не отличались между группами и составили 1,0 [1,0 – 3,0] сутки у выживших и 1,0 [1,0 – 1,0] сутки у умерших ($p=0,309$). При анализе применяемых лекарственных препаратов из группы ГИБТ достоверная разница отмечена для сарилумаба: назначался у 3 (50,0%) умерших и у 2 (6,7%) выживших ($p=0,014$). Также значимая разница

отмечалась при анализе факта повторного введения ГИБТ: у 2 (40,0%) умерших и только у 1 (3,2%) выжившего ($p=0,045$). Пульс-терапия ГКС применялась у 2 пациентов (5,4%) из 37, оба пациента при этом завершили госпитализацию выздоровлением. Преобладание частоты назначения и факта повторного введения ГИБТ в группе умерших могут быть ассоциированы с ухудшением состояния пациентов этой группы, тогда как у выживших пациентов стабильное состояние и ранняя положительная динамика не давали оснований для проведения патогенетического лечения в части применения ГИБТ.

При анализе структуры проводимой АБТ у пациентов 0 стадии КРМС отмечено, что чаще она проводилась при крайне тяжелом течении COVID-19 (рисунок 13), а наиболее часто назначались АБП из групп пенициллинов, цефалоспоринов и фторхинолонов.

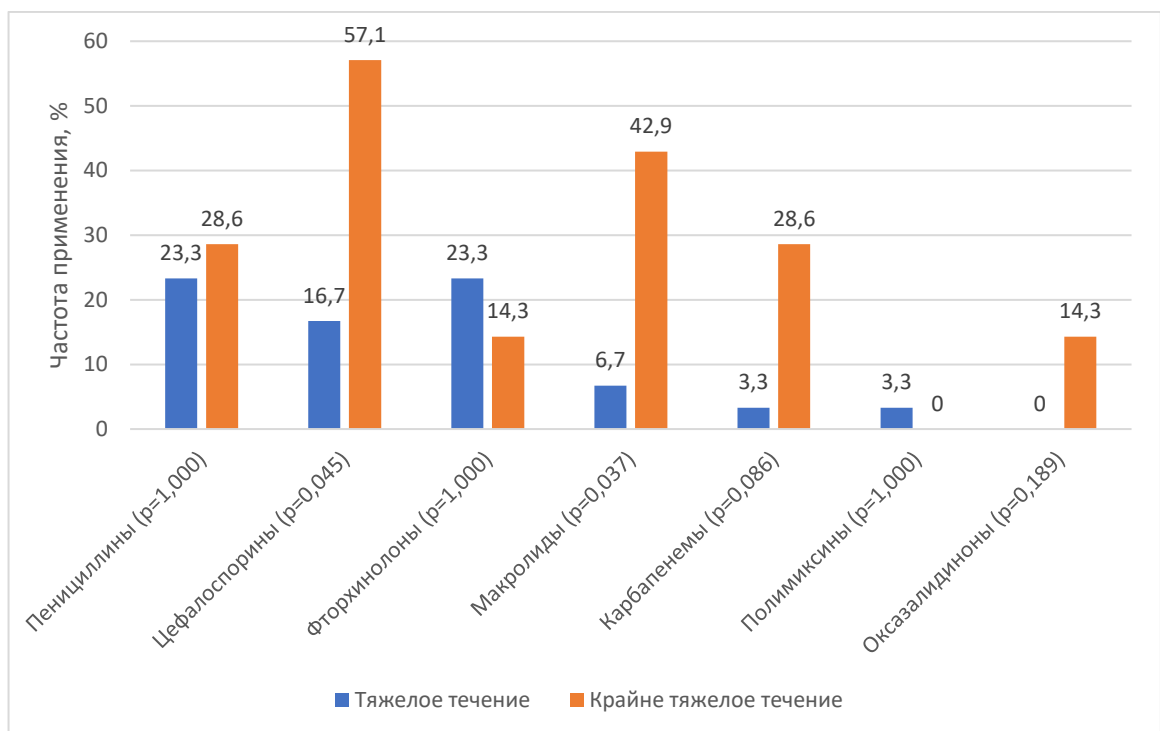


Рисунок 13 – Структура АБТ, проводимой в группе пациентов с 0 стадией КРМС

3.2.5. Оценка осложнений, развившихся в ходе госпитализации, у пациентов с 0 стадией кардиоренальнометаболического синдрома

Осложненное течение COVID-19 у пациентов группы КРМС 0 наблюдалось у 11 пациентов из 37, что составило 29,7%. Лидирующими в структуре осложнений у выживших пациентов была стрессовая гипергликемия ($n=4$ (12,9%), тогда как в группе летального исхода наиболее часто отмечались ОРДС ($n=5$ (83,3%) и анемия ($n=5$ (83,3%) (рисунок 14).

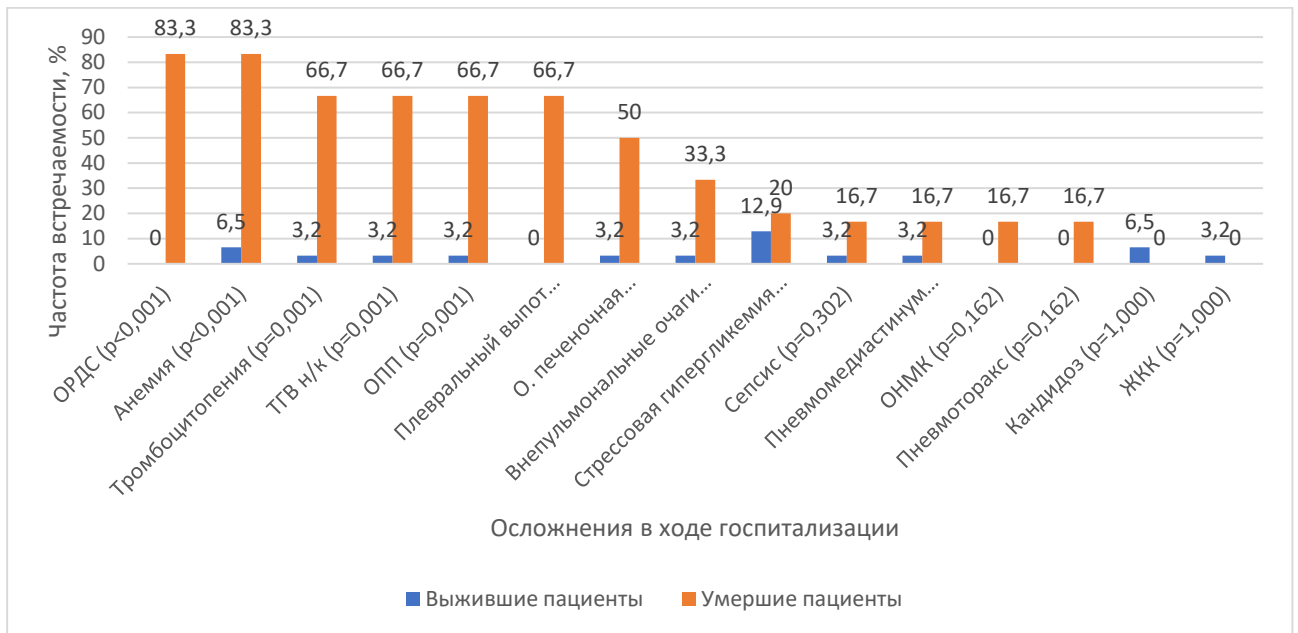


Рисунок 14 – Структура осложнений, развившихся в ходе стационарного лечения у пациентов с 0 стадией КРМС

При сравнении исходов госпитализации статистически значимые различия получены для ОРДС: 5 (83,3%) случаев у умерших против 0 случаев у выживших ($p < 0,001$), ТГВ нижних конечностей: 4 (66,7%) случая у умерших против 1 (3,2%) у выживших ($p = 0,001$), ОПП ($p = 0,001$), острой печеночной недостаточности: 4 (66,7%) случая у умерших против 1 (3,2%) у выживших ($p = 0,010$), анемии: 5 (83,3%) у умерших против 2 (6,5%) случаев у выживших ($p < 0,001$), тромбоцитопении: 4 (66,7%) у умерших против 1 (3,2%) случаев у выживших ($p = 0,001$) и плеврального выпота: 4 (66,7%) у умерших против 0 случаев у выживших ($p < 0,001$). Обращает на себя внимание то, что несмотря на статистически значимую разницу в уровне лейкоцитов и прокальцитонина при поступлении в стационар в группе умерших пациентов, ни внепьюмональные очаги бактериальной инфекции, ни сепсис не имели статистически значимые различия в группах исходов.

Выявленными кардиоренальными и метаболическими осложнениями в данной группе были: ОНМК у 1 (2,7%) пациента, ТЭЛА у 1 (2,7%) пациента, стрессовая гипергликемия у 5 (13,5%) пациентов, ОПП у 5 (13,5%) пациентов (рисунок 15).

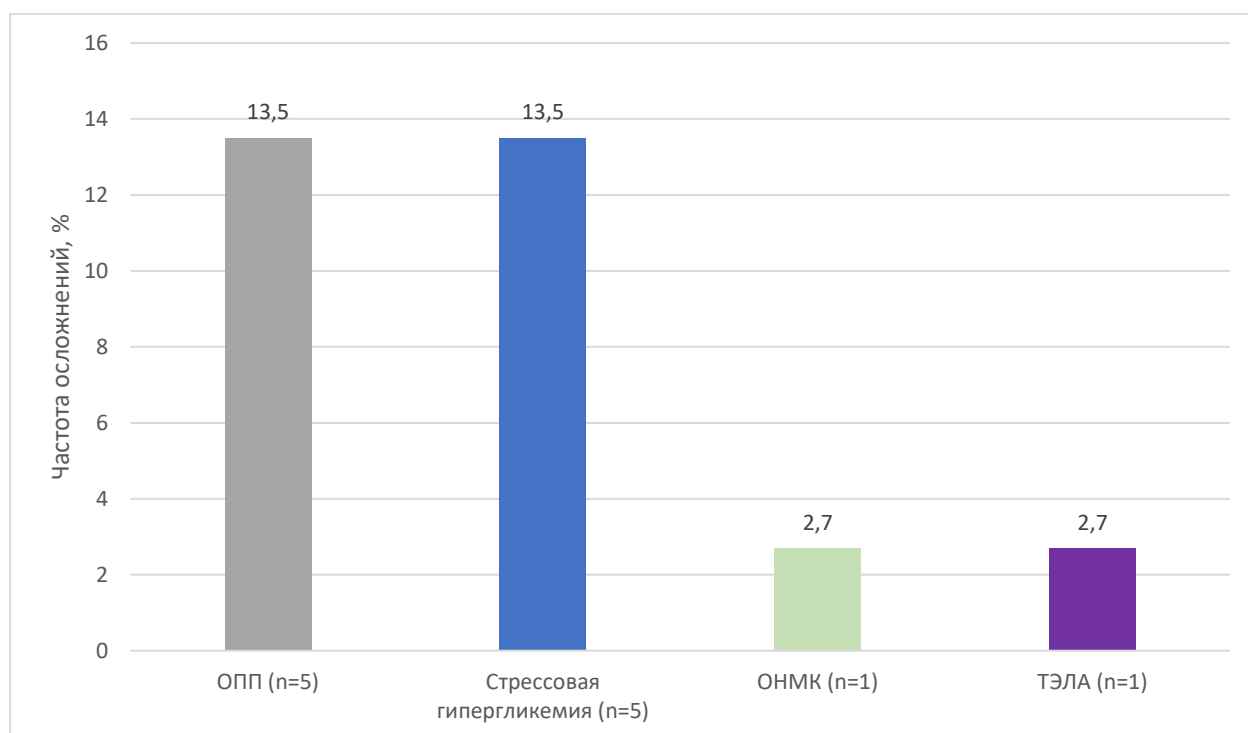


Рисунок 15 – Кардиоренальные и метаболические осложнения у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, 0 стадия КРМС

3.3. Течение и прогноз COVID-19 у пациентов с 1-3 стадиями кардиоренальнометаболического синдрома

120 пациентов из общей когорты наблюдения соответствовали критериям включения в данную группу, из них 70 (58,3%) мужчин. Медиана возраста составила 54 [47,0 – 62,5] года: 21 (17,5%) пациент молодого возраста, 60 (50,0%) пациентов среднего возраста, 34 (28,3%) пациентов пожилого возраста и 5 (4,2%) пациентов старческого возраста. В соответствии с дизайном исследования, пациенты группы были разделены на две подгруппы, соответствующие конечным точкам исследования: исходам стационарного лечения. У 103 (85,8%) пациентов группы стационарное лечение завершилось выздоровлением, у 17 (14,2%) наступил летальный исход. Графическое изображение распределения летальных исходов по полу при стадии КРМС 1-3 представлено на рисунке 16.

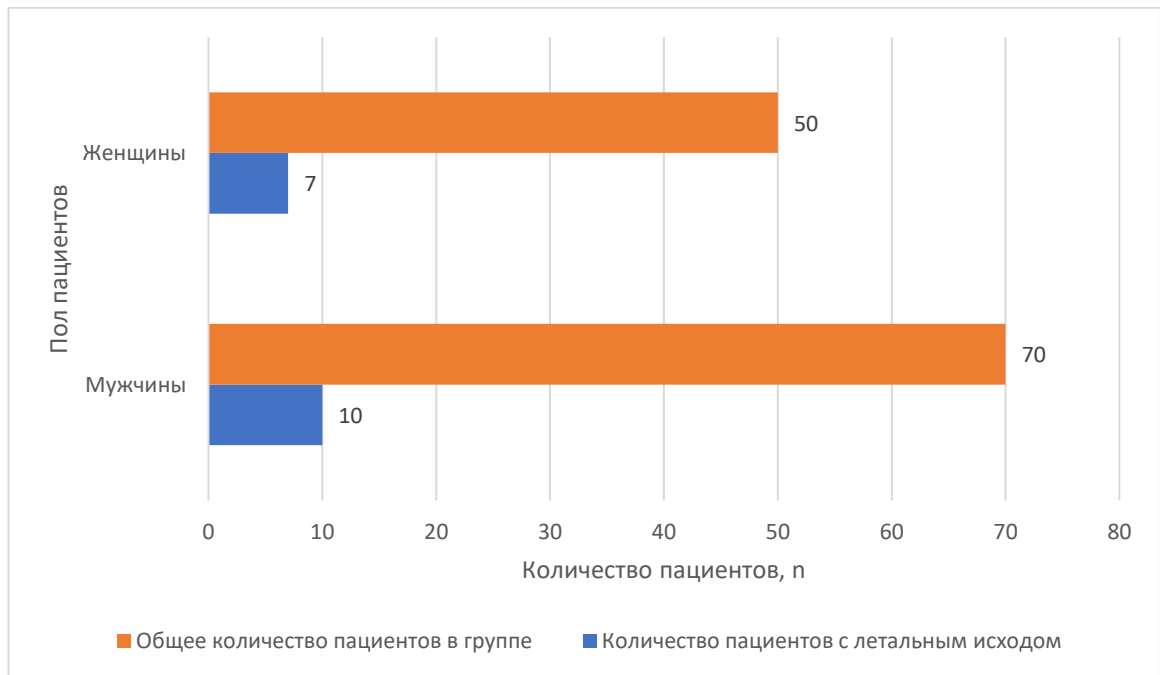


Рисунок 16 – Распределение по полу в зависимости от исхода госпитализации в группе пациентов 1-3 стадий КРМС

Медиана продолжительности стационарного лечения в группе составила 16 [13,0 – 24,0] суток, при этом у подавляющего большинства – 103 (86,6%) пациентов длительность госпитализации составила 28 суток и более. Отмечались статистически значимые различия между группами исходов как в части продолжительности стационарного лечения (15 [13,0 – 22,5] суток у выздоровевших и 27 [16,0 – 35,0] суток у умерших пациентов ($p=0,039$), так и при оценке длительности госпитализации более 28 суток (99 (96,1%) у выздоровевших и 4 (3,9%) у умерших ($p<0,001$)).

При оценке рентгенологических параметров отмечены следующие изменения в первый день госпитализации: КТ 1 степени у 22 (18,6%) пациентов, КТ 2 степени у 17 (14,4%) пациентов, КТ 3 степени у 51 (43,2%) пациентов, КТ 4 степени у 28 (23,7%) пациентов. Медиана поражения легких при поступлении равнялась 58 [35,0 – 72,0]% со статистически значимыми различиями между группами выздоровевших и умерших: 55 [30,6 – 71,4]% против 67,6 [60,0 – 80,7]% соответственно ($p=0,017$). Баллы по шкале NEWS2 при поступлении 5 [3,50 – 7,00] балла, баллы по qSOFA – 0,5 [0 – 1,0] баллов.

При оценке коморбидного статуса пациентов данной группы выявлены следующие особенности: медиана суммы баллов по ССІ составила 1 [0 – 3,0] балл. ИМТ равнялся 31 [27,0 – 35,6] кг/м², что соответствовало ожирению 1 степени. Структура и частота встречаемости кардиоренальных и метаболических ФР у пациентов исследуемой группы указана на рисунке 17.

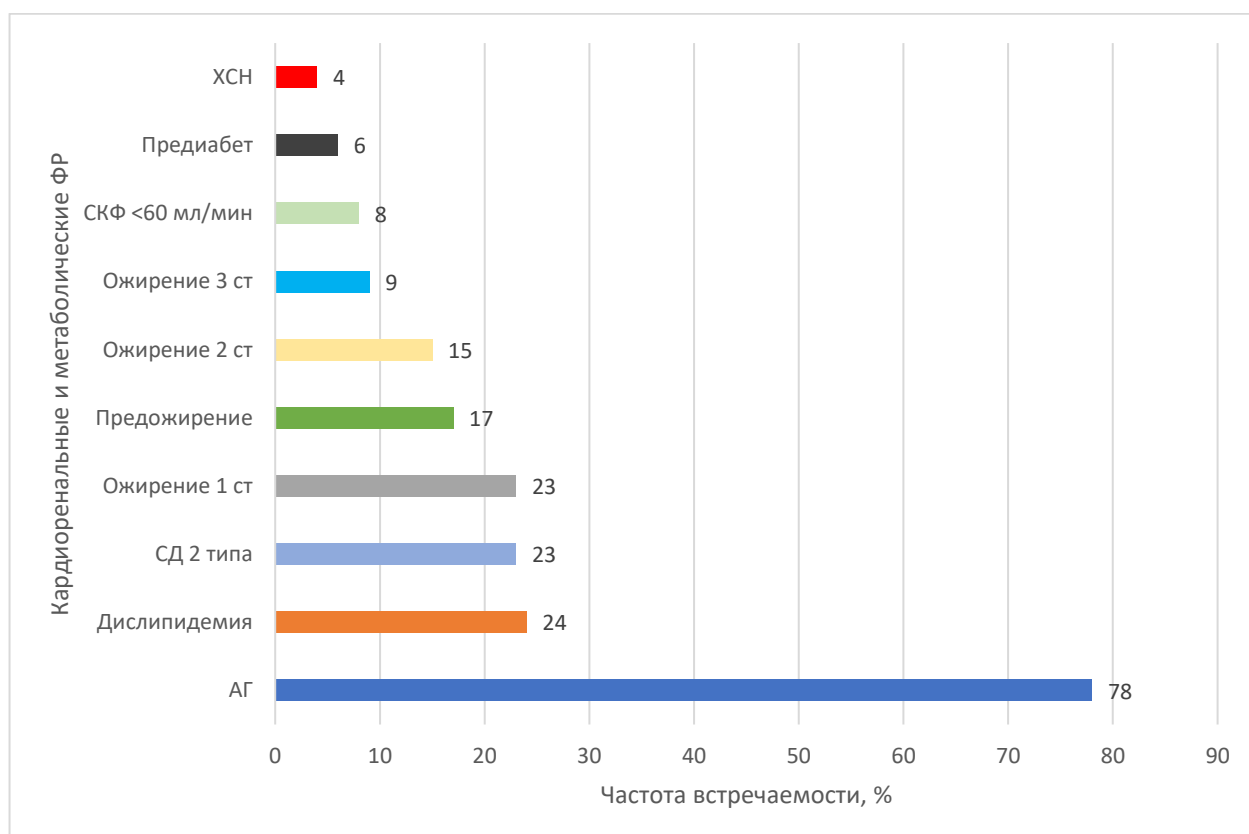


Рисунок 17 – Наличие и структура кардиоренальных и метаболических ФР у пациентов группы 1-3 стадий КРМС

Наиболее часто встречающимися кардиоренальными и метаболическими ФР у пациентов исследуемой группы были АГ у 94 (78,3%) пациентов, дислипидемия у 29 (24,2%) пациентов и СД 2 типа у 28 (23,3%) пациентов.

3.3.1. Оценка клинико-демографических и лабораторно-инструментальных показателей у пациентов с 1-3 стадиями кардиоренальнометаболического синдрома

Проведен сравнительный анализ демографических, исходных клинических характеристик, а также лабораторных и инструментальных данных пациентов со стадией КРМС 1-3 по конечным точкам исследования, результаты которого представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Характеристика пациентов группы КРМС 1-3 стадий в зависимости от исходов госпитализации

	1-3 стадии КРМС (Группа 2), n=120			
Признаки/параметры	Всего, n=120	Выздоровление, n=103 (85,8%)	Летальный исход, n=17 (14,2%)	p-value
Клинико-демографические характеристики				
Пол (м/ж)	70 (58,3%) / 50 (41,7%)	60 (58,3%) / 43 (41,7%)	10 (58,8%) / 7 (41,2%)	1,000
Возраст, лет	54 [47,0 – 62,0]	54 [47,0 – 61,0]	57 [50,0 – 68,0]	0,139
ИМТ, кг/м ²	31 [27,0 – 35,6]	31,2 [27,0 – 35,8]	28,7 [27,1 – 32,7]	0,495
NEWS2, балл	5 [3,5 – 7,0]	5 [3,0 - 6,0]	8 [7,0 - 8,0]	<0,001
qSOFA, балл	0 [0 – 1,0]	0 [0 - 1,0]	1 [1,0 - 1,0]	<0,001
САД при поступлении, мм рт.ст.	128 [119 – 135]	127,5 [118,2 – 134,0]	135 [125 – 140]	0,032
Температура тела при поступлении, С	36,8 [36,6 – 37,1]	36,8 [36,6 – 37,4]	36,5 [36,5 – 36,6]	0,027
SpO ₂ , %	90 [86,0 – 94,2]	91 [88,0 – 95,0]	85 [80,0 – 88,0]	<0,001
Кол-во суток заболевания до обращения в ЛПУ	9 [6,0 – 11,5]	9 [6,0 - 11,0]	12 [8,7 – 16,0]	0,008
Наличие вакцинации против COVID-19 в анамнезе	10 (8,3%)	10 (10,3%)	0 (0,0%)	1,00
Коморбидная патология				
CCI, балл	1 [1,0 – 3,0]	1 [0 - 3,0]	3 [1,0 – 4,0]	0,043

Продолжение таблицы 12

АГ	94 (78,3%)	81 (78,6%)	13 (76,5)	0,761
1 степень АГ	54 (45%)	48 (88,9%)	6 (35,3%)	0,178
2 степень АГ	39 (32,5%)	30 (76,9%)	9 (52,9%)	
3 степень АГ	6 (5%)	4 (66,7%)	2 (11,8%)	
1 стадия АГ	15 (12,5%)	15 (100%)	0 (0%)	0,119
2 стадия АГ	75 (62,5%)	59 (78,7%)	16 (94,1%)	
3 стадия АГ	9 (7,5%)	8 (88,9%)	1 (5,9%)	
ХСН	5 (4,2%)	3 (2,9%)	2 (11,8%)	0,146
Дислипидемия	29 (24,2%)	24 (23,5%)	5 (29,4%)	0,522
Предожирение	21 (17,5%)	16 (15,5%)	5 (29,4%)	0,176
Ожирение 1 степени	28 (23,3%)	25 (24,3%)	3 (17,6%)	0,759
Ожирение 2 степени	18 (15%)	16 (15,5%)	2 (11,8%)	1,000
Ожирение 3 степени	11 (9,2%)	8 (7,8%)	3 (17,6%)	0,189
Предиабет	7 (5,8%)	7 (6,9%)	0 (0%)	0,591
СД 2 типа	28 (23,3%)	22 (21,4%)	6 (35,3%)	0,224
Снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² в течение не менее 3 месяцев	10 (8,3%)	9 (8,7%)	1 (5,9%)	1,000
Системные заболевания, коллагенозы	5 (5,2%)	3 (3%)	2 (11,8%)	0,151
Биомаркеры «цитокинового шторма» при COVID-19				
СРБ (мг/л)	86 [30,5 – 133,9]	92 [30,6 – 140,8]	113 [74,0 – 137,4]	0,590
ИЛ-6 (пг/мл)	41,4 [17,2 – 83,8]	38,8 [17,0 – 88,4]	67,3 [59,3 – 73,8]	0,074
Ферритин (мкг/л)	591 [356,0 – 716,0]	537 [318,6 – 689,5]	698,5 [556,0 – 744,3]	0,052
Прокальцитонин (нг/мл)	0,11 [0,05 – 0,19]	0,11 [0,05 – 0,15]	0,19 [0,09 – 0,20]	0,025
АЛТ (Ед/л)	41 [26,9 – 58,7]	44,6 [27,0 – 58,0]	38 [25,0 – 87,5]	0,847

Продолжение таблицы 12

АСТ (Ед/л)	42 [29,9 – 60,0]	40 [29,0 – 58,5]	39 [34,0 – 67,0]	0,534
Эритроциты (10 ¹² /л)	4,6 [4,2 – 5,0]	4,5 [4,1 – 4,9]	4,6 [3,8 – 5,0]	0,978
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	7,1 [4,9 – 10,4]	7,2 [5,0 – 10,6]	8,8 [7,7 – 11,2]	0,090
Лимфоциты (%)	11 [6,9 – 17,1]	11,4 [7,4 – 16,0]	7,2 [4,0 – 11,4]	0,139
Тромбоциты (10 ⁹ /л)	201,5 [150,2 – 268,5]	218,5 [155,2 – 277,5]	241 [185,0 – 282,0]	0,620
D-димер (нг/мл FEU)	804 [459,7 – 1409,5]	800 [463,2 – 1165,0]	1471 [763,0 – 1993,0]	0,018
Лабораторные показатели, характеризующие кардиоренальнометаболический синдром				
Общий белок (г/л)	65,4 [60,3 – 69,9]	65,5 [60, – 70,85]	61 [50,8 – 63,2]	0,006
Альбумин (г/л)	36 [33,0 – 39,0]	36 [34,0 – 39,0]	30,1 [27,0 – 33,5]	< 0,001
Общий холестерин (ммоль/л)	4,5 [3,6 – 5,2]	4,5 [3,5 – 5,3]	2,2 [1,7 – 2,7]	0,059
Мочевая кислота (мкмоль/л)	312 [231,0 – 400,8]	338,3 [275,7 – 403,0]	352,5 [247,0 – 443,7]	0,891
Мочевина (ммоль/л)	6,4 [4,6 – 8,7]	6,7 [4,9 – 8,6]	8,7 [5,8 – 11,1]	0,053
Креатинин (мкмоль/л)	88,5 [72,7 – 104,0]	86 [72,2 – 104,7]	94 [71,0 – 104,0]	0,752
СКФ (по формуле СКD-EPI)	77 [62,5 – 94,0]	80 [61,0 – 94,0]	77 [64,0 – 91,5]	0,893
Глюкоза (ммоль/л)	7,1 [5,9 – 9,0]	6,90 [6,0 – 8,9]	9,4 [6,0 – 14,2]	0,104

Продолжение таблицы 12

Степень инфилтративных изменений в легких при поступлении в стационар				
Тяжесть по КТ, степень				
1–2 ст	40 (33,3%)	27 (26,2%)	3 (17,6%)	0,381
3–4 ст	80 (66,7%)	56 (54,4%)	14 (82,3%)	
Функциональная диагностика				
ГЛЖ	35 (29,2%)	34 (33,0)	1 (5,9%)	0,381
QT	0,38 [0,36 – 0,40]	0,39 [0,38 – 0,41]	0,16 [0,16 – 0,16]	0,095
QTc	0,41 [0,40 – 0,44]	0,43 [0,40 – 0,45]	0,42 [0,42 – 0,42]	0,879
КДО	94 [80,5 – 103,2]	84 [81,0 – 104,0]	94 [79,0 – 96,0]	0,726
ФВ ЛЖ	64 [62,0 – 66,0]	64 [62,0 - 66,0]	64 [63,0 - 64,7]	0,810
Жидкость в полости перикарда	2 (1,7%)	1 (0,9%)	1 (5,9%)	0,514
СДЛА, мм рт.ст.	38 [34,0 – 44,0]	36 [31,5 – 41,5]	46 [42,5 – 54,0]	0,002
Примечания. Результаты представлены как медиана и интерквартильный размах (Me [Q ₁ -Q ₃]) для количественных переменных; как абсолютное значение и процентное соотношение (n (%)) для категориальных переменных				

Умершие пациенты были старше выживших (57 лет против 54 лет), однако разница между группами не была статистически значимой ($p=0,139$). Половая принадлежность также не оказывала влияния на исход лечения ($p=1,000$), хотя в обеих группах исхода преобладали мужчины. Индекс массы тела был несколько ниже в группе летального исхода, но без статистически значимых различий ($p=0,495$).

Баллы по шкалам тяжести состояния NEWS2 и qSOFA, были достоверно выше при поступлении у умерших пациентов ($p < 0,001$). В группе с летальным исходом достоверно ниже была сатурация при поступлении (85,0% против 91%; $p < 0,001$), а медиана САД, напротив, выше ($p=0,032$). При разделении выборки по пороговому значению NEWS2, qSOFA, SpO₂ в точке cut-

off (на момент поступления в стационар) внутрибольничная летальность различалась статистически значимо (рисунок 18).

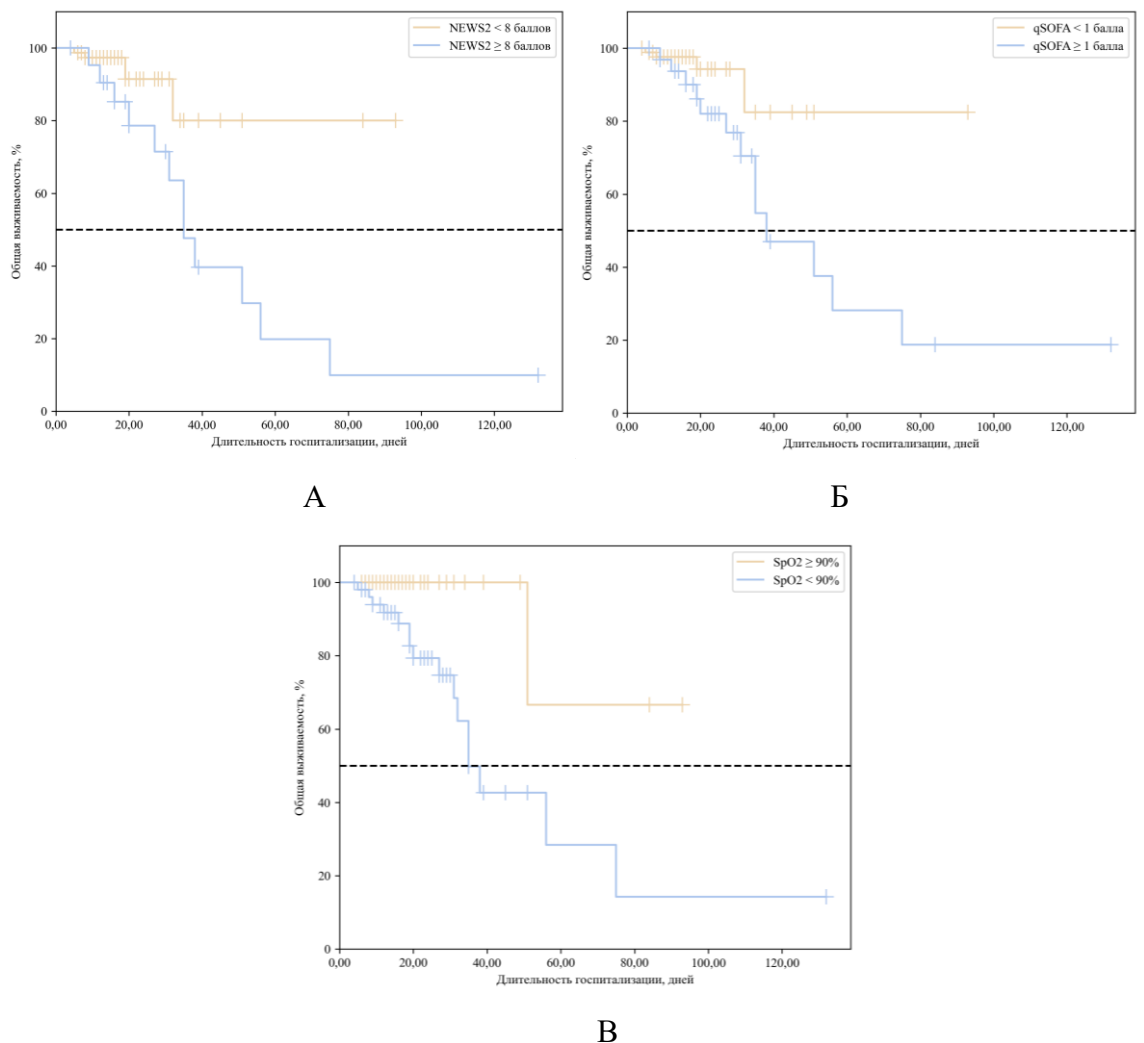


Рисунок 18 – Кривые выживаемости Каплана-Майера пациентов группы 1-3 стадий КРМС в зависимости от баллов по шкале NEWS2 и qSOFA, SpO₂ при поступлении (NEWS2 < 8 баллов и NEWS2 ≥ 8 баллов; Б – qSOFA < 1 балла и qSOFA ≥ 1 балла; В – SpO₂ < 90% и SpO₂ ≥ 90%)

При значении баллов по шкале NEWS2 при поступлении ≥ 8 баллов риски летального исхода увеличивались в 4,4 раза. Различия общей выживаемости, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, были статистически значимы ($p = 0,005$). При значении баллов по шкале qSOFA при поступлении ≥ 1 балла риски летального исхода увеличивались в 3,6 раз. Различия общей выживаемости, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, были статистически значимы ($p = 0,021$). При снижении SpO₂ при поступлении < 90% риски летального исхода увеличивались в 14,2 раз. Различия общей выживаемости, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, были статистически значимы ($p < 0,001$).

Умершие пациенты госпитализировались только на 12-е сутки заболевания, тогда как выжившие были госпитализированы уже на 9-е сутки, что являлось статистически значимой разницей ($p=0,008$). При разделении выборки по пороговому значению длительности заболевания в точке cut-off (на момент поступления в стационар) внутрибольничная летальность различалась статистически значимо (рисунок 19).

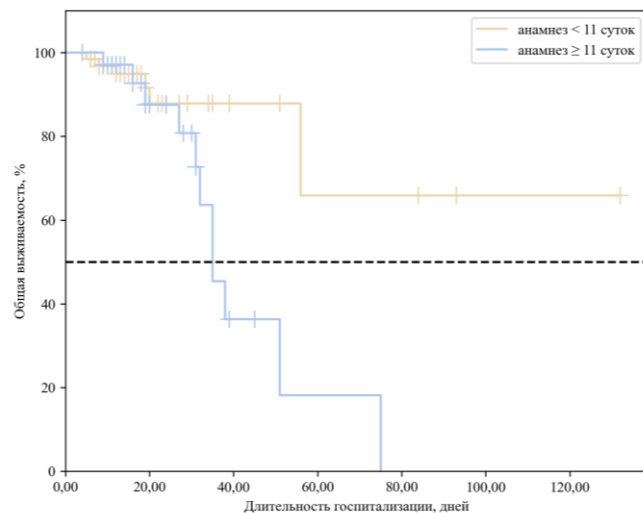


Рисунок 19 – Кривая выживаемости Каплана-Майера пациентов группы 1-3 стадий КРМС в зависимости от длительности заболевания (анамнез <11 суток и анамнез ≥ 11 суток)

При длительности анамнеза заболевания 11 суток и более риски летального исхода увеличивались в 3,4 раза. Различия общей выживаемости, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, были статистически значимы ($p = 0,014$).

Все коморбидные заболевания, включая АГ, СД 2 типа, ожирение, достоверных различий между группами не показали.

Летальный исход ассоциировался с достоверно более высокими уровнями прокальцитонина ($p=0,025$) и D-димера ($p=0,018$) что может отражать более выраженную системную воспалительную реакцию и гиперкоагуляцию. При этом уровни ИЛ-6, ферритина и СРБ не имели статистически значимых различий, несмотря на их клинически более высокие значения в группе летального исхода.

В группе летального исхода наблюдалось достоверное снижение уровня общего белка ($p=0,006$) и альбумина ($p < 0,001$).

При разделении выборки в значениях, соответствующих точке cut-off для лабораторных показателей, показавших статистическую значимую разницу, внутрибольничная летальность для ряда показателей также различалась статистически значимо (рисунок 20).

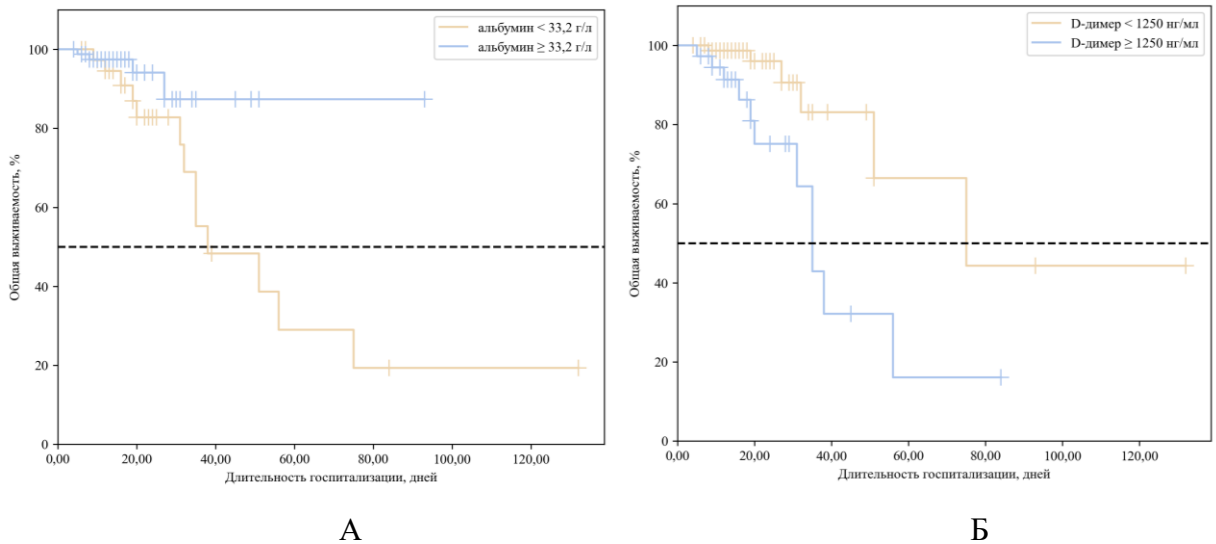


Рисунок 20 – Кривые выживаемости Каплана-Майера пациентов группы 1-3 стадий КРМС в зависимости от уровней альбумина и D-димера при поступлении (А – альбумин < 33,2 г/л и альбумин ≥ 33,2 г/л; Б – D-димер < 1250 нг/мл и D-димер ≥ 1250 нг/мл)

При наличии концентрации альбумина при поступлении $\geq 33,2$ г/л риски летального исхода уменьшались в 3,2 раза. Различия общей выживаемости, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, были статистически значимы ($p = 0,033$).

При наличии концентрации D-димера ≥ 1250 нг/мл риски летального исхода увеличивались в 3,9 раз. Различия общей выживаемости, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, были статистически значимы ($p = 0,006$).

Умершие пациенты имели достоверно более высокое среднее СДЛА по сравнению с выжившими пациентами (46,0 мм рт. ст. против 36,0 мм рт. ст.; $p=0,002$), что может отражать развитие легочной гипертензии как компонента системной декомпенсации. Другие показатели ЭхоКГ и ЭКГ (ФВ ЛЖ, КДО, интервал QT/QTс и др.) не показали статистически значимых различий между группами.

При анализе фармакотерапии, направленной на компенсацию ССЗ на догоспитальном этапе, ни для одной из групп лекарственных препаратов не получено статистически значимой разницы, однако, отмечено, что в группе летального исхода была меньшая распространенность получения терапии, хотя ССИ был выше у этих пациентов и коморбидные состояния, входящие в состав КРМС, встречались с сопоставимой частотой с группой выживших (рисунок 21).

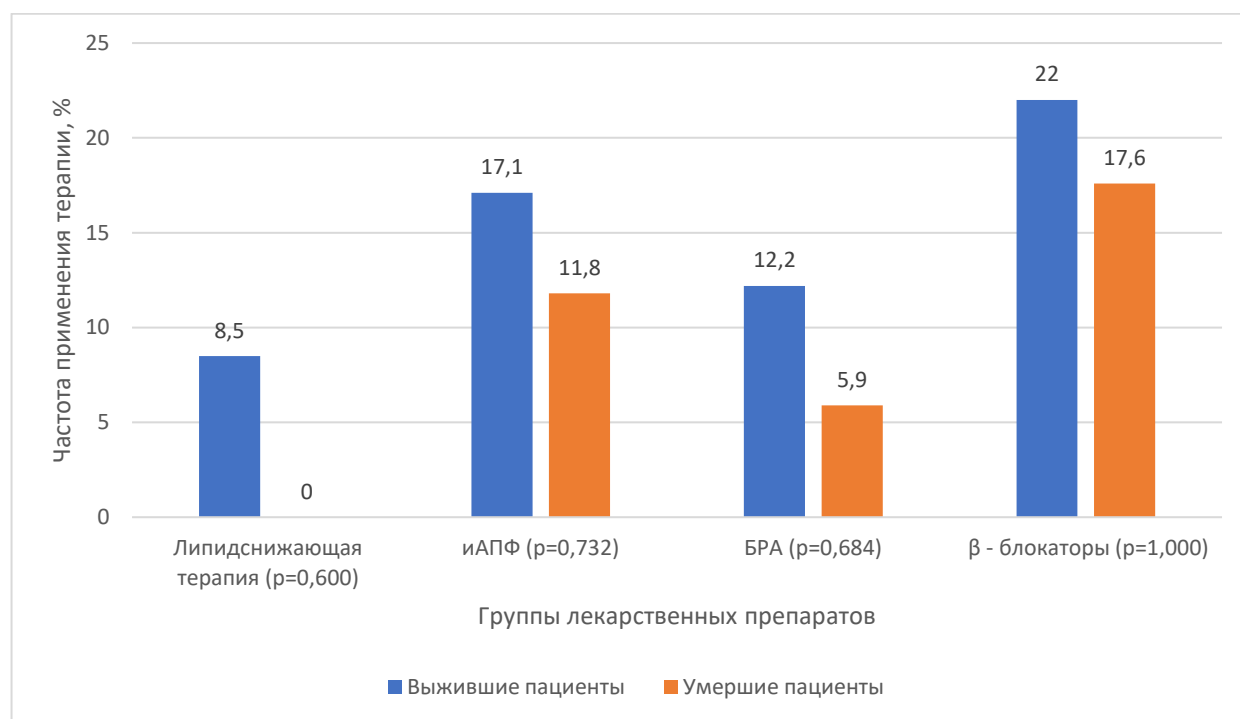


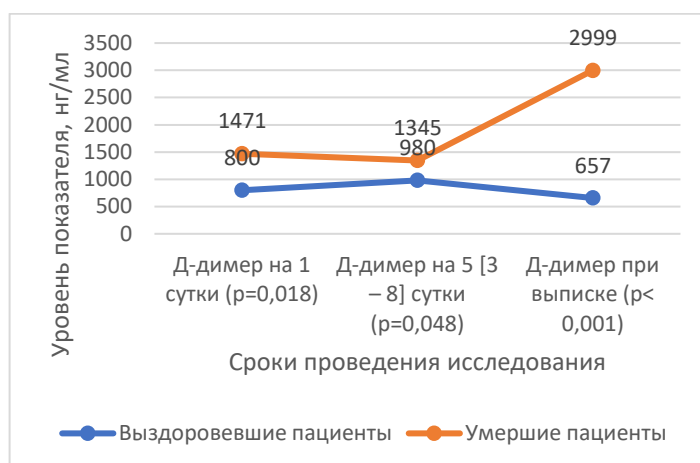
Рисунок 21 – Лекарственная терапия на амбулаторном этапе у пациентов группы 1-3 стадий КРМС

3.3.2. Оценка динамики клинических и лабораторно-инструментальных показателей у пациентов с 1-3 стадиями кардиоренальнометаболического синдрома

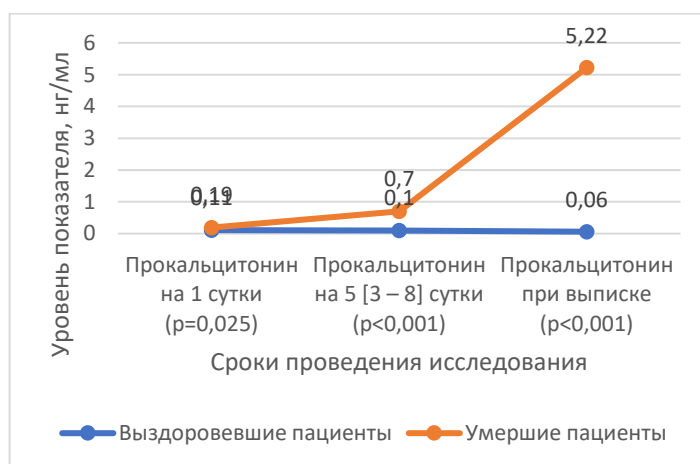
При оценке динамики лабораторных и инструментальных показателей в ходе госпитализации (при поступлении, на 5 [3 – 8] сутки стационарного лечения и при выписке/перед летальным исходом) из анализа были исключены пациенты с пропущенными данными хотя бы в одном из этапов наблюдения.

Не было обнаружено статистически значимых различий между группами исходов в длительности нахождения в стационаре: умершие пациенты находились в стационаре 27 [16,0 – 35,0] суток против 16,5 [13,0 – 23,0] суток в группе выздоровевших пациентов ($p = 0,061$). Однако статистически значимая разница отмечалась для продолжительности лечения в условиях ОРИТ: 22 [12,0 – 35,0] суток у умерших пациентов (все умершие переводились в ОРИТ, тогда как выписанные пациенты, которые переводились в ОРИТ на одном из этапов лечения ($n = 20$ (24,4%), находились в ОРИТ менее 1 суток ($p < 0,001$)).

При оценке динамики лабораторных показателей для пациентов с различными исходами госпитализации в зависимости от исхода госпитализации (при поступлении, на 5 [3 – 8] сутки стационарного лечения и при выписке/перед летальным исходом) отмечены статистически значимые различия для ряда показателей (рисунок 22).



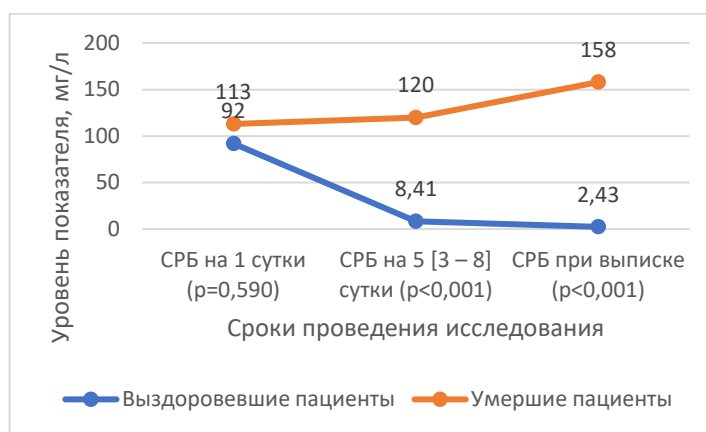
А



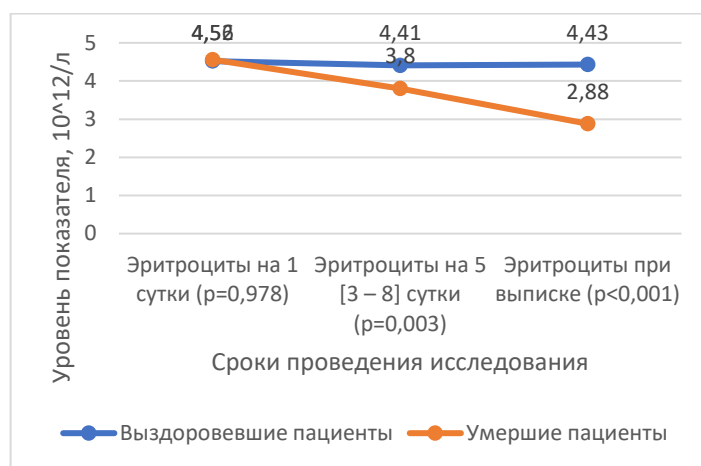
Б

Рисунок 22 – Динамические изменения лабораторных показателей в группе 1-3 стадий КРМС (А – динамика D-димера, Б – динамика прокальцитонина)

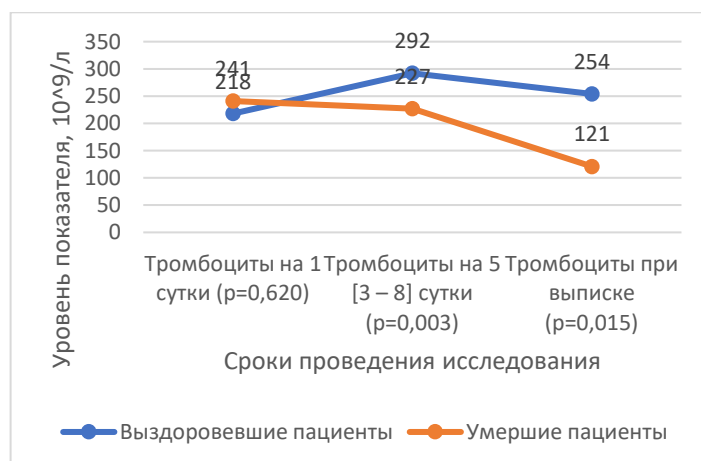
Уровни D-димера и прокальцитонина на протяжении всей госпитализации показали значимые различия между группами. Определенный интерес представляет динамика уровней СРБ, эритроцитов и тромбоцитов: при исходно статистически не отличающихся в группах значениях при поступлении, значимая разница между группами достигалась на 5 [3 – 8] сутки госпитализации и сохранялась до последнего дня стационарного лечения (рисунок 23).



А



Б



В

Рисунок 23 – Динамические изменения лабораторных показателей в группе 1-3 стадий КРМС (А – динамика СРБ, Б – динамика эритроцитов, В – динамика тромбоцитов)

Ряд лабораторных показателей продемонстрировал статистически значимую разницу между группами лишь в финале госпитализации: лимфоциты 16,3 [10,2 – 24,3]% у выживших против 6,5 [5,0 – 9,6]% у умерших ($p < 0,001$), лейкоциты 8,9 [6,4 – 12,0] $10^9/\text{л}$ у выживших

против 31,5 [11,5 – 35,3] $10^9/\text{л}$ у умерших ($p < 0,001$), СКФ 79 [68,0 – 93,0] мл/мин/1,73 м² у выживших против 36 [23,0 – 48,0] мл/мин/1,73 м² у умерших ($p < 0,001$).

Уровни ИЛ-6, ферритина и глюкозы не показали различий между группами на всех этапах мониторингирования показателей.

При оценке динамики показателей КТ легких отмечена статистически значимая разница между группами на всех этапах динамического наблюдения (рисунок 24), однако медиана изменений процента поражения легких по данным КТ достоверно между группами не отличалась и составила 0,0 [-15,0 - 27,0]% в группе выживших против 0,0 [-0,6 - 10,0]% в группе умерших ($p=0,553$).

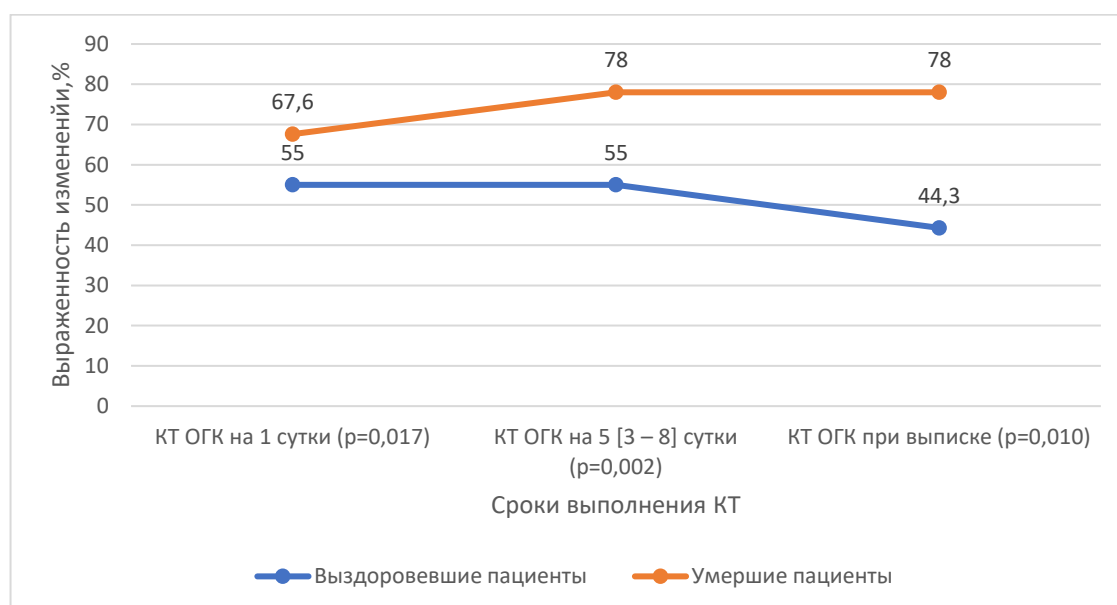


Рисунок 24 – Сравнение динамики инфильтративных изменений в легких по данным КТ ОГК у умерших и выздоровевших пациентов группы 1-3 стадий КРМС

При оценке силы корреляционной связи динамики рентгенологических изменений с динамикой лабораторных показателей, характеризующих выраженность цитокинового шторма (СРБ, ИЛ-6, D-димер), сила связи по шкале Чеддока была либо слабой, либо отсутствовала.

3.3.3. Оценка параметров неинвазивной вентиляции легких и инвазивной вентиляции легких у пациентов с 1-3 стадиями кардиоренальнометаболического синдрома

Применение НИВЛ отмечено у 14 выздоровевших пациентов (13,9%), в то время как в группе пациентов с летальным исходом данный метод использовался у 10 (58,8%) пациентов. Различие оказалось статистически значимым ($p < 0,001$).

Ещё более выраженные различия наблюдаются при анализе использования инвазивной ИВЛ. Среди пациентов с летальным исходом ИВЛ потребовалась в 17 случаях (100%), тогда как

среди выздоровевших – лишь у 11 пациентов (10,8%). Различие между группами также оказалось статистически значимым ($p < 0,001$) (таблица 13). Выявленные ассоциации могут объясняться тем, что перевод на НИВЛ и ИВЛ производился у пациентов с более тяжелым течением COVID-19, что часто было ассоциировано с летальным исходом.

Таблица 13. Оценка применения НИВЛ и ИВЛ и исходов госпитализации у пациентов с 1-3 стадиями КРМС

Показатели	Исходы госпитализации		p-value
	Выздоровление, n=103 (85,8%)	Летальный исход, n=17 (14,2%)	
НИВЛ, n (%)	14 (13,9%)	10 (58,8%)	< 0,001
ИВЛ, n (%)	11 (10,8%)	17 (100%)	< 0,001

3.3.4. Оценка лекарственной терапии у пациентов с 1-3 стадиями кардиоренальнометаболического синдрома

Применение ГИБТ в исследуемой когорте пациентов демонстрирует определённые различия в зависимости от исхода госпитализации. ГИБТ применялась у 58 из 103 пациентов с выздоровлением (56,3%) и у 6 из 17 пациентов с летальным исходом (35,3%), различие между группами не достигло статистической значимости ($p=0,123$). Наиболее часто назначаемым препаратом из группы ГИБТ был олокизумаб, однако, это достоверно не влияло на исходы госпитализации ($p=0,262$). Тем не менее, отмечается тенденция к более частому использованию данной терапии среди выздоровевших, что может свидетельствовать о её потенциальной эффективности при своевременном применении. Значимая разница была выявлена при назначении ГИБТ в сочетании с пульс-терапией ГКС, данная схема применялась у 28 (23,3%) пациентов группы и была ассоциирована с выздоровлением в 100% случаев ($p < 0,011$) (рисунок 25).

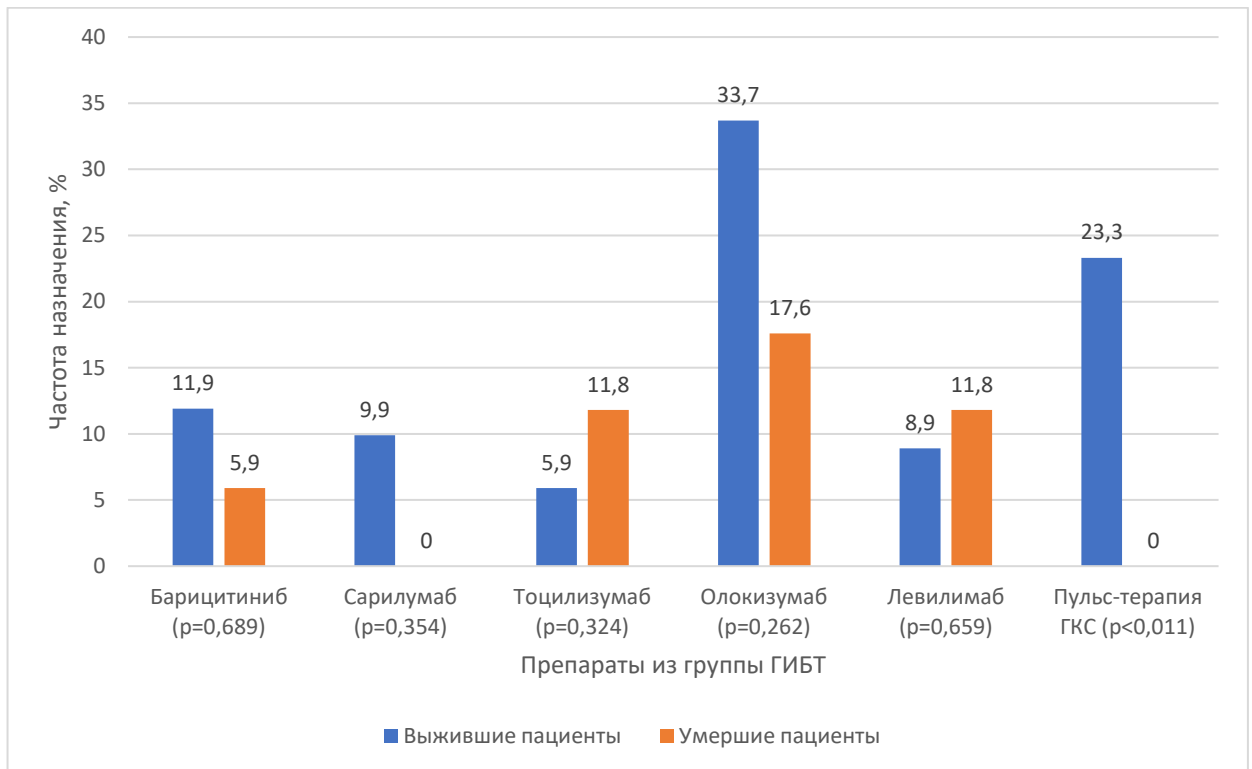


Рисунок 25 – Пульс- терапия ГКС и ГИБТ у умерших и выживших пациентов группы 1-3 стадий КРМС

Повторное введение препаратов ГИБТ не показало статистически значимых различий между группами: применялось у 4 (4%) выживших и у 3 (17,6%) умерших ($p = 0,064$).

АБП назначались всем 120 пациентам исследуемой группы, однако частота назначения отличалась в зависимости от тяжести течения COVID-19 (рисунок 26).

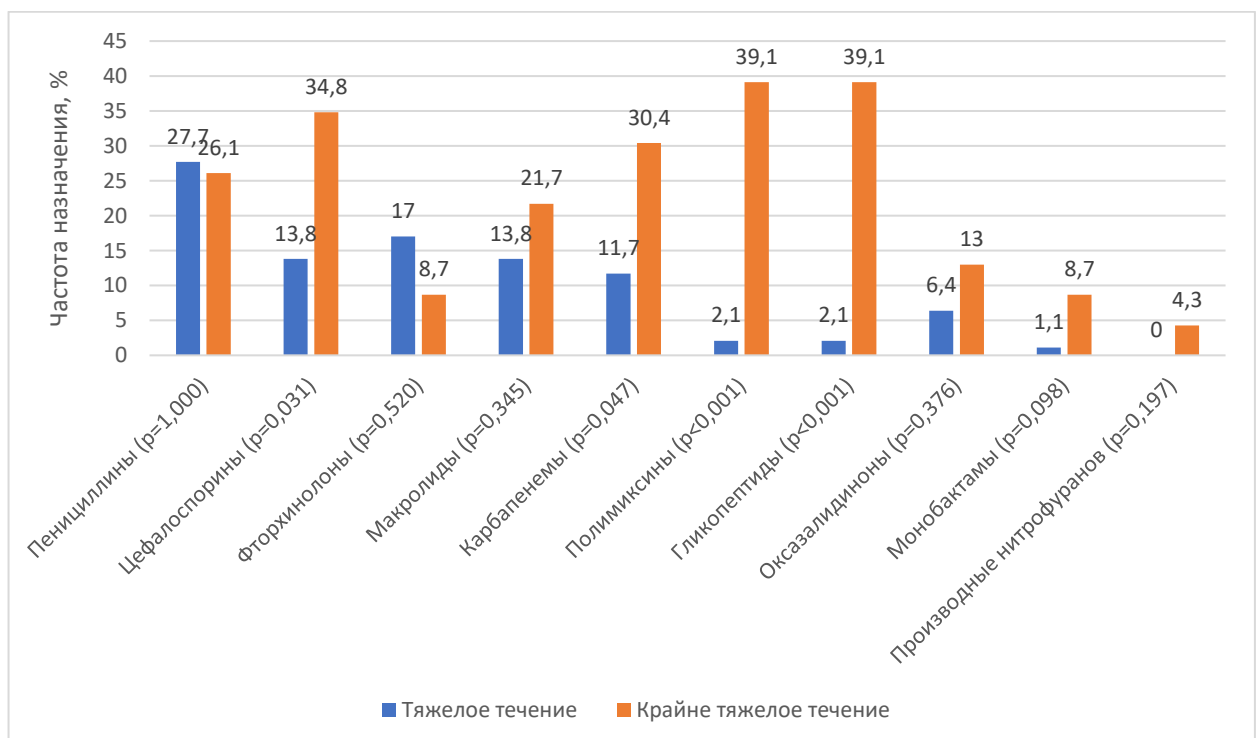


Рисунок 26 – Применение АБТ у умерших и выживших пациентов группы 1-3 стадий КРМС

В группе умерших пациентов наиболее часто назначались АБТ из группы карбапенемов (50%), оксазалидинов (50%) и гликопептидов (ванкомицина) (37,5%). В группе выживших пациентов наиболее часто применялись пенициллины (28,7%) ($p=0,052$), цефалоспорины (13,9%) ($p=0,009$) и фторхинолоны (13,9%).

3.3.5. Оценка осложнений, развившихся в ходе госпитализации, у пациентов с 1-3 стадиями кардиоренальнометаболического синдрома

Осложненное течение COVID-19 у пациентов группы 1-3 стадий КРМС наблюдалось у 58 пациентов из 120, что составило 48,3%. Лидирующими в структуре осложнений у выживших пациентов была стрессовая гипергликемия ($n=45$ (43,7%)), тогда как в группе летального исхода наиболее часто отмечались сепсис ($n=15$ (88,2%)), ОРДС ($n=9$ (52,9%)) и анемия ($n=14$ (82,4%)) (рисунок 27).

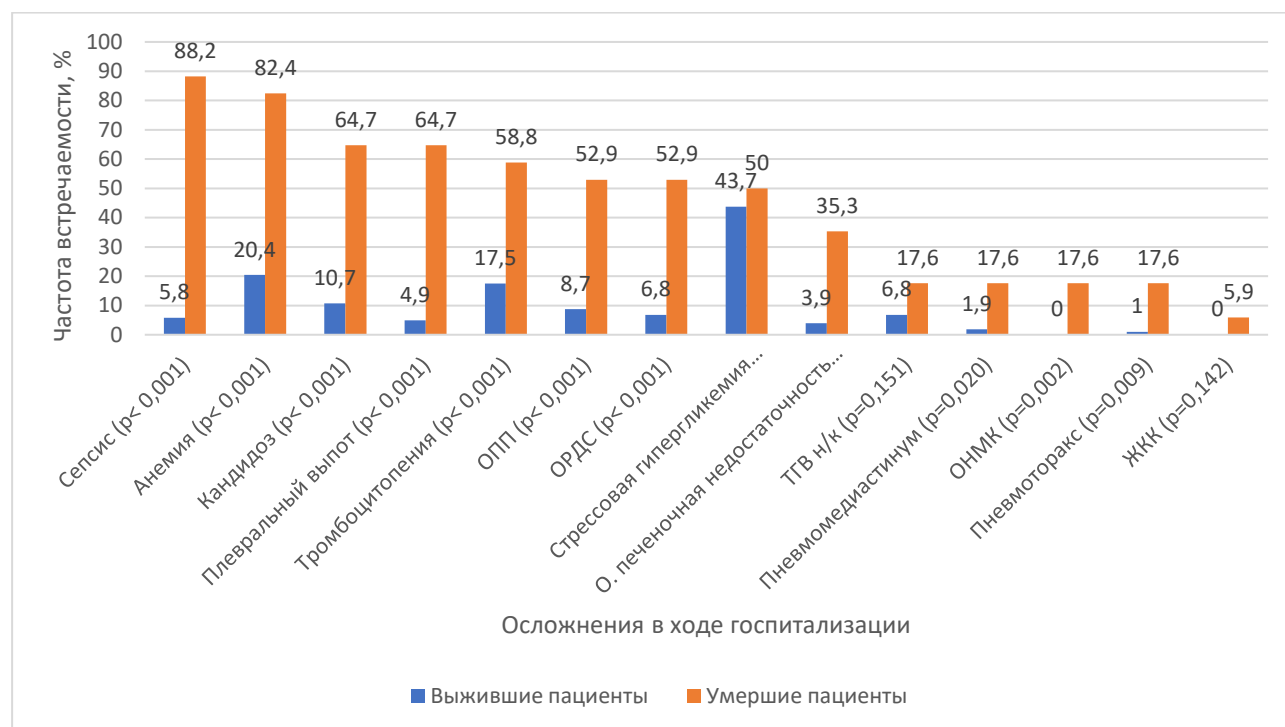


Рисунок 27 – Осложнения, развившиеся в ходе стационарного лечения, у пациентов 1-3 стадий КРМС

Выраженное различие между группами также отмечено по пневмотораксу ($p = 0,009$), пневмомедиастинуму ($p = 0,020$), что в ряде случаев могло быть связано с тяжёлым поражением лёгких и возможной баротравмой в условиях ИВЛ. Также достоверно чаще у умерших встречались кандидозы различных локализаций ($p < 0,001$), ОПП ($p < 0,001$) и плевральный выпот ($p < 0,001$).

В то же время, ряд осложнений, несмотря на клинический интерес, не продемонстрировали статистически значимых различий между группами: стрессовая гипергликемия встречалась практически с одинаковой частотой ($p=0,788$), ЖКК ($p=0,142$), внепульмональные очаги бактериальной инфекции ($p=0,541$), ТГВ нижних конечностей ($p=0,151$).

Выявленными кардиоренальными и метаболическими осложнениями в данной группе были: пароксизм ФП у 4 (3,3%) пациентов, ОНМК у 3 (2,5%) пациентов, ТЭЛА у 1 (0,8%) пациентов, декомпенсация СД у 7 (9,4%) пациентов, ОПП у 15 (15%) пациентов (рисунок 28).

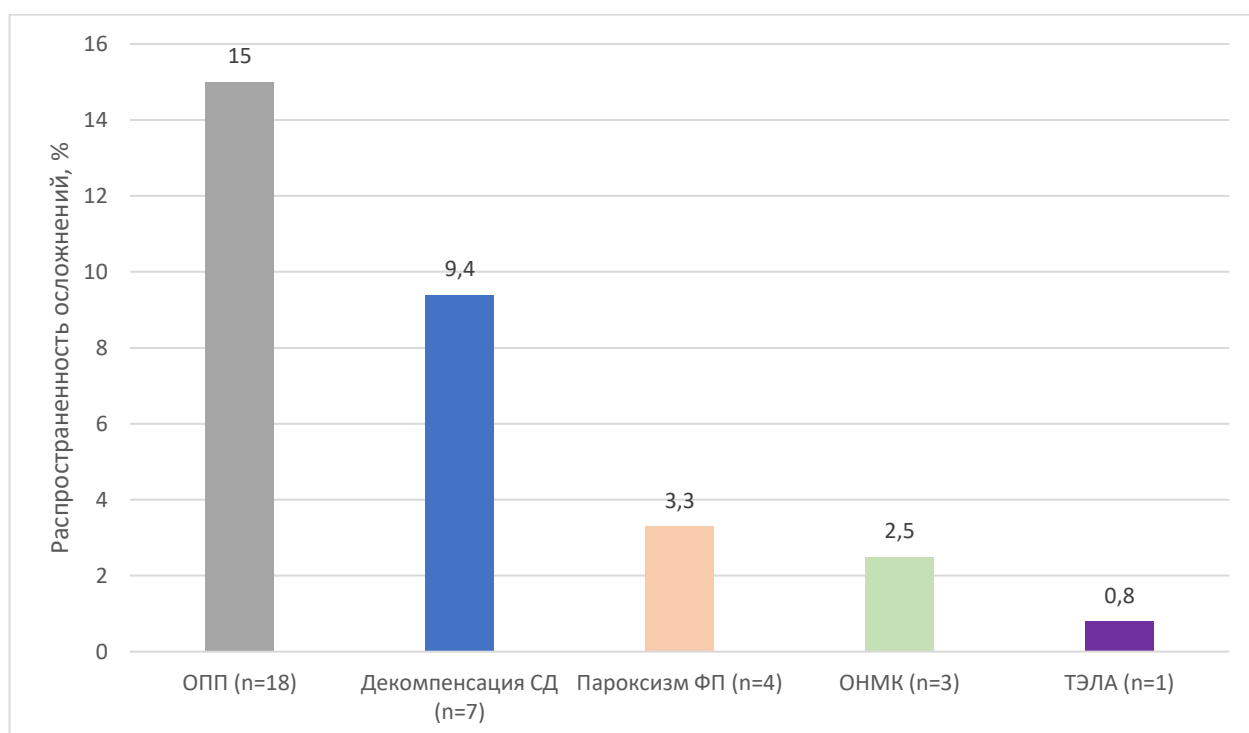


Рисунок 28 – Кардиоренальные и метаболические осложнения у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, 1-3 стадии КРМС

3.4. Течение и прогноз COVID-19 у пациентов с 4а-4б стадиями кардиоренальнометаболического синдрома

149 пациентов из общей когорты наблюдения соответствовали критериям включения в данную группу, что делает ее самой многочисленной из трех исследуемых групп. В нее вошли 72 (48,3%) мужчины. Медиана возраста составила 71,00 [63,00 – 81,00] год: 2 (1,3%) пациента молодого возраста, 18 (12,1%) пациентов среднего возраста, 68 (45,6%) пациентов пожилого возраста, 53 (35,6%) пациентов старческого возраста и 8 (5,4%) долгожителей. У 90 (60,4%) пациентов группы стационарное лечение завершилось выздоровлением, у 59 (39,6%) наступил летальный исход, что делает данную группу самой многочисленной по случаям летального

исхода. Графическое изображение распределения летальных исходов по полу при стадии КРМС 4а-4б представлено на рисунке 29.

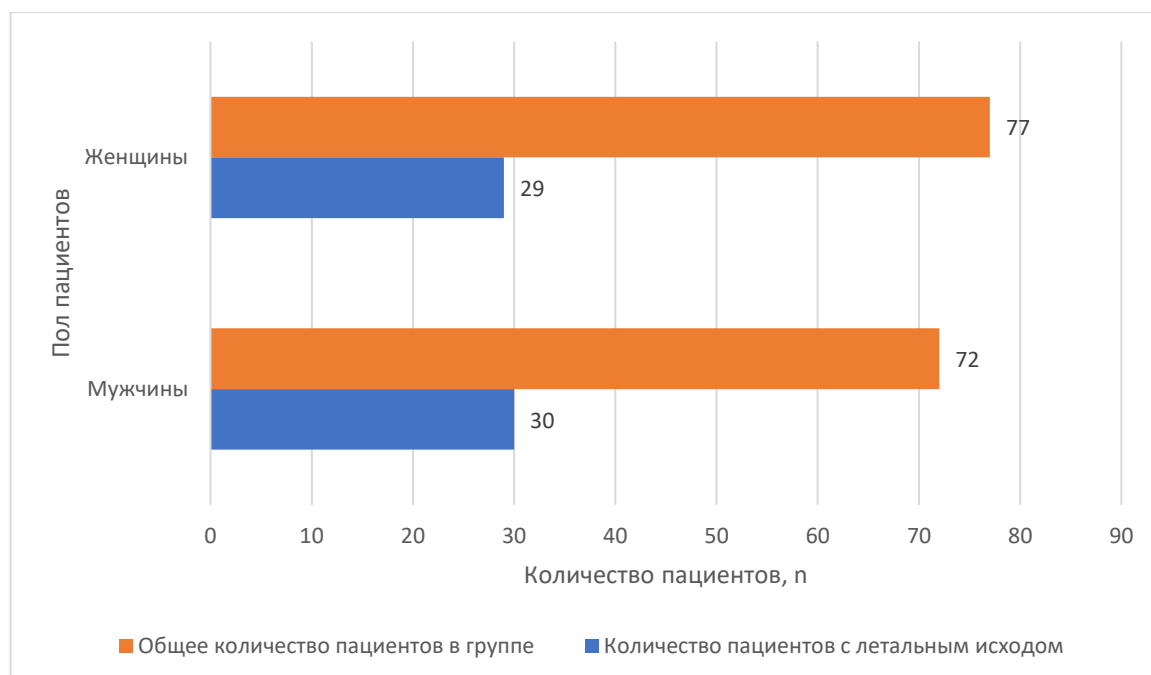


Рисунок 29 – Распределение по полу в зависимости от исхода госпитализации в группе пациентов КРМС 4а-4б стадий

Медиана продолжительности стационарного лечения в группе составила 14 [9,0 – 22,0] суток, при этом у 21 (14,1%) пациента длительность госпитализации составила 28 суток и более. В соответствии с дизайном исследования, пациенты группы были разделены на две подгруппы, соответствующие конечным точкам исследования: исходам стационарного лечения. Отмечались статистически значимые различия между группами исходов в части продолжительности стационарного лечения (16 [10,0-22,7] суток у выздоровевших и 11 [7,0-20,5] суток у умерших пациентов ($p=0,002$)).

При оценке рентгенологических параметров отмечены следующие изменения в первый день госпитализации: КТ 1 степени у 11 (7,7%) пациентов, КТ 2 степени у 21 (14,8%) пациентов, КТ 3 степени у 83 (58,5%) пациентов, КТ 4 степени у 27 (19,0%) пациентов. Медиана поражения легких при поступлении равнялась 58,4 [50,0 – 70,0]% без различий между группами выздоровевших и умерших: 55,0 [48,6 - 65,0]% против 60,0 [50,0 - 72,0]% соответственно ($p=0,050$), а максимальная степень выраженности инфильтративных изменений в легких по данным КТ в ходе госпитализации составила 65 [55,0 – 75,0]% со статистически достоверной разницей между группами: 60,6 [50,0-75,0]% у выздоровевших против 70 [60,0-80,6]% у умерших ($p=0,006$). Баллы по шкале NEWS2 при поступлении 6 [4,0 – 8,0] баллов, баллы по qSOFA – 1 [0 – 1,0] балл.

При оценке коморбидного статуса пациентов данной группы выявлены следующие особенности: медиана суммы баллов по ССИ составила 4 [3,0 – 7,0] балла. ИМТ равнялся 30,4 [26,0 – 35,6] кг/м², что соответствовало ожирению 1 степени. Структура и частота встречаемости кардиоренальных и метаболических ФР у пациентов исследуемой группы указана на рисунке 30.

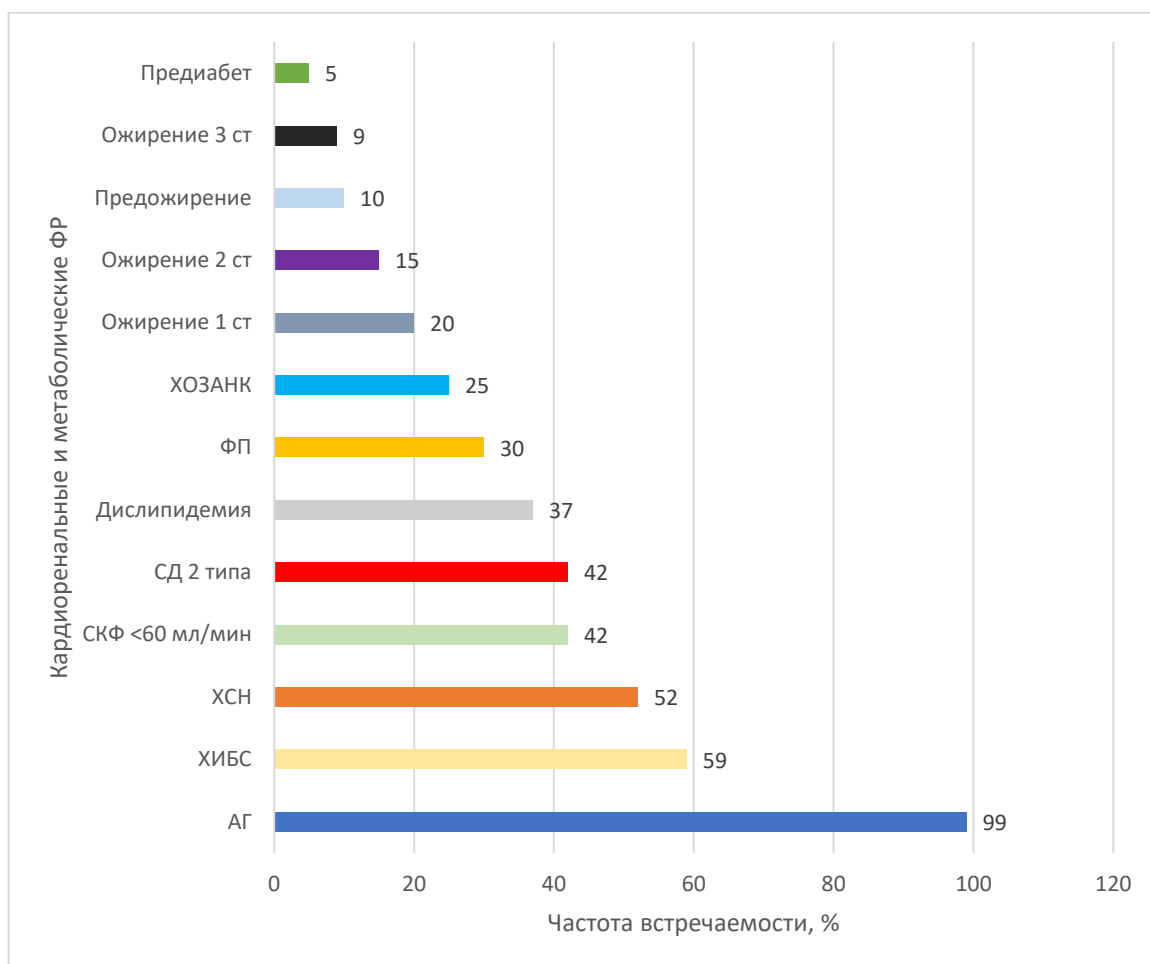


Рисунок 30 – Структура кардиоренальных и метаболических ФР у пациентов с 4а-4б стадиями КРМС

Наиболее часто встречающимися кардиоренальными и метаболическими ФР у пациентов исследуемой группы были АГ у 147 (99,0%) пациентов, ИБС у 88 (59,0%) пациентов и ХСН у 77 (52,0%) пациентов.

3.4.1. Оценка клинико-демографических и лабораторно-инструментальных показателей у пациентов с 4а-4б стадиями кардиоренальнометаболического синдрома

Проведен сравнительный анализ демографических, исходных клинических характеристик, а также лабораторных и инструментальных данных пациентов со стадией КРМС 4а-4б по конечным точкам исследования, результаты которого представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Характеристика пациентов группы КРМС 4а-4б стадий в зависимости от исходов госпитализации

	4а-4б стадии КРМС (Группа 3), n=149			
Признаки/параметры	Всего (n=149)	Выздоровление, n=90 (60,4%)	Летальный исход, n=59 (39,6%)	p-value
Клинико-демографические характеристики				
Пол (м/ж)	72 (48,3%) / 77 (51,7%)	42 (46,7%) / 48 (53,3%)	30 (50,8%) / 28 29 (49,2%)	0,617
Возраст, лет	71 [63,0 – 81,0]	69 [63,0 – 78,7]	73 [65,0 – 81,0]	0,209
NEWS2	6 [4,0 – 8,0]	6 [4,0 – 7,0]	7 [6,0 – 8,0]	< 0,001
qSOFA	1 [0 – 1,0]	1 [0 – 1,0]	1 [1,0 – 1,2]	0,002
САД при поступлении, мм рт.ст.	127 [116 – 135]	128 [116,2 – 134,0]	127 [115,5 – 136,0]	0,787
Температура тела при поступлении, С	36,8 [36,7 – 37,0]	36,8 [36,6 – 37,0]	36,8 [36,7 – 37,0]	0,169
SpO ₂ , %	91 [87,5 – 94,0]	92 [90,0 – 95,0]	90 [80,5 – 93,0]	0,003
Кол-во дней заболевания до обращения в ЛПУ	9 [6,0 – 12,0]	9 [6,0 – 13,0]	8 [6,0 – 11,5]	0,666
Наличие вакцинации против COVID-19 в анамнезе	14 (9,4%)	11 (12,2%)	3 (5,1%)	0,246
ИМТ, кг/м ²	30,4 [26,0 – 35,6]	30,7 [26,7 – 35,5]	29,4 [23,6 – 35,0]	0,502
Коморбидная патология				
CCI, балл	4 [3,0 – 7,0]	4 [2,0 – 7,0]	5 [3,00- 6,5]	0,407
АГ	147 (98,6%)	88 (97,8%)	59 (100%)	0,518

Продолжение таблицы 14

1 степень АГ	26 (17,4%)	16 (17,8%)	10 (16,9%)	0,103
2 степень АГ	85 (57%)	46 (51,1%)	39 (66,1%)	
3 степень АГ	35 (23,5%)	27 (30%)	8 (13,5%)	
1 стадия АГ	2 (1,3%)	2 (2,2%)	0 (0%)	0,150
2 стадия АГ	39 (26,2%)	28 (31,1%)	11 (18,6%)	
3 стадия АГ	107 (71,8%)	59 (65,6%)	48 (81,3%)	
ИБС	88 (59%)	52 (57,8%)	36 (61,0%)	0,486
ХСН	77 (51,7%)	39 (43,3%)	38 (64,4%)	0,012
ОНМК	27 (18,1%)	17 (18,9%)	10 (16,9%)	0,764
ФП	45 (30,2%)	23 (25,6%)	22 (37,3%)	0,127
ХОЗАНК	38 (25,5%)	30 (33,7%)	8 (13,5%)	0,007
Дислипидемия	55 (36,9%)	37 (41,6%)	18 (30,5%)	0,173
Предожирение	15 (10,1%)	11 (12,2%)	4 (6,8%)	0,249
Ожирение 1 степени	30 (20,1%)	21 (23,3%)	9 (15,2%)	0,229
Ожирение 2 степени	22 (14,8%)	16 (17,8%)	6 (10,2%)	0,243
Ожирение 3 степени	13 (8,7%)	7 (7,8%)	6 (10,2%)	0,768
Предиабет	7 (4,7%)	5 (5,6%)	2 (3,4%)	0,704
СД 2 типа	62 (41,6%)	38 (42,2%)	24 (40,7%)	0,852
ХОБЛ	10 (6,7%)	7 (7,8%)	3 (5,1%)	0,740
Снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² в течение не менее 3 месяцев	63 (42,3%)	32 (35,6%)	31 (52,5%)	0,040
Стадия ХБП С3а	38 (25,5%)	18 (20%)	20 (33,9%)	0,057
Стадия ХБП С3б	15 (10,1%)	9 (10%)	6 (10,2%)	1,000
Стадия ХБП С4	4 (2,7%)	2 (2,2%)	2 (3,4%)	0,649
Системные заболевания, коллагенозы	3 (2%)	3 (3,4%)	0 (0%)	0,276
Биомаркеры «цитокинового шторма» при COVID-19				
СРБ (мг/л)	103 [47,0 – 161,2]	96,6 [35,1 - 160,3]	115 [71,0 – 162,0]	0,133

Продолжение таблицы 14

ИЛ-6 (нг/мл)	31,5 [16,1 – 53,9]	24,5 [14,6 - 49,2]	36 [25,0 – 65,0]	0,026
Ферритин (мкг/л)	573,5 [348,6 – 695,2]	524,5 [316,3 - 669,7]	662,8 [440,2 – 733,6]	< 0,001
Прокальцитонин (нг/мл)	0,12 [0,07 – 0,20]	0,11 [0,06 - 0,14]	0,13 [0,07 – 0,22]	0,038
АЛТ (Ед/л)	29,9 [20,5 – 47,2]	27,2 [21,0 - 44,0]	31,7 [19,9 – 51,1]	0,440
АСТ (Ед/л)	39 [27,0 – 57,7]	35 [23,7 - 53,7]	48 [31,0 – 65,2]	0,012
Эритроциты (10 ¹² /л)	4,5 [4,0 – 4,9]	4,4 [4,0 - 4,8]	4,6 [4,0 – 4,9]	0,503
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	8,0 [5,8 – 11,0]	8,0 [6,2 - 11,3]	7,9 [5,1 – 10,3]	0,581
Лимфоциты (%)	10,2 [6,2 – 15,2]	10,2 [6,0 - 14,3]	10,2 [7,1 – 16,2]	0,427
Тромбоциты (10 ⁹ /л)	216,5 [160,0 – 288,5]	230 [174,2 - 293,0]	207 [144,7 – 272,5]	0,160
D-димер (нг/мл)	850 [460,2 – 1435,5]	759 [440,5 - 1310,0]	961 [515,0 – 1750,0]	0,190
Лабораторные показатели, характеризующие кардиоренальнометаболический синдром				
Общий белок (г/л)	63,6 [57,8 – 70,0]	63 [56,6 - 70,0]	63,8 [59,0 – 69,1]	0,689
Альбумин (г/л)	35 [30,8 – 37,4]	35 [31,0 - 38,4]	34 [30,7 – 36,3]	0,173
Общий холестерин (ммоль/л)	3,8 [3,3 – 4,7]	3,7 [3,1 - 4,7]	3,9 [3,6 – 4,6]	0,561
Мочевая кислота (мкмоль/л)	325 [255,0 – 397,0]	340 [277,5 - 401,4]	241 [212,9 – 273,5]	0,106
Мочевина (ммоль/л)	8,4 [6,5 – 11,6]	7,8 [5,8 - 10,2]	9,9 [7,9 – 13,1]	0,002

Продолжение таблицы 14

Креатинин (мкмоль/л)	96 [77,4 – 130,0]	98,1 [77,4 - 125,0]	95,9 [78,0 – 139,6]	0,765
СКФ (по формуле СКD-EPI)	58 [40,0 – 77,0]	60 [40,7 - 76,1]	56 [38,0 – 77,7]	0,834
Глюкоза (ммоль/л)	8,6 [7,0 – 11,5]	8,3 [7,0 - 11,3]	9,3 [7,3 – 11,5]	0,526
Степень инфилтративных изменений в легких при поступлении в стационар				
Тяжесть по КТ, степень				
1–2 ст	35 (23,5%)	23 (25,5%)	12 (20,3%)	0,450
3–4 ст	114 (76,5%)	66 (74,5%)	48 (79,7%)	
Функциональная диагностика				
Рубцовые изменения на ЭКГ	28 (18,8%)	19 (21,1%)	9 (15,2%)	1,000
ГЛЖ	71 (47,6%)	46 (51,1%)	25 (42,4%)	0,430
QT	0,37 [0,34 – 0,40]	0,37 [0,34 - 0,40]	0,38 [0,34 – 0,40]	0,980
QTc	0,43 [0,40 – 0,46]	0,43 [0,40 - 0,45]	0,43 [0,40 – 0,46]	0,925
КДО	103 [83,2 – 132,5]	105,00 [87,00 - 129,00]	85,00 [80,50 – 165,00]	0,877
ФВ ЛЖ	59,5 [52,0 – 64,2]	58,50 [52,25 - 64,75]	61,00 [53,25 – 64,00]	0,785
Зоны гипокинеза	16 (10,7%)	10 (11,1%)	6 (10,2%)	1,000
Жидкость в полости перикарда	7 (4,7%)	6 (6,7%)	1 (1,7%)	0,243
СДЛА, мм рт.ст.	41,5 [38,0 – 50,2]	40,00 [34,00 - 46,00]	44,00 [39,50 – 55,50]	0,050
Примечания. Результаты представлены как медиана и интерквартильный размах (Me [Q1-Q3]) для количественных переменных; как абсолютное значение и процентное соотношение (n (%)) для категориальных переменных				

В когорте из 149 пациентов с 4а–4б стадиями КРМС, у пациентов из группы летального исхода при поступлении отмечались более высокие показатели по шкалам оценки тяжести: медиана NEWS2 составляла 7 [6,0–8,0] баллов против 6 [4,0–7,0] баллов у выживших ($p < 0,001$), а медиана qSOFA – 1 [1,0–1,2] балл против 1 [0–1,0] балла ($p = 0,002$), при этом SpO_2 была ниже – 90 [80,5–93,0] % против 92 [90,0–95,0] % ($p = 0,003$). При разделении выборки в значениях, соответствующих точке cut-off для баллов по шкале NEWS2 при поступлении, внутрибольничная летальность также различалась статистически значимо (рисунок 31).

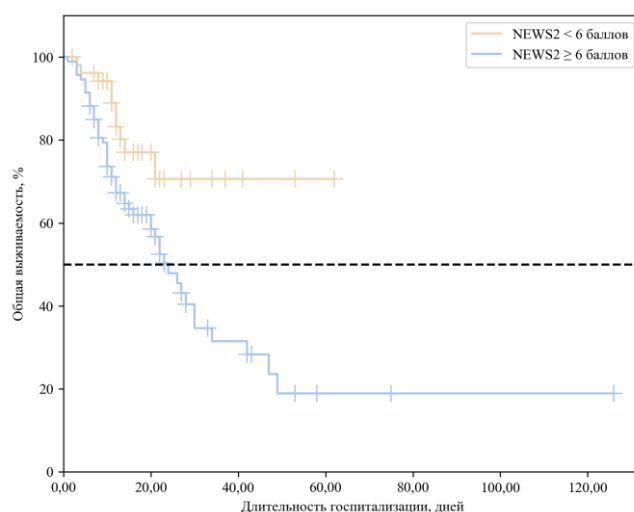


Рисунок 31 – Кривая выживаемости Каплана-Майера пациентов группы 4а-4б стадий КРМС в зависимости от баллов по шкале NEWS2 при поступлении (NEWS2 < 6 баллов и NEWS2 ≥ 6 баллов)

При значении суммы баллов по шкале NEWS2 ≥ 6 баллов при поступлении риски летального исхода увеличивались в 2,5 раза. Различия общей выживаемости, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, были статистически значимы ($p = 0,004$).

Среди сопутствующей патологии ХСН встречалась чаще у умерших (64,4%) по сравнению с выжившими (43,3%; $p = 0,012$), тогда как ХОЗАНК было более распространено в подгруппе выживших (33,7% против 13,8%; $p = 0,007$), снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² регистрировалось у 52,5% умерших и 35,6% выживших ($p = 0,040$). Лабораторные параметры «цитокинового шторма» продемонстрировали, что уровень СРБ статистически не отличался между группами ($p = 0,133$), однако у пациентов с летальным исходом выявлен более высокий медианный уровень ИЛ-6 – 36,0 [25,0–65,0] пг/мл против 24,5 [14,6–49,2] пг/мл ($p = 0,026$), ферритин и прокальцитонин также были значительно повышены ($p < 0,001$ и $p = 0,038$ соответственно). Среди маркёров органного повреждения АСТ была выше в группе умерших (48,0 ЕД/л [31,0–65,2] vs 35,0 ЕД/л [23,7–53,8]; $p = 0,012$), тогда как АЛТ, лейкоциты и другие исследованные параметры статистически значимых различий не показали. При разделении выборки в значениях,

соответствующих точке cut-off для уровней АСТ и мочевины, а также значения СДЛА при поступлении, внутрибольничная летальность также различалась статистически значимо (рисунок 32).

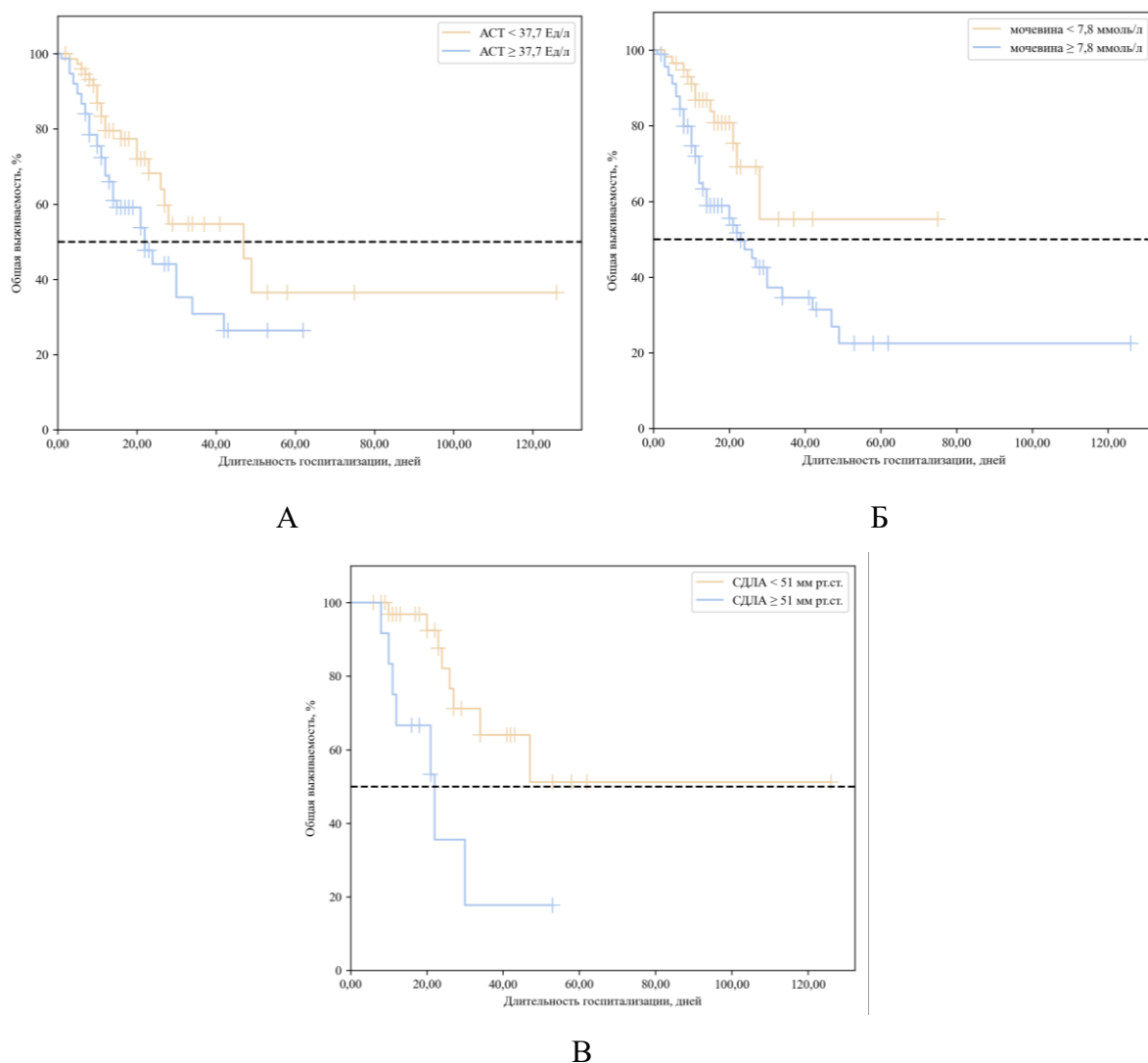


Рисунок 32 – Кривые выживаемости Каплана-Майера пациентов группы 4а-4б стадий КРМС в зависимости от в зависимости от уровней АСТ и мочевины, значения СДЛА при поступлении (А - АСТ < 37,7 Ед/л и АСТ ≥ 37,7 Ед/л; Б – мочевина < 7,8 ммоль/л и мочевина ≥ 7,8 ммоль/л; В – СДЛА < 51 мм рт.ст. и СДЛА ≥ 51 мм рт. ст.)

При уровне АСТ ≥ 37,7 Ед/л при поступлении риски летального исхода увеличивались в 1,9 раз. Различия общей выживаемости, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, были статистически значимы ($p = 0,018$).

При уровне мочевины ≥ 7,8 ммоль/л при поступлении риски летального исхода увеличивались в 2,4 раза. Различия общей выживаемости, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, были статистически значимы ($p = 0,004$).

При уровне СДЛА ≥ 51 мм рт.ст. риски летального исхода увеличивались в 4,3 раза. Различия общей выживаемости, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, были статистически значимы ($p = 0,009$).

Был проанализирован прием лекарственных препаратов на догоспитальном этапе (рисунок 33).

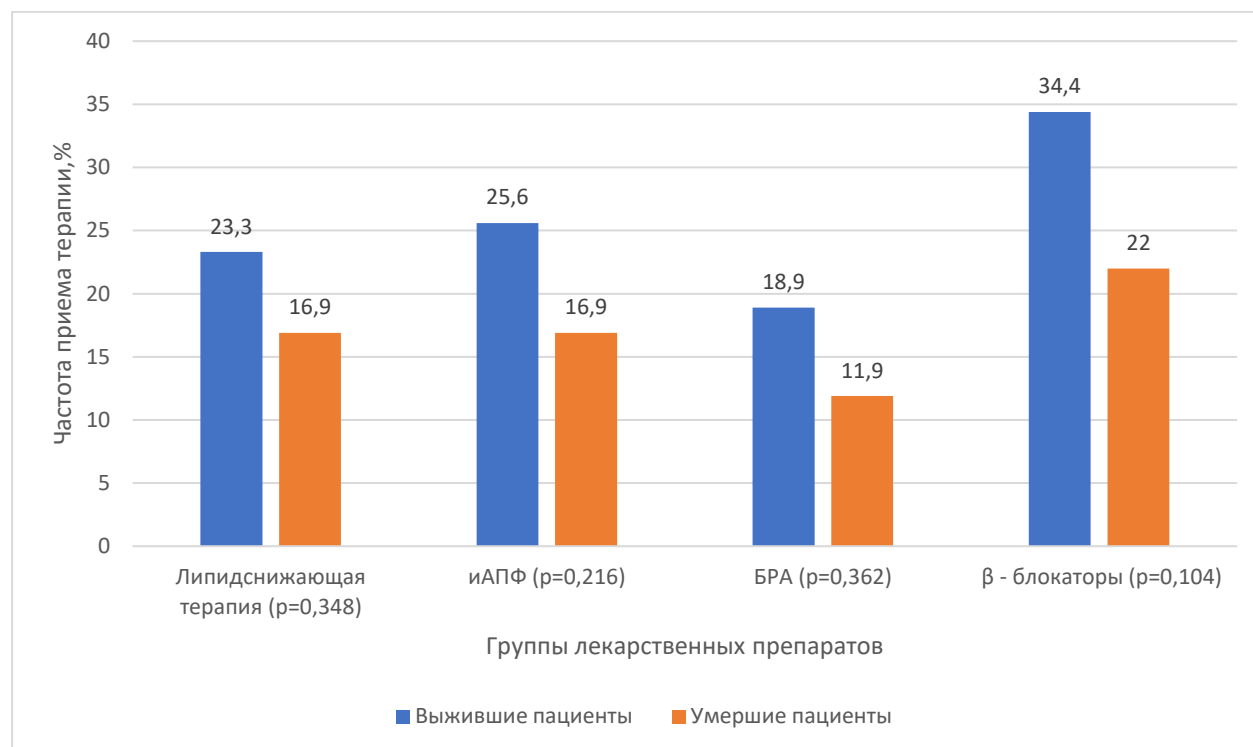


Рисунок 33 – Лекарственная терапия на амбулаторном этапе у пациентов группы 4а-4б стадий КРМС

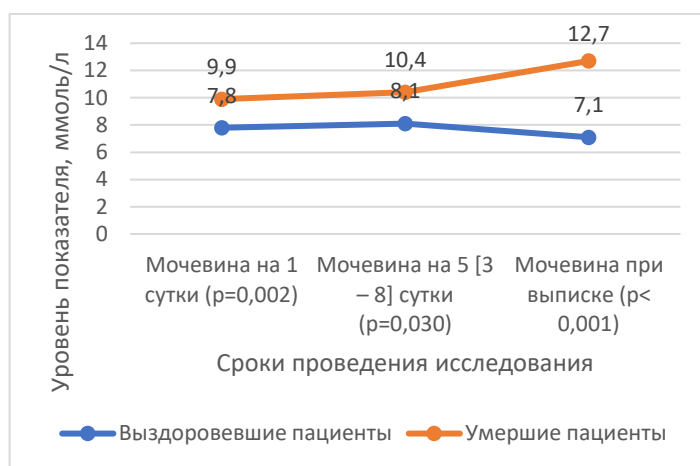
Ни для одной из групп лекарственных препаратов не получено статистически значимой разницы, однако, отмечено, что в группе летального исхода была меньшая распространенность получения любой терапии, направленной на коррекцию сердечно-сосудистых рисков, хотя ССИ был выше у этих пациентов и коморбидные состояния, входящие в состав КРМС, встречались с сопоставимой частотой с группой выживших.

3.4.2. Оценка динамики клинических и лабораторно-инструментальных показателей у пациентов с 4а-4б стадиями кардиоренальнометаболического синдрома

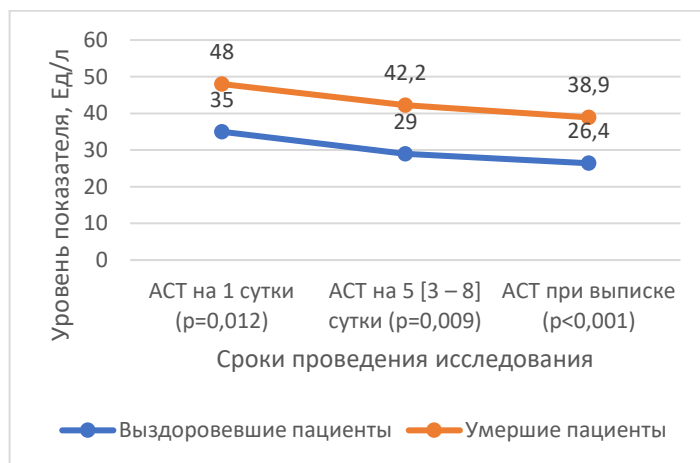
При оценке динамики лабораторных и инструментальных показателей в ходе госпитализации (при поступлении, на 5 [3 – 8] сутки стационарного лечения и при выписке/перед летальным исходом) из анализа были исключены пациенты с пропущенными данными хотя бы в одном из этапов наблюдения.

Отмечались статистически значимые различия между группами исходов в части продолжительности стационарного лечения (16 [10,0-22,7] суток у выздоровевших и 11 [7,0-20,5] суток у умерших пациентов ($p=0,002$). Статистически значимые различия между группами отмечались и для продолжительности лечения в условиях ОРИТ: 6 [3,0 – 14,5] суток у умерших пациентов и 0 [0 – 3,0] суток у выживших ($p < 0,001$).

При оценке динамики лабораторных показателей для пациентов с различными исходами госпитализации в зависимости от исхода госпитализации (при поступлении, на 5 [3 – 8] сутки стационарного лечения и при выписке/перед летальным исходом) отмечены статистически значимые различия на всех этапах наблюдения для уровней мочевины и АСТ (рисунок 34).



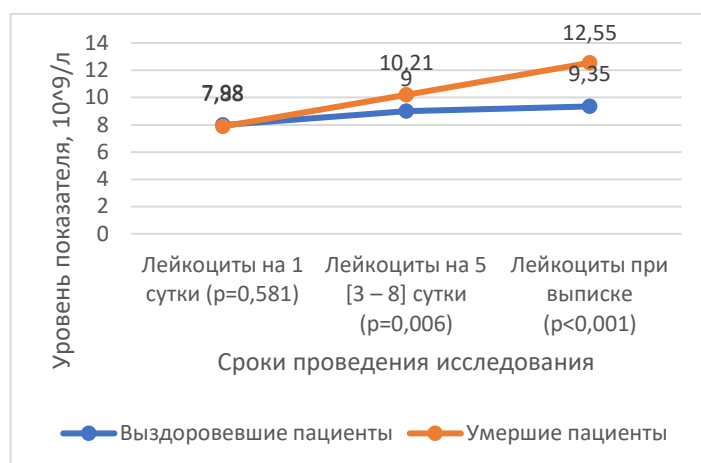
А



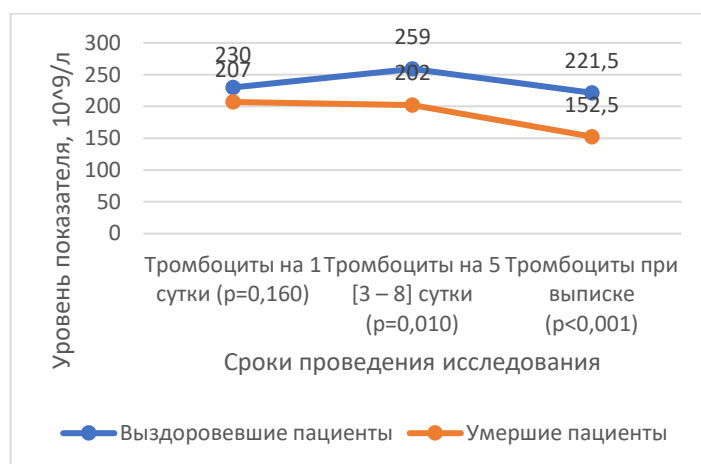
Б

Рисунок 34 – Динамические изменения лабораторных показателей в группе 4а-4б стадий КРМС (А – динамика мочевины, Б – динамика АСТ)

Интерес представляет динамика уровней лейкоцитов и тромбоцитов: при исходно статистически не отличающихся в группах значениях при поступлении, значимая разница между группами достигалась на 5 [3 – 8] сутки госпитализации и сохранялась до последнего дня стационарного лечения (рисунок 35).



А



Б

Рисунок 35 – Динамические изменения лабораторных показателей в группе 4а-4б стадий КРМС (А – динамика лейкоцитов, Б – динамика тромбоцитов)

Ряд лабораторных показателей продемонстрировал статистически значимую разницу между группами лишь в финале госпитализации: СРБ 5,6 [2,0 – 16,7] мг/л у выживших против 60,5 [12,4 – 150,1] мг/л у умерших ($p < 0,001$); D-димер 820,0 [486,2 – 1169,7] нг/л у выживших против 1435,0 [630,0 – 2385,0] нг/л у умерших ($p = 0,001$); СКФ 67,5 [50,7 – 86,0] мл/мин/1,73 м² у выживших против 53,5 [29,5 – 70,7] мл/мин/1,73 м² у умерших ($p = 0,001$); альбумин 33,0 [30,0 – 35,8] г/л у выживших против 29,7 [25,0 – 33,4] г/л у умерших ($p = 0,002$); креатинин 89,0 [70,7 – 102,8] мкмоль/л у выживших против 102,8 [77,0 – 163,2] мкмоль/л у умерших ($p = 0,006$); АЛТ 37,9 [27,0 – 60,4] Ед/л у выживших против 54,9 [31,4 – 90,7] Ед/л у умерших ($p = 0,024$).

Уровни гемоглобина, общего белка, эритроцитов и глюкозы не показали различий между группами на всех этапах мониторинга показателей.

При оценке динамики показателей КТ легких отмечена статистически значимая разница между группами только на 5 [3 – 8] сутки наблюдения (рисунок 36). У пациентов с летальным исходом медиана изменений инфильтративных изменений по КТ на 5 [3 – 8] сутки составила 12

[8,0 – 20,0] % против -1,6 [-20,0 – 10,0] % у выживших пациентов, данная динамика была достоверно ассоциирована с развитием летального исхода ($p < 0,001$).

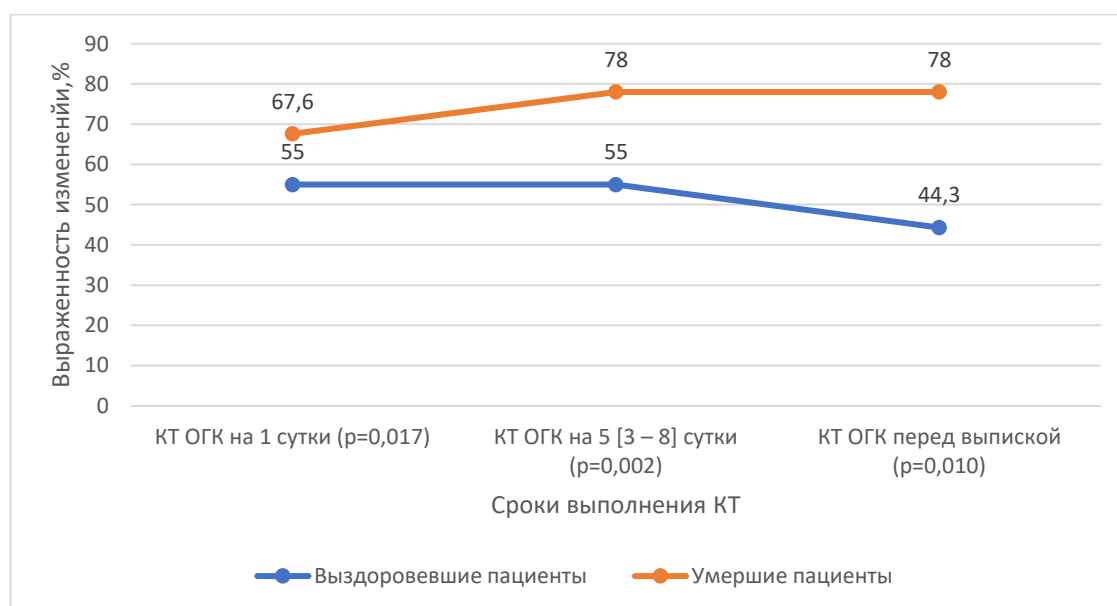


Рисунок 36 – Сравнение динамики инфильтративных изменений в легких по данным КТ ОГК у умерших и выздоровевших пациентов группы 4а-4б стадий КРМС

При оценке силы корреляционной связи динамики рентгенологических изменений с динамикой лабораторных показателей, характеризующих выраженность цитокинового шторма (СРБ, ИЛ-6, D-димер), сила связи по шкале Чеддока была либо слабой, либо отсутствовала.

3.4.3. Оценка параметров неинвазивной вентиляции легких и инвазивной вентиляции легких у пациентов с 4а-4б стадиями кардиоренальнометаболического синдрома

НИВЛ проводилась у 57 из 149 пациентов (38,25%), при этом 17 (11,4%) из 149 выздоровели, а 40 (26,8%) пациентов умерли (табл. 18). Различие оказалось статистически значимым ($p < 0,001$). Сроки перевода пациента на НИВЛ не показали статистически значимых различий и составили 1,0 [1,0 – 4,0] день у выздоровевших пациентов против 2,0 [1,0 – 7,0] дней у умерших пациентов ($p = 0,362$).

Различия наблюдались и при анализе применения ИВЛ, которая проводилась 65 из 146 пациентам (44,5%). Среди пациентов с летальным исходом ИВЛ потребовалась у 68 из 149 пациентов (45,64%), при этом 11 (7,38%) из 149 завершили лечение выздоровлением, а 57 (38,2%) пациентов умерли (таблица 15). Различие также оказалось статистически значимым. Сроки перевода на ИВЛ показали значимую разницу и составили 3,0 [1,0 – 6,0] дней у выздоровевших пациентов и 6,0 [3,7 – 9,2] дней в группе умерших ($p = 0,016$).

Таблица 15 – Оценка применения НИВЛ и ИВЛ и исходов госпитализации у пациентов с 4а-4б стадиями КРМС

Показатели	Исходы госпитализации		p-value
	Выздоровление, n=90 (60,4%)	Летальный исход, n=59 (39,6%)	
НИВЛ, n (%)	17 (18,9)	38 (67,8)	< 0,001
ИВЛ, n (%)	11 (12,2)	54 (96,4)	< 0,001

3.4.4. Оценка лекарственной терапии у пациентов с 4а-4б стадиями кардиоренальнометаболического синдрома

Согласно проанализированным данным, ГИБТ применялась у 70 из 149 пациентов исследуемой группы (47,0%), из них у 37 из 90 пациентов с благоприятным исходом (41,1%) и у 33 из 59 пациентов с летальным исходом (55,9%), различие между группами не достигло статистической значимости ($p = 0,076$) (рисунок 37).

Пульс-терапия ГКС применялась у 19 (12,7%) пациентов исследуемой группы, у 13 из 149 (8,7%) наступило выздоровление, у 6 из 149 (4,0%) наступил летальный исход, статистически значимых различий между группами при этом не выявлено ($p = 0,917$).

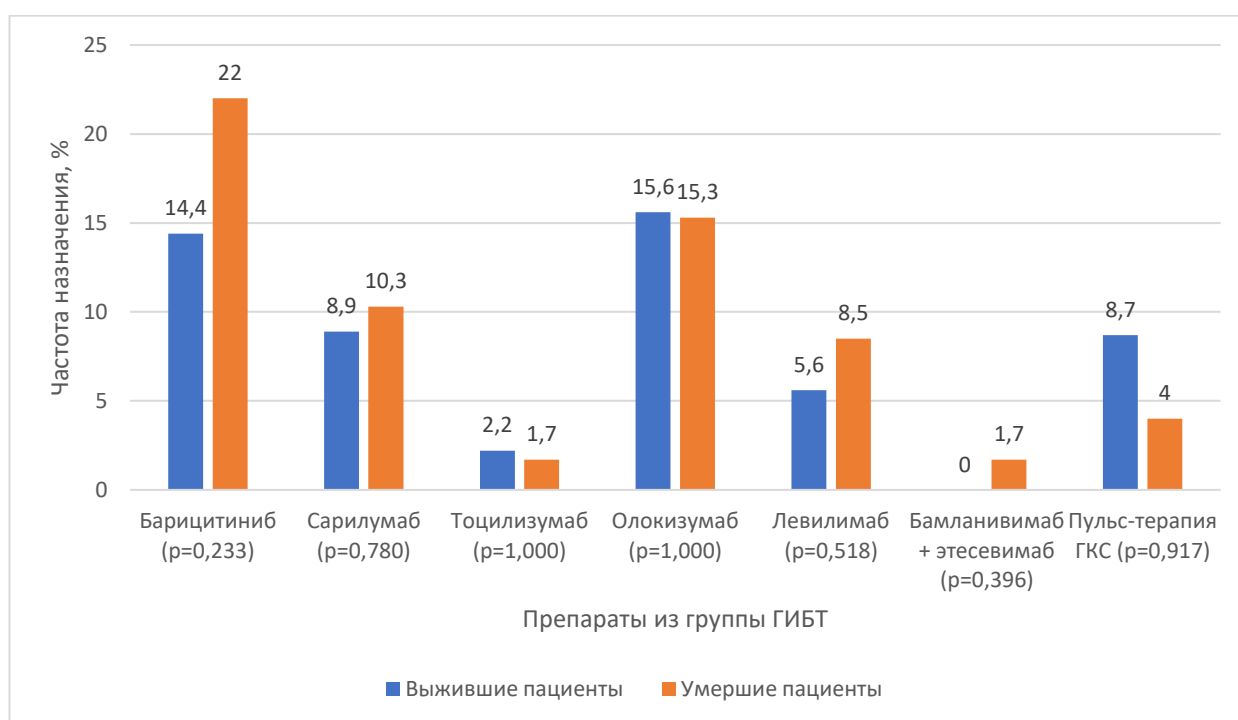


Рисунок 37 – Применение патогенетической терапии в зависимости от исходов стационарного лечения у пациентов группы 4а-4б стадий КРМС

При анализе исходов госпитализации в зависимости от применения различных видов ГИБТ не выявлено достоверных различий.

В анализе ассоциации применения различных групп АБП с тяжестью течения COVID-19 у пациентов 4а-4б стадий КРМС не выявлено статистически значимых различий по ни одному из классов АБП (рисунок 38).

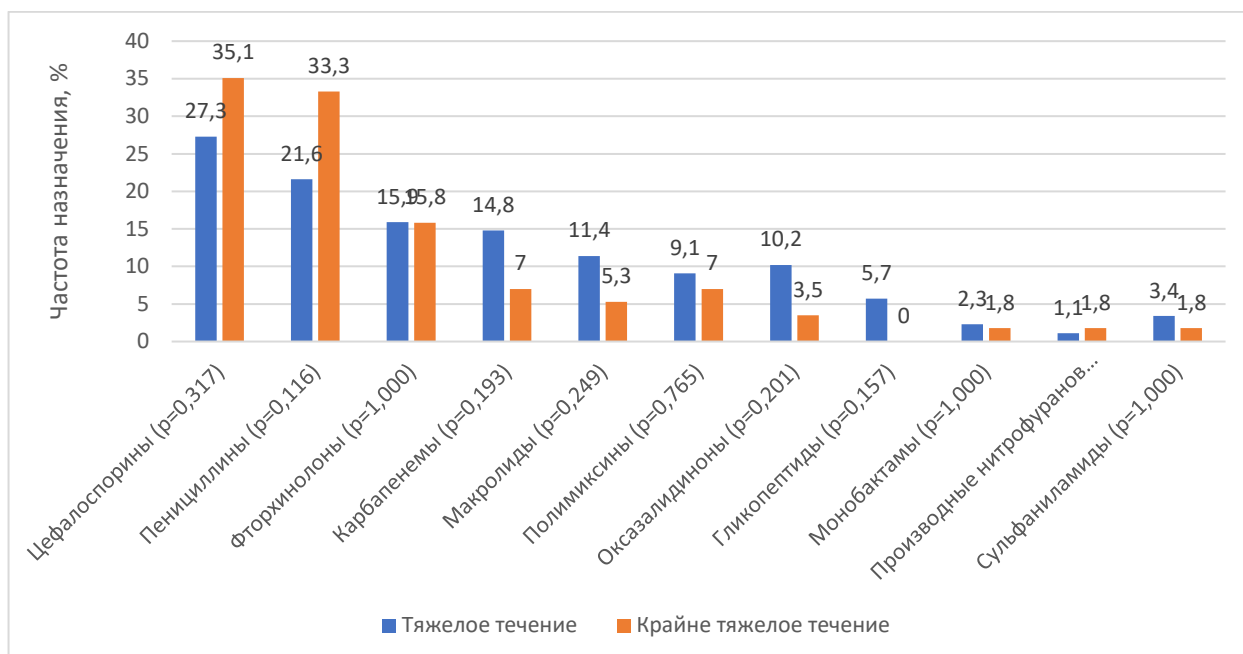


Рисунок 38 – Применение АБТ у умерших и выживших пациентов группы 4а-4б стадий КРМС

3.4.5. Оценка осложнений, развившихся в ходе госпитализации, у пациентов с 4а-4б стадиями кардиоренальнометаболического синдрома

Осложненное течение COVID-19 у пациентов группы 0 стадии КРМС наблюдалось у 98 пациентов из 149, что составило 65,8%. Выявлено, что определённые осложнения ассоциированы с существенно более высокой смертностью (рисунок 39).

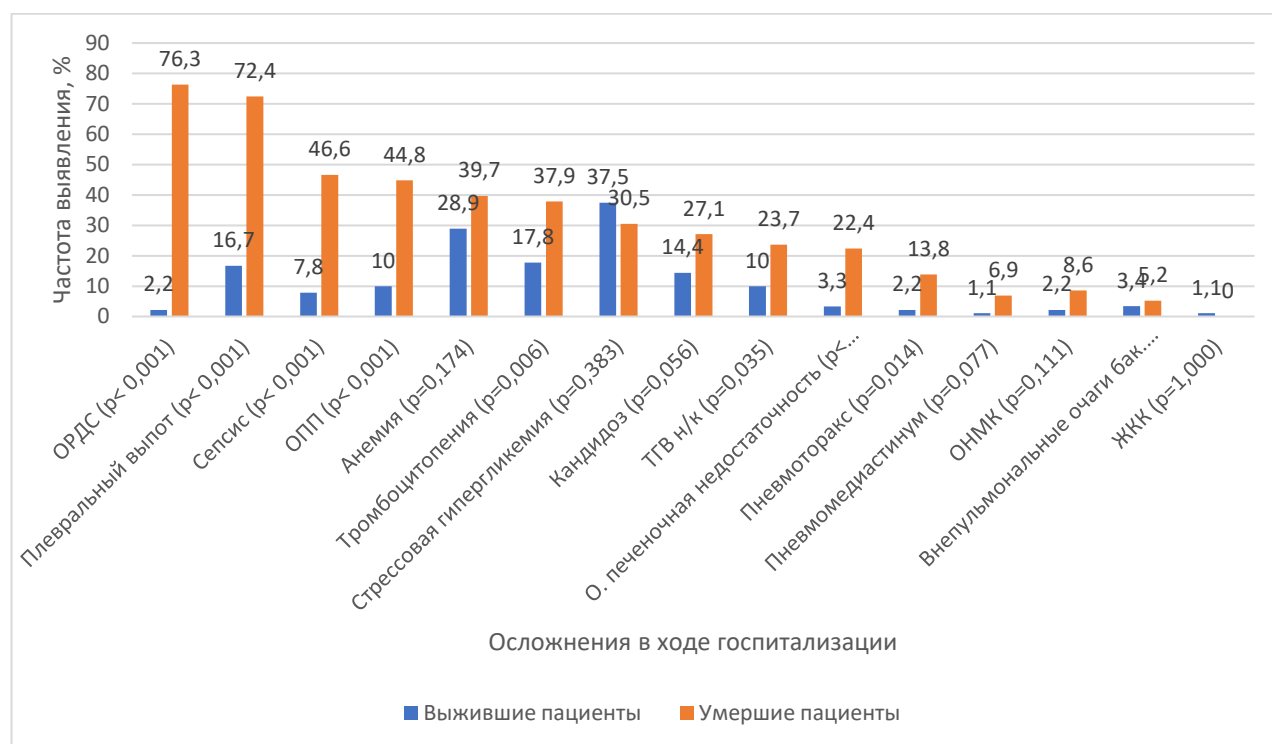


Рисунок 39 – Осложнения, развившиеся в ходе стационарного лечения у пациентов группы 4а–4б стадий КРМС

В когорте из 149 пациентов с 4а–4б стадиями КРМС, из которых 59 человек умерли и 90 человек выжили, наиболее частым осложнением был ОРДС: он развился у 45 пациентов (76,3%) среди умерших, тогда как в группе выживших его отметили лишь у 2 человек (2,2%) ($p < 0,001$). ТГВ нижних конечностей был диагностирован у 14 пациентов (23,7%) с летальным исходом и у 9 человек (10,0%) в группе выздоровевших ($p = 0,035$), а ОПП – у 26 пациентов (44,8%) и 9 пациентов (10,0%) соответственно ($p < 0,001$). Острая печёночная недостаточность наблюдалась у 13 пациентов (22,4%) и у 3 пациентов (3,3%) ($p < 0,001$), а сепсис – у 27 человек (46,6%) по сравнению с 7 пациентами (7,8%) в группе выживших ($p < 0,001$). Тромбоцитопения фиксировалась у 22 пациентов (37,9%) с летальным исходом и у 16 (17,8%) выживших ($p = 0,006$); ОИМ – у 5 человек (8,6%) против 1 пациента (1,1%) ($p = 0,034$); плевральный выпот – у 43 пациентов (72,4%) и у 15 (16,7%) ($p < 0,001$); пневмоторакс – у 8 человек (13,8%) и у 2 пациентов (2,2%) ($p = 0,014$); эмфизема мягких тканей – у 4 пациентов (6,9%) и ни у одного выжившего (0%) ($p = 0,022$); пароксизм ФП – у 10 человек (17,2%) и у 3 пациентов (3,3%) ($p = 0,006$). При этом частота кандидоза, тромбоза поверхностных вен, артериальных тромбозов, ЖКК, ТЭЛА, анемия, ОНМК, колита и внепульмональных очагов инфекции не различалась статистически между группами ($p > 0,05$).

Выявленными кардиоренальными и метаболическими осложнениями в данной группе были: пароксизм ФП у 13 (8,7%) пациентов, ОНМК у 7 (4,7%) пациентов, ОИМ у 6 (4%)

пациентов, ТЭЛА у 5 (3,3%) пациентов, декомпенсация СД у 14 (9,4%) пациентов, ОПП у 35 (23,5%) пациентов (рисунок 40).

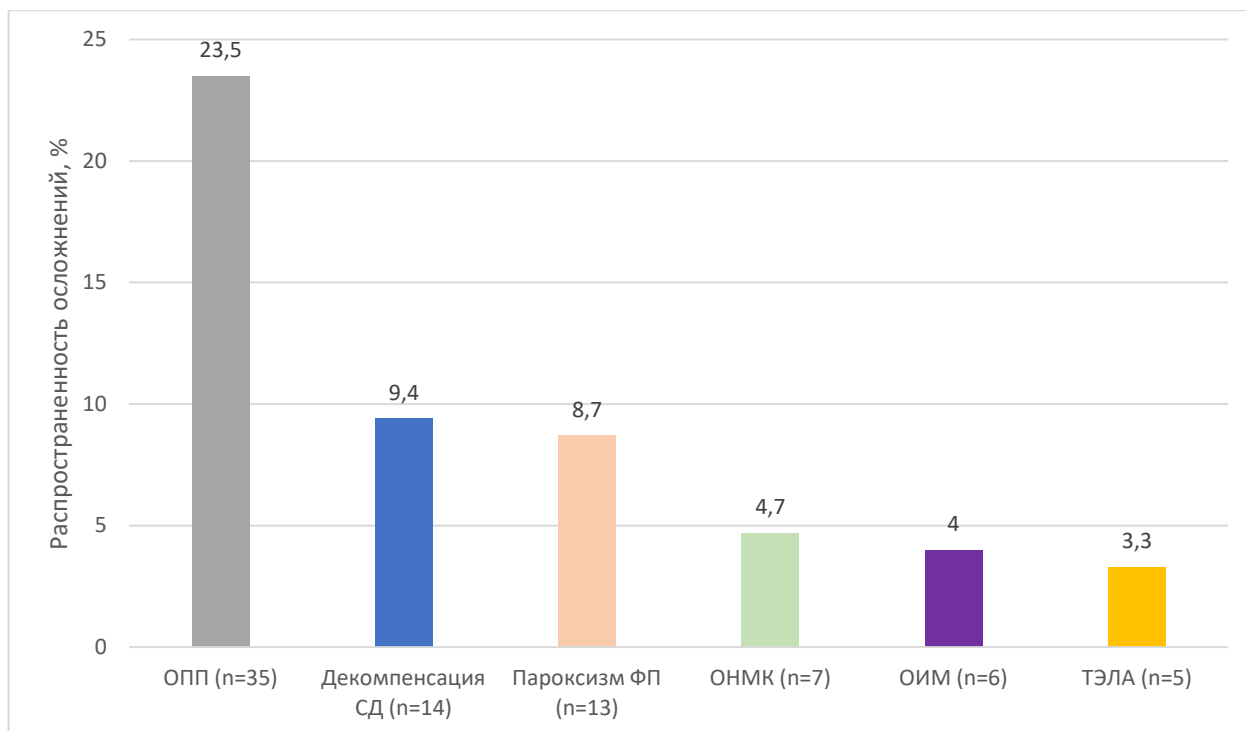


Рисунок 40 – Кардиоренальные и метаболические осложнения у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, 4а-4б стадии КРМС

3.5. Профиль госпитализированных пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 и летальным исходом

Количество умерших пациентов составило 82 из 306 проанализированных (26,8%). Лидирующей группой по числу умерших пациентов была группа 4а-4б стадий КРМС (рисунок 41).

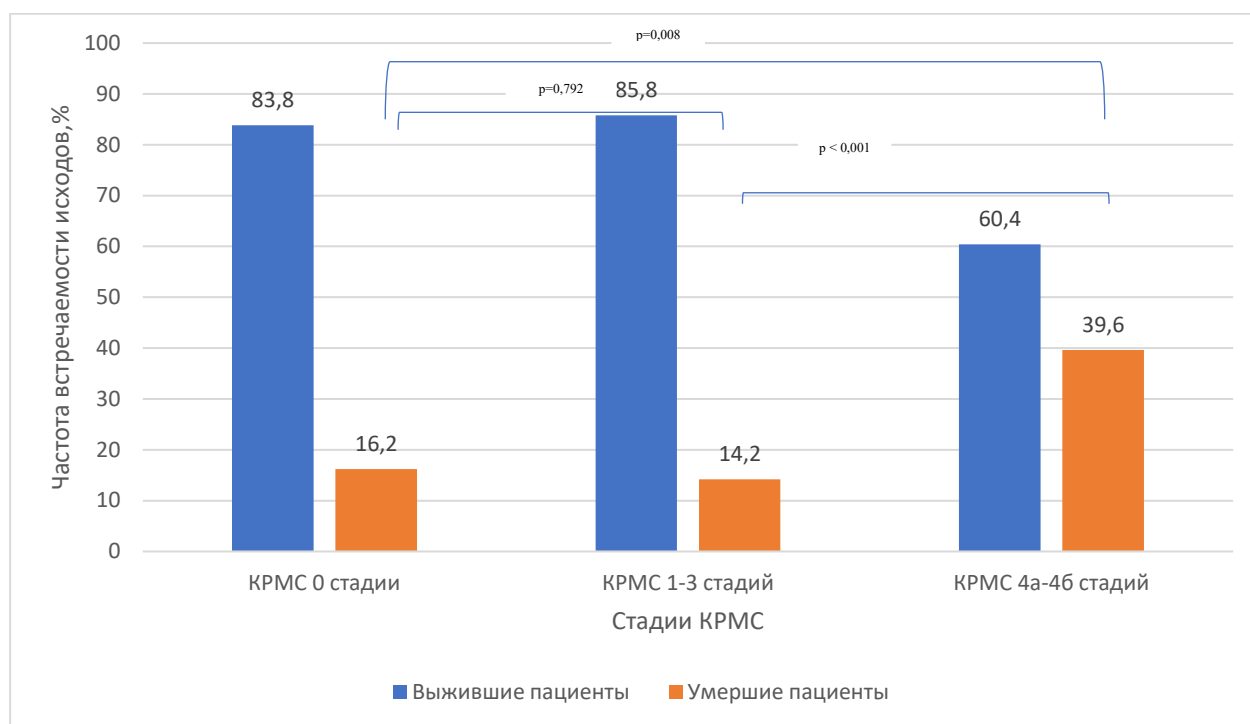


Рисунок 41 – Исходы стационарного лечения у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19

Возраст пациентов группы летального исхода (n=82) составил 69,5 [57,2 – 79,0] лет (минимально 35 лет, максимально 94 года), тогда как выжившие пациенты были моложе – медиана возраста составила 59,5 [49,0 – 69,0] лет, разница была статистически значимой ($p < 0,001$). В группе с летальным исходом было 46 (56,1%) пациентов мужского пола и 36 (43,9%) - женского. 5 (6,1%) человек относились к группе молодых пациентов, 19 (23,2%) пациентов к группе среднего возраста, 27 (32,9%) к группе пожилых пациентов, 29 (35,4%) пациентов были старческого возраста и 2 (2,4%) были долгожителями. При оценке тяжести состояния при поступлении выявлены следующие изменения: баллы по шкале NEWS2 - 7 [6,0 – 8,0] баллов, по шкале qSOFA - 1 [1,0 – 1,0] балл, степень выраженности инфильтративных изменений в легких составила 61,5 [50,0 – 75,0] %. Самое низкое значение SpO_2 при поступлении было в группе умерших пациентов из группы 1-3 стадий КРМС (рисунок 42).

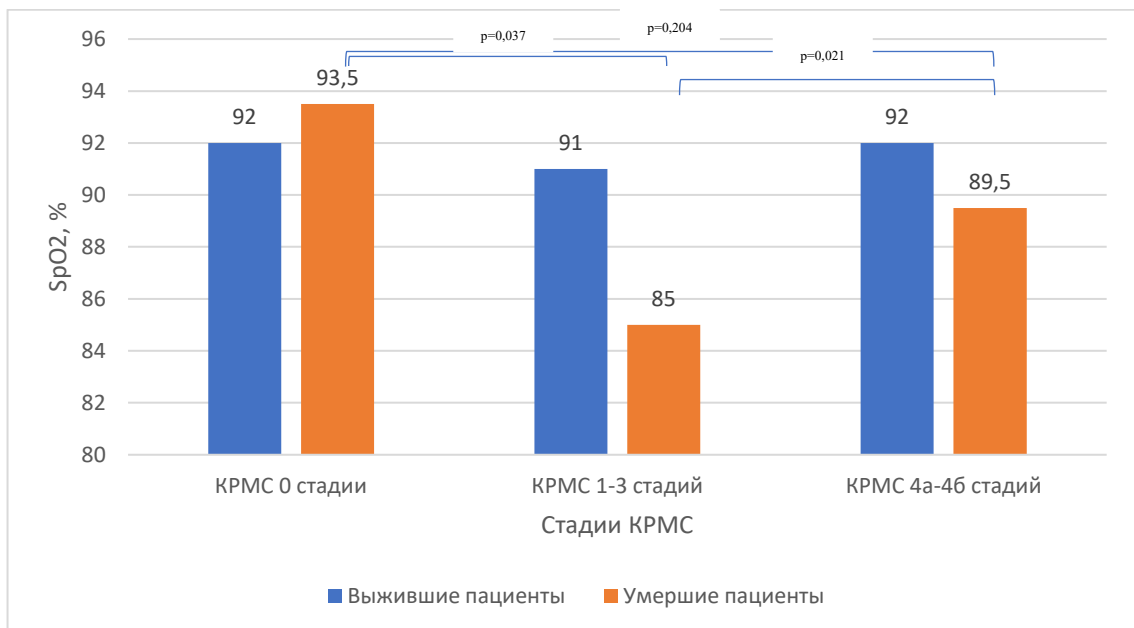


Рисунок 42 – SpO₂ у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 в зависимости от исходов госпитализации

Сроки поступления в стационар не отличались и составили для умерших 9 [6,0 – 13,0] суток и 9 [6,0 – 11,0] суток для выживших пациентов (p=0,322). Продолжительность госпитализации у умерших пациентов составила 12 [88,0 – 25,5] суток, а самая большая продолжительность лечения была у умерших в группе пациентов 1-3 стадий КРМС (рисунок 43).

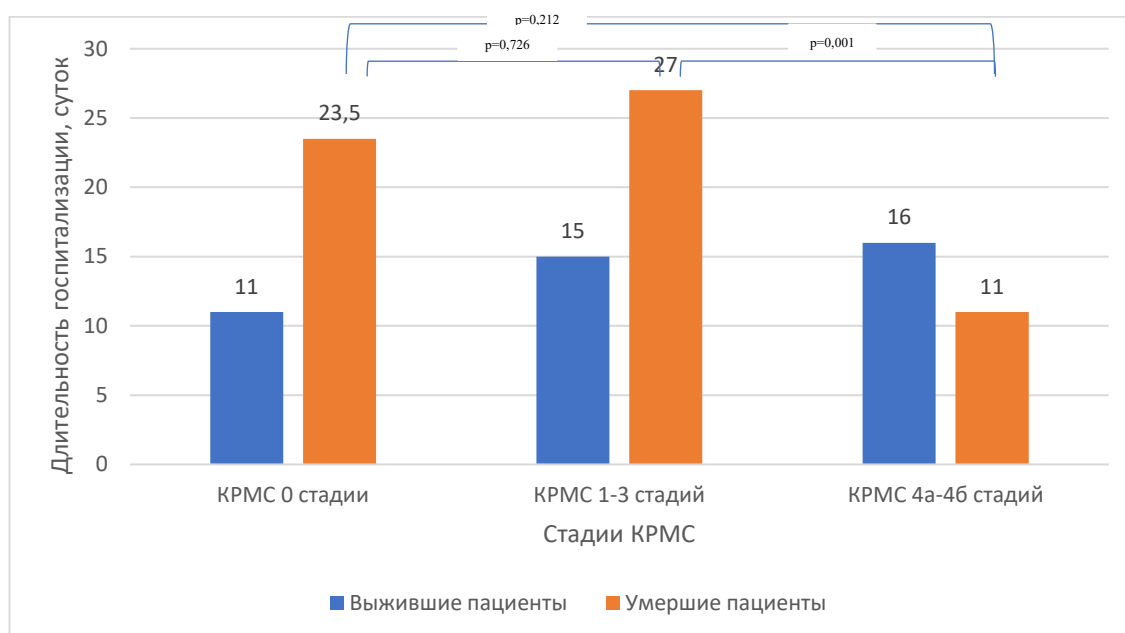


Рисунок 43 – Длительность стационарного лечения у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 в зависимости от исходов госпитализации

В группе выживших пациентов продолжительность стационарного лечения составила 15 [11,0 – 22,0] суток. 80 (97,6%) умерших пациентов против 56 (25,0%) выживших на одном из этапов стационарного лечения получали терапию в ОРИТ ($p < 0,001$), а длительность нахождения в ОРИТ в группе умерших составила 9 [3,0 – 20,0] суток ($p < 0,001$).

Максимальное количество летальных исходов в исследуемой популяции было зарегистрировано на 7-е сутки стационарного лечения (12,2%, $n = 10$), после чего отмечалось резкое снижение темпов летальности (рисунок 44).

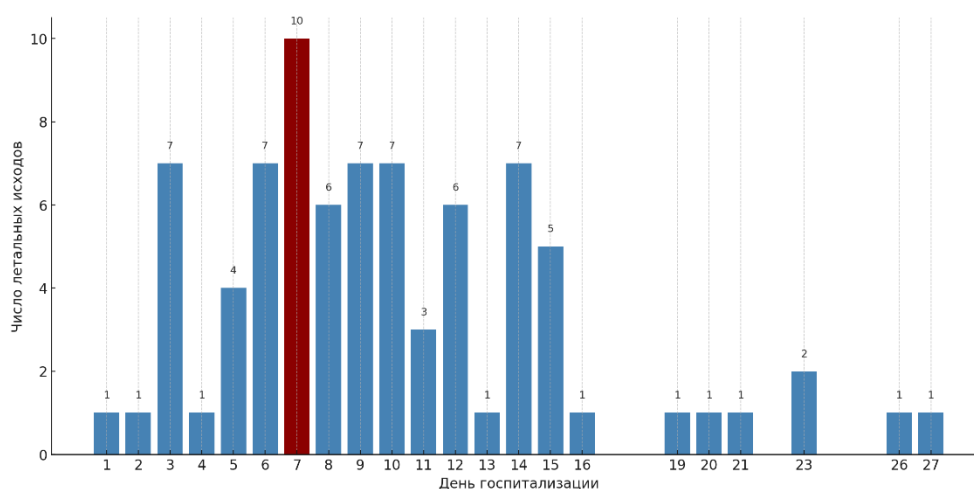


Рисунок 44 – Анализ частоты летальных исходов в зависимости от срока госпитализации у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19

Сопутствующая патология была выявлена у 75 (87,8%) пациентов. Сумма баллов по ССИ у пациентов из группы умерших составила 4 [2,2 – 6,0] балла. Общая структура коморбидных заболеваний у умерших пациентов представлена на рисунке 45.



Рисунок 45 – Структура нозологических групп у умерших пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19

При оценке распределения по стадиям КРМС было отмечено, что наибольшее количество умерших относились к 4б стадии КРМС, что составило 33 (40,2%) пациента от числа всех умерших. Распределение пациентов по стадиям КРМС представлено на рисунке 46.

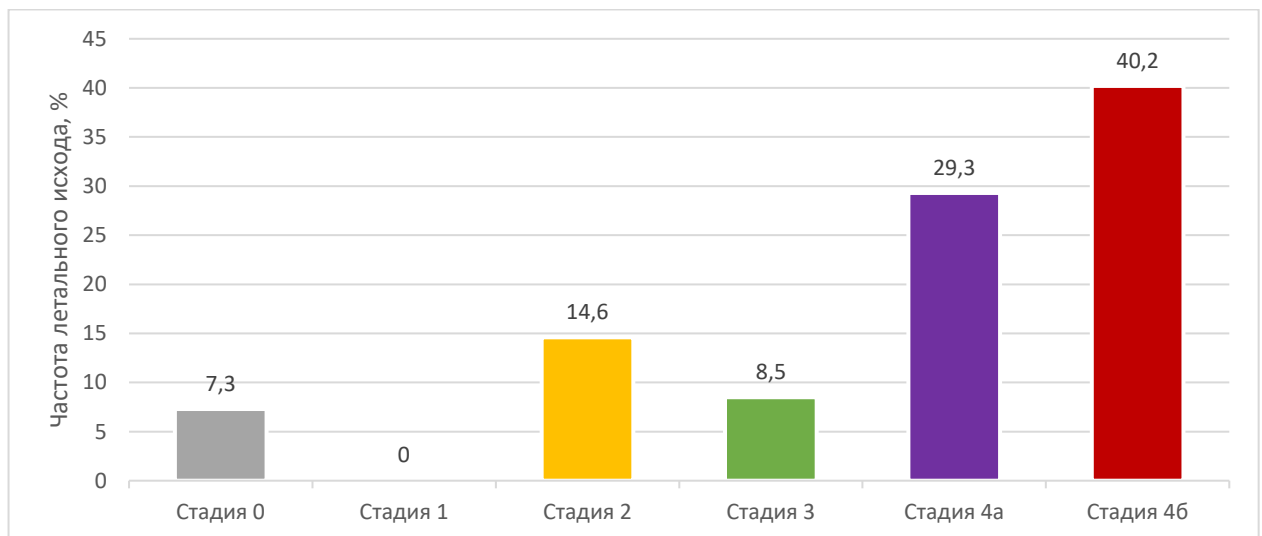


Рисунок 46 – Распределение умерших пациентов в соответствии со стадиями КРМС

Среди умерших пациентов на всех стадиях КРМС преобладали пациенты с крайне тяжелым течением COVID-19 (рисунок 47):

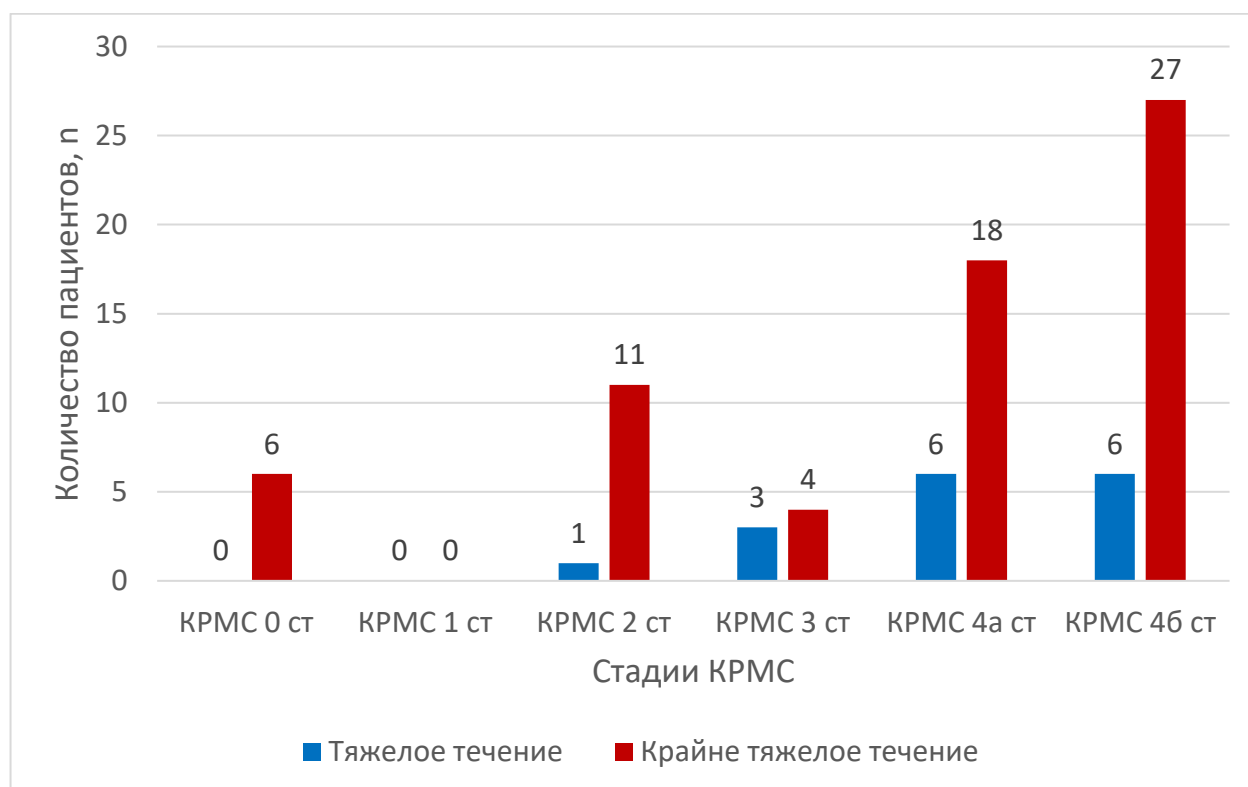
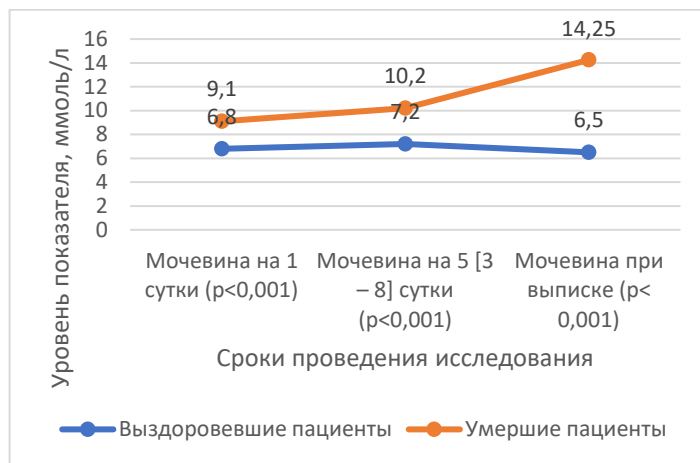


Рисунок 47 – Распределение умерших пациентов в соответствии с тяжестью течения COVID-19

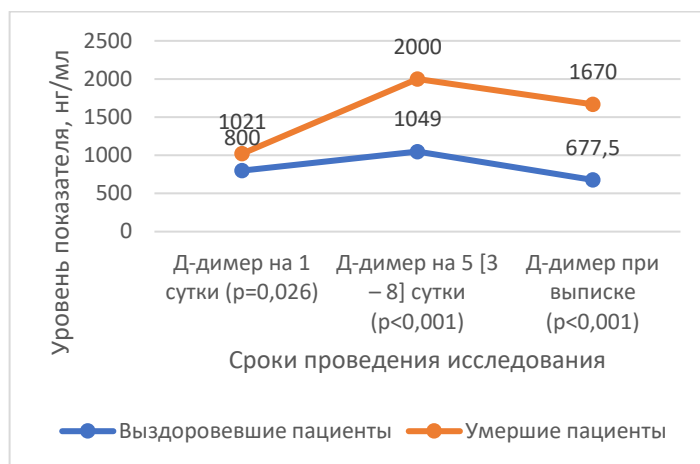
Максимальный риск летального исхода отмечался у пациентов с 4б стадией КРМС (ОШ 4,3; 95% ДИ 2,4 – 7,8; $p < 0,001$).

Исследованные лабораторные параметры включали уровень ферритина, ИЛ-6, СРБ, количество эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов и абсолютное количество лимфоцитов, значение СКФ.

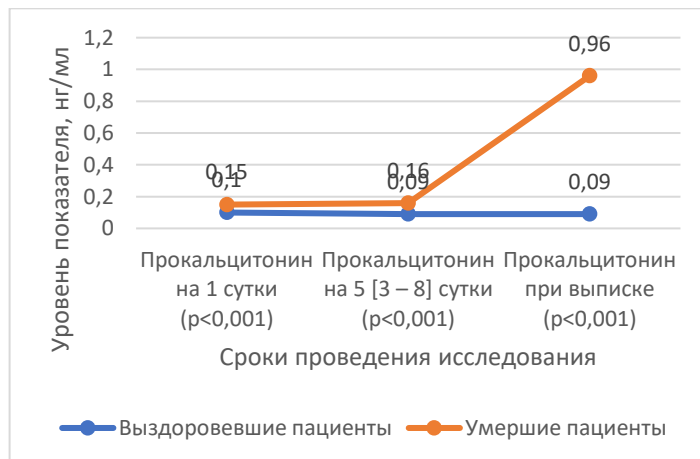
Для оценки динамики данных показателей было использовано сравнение значений трех последовательных измерений: 1 – при поступлении в стационар, 2 – промежуточное измерение на 5 [3 – 8] сутки госпитализации, 3 – последнее измерение перед летальным исходом. При оценке лабораторных показателей в динамике получены статистически значимые результаты для динамических изменений на всех этапах наблюдения для D-димера, СКФ, прокальцитонина, альбумина, мочевины (рисунок 48).



А

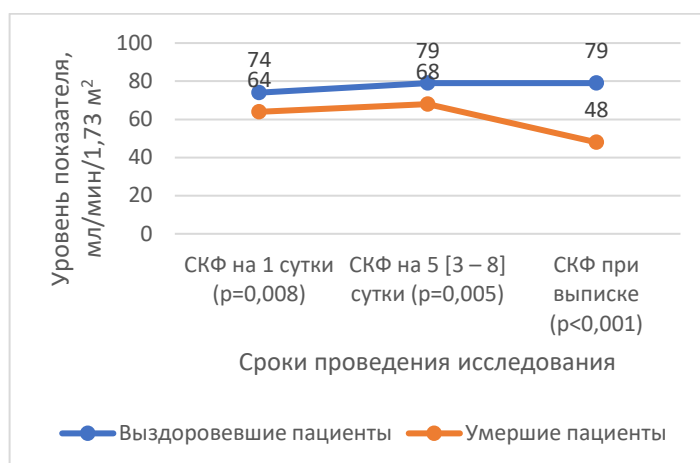


Б

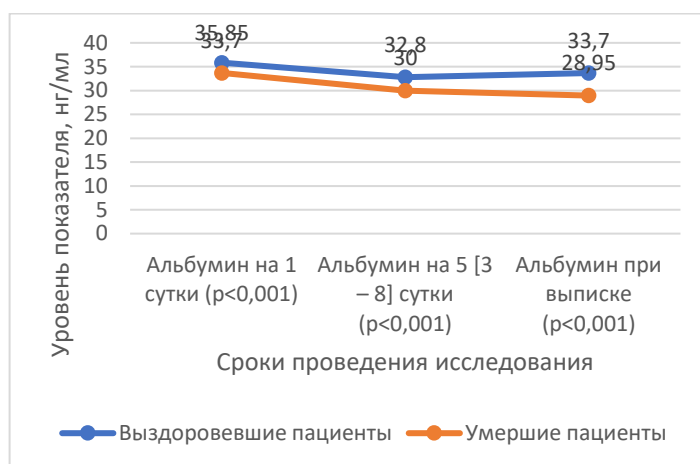


В

Рисунок 48 – Динамика лабораторных показателей в группе умерших пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 (А – мочевина, Б – D-димер, В – прокальцитонин)



Г



Д

Рисунок 48 – Динамика лабораторных показателей в группе умерших пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 (Г – СКФ, Д – альбумин)

Такие лабораторные показатели как СРБ, лейкоциты, лимфоциты, АСТ, тромбоциты при поступлении не показывали статистически значимой разницы, но уже на 5 [3 – 8] сутки стационарного лечения и далее значимо отличались между группами умерших и выживших пациентов.

3.6. Последствия тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19 на отдаленном этапе после госпитализации

В проспективный этап исследования были включены 37 пациентов из 224 выживших пациентов (16,5%), которые обратились в АО ГК МЕДСИ для проведения медицинского обследования через 16 [10,0 – 21,0] месяцев после выписки из стационара.

Из 37 пациентов 23 (62,2%) были мужского пола. Возраст исследуемой когорты составил 55 [49,0 – 65,0] лет, из них 7 (18,9%) молодых пациентов, 13 (35,1%) пациентов среднего возраста,

12 (32,4%) пожилых и 5 (13,5%) пациентов старческого возраста. ИМТ у пациентов группы составил 28,5 [26,5 – 34,5] кг/м², сумма баллов по ССИ – 3 [0 – 4,0] балла. 5 (13,5%) пациентов относились к группе 0 стадии КРМС, 21 (56,8%) пациент к группе 1-3 стадий КРМС и 11 (29,7%) пациентов к группе 4а-4б стадий КРМС. Структура и частота встречаемости кардиоренальных и метаболических ФР у пациентов исследуемой группы указана на рисунке 49.

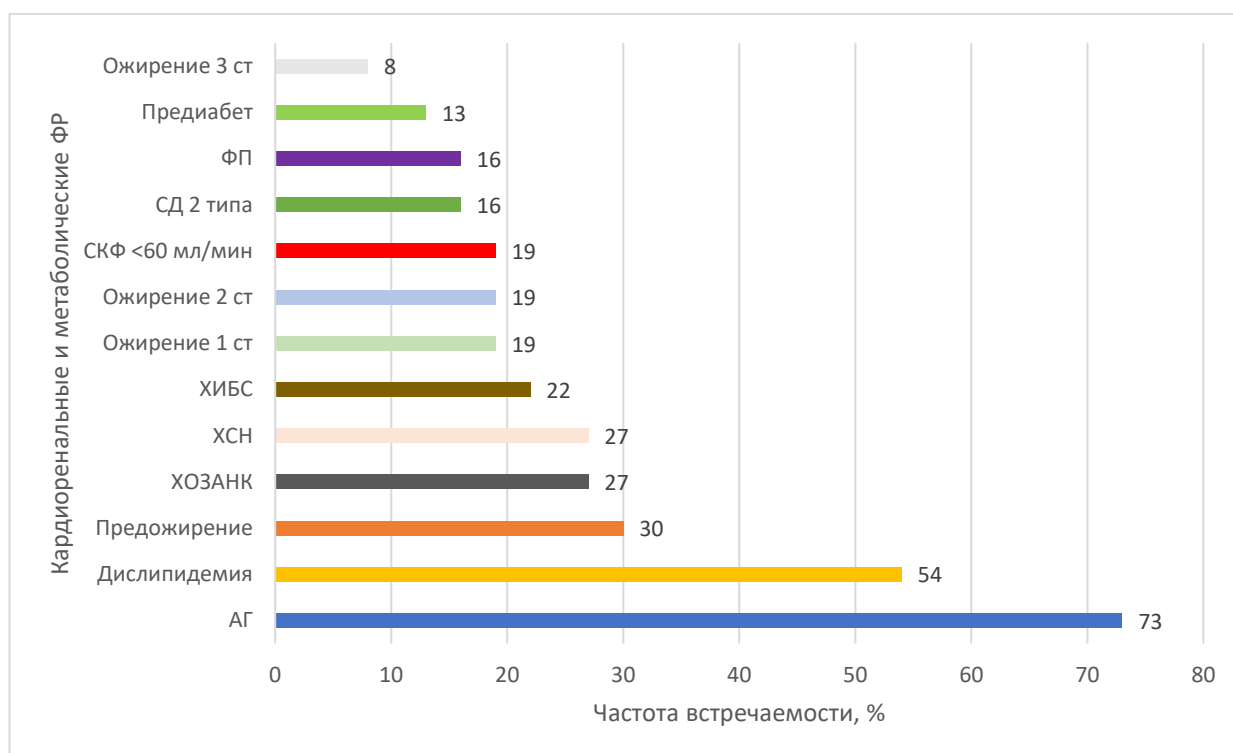


Рисунок 49 – Структура кардиоренальных и метаболических ФР в отдаленном периоде наблюдения у пациентов, перенесших тяжелое и крайне тяжелое течение COVID-19

Наиболее часто встречающимися кардиоренальными и метаболическими ФР в отдаленном периоде наблюдения были: АГ у 27 (73%) пациентов, дислипидемия у 20 (54%) пациентов и предожирение у 11 (30,0%) пациентов.

Симптомы постковидного синдрома в отдаленном периоде после выписки из стационара разной степени продолжительности выявлялись у 27 (73,0%) пациентов исследуемой группы. Все пациенты были распределены на три группы: 0 стадия КРМС, 1–3 стадии КРМС и 4а-4б стадии КРМС (таблица 16). Оценивались такие симптомы, как субфебрилитет, слабость, артралгии, миалгии, одышка, кашель, anosmia, изменение вкуса, головные боли, когнитивные нарушения (снижение памяти, «туман в голове») и бессонница.

Таблица 16 – Симптомы постковидного синдрома в отдаленном периоде наблюдения у пациентов при разных стадиях КРМС, перенесших тяжелое и крайне тяжелое течение COVID-19

Симптомы	Группы КРМС					p-value (общий)
	Все, n=37	Максимальная продолжительность симптома	0 стадия КРМС, n=5 (13,5%)	1-3 стадии КРМС, n=21 (56,8%)	4а-4б стадии КРМС, n=11 (29,7%)	
Субфебрилитет, n (%)	12 (32,4%)	до 3 месяцев	1 (20%)	7 (33,3%)	4 (36,4%)	0,915
Слабость, n (%)	19 (51,3%)	> 12 месяцев	1 (20%)	12 (57,1%)	6 (54,5%)	0,417
Артралгии, n (%)	11 (29,7%)	до 12 месяцев	0 (0%)	7 (33,3%)	4 (36,4%)	0,370
Миалгии, n (%)	8 (21,6%)	до 12 месяцев	1 (20%)	4 (19%)	3 (27,3%)	0,938
Когнитивные нарушения, n (%)	17 (45,9%)	до 6 месяцев	1 (20%)	10 (47,6%)	6 (54,5%)	0,543
Одышка, n (%)	10 (27%)	> 12 месяцев	0 (0%)	4 (19%)	6 (54,5%)	0,047
Аносмия, n (%)	11 (29,7%)	до 12 месяцев	1 (20%)	5 (45,5%)	5 (45,4%)	0,592
Извращение вкуса, n (%)	8 (21,6%)	до 12 месяцев	1 (20%)	5 (23,8%)	2 (18,2%)	0,852
Головные боли, n (%)	6 (16,2%)	до 3 месяцев	0 (0%)	3 (14,3%)	3 (27,3%)	0,487
Кашель, n (%)	10 (27%)	> 12 месяцев	0 (0%)	6 (28,6%)	4 (36,4%)	0,358

Продолжение таблицы 16

Бессонница, n (%)	9 (24,3%)	до 12 месяцев	0 (0%)	4 (19%)	5 (45,4%)	0,220
-------------------	--------------	---------------	--------	---------	--------------	-------

Из всех исследуемых симптомов статистически значимое различие между группами отмечено только для одышки ($p = 0,047$).

Частота симптома «одышка» составила: 0 стадия КРМС – симптом не отмечался, 1–3 стадии КРМС – у 4 из 21 пациента (19%), 4а-4б стадии КРМС – у 6 из 11 пациентов (54,5%). Таким образом, одышка достоверно чаще встречалась у пациентов с 4а-4б стадиями КРМС, при этом длительность данного симптома у пациентов данной группы во всех проанализированных случаях составляла > 12 месяцев после выписки из стационара. По остальным симптомам различия между группами не достигли статистической значимости ($p > 0,05$), несмотря на варьирующуюся частоту их встречаемости.

В отдалённом периоде после выписки из стационара у части пациентов, перенёсших тяжелое и крайне тяжелое течение COVID-19, для комплексной оценки состояния ССС проводилась ЭхоКГ: при анализе ассоциации СДЛА в отдалённом периоде со стадиями КРМС было получено значение $p = 0,072$, что не свидетельствует о статистически значимых различиях между исследуемыми группами, но отражает тенденцию к более высоким значениям СДЛА по мере увеличения стадии КРМС (рисунок 50).

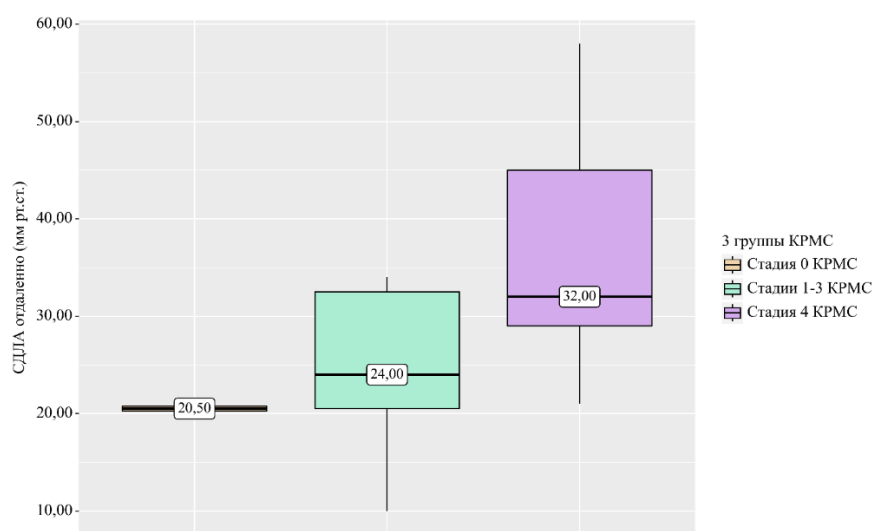


Рисунок 50 – Значение СДЛА у пациентов, перенесших тяжелое и крайне тяжелое течение COVID-19, в отдаленном периоде наблюдения

При анализе лабораторных показателей в отдаленном периоде в зависимости от стадии КРМС достоверные различия между группами получены для глюкозы ($p = 0,037$) (таблица 17) и триглицеридов ($p = 0,034$) (таблица 18): глюкоза была выше у пациентов с 4а-4б стадиями КРМС,

а наиболее высокое значение для триглицеридов получено в группе пациентов с 1-3 стадиями КРМС.

Таблица 17 – Значения глюкозы венозной крови в отдаленном периоде наблюдения у пациентов, перенесших тяжелое и крайне тяжелое течение COVID-19

Стадии КРМС	Глюкоза, ммоль/л		p-value
	Me	Q ₁ – Q ₃	
0 стадия КРМС	4,84	4,71 – 4,97	0,037
1-3 стадии КРМС	5,50	5,35 – 6,26	
4а-4б стадии КРМС	6,11	6,00 – 6,94	

Таблица 18 – Значения триглицеридов в отдаленном периоде наблюдения у пациентов, перенесших тяжелое и крайне тяжелое течение COVID-19

Стадии КРМС	Триглицериды, ммоль/л		p-value
	Me	Q ₁ – Q ₃	
0 стадия КРМС	0,62	0,62 – 0,62	0,034
1-3 стадии КРМС	1,95	1,38 – 2,55	
4а-4б стадии КРМС	1,02	0,91 – 1,17	

Проанализированы отдельные составляющие КРМС в части возникновения ранее отсутствовавших метаболических и кардиоренальных ФР и/или ухудшение контроля над уже имеющимися на момент стационарного лечения метаболических и кардиоренальных ФР (таблица 19).

Таблица 19 – Распространенность метаболических и кардиоренальных ФР в отдаленном периоде наблюдения у пациентов, перенесших тяжелое и крайне тяжелое течение COVID-19

Метаболические и кардиоренальные ФР в отдаленном периоде наблюдения	3 группы КРМС			p-value
	0 стадия КРМС, n=5 (13,5%)	1-3 стадии КРМС, n=21 (56,8%)	4а-4б стадии КРМС, n=11 (29,7%)	
Прогрессия ожирения, n (%)	0 (0,0%)	1 (4,8%)	2 (18,2%)	0,390
Впервые выявленный СД, n (%)	0 (0,0%)	2 (9,5%)	2 (18,2%)	0,591

Продолжение таблицы 19

Ухудшение контроля над СД, n (%)	0 (0,0%)	1 (4,8%)	1 (9,1%)	0,791
Ухудшение контроля над АГ, n (%)	1 (20,0%)	4 (19,0%)	2 (18,2%)	0,956
Впервые выявленная дислипидемия, n (%)	2 (40,0%)	3 (14,3%)	0 (0,0%)	0,053
Ухудшение контроля над дислипидемией, n (%)	0 (0,0%)	1 (4,8%)	1 (9,1%)	0,791
Впервые выявленная ХБП, n (%)	0 (0,0%)	3 (14,3%)	0 (0,0%)	0,273

Ни для одного из исследованных показателей – будь то ожирение, СД, АГ, дислипидемия или ХБП – не было получено достоверных межгрупповых различий. Обращает на себя внимание относительное увеличение доли впервые выявленной дислипидемии в группе 0 стадии КРМС (40%) по сравнению с 1–3 стадиями КРМС (14,3%) и 4а-4б стадиями КРМС (0%). Хотя этот результат не достиг уровня статистической значимости ($p > 0,05$), он задаёт гипотезу о возможном развитии метаболической дисфункции у пациентов с минимальными клиническими проявлениями КРМС после перенесенного тяжелого или крайне тяжелого течения COVID-19.

Проводилась сравнительная оценка частоты выявления изменений по данным КТ грудной клетки и степени поражения легких в острой фазе заболевания и в отдаленном периоде (КТ в отдаленном периоде была выполнена у 22 (59,4%) из 37 пациентов исследуемой группы). Критерии оценки степени поражения легких КТ оценивались по следующим параметрам: (а) «матовое стекло» оценивалось визуально по шкале CT-index: нет поражения; до 5%; 6-25%; 26-50%; 51-75%; больше 75%; (б) консолидация оценивалась по наличию и количеству, где: 0 – нет; 1 – единичные; 2 – умеренные; 3 – множественные зоны консолидации; (в) уплотнения оценивались по наличию и количеству, где: 0 – нет; 1 – единичные; 2 – умеренные; 3 – множественные; (г) ателектазы оценивались по наличию и количеству, где: 0 – нет; 1 – единичные; 2 – умеренные; 3 – множественные; (д) выпот оценивался по наличию и выраженности, где: 0 – нет; 1 – незначительный; 2 – умеренный; 3 – выраженный; (е) фиброзоподобные изменения оценивались по степени выраженности и распространенности в каждой доле: 0 – нет; 1 – единичные; 2 – умеренные; 3 – множественные.

Распространенность выявленных в отдаленном периоде по данным КТ изменений представлена в таблице 20.

Таблица 20 – Рентгенологические изменения легких по данным КТ, выявленные в отдаленном периоде наблюдения у пациентов, перенесших тяжелое и крайне тяжелое течение COVID-19

Показатели	Категории показателей	n	%	95% ДИ
Матовое стекло	Отсутствует	17	77,3	54,6 – 92,2
	До 5%	5	22,7	7,8 – 45,4
Консолидация	Отсутствует	20	90,9	70,8 – 98,9
	Единичные	2	9,1	1,1 – 29,2
Уплотнения	Отсутствуют	14	63,6	40,7 – 82,8
	Единичные	8	36,4	17,2 – 59,3
Выпот	Отсутствует	19	86,4	65,1 – 97,1
	Незначительный	3	13,6	2,9 – 34,9
Ателектазы	Отсутствуют	16	72,7	49,8 – 89,3
	Единичные	3	13,6	2,9 – 34,9
	Умеренные	2	9,1	1,1 – 29,2
	Множественные	1	4,5	0,1 – 22,8
Фиброзоподобные изменения	Отсутствуют	11	50,0	28,2 – 71,8
	Единичные	5	22,7	7,8 – 45,4
	Умеренные	4	18,2	5,2 – 40,3
	Множественные	2	9,1	1,1 – 29,2

Наиболее часто в отдаленном периоде наблюдения по данным КТ легких выявлялись: фиброзоподобные изменения – у 11 пациентов (29,7%), уплотнения легочной ткани – у 8 пациентов (21,6%) и ателектазы различной степени выраженности у 6 пациентов (16,2%).

При сравнении полученных результатов с рентгенологическими данными в период госпитализации (распространенность поражения легких по данным КТ при поступлении, на 5 [3 – 8] сутки госпитализации и при выписке из стационара; максимальное поражение легких в ходе госпитализации), получены статистически значимые различия для следующих показателей в отдаленном периоде: наличие консолидации было достоверно ассоциировано с показателями КТ легких на 5 [3 – 8] сутки госпитализации ($p=0,025$). Также выявлены достоверные ассоциации между наличием ателектазов в отдаленном периоде и максимальной степенью выраженности инфильтративных изменений в легких в ходе госпитализации: единичные ателектазы фиксировались в отдаленном периоде при максимальном объеме инфильтративных изменений в легких во время госпитализации 37 [25,0 – 37,3]%, умеренные при 47,2 [47,2 – 47,2]% и множественные при максимальном поражении 90 [90,0 – 90,0]%.

При анализе взаимосвязи значений лабораторных показателей в период госпитализации и отдаленных изменений легких по данным КТ статистически значимые ассоциации получены для наличия уплотнений в легких в отдаленном периоде: достоверные ассоциации были выявлены для концентрации ИЛ-6 при поступлении – 605 [605,0 – 1114,5] пг/мл ($p=0,020$) и для концентрации ИЛ-6 при выписке – 16,5 [16,4 – 16,5] пг/мл ($p=0,046$).

При оценке ассоциации отдаленных рентгенологических изменений и развившихся в ходе лечения осложнений выявлены достоверные ассоциации для пневмомедиастинума ($p < 0,001$) и развития внепульмональных очагов бактериальной инфекции ($p=0,029$).

Достоверных различий для других лабораторных показателей, факта применения ГИБТ и пульс-терапии ГКС, осложнений, развившихся в ходе госпитализации, применения НИВЛ и ИВЛ не получено.

При сравнении выявленных изменений по данным КТ легких в зависимости от стадии КРМС получены статистически значимые результаты для выявления матового стекла в отдаленном периоде: данные изменения были ассоциированы с 1 и 4а стадиями КРМС ($p=0,041$).

3.7. Клинический пример

Пациент 30 лет обратился в приемное отделение КБ 1 Отрадное с жалобами на одышку, малопродуктивный кашель с трудноотделяемой мокротой, общую слабость, повышение температуры тела до 39 С, аносмию. Заболевание дебютировало 5 дней назад с повышения температуры тела до 37,8 С, малопродуктивного кашля с трудноотделяемой мокротой, общей слабости. Самостоятельно принимал интерферон альфа-2b (Гриппферон), промывал полость носа морской водой (Аквamaris), получал амброксол без значимого эффекта.

В анамнезе АГ с максимальными цифрами АД до 160/100 мм рт. ст., получает амлодипин 5 мг.

При поступлении состояние средней степени тяжести, сознание ясное. Температура тела 38,7 С. Ожирение 1 степени ($ИМТ=30 \text{ кг/м}^2$). Отеков и пастозностей нет. Кожный покров сухой, бледный, высыпаний нет, эластичность и тургор сохранены. Видимые слизистые бледно-розовой окраски, умеренно влажности, высыпаний нет. Лимфатические узлы не увеличены, подвижные, безболезненные. Частота дыхательных движений 26 в минуту. Носовое дыхание затруднено. Аускультация не проводилась. SpO_2 93% на атмосферном воздухе. АД 115/77 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений 81 в 1 минуту. Язык влажный, чистый. Живот не вздут, участвует в акте дыхания. При пальпации мягкий, безболезненный, симптомы раздражения брюшины отрицательные. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

По данным КТ ОГК в день поступления, выявлена картина двусторонней полисегментарной пневмонии, типичной для COVID-19, с объемом поражения лёгочной ткани до 16,8% (КТ-1).

Методом ПЦР выявлена РНК вируса SARS-CoV-2. Динамика показателей клинического и биохимического анализов крови представлена в таблицах 21, 22.

Таблица 21 – Динамика показателей клинического анализа крови во время госпитализации

Показатель	При поступлении	На 5 [3 – 8] сутки	При выписке	Референсные значения
Гемоглобин, г/л	145	143	154	120-150
Гематокрит, %	40,6	40,7	44,9	34,1-44,9
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,7	4,69	5,08	4,1-5,1
Тромбоциты, $10^9/л$	156	241	296	180-320
Лейкоциты, $10^9/л$	4,91	6,17	5,7	3,98-9,0
Лимфоциты, %	15,7	9,1	10	19-37
Нейтрофилы сегментоядерные, %	76,2	83,5	71,5	47-72

Таблица 22 – Динамика показателей биохимического анализа крови во время госпитализации

Показатель	При поступлении	На 5 [3 – 8] сутки	При выписке	Референсные значения
Д-димер, нг/мл			1103	0-500
СРБ, мг/л	18,0	36,7	0,2	0-5,0
Ферритин, нг/мл	824,5	744,5		11,0-150,0
Прокальцитонин, нг/мл		0,06		0-0,05
Креатинин, мкмоль/л	97	79		49-104
СКФ СКD-EPI, мл/мин/1,73 м ²	90	115		88-128

По данным ЭКГ при поступлении: ритм синусовый, частота сердечных сокращений 105 в 1 минуту. Вертикальное направление электрической оси сердца. Нарушение реполяризации желудочков.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлены диффузные изменения ткани печени и поджелудочной железы, гепатоспленомегалия.

Пациенту была назначена патогенетическая терапия в объеме стандартных доз дексаметазона и упреждающая противовоспалительная терапия – тоцилизумаб.

Несмотря на назначенную терапию у пациента сохранялась общая интоксикация, лихорадка, одышка и малопродуктивный кашель. При выполнении КТ ОГК на 3 сутки выявлена отрицательная динамика течения двусторонней полисегментарной вирусной пневмонии. Объем поражения легочной паренхимы составил 58,3%, что соответствовало КТ 3 степени.

Ввиду неэффективности стартовой терапии на 3 сутки стационарного лечения принято решение о назначении пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 1000 мг/сутки в течение трёх суток. Через 7 суток пациенту была выполнена повторная КТ ОГК с целью оценки эффективности проводимой терапии, на которой был обнаружен регресс объема поражения паренхимы поражения паренхимы легких 50,8%.

На фоне проводимого лечения достигнута положительная динамика по данным клинического статуса (отсутствие гипертермии более 3 дней, SpO₂ более 95%), данным лабораторной диагностики (отсутствие лейкоцитоза, клинически значимое снижение уровня СРБ). Положительная динамика инфильтративных изменений в легких по данным КТ ОГК. Получено два отрицательных результата мазков на SARS-CoV-2. Пациент выписан на амбулаторное лечение.

Данный клинический пример иллюстрирует эффективность сочетания ГИБТ и пульс-терапии ГКС у пациента молодого возраста с тяжелым течением COVID-19 и наличием метаболических ФР.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

На данный момент, учитывая все выявленные случаи COVID-19 и опираясь на результаты многих исследований, в большинстве случаев не наблюдается гендерных различий среди заболевших [147], при этом наиболее тяжелые формы заболевания регистрируются у пациентов старше 60 лет, а меньшая восприимчивость – у детей [216].

По результатам нашего исследования отмечены статистически значимые различия в возрасте между тремя группами наблюдения: наименьшая медиана возраста отмечена у пациентов с 0 стадией КРМС, а наибольшая – у пациентов с 4а-4б стадиями КРМС ($p < 0,001$). Пациенты мужского пола преобладали в группах с 0 и 1-3 стадиями КРМС, тогда как в группе 4а-4б стадий КРМС было больше женщин. Многочисленные эпидемиологические исследования и систематические обзоры единообразно демонстрируют, что мужчины и пожилые люди подвержены более тяжёлому течению коронавирусной инфекции COVID-19 и имеют более высокий риск летального исхода. В крупном метаанализе 59 проспективных и ретроспективных когорт, включившем 36 470 пациентов, было показано, что мужской пол повышает риск тяжёлого течения COVID-19 почти в 1,8 раза по сравнению с женщинами, а возраст старше 70 лет – более чем в 2 раза [214]. В проспективном популяционном исследовании, охватившем более 60 000 пациентов, Peckham и соавт. подтвердили, что у представителей мужского пола частота госпитализаций и поступлений в отделения интенсивной терапии была выше, а летальность на 28-й день – на 54% выше, чем у женщин того же возраста [212]. Более ранний обзор на основе данных 39 исследований и 77 932 пациентов зафиксировал схожую тенденцию: мужчины составили 53,3% когорты, но доля тяжёлых случаев среди них была значительно выше, чем у женщин (переход в тяжёлую форму – у 29,2% мужчин vs. 19,1% женщин; $p < 0,001$), что авторы связывают с гендерными различиями в иммунном ответе и экспрессии рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ 2) [261]. Таким образом, мужского пол и пожилой возраст являются стабильными независимыми предикторами тяжёлого течения и летальности при COVID-19.

Преобладание в выборке пациентов с отягощенным коморбидным статусом (группа 4а-4б стадий КРМС включила в себя 149 из 306 пациентов) объясняется рядом объективных эпидемиологических, патофизиологических и организационных факторов, подтверждённых многочисленными исследованиями. Известно, что лица с сопутствующими хроническими заболеваниями имеют значительно более высокий риск развития тяжёлой и крайне тяжелой формы COVID-19 [35, 124]. По данным крупных когортных исследований [282], такие пациенты чаще госпитализируются, нуждаются в кислородной поддержке и имеют более высокий уровень летальности. Так, по результатам метаанализа Guan и соавт. [131], более 20%

госпитализированных пациентов с COVID-19 имели как минимум одно сопутствующее хроническое заболевание. Следующим фактором, способствующим преобладанию данной категории пациентов в когорте, является более высокая настороженность со стороны врачей в отношении коморбидных пациентов и, как следствие, более частое направление их в стационар. Согласно данным Jdīaa S. S. и соавт. [146], наличие отягощенного преморбидного статуса (особенно сочетания ХБП и ССЗ) служит основанием для госпитализации даже при COVID-19 средней степени тяжести. Также важно учитывать возрастную структуру группы с 4а-4б стадиями КРМС. Пожилые пациенты, гораздо чаще, чем молодые, имеют большее количество хронических заболеваний и, как показали результаты ретроспективных регистров [222], составляют большинство среди госпитализированных с тяжёлым течением COVID-19, что также способствует их преобладанию в выборках клинических исследований.

При анализе данных, касающихся взаимосвязи ожирения и COVID-19, определено, каким образом ожирение становится ФР тяжелых осложнений COVID-19 [66, 240]. Предполагается, что прямое повреждение тканей вирусом SARS-CoV-2 зависит от широко распространенной экспрессии рецептора АПФ 2 в жировой ткани [54, 171]. Также ожирение является признанным ФР ССЗ, который сам по себе является предиктором худших результатов при лечении COVID-19, влияя на иммунный ответ в виде аномально высокой секреции адипокинов и цитокинов. Ожирение также изменяет физиологию дыхания, усугубляя гипоксию и гиперкапнию при пневмонии COVID-19, способствует венозному тромбозу и эмболии легочной артерии [256]. Неблагоприятное течение COVID-19 у пациентов с ожирением также может быть связано с сопутствующими заболеваниями, вызванными ожирением, такими как АГ и СД 2 типа [253].

Несмотря на то, что в многочисленных публикациях ожирение рассматривалось как один из ключевых ФР тяжелого течения и неблагоприятного исхода COVID-19, в нашей работе статистически значимой связи между степенью ожирения и вероятностью летального исхода выявлено не было.

Существование феномена, известного как «парадокс ожирения», было признано несколько лет назад. Согласно этому парадоксу, избыточная масса тела и ожирение способствуют развитию определенных клинических состояний, но в то же время снижают риск неблагоприятных последствий, связанных с этими состояниями. Этот парадокс был описан также в отношении СД [83], СН [163], ИБС [103], заболеваний периферических артерий [183], легочной гипертензии [187].

Сравнительно мало внимания в ранних исследованиях SARS-CoV-2 уделялось клинической картине и исходам у молодых пациентов без каких-либо сопутствующих заболеваний, хотя именно эта субпопуляция демонстрирует нередко неожиданно тяжёлое течение инфекции и быстрое прогрессирование пневмонии по данным КТ. В нашем

исследовании у пациентов с 0 стадией КРМС несмотря на отсутствие кардиоренальных и метаболических ФР отмечалось более стремительное отрицательное течение COVID-19 с развитием резко отрицательной клинической, лабораторной и рентгенологической динамики уже в первые сутки госпитализации. В когорте пациентов 0 стадии КРМС выявлена важная закономерность в объективных показателях тяжести: она подчёркивает значение сроков и кратности контрольных наблюдений. Маркёры «цитокинового шторма» – ферритин и ИЛ-6 – при поступлении не демонстрировали достоверного повышения в группе умерших, в то время как СРБ оказался значительно ниже (48,0 [35,0–101,0] мг/л против 115,0 [58,1–148,9] мг/л; $p = 0,049$).

В одном из первых одноцентровых ретроспективных исследований Ozturk и соавт. включили 135 взрослых COVID-19-пациентов (средний возраст 39 ± 13 лет, диапазон 18–64 лет) без коморбидной патологии и обнаружили, что 12 пациентов (8,9%) перешли в группу тяжёлого течения во время госпитализации. При этом оценка КТ при поступлении оказалась недостаточно специфичной: у лиц, впоследствии скончавшихся или переведённых в ОРИТ, степень распространенности «матового стекла» и суммарный процент поражения легких по данным КТ не отличались от показателей у выживших ($p > 0,05$). Зато уже по данным повторных КТ на 5–7-е сутки у пациентов с прогрессированием COVID-19 наблюдались достоверное нарастание инфильтративных изменений и положительная корреляция прогрессии по КТ со значениями маркёров «цитокинового шторма» (СРБ, ИЛ-6) [150, 207]. Эти исследования подчёркивают, что именно анализ КТ в динамике, а не однократная оценка при поступлении, может служить чувствительным маркёром прогрессии COVID-19 у молодых пациентов без ФР.

Результаты многоцентрового китайского исследования Wang и соавт. ($n = 119$, возраст 40–59 лет) показали, что среди лиц среднего возраста без коморбидной патологии у 18 (15,1%) развилось тяжёлое течение COVID-19, а 5 из них (3,9%) – умерли во время госпитализации. При этом среднее время от дебюта симптомов до развития ОРДС составило 8 дней у пациентов с тяжёлым течением COVID-19 и 10 дней у пациентов с неосложненным течением, что указывает на относительно небольшое «окно» для их раннего выявления и коррекции терапии [258].

Особый интерес представляют исследования, посвящённые факторам, предсказывающим прогрессирование инфильтративных изменений по КТ в первые дни заболевания. В работе Yang и соавт. проанализировали динамику КТ-сканов и 36 лабораторных показателей у 273 пациентов и установили, что наибольшие шансы увеличения распространенности участков «матового стекла» в первую неделю болезни имеют лица старше 51 года, с повышенным индексом моноциты/лимфоциты ($> 0,51$) и повышенным уровнем гомоцистеина ($> 10,58 \mu\text{mol/l}$) [273].

Таким образом, данные современных публикаций подтверждают: несмотря на отсутствие традиционных ФР, молодые пациенты и пациенты среднего возраста без сопутствующих заболеваний в 8–15% случаев демонстрируют тяжёлое течение COVID-19 и прогрессирование

распространенности «матового стекла» уже в первые 7–10 дней заболевания. Это обосновывает необходимость внедрения протоколов повторных КТ-исследований и частого мониторинга маркеров цитокинового шторма для своевременной идентификации лиц с высоким риском перехода в критическую стадию COVID-19.

Раннее развитие и быстрое прогрессирование инфильтративных изменений в легких у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 в отсутствии кардиоренальных и метаболических ФР и обратная картина у коморбидных пациентов может быть сопоставлено с закономерностями, описанными в кардиологии для феномена ишемического прекондиционирования миокарда, когда несколько циклов сублетальной ишемии миокарда уменьшают размер последующего ОИМ за счёт активации митохондриальных АТФ-чувствительных калиевых каналов и сигнальных киназ [193, 275]. Также концепция гормезиса, подтверждённая в экспериментальных моделях хронического стресса, указывает на то, что умеренные дозы оксидативного и гипоксического напряжения активируют цитопротективные белки теплового шока и антиоксидантные ферменты, тогда как отсутствие подготовки или чрезмерное повреждение приводят к утрате адаптивного резерва [80, 218].

Полученные данные позволяют предположить, что у пациентов с наличием сердечно-сосудистой коморбидности постоянный низкоуровневый стресс и гипоксия способны адаптировать сердечно-сосудистую и дыхательную системы к острому воздействию при развитии прямого вирусного повреждения.

Ключевыми ограничениями нашей работы в части подтверждения данной гипотезы являются отсутствие прямых измерений молекулярных маркёров адаптации, ретроспективно-проспективный дизайн и ограниченный объём подгрупп. Перспективным направлением представляется проведение рандомизированных клинических испытаний протоколов отдалённого ишемического прекондиционирования с включением молекулярного фенотипирования адаптивных путей для верификации предложенной гипотезы и оптимизации терапии пациентов с COVID-19.

В нашем исследовании сывороточный альбумин показал себя значимым предиктором неблагоприятного исхода у пациентов с 1-3 стадиями КРМС. По данным мировой литературы уровень сывороточного альбумина рассматривается как один из наиболее доступных и надёжных биомаркёров для стратификации риска у пациентов с COVID-19. Уже в начале пандемии ряд ретроспективных исследований продемонстрировал, что гипоальбуминемия при поступлении ассоциируется с более высокой летальностью и потребностью в респираторной поддержке. Так, в одноцентровом исследовании 326 госпитализированных пациентов обнаружено, что сывороточный альбумин $< 3,2$ г/дл при поступлении предсказывал критическое состояние и риск 90-дневной смерти [155]. Аналогичные результаты получили исследователи из Италии: в когорте

из 191 пациента среднее значение альбумина при поступлении у выживших составляло 3,7 г/дл, а у пациентов с летальным исходом – 2,9 г/дл ($p < 0,001$), что сделало этот показатель независимым предиктором смертности [50]. В проспективном исследовании на базе госпиталя в Пакистане ($n = 312$) низкий уровень альбумина (< 34 г/л) при поступлении был ассоциирован с повышенным риском развития ОРДС и летального исхода независимо от других факторов, включая коморбидность и показатели функции почек [238].

Таким образом, во всех изученных популяциях низкий уровень сывороточного альбумина при госпитализации является надёжным независимым предиктором тяжёлого и критического течения COVID-19, включая развитие ДН, полиорганной недостаточности и летального исхода. Включение измерения альбумина в ранний скрининг пациентов с COVID-19 позволяет улучшить стратификацию риска и направленность интенсивных терапевтических вмешательств.

Прогнозирование летального исхода у пациентов с тяжёлым и крайне тяжёлым течением COVID-19 остаётся актуальной задачей, особенно в группе лиц с коморбидной патологией. Среди различных биохимических маркёров одним из наиболее воспроизводимых предикторов неблагоприятного исхода является повышенный уровень крови мочевины при поступлении в стационар. По результатам нашего исследования концентрация мочевины при поступлении $\geq 7,8$ ммоль/л являлась предиктором летального исхода у наиболее коморбидных пациентов (группа 4а-4б стадий КРМС).

В исследовании по изучению прогноза у пациентов с COVID-19, повышение уровня мочевины увеличивало риск внутрибольничной смертности более чем в три раза, причём этот эффект сохранялся при стратификации по возрасту, полу и наличию АГ или СД [283]. Результаты метаанализа 67 исследований подтвердили, что больные с тяжёлым течением COVID-19 имеют достоверно более высокие уровни мочевины при поступлении ($p < 0,001$) по сравнению с пациентами лёгкого течения, а в многомерных моделях мочевина стабильно оставалась сильным независимым предиктором смертности [277].

ОПП является одним из наиболее значимых внепульмональных осложнений COVID-19 и представляет собой независимый предиктор тяжелого течения заболевания и летальности [52]. По данным исследований, ОПП развивается более чем у 20% госпитализированных в стационар пациентов и более чем у 50% пациентов в отделениях интенсивной терапии [195].

В доступной литературе ОПП при коронавирусной инфекции считается независимым предиктором летального исхода вне зависимости от числа сопутствующих заболеваний. Так, в когорте из 701 госпитализированного в Ухане пациентов любая степень нарушения функции почек ассоциировалась с более чем двукратным ростом риска летального исхода [91]. В многоцентровом исследовании частота смертности у пациентов с ОПП была в четыре раза выше, чем без него, даже после поправки на возраст и основные коморбидности [138].

С точки зрения клинико-патофизиологической интерпретации, пациенты с множественными хроническими заболеваниями (в частности, с ХБП, ХСН, СД 2 типа, АГ и др.) уже находятся в условиях хронической активации адаптационных механизмов – РААС, системного воспалительного ответа, нейрогуморальной регуляции. Это состояние, хотя и предрасполагает к развитию ОПП, одновременно может повышать толерантность к гипоперфузии, гипоксии и системному воспалению. Напротив, у пациентов без выраженных коморбидных заболеваний, особенно в молодом возрасте, почечная и системная реакция на гипоксию или цитокиновый шторм может носить более острый, неадаптированный характер, что в условиях массивного системного воспаления при COVID-19 приводит к быстрому декомпенсированному ОПП и полиорганной недостаточности.

Аналогичные наблюдения были описаны в работах Kolhe и соавт. [158], где показано, что наличие ХБП не всегда увеличивает летальность при развитии ОПП на фоне COVID-19, в то время как само по себе возникновение ОПП независимо предсказывает летальные исходы. При этом среди пациентов без предшествующей ХБП развитие ОПП сопровождалось высоким риском летального исхода.

Полученные нами данные подчеркивают необходимость более активного мониторинга функции почек у пациентов с COVID-19 без коморбидных заболеваний. В частности, для пациентов молодого и среднего возраста без ХБП и других кардиоренальных и метаболических ФР следует рассматривать развитие ОПП как крайне неблагоприятный прогностический маркер, требующий применения нефропротективных стратегий.

В терапии больных с тяжёлым и крайне тяжёлым течением COVID-19 особое внимание уделяется купированию «цитокинового шторма» и контролю гипервоспалительного ответа. В этом контексте пульс-терапия высокими дозами ГКС рассматривалась как способ быстрого подавления системного воспаления и улучшения клинических исходов. Результаты настоящего исследования подтверждают высокую клиническую значимость применения пульс-терапии ГКС, особенно у пациентов с 1–3 стадиями КРМС и тяжёлым или крайне тяжёлым течением COVID-19. Эти данные согласуются с результатами исследования ПУТНИК [27], в котором было показано, что применение метилпреднизолона в высоких дозах (1000 мг в сутки) приводит к достоверному улучшению клинико-лабораторных показателей в части снижения уровня СРБ и повышения SpO₂. Однако авторы также отмечают рост D-димера на фоне пульс-терапии ГКС, тогда как в нашем исследовании динамика уровня D-димера не отличалась между выжившими и умершими пациентами на протяжении госпитализации.

Les I и соавт. провели рандомизированное плацебо-контролируемое исследование 105 госпитализированных пациентов с тяжелой формой COVID-19, в котором группа пульс-терапии ГКС (250 мг/сут в течение трёх дней) показала значительное улучшение вентиляционно-

перфузионного соотношения и сокращение продолжительности госпитализации по сравнению с контролем (дексаметазон 6 мг/сут в течение 10 дней), при этом уровень смертности был ниже, хотя статистическая значимость по этому показателю не достигнута [166].

В то же время, у пациентов с 4а–4б стадиями КРМС различия в исходах между получавшими и не получавшими пульс-терапию ГКС по нашим данным не достигали статистической значимости ($p = 0,824$), что может быть связано с продвинутыми стадиями органной дисфункции, сниженной чувствительностью к противовоспалительной терапии и сопутствующими тяжелыми коморбидными состояниями. Эти наблюдения коррелируют с выводами работ, где эффективность применения системных ГКС у пациентов с сопутствующими СД и ХБП снижалась [12].

Сходные с нашими выводы были получены в проспективном обсервационном исследовании 87 пациентов с тяжёлой пневмонией COVID-19, где группа пульс-терапии ГКС (метилпреднизолон ≥ 100 мг/сут в течение 3 дней) демонстрировала более быстрое улучшение показателей PaO_2/FiO_2 и сокращение срока пребывания в стационаре по сравнению с низкодозной терапией дексаметазоном (6 мг/сут) [77]. Несмотря на то, что данные исследования RECOVERY доказали эффективность применения низкодозового дексаметазона в снижении 28-дневной смертности, пульс-терапия ГКС представляет собой альтернативную стратегию для пациентов с «цитокиновым штормом», требующих экстренного подавления системного воспаления. В ряде работ отмечалось, что при пульсовых дозах важным является мониторинг уровня глюкозы из-за риска гипергликемии и других побочных эффектов, однако общее соотношение «риск–выгода» при правильно подобранных схемах остаётся благоприятным [94].

Дополнительно, работа Зайцева А.А. и соавт. показала, что даже схемы пульс-терапии ГКС с меньшей дозировкой (500 мг/сут в течение 2–3 дней) приводили к значительному улучшению клинико-лабораторных параметров (нормализация температуры, рост SpO_2 , снижение СРБ и D-димера) без усиления респираторной поддержки и без бактериальных осложнений, что говорит об эффективности и хорошей переносимости данного алгоритма патогенетической терапии [13].

Таким образом, доступные клинические данные свидетельствуют о том, что пульс-терапия ГКС способна улучшить клиническую симптоматику, сократить продолжительность госпитализации и снизить летальность у пациентов с тяжёлым и крайне тяжёлым течением COVID-19, особенно в случаях выраженного гипервоспалительного ответа.

В рамках ряда проспективных когортных исследований установлено, что после тяжёлого и крайне тяжёлого течения COVID-19 наиболее часто сохраняются следующие симптомы: хроническая усталость и мышечная слабость: в исследовании Carfi и соавт. [81] после 60 дней наблюдения 53,1% пациентов продолжали жаловаться на выраженную слабость и утомляемость;

одышка при физической нагрузке: в той же когорте 43,4 % участников отмечали затруднённое дыхание при минимальной физической активности; нарушения сна: около 26% пациентов сообщали о бессоннице или фрагментированном сне спустя два месяца после выписки; нарушения вкуса и обоняния: эти неврологические симптомы сохранялись у 10–15 % пациентов [81].

В октябре 2020 года была предложена классификация Национального института здравоохранения и усовершенствования медицинского обслуживания, в рамках которой было выделено понятие «постковидный синдром», объединяющее признаки и симптомы, развивающиеся после перенесенной COVID-19, сохраняющиеся более 12 недель, не объяснимые альтернативными диагнозами [2]. Постковидный синдром может поражать различные системы органов и приводить к серьёзным и длительным нарушениям их функций в результате органного повреждения. Это заболевание ложится тяжёлым бременем как на отдельных людей, так и на системы здравоохранения и национальные экономики [128].

Таким образом, среди пациентов, перенёвших тяжёлое и крайне тяжёлое течение COVID-19, до 87,4% продолжают испытывать постковидные проявления через 2 месяца, 63% пациентов – через 6 месяцев и более 40% пациентов – через год после острой фазы, причём лидирующими симптомами остаются хроническая усталость, одышка при нагрузке и когнитивные нарушения [81]. В соответствии с нашими данными частота одышки составила: 0 стадия КРМС – отсутствовал симптом, 1–3 стадии КРМС – у 4 из 21 пациента (19%), 4а-4б стадии КРМС – у 6 из 11 пациентов (54,5%). Таким образом, одышка в постковидном периоде статистически значимо чаще встречалась у пациентов с более тяжёлым течением КРМС (4а-4б стадии), при этом длительность данного симптома у пациентов группы КРМС 4а-4б стадий составила во всех выявленных случаях > 12 месяцев после выписки из стационара, что может быть связано не с влиянием перенесенного COVID-19, а с коморбидной патологией: у 10 из 11 пациентов группы 4а-4б стадий КРМС на этапе стационарного лечения были зафиксированы ИБС и/или ХСН, а медиана ИМТ составила 33,1 [27,9 – 35,3] кг/м², что также могло иметь вклад в наличие данного симптома в отдаленном периоде наблюдения.

Одним из важных вопросов при анализе отдаленных последствий COVID-19 остаётся выяснение морфологических основ возникающих клинических синдромов, включая ранее отсутствовавшее поражение CCC. По данным многочисленных исследований, острый COVID-19 может сопровождаться поражением миокарда, однако истинная частота и механизм миокардита в постостром периоде требуют уточнения [24, 60, 153]. По данным Lindner и соавт. [174] в ходе морфологического исследования тканей пациентов, умерших от COVID-19, в миокарде был обнаружен вирусный геном SARS-CoV-2. При этом результаты гибридизации *in situ* показали, что наиболее вероятной локализацией SARS-CoV-2 являются не кардиомиоциты, а

интерстициальные клетки или макрофаги, проникающие в ткань миокарда. В исследовании Моисеевой и соавт. [24] не было доказано прямое участие SARS-CoV-2 в развитии миокардита как в остром, так и в постостром периодах COVID-19, при этом выявлено, что кардиальные симптомы постковидного синдрома обусловлены ремоделированием миокарда на фоне развития эндотелиита и его осложнений в виде тромбозов и кровоизлияний [29, 189]. При этом типичные симптомы ХСН, возникшие после перенесенной COVID-19, могут быть объяснены клиническими проявлениями уже ранее существовавших бессимптомных/малосимптомных ССЗ, что отмечено на примере пациентов, которые описывали симптомы ХСН и до инфекционного заболевания, с последующим их прогрессированием [57].

Установлено, что любые респираторные инфекции, включая пневмонию, обусловленную COVID-19, могут способствовать обострению коморбидных заболеваний и ускорять наступление летального исхода [40]. В связи с этим необходимо мониторинг ряда клинически, лабораторных и инструментальных показателей при поступлении пациента с отягощенным коморбидным статусом в стационар. По результатам нашего исследования пациенты с кардиоренальными и метаболическими ФР имели достоверные различия между исходами госпитализации по параметру СДЛА, а в ходе проведения анализа выживаемости данный параметр был выделен как предиктор летального исхода у пациентов с 4а-4б стадиями КРМС.

Сходные результаты продемонстрированы в исследовании Kim и соавт. [156], где повышенное СДЛА рассматривалось как независимый предиктор летального исхода у пациентов с COVID-19. В соответствии с результатами исследования Ковтюх И.В. и соавт. [19] был также отмечен достоверно более высокий уровень СДЛА в группе умерших пациентов при поступлении с увеличением различий при исследовании в ходе госпитализации. По данным Kurnik M. и соавт. систолическое давление в легочной артерии при поступлении является независимым предиктором летальности в ОРИТ у пожилых пациентов с тяжелой пневмонией, вызванной COVID-19 [161]. В соответствии с Рекомендациями по диагностике и лечению пациентов с легочной гипертензией в условиях пандемии COVID-19 [40] пациенты с лёгочной артериальной гипертензией и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией, имеющие симптомы COVID-19-инфекции, должны быть госпитализированы вне зависимости от исходной тяжести симптоматики в связи с высоким риском прогрессирования основного заболевания. Таким образом, полученные в нашем исследовании результаты коррелируют с выводами других авторов и подчёркивают необходимость раннего неинвазивного скрининга гемодинамически значимой легочной гипертензии у пациентов с высоким коморбидным фоном.

В ходе нашего исследования было установлено, что наличие или отсутствие вакцинации от COVID-19 не ассоциировалось с достоверными различиями в клинических исходах стационарного лечения. Следует отметить, что в исследуемой выборке наблюдался крайне

низкий уровень охвата вакцинацией, что требует отдельного анализа. Данные, опубликованные в JAMA Health Forum, показали, что вакцинация от COVID-19 предотвратила 2,5 миллиона смертей в период с 2020 по 2024 год и позволила сэкономить 15 миллионов лет жизни [144].

Однако большинство таких данных касается пациентов с лёгким и среднетяжёлым течением COVID-19. У пациентов с тяжёлым и крайне тяжёлым течением, находящихся в ОРИТ, эффективность вакцинации может нивелироваться тяжестью основного состояния и ограниченными возможностями иммунного ответа. Возможными причинами отсутствия эффекта вакцинации в нашей когорте могли быть низкий охват вакцинацией, а также тяжесть течения заболевания. В исследуемой популяции доля вакцинированных пациентов составила не более 10% обследованных пациентов, что ограничивает возможности статистического анализа и может снижать выявляемость эффекта от вакцинации. Данные, опубликованные в The New England Journal of Medicine [167], указывают, что протективные свойства вакцинации могут снижаться через 6 месяцев после последней дозы. Возможно, часть вакцинированных пациентов в исследовании получила прививку значительно раньше госпитализации, однако, данная информация нами не анализировалась.

Отсутствие различий в исходах между вакцинированными и невакцинированными пациентами с КРМС при тяжёлом течении COVID-19 в данной выборке может быть обусловлено вышеописанными факторами и не должно рассматриваться как доказательство неэффективности вакцинации в целом. Напротив, многочисленные метаанализы и клинические обзоры подтверждают целесообразность вакцинации у пациентов с сердечно-сосудистыми, почечными и метаболическими заболеваниями как одного из немногих эффективных средств профилактики прогрессирования заболевания [23, 34, 36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на официальное объявление о завершении пандемии COVID-19 5 мая 2023 г., актуальность изучения тяжёлого и крайне тяжёлого течения COVID-19 сохраняется в связи с устойчиво высокой заболеваемостью по всему миру и в Российской Федерации. Ежедневно регистрируется значительное число новых случаев SARS-CoV-2, из которых часть прогрессирует в тяжёлую или критическую форму, требующую интенсивной терапии и дорогостоящей поддержки жизненно важных функций. Это создаёт непреодолимое бремя для систем здравоохранения: ОРИТ остаются заполненными, расходы на лекарственное обеспечение и сопровождение пациентов продолжают расти, а длительные постковидные симптомы ухудшают качество жизни выживших и требуют серьёзных ресурсов на реабилитацию.

Наше исследование подтверждает данные ранее опубликованных работ о том, что наибольшие риски тяжёлого течения и летального исхода по-прежнему выявляются у пациентов с сопутствующими кардиоренальными и метаболическими ФР – АГ, ИБС, СД, ожирением и ХБП. Однако результаты нашей работы подчёркивают, что отсутствие настороженности по отношению к пациентам с отсутствием кардиоренальных и метаболических ФР может приводить к тяжёлым осложнениям и даже летальному исходу.

Таким образом, несмотря на изменение эпидемиологического ландшафта и декларированное завершение пандемии, контроль за COVID-19 остаётся одной из приоритетных задач. Необходимы постоянное совершенствование протоколов стратификации риска, раннего выявления и поддержки пациентов с коморбидной патологией, а также расширение программ информирования и скрининга среди пациентов в отсутствие ССЗ.

В представленном исследовании мы установили высокую распространённость кардиоренальных и метаболических ФР среди пациентов с тяжёлым и крайне тяжёлым течением COVID-19: 87% больных имели по крайней мере один ФР, при этом чаще всего отмечались АГ, ожирение, СД и ИБС. Внутрибольничная летальность составила 26,8%, достигнув максимальных значений на седьмые сутки стационарного лечения. При этом наибольший риск летального исхода наблюдался у пациентов с самой высокой выраженностью КРМС.

Осложнённое течение пневмонии, ассоциированной с COVID-19, регистрировалось более чем у половины пациентов с тяжёлым и крайне тяжёлым течением COVID-19, причём наиболее часто – у лиц с умеренным и высоким бременем коморбидностей.

Объём инфильтративных изменений в легких при поступлении по данным КТ был сопоставим во всех группах, однако динамика нарастания поражения оказалась максимальной у пациентов без кардиоренальных и метаболических ФР и минимальной у пациентов с их наличием, но в отсутствии ассоциированных клинических состояний.

Протоколы пульс-терапии ГКС в комбинации с ГИБТ ассоциировались с улучшением выживаемости, особенно в группе пациентов с 1-3 стадиями КРМС.

Отдаленные последствия тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19 сохранялись у 73% обследованных пациентов, при этом такой симптом как одышка была одним из самых длительно персистирующих и был ассоциирован с 4а-4б стадиями КРМС.

Полученные результаты подчёркивают необходимость стратификации больных по стадиям КРМС и разработки персонализированных протоколов мониторинга, терапии и реабилитации. Они также свидетельствуют о важности ранней идентификации клинических, лабораторных и инструментальных предикторов и целевой профилактики кардиоренальных и метаболических осложнений для снижения летальности при тяжёлом и крайне тяжелом течении COVID-19.

ВЫВОДЫ

1. У большинства (87,9%) пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 встречались кардиоренальные и метаболические факторы риска: артериальная гипертензия – у 78,7%, избыточная масса тела (предожирение и ожирение) – у 51,3%, сахарный диабет 2 типа – у 29,4%, стабильная ишемическая болезнь сердца – у 28,7%, дислипидемия – у 27,4%, хроническая сердечная недостаточность – у 26,8%, снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м² – у 23,8%, фибрилляция предсердий – у 15%, хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей – у 12,7%, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе – у 8,8% пациентов.
2. У 68% пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 в ходе госпитализации развивались осложнения: чаще при 4а–4б стадиях КРМС – у 65,8%, при 1–3 стадиях КРМС – у 48,3%, при 0 стадии КРМС – у 29,7% пациентов. Кардиоренальными и метаболическими осложнениями, достоверно ассоциированными с летальным исходом у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, являлись тромбоэмболия легочной артерии (ОШ 17,8; 95% ДИ 2,1 – 150,6; $p=0,002$), острый инфаркт миокарда (ОШ 14,7; 95% ДИ 1,7 – 127,6; $p=0,006$), острое нарушение мозгового кровообращения (ОШ 13,9; 95% ДИ 2,9 – 65,7; $p<0,001$), острое почечное повреждение (ОШ 10,0; 95% ДИ 5,3 – 19,0; $p<0,001$), пароксизм фибрилляции предсердий (ОШ 7,6; 95% ДИ 2,6 – 22,4; $p<0,001$).
3. Внутрибольничная летальность среди пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 составила 26,8% пациентов. Максимальный риск летального исхода отмечался у пациентов с 4б стадией КРМС (ОШ 4,3; 95% ДИ 2,4 – 7,8; $p<0,001$). Вероятность летального исхода при тяжелом и крайне тяжелом течении COVID-19 была ассоциирована с хронической сердечной недостаточностью (ОШ 4,1; 95% ДИ 2,4 – 7,1; $p<0,001$), фибрилляцией предсердий (ОШ 3,0; 95% ДИ 1,6 – 5,8; $p<0,001$), снижением СКФ <60 мл/мин/1,73 м² (ОШ 2,8; 95% ДИ 1,6 – 4,9; $p<0,001$), наличием стабильной ишемической болезни сердца (ОШ 2,8; 95% ДИ 1,6 – 4,8; $p<0,001$), артериальной гипертензии (ОШ 2,3; 95% ДИ 1,1 – 4,8; $p=0,019$).
4. При 0 стадии КРМС независимыми предикторами летального исхода являлись лейкоцитоз $\geq 12,8 \times 10^9$ /л при поступлении; при 1–3 стадиях КРМС – длительность заболевания COVID-19 ≥ 11 суток, сумма баллов по шкалам NEWS2 ≥ 8 и qSOFA ≥ 1 , SpO₂ $< 90\%$, снижение альбумина $< 33,2$ г/л, повышение D-димера ≥ 1250 нг/мл при поступлении; при 4а–4б стадиях КРМС – сумма баллов по шкале NEWS2 ≥ 6 , повышение АСТ $\geq 37,7$ Ед/л, мочевины $\geq 7,8$ ммоль/л, СДЛА ≥ 51 мм рт.ст. при поступлении.
5. Степень КТ-поражения легких $>50\%$ была выявлена у 85,6% пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19. Наибольший прирост объема поражения легочной ткани во

время стационарного лечения (34,7 [17,5 – 50,1]%) наблюдался в группе умерших пациентов с 0 стадией КРМС.

6. Применение пульс-терапии глюкокортикостероидами в сочетании с генно-инженерной биологической терапией было чаще сопряжено с выздоровлением у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 по сравнению с пациентами, получавшими только генно-инженерную биологическую терапию (ОШ 3,3; 95% ДИ 1,258 – 11,037; $p=0,019$) и пациентами, получавшими стандартную терапию системными глюкокортикостероидами (ОШ 5,2; 95% ДИ 1,903 – 14,516; $p<0,001$).
7. Клиническая симптоматика после перенесенного тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19 через 16 [10,0 – 21,0] месяцев после выписки из стационара сохранялась у 73% пациентов, чаще была представлена слабостью – у 51,3%, наличием когнитивных нарушений – у 45,9%, одышкой – у 27% пациентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 целесообразно проведение комплексной оценки кардиоренальных и метаболических ФР и стадирование КРМС для оценки прогноза и выбора оптимальной тактики ведения.
2. У пациентов с критериями, соответствующими тяжелому и крайне тяжелому течению COVID-19, целесообразна ранняя госпитализация в стационар и раннее КТ–мониторирование динамики инфильтративных изменений в легких.
3. Во время стационарного лечения пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 необходим пристальный мониторинг кардиоваскулярных, ренальных и метаболических осложнений.
4. Необходимо рассмотрение возможности назначения пульс–терапии ГКС в сочетании с ГИБТ пациентам с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 для снижения вероятности неблагоприятного исхода.
5. В отдаленном периоде наблюдения у пациентов, перенесших тяжелое и крайне тяжелое течение COVID-19, необходимо динамическое мониторирование клинической симптоматики, в том числе одышки, слабости, когнитивных нарушений.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
- АБП – антибактериальный препарат
- АБТ – антибактериальная терапия
- АЛТ – аланинаминотрансфераза
- АПФ 2 – ангиотензинпревращающий фермент 2
- АСТ – аспартатаминотрансфераза
- ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
- ГБ – гипертоническая болезнь
- ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия
- ГКС – глюкокортикостероиды
- ДАД – диастолическое артериальное давление
- ДВС-синдром – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
- ДН – дыхательная недостаточность
- ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение
- ИБС – стабильная ишемическая болезнь сердца
- ИВЛ – искусственная вентиляция легких
- ИЛ-6 – интерлейкин-6
- ИМТ – индекс массы тела
- КБ 1 Отрадное – Клиническая больница «Медси» в Отрадном АО «Группа компаний «МЕДСИ»
- КДО – конечно-диастолический объем
- КЦ COVID-19 - Клинический центр COVID-19 МГМСУ им. А.И. Евдокимова
- КТ – компьютерная томография
- КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки
- КРМС – кардиоренальнометаболический синдром
- ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение
- НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких
- НМГ – низкомолекулярный гепарин
- ОИМ – острый инфаркт миокарда
- ОКС – острый коронарный синдром
- ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
- ОПП – острое почечное повреждение
- ОР – отношение рисков
- ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
ОСН – острая сердечная недостаточность
ОШ – отношение шансов
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РНК – рибонуклеиновая кислота
САД – систолическое артериальное давление
СД – сахарный диабет
СДЛА – систолическое давление в легочной артерии
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СН – сердечная недостаточность
СРБ – С-реактивный белок
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ТГВ – тромбоз глубоких вен
ТЭЛА – тромбоз легочной артерии
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ФП – фибрилляция предсердий
ФР – фактор риска
ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности
ХБП – хроническая болезнь почек
ХОЗАНК – хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ - чрескожное коронарное вмешательство
ЭКГ – электрокардиография
ЭМК – электронная медицинская карта
ЭхоКГ – эхокардиография
CCI - индекс коморбидности Charlson
COVID-19 - Coronavirus disease 2019
NEWS2 – шкала National Early Warning Score 2
NT-proBNP - мозговой натрийуретический пептид
qSOFA – шкала Quick Sequential Organ Failure Assessment
SARS-CoV-2 – Severe acute respiratory syndrome 2
SpO₂ – уровень насыщения крови кислородом

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аврамов, А. А. Факторы риска неблагоприятного исхода COVID-19 в ОРИТ перепрофилированных стационаров разного типа / А.А. Аврамов, Е.В. Иванов, А.В. Мелехов [и др.] // Общая Реаниматология. – 2023. – № 3 (19). – С. 20–27.
2. Арутюнов, А. Г. 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 (26). – С. 135–151.
3. Арутюнов, Г. П. Согласованная позиция экспертов Евразийской ассоциации терапевтов по некоторым новым механизмам патогенеза COVID-19: фокус на гемостаз, вопросы гемотрансфузии и систему транспорта газов крови / Г.П. Арутюнов, Г.Р. Галстян, Т.Ю. Демидова [и др.] // Кардиология. – 2020. – № 5 (60). – С. 9–19.
4. Арутюнов, Г. П. 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 [и др.] // Российский Кардиологический Журнал. – 2021. – № 10 (26). – С. 86–98.
5. Буланов, А. Ю. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: клиническая и прогностическая значимость оценки фибриногена плазмы / А.Ю. Буланов, И.Б. Симарова, Е.Л. Буланова [и др.] // Вестник Интенсивной Терапии Имени А.и. Салтанова. – 2020. – № 4. – С. 42–47.
6. Временные методические рекомендации "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 19 (27.05.2025) [Электронный ресурс] // КонсультантПлюс. – Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_347896/ (дата обращения: 22.07.2025).
7. Глыбочко, П. В. [и др.]. 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. – № 11 (92). – С. 17–23.
8. Григорьевская (Сычёва), А. С. Особенности течения коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с коморбидной патологией / А.С. Сычева, М.А. Малявина, Л.В. Тебуева [и др.] // Терапия. – 2022. – № 6 (58) (8). – С. 11–26.
9. Григорьевская, (Сычёва), А. С. Отдаленные последствия пандемии COVID-19: манифестация метаболического синдрома / А.С. Григорьевская, Д.А. Платонов, С.И. Селюцкий [и др.] // Вестник Медси. – 2023. – № 1 (33) (10). – С. 51–56.

10. Григорьевская (Сычёва), А. С. Клинические И Прогностические Критерии Осложненного Течения Новой Коронавирусной Инфекции (covid-19) / А.С. Григорьевская, А.Л. Кебина, А.Л. Вёрткин // Медико-Фармацевтический Журнал Пульс. – 2021. – № 9 (23). – С. 147–153.
11. Драпкина, О. М. Эволюция Подходов К Медикаментозной Профилактике И Лечению Новой Коронавирусной Инфекции / О.М. Драпкина, И.С. Явелов // Вестник Российской Академии Наук. – 2022. – № 7 (92). – С. 691–698.
12. Ефремов, Д. О. Роль и место патогенетической терапии глюкокортикостероидными гормонами в лечении пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) / Д.О. Ефремов, В.Б. Белобородов // Терапевтический Архив. – 2021. – № 11 (93). – С. 1395–1400.
13. Зайцев, А. А. Эффективность пульс-терапии метилпреднизолоном у пациентов с COVID-19 / А.А. Зайцев, Е.З. Голухова, М.Л. Мамалыга [и др.]. // Клиническая Микробиология И Антимикробная Химиотерапия. – 2020. – № 2 (22). – С. 88–91.
14. Иванов, М. Б. Эндотелиальная дисфункция как звено патогенеза COVID-19 / М.Б. Иванов, Е.Б. Шустов, Б.С. Литвинцев [и др.] // Medline.ru. Российский Биомедицинский Журнал. – 2020. – Т 21. – С. 884–903.
15. Камалов, А. А. Концептуальные подходы к поиску эффективного лечения новой коронавирусной инфекции на разных этапах / А. А. Камалов, В. Ю. Мареев, Я. А. Орлова // Вестник Российской Академии Медицинских Наук. – 2021. – № 1 (76). – С. 43–50.
16. Кебина, А. Л. Клинико-анатомический портрет больных с тяжелым течением инфекции COVID-19 / А. Л. Кебина, А. С. Сычёва, А. Л. Вёрткин [и др.] // Лечащий Врач. – 2020. – № 10. – С. 15–19.
17. Ковтюх, И. В. Концентрация тропонина в сыворотке крови у больных с COVID-19 различной тяжести / И.В. Ковтюх, Г.Е. Гендлин, И.Г. Никитин [и др.] // Российский Медицинский Журнал. – 2021. – № 6 (27). – С. 561–569.
18. Ковтюх, И. В. Значение показателей, характеризующих состояние сердечно-сосудистой системы, в оценке госпитального прогноза у больных COVID-19 / И.В. Ковтюх, Г.Е. Гендлин, И.Г. Никитин [и др.] // Кардиология. – 2021. – № 10 (61). – С. 26–35.
19. Ковтюх, И. В. Показатели эхокардиографии у пациентов с тяжелым течением COVID-19 на госпитальном этапе в динамике / И.В. Ковтюх, Г.Е. Гендлин, И.Г. Никитин [и др.] // Российский Медицинский Журнал. – 2022. – № 1 (28). – С. 47–55.
20. Ковтюх, И. В. Продолжительность комплекса QRS электрокардиограммы – предиктор госпитального прогноза у пациентов с COVID-19 / И.В. Ковтюх, А.М. Баймуканов, Г.Е. Гендлин [и др.]. // Кардиология. – 2022. – № 12 (62). – С. 30–37.

21. Коростовцева, Л. С. COVID-19: каковы риски пациентов с артериальной гипертензией? / Л. С. Коростовцева, О. П. Ротарь, А. О. Конради // Артериальная Гипертензия. – 2020. – № 2 (26). – С. 124–132.
22. Круглова (Суркова), Т. С. Критерии оптимального применения блокаторов рецепторов интерлейкина-6 у пациентов с COVID-19 / Т.С. Круглова, Д.С. Фомина, Н.Г. Потешкина [и др.] // Терапевтический Архив. – 2021. – № 11 (93). – С. 1316–1324.
23. Лысенко, М. А. Течение COVID-19-ассоциированной пневмонии у пациентов, вакцинированных от COVID-19 / М.А. Лысенко, Н.Г. Потешкина, А.М. Ибрагимова [и др.]. // Терапия. – 2022. – № 10 (62) (8). – С. 14–20.
24. Майрина (Иванова), С. В. Клинические И Морфологические Изменения В Миокарде У Пациентов С Постковидным Синдромом / С. В. Майрина, И. А. Макаров, Л. Б. Митрофанова [и др.]. // Российский Кардиологический Журнал. – 2023. – № 11 (28). – С. 28–38.
25. Малявин, А. Г. Последствия коронавирусной инфекции COVID-19: распространенность и подходы к терапии симптомов Long-COVID / А. Г. Малявин // Терапия. – 2021. – № 10 (52) (7). – С. 148–159.
26. Мамедов, Мехман Ниязи оглы. Коронавирусная Инфекция С Точки Зрения Междисциплинарного Подхода. Круглый Стол / М. Н. Мамедов, Ю. В. Родионова, И. С. Явелов [и др.] // Кардиоваскулярная Терапия И Профилактика. – 2021. – № 3 (20). – С. 73–86.
27. Мареев, В. Ю. Пульс-Терапия Стероидными Гормонами Больных С Коронавирусной Пневмонией (covid-19), Системным Воспалением И Риском Венозных Тромбозов И Тромбоэмболий (исследование Путник) / В. Ю. Мареев, Я. А. Орлова, Е. П. Павликова [и др.] // Кардиология. – 2020. – № 6 (60). – С. 15–29.
28. Мареев, В. Ю. Как оценивать результаты лечения больных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)? Шкала Оценки Клинического Состояния (ШОКС-КОВИД) / В. Ю. Мареев, Ю. Л. Беграмбекова, Ю. В. Мареев // Кардиология. – 2020. – № 11 (60). – С. 35–41.
29. Митрофанова, Л. Б. Клинико-Морфологическое И Молекулярно-Биологическое Исследование Миокарда У Пациентов С Covid-19 / Л. Б. Митрофанова, И. А. Макарова, А. Л. Рунов [и др.] // Российский Кардиологический Журнал. – 2022. – № 7 (27). – С. 147–157.
30. Нагибина, М. В. Спонтанные Гематомы При Covid-19: Причины Возникновения, Клиника, Диагностика И Лечение / М. В. Нагибина, А. С. Сычёва, И. А. Кошелев [и др.] // Клиническая Медицина. – 2021. – № 9–10 (99). – С. 540–547.
31. Орлова, Я. А. БРемя Остаточных Симптомов, Отягощающих жизнь больных, перенесших новую Коронавирусную инфекцию (исследование «БРОСОК») / Я. А. Орлова, Ю. В. Мареев, В. Ю. Мареев [и др.] // Кардиология. – 2022. – № 10 (62). – С. 26–34.

32. Петров, В. И. Механизмы Развития Covid-19 Ассоциированной Коагулопатии. Диагностика. Лечение / В. И. Петров, А. С. Герасименко, И. С. Кулакова [и др.] // Лекарственный Вестник. – 2021. – № 2 (82) (15). – С. 21–27.
33. Потешкина, Н. Г. Кардиальное повреждение у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 / Н. Г. Потешкина, М. А. Лысенко [и др.] // Артериальная Гипертензия. – 2020. – № 3 (26). – С. 277–287.
34. Потешкина Н. Г. Респираторные и тромбозэмболические осложнения COVID-19-ассоциированной пневмонии у пациентов, вакцинированных против COVID-19 / Н. Г. Потешкина, Н. С. Крылова, А. М. Ибрагимова [и др.] // Лечебное Дело. – 2023. – № 2. – С. 81–86.
35. Резник (Чиркова), Е. В. Тяжелое течение коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентки с миеломной болезнью / Е. В. Резник, Э. А. Хачирова, А. С. Григорьевская [и др.] // Практическая Пульмонология. – 2025. – № 1. – С. 85–90.
36. Резник (Чиркова), Е. В. [и др.]. Эффективность и безопасность вакцин против COVID-19: сравнительный анализ / Е. В. Резник, А. С. Григорьевская, Н. В. Вистовская [и др.] // Рмж. – 2025. – № 3. – С. 16–19.
37. Резник (Чиркова), Е. В. Кардиоренальные и метаболические факторы риска и течение коронавирусной инфекции COVID-19 / Е. В. Резник, А. С. Григорьевская, И. В. Семенякин // Лечебное Дело. – 2025. – № 1. – С. 30–38.
38. Резник (Чиркова), Е. В. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (часть I): определение, классификация, патогенез, диагностика, эпидемиология (обзор литературы) / Е. В. Резник, И. Г. Никитин // Архивъ Внутренней Медицины. – 2019. – № 1 (45) (9). – С. 5–22.
39. Семенякин, И. В. Спонтанные мышечные кровотечения у пациентов с COVID-19 (анализ собственных наблюдений) / И. В. Семенякин, Е. В. Григорьева, И. В. Иванова [и др.] // Московский Хирургический Журнал. – 2021. – № 3 (77). – С. 79–88.
40. Симакова, М. А. Рекомендации по диагностике и лечению пациентов с легочной гипертензией в условиях пандемии COVID-19 / М. А. Симакова, Н. С. Гончарова, Д. В. Карпова [и др.] // Артериальная Гипертензия. – 2020. – № 3 (26). – С. 343–355.
41. Теслова, О. А. Акушерские гематомы (клиническая лекция, часть I) / О. А. Теслова // Проблемы здоровья и экологии. – 2016. – № 3 (49). – С. 4–9.
42. Фомина, Д. С. Сравнительный анализ применения тоцилизумаба при тяжелых COVID-19-ассоциированных пневмониях у пациентов разных возрастных групп / Д. С. Фомина, Н. Г. Потешкина, И. П. Белоглазова [и др.] // Пульмонология. – 2020. – № 2 (30). – С. 164–172.
43. Чучалин, А. Г. Вопросник для первичной самооценки здоровья пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию: Рекомендации Междисциплинарного совета экспертов по

- проведению скрининга симптомов постковидного периода при углубленной диспансеризации / А. Г. Чучалин, А. С. Аметов, Г. П. Арутюнов [и др.] // Пульмонология. – 2021. – № 5 (31). – С. 599–612.
44. Шарафисламов, И. Ф. Спонтанная гематома передней брюшной стенки в клинике неотложной хирургии. Сонографические Аспекты / И. Ф. Шарафисламов, И. В. Ключкин, Ю. А. Ключкина [и др.] // Вестник Современной Клинической Медицины. – 2018. – № 5 (11). – С. 149–153.
45. Шляхто, Е. В. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии Covid-19 / Е. В. Шляхто, А. О. Конради, Г. П. Арутюнов [и др.] // Российский Кардиологический Журнал. – 2020. – № 3 (25). – С. 129–148.
46. Щелкановцева, Е. С. Прогнозирование выживаемости госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией: роль определения активности хитотриозидазы в периферической крови / Е. С. Щелкановцева, Г. О. Исаев, О. Ю. Миронова [и др.] // Терапевтический Архив. – 2023. – № 7 (95). – С. 543–547.
47. Явелов, И. С. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания / И. С. Явелов // Международный Журнал Сердца И Сосудистых Заболеваний. – 2020. – № 27 (8). – С. 4–13.
48. Явелов, И. С. COVID-19: состояние системы гемостаза и особенности антитромботической терапии / И. С. Явелов, О. М. Драпкина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – № 3 (19). – С. 2571.
49. Янушевич, О. О. Спонтанный пневмомедиастинум у пациентов с COVID-19-пневмонией / О.О. Янушевич, О.В. Левченко, И.В. Семенякин [и др.] // Терапия. – 2021. – № 9 (51) (7). – С. 95–103.
50. Acharya, R. [и др.]. Low Serum Albumin Predicts Severe Outcomes in COVID-19 Infection: A Single-Center Retrospective Case-Control Study / R. Acharya, D. Poudel, R. Bowers // Journal of Clinical Medicine Research. – 2021. – Vol. 13 (5). – P. 258–267.
51. Aghili, S. M. M. [и др.]. Obesity in COVID-19 era, implications for mechanisms, comorbidities, and prognosis: a review and meta-analysis / S. M. M. Aghili, M. Ebrahimpur, B. Arjmand [et al.] // International Journal of Obesity (2005). – 2021. – Vol. 45 (5). – P. 998–1016.
52. Aklilu, A. M. [и др.]. COVID-19–Associated Acute Kidney Injury and Longitudinal Kidney Outcomes / A. M. Aklilu, S. Kumar, J. Nugent [et al.] // JAMA Internal Medicine. – 2024. – Vol. 184 (4). – P. 414–423.
53. Akpek, M. Does COVID-19 Cause Hypertension? / M. Akpek // Angiology. – 2022. – Vol. 73 (7). – P. 682–687.
54. Al-Benna, S. Association of high level gene expression of ACE2 in adipose tissue with mortality of COVID-19 infection in obese patients / S. Al-Benna // Obesity Medicine. – 2020. – Vol. 19. – P. 100283.

55. Algahtani, F. D. [и др.]. Evolving Risk of Acute Kidney Injury in COVID-19 Hospitalized Patients: A Single Center Retrospective Study / F. D. Algahtani, M. T. Elabbasy, F. Alshammari [et al.] // *Medicina* (Kaunas, Lithuania). – 2022. – Vol. 58 (3). – P. 443.
56. Alimohamadi, Y. Case fatality rate of COVID-19: a systematic review and meta-analysis / Y. Alimohamadi, H. H. Tola, A. Abbasi-Ghahramanloo [et al.] // *Journal of Preventive Medicine and Hygiene*. – 2021. – Vol. 62 (2). – P. E311–E320.
57. Almamlouk, R. COVID-19–Associated cardiac pathology at the postmortem evaluation: a collaborative systematic review / R. Almamlouk, T. Kashour, S. Obeidat [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2022. – Vol. 28 (8). – P. 1066–1075.
58. Almeida-Pititto, B. de [и др.]. Severity and mortality of COVID 19 in patients with diabetes, hypertension and cardiovascular disease: a meta-analysis / B. de Almeida-Pititto, P. M. Dualib, L. Zajdenverg [et al.] // *Diabetology & Metabolic Syndrome*. – 2020. – Vol. 12 (1). – P. 75.
59. Alvarez-Garcia, J. Prognostic Impact of Prior Heart Failure in Patients Hospitalized With COVID-19 / J. Alvarez-Garcia, S. Lee, A. Gupta [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2020. – Vol. 76 (20). – P. 2334–2348.
60. Ammirati, E. [и др.]. Prevalence, Characteristics, and Outcomes of COVID-19–Associated Acute Myocarditis / E. Ammirati, L. Lupi, M. Palazzini [et al.] // *Circulation*. – 2022. – Vol. 145 (15). – P. 1123–1139.
61. Anderson, M. R., Shashaty M. G. S. Impact of Obesity in Critical Illness / M. R. Anderson, M. G. S. Shashaty // *Chest*. – 2021. – Vol. 160 (6). – P. 2135–2145.
62. Appel, K. S. A Systematic Review of Predictor Composition, Outcomes, Risk of Bias, and Validation of COVID-19 Prognostic Scores / K. S. Appel, R. Geisler, D. Maier [et al.] // *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. – 2024. – Vol. 78 (4). – P. 889–899.
63. Atzrodt C. L. [и др.]. A Guide to COVID-19: a global pandemic caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2 / C. L. Atzrodt, I. Maknojia, R. D. P. McCarthy [et al.] // *The FEBS journal*. – 2020. – Vol. 287 (17). – P. 3633–3650.
64. Ayoubkhani, D. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study / D. Ayoubkhani, K. Khunti, V. Nafilyan [et al.] // *BMJ (Clinical research ed.)*. – 2021. – Vol. 372. – P. 693.
65. Azevedo, R. B. [и др.]. Covid-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review / R. B. Azevedo, B. G. Botelho, J. V. G. Hollanda [et al.] // *Journal of Human Hypertension*. – 2021. – Vol. 35 (1). – P. 4–11.
66. Azzolino, D. Obesity and COVID-19 / D. Azzolino, M. Cesari // *Frontiers in Endocrinology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 581356.

67. Bae, S. Impact of cardiovascular disease and risk factors on fatal outcomes in patients with COVID-19 according to age: a systematic review and meta-analysis / S. Bae, S. R. Kim, M. N. Kim [et al.] // Heart (British Cardiac Society), Vol. 107 (5), P. 373–380.
68. Baldi, E. Fear of Contagion: One of the Most Devious Enemies to Fight During the COVID-19 Pandemic/ E. Baldi, S. Savastano // Disaster Medicine and Public Health Preparedness. – 2021. – Vol. 15 (4). – P. e8–e9.
69. Baranova, A. A phenome-wide investigation of risk factors for severe COVID-19 / A. Baranova, H. Cao, S. Teng [et al.] // Journal of Medical Virology. – 2023. – Vol. 95 (1). – P. e28264.
70. Bashir, H. A Review of Heart Failure in Patients with COVID-19 / H. Bashir, M. Yildiz, J. Cafardi [et al.] // Heart Failure Clinics. – 2023. – Vol. 19 (2). – P. e1–e8.
71. Berberich, A. J. A Modern Approach to Dyslipidemia / A. J. Berberich, R. A. Hegele // Endocrine Reviews. – 2021. – Vol. 43 (4). – P. 611–653.
72. Bikdeli, B. Intermediate-Dose versus Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation in Patients with COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: 90-Day Results from the INSPIRATION Randomized Trial / B. Bikdeli, A. H. Talasaz, F. Rashidi [et al.] // Thrombosis and Haemostasis. – 2022. – Vol. 122 (1). – P. 131–141.
73. Biscarini, S. The obesity paradox: Analysis from the SMAtteo COvid-19 REgistry (SMACORE) cohort / S. Biscarini, M. Colaneri, S. Ludovisi [et al.] // Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD. – 2020. – Vol. 30 (11). – P. 1920–1925.
74. Booth, A. Adipose tissue: an endocrine organ playing a role in metabolic regulation / A. Booth, A. Magnuson, J. Fouts [et al.] // Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation. – 2016. – Vol. 26 (1). – P. 25–42.
75. Bowe, B. Acute Kidney Injury in a National Cohort of Hospitalized US Veterans with COVID-19 / **B. Bowe, M. Cai, Y. Xie** [et al.] // Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN. – 2020. – Vol. 16 (1). – P. 14–25.
76. Brühl M.-L., von. Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice in vivo / M. L. von Brühl, K. Stark, A. Steinhart [et al.] // The Journal of Experimental Medicine. – 2012. – Vol. 209 (4). – P. 819–835.
77. Bui, T. N. High-dose methylprednisolone pulse therapy for the treatment of patients with severe COVID-19: Results from a prospective observational study / T. N. Bui, H. A. Ngo, N. M. Huynh [et al.] // Journal of Intensive Medicine. – 2022. – Vol. 2 (3). – P. 197–198.
78. Buttia, C. Prognostic models in COVID-19 infection that predict severity: a systematic review / C. Buttia, E. Llanaj, H. Raeisi-Dehkordi [et al.] // European Journal of Epidemiology. – 2023. – Vol. 38 (4). – P. 355–372.

79. Cai, Q. Obesity and COVID-19 Severity in a Designated Hospital in Shenzhen, China / Q. Cai, F. Chen, T. Wang [et al.] // *Diabetes Care*. – 2020. – Vol. 43 (7). – P. 1392–1398.
80. Calabrese, E. J. Hormesis: U-shaped dose responses and their centrality in toxicology / E. J. Calabrese, L. A. Baldwin // *Trends in Pharmacological Sciences*. – 2001. – Vol. 22 (6). – P. 285–291.
81. Carfi, A. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19 / A. Carfi, R. Bernabei, F. Landi [et al.] // *JAMA*. – 2020. – Vol. 324 (6). – P. 603–605.
82. Cariou, B. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study / B. Cariou, S. Hadjadj, M. Wargny [et al.] // *Diabetologia*. – 2020. – Vol. 63 (9). – P. 1953–1957.
83. Carnethon, M. R. Association of Weight Status with Mortality in Adults with Incident Diabetes / M. R. Carnethon, P. J. De Chavez, M. L. Biggs [et al.] // *JAMA : the journal of the American Medical Association*. – 2012. – Vol. 308 (6). – P. 581–590.
84. Carter, B. Prognostic value of estimated glomerular filtration rate in hospitalised older patients (over 65) with COVID-19: a multicentre, European, observational cohort study / B. Carter, E. A. Ramsay, R. Short [et al.] // *BMC Geriatrics*. – 2022. – Vol. 22 (1). – P. 119.
85. Chait, A. Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular Disease / A. Chait, L. J. den Hartigh // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2020. – Vol. 7. – P. 22.
86. Chan Sui Ko, A. Number of initial symptoms is more related to long COVID-19 than acute severity of infection: a prospective cohort of hospitalized patients / A. Chan Sui Ko Candellier, M. Mercier [et al.] // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2022. – Vol. 118. – P. 220–223.
87. Chaves, S. S. Global, regional and national estimates of influenza-attributable ischemic heart disease mortality / S. S. Chaves, J. Nealon, K. G. Burkart [et al.] // *EClinicalMedicine*. – 2023. – Vol. 55. – P. 101740.
88. Chávez Valencia, V. Letter to the Editor: Safety and Efficacy of Bedside Peritoneal Dialysis Catheter Placement in the COVID-19 Era: Initial Experience at a New York City Hospital / V. Chávez Valencia, F. A. Lagunas Rangel, C. Orizaga de la Cruz // *World Journal of Surgery*. – 2020. – Vol. 44 (10). – P. 3584–3585.
89. Chen, M. COVID-19 May Increase the Risk of Insulin Resistance in Adult Patients Without Diabetes: A 6-Month Prospective Study / M. Chen, B. Zhu, D. Chen [et al.] // *Endocrine Practice: Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. – 2021. – Vol. 27 (8). – P. 834–841.
90. Chen, N. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study / N. Chen, M. Zhou, X. Dong [et al.] // *Lancet (London, England)*. – 2020. – Vol. 395 (10223). – P. 507–513.

91. Cheng, Y. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19 / Y. Cheng, R. Luo, K. Wang [et al.] // *Kidney International*. – 2020. – Vol. 97 (5). – P. 829–838.
92. Cho, H. Obesity and mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis of prospective studies / H. Cho, Y. Park, S.-K. Myung // *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*. – 2024. – Vol. 33 (1). – P. 56–65.
93. Chocair, P. R. COVID-19 and Metabolic Syndrome / P. R. Chocair, P. D. M. Menezes Neves, L. V. B. Pereira [et al.] // *Revista da Associação Médica Brasileira* (1992). – 2020. – Vol. 66 (7). – P. 871–875.
94. Choi, K. J. Methylprednisolone pulse therapy for critically ill patients with COVID-19: a cohort study / K. J. Choi, S. K. Jung, K. C. Kim [et al.] // *Acute and Critical Care*. – 2023. – Vol. 38 (1). – P. 57–67.
95. Chousterman, B. G. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis / B. G. Chousterman, F. K. Swirski, G. F. Weber // *Seminars in Immunopathology*. – 2017. – Vol. 39 (5). – P. 517–528.
96. Chu, C. M. Spontaneous pneumomediastinum in patients with severe acute respiratory syndrome / C. M. Chu, Y. Y. Leung, J. Y. Hui [et al.] // *The European Respiratory Journal*. – 2004. – Vol. 23 (6). – P. 802–804.
97. Corrales-Medina, V. F. Association between hospitalization for pneumonia and subsequent risk of cardiovascular disease / V. F. Corrales-Medina, K. N. Alvarez, L. A. Weissfeld [et al.] // *JAMA*. – 2015. – Vol. 313 (3). – P. 264–274.
98. Corrao, S. Type 2 Diabetes Mellitus and COVID-19: a narrative review / S. Corrao, K. Pinelli, M. Vacca [et al.] // *Frontiers in Endocrinology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 609470.
99. COVID-19 cases COVID-19 cases | WHO COVID-19 dashboard [Электронный ресурс] // WHO. – Режим доступа: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?n=c> (дата обращения: 08.06.2025).
100. Cui, Y. Efficacy and Safety of Corticosteroid Use in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review and Meta-Analysis / Y. Cui, Y. Sun, J. Sun [et al.] // *Infectious Diseases and Therapy*. – 2021. – Vol. 10 (4). – P. 2447–2463.
101. D'Ardes, D. Impaired coagulation, liver dysfunction and COVID-19: Discovering an intriguing relationship / D. D'Ardes, A. Boccatonda, G. Cocco [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2022. – Vol. 28 (11). – P. 1102–1112.
102. De Lorenzo, R. Residual clinical damage after COVID-19: a retrospective and prospective observational cohort study / R. De Lorenzo, C. Conte, C. Lanzani [et al.] // *PLoS ONE*. – 2020. – Vol. 15 (10). – P. e0239570.
103. De Schutter, A. The impact of obesity on risk factors and prevalence and prognosis of coronary heart disease-the obesity paradox / A. De Schutter, C. J. Lavie, R. V. Milani // *Progress in Cardiovascular Diseases*. – 2014. – Vol. 56 (4). – P. 401–408.

104. DeFilippis, E. M. Considerations for Heart Failure Care During the COVID-19 Pandemic / E. M. DeFilippis, N. Reza, E. Donald [et al.] // JACC: Heart Failure. – 2020. – Vol. 8 (8). – P. 681–691.
105. D’Elia, L. Hypertension and mortality in SARS-COV-2 infection: a meta-analysis of observational studies after 2 years of pandemic / L. D’Elia, A. Giaquinto, A. F. Zarrella [et al.] // European Journal of Internal Medicine. – 2023. – Vol. 108. – P. 28–36.
106. Dennis, A. Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study / A. Dennis, M. Wamil, J. Alberts [et al.] // BMJ Open. – 2021. – Vol. 11 (3). – P. e048391.
107. Dissanayake, H. COVID-19 and metabolic syndrome / H. Dissanayake // Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2023. – Vol. 37 (4). – P. 101753.
108. Divella, R. Obesity and cancer: the role of adipose tissue and adipo-cytokines-induced chronic inflammation / R. Divella, R. De Luca, I. Abbate [et al.] // Journal of Cancer. – 2016. – Vol. 7 (15). – P. 2346–2359.
109. Drucker, D. J. Coronavirus infections and type 2 diabetes – shared pathways with therapeutic implications / D. J. Drucker // Endocrine Reviews. – 2020. – Vol. 41 (3). – P. 457–470.
110. Ely, E. W. Long Covid Defined / E. W. Ely, L. M. Brown, H. V. Fineberg // The New England Journal of Medicine. – 2024. – Vol. 391 (18). – P. 1746–1753.
111. Emanuel, E. J. Fair Allocation of Scarce Medical Resources in the Time of Covid-19 / E. J. Emanuel, G. Persad, R. Upshur [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2020. – Vol. 382 (21). – P. 2049–2055.
112. ERA-EDTA Council. Chronic kidney disease is a key risk factor for severe COVID-19: a call to action by the ERA-EDTA / ERA-EDTA Council; ERACODA Working Group // Nephrology, Dialysis, Transplantation. – 2021. – Vol. 36 (1). – P. 87–94.
113. Fanola, C. L. Incident Heart Failure and Long-Term Risk for Venous Thromboembolism / C. L. Fanola, F. L. Norby, A. M. Shah [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2020. – Vol. 75 (2). – P. 148–158.
114. Fatoke, B. Type 2 diabetes mellitus as a predictor of severe outcomes in COVID-19 – a systematic review and meta-analyses / B. Fatoke, A. L. Hui, M. Saqib [et al.] // BMC Infectious Diseases. – 2025. – Vol. 25. – P. 719.
115. Ferdinand, K. C. An overview of cardiovascular-kidney-metabolic syndrome / K. C. Ferdinand // The American Journal of Managed Care. – 2024. – Vol. 30 (Suppl. 10). – P. S181–S188.
116. Ferrando-Vivas, P. Prognostic factors for 30-day mortality in critically ill patients with coronavirus disease 2019: an observational cohort study / P. Ferrando-Vivas, J. Doidge, K. Thomas [et al.] // Critical Care Medicine. – 2021. – Vol. 49 (1). – P. 102–111.

117. Fisher, M. AKI in hospitalized patients with and without COVID-19: a comparison study / M. Fisher, J. Neugarten, E. Bellin [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2020. – Vol. 31 (9). – P. 2145–2157.
118. Frantzeskaki, F. Immunothrombosis in Acute Respiratory Distress Syndrome: Cross Talks between Inflammation and Coagulation / F. Frantzeskaki, A. Armaganidis, S. E. Orfanos // *Respiration*. – 2017. – Vol. 93 (3). – P. 212–225.
119. Fung, S.-Y. A tug-of-war between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and host antiviral defence: lessons from other pathogenic viruses / S.-Y. Fung, K.-S. Yuen, Z.-W. Ye, C.-P. Chan, D.-Y. Jin // *Emerging Microbes & Infections*. – 2020. – Vol. 9 (1). – P. 558–570.
120. Galic, S. Adipose tissue as an endocrine organ / S. Galic, J. S. Oakhill, G. R. Steinberg // *Molecular and Cellular Endocrinology*. – 2010. – Vol. 316 (2). – P. 129–139.
121. Gallo Marin, B. Predictors of COVID-19 severity: a literature review / B. Gallo Marin, G. Aghagoli, K. Lavine [et al.] // *Reviews in Medical Virology*. – 2021. – Vol. 31 (1). – P. 1–10.
122. Gameil, M. A. Long-term clinical and biochemical residue after COVID-19 recovery / M. A. Gameil, R. E. Marzouk, A. H. Elsebaie [et al.] // *Egyptian Liver Journal*. – 2021. – Vol. 11 (1). – P. 74.
123. Gao, J. Risk factors for mortality in critically ill patients with COVID-19: a multicenter retrospective case-control study / J. Gao, L. Zhong, M. Wu [et al.] // *BMC Infectious Diseases*. – 2021. – Vol. 21. – P. 602.
124. Garibaldi, B. T. Patient Trajectories Among Persons Hospitalized for COVID-19: a cohort study / B. T. Garibaldi, J. Fiksel, J. Muschelli [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. – 2020. – Vol. 174 (1). – P. M20-3905.
125. Goldhaber, S. Z. Venous Thromboembolism in Heart Failure Patients: Pathophysiology, Predictability, Prevention / S. Z. Goldhaber // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2020. – Vol. 75 (2). – P. 159–162.
126. Gopinathannair, R. COVID-19 and cardiac arrhythmias: a global perspective on arrhythmia characteristics and management strategies / R. Gopinathannair, F. M. Merchant, D. R. Lakkireddy [et al.] // *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. – 2020. – Vol. 59 (2). – P. 329–336.
127. Goyal, P. Clinical Characteristics and Outcomes of Adults With a History of Heart Failure Hospitalized for COVID-19 / P. Goyal, E. Reshetnyak, S. Khan [et al.] // *Circulation: Heart Failure*. – 2021. – Vol. 14 (9). – P. e008354.
128. Greenhalgh, T. Long COVID: a clinical update / T. Greenhalgh, M. Sivan, A. Perlowski, J. Ž Nikolich [et al.] // *The Lancet*. – 2024. – Vol. 404 (10453). – P. 707–724.
129. Grillet, F. Acute Pulmonary Embolism Associated with COVID-19 Pneumonia Detected with Pulmonary CT Angiography / F. Grillet, J. Behr, P. Calame [et al.] // *Radiology*. – 2020. – Vol. 296 (3). – P. E186–E188.

130. Grzegorowska, O. Possible Correlations between Atherosclerosis, Acute Coronary Syndromes and COVID-19 / O. Grzegorowska, J. Lorkowski // *Journal of Clinical Medicine*. – 2020. – Vol. 9 (11). – P. 3746.
131. Guan, W.-J. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China / W.-J. Guan, Z.-Y. Ni, Y. Hu [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 382 (18). – P. 1708–1720.
132. Gundogdu, O. Efficacy of pulse steroid therapy in patients critically ill with COVID-19 / O. Gundogdu, B. Demir, C. O. Coskun, I. Ersan // *Bratislavské Lekárske Listy*. – 2021. – Vol. 122 (11). – P. 793–798.
133. Guo, T. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) / T. Guo, Y. Fan, M. Chen [et al.] // *JAMA Cardiology*. – 2020. – Vol. 5 (7). – P. 811–818.
134. Guo, X. Decreased Mortality of COVID-19 With Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors Therapy in Patients With Hypertension / X. Guo, Y. Zhu, Y. Hong // *Hypertension*. – 2020. – Vol. 76 (2). – P. e13–e14.
135. Haber, R. Mortality risk in patients with obesity and COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis / R. Haber, M. Ghezzawi, H. Puzantian [et al.] // *Metabolism: Clinical and Experimental*. – 2024. – Vol. 155. – P. 155812.
136. Hajifathalian, K. Obesity is associated with worse outcomes in COVID-19: analysis of early data from New York City / K. Hajifathalian, S. Kumar, C. Newberry [et al.] // *Obesity (Silver Spring, Md.)*. – 2020. – Vol. 28 (9). – P. 1606–1612.
137. Han, H. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection / H. Han, L. Yang, R. Liu [et al.] // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. – 2020. – Vol. 58 (7). – P. 1116–1120.
138. Hirsch, J. S. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19 / J. S. Hirsch, J. H. Ng, D. W. Ross [et al.] // *Kidney International*. – 2020. – Vol. 98 (1). – P. 209–218.
139. Huang, C. 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.
140. Huang, C. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study / C. Huang, L. Huang, Y. Wang [et al.] // *The Lancet*. – 2023. – Vol. 401 (10393). – P. e21–e33.
141. Huang, Y. Obesity in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis / Y. Huang, Y. Lu, Y.-M. Huang [et al.] // *Metabolism: Clinical and Experimental*. – 2020. – Vol. 113. – P. 154378.
142. Inciardi, R. M. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy / R. M. Inciardi, M. Adamo, L. Lupi [et al.] // *European Heart Journal*. – 2020. – Vol. 41 (19). – P. 1821–1829.
143. Inciardi, R. M. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19) / R. M. Inciardi, L. Lupi, G. Zacccone [et al.] // *JAMA Cardiology*. – 2020. – Vol. 5 (7). – P. 819–824.

144. Ioannidis, J. P. A. Global estimates of lives and life-years saved by COVID-19 vaccination during 2020-2024 / J. P. A. Ioannidis, A. M. Pezzullo, A. Cristiano [et al.] // JAMA Health Forum. – 2025. – Vol. 6 (7). – P. e252223.
145. Jansen, J. SARS-CoV-2 infects the human kidney and drives fibrosis in kidney organoids / J. Jansen, K. C. Reimer, J. S. Nagai [et al.] // Cell Stem Cell. – 2022. – Vol. 29 (2). – P. 217–231.e8.
146. Jdiaa, S. S. COVID-19 and chronic kidney disease: an updated overview of reviews / S. S. Jdiaa, R. Mansour, A. El Alayli [et al.] // Journal of Nephrology. – 2022. – Vol. 35 (1). – P. 69–85.
147. Jin, J.-M. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality / J.-M. Jin, P. Bai, W. He [et al.] // Frontiers in Public Health. – 2020. – Vol. 8. – P. 152.
148. John, K. J. Heart failure in COVID-19 patients: Critical care experience / K. J. John, A. K. Mishra, C. Ramasamy [et al.] // World Journal of Virology. – 2022. – Vol. 11 (1). – P. 1–19.
149. Joshee, S. Long-Term Effects of COVID-19: a narrative review / S. Joshee, N. Vatti, C. Chang [et al.] // Mayo Clinic Proceedings. – 2022. – Vol. 97 (3). – P. 579–599.
150. Jutzeler, C. R. Comorbidities, clinical signs and symptoms, laboratory findings, imaging features, treatment strategies, and outcomes in adult and pediatric patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis / C. R. Jutzeler, L. Bourguignon, C. V. Weis [et al.] // Travel Medicine and Infectious Disease. – 2020. – Vol. 37. – P. 101825.
151. Kassi, E. Metabolic syndrome: definitions and controversies / E. Kassi, P. Pervanidou, G. Kaltsas, G. Chrousos // BMC Medicine. – 2011. – Vol. 9. – P. 48.
152. Kastora, S. Impact of diabetes on COVID-19 mortality and hospital outcomes from a global perspective: an umbrella systematic review and meta-analysis / S. Kastora, M. Patel, B. Carter [et al.] // Endocrinology, Diabetes & Metabolism. – 2022. – Vol. 5 (3). – P. e00338.
153. Kawakami, R. Pathological Evidence for SARS-CoV-2 as a Cause of Myocarditis / R. Kawakami, A. Sakamoto, K. Kawai [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2021. – Vol. 77 (3). – P. 314–325.
154. Khazaaal, S. The Pathophysiology of Long COVID throughout the Renin-Angiotensin System / S. Khazaaal, J. Harb, M. Rima [et al.] // Molecules. – 2022. – Vol. 27 (9). – P. 2903.
155. Kheir, M. Higher albumin levels on admission predict better prognosis in patients with confirmed COVID-19 / M. Kheir, F. Saleem, C. Wang [et al.] // PLoS ONE. – 2021. – Vol. 16 (3). – P. e0248358.
156. Kim, J. Prognostic utility of right ventricular remodeling over conventional risk stratification in patients with COVID-19 / J. Kim, A. Volodarskiy, R. Sultana [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2020. – Vol. 76 (17). – P. 1965–1977.
157. Klén, R. Development and validation of COEWS (COVID-19 Early Warning Score) for hospitalized COVID-19 with laboratory features: a multicontinental retrospective study / R. Klén, I. A. Huespe, F. A. Gregalio [et al.] // eLife. – 2023. – Vol. 12. – P. e85618.

158. Kolhe, N. V. Acute kidney injury associated with COVID-19: a retrospective cohort study / N. V. Kolhe, R. J. Fluck, N. M. Selby [et al.] // *PLOS Medicine*. – 2020. – Vol. 17 (10). – P. e1003406.
159. Kompaniyets, L. Body Mass Index and Risk for COVID-19–Related Hospitalization, Intensive Care Unit Admission, Invasive Mechanical Ventilation, and Death – United States, March–December 2020 / L. Kompaniyets, A. B. Goodman, B. Belay [et al.] // *Morbidity and Mortality Weekly Report*. – 2021. – Vol. 70 (10). – P. 355–361.
160. Kunutsor, S. K. Cardiovascular complications in COVID-19: a systematic review and meta-analysis / S. K. Kunutsor, J. A. Laukkanen // *The Journal of Infection*. – 2020. – Vol. 81 (2). – P. e139–e141.
161. Kurnik, M. Pulmonary hypertension at admission predicts ICU mortality in elderly critically ill with severe COVID-19 pneumonia: a retrospective cohort study / M. Kurnik, H. Božič, A. Vindišar [et al.] // *Cardiovascular Ultrasound*. – 2023. – Vol. 21 (1). – P. 1.
162. Landstra, C. P. COVID-19 and Diabetes: Understanding the interrelationship and risks for a severe course / C. P. Landstra, E. J. P. de Koning // *Frontiers in Endocrinology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 649525.
163. Lavie, C. J. Impact of obesity and the obesity paradox on prevalence and prognosis in heart failure / C. J. Lavie, M. A. Alpert, R. Arena [et al.] // *JACC: Heart Failure*. – 2013. – Vol. 1 (2). – P. 93–102.
164. Lavrentieva, A. Thromboembolic complications in COVID-19 disease, a brief update / A. Lavrentieva, S. Tsotsolis // *Messenger of anesthesiology and resuscitation*. – 2021. – Vol. 18, No. 1. – P. 37-46.
165. Lee, J. Severity Prediction for COVID-19 Patients via Recurrent Neural Networks / J. Lee, C. Ta, J. H. Kim [et al.] // *AMIA Joint Summits on Translational Science Proceedings*. – 2021. – P. 374–383.
166. Les, I. Methylprednisolone pulses in hospitalized COVID-19 patients without respiratory failure: a randomized controlled trial / I. Les, J. Loureiro-Amigo, F. Capdevila [et al.] // *Frontiers in Medicine*. – 2022. – Vol. 9. – P. 807981.
167. Levin, E. G. Waning Immune Humoral Response to BNT162b2 Covid-19 Vaccine over 6 Months / E. G. Levin, Y. Lustig, C. Cohen [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2021. – Vol. 385 (24). – P. e84.
168. Li, B. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China / B. Li, J. Yang, F. Zhao [et al.] // *Clinical Research in Cardiology*. – 2020. – Vol. 109 (5). – P. 531–538.
169. Li, C. Associations of diabetes, hypertension and obesity with COVID-19 mortality: a systematic review and meta-analysis / C. Li, N. Islam, J. P. Gutierrez [et al.] // *BMJ Global Health*. – 2023. – Vol. 8 (12). – P. e012581.
170. Li, M. Cardiovascular disease potentially contributes to the progression and poor prognosis of COVID-19 / M. Li, Y. Dong, H. Wang [et al.] // *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases (NMCD)*. – 2020. – Vol. 30 (7). – P. 1061–1067.

171. Li, M. Y. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues / M. Y. Li, L. Li, Y. Zhang [et al.] // *Infectious Diseases of Poverty*. – 2020. – Vol. 9 (1). – P. 45.
172. Li, W. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus / W. Li, M. J. Moore, N. Vasilieva [et al.] // *Nature*. – 2003. – Vol. 426 (6965). – P. 450–454.
173. Libby, P. Inflammation and thrombosis: the clot thickens / P. Libby, D. I. Simon // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103 (13). – P. 1718–1720.
174. Lindner, D. Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases / D. Lindner, A. Fitzek, H. Bräuninger [et al.] // *JAMA Cardiology*. – 2020. – Vol. 5 (11). – P. 1281–1285.
175. Liu, K. The clinical features and outcomes of diabetes patients infected with COVID-19: a systematic review and meta-analysis comprising 192,693 patients / K. Liu, S. Liu, T. T. Xu [et al.] // *Frontiers in Medicine*. – 2025. – Vol. 12. – P. 1523139.
176. Liu, Y. Association of dyslipidemia with the severity and mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis / Y. Liu, Y. Pan, Y. Yin [et al.] // *Virology Journal*. – 2021. – Vol. 18 (1). – P. 157.
177. Liu, Y. F. The chronic kidney disease and acute kidney injury involvement in COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis / Y. F. Liu, Z. Zhang, X. L. Pan [et al.] // *PLOS ONE*. – 2021. – Vol. 16 (1). – P. e0244779.
178. Lodigiani, C. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy / C. Lodigiani, G. Iapichino, L. Carenzo [et al.] // *Thrombosis Research*. – 2020. – Vol. 191. – P. 9–14.
179. Loffi, M. Spontaneous pneumomediastinum in COVID-19 pneumonia / M. Loffi, V. Regazzoni, P. Sergio [et al.] // *Monaldi Archives for Chest Disease*. – 2020. – Vol. 90 (4). – P. 1399.
180. Long, B. Cardiovascular complications in COVID-19 / B. Long, W. J. Brady, A. Koyfman [et al.] // *The American Journal of Emergency Medicine*. – 2020. – Vol. 38 (7). – P. 1504–1507.
181. López Vega, J. M. Pneumomediastinum and spontaneous pneumothorax as an extrapulmonary complication of COVID-19 disease / J. M. López Vega, M. L. Parra Gordo, A. Díez Tascón [et al.] // *Emergency Radiology*. – 2020. – Vol. 27 (6). – P. 727–730.
182. Louie, J. K. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California / J. K. Louie, M. Acosta, K. Winter [et al.] // *JAMA*. – 2009. – Vol. 302 (17). – P. 1896–1902.
183. Ludhwani, D. Obesity paradox in peripheral arterial disease: results of a propensity match analysis from the National Inpatient Sample / D. Ludhwani, J. Wu // *Cureus*. – 2019. – Vol. 11 (5). – P. e4704.

184. Ma, Y. Long-term consequences of COVID-19 at 6 months and above: a systematic review and meta-analysis / Y. Ma, J. Deng, Q. Liu [et al.] // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2022. – Vol. 19 (11). – P. 6865.
185. Mahalingasivam, V. COVID-19 and kidney disease: insights from epidemiology to inform clinical practice / V. Mahalingasivam, G. Su, M. Iwagami [et al.] // *Nature Reviews. Nephrology*. – 2022. – Vol. 18 (8). – P. 485–498.
186. Mancia, G. Renin–angiotensin–aldosterone system blockers and the risk of Covid-19 / G. Mancia, F. Rea, M. Ludergnani [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 382 (25). – P. 2431–2440.
187. Mazimba, S. Obesity paradox in group 1 pulmonary hypertension: analysis of the NIH-Pulmonary Hypertension registry / S. Mazimba, E. Holland, V. Nagarajan [et al.] // *International Journal of Obesity* (2005). – 2017. – Vol. 41 (8). – P. 1164–1168.
188. Miranda de, D. A. P. Long COVID-19 syndrome: a 14-months longitudinal study during the two first epidemic peaks in Southeast Brazil / D. A. P. de Miranda, S. V. C. Gomes, P. S. Filgueiras [et al.] // *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. – 2022. – Vol. 116 (11). – P. 1007–1014.
189. Mitrofanova, L. B. Comparative study of the myocardium of patients from four COVID-19 waves / L. B. Mitrofanova, I. A. Makarov, A. N. Gorshkov [et al.] // *Diagnostics* (Basel, Switzerland). – 2023. – Vol. 13 (9). – P. 1645.
190. Mohammad, S. Obesity and COVID-19: what makes obese host so vulnerable? / S. Mohammad, R. Aziz, S. Al Mahri [et al.] // *Immunity & Ageing: I & A*. – 2021. – Vol. 18 (1). – P. 1.
191. Montefusco, L. Acute and long-term disruption of glycometabolic control after SARS-CoV-2 infection / L. Montefusco, M. Ben Nasr, F. D'Addio [et al.] // *Nature Metabolism*. – 2021. – Vol. 3 (6). – P. 774–785.
192. Morsali, S. Effects of underlying heart failure on outcomes of COVID-19: a systematic review and meta-analysis / S. Morsali, E. Rezazadeh-Gavgani, M. Oladghaffari [et al.] // *Romanian Journal of Internal Medicine*. – 2023. – Vol. 61 (1). – P. 6–27.
193. Murry, C. E. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium / C. E. Murry, R. B. Jennings, K. A. Reimer // *Circulation*. – 1986. – Vol. 74 (5). – P. 1124–1136.
194. Mutruc, V. Cardiovascular–Kidney–Metabolic Syndrome: A New Paradigm in Clinical Medicine or Going Back to Basics? / V. Mutruc, C. Bologa, V. Șorodoc [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2025. – Vol. 14 (8). – P. 2833.
195. Nadim, M. K. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup / M. K. Nadim, L. G. Forni, R. L. Mehta [et al.] // *Nature Reviews. Nephrology*. – 2020. – Vol. 16 (12). – P. 747–764.

196. Naicker, S. The Novel Coronavirus 2019 epidemic and kidneys / S. Naicker, C. W. Yang, S. J. Hwang [et al.] // *Kidney International*. – 2020. – Vol. 97 (5). – P. 824–828.
197. Nakagawa, K. Steroid Pulse Therapy Leads to Secondary Infections and Poor Outcomes in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in Intensive Care Units: A Retrospective Cohort Study / K. Nakagawa, S. Ihara, J. Yamaguchi [et al.] // *Viruses*. – 2025. – Vol. 17 (6). – P. 822.
198. Nalbandian, A. Post-acute COVID-19 syndrome / A. Nalbandian, K. Sehgal, A. Gupta [et al.] // *Nature Medicine*. – 2021. – Vol. 27 (4). – P. 601–615.
199. Ndumele, C. E. Cardiovascular–kidney–metabolic health: a presidential advisory from the American Heart Association / C. E. Ndumele, J. Rangaswami, S. L. Chow [et al.] // *Circulation*. – 2023. – Vol. 148 (20). – P. 1606–1635.
200. Ndumele, C. E. A synopsis of the evidence for the science and clinical management of cardiovascular–kidney–metabolic (CKM) syndrome: a scientific statement from the American Heart Association / C. E. Ndumele, I. J. Neeland, K. R. Tuttle [et al.] // *Circulation*. – 2023. – Vol. 148 (20). – P. 1636–1664.
201. Nesan, G. S. C. Q. 3-month symptom-based ambidirectional follow-up study among recovered COVID-19 patients from a tertiary care hospital using telehealth in Chennai, India / G. S. C. Q. Nesan, D. Keerthana, R. Yamini [et al.] // *Inquiry: A Journal of Medical Care Organization, Provision and Financing*. – 2021. – Vol. 58. – P. 469580211060165.
202. Ng, S. M. Quantifying the excess risk of adverse COVID-19 outcomes in unvaccinated individuals with diabetes mellitus, hypertension, ischaemic heart disease or myocardial injury: a meta-analysis / S. M. Ng, J. Pan, K. Mouyis [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2022. – Vol. 9. – P. 871151.
203. Ng, T. P. Metabolic syndrome and the risk of mild cognitive impairment and progression to dementia: follow-up of the Singapore Longitudinal Ageing Study cohort / T. P. Ng, L. Feng, M. S. Nyunt [et al.] // *JAMA Neurology*. – 2016. – Vol. 73 (4). – P. 456–463.
204. Nishiga, M. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives / M. Nishiga, D. W. Wang, Y. Han [et al.] // *Nature Reviews. Cardiology*. – 2020. – Vol. 17 (9). – P. 543–558.
205. Ouchi, N. Adipokines in inflammation and metabolic disease / N. Ouchi, J. L. Parker, J. J. Lugus [et al.] // *Nature Reviews. Immunology*. – 2011. – Vol. 11 (2). – P. 85–97.
206. Ozturk, S. Mortality analysis of COVID-19 infection in chronic kidney disease, haemodialysis and renal transplant patients compared with patients without kidney disease: a nationwide analysis from Turkey / S. Ozturk, K. Turgutalp, M. Arici [et al.] // *Nephrology, Dialysis, Transplantation*. – 2020. – Vol. 35 (12). – P. 2083–2095.

207. Ozturk, S. Clinical and radiological characteristics of COVID-19 patients without comorbidities: a single-center study / S. Ozturk, E. Kurtulus Ozturk, S. Yildiz Kaya // *Wiener Klinische Wochenschrift*. – 2021. – Vol. 133 (17–18). – P. 875–881.
208. Panhwar, M. S. Effect of influenza on outcomes in patients with heart failure / M. S. Panhwar, A. Kalra, T. Gupta [et al.] // *JACC: Heart Failure*. – 2019. – Vol. 7 (2). – P. 112–117.
209. Paravidino, V. B. Association between obesity and COVID-19 mortality and length of stay in intensive care unit patients in Brazil: a retrospective cohort study / V. B. Paravidino, T. H. Leite, M. F. F. Mediano [et al.] // *Scientific Reports*. – 2022. – Vol. 12 (1). – P. 13737.
210. Park, H. S. Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF-alpha and IL-6 / H. S. Park, J. Y. Park, R. Yu // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2005. – Vol. 69 (1). – P. 29–35.
211. Patel, I. Life-threatening psoas hematoma due to retroperitoneal hemorrhage in a COVID-19 patient on enoxaparin treated with arterial embolization: a case report / I. Patel, A. Akoluk, S. Douedi [et al.] // *Journal of Clinical Medicine Research*. – 2020. – Vol. 12 (7). – P. 458–461.
212. Peckham, H. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ITU admission / H. Peckham, N. M. de Gruijter, C. Raine [et al.] // *Nature Communications*. – 2020. – Vol. 11 (1). – P. 6317.
213. Perico, L. Should COVID-19 concern nephrologists? Why and to what extent? The emerging impasse of angiotensin blockade / L. Perico, A. Benigni, G. Remuzzi // *Nephron*. – 2020. – Vol. 144 (5). – P. 213–221.
214. Pijls, B. G. Demographic risk factors for COVID-19 infection, severity, ICU admission and death: a meta-analysis of 59 studies / B. G. Pijls, S. Jolani, A. Atherley [et al.] // *BMJ Open*. – 2021. – Vol. 11 (1). – P. e044640.
215. Poissy, J. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: awareness of an increased prevalence / J. Poissy, J. Goutay, M. Caplan [et al.] // *Circulation*. – 2020. – Vol. 142 (2). – P. 184–186.
216. Poletti, P. Association of age with likelihood of developing symptoms and critical disease among close contacts exposed to patients with confirmed SARS-CoV-2 infection in Italy / P. Poletti, M. Tirani, D. Cereda [et al.] // *JAMA Network Open*. – 2021. – Vol. 4 (3). – P. e211085.
217. Pranata, R. Hypertension is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia: a systematic review, meta-analysis and meta-regression / R. Pranata, M. A. Lim, I. Huang [et al.] // *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System (JRAAS)*. – 2020. – Vol. 21 (2). – P. 1470320320926899.
218. Przyklenk, K. Regional ischemic ‘preconditioning’ protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion / K. Przyklenk, B. Bauer, M. Ovize [et al.] // *Circulation*. – 1993. – Vol. 87 (3). – P. 893–899.

219. Qin, C. Alteration of lipid profile and value of lipids in the prediction of the length of hospital stay in COVID-19 pneumonia patients / C. Qin, H. Minghan, Z. Ziwen [et al.] // *Food Science & Nutrition*. – 2020. – Vol. 8 (11). – P. 6144–6152.
220. Quincho-Lopez, A. Pneumothorax and pneumomediastinum as uncommon complications of COVID-19 pneumonia: literature review / A. Quincho-Lopez, D. L. Quincho-Lopez, F. D. Hurtado-Medina // *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. – 2020. – Vol. 103 (3). – P. 1170–1176.
221. Raisi-Estabragh, Z. Cardiovascular disease and mortality sequelae of COVID-19 in the UK Biobank / Z. Raisi-Estabragh, J. Cooper, A. Salih [et al.] // *Heart (British Cardiac Society)*. – 2022. – Vol. 109 (2). – P. 119–126.
222. Richardson, S. 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. 2052–2059.
223. Rico-Martín, S. Metabolic syndrome and its components in patients with COVID-19: severe acute respiratory syndrome (SARS) and mortality. A systematic review and meta-analysis / S. Rico-Martín, J. F. Calderón-García, B. Basilio-Fernández [et al.] // *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. – 2021. – Vol. 8 (12). – P. 162.
224. Rinella, M. E. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature / M. E. Rinella, J. V. Lazarus, V. Ratzu [et al.] // *Hepatology (Baltimore, Md.)*. – 2023. – Vol. 78 (6). – P. 1966–1986.
225. Ritsinger, V. History of heart failure and chronic kidney disease and risk of all-cause death after COVID-19 during the first three waves of the pandemic in comparison with influenza outbreaks in Sweden: a registry-based, retrospective, case-control study / V. Ritsinger, J. Bodegård, R. Kristofi [et al.] // *BMJ Open*. – 2023. – Vol. 13 (4). – P. e069037.
226. Ruan, Q. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China / Q. Ruan, K. Yang, W. Wang [et al.] // *Intensive Care Medicine*. – 2020. – Vol. 46 (5). – P. 846–848.
227. Saeed, S. Coronavirus disease 2019 and cardiovascular complications: focused clinical review / S. Saeed, M. Tadic, T. H. Larsen [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2021. – Vol. 39 (7). – P. 1282–1292.
228. Sagris, M. Inflammatory mechanisms in COVID-19 and atherosclerosis: current pharmaceutical perspectives / M. Sagris, P. Theofilis, A. S. Antonopoulos [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22 (12). – P. 6607.
229. Sakr, Y. Pulmonary embolism in patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19) pneumonia: a narrative review / Y. Sakr, M. Giovini, M. Leone [et al.] // *Annals of Intensive Care*. – 2020. – Vol. 10. – P. 124.

230. Sala, S. Low prevalence of arrhythmias in clinically stable COVID-19 patients / S. Sala, G. Peretto, G. De Luca [et al.] // *Pacing and Clinical Electrophysiology (PACE)*. – 2020. – Vol. 43 (8). – P. 891–893.
231. Seeherman, S. Viral infection and cardiovascular disease: implications for the molecular basis of COVID-19 pathogenesis / S. Seeherman, Y. J. Suzuki // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22 (4). – P. 1659.
232. Sepandi, M. Factors associated with mortality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis / M. Sepandi, M. Taghdir, Y. Alimohamadi [et al.] // *Iranian Journal of Public Health*. – 2020. – Vol. 49 (7). – P. 1211–1221.
233. Shabnam, S. COVID-19 pandemic and risk factor measurement in individuals with cardio-renal-metabolic diseases: a retrospective study in the United Kingdom / S. Shabnam, F. Zaccardi, T. Yates [et al.] // *PLOS ONE*. – 2025. – Vol. 20 (4). – P. e0319438.
234. Shah, W. Managing the long-term effects of COVID-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline / W. Shah, T. Hillman, E. D. Playford [et al.] // *BMJ (Clinical Research Ed.)*. – 2021. – Vol. 372. – P. n136.
235. Shi, S. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China / S. Shi, M. Qin, B. Shen [et al.] // *JAMA Cardiology*. – 2020. – Vol. 5 (7). – P. 802–810.
236. Singh, J. Kidney disease and COVID-19 disease severity: systematic review and meta-analysis / J. Singh, P. Malik, N. Patel [et al.] // *Clinical and Experimental Medicine*. – 2022. – Vol. 22 (1). – P. 125–135.
237. Skulstad, H. COVID-19 pandemic and cardiac imaging: EACVI recommendations on precautions, indications, prioritization, and protection for patients and healthcare personnel / H. Skulstad, B. Cosyns, B. A. Popescu [et al.] // *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. – 2020. – Vol. 21 (6). – P. 592–598.
238. Soetedjo, N. N. M. Prognostic properties of hypoalbuminemia in COVID-19 patients: a systematic review and diagnostic meta-analysis / N. N. M. Soetedjo, M. R. Iryaningrum, F. A. Damara [et al.] // *Clinical Nutrition ESPEN*. – 2021. – Vol. 45. – P. 120–126.
239. Steenblock, C. COVID-19 and metabolic disease: mechanisms and clinical management / C. Steenblock, P. E. H. Schwarz, B. Ludwig [et al.] // *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. – 2021. – Vol. 9 (11). – P. 786–798.
240. Stefan, N. Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19 / N. Stefan, A. L. Birkenfeld, M. B. Schulze [et al.] // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2020. – Vol. 16 (7). – P. 341–342.
241. Streblow, D. N. Do pathogens accelerate atherosclerosis? / D. N. Streblow, S. L. Orloff, J. A. Nelson // *The Journal of Nutrition*. – 2001. – Vol. 131 (10). – P. 2798S–2804S.

242. Su, H. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China / H. Su, M. Yang, C. Wan [et al.] // *Kidney International*. – 2020. – Vol. 98 (1). – P. 219–227.
243. Surendra, H. Clinical characteristics and mortality associated with COVID-19 in Jakarta, Indonesia: A hospital-based retrospective cohort study / H. Surendra, I. R. Elyazar, B. A. Djaafara [et al.] // *The Lancet Regional Health – Western Pacific*. – 2021. – Vol. 9. – P. 100108.
244. Swystun, L. L. The role of leukocytes in thrombosis / L. L. Swystun, P. C. Liaw // *Blood*. – 2016. – Vol. 128 (6). – P. 753–762.
245. Tadic, M. COVID-19 and arterial hypertension: Hypothesis or evidence? / M. Tadic, C. Cuspidi, G. Grassi [et al.] // *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn.)*. – 2020. – Vol. 22 (7). – P. 1120–1126.
246. Tang, N. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia / N. Tang, D. Li, X. Wang [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis (JTH)*. – 2020. – Vol. 18 (4). – P. 844–847.
247. Task Force for the Management of COVID-19 of the European Society of Cardiology. ESC guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: part 2 – care pathways, treatment, and follow-up // *European Heart Journal*. – 2022. – Vol. 43 (11). – P. 1059–1103.
248. Tersalvi, G. Elevated troponin in patients with coronavirus disease 2019: possible mechanisms / G. Tersalvi, M. Vicenzi, D. Calabretta [et al.] // *Journal of Cardiac Failure*. – 2020. – Vol. 26 (6). – P. 470–475.
249. Thachil, J. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19 / J. Thachil, N. Tang, S. Gando [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis (JTH)*. – 2020. – Vol. 18 (5). – P. 1023–1026.
250. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 / P. Horby, W. S. Lim, J. R. Emberson [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2021. – Vol. 384 (8). – P. 693–704.
251. Thijs, L. G. Time course of cytokine levels in sepsis / L. G. Thijs, C. E. Hack // *Intensive Care Medicine*. – 1995. – Vol. 21 (Suppl. 2). – P. S258–S263.
252. Toda, M. Clinical efficacy and safety of combination therapy of tocilizumab and steroid pulse therapy for critical COVID-19 in HD patients / M. Toda, K. Fujii, A. Yoshifuji [et al.] // *Clinical and Experimental Nephrology*. – 2022. – Vol. 26 (1). – P. 75–85.
253. Tong, L. Association between body-mass index, patient characteristics, and obesity-related comorbidities among COVID-19 patients: A prospective cohort study / L. Tong, M. Khani, Q. Lu [et al.] // *Obesity Research & Clinical Practice*. – 2023. – Vol. 17 (1). – P. 47–57.

254. Trimarco, V. Increased prevalence of cardiovascular-kidney-metabolic syndrome during COVID-19: A propensity score-matched study / V. Trimarco, R. Izzo, D. Pacella [et al.] // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2024. – Vol. 218. – P. 111926.
255. Tsai, M. K. Cardiovascular-kidney-metabolic syndrome and all-cause and cardiovascular mortality: A retrospective cohort study / M. K. Tsai, J. T. Kao, C. S. Wong [et al.] // *PLOS Medicine*. – 2025. – Vol. 22 (6). – P. e1004629.
256. Vasheghani, M. Evaluating possible mechanisms linking obesity to COVID-19: a narrative review / M. Vasheghani, Z. Hessami, M. Rekabi [et al.] // *Obesity Surgery*. – 2022. – Vol. 32 (5). – P. 1689–1700.
257. Vilaplana-Carnerero, C. Atherosclerosis, cardiovascular disease, and COVID-19: a narrative review / C. Vilaplana-Carnerero, M. Giner-Soriano, À. Dominguez [et al.] // *Biomedicines*. – 2023. – Vol. 11 (4). – P. 1206.
258. Wang, D. 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.
259. Wang, H. The cytokine storm and factors determining the sequence and severity of organ dysfunction in multiple organ dysfunction syndrome / H. Wang, S. Ma // *The American Journal of Emergency Medicine*. – 2008. – Vol. 26 (6). – P. 711–715.
260. Wang, T. Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19 / T. Wang, R. Chen, C. Liu [et al.] // *The Lancet. Haematology*. – 2020. – Vol. 7 (5). – P. e362–e363.
261. Wei, X. Sex differences in severity and mortality among patients with COVID-19: evidence from pooled literature analysis and insights from integrated bioinformatic analysis / X. Wei, Y-T Xiao, Weng J. [et al.] // *Aging (Albany NY)*. – 2020. – Vol. 12 (22). – P. 22419–22437.
262. Wiersinga, W. J. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review / W. J. Wiersinga, A. Rhodes, A. C. Cheng [et al.] // *JAMA*. – 2020. – Vol. 324 (8). – P. 782–793.
263. Williamson, E. J. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY / E. J. Williamson, A. J. Walker, K. Bhaskaran [et al.] // *Nature*. – 2020. – Vol. 584 (7821). – P. 430–436.
264. Wishahi, M. Multidisciplinary basic and clinical research of acute kidney injury with COVID-19: pathophysiology, mechanisms, incidence, management and kidney transplantation / M. Wishahi, N. M. Kamal // *World Journal of Nephrology*. – 2022. – Vol. 11 (3). – P. 105–114.
265. Wu, B. Association analysis of hyperlipidemia with the 28-day all-cause mortality of COVID-19 in hospitalized patients / B. Wu, J. H. Zhou, W. X. Wang [et al.] // *Chinese Medical Sciences Journal*. – 2021. – Vol. 36 (1). – P. 17–26.

266. Wu, S. Impact of metabolic syndrome on severity of COVID-19 illness / S. Wu, K. Zhou, A. Misra-Hebert [et al.] // *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. – 2022. – Vol. 20 (4). – P. 191–198.
267. Wu, Z. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention / Z. Wu, J. M. McGoogan // *JAMA*. – 2020. – Vol. 323 (13). – P. 1239–1242.
268. Xu, E. Risks and burdens of incident dyslipidaemia in long COVID: a cohort study / E. Xu, Y. Xie, Z. Al-Aly // *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*. – 2023. – Vol. 11 (2). – P. 120–128.
269. Xu, J. Clinical course and predictors of 60-day mortality in 239 critically ill patients with COVID-19: a multicenter retrospective study from Wuhan, China / J. Xu, X. Yang, L. Yang [et al.] // *Critical Care (London, England)*. – 2020. – Vol. 24 (1). – P. 394.
270. Yang, G. 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 (Dallas, Tex.: 1979)*. – 2020. – Vol. 76 (1). – P. 51–58.
271. Yang, J. K. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS / J. K. Yang, Y. Feng, M. Y. Yuan [et al.] // *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*. – 2006. – Vol. 23 (6). – P. 623–628.
272. Yang, J. A meta-analysis of the association between obesity and COVID-19 / J. Yang, Z. Ma, Y. Lei // *Epidemiology and Infection*. – 2020. – Vol. 149. – P. e11.
273. Yang, Z. Predictors for imaging progression on chest CT from coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients / Z. Yang, J. Shi, Z. He [et al.] // *Aging*. – 2020. – Vol. 12 (7). – P. 6037–6048.
274. Ye, Q. The pathogenesis and treatment of the “Cytokine Storm” in COVID-19 / Q. Ye, B. Wang, J. Mao // *The Journal of Infection*. – 2020. – Vol. 80 (6). – P. 607–613.
275. Yellon, D. M. Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology / D. M. Yellon, J. M. Downey // *Physiological Reviews*. – 2003. – Vol. 83 (4). – P. 1113–1151.
276. Yeo, T. J. Have a heart during the COVID-19 crisis: Making the case for cardiac rehabilitation in the face of an ongoing pandemic / T. J. Yeo, Y.-T. L. Wang, T. T. Low // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2020. – Vol. 27 (9). – P. 903–905.
277. Yin, J. Blood urea nitrogen and clinical prognosis in patients with COVID-19: A retrospective study / J. Yin, Y. Wang, H. Jiang [et al.] // *Medicine*. – 2024. – Vol. 103 (8). – P. e37299.
278. Zhai, P. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19 / P. Zhai, Y. Ding, X. Wu [et al.] // *International Journal of Antimicrobial Agents*. – 2020. – Vol. 55 (5). – P. 105955.
279. Zhang, K. Causal associations between blood lipids and COVID-19 risk: A two-sample Mendelian randomization study / K. Zhang, S. S. Dong, Y. Guo [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2021. – Vol. 41 (11). – P. 2802–2810.

280. Zhang, Y. Management of heart failure patients with COVID-19: a joint position paper of the Chinese Heart Failure Association & National Heart Failure Committee and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology / Y. Zhang, A. J. S. Coats, Z. Zheng [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2020. – Vol. 22 (6). – P. 941–956.
281. Zheng, Y. Y. COVID-19 and the cardiovascular system / Y. Y. Zheng, Y. T. Ma, J. Y. Zhang [et al.] // *Nature Reviews. Cardiology*. – 2020. – Vol. 17 (5). – P. 259–260.
282. Zhou, F. 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.] // *Lancet (London, England)*. – 2020. – Vol. 395 (10229). – P. 1054–1062.
283. Zhou, R. Association between blood-urea-nitrogen-to-albumin ratio and in-hospital mortality in patients diagnosed with coronavirus disease 2019: a retrospective cohort study / R. Zhou, D. Pan // *European Journal of Medical Research*. – 2025. – Vol. 30 (1). – P. 78.
284. Zhou, Y. Acute kidney injury and drugs prescribed for COVID-19 in diabetes patients: a real-world disproportionality analysis / Y. Zhou, J. Li, L. Wang [et al.] // *Frontiers in Pharmacology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 833679.