

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

На правах рукописи

Ковтюх Ирина Владимировна

**Предикторы госпитальной и отдаленной выживаемости и смертности
пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19**

3.1.20. Кардиология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Гендлин Геннадий Ефимович

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ.....	17
1.1 Данные о поражении сердечно-сосудистой системы у пациентов COVID-19.....	17
1.2 Взгляд на необходимость исследования сердечно-сосудистой системы в остром инфекционном периоде COVID-19 и в постковидном периоде	21
1.3 ЭКГ показатели как предикторы госпитального прогноза пациентов COVID-19	25
1.4 Высокочувствительный тропонин как предиктор госпитального прогноза.....	28
1.5 Постковидный синдром	31
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	37
2.1 Общая характеристика пациентов.....	37
2.2 Оценка клинического статуса пациентов в остром периоде COVID-19.....	38
2.3 Оценка клинического статуса пациентов в постковидном периоде.....	39
2.4 Анамнез заболевания и сопутствующая патология	42
2.5 Лабораторная диагностика	44
2.6 Инструментальные методы исследования	45
2.7 Данные аутопсийного материала пациентов, скончавшихся в стационаре от COVID-19.....	51
2.8 Статистическая обработка данных.....	51
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ (СОБСТВЕННЫЕ МАТЕРИАЛЫ).....	53
3.1 Клиническая характеристика пациентов COVID-19.....	53
3.1.1 Осложнения на этапе госпитализации в стационаре.....	55
3.1.2 Сопутствующая патология по данным анамнеза.....	56
3.2 Влияние возраста на госпитальный прогноз у пациентов COVID-19.....	58

3.3 Влияние показателей ЭхоКГ на госпитальный прогноз пациентов COVID-19.....	60
3.3.1 Влияние ФВлж на прогноз пациентов COVID-19 на госпитальном этапе.....	60
3.3.2 Высокочувствительный тропонин - связь с госпитальным прогнозом пациентов.....	67
3.3.3 Сравнительный анализ данных ЭхоКГ, полученных за 3-6 месяцев до COVID-19, с показателями во время госпитализации, а также динамика ЭхоКГ во время госпитализации с COVID-19.....	71
3.3.4 Влияние легочной гипертензии и перикардального выпота на прогноз пациентов COVID-19 на госпитальном этапе.....	78
3.4 Влияние параметров ЭКГ на госпитальный прогноз пациентов COVID-19.....	80
3.5 Инфаркт миокарда при COVID-19.....	90
3.6 Влияние показателей, характеризующих респираторный статус, на госпитальный прогноз пациентов COVID-19.....	92
3.7 Результаты многофакторного анализа предикторов госпитального прогноза пациентов COVID-19.....	96
3.8 Данные аутопсийного материала пациентов COVID-19.....	97
3.9 Постковидный синдром.....	98
3.9.1 Клиническая характеристика пациентов в постковидном периоде.....	98
3.9.2 Связь выраженности клинических проявлений постковидного периода и антропометрических показателей	101
3.9.3 Связь антропометрических показателей, параметров ЭхоКГ постковидного периода и степени поражения легочной паренхимы в период COVID-19 с выраженностью клинических проявлений	102
3.9.4 Сравнительный анализ ФВлж в период COVID-19 и постковидного периода, связь с клиническими проявлениями.....	105

3.9.5 Соответствие лабораторных данных, параметров ЭКГ и показателей ФВД тяжести симптомов у пациентов в постковидном периоде.....	106
3.9.6 Связь степени поражения легочной ткани по данным КТ в остром периоде COVID-19 с выраженностью симптомов постковидного периода.....	108
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	114
4.1 Группа пациентов COVID-19 в острой стадии инфекционного процесса....	114
4.2 Группа пациентов с постковидным синдромом.....	127
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	132
ВЫВОДЫ.....	133
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	134
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	135
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	138
СПИСОК ИЛЛЮСТРИРОВАННОГО МАТЕРИАЛА.....	166
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Таблицы.....	171
ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Рисунки.....	175

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Актуальность темы обусловлена неоднозначной позицией в необходимости исследования сердечно-сосудистого статуса у пациентов COVID-19. В начале пандемии в диагностическом алгоритме учитывались показатели, определяющие тяжесть инфекционного процесса и респираторный статус пациента, проведение рутинного обследования системы кровообращения не рекомендовалось [30]. По мере накопления данных стало понятно, что пациенты с анамнестическими указаниями на кардиальную патологию являются одной из групп риска плохого госпитального прогноза и совокупности показателей маркеров тяжести воспалительного ответа не достаточно для определения ближайшего и отдаленного прогнозов [82], [109], [199].

Таким образом, стратификация риска прогноза пациентов COVID-19 не может не включать исследование сердца для своевременного выявления лиц с повышенным риском неблагоприятного исхода для определения необходимости в госпитальном наблюдении, а также для целесообразного распределения нагрузки на коечный фонд и медицинский персонал.

Надо отметить, что в дальнейшем диагностические алгоритмы претерпевали изменения, но и в последних временных методических рекомендациях (версия 19 от 27.05.2025 года) расширенное диагностическое обследование не рассматривается как обязательное, его использование рекомендуется только в постковидном периоде у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы при наличии симптомов ХСН и/или коронарной недостаточности [5].

При этом такие методики как ЭКГ и ЭхоКГ, являясь простыми и доступными в рутинной практике, могут быть применимы для выявления прогностических предикторов и определения лечебной стратегии у пациентов COVID-19 [4], [131], [224], [228].

В настоящее время основными направлениями в изучении COVID-19, в том числе у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, являются долгосрочные последствия перенесенной инфекции, которые включают появление новых симптомов или усугубление ранее имевшихся, появление новых заболеваний, изменения со стороны гемодинамики и другие. Смещение приоритетности исследований в область изменений постковидного периода во многом связано с тем, что появление новых вариантов COVID-19 характеризуются более благоприятным течением острого инфекционного заболевания. Тем не менее, имеется ряд исследований, в которых проведен сравнительный анализ госпитального прогноза у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в разные «волны» пандемии, где показаны сопоставимые показатели смертности и нарушения гемодинамики у данной категории лиц вне зависимости от варианта циркулирующих штаммов [92], [188].

Сведения по выраженности симптомов постковидного периода и их связи с тяжестью перенесенного острого инфекционного процесса неоднозначны [100], [184], [206]. Имеется мнение, что клинические симптомы могут быть не связаны с изменениями физиологических и метаболических потребностей, а более выраженные проявления постковидных симптомов присутствуют у пациентов с отягощенным кардиальным фоном и более тяжелым течением вирусной пневмонии [219]. В то же время в исследовании Майриной С. В., Макаровой И. А., Моисеевой О. М. и соавторов. не подтверждено прямого участия SARS-CoV-2 в развитии коронавирус-ассоциированного миокардита [14].

Представленные работы не дают определенного ответа на вопросы о значимости различных показателей в госпитальном прогнозе пациентов COVID-19 и связи выраженности симптомов постковидного периода с объективными показателями. В используемых данных представлены противоположные мнения, в исследованиях присутствуют различные ограничения и неравнозначность

выборок. Однако, выявление предикторов госпитального прогноза и объективизация жалоб постковидного периода необходимы для определения оптимальной лечебной стратегии у пациентов COVID-19.

Неоднозначной оценкой значений состояния сердечно-сосудистой системы в остром инфекционном и постковидном периодах объясняется необходимость нашей работы.

Степень разработанности темы исследования

С момента регистрации пандемии COVID-19 инициировано множество исследований, направленных на изучение течения инфекционного процесса, выявления предикторов смертности, определения лечебной тактики ведения пациентов.

Методы исследования, связанные с COVID-19, в основном представлены результатами собственных исследований, систематизированными мультицентровыми обзорами и математическими моделями. Ограничивающими факторами собственных результатов исследований, особенно в дебюте пандемии, являются значительная вариабельность полученных показателей ввиду небольшого количества больных. Мультицентровые исследования с большей мощностью представляют убедительную базу, но также имеют ряд ограничений. Так, авторы не могут исключить систематическую ошибку отбора, отсутствие возможностей проверки полученных результатов и выполнение исследований разными специалистами с использованием различной аппаратуры [4]. Вышеизложенные факторы являются причиной противоречивых результатов, в том числе в отношении прогностической ценности предикторов плохого прогноза.

Положительной стороной нашего исследования является достаточный объем выборки, фактор однородности по вирусному штамму у исследованных

пациентов. Также в нашем исследовании все исследования выполнялись одним специалистом, использовалась одна аппаратура на всех этапах нашей работы, в том числе в постковидном периоде.

Цель исследования

С помощью ЭКГ, ЭхоКГ, лабораторных показателей и других, доступных в рутинной практике инструментальных методик, выявить сильные предикторы госпитальной выживаемости и смертности у пациентов с новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2; определить значение показателей, отражающих состояние сердечно-сосудистой системы и органов дыхания, а также роль коморбидности в госпитальном прогнозе; установить взаимосвязь симптомов пациентов в постковидном периоде заболевания с объективными методами обследования.

Задачи исследования

1. Установить прогностическое значение снижения ФВлж на госпитальный прогноз заболевания.
2. Исследовать показатели ЭхоКГ в динамике в различные периоды COVID-19: провести сравнительный анализ систолической функции ЛЖ до вирусного заболевания с параметрами показателя во время острого инфекционного процесса; оценить динамику показателей ЭхоКГ в фазу острой инфекции; определить связь ФВлж в инфекционном и постковидном периодах.
3. Изучить прогностическую значимость лабораторных параметров, отражающих состояние сердечно-сосудистой системы, в сравнении с показателями выраженности поражения легких и коморбидностью пациентов COVID-19.

4. Выявить наиболее значимые прогностические показатели ЭКГ у пациентов COVID-19.
5. Оценить ассоциацию выраженности симптомов больных в постковидном периоде с данными примененных формализованных опросников и установить факторы, определяющие клиническую картину пациентов в отдаленном периоде COVID-19.

Научная новизна исследования

1. Впервые показана необходимость, наряду с исследованием объема поражения органов дыхания и коморбидности, оценивать тяжесть поражения сердечно-сосудистой системы: значения ФВлж, СДЛА, наличие выпота в перикарде, уровня Т-hs.
2. Впервые продемонстрировано, что исходно сниженная и низкая ФВлж, а также ее снижение во время лечения, определяет неблагоприятный госпитальный прогноз пациентов COVID-19.
3. Определены параметры интервалов ЭКГ, оказывающие влияние на госпитальный прогноз пациентов COVID-19 на различных этапах инфекционного процесса, их связь с величиной ФВлж.
4. Выявлена достоверная, но слабая связь выраженности симптомов у больных с постковидным синдромом не только с антропометрическими данными, но и с объективными факторами, отражающими состояние гемодинамики и респираторного статуса у пациентов в постковидном периоде.

Теоретическая и практическая значимость

1. Определены доступные предикторы, позволяющие оценить риск неблагоприятного прогноза – параметры ЭхоКГ (сниженная или низкая ФВлж, СДЛА выше 55 мм рт ст, наличие жидкости в перикарде), уровень Т-hs,

показатели ЭКГ, демонстрирующие замедление ВЖП, наличие внутрижелудочковых блокад и нарушений ритма сердца.

2. Показано, что динамика параметров ЭхоКГ в ранние сроки госпитализации позволят прогнозировать течение заболевания и госпитальный исход: у части пациентов происходит снижение ФВлж, соответствующее неблагоприятному прогнозу.

3. Продемонстрирована необходимость серийных исследований ЭКГ на госпитальном этапе для выявления неблагоприятных динамических показателей, влияющих на прогноз – продолжительность QRS и QT/QTc.

4. Представлена роль комплексного обследования у пациентов в постковидном периоде.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование, выполненное на базе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» (ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России), включало обследование пациентов в острой стадии инфекционного процесса COVID-19, а также больных с ранее перенесенной новой коронавирусной инфекцией.

Для решения поставленных задач, направленных на изучение значимости показателей ЭхоКГ, ЭКГ, лабораторных параметров в госпитальном прогнозе больных COVID-19, нами обследовано 174 пациента в острой стадии вирусного заболевания COVID-19. Для оценки постковидных изменений у пациентов с различной кардиальной патологией обследовано 100 человек с ранее перенесенной новой коронавирусной инфекцией. Использовался метод направленного отбора типичных представителей.

Методами исследования являлись клинические симптомы, данные объективного статуса, инструментальные и лабораторные показатели, определяющие прогноз пациентов во время COVID-19 и в постковидном периоде.

Клиническое состояние пациентов COVID-19 оценивалось по объективному статусу и симптомам, сопровождающих острый инфекционный процесс. Оценка жалоб в постковидном периоде проводилась по самостоятельно заполненным пациентами опросникам. Для объективизации выраженности симптомов явной и скрытой ХСН использовались опросники, разработанные на кафедре госпитальной терапии им. академика Г.И. Сторожакова – опросник выраженности клинической симптоматики и универсальная шкала выраженности симптомов (УШ). Субъективное восприятие переносимости физической нагрузки оценивалось с помощью шкалы Борга.

Лабораторная диагностика включала исследование клинического анализа крови, стандартной биохимической панели, коагулограммы, КЩС крови. В случае клинической необходимости проводилось исследование маркера некроза миокарда – T-hs. В группе постковидного периода с целью клинической диагностики ХСН дополнительно проводилось исследование уровня NT-proBNP и высокочувствительного СРБ.

Инструментальные методы оценки кардиального статуса включали проведение ЭКГ и ЭхоКГ. У пациентов COVID-19 ЭКГ проводилась дважды – при поступлении и на заключительном этапе пребывания больного в стационаре. ЭхоКГ исследование у пациентов COVID-19 проведено у 158 пациентов. После получения данных об отрицательной роли в прогнозе умеренно сниженной и низкой ФВлж было принято решение исследовать показатели ЭхоКГ в различные периоды COVID-19. В соответствии с составленным алгоритмом у 40 из 158 больных за время госпитализации ЭхоКГ выполнена дважды – при поступлении и при ухудшении состояния; у 45 пациентов проведен сравнительный анализ ФВлж во время COVID-19 с показателями систолической функции ЛЖ доковидного

периода (за 3–6 месяцев до COVID-19). У пациентов в группе постковидного периода показатели ЭхоКГ были сопоставлены с параметрами ЭхоКГ в период острого инфекционного процесса – у 27 из 100 пациентов. Примененная методология оценки динамических параметров ЭКГ и ЭхоКГ позволила установить причинно-следственные связи между исследуемыми параметрами и госпитальным и отдаленным прогнозом.

С целью оценки гемодинамики, а также для исключения клинически значимых нарушений ритма сердца пациентам в постковидном периоде проводились суточное мониторирование ЭКГ и АД.

Инструментальная диагностика респираторного статуса включала оценку тяжести поражения легочной паренхимы по КТ в период острого вирусного процесса, насыщения крови кислородом по уровню SpO_2 , в группе пациентов в постковидном периоде – показателей спирографии.

Данные аутопсийного материала 60 пациентов с COVID-19 включали данные из протоколов патологоанатомического вскрытия.

Методы статистической обработки данных отвечают цели и задачам исследования.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Показано, что предикторами высокой госпитальной смертности и низкой госпитальной выживаемости пациентов COVID-19 являлась исходно сниженная ФВлж или ее снижение за время наблюдения, легочная гипертензия более 55 мм рт ст, наличие жидкости в перикарде вне зависимости от объема выпота, а также отрицательная динамика таких показателей как УО, ФВлж, СДЛА при проведении ЭхоКГ в динамике во время стационарного лечения в период острого инфекционного процесса.
2. При исследовании ЭКГ наиболее значимыми прогностическими факторами, определявшими худший госпитальный прогноз, показали себя

продолжительность QRS комплекса на различных этапах стационарного лечения, наличие и/или возникновение БЛНПГ. Ассоциация вышеуказанных изменений со сниженной ФВлж может быть использована в качестве критерия отбора пациентов для проведения ЭхоКГ в период острого инфекционного процесса. Диспозиции сегмента ST также определяли неблагоприятный госпитальный прогноз, в том числе у пациентов без ОИМ.

3. Высокий уровень T-hs влиял на риск неблагоприятного госпитального прогноза пациентов COVID-19, в том числе у пациентов без ОИМ.
4. Выраженность одышки у пациентов в постковидном периоде коррелировала с ИМТ и возрастом; параметрами ЭхоКГ (ФВлж); показателями ФВД, характеризующими объемные скорости воздушного потока – ПОС, МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅, СОС. При этом корреляционные коэффициенты оказались низкими, несмотря на их высокую статистическую значимость.

Внедрение результатов исследования в практику

Теоретические положения и практические рекомендации внедрены в практику кардиологического и терапевтических отделений стационара и поликлиники НКЦ№2 РНЦХ им. академика Б.В. Петровского.

Личный вклад автора

Автор принимала участие в обследовании 274 пациентов с COVID-19 и постковидным синдромом. Автором разработан дизайн исследования, изучена и проанализирована литература по теме диссертации, определена методология исследования, проведен анализ и обобщение полученных данных, статистическая обработка материала и написание всех глав диссертации.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Название диссертации, ее цель, задачи, научные положения, выносимые на защиту, полученные результаты и выводы соответствуют паспорту специальности 3.1.20. – Кардиология, а именно:

- соответствие формуле специальности – изучен спектр проблем, связанных с патологией сердечно-сосудистой системы у пациентов COVID-19;
- соответствие области исследований – у пациентов COVID-19 проведены исследования для оценки миокарда/перикарда, нарушений ритма и проводимости сердца, легочной гипертензии, возрастных и половых особенностей патологии сердечно-сосудистой системы, современных неинвазивных диагностических технологий у больных с сердечно-сосудистой патологией (пункты 4, 7, 8, 12, 13 паспорта специальности);
- соответствие области науки: медицинские науки.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Степень достоверности определяется достаточным количеством пациентов, объемом и информативностью примененных методик для решения поставленных задач, корректностью выполнения статистической обработки данных. Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным задачам и имеют достаточный уровень аргументации. Полученные результаты сопоставлены с данными доступных литературных источников.

Проведено комплексное обследование 174 больных COVID-19 и изучена прогностическая роль полученных клинических симптомов, лабораторных и инструментальных показателей в госпитальном прогнозе обследованных пациентов.

Выраженность клинических симптомов у 100 пациентов в постковидном периоде оценена с помощью формализованных опросников и сопоставлена с лабораторными и инструментальными методами обследования.

Проведение научной работы одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова (протокол ЛЭК РНИМУ им. Н.И. Пирогова № 202 от 23.11.2020 г). Утверждение темы диссертации состоялось на заседании кафедры госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова ЛФ 15.10.2020 г.

Степень достоверности результатов подтверждена актом комиссии по изучению первичного материала диссертации от 07.10.2025 года.

Диссертационная работа апробирована на заседании кафедры госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова ЛФ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и врачей кардиологического отделения и отделения реанимации и интенсивной терапии НКЦ№2 РНЦХ им. академика Б.В. Петровского.

Основные положения и результаты диссертационной работы были представлены и доложены:

- на Конгрессе с международным участием «Сердечная недостаточность 2020» (Москва);
- на III Научно-практической конференции с международным участием «Современные вызовы терапии инфекционных заболеваний», 2021 г. (Москва);
- на Научно-практической конференции «Коморбидные состояния при коронавирусной инфекции COVID-19 и других социально-значимых инфекционных заболеваниях», 2021 г. (Великий Новгород), 18 Национальном Конгрессе Терапевтов, 2023 г. (Москва).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, в том числе:

- Научных статей, отражающих основные результаты диссертации – 4 статьи, из них:
- в изданиях Перечня ВАК при Минобрнауки – 2 статьи,
- в журналах, включенных в международные базы Scopus и Web of Science – 2 статьи.

Описание клинического случая в издании Перечня ВАК при Минобрнауки – 1 статья.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 178 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора современной литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственного исследования, клинических случаев, обсуждения полученных данных, выводов, практических рекомендаций. В работе представлены список сокращений, список литературы (30 на русском и 198 на иностранном языках), 2-ух приложений.

Работа иллюстрирована 28 таблицами и 35 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ

1.1 Данные о поражении сердечно-сосудистой системы у пациентов COVID-19

Новая коронавирусная инфекция тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2) была впервые обнаружена в декабре 2019 года в Ухане, Китай [46], [98], [106]. В течение нескольких месяцев COVID-19 принял масштаб пандемии с высоким уровнем заболеваемости и смертности. Помимо высокой госпитальной летальности в остром периоде заболевания, определенное число пациентов в постковидном периоде указывают на симптомы, которые могут быть интерпретированы как осложнения после COVID-19 [47], [69], [78], [196]. Зарегистрированы случаи реинфицирования COVID-19 [13].

Основными клиническими проявления COVID-19 являются респираторные нарушения, однако уже в начале пандемии была отмечена высокая распространенность COVID-19 среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также более тяжелое течение инфекционного процесса и худший прогноз у этой категории больных [18], [74]. Пациенты с АГ, ИБС, различными кардиомиопатиями, врожденными пороками сердца, нарушениями ритма сердца, сахарным диабетом подвергнуты большому риску инфицирования и неблагоприятному течению COVID-19 [7], [18], [26], [40], [102], [105], [143], [148], [152], [183], [187].

Совокупность исследований в отношении повреждения миокарда указывают на следующие аспекты патогенетических механизмов влияния SARS-CoV-2 на сердечно-сосудистую систему: прямое вирусное повреждение миокарда с развитием острого миокардита; иммуноопосредованное повреждение миоцитов на фоне высокой продукции цитокинов; эндотелиальная дисфункция и коронарный тромбоз, связанные с системным воспалением и активацией протромботических факторов; функциональные и органические изменения

вследствие нарушения соотношения кислородно-энергетического баланса в миокарде на фоне гипоксемии - ОИМ 2 типа; нарушения ритма сердца; декомпенсация сердечной недостаточности [17], [22], [25], [26], [39], [40], [46], [95], [171], [178], [222].

В дебюте пандемии наиболее перспективной концепцией считалось развитие миокардита вследствие кардиотропного действия вируса SARS-CoV-2 [68], [88], [208]. Статистические данные указывают на диапазон от 14 до 61,5% [116], [140], [197]. В первом эпизоде пандемии в литературе были описаны случаи, указывающие на повреждение миокарда, которые трактовались как острый миокардит и острый миоперикардит у пациентов COVID-19 [114], [118]. Однако в большинстве случаев диагноз миокардита был поставлен на основании клинической картины, повышения маркеров некроза миокарда, данных ЭКГ и ЭхоКГ, редких случаев МРТ сердца [117], [182]. Морфологические исследования проводились на аутопсийном материале и преимущественно без проведения иммуногистохимического подтверждения. В исследовании Bulfamante GP. и соавторов приводятся данные об активной вирусной транскрипции в кардиомиоцитах шести умерших пациентов [57]. В другом исследовании у 16 из 39 пациентов (41,0%) были обнаружены признаки вирусной репликации в ткани миокарда по результатам аутопсии [140]. В исследовании Falasca L. и соавторов по данным аутопсийного материала 22 пациентов микроскопия показала наличие активного миокардита, который характеризовался моноклеарным, лимфоцитарным инфильтратом и очаговым некрозом кардиомиоцитов [88].

Последующие исследования показали, что истинная распространенность миокардита, вероятно, ниже.

Так, результаты аутопсийного материала 16 пациентов COVID-19 в исследовании Kawakami R. и соавторов не соответствовали критериям миокардита ни в одном случае [125]. В обзорном анализе литературы, куда вошли 22 публикации с аутопсийными данными 277 сердец, первоначальный диагноз

«миокардит» фигурировал в 7,2% случаев, однако анализ предоставленного материала показал методологические погрешности при установке диагноза. По мнению авторов, истинная распространенность острых миокардитов значительно ниже, менее 2% случаев [108].

В исследовании по результатам релевантных публикаций за 2 года с данными 202 пациента, которым было проведено гистологическое исследование миокарда по результатам эндомиокардиальной биопсии или аутопсии отмечено, что только в десяти случаях были получены результаты, соответствующие критериям острого миокардита. По мнению авторов, полученные данные указывают на низкую долю острых миокардитов у пациентов COVID-19 [168].

В исследовании Митрофановой Л.Б. и соавторов по данным аутопсийного материала самыми частыми изменениями у пациентов COVID-19 являлись активированный, пролиферирующий, гипертрофированный эндотелий сосудов и кровоизлияния в миокард, а лимфоцитарный миокардит определялся только в 10% случаев [16].

Противоречивые данные эпидемиологии миокардита обусловлены рядом лимитирующих факторов в диагностическом алгоритме у пациентов COVID-19, одним из которых является ограниченные возможности проведения МРТ сердца в условиях острого инфекционного процесса [63]. Также ряд авторов занимают позицию отказа относительно проведения эндомиокардиальной биопсии у пациентов COVID-19, как рутинного метода, для подтверждения диагноза острого миокардита у пациентов COVID-19 [125].

Narpi F. и соавторы подчёркивают низкую чувствительность, неадекватную прогностическую эффективность общепринятых критериев Далласа в диагностике миокардитов и необходимость проведения иммуногистохимических исследований для верификации диагноза [168]. Согласованная позиция необходимости использования более строгих иммуногистохимических

критериев в диагностике миокардитов COVID-19 отмечена также в ряде других работ [108], [168], [212].

Новая коронавирусная инфекция ассоциируется с высоким уровнем развития ОИМ как 1, так 2 типов [27], [144], [167]. Системная воспалительная реакция и гиперкоагуляционный синдром являются ключевыми механизмами, которые приводят к эндотелиальной дисфункции, дестабилизации эндотелиальной бляшки и развитию коронарного тромбоза. Тяжелая гипоксия с нестабильными гемодинамическими параметрами является причиной нарушения соотношения кислородно-энергетического баланса с повреждением миокарда – ОИМ 2 типа [48], [86].

Так, по результатам исследования Sattar Y. и соавторов из 1 678 995 госпитализаций пациентов COVID-19 у 41 755 (2,48%) диагностирован ОИМ 2 типа [191].

В исследовании Huang C. и соавторов у 31% пациентов с COVID-19, госпитализированных в отделение интенсивной терапии, было диагностировано развитие ОИМ 1 типа с 15% смертности [116]. В ретроспективном исследовании Zhou F. и соавторов из 191 пациентов ОИМ 1 типа имел место в 59% [225].

Помимо острого повреждения миокарда вследствие вышеописанных факторов, описана прогностическая роль декомпенсации ХСН у пациентов COVID-19 [41], [79], [89], [93], [176], [191].

Исследование Fatuyi M. и соавторов показывает, что у пациентов с инфекцией COVID-19 и сердечной недостаточностью наблюдался самый высокий уровень внутрибольничной смертности (25,4%) [89]. По результатам исследования Malézieux-Picard A. и соавторов смертность пациентов на ранней стадии инфекционного процесса была обусловлена преимущественно декомпенсированной сердечной недостаточностью, а не тяжестью респираторного статуса [152]. В то же время в исследовании Paulino MR. и соавторов с участием 211 пациентов декомпенсированная сердечная

недостаточность была установлена у 14,8% пациентов, однако уровень NT-proBNP не был связан с госпитальной летальностью [176].

Таким образом, поражение сердца при COVID-19 носит многофакторный характер.

1.2 Взгляд на необходимость исследования сердечно-сосудистой системы в остром инфекционном периоде COVID-19 и в постковидном периоде

Разработка диагностических методов и алгоритмов оценки состояния сердечно-сосудистой системы в остром инфекционном периоде COVID-19 и постковидном периоде являются важными задачами современного здравоохранения. Методы обследования, направленные на диагностическую визуализацию, могут быть решающими факторами определения тяжести заболевания [120]. ЭхоКГ является простым диагностическим методом, способствующей ранней диагностике поражения сердца как в остром периоде, так и в долгосрочной перспективе.

В Руководстве по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19 от 2020 года проведение ЭхоКГ не рекомендовалось как рутинное исследование в условиях пандемии COVID-19, а его использование было рекомендовано только по показаниям и при условии клинической пользы полученных результатов [30].

В литературе также приводятся следующие критерии отказа использования ЭхоКГ в повседневной практике: отсутствие новых симптомов за время наблюдения; отсутствие симптомов, отражающих поражение сердечно-сосудистой системы; рутинное использование метода в диагностике; использование метода в качестве скрининга в диагностике; отсутствие необходимости изменения лечебной тактики. Авторы вышеизложенного алгоритма призывают к адекватному клиническому обоснованию использования ЭхоКГ в условиях вирусной нагрузки [158].

Во многом это связано с опасениями в отношении дополнительных рисков инфицирования и увеличения нагрузки на медицинский персонал [59], [91].

В то же время анализ полученных данных уже на ранних этапах пандемии COVID-19 указывал на изменения, выявляемые при ЭхоКГ, которые являлись основанием для изменения тактики ведения [8], [94], [135], [202], [211]. Важным аспектом необходимости продолжить изучение показателей ЭхоКГ у пациентов COVID-19 является неоднозначный характер полученных результатов.

Одно из крупных исследований показателей ЭхоКГ при COVID-19 проведено по данным 69 стран с помощью онлайн-опроса [158]. Визуализация сердца выполнялись только тем пациентам, у которых были четкие показания. Всего было включено 1216 пациентов, из которых 26% указывали на наличие анамнестических сердечно-сосудистых заболеваний. Это исследование показало, что у 50% пациентов при проведении ЭхоКГ выявлялись различные изменения. Так, структурные и функциональные изменения ЛЖ диагностированы у 479 (39%) больных, из которых нарушение систолической функции имело место у 37,4% пациентов, а в 14,3% случаев нарушение систолической функции носило бивентрикулярный характер. Классификация по величине ФВлж показала, что умеренное снижение показателя наблюдалось у 12% пациентов, низкие значения имели место в 7% случаев. Острые повреждения миокарда в стационаре были представлены ОИМ (3%), миокардитом (3%) и синдромом такоцубо (2%). В 46% случаев не было указаний на анамнестическую кардиальную патологию, однако, у 25% пациентов выявлялись различные изменения со стороны ЛЖ. Таким образом, как видно из этого исследования, выявленные изменения показателей ФВлж при рутинном выполнении ЭхоКГ имели место в значительном количестве случаев, в том числе у пациентов без сопутствующей кардиальной патологией в анамнезе.

Напротив, в ретроспективном исследовании, включающее 74 пациента с подтвержденным COVID-19, в котором 58% пациентов находились на

поддержке вазопрессорными препаратами, что отражает тяжелое течение новой коронавирусной инфекции в исследуемой когорте, показано, что систолическая функция ЛЖ была гипердинамической или нормальной у 89% пациентов [149]. Хотя, надо отметить, представленная выборка была в меньшей степени отягощена кардиальным анамнезом – всего 9% пациентов имели указания на кардиальную патологию. Еще одним дополнительным ограничивающим условием этого исследования являлось исключение пациентов с анамнестическими указаниями на систолическую дисфункцию ЛЖ.

Rath D. и соавторы приводят данные 98 пациентов, которые отражают более высокую смертность пациентов COVID-19 при снижении значений ФВлж менее 50% ($p < 0,001$). Низкая ФВлж по результатам данного исследования оказалась достоверным и независимым фактором риска госпитальной летальности [186]. На основании полученных данных авторы считают, что тщательная оценка сердечной функции является необходимым требованием в диагностическом алгоритме пациентов, находящихся на стационарном лечении с COVID-19.

В другом исследовании при ретроспективном анализе электронных историй болезни как стационарных, так и амбулаторных данных пациентов с COVID-19, также показано, что значимым предиктором смертности является снижение ФВлж ниже 40% [94].

В то же время ряд исследований указывает на большую прогностическую ценность показателей ПЖ [19], [58], [129], [149], [159], [163], [166], [204]. Так, результаты многоцентрового ретроспективного исследования с включением 164 пациентов показали, что систолическая дисфункция правого желудочка ассоциирована с высокой смертностью пациентов COVID-19. Только 2 (1%) пациента имели дисфункцию ЛЖ, у остальных же систолическая функция ЛЖ была сохранной [163]. Аналогичные данные были получены при анализе параметров ЭхоКГ у 49 пациентов COVID-19, где показана высокая стационарная летальность, связанная с дисфункцией правого желудочка, которая

являлась независимым предиктором смертности [58]. Данные, полученные Szekely Y. и соавторами у 100 наблюдаемых пациентов, также показывают, что наиболее частой патологией, выявляемой при исследовании, были дилатация и дисфункция правого желудочка (39%). Диастолическая дисфункция ЛЖ выявлялась у 16% пациентов, лишь у 10% больных имелась систолическая дисфункция ЛЖ. Исследуемая когорта была представлена пациентами с тяжелым течением вирусного заболевания и необходимостью проведения оксигенотерапии в 61% случаев, из которых 10% пациентов находились на ИВЛ. На основании полученных данных авторы делают вывод, что при COVID-19 систолическая функция ЛЖ сохраняется у большинства пациентов, а наиболее частой эхокардиографической аномалией при COVID-19 является дилатация ПЖ с дисфункцией или без нее [204].

В исследовании Dweck MR. и соавторов у 33% пациентов COVID-19 при ЭхоКГ наблюдались аномальные изменения правого желудочка [83]. Из этих пациентов у 19% наблюдалась легкая или умеренная дисфункция правого желудочка, а у 6% больных – тяжелая дисфункция. Правый желудочек был расширен в 15% случаев, а давление в легочной артерии было повышено в 8%.

В другом исследовании Jain SS. и соавторов выявлено увеличение КДРпж у 15,3% пациентов COVID-19 [120]. При этом систолическая функция правого желудочка была незначительно снижена у 26,4% пациентов, умеренное и значительное снижение диагностировано в 9,7% и 4,2% случаев соответственно. В этом исследовании у 20,8% пациентов в анамнезе имели место ХОБЛ или интерстициальное заболевание легких. Значительное число пациентов (55,6%) находились на ИВЛ на момент проведения ЭхоКГ. В 11% случаев потребовалось исключение ТЭЛА, которая была подтверждена у 4-ех из этих пациентов. Таким образом, в данном исследовании пациенты представляли группу, отягощенную по респираторному статусу, что, возможно, повлияло на полученные результаты.

С другой стороны, в исследовании Benyounes N. и соавторов ЭхоКГ исследование не показало своей клинической значимости и на результаты лечения повлияло лишь в 16% случаев [50].

По результатам проведенного анализа литературы можно сделать вывод, что изменения со стороны ЭхоКГ и их прогностическая значимость носят противоречивый характер.

1.3 ЭКГ показатели как предикторы госпитального прогноза пациентов COVID-19

Электрокардиографическое исследование, как рутинный и высокодоступный метод диагностики, в том числе для серийной регистрации, является полезным инструментом для выявления различного вида нарушений и определения прогноза пациентов COVID-19 [138], [145].

При описании изменений ЭКГ у пациентов с новой коронавирусной инфекцией наиболее часто авторы указывают на наличие различных видов нарушений ритма сердца, диспозиций сегмента ST, инверсий зубца Т, различных видов нарушений ВЖП, феномена фрагментированных комплексов QRS, а также удлинение интервала QTc [4], [29], [31], [32], [37], [38], [42], [45], [66], [67], [77], [80], [85], [96], [107], [110], [126], [139], [145], [156], [160], [172], [174], [189], [207]. Клиническое значение и прогностическая ценность выявленных изменений носит разнонаправленный характер.

Наиболее разноречивые данные в доступной литературе представлены в отношении влияния различных нарушений ВЖП в системе Гиса на госпитальный прогноз [77], [156], [213], [226], [227].

Так, результаты исследования De Carvalho H. и соавторов показали, что наличие БЛНпГ определяло неблагоприятный прогноз ($p = 0,002$) [77]. Аналогичные данные о худшем госпитальном прогнозе пациентов с БЛНпГ приводят исследователи Türkay Kunt A. и соавторы ($p = 0,001$) [213].

В то же время большое количество работ демонстрируют худший прогноз у пациентов с БПнПГ [44], [53], [227]. Так, в исследовании с включением 1904 пациентов БПнПГ присутствовала у 150 больных COVID-19 (7,8%) и была значимо связана с более высоким риском госпитальной летальности ($p \leq 0,0001$) [227]. В другом исследовании у 756 пациентов вероятность летального исхода повышалась также при наличии БПнПГ ($p < 0,001$) [174].

Предиктором худшей выживаемости в госпитальном прогнозе пациентов COVID-19 показала себя продолжительность QRS. Так, в исследовании с участием 269 пациентов увеличение продолжительности QRS на 7-е сутки проводимой терапии значимо коррелировало с худшим прогнозом, который определялся авторами как сочетание смерти от всех причин, а также наличием ДН, которая требовала инвазивной вспомогательной вентиляции легких ($p = 0,003$) [51]. Надо отметить, что в данном исследовании отрицательная прогностическая роль показателя оценивалась только как процентное соотношение показателя на этапе поступления в стационар и в динамике. При этом в абсолютных величинах продолжительность QRS на двух этапах не показала своей прогностической значимости ($p = 0,3$ и $0,2$ соответственно).

В своем исследовании Sonsoz MR. и соавторы приводят данные об увеличении шансов комбинированной первичной точки (смертность, потребность в ИВЛ или необходимость госпитализации в отделение интенсивной терапии) при продолжительности QRS более 0,12 с. Однако, как указывают авторы, из-за ретроспективного характера исследования некоторые параметры не были доступны для анализа, что могло привести к искажению результатов о прогностической ценности увеличения продолжительности QRS [200].

Наиболее часто встречающимся видом аритмии при COVID-19, оказывающей неблагоприятное влияние на прогноз, является фибрилляция или трепетание предсердий как в форме впервые диагностированного варианта, так и в виде

очередного пароксизма [4], [145], [172]. Как показал субанализ АКТИВ КАРДИО в группе с неблагоприятным прогнозом частота встречаемости ФП была достоверно выше в сравнении с выжившими пациентами (21,4% и 6,06% соответственно, $p = 0,001$) [4].

Влияние удлиненного интервала QTc на неблагоприятный прогноз неоднозначно. По мнению ряда исследователей, удлинение интервала QTc ассоциировано с более тяжелым течением заболевания и смертностью, особенно на фоне приема препаратов, ранее использовавшихся при лечении COVID-19, таких как азитромицин, гидроксихлорохин и таких противовирусных препаратов как лопинавир/ритонавир [32], [52], [67], [75], [145], [185], [189]. При этом некоторые исследователи считают данный параметр предиктором плохого прогноза, независимо от действия препаратов [67], [161]. Противоположные данные свидетельствуют, что удлинение интервала QTc не влияло на госпитальную смертность [174].

Достаточно разнообразные аномалии сегмента ST и зубца T как ишемического, так и неишемического генеза, регистрируются у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [45], [110]. Исследование Bangalore S. и соавторов показало, что 41 % пациентов с различными изменениями конечной части QRS комплекса чаще нуждаются в госпитализации в отделение интенсивной терапии и имеют более неблагоприятный прогноз [42]. При этом авторы указывают на то, что из 18 пациентов с подъемом сегмента ST диагноз ОИМ диагностирован лишь у 8 пациентов, у 10 имело место некоронарогенное повреждение миокарда. О вариабельности причин депрессии сегмента ST у пациентов COVID-19 указывают также Antwi-Amoabeng D. и соавторы, трактуя девиацию ST как маркер тяжелого системного воспаления и прогностический фактор госпитальной смертности [37].

На основании вышеизложенного можно резюмировать, что ЭКГ показала себя доступным инструментом, позволяющим стратифицировать пациентов

COVID-19 по группам риска неблагоприятного госпитального исхода, однако, оценка значимости параметров ЭКГ неоднозначна.

1.4 Высокочувствительный тропонин как предиктор госпитального прогноза

Большинство исследований определяют повышение уровня T-hs как важный предиктор неблагоприятного госпитального прогноза и более тяжелого течения заболевания у пациентов COVID-19 [33], [72], [124], [141], [142], [147], [151], [177], [180], [181], [225].

Так, по результатам исследования Liu A. и соавторов госпитальная выживаемость пациентов COVID-19 с повышенным уровнем T-hs была значимо ниже в сравнении с группой, в которой показатель находился в референсных значениях ($p = 0,0014$). При многофакторном регрессионном анализе Кокса показан более высокий риск госпитальной смертности у пациентов с высокой концентрацией T-hs независимо от других переменных в анализе (OR 5,84; 95% ДИ 1,29 - 26,5; $p = 0,023$) [142].

Таким образом, большинство исследований показывает, что повышение уровня T-hs является важным предиктором плохого прогноза и коррелирует с тяжестью течения заболевания у пациентов COVID-19.

В то же время механизмы и этиологические факторы повышения показателя носят противоречивый характер [81], [134].

В крупном исследовании Wang Y. и соавторов с участием 1500 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 в группе умерших пациентов был отмечен значимо более высокий уровень T-hs по сравнению с группой выписанных пациентов (474,2 (102,1 - 2406,1) пг/мл и 59,1 (36,6 - 211,9) пг/мл, $p < 0,0001$). Уровень госпитальной смертности был выше среди пациентов с высоким уровнем T-hs (108 (89,3%) против 67 (55,3%), $p < 0,0001$). При разделении пациентов на две группы по медиане показателя T-hs (259,4 пг/мл), показано, что в группе с уровнем T-hs более 259,4 пг/мл течение заболевания

было более тяжелым вследствие дисфункции ПЖ, сепсиса и септического шока [216].

Результаты ретроспективного исследования 2450 пациентов COVID-19 показало, что повышение уровня T-hs являлось предиктором госпитальной смертности как у пациентов с кардиальной патологией (OR 4,6; 95% ДИ 2,7 - 7,6; $p < 0,001$), так и у пациентов с иными этиологическими факторами повышения уровня показателя (OR 2,7, 95% ДИ 1,6 - 4,5; $p < 0,001$) [127].

В ходе обсуждения были выделены три основных патогенетических факторов повышения уровня T-hs вследствие сердечно-сосудистой патологии: острый миокардит, микроангиопатия и ОИМ [128]. Наиболее неоднозначные результаты получены в отношении частоты встречаемости острого миокардита у пациентов COVID-19.

В исследовании Deng Q. и соавторов из 112 человек, госпитализированных с диагнозом COVID-19, уровень T-hs был умеренно повышен (более 0,04 нг/мл) у 42 (37,5%) пациентов и значительно повышен (более 0.12 нг/мл) в 32 (28,6%) случаях. Концентрация T-hs была значительно выше в группе с тяжелым течением инфекционного процесса (0,00 нг/л (0,00 - 0,01) против 0,10 нг/л (0,01 - 0,77), $p < 0,01$), а также в группе неблагоприятного госпитального прогноза (0,00 (0,00 - 0,03) нг/л против 0,56 (0,09 - 2,69) нг/л, $p < 0,01$). На основании совокупности полученных результатов NT-proBNP, КФКМБ, ЭхоКГ, ЭКГ авторы предполагают, что у 14 (12,5%) пациентов, возможно, был миокардит, однако, однозначного утверждения данное заключение не носит. У 60 пациентов убедительных данных за миокардит не получено, повышение уровня T-hs, скорее всего, было связано с системной воспалительной реакцией [81].

В исследовании Larcher R. и соавторов с участием 111 пациентов COVID-19, в группе умерших отмечалась значимо более высокая концентрация T-hs в сравнении с выписанными пациентами (35,0 (16,8 - 106,0) пг/мл против 16,0 (10,2 - 31,9) пг/мл, $p < 0,01$). Связи между уровнем T-hs и параметрами ЭхоКГ

выявлено не было ($p = 0,12$). Авторы не могут полностью исключить развитие миокардита в исследованной группе, однако, с учетом характера динамики уровня T-hs и отсутствия характерных изменений со стороны ЭКГ и ЭхоКГ, наиболее вероятными причинами повышения уровня T-hs являются сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, сепсис и ТЭЛА [134].

К другим возможным механизмам, объясняющим повышение уровня T-hs, относят микроангиопатию на фоне повышения провоспалительных и прокоагулянтных цитокинов с каскадной реакцией в виде эндотелиальной дисфункции, коагулопатии и системного васкулита [61], [157], [208].

Так, в исследовании Carone F и соавторов из 104 участников в 40 случаев было диагностировано повышение уровня T-hs. При этом авторы указывают на статистически значимые различия показателей гемостаза в сравнении с группой с нормальным значением T-hs: удлиненное протромбиновое время (13,7 (13,0 - 14,9) и 13,1(12,5 - 14,4) с, $p = 0,023$), более низкие значения антитромбина III (90 (76 - 99) и 101 (91 - 109) %, $p = 0,022$), более высокий уровень D-димера (1860 (758 - 5161) и 377 (235 - 1151) мкг/л, $p < 0,001$) [61].

В другом крупном ретроспективном исследовании с участием 2068 пациентов, была изучена динамика повышения уровня T-hs, а также связь повышения показателя с маркерами воспаления и коагуляции. Была выявлена положительная корреляция между T-hs и большинством биологических маркеров воспаления и гемостаза. Так, авторами отмечена постоянная положительная связь между T-hs и интерлейкином-6 при поступлении и в динамике (r от 0,59 до 0,66, $p < 0,001$), а также с уровнем Д-димера (r от 0,54 до 0,61, $p < 0,001$). Аналогичные данные получены в отношении интерлейкина-8, интерлейкина-10, СРБ, МНО. На основании полученных данных авторы предполагают возможность повреждения сердца в результате синдрома высвобождения цитокинов, а не развития острого миокардита [137].

Острый инфекционный процесс часто осложняется развитием острого коронарного синдрома, в том числе у пациентов COVID-19 [35], [60]. Повышение воспалительных и протромботических факторов при системном воспалительном процессе COVID-19 является причиной эндотелиальной дисфункции и атеротромбоза коронарной артерии с развитием ОИМ 1 типа, а тяжелая гипоксия приводит к кислородно-энергетическому дисбалансу и формированию ОИМ 2 типа [61], [157], [221].

По результатам исследования Matsushita K. и соавторов частота возникновения ОИМ 1 типа у пациентов COVID-19 и без него была сопоставимой, тогда как ОИМ 2-го типа чаще встречался у пациентов именно с COVID-19 (29% и 4% соответственно, $p = 0,0497$) [154].

Напротив, в другом исследовании приводятся данные 28 пациентов с острым коронарным синдромом, которым была проведена коронароангиография, по результатам которой частота встречаемости ОИМ 1 типа была выше. Так, у 17 пациентов (60,7%) была выявлена необходимость в реваскуляризации коронарных артерий, в 11 случаев (39,3%) обструктивного поражения коронарных артерий выявлено не было [203].

Из некоронарогенных причин повышения концентрации T-hs наиболее часто фигурирует острое повреждение почек и ухудшение клиренса креатинина [33], [225].

Таким образом, повышение уровня T-hs носит многофакторный характер с различной частотой встречаемости по данным изученной литературы.

1.5 Постковидный синдром

После перенесенной инфекции SARS-COV-2 определенная доля пациентов испытывают долгосрочные последствия в виде появления симптоматики, в значительной степени влияющей на качество жизни и требующей обращения за медицинской помощью. При этом, надо отметить, что жалобы, частота их

встречаемости и длительность симптомов носят переменный характер, по данным различных исследований [49], [70], [130], [136], [165], [215].

Наиболее частые жалобы после перенесенного инфекционного процесса – усталость, снижение переносимости физических нагрузок, слабость, сердцебиение, одышка, периферические отеки, бессонница, тревога и депрессия, кардиалгии [1], [15], [21], [28], [69], [78], [196]. Сообщения о распространенности постковидных симптомов могут варьировать от 32,6% до 87% по данным различных исследований [49], [165]. Длительность сохраняющихся симптомов также носит переменный характер [62], [115]. Есть данные, что риск постковидного синдрома возрастает при повторном инфицировании [55].

В числе факторов, затрудняющих проведение исследований и клиническую терапию этих пациентов, можно также выделить отсутствие единообразия терминологии и критериев диагностики [62], [115], [193]. Так, по данным различных источников были предложены следующие определения: длительно текущий (Long) COVID – длительное заболевание COVID-19, имеющее циклический, прогрессирующий и многофазный характер; долгий (Long-haul) COVID - симптомы длятся более 100 дней; длительно текущий (Long) COVID – симптомы длятся более 2 месяцев; поздние последствия инфекции SARS-CoV-2 (Late sequelae of SARS-CoV-2 infection) – симптомы сохраняются в течение более 4 недель после первоначального заражения или постановки диагноза [76], [169], [214]. В Российской Федерации используется термин «постковидный синдром», включенный в МКБ-10 [20].

В 2021 году проведена оценка постковидного синдрома по дельфийскому методу, с этой целью были выделены тематические блоки (Таблица 1) [201].

Таблица 1 - Оценка постковидного синдрома по дельфийскому методу

	Определение тематических блоков
1	Анамнез инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2
2	Лабораторное подтверждение инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2
3	Минимальный период времени с момента дебюта симптомов (либо с даты получения положительного результата теста для лиц с бессимптомным течением) 3 месяца
4	Минимальная продолжительность симптомов не менее 2 месяцев
5	Симптомы и/или нарушения: когнитивная дисфункция, утомляемость, одышка, другое
6	Минимальное количество симптомов
7	Распределение симптомов по кластерам
8	Зависимость симптомов от времени: (периодическое возникновение, нарастание, появление, персистенция, рецидивирование)
9	Последствия хорошо описанных осложнений COVID-19 (инсульт, сердечный приступ и т. п.)
10	Симптомы не могут быть объяснены альтернативными диагнозами
11	Применение определения к различным группам населения: предусмотреть отдельное определение для детей и других лиц
12	Последствия для выполнения повседневной деятельности

В каждом блоке вопросов были переменные, которые ранжировались по 9-ти бальной шкале, от наименее к наиболее значимому. Клиническое определение состояния после COVID-19 методом дельфийского консенсуса трактуется как «Состояние после COVID-19 у лиц с анамнезом вероятной или подтвержденной

инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, как правило, в течение 3 месяцев от момента дебюта COVID-19 и характеризуется наличием симптомов на протяжении не менее 2 месяцев, а также невозможностью их объяснения альтернативным диагнозом» [201].

Несмотря на предложенную критериальную оценку состояния данным методом, обращают на себя внимание следующие неоднозначные факторы: отсутствие определения минимального количества симптомов, необходимых для постановки диагноза; гетерогенность течения клинической картины с периодами улучшения и ухудшения состояния.

Несогласованная позиция в клинической оценке, диагностике, лечебных подходов постковидного синдрома демонстрирует исследование по протоколу консенсуса Дельфи, которое было проведено с июля 2023 года по февраль 2024 группой экспертов с участием 1574 врачей и исследователей 28 стран с опытом работы с пациентами, перенесших COVID-19 [87]. Одной из основных целью исследования было создание рекомендаций по ведению постковидного синдрома, для чего участникам был предложен список из 187 вопросов. Надо отметить, что в списке утверждений, по поводу которых консенсуса достигнуто не было, были вопросы по длительности постковидного синдрома, необходимости учитывать обострения хронических заболеваний, необходимость проведения дополнительного обследования, в том числе кардиопульмонального тестирования, лечебная тактика и другие вопросы.

По данным исследований наличие сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе коррелируют с развитием постковидного синдрома [3], [65], [195]. Наиболее часто в литературе показана взаимосвязь постковидного синдрома и анамнеза артериальной гипертензии [65], [194], [198], [210]. Также показана ассоциация постковидных жалоб с такими заболеваниями как ХСН, ИБС, ПИКС, нарушениями ритма сердца [119], [175], [179].

Самым масштабным регистровым исследованием на территории России и в ряде других Евразийских регионах, является регистр АКТИВ, с последовательным включением более 9 тысяч пациентов старше 18 лет 1-ой и 2-ой волн пандемии с наблюдательным периодом в течение 3, 6, 12 месяцев после заболевания [3]. По данным регистра наиболее часто встречающимися симптомами в первые 3 месяца после острого инфекционного процесса были одышка (38,7%), слабость (32,5%), повышение АД (19,9%), сердцебиение (11,0%), боли в грудной клетке (5,1%), отеки нижних конечностей (0,6%). К периоду 12 месячного наблюдения частота симптомов снижалась, однако, такие симптомы как одышка, слабость, повышение АД и сердцебиение сохранялись на высоком уровне (23,8%, 16,4%, 15,0%, 5,3% соответственно). Пациенты, у которых появлялись принципиально новые симптомы, или те, которые отмечали усугубление ранее имевшейся симптоматики, были значимо старше ($p < 0,001$), среди них преобладали женщины ($p < 0,001$), они чаще имели такие факторы риска как ожирение ($p < 0,001$). Пациенты с отягощенным коморбидным анамнезом по таким заболеваниям как АГ, ИБС, ХСН, ПИКС и СД значимо чаще имели клиническую картину вышеперечисленных симптомов ($p < 0,001$). Также обращает на себя внимание, что пациенты с одним и более осложнением в остром периоде COVID-19 чаще отмечали различные жалобы по данным 12-ти месячного наблюдения ($p < 0,001$). Надо отметить, что за период наблюдения летальность за год составила 3,08%. В структуре смертности после перенесенного COVID-19 превалировали сердечно-сосудистые заболевания: острая сердечная недостаточность (20.5%), острый коронарный синдром (9.6%), инсульты (12,0%). По результатам анализа данных пациентов, включенных в регистр АКТИВ, советом экспертов были составлены рекомендации по дальнейшему диагностическому и лечебному алгоритму [2].

В своем исследовании Подзолков В.И. и соавторы также указывают на развитие новых заболеваний или ухудшение течения хронических заболеваний у

пациентов COVID-19. В основном это были новые случаи нарушения углеводного обмена (11,2%), неконтролируемая АГ (10,1%), ухудшение течения ФП (44,4%) [20].

В исследовании Савиной П.О. и соавторов представлены случаи постковидного миокардита у 89 пациентов, который развился через 8 месяцев после перенесенного заболевания COVID-19. В клинической картине преобладали нарушения ритма сердца и проводимости, при этом нарушения систолической функции миокарда выявлено не было [23]. Авторы придерживаются концепции длительной персистенции вируса в миокарде и высокой аутоиммунной активности.

Напротив, по данным исследования Kimmig LM. и соавторов не выявлено изменений параметров ЭхоКГ у 71 пациента через 12 месяцев после перенесенного COVID-19. Авторы считают, что основными факторами стойких постковидных симптомов являются общая детренированность и мышечная слабость [130].

Есть мнение, что развитие постковидного синдрома является иммунологически детерминированным состоянием [56].

Таким образом, в настоящее время остаются открытыми вопросы о поражении сердечно-сосудистой системы, а также о роли кардиальных изменений в госпитальном и отдаленном прогнозе у пациентов COVID-19.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Диссертационное исследование проводилось с марта 2020 по январь 2023 гг на клинической базе кафедры госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова лечебного факультета – стационар ФГБНУ ЦКБ РАН (с апреля 2022 года реорганизованного в НКЦ №2 ФГБНУ РНЦХ им. академика Б.В. Петровского). Конфликт интересов отсутствует. Этические принципы оформлены в виде письменного информированного согласия пациентов.

2.1 Общая характеристика пациентов

В соответствии с поставленными целями и задачами обследовано 274 пациента старше 18 лет, из которых 174 являлись пациентами в острой стадии инфекционного процесса COVID-19, проходивших лечение в стационаре, перепрофилированном для оказания помощи пациентам COVID-19 с марта по июнь 2020 года, и 100 человек с ранее перенесенной новой коронавирусной инфекцией – для исследования постковидных изменений, госпитализированных в кардиологическое отделение стационара с различной кардиальной патологией с ноября 2020 по январь 2023 гг. Критериями включения для группы, госпитализированных в стационар в остром инфекционном периоде, был установленный диагноз COVID-19 на основании положительного теста на выявление РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР в назофарингеальном мазке и картины КТ органов грудной клетки, патогномичной для COVID-19. Для пациентов с ранее перенесенным инфекционным процессом критериями включения был доказанный ранее перенесенный COVID-19 по вышеперечисленным критериям. Критерием невключения являлся недоказанный инфекционный процесс COVID-19.

2.2 Оценка клинического статуса пациентов в остром периоде COVID-19

В оценке клинического состояния пациентов COVID-19 мы считали важным изучить течение и тяжесть инфекционного процесса и проявления со стороны кардиального статуса на фоне COVID-19.

Оценивались выраженность общих признаков и симптомов в соответствии с общепринятыми шкалами:

- выраженность гипертермии: субфебрильный диапазон ($37,2 - 37,9\text{ }^{\circ}\text{C}$), умеренно фебрильный ($38,0 - 38,9\text{ }^{\circ}\text{C}$), высокая фебрильная температура ($39,0 - 40,9\text{ }^{\circ}\text{C}$), гиперпиретическая реакция – более $41,0\text{ }^{\circ}\text{C}$;
- выраженность одышки: легкая степень одышки с ЧДД до 25 в минуту, средней степени тяжести с ЧДД до 35 в минуту, тяжелая степень с ЧДД более 35 в минуту;
- периферическая кислородная оксигенация (SpO_2), оцениваемая по пульсоксиметру на атмосферном воздухе и при оксигенотерапии: легкая степень с уровнем SpO_2 90 - 94 мм рт ст, средняя степень с показателями SpO_2 75 - 89 мм рт ст, тяжелая степень со значениями SpO_2 менее 75 мм рт ст;
- выраженность тахикардии: увеличение ЧСС от 90 до 100 в минуту расценивалась как умеренная, более 100 в минуту как выраженная;
- проявления астенического синдрома в виде слабости, утомляемости, болей в мышцах, головной боли, отсутствие аппетита;
- катаральные явления, наличие аносмии, слезотечения, боли в горле;
- диспептические расстройства;
- наличие болей в грудной клетке с клинической оценкой его соответствия ангинозной симптоматике.

Вышеперечисленные симптомы оценивалось на этапе поступления в стационар, за исключением выраженности тахипное и уровня SpO_2 , анализ которых проводился в динамике.

2.3 Оценка клинического статуса пациентов в постковидном периоде

У пациентов после перенесенной инфекции COVID-19 выяснялись следующие жалобы – снижение переносимости физических нагрузок, наличие и выраженность таких симптомов как одышка, слабость, утомляемость, сердцебиение, нарушения ритма сердца и эффективность пульсурежающей терапии, боли в грудной клетке, периферические отеки нижних конечностей. Жалобы пациентов мы оценивали по самостоятельно заполненным опросникам с дальнейшим обсуждением ответов с исследователем. Анализ данных опросников был формализован, каждый симптом/признак оценивался в баллах по степени выраженности.

Жалобы, которые впервые появились после перенесенного заболевания при ранее удовлетворительно переносимых нагрузках, пациент оценивал по универсальной шкале выраженности симптома (УШ), разработанной на кафедре госпитальной терапии им. академика Г.И. Сторожакова. Наибольшее значение в 10 баллов соответствовало наиболее тяжелому восприятию симптома, отсутствие симптома оценивался в 1 балл. Исследованы такие жалобы как одышка, слабость и/или повышенная утомляемость, сердцебиение, головокружение, периферические отеки, появление различного характера болей в грудной клетке, сниженный фон настроения. Для оценки выраженности клинической симптоматики мы применили также такой параметр как общая сумма баллов УШ (Таблица 2).

Таблица 2 - Универсальная шкала выраженности симптома (УШ), разработанная на кафедре госпитальной терапии им. академика Г.И. Сторожакова



Баллы	Выраженность симптома
10	Нестерпимый
9	Очень сильно выражен
8	Выражен очень сильно, но терпеть можно
7	Выражен сильно
6	Выражен сильно, но переносимо
5	Средней интенсивности
4	Немного
3	Почти не беспокоит
2	Слабо выражен, часто забываю о нем
1	В настоящее время не беспокоит

Для оценки выраженности кардиальной симптоматики и симптомов ХСН использовался опросник, также разработанный на кафедре госпитальной терапии им. академика Г.И. Сторожакова [24]. Тяжесть симптомов оценивалась по четырехбальной шкале, сопоставимой функциональным классам ХСН. Помимо факторов, лимитирующих физическую нагрузку, пациентами оценивался анатомический уровень периферических отеков, характер и медикаментозный контроль нарушений ритма сердца. Также пациенты оценивали переносимость физических нагрузок в сравнении с уровнем нагрузок здоровых людей (Таблица 3).

Таблица 3 - Опросник выраженности клинической симптоматики, разработанный на кафедре госпитальной терапии им. академика Г.И. Сторожакова

Жалобы в настоящее время	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла
а. одышка	Нет или бывает только при быстрой ходьбе	При ходьбе обычным шагом	При любом движении	При всем вышеперечисленном и в покое
б. сердцебиение и/или перебои	Нет или бывает только при быстрой ходьбе	При ходьбе обычным шагом	При любом движении	При всем вышеперечисленном и в покое
в. боли в области сердца	Нет или бывает только при быстрой ходьбе	При ходьбе обычным шагом	При любом движении	При всем вышеперечисленном и в покое
г. кровохарканье	Нет или бывает только при быстрой ходьбе	При ходьбе обычным шагом	При любом движении	При всем вышеперечисленном и в покое
д. отеки на ногах	Нет или невольные отеки на ступнях	На голенях	До бедер	Выше бедер и/или на теле
е. мерцательная аритмия	Нет	Непостоянная, преходящая	Постоянная, требует приема дигоксина	Постоянная, требует приема двух и более препаратов

Продолжение таблицы 3

ж. беспокоят ли боли в правом подреберье	Нет, или при быстрой ходьбе, или при другой высокой нагрузке	При обычной нагрузке	При незначительной нагрузке, при легкой физической работе	При всем вышеуказанном и в покое
з. беспокоит ли Вас в настоящее время слабость	Нет, или возникает только после большой нагрузки	Возни – кает при или после обычной нагрузки	Не позволяет выполнить легкую работу по дому	Выраженная, в состоянии покоя
Охарактеризуйте свои возможности в настоящее время следующим образом: обычно, если прохожие идут по людной улице, они все шагают примерно с одинаковой скоростью. Вы в настоящее время:				
1 – можете идти вместе со всеми с такой же скоростью сколько угодно долго или, по крайней мере, пройдете в этом темпе более километра				
2 – пройдете с такой же скоростью, вместе со всеми 500 м или несколько больше и остановитесь из-за одышки или слабости, сердцебиения, боли в груди и т.д.				
3 – сумеете пройти вместе со всеми прохожими около 200 м и остановитесь из-за этих симптомов, или сумеете пройти медленным шагом несколько большее расстояние				
4 – постоянно плохо чувствуете и без нагрузки, можете пройти очень мало (50 м) или совсем не можете двигаться из-за указанных симптомов, любая нагрузка вызывает у ВАС удушье, кашель, слабость, одышку, сердцебиение и т.д.				

2.4 Анамнез заболевания и сопутствующая патология

В сведения из анамнеза мы включили следующие данные – сроки развития инфекционного заболевания от дебюта до появления симптомов COVID-19,

продолжительность госпитализации в стационаре, осложнения на этапе стационара.

За время пребывания в стационаре у пациентов COVID-19 нами оценивались следующие виды осложнений: псевдомембранозный колит, тромбоэмболические осложнения, наличие гидроторакса, синдром полиорганной недостаточности, ОРДС, острая сердечная недостаточность, сепсис/синдром системной воспалительной реакции, геморрагические осложнения. В некоторых случаях осложнения носили сочетанный характер.

Из сопутствующих заболеваний мы выделили заболевания, которые отражали коморбидный статус пациента и могли повлиять на течение и прогноз пациентов COVID-19 по данным изученной литературы:

- различные формы ИБС: ПИКС – при наличии объективных признаков на ЭКГ/ЭХОКГ; стенокардия напряжения – при наличии типичной клинической картины. При указании пациента на диагноз «ИБС», не подкрепленный вышеперечисленными критериями, он в статистической обработке не использовался;
- ХСН, при условии наличия у пациента характерной клинической картины данного симптомокомплекса и выявления низкой или сниженной ФВлж;
- различные формы ФП;
- АГ;
- ХБП, доказанная лабораторным исследованием уровня СКФ;
- Онкологическое заболевание;
- СД 1 или 2 типа;
- Хронические заболевания органов дыхания (ХОБЛ, бронихальная астма, онкологическое заболевание);

Надо отметить, что в большинстве случаев имело место сочетание двух или нескольких вышеизложенных состояний.

2.5 Лабораторная диагностика

Всем пациентам COVID-19 ($n = 174$) при поступлении в стационар проводилось исследование клинического анализа крови, биохимической панели с оценкой функции почек (мочевина, креатинин, СКФ по формуле MDRD (Modification of diet in renal disease study)), печеночных ферментов (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза), уровня общего белка, основных электролитов (калий, натрий), маркеров воспаления (СРБ, фибриноген), коагулограммы (протромбиновый индекс, активированное частичное тромбопластиновое время, МНО, Д-димер). Контроль вышеперечисленных лабораторных показателей проводился дважды – на 5-7 день госпитализации для оценки эффективности проводимой терапии ($n = 128$) и на заключительном этапе пребывания пациента в стационаре ($n = 153$). В случае клинической необходимости проводилось исследование маркеров некроза миокарда (КФКо, КФК-МБ, Th-s) ($n=85$). Пациентам с ДН III ст и ОРДС проводилось исследование КЩС крови (по стандартному протоколу) ($n=88$). При необходимости исследование КЩС проводилось в динамике ($n = 65$) и на заключительном этапе пребывания в стационаре ($n = 72$).

В группе постковидного периода всем пациентам исследовались показатели, аналогичные группе COVID-19. Дополнительно проводилось исследование маркеров некроза миокарда (КФКо, КФК МБ, T-hs) ($n = 91$). Для исключения или подтверждения сердечной недостаточности, а также оценки тяжести ХСН, определялся уровень NT-proBNP ($n = 92$), а также уровень высокочувствительного СРБ как предиктора сердечно-сосудистого риска ($n = 89$). Для исключения нарушения функции щитовидной железы проводилось исследование уровня ТТГ ($n = 96$).

Гематологические тесты определялись на приборах:

– СОЭ на автоматическом анализаторе ALIFAX Roller 20 (ALIFAX, Италия);

- Параметры клинического анализа крови на анализаторах DXH 600(BECKMAN COULTER, США);
- Биохимические показатели на анализаторах BECKMAN COULTER AU 680, DHI (BECKMAN COULTER, США), ABL 800 RADIOMETER A/S (Дания), Super GL. Dr.Mueller (Германия);
- Кислотно-щелочное состояние на анализаторе ABL 800 RADIOMETER A/S (Дания);
- Исследование коагулограммы на коагулологическом анализаторе STA Compact Max (Stago, Франция).

2.6 Инструментальные методы исследования

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ)

Из 174 пациентов в остром инфекционном периоде исследование было проведено у 158 пациентов. У 40 из 158 больных за время госпитализации ЭхоКГ проводилась дважды – при поступлении и при ухудшении состояния. У 45 пациентов проведен сравнительный анализ ФВлж во время COVID-19 с показателями систолической функции ЛЖ доковидного периода (за 3-6 месяцев до COVID-19). В группе постковидного периода ЭхоКГ проводилась всем пациентам (n = 100). У 27 пациентов в постковидном периоде проведена оценка динамики ФВлж в сравнении значений показателя во время COVID-19. Дизайн исследования показателей ЭхоКГ представлен (Рисунок 1).



Рисунок 1 - Дизайн исследования показателей ЭхоКГ

У всех пациентов ($n = 274$) использовался стандартный протокол с измерением следующих параметров: КДРлж (см) и КСРлж (см) – парастеральная позиция по длинной оси ЛЖ; КДОлж (мл), КСОлж (мл) и УО (мл) – верхушечным доступом из 4-х и 2-х камерных позиций; толщина межжелудочковой перегородки (Тмжп) (см) и толщина задней стенки левого желудочка (Тзс) (см) – из парастерального доступа по длинной оси ЛЖ. Для расчета массы миокарда левого желудочка (ММлж) (г) использовался метод ASE Американской ассоциации эхокардиографии по формуле $ММлж = 0,8 \times [1,04 \times (КДРлж + Тзс \text{ в диастолу} + Тмжп \text{ в диастолу})^3 - КДРлж^3] + 0,6$ [132]. ИММлж ($г/м^2$) вычислялся при делении ММлж на площадь поверхности тела. Расчет ФВлж (%) производился по формуле Симпсона из верхушечного доступа 4-х и 2-х камерных позиций. Измерение корня и восходящего отдела аорты (см), а также открытие аортального клапана (см) проводилось из парастерального доступа длинной оси ЛЖ. Переднезадний размер ЛП (см) измерялся в парастеральной позиции по длинной оси и

верхушечного доступа по длинной и поперечной осям в 4-х и 2-х камерных позициях. Размер ПЖ иПП (см) определялся верхушечным доступом из 4-х камерной позиции. Легочная артерия (см) измерялась из парастернальной позиции по короткой оси аорты. Нижняя полая вена (см) визуализировалась субкостальным доступом. Оценка гемодинамики митрального клапана проводилась парастернальным доступом по длинной оси ЛЖ, а также верхушечным доступом из 4-х и 2-х камерных позиций. Гемодинамика аортального клапана оценивалась из парастернальной позиции длинной оси ЛЖ из верхушечного доступа 5-ти камерной позиции. Параметры трикуспидального клапана получены из верхушечного доступа 4-х камерных позиции. Оценка диастолической функции ЛЖ проводилась из верхушечного доступа 4-х камерной позиции на уровне митрального клапана, проводилось измерение скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ и скорости позднего диастолического наполнения ЛЖ (м/с) (за исключением пациентов с ФП). Наличие жидкости в перикарде оценивалось из парастернального доступа по длинной и коротким осям ЛЖ из верхушечного и субкостального доступа в 4-х камерной позиции, при этом количество жидкости в статистическом анализе не учитывалось. Также определялись потоки шунтирования крови цветным доплеровским сканированием. У пациентов в постковидном периоде к стандартному протоколу дополнительно исследовались следующие показатели: определение фракции выброса правого желудочка (%) и средняя скорость систолической волны (см/с) на уровне трикуспидального фиброзного кольца с помощью тканевой импульсно-волновой доплерографии (Sm cr), а также оценка диастолической функции ПЖ и ЛЖ по измерению скоростей раннего (e') и позднего (a') (см/с) диастолического движения фиброзного кольца с использованием импульсно-волновой тканевой доплерографии.

Исследование проводилась на аппарате Philips ULTRASOUND Affiniti 70.

Электрокардиографическое исследование (ЭКГ)

Всем пациентам COVID-19 на этапе поступления в стационар проводилась регистрация ЭКГ (n=174).

Расчет основных интервалов был автоматический. Другие исследуемые показатели включали оценку диспозиции сегмента ST, изменения конечной части QRS комплекса, нарушения синоатриального и атриовентрикулярного проведения, нарушения ВЖП, а также нарушений ритма сердца в виде различных форм ФП.

Кроме вышеперечисленных стандартных параметров, нами проведен анализ фрагментированного комплекса QRS по следующим критериям. Узкие фрагментированные комплексы QRS диагностировались при наличии дополнительного зубца R, или насечек на вершине зубца S, или при наличии более 1 зубца R в двух смежных отведениях. Широкими фрагментированными QRS считались при регистрации более 2 зубцов R, или более 2 насечек на зубцах R, или при наличии более 2 зазубрин на вершине/нисходящем колене зубца S в 2-ух отведениях.

Дополнительно определялся индекс индекс электрофизиологического баланса (ICEB) (QT/QRS) и его модификация ICEBc (QTc/QRS), который отражает баланс между деполяризацией и реполяризацией желудочков и используется как прогностический фактор жизнеугрожающих аритмий. Показатель был введен нами в исследование в связи с применяемыми препаратами для лечения COVID-19, влияющими на интервал QT.

В группе острого инфекционного заболевания также оценивалась повторная ЭКГ, зарегистрированная на заключительном этапе – перед выпиской или смертью пациента (n = 166).

В группе пациентов постковидного периода ЭКГ проводилась однократно всем пациентам (n = 100), исследуемые показатели были аналогичными группе COVID-19.

Регистрация ЭКГ проводилась на аппарате SCHILLER BR-102 plus с фильтром 100Гц, фильтром тока 60Гц, скоростью бумаги 25 мм/сек, амплитудой 10 мм/мВ.

Компьютерная томография легких (КТ)

КТ легких проводилась только пациентам COVID-19 во время стационарного лечения. Определялся объем поражения легочной ткани в спиральном режиме от верхней апертуры грудной клетки до реберно-диафрагмальных синусов без дополнительного контрастного усиления срезами менее 2 мм. Степень поражения оценивалась в соответствии с классификацией КТ изменений: КТ - 0 (нулевая) - при отсутствии КТ-признаков вирусной пневмонии; КТ - 1 (легкая степень поражения) – вовлечение паренхимы легких менее 25%; КТ - 2 (средне-тяжелая степень) – 25-50% поражения легочной ткани, КТ - 3 (тяжелая степень) – 50-75% поражения легочной паренхимы или увеличение объема консолидирующих участков на 50% за 24-48 часов на фоне дыхательных нарушений; КТ - 4 (критическая) – объем поражения легких составляет более 75%. Исследование проводилось на этапе поступления в стационар (n = 173), одному пациенту исследование не проводилось по тяжести состояния. В последующем объем поражения легких оценивался в динамике при клинической необходимости (n = 82) и на заключительном этапе перед выпиской или смертью пациента (n = 134). При подозрении на тромбоэмболию ветвей легочной артерии КТ исследование проводилось с контрастным усилением при отсутствии противопоказаний.

В группе пациентов в постковидном периоде мы использовали анамнестические данные КТ на момент острого заболевания при наличии медицинской документации (n = 88).

КТ выполнялось на рентгеновском компьютерном томографе Philips Ingenuity Core (2019 г.).

Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру

Исследование проводилось только пациентам в постковидном периоде (n = 99; 99%). С помощью данной методики оценивались средняя, максимальная,

минимальная ЧСС за сутки, в том числе при физической нагрузке (ходьба по стационару с выполнением максимально переносимой пациентом физической нагрузки), выявление желудочковой и наджелудочковой эктопической активности, ишемические эпизоды в виде диспозиции сегмента ST на 0,1мВ и более суммарной продолжительностью более 1 минуты при физической или психоэмоциональной нагрузке пациента, преходящие нарушения проведения в системе Гиса, наличие значимых пауз (более 3 секунд). При проведении исследования все пациенты заполняли дневник самочувствия.

Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру проводилось на аппаратах SCHILLER Medilog FD5 plus, SCHILLER Medilog AR12 plus, SCHILLER Medilog AR4 plus, SCHILLER SP-260.

Суточное мониторирование АД

Исследование проводилось только пациентам с перенесенным COVID-19 (n=93; 93%). Оценивались следующие параметры – максимальные, минимальные, средние цифры систолического и диастолического АД в ночные и дневные часы, суточные и гипертонические индексы для систолического и диастолического АД.

Суточное мониторирование АД проводилось на аппаратах БиПиЛАБ АК, Россия, SCHILLER MT-101, SCHILLER CARDIOVIT AT-101.

Спирография

Оценка функции внешнего дыхания была возможна только у пациентов в постковидном периоде (n = 91; 91%), определялись основные параметры вентиляционных нарушений – жизненной емкости легких (ЖЕЛ), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1 секунду маневра ФЖЕЛ, индекса Тиффно, максимальных объемных скоростей после выдоха 25%, 50%, 75% ФЖЕЛ (соответственно, МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅), средней объемной скорости в интервале между 25% и 75% ФЖЕЛ (СОС), пиковой объемной скорости выдоха (ПОС).

Исследование ФВД проводилась на аппарате GE Medical Systems Israel Ltd VIVID S6.

2.7 Данные аутопсийного материала умерших пациентов COVID-19

Данные, взятые из протоколов патологоанатомического вскрытия, включали наличие жидкости в сердечной сорочке, массу и размеры сердца, состояние эпикарда и миокарда, периметры митрального, аортального, трикуспидального клапанов сердца и клапана легочной артерии, толщины стенок желудочков, дилатацию полостей сердца, наличие бляшек в коронарных артериях и степень сужения просветов сосудов, состояние аорты, нижней полой вены, наличие тромбов в системе легочной артерии, гистологическую оценку состояния миокарда. В дальнейшем полученные данные мы ранжировали по наличию следующих критериев: отсутствие изменений в миокарде, ОИМ, ПИКС, диффузный кардиосклероз/дряблый миокард, гипертрофия миокарда ЛЖ. При наличии нескольких патологических состояний мы выделяли один приоритетный в клинической картине пациента. Так, при сочетании гипертрофии миокарда ЛЖ и ПИКС, последний оценивался нами как более значимый. Дилатацию ЛЖ мы определяли, как произведение длины, высоты и ширины органа. Из внесердечных состояний в анализ включались тромбоэмболические осложнения, онкологический процесс, хронические заболевания легких, заболевания почек с развитием ХБП.

2.8 Статистическая обработка данных

В статистическом анализе использовались непараметрические методы статистического анализа. Для определения различий двух независимых величин применяли критерий Манна-Уитни, при сравнении трех или нескольких

независимых величин – критерий Краскела-Уоллиса с поправкой Бонферрони. Для сравнения долей использовался критерий хи-квадрат Пирсона, при малых величинах применяли точный критерий Фишера. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха или абсолютных и относительных частот. Статистические выбросы были определены, как значения более $Q3 + ((Q1 - Q3) \times 1,5)$ и менее $((Q1 - Q3) \times 1,5) - Q1$, где $Q1$ и $Q3$ нижний и 3-й квартиль соответственно, из расчетов были исключены. Для изучения выживаемости использовали метод Каплана-Мейера с построением кривых выживаемости, статистическую значимость выживаемости 2-х групп определяли с помощью логрангового критерия, 3-х групп и более определяли с помощью критерия хи-квадрат. При определении влияния каждого показателя на кумулятивную выживаемость больных его величину разделяли на децили, после чего определяли отрезные точки. Для выявления референтной границы между величинами исследуемых показателей в независимых выборках неоднократно использовался ROC-анализ с определением площади под ROC-кривой. Отрезной точкой считали величину, при которой количество ложноотрицательных и ложноположительных результатов оказывалось минимальным. Сравнительный анализ динамических показателей ЭхоКГ во время острого инфекционного процесса мы проводили путем сопоставления разницы между зависимыми величинами в двух группах с разным прогнозом и сравнением величин показателя при первом и втором измерении в группах (где p_1 – статистическая значимость по критерию Уилкоксона для связанных выборок между показателями при динамическом исследовании, p_2 – статистическая значимость по методу Манна-Уитни для показателей независимых выборок выписанных и умерших пациентов, полученных при 1-м и 2-м исследовании (Таблицы 15 и 22). Для определения основной переменной, влияющей на прогноз пациентов, проводился метод множественной регрессии с расчетом относительного риска (ОР).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ (СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ)

Материалы данной главы отражены в следующих работах [9],[10],[11],[12].

3.1 Клиническая характеристика пациентов COVID-19

Возраст больных (96 мужчин и 78 женщин) колебался от 30 до 97 лет. Медиана возраста составила 73,0 (51,0 - 82,0) лет. Возраст умерших составил 79,0 (72,0 - 83,0) лет ($n = 64$), от 49 до 92; возраст выписанных пациентов – 65,0 (55,0 - 80,0) лет ($n=110$), от 30 до 97 лет ($p = 0,0001$). Женщины были значимо старше мужчин как в группе целом, так в группе выживших ($p = 0,0001$). В группе с неблагоприятным прогнозом разницы в возрасте между мужчинами и женщинами выявлено не было ($p = 0,27$). Умершие пациенты мужского пола были значимо старше в сравнении с выписанными, среди женщин с различным прогнозом разница в возрасте выражена в меньшей степени ($p < 0,0001$ и $p = 0,048$ соответственно). В группе умерших преобладали мужчины – 59,4% (Таблица 4).

Таблица 4 – Возрастная характеристика пациентов COVID-19 с различным прогнозом

Группы пациентов	Мужчины ($n = 96$)	Женщины ($n = 78$)	p
Группа в целом ($n = 174$)	67,0 (54,0 - 80,0)	76,5 (67,25 - 83,25)	0,0001
Умершие пациенты ($n = 64$)	79,0 (69,0 - 83,0) ($n = 38$)	81,0 (73,0 - 84,0) ($n = 26$)	0,27
Выписанные пациенты ($n = 110$)	61,0 (51,0 - 71,0) ($n = 58$)	75,0 (59,5 - 82,0) ($n = 52$)	0,0001
p	< 0,0001	0,048	

Средняя продолжительность пребывания в стационаре составила 14,8 дней, в группе умерших и выживших 10,6 и 17,3 дней соответственно. За время

наблюдения в стационаре умерло 64 пациента. В группе преобладали пациенты пожилого, старческого возраста и возраста долгожителей (Рисунок 2).

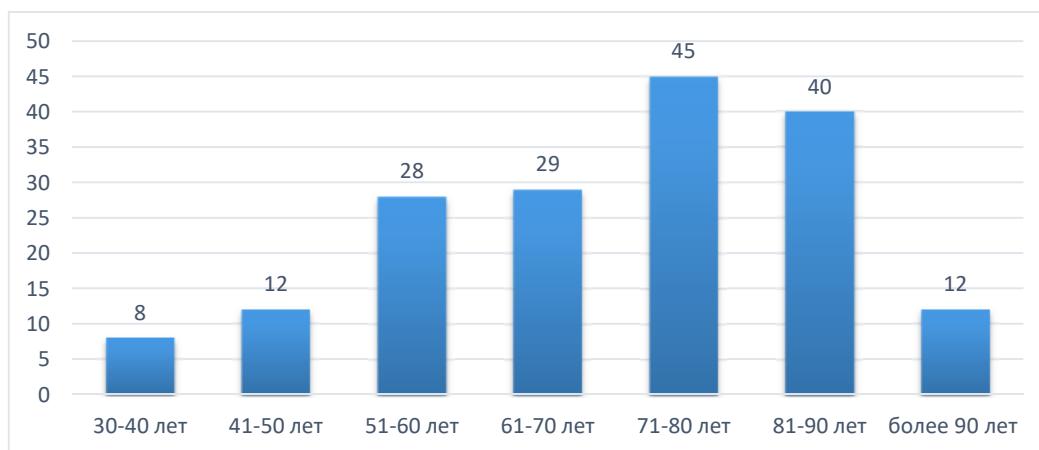


Рисунок 2 – Распределение пациентов COVID-19 по возрасту

Распределение пациентов по температурной реакции на этапе поступления в стационар было следующим: субфебрильный диапазон $37,2 - 37,9^{\circ}\text{C}$ – 14,4% ($n = 25$), умеренно фебрильный $38,0 - 38,9^{\circ}\text{C}$ – 37,9 % ($n = 66$), высоко фебрильный $39,0 - 40,9^{\circ}\text{C}$ – 36,8% ($n = 64$), гиперпиретическая реакция более $41,0^{\circ}\text{C}$ – 0,6% ($n = 1$), нормотермия – 10,3% ($n = 18$).

Подавляющее большинство отмечало наличие одышки/затрудненного дыхания ($n = 162$; 93,1%). Распределение по степени одышки было следующим: легкая степень с ЧДД до 25 в минуту – 58,0% ($n = 101$), средней степени тяжести с ЧДД до 35 в минуту – 34,5% ($n = 60$), тяжелая степень с ЧДД более 35 в минуту – 0,6% ($n = 1$). У 12 (6,9%) пациентов отмечался физиологический уровень ЧДД.

Наибольшее число пациентов при поступлении имели различный уровень снижения SpO_2 на атмосферном воздухе по пульсоксиметру: легкая степень с SpO_2 90 - 94 мм рт ст – 50,0% ($n = 87$), средняя степень с SpO_2 75 - 89 мм рт ст – 20,1% ($n = 35$), тяжелая степень с SpO_2 менее 75 мм рт ст – 1,2 % ($n = 2$). У 50 (28,7%) пациентов уровень SpO_2 был более 94%.

В большинстве случаев при поступлении имела место тахикардия различной степени выраженности: умеренное увеличение ЧСС от 90 до 100 ударов в минуту

– 45,4% (n = 79), значительное увеличение показателя более 100 ударов в минуту – 17,8% (n = 31), у 64 (36,8%) пациентов ЧСС не превышала 89 ударов в минуту.

Самым частым проявлением заболевания было наличие выраженной слабости (n = 160; 92,0%). Значительное число пациентов отмечало наличие кашля (n = 147; 84,5%). Указания на такой симптом как аносмия в нашей группе встречался нечасто (n = 37; 21,3%). Другие катаральные проявления встречались редко. Диспептические расстройства имели место в 8,6% случаев (n = 15). Различного вида боли в грудной клетке, как правило, не носили ангинозного характера и присутствовали в 27,6% случаев (n = 48). В некоторых случаях наблюдался сочетанный характер вышеперечисленных симптомов.

Таким образом, обследованная нами группа пациентов была неоднородной по возрасту и степени тяжести инфекционного процесса (Рисунок 3).

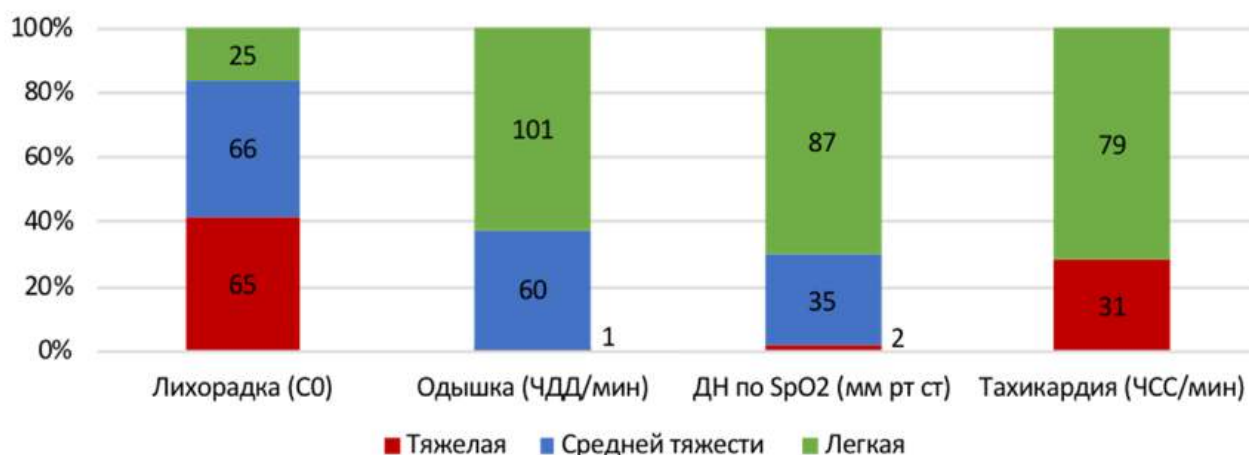


Рисунок 3 – Основные симптомы в момент госпитализации в связи с COVID-19

3.1.1 Осложнения на этапе госпитализации в стационаре

За время пребывания в стационаре наблюдались следующие виды осложнений: антибиотикоассоциированный колит – у 14 (8,0%) пациентов; синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) – у 7

(4,0%); ТЭЛА – у 7 (4%); гидроторакс – у 29 (16,7%); ОИМ – у 19 (10,9%); синдром полиорганной недостаточности – у 36 (20,7%); ОРДС – у 21 (12,1%); вероятный миокардит, выставленный только на основании клинической картины, повышения лабораторных маркеров некроза миокарда и динамики ЭхоКГ картины – у 5 (2,9%); геморрагические осложнения – у 4 (2,3%) пациентов COVID-19 (Рисунок 4). В некоторых случаях осложнения носили сочетанный характер.

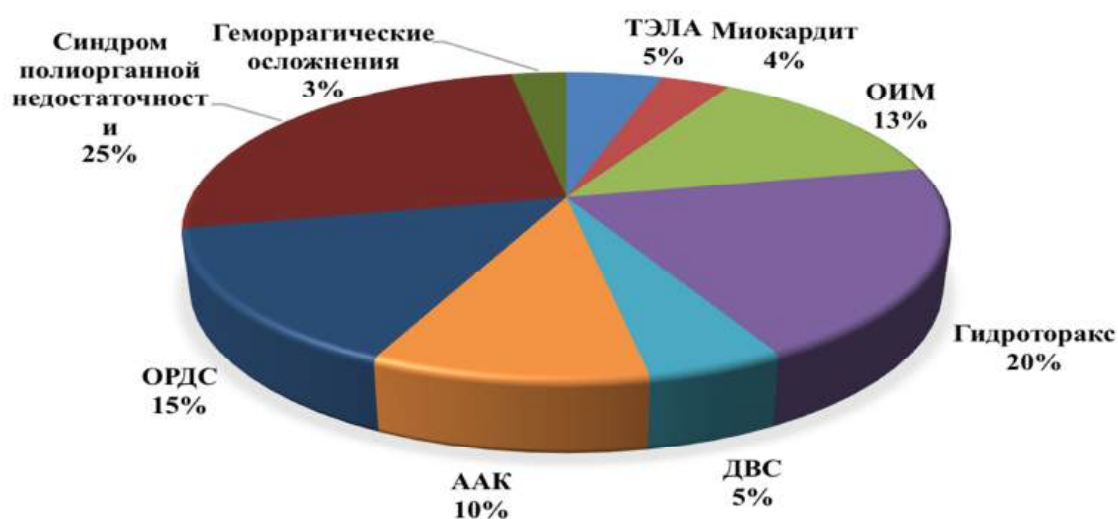


Рисунок 4 – Осложнения COVID-19 на госпитальном этапе (в % от числа всех осложнений, n = 142)

В ряде случаев патологи диагностировали представленные выше осложнения, как непосредственную причину летального исхода: псевдомембранный колит (n = 3), ТЭЛА (n = 2), ОИМ (n = 10), синдром полиорганной недостаточности (n = 7), ОРДС (n = 11), геморрагические осложнения (n = 4).

3.1.2 Сопутствующая патология по данным анамнеза

Наиболее часто пациенты указывали на наличие следующих сердечно-сосудистых заболеваний: АГ (n = 117; 67,2%), нарушения ритма сердца в виде

различных форм ФП ($n = 43$; 24,7%), имплантированный ИВР ($n = 5$; 2,9%), ПИКС ($n = 30$ пациентов; 17,2%). Типичная клиническая картина стенокардии различных функциональных классов в доинфекционном периоде описывалась 9 пациентами (5,2%) (Рисунок 5). В большинстве случаев имело место сочетание вышеперечисленных нозологий.

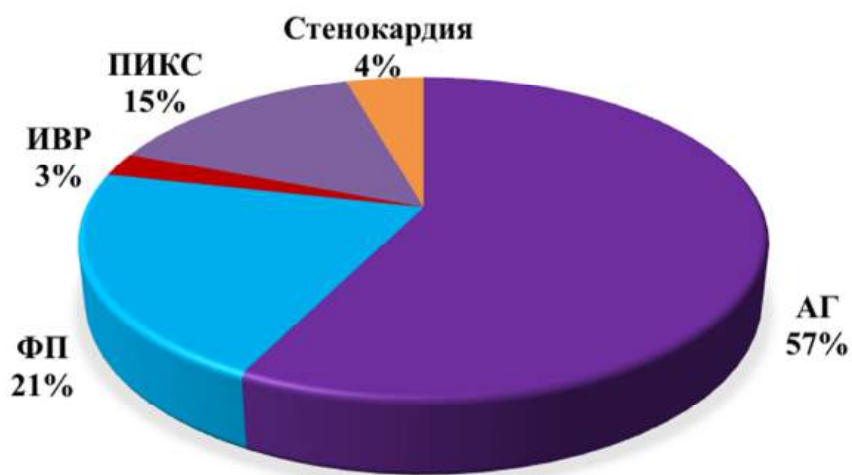


Рисунок 5 – Структура кардиальной патологии у пациентов COVID-19 (в % от числа всех сердечно-сосудистых заболеваний, $n = 204$)

Из групп препаратов, включенных в базовую терапию пациентов с кардиальной патологией, наиболее часто встречался прием бета-адреноблокаторов ($n = 64$; 36,8%), антагонистов кальция нифедипинового ряда ($n = 28$; 16,1%), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента ($n = 24$; 13,8%), блокаторов рецепторов ангиотензина II ($n = 31$; 17,8%), петлевых диуретиков ($n = 27$; 15,5%), антагонистов минералокортикоидных рецепторов ($n = 11$; 6,3%), анти тромботических препаратов ($n = 49$; 28,2%), преимущественно в комбинации.

Из некардиальной патологии нами отмечены наиболее значимые: перенесенное онкологическое заболевание различных локализаций ($n = 20$; 11,5%), хронические

болезни легких ($n = 19$; 10,9%), ХБП ($n = 103$; 59,2%), СД 1 и 2 типов ($n = 43$; 24,7%) (Рисунок 6).



Рисунок 6 – Структура некардиальной патологии у пациентов COVID-19 (в % от числа всех заболеваний, $n = 185$)

Как видно из представленных данных, наиболее частой сопутствующей патологией были различные сердечно-сосудистые заболевания, из них превалировала АГ; из некардиальной патологии в большем количестве случаев имели место ХБП и СД.

3.2 Влияние возраста на госпитальный прогноз у пациентов COVID-19

Как уже было сказано выше, возраст пациентов колебался от 30 до 97 лет. Для оценки влияния возраста на госпитальный прогноз у пациентов с COVID-19 мы разделили весь ряд значений показателя на децили. Возраст пациентов статистически значимо оказывал влияние на госпитальную выживаемость ($p = 0,005$), при этом, кривые Каплана-Мейера у пациентов старших возрастных групп – от 70 до 79 лет, от 80 до 89 лет и в группе старше 90 лет практически не расходились (Рисунок 7А). Проведенный анализ на двух группах – старше и

младше 70 лет отражает лучший прогноз в возрастной категории менее 70 лет ($p < 0,0001$) (Рисунок 7Б).

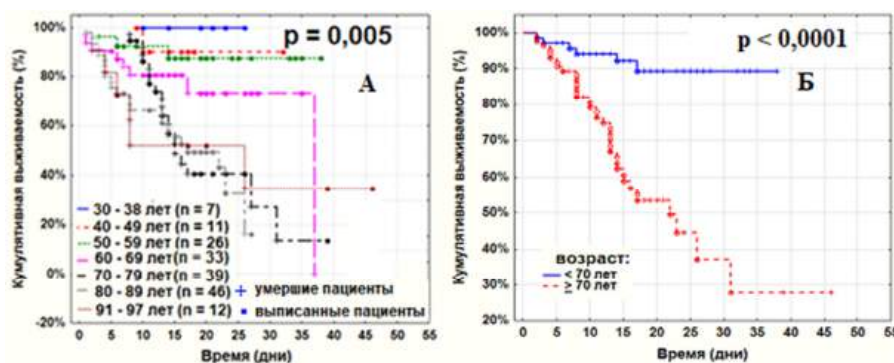


Рисунок 7А – Госпитальная выживаемость пациентов COVID-19 в зависимости от возраста, разбитого по децилям

Рисунок 7Б – Госпитальная выживаемость больных COVID-19 в зависимости от возраста: группы старше и младше 70 лет

В дальнейшем мы провели анализ различий в выживаемости в группах пациентов старше 70 лет. Кривые выживаемости в этой группе (70 лет и старше) уже не зависели от возраста ($p = 0,38$) (Рисунок 8).

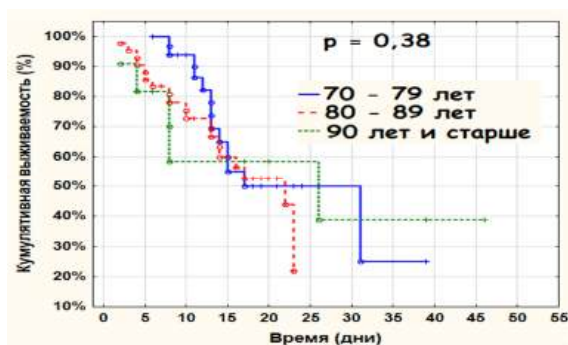


Рисунок 8 – Госпитальная выживаемость пациентов COVID-19 в группах пациентов от 70 до 79 лет, от 80 до 89 лет и старше 90 лет

Анализ показал связь госпитальной смертности пациентов COVID-19 с возрастом, наиболее плохой прогноз наблюдался у пациентов старше 70 лет ($p =$

0,0002) (Рисунок 9). При этом госпитальная смертность в группах старше 70, 80 и 90 лет также не различалась (Приложение, таблица 1).

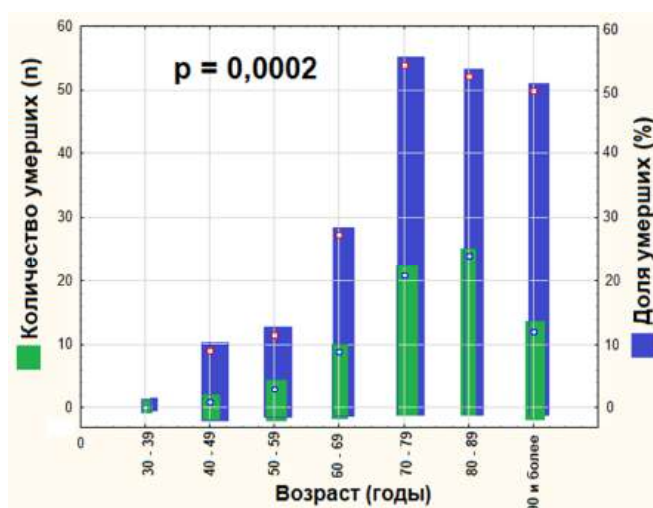


Рисунок 9 – Госпитальная смертность больных COVID-19 в разных возрастных группах

Таким образом, в результате нашего исследования показано, что наиболее неблагоприятный прогноз был у пациентов старше 70 лет.

3.3 Влияние показателей ЭХОКГ на госпитальный прогноз пациентов COVID-19

3.3.1 Влияние ФВлж на прогноз пациентов COVID-19 на госпитальном этапе

Для оценки влияния систолической функции ЛЖ на госпитальный прогноз мы разделили весь ряд значений по децилям, наихудшая выживаемость оказалась у пациентов с ФВлж менее 40% ($p < 0,0001$). В дальнейшем пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от величины ФВлж: пациенты с сохраненной ФВлж $\geq 50\%$, умеренно сниженной ФВлж 40 - 49% и низкой ФВлж $< 40\%$. Медиана показателя у пациента с ФВлж $\geq 50\%$ составила 56,0 (53,0 -

58,0)% (n = 112), с ФВлж 40 - 49% – 45,0 (43,0 - 48,0)% (n = 29), с ФВлж < 40% – 33,0 (28,0 - 37,0)% (n=16). Статистическая значимость различий в выживаемости между группами с ФВлж $\geq 50\%$ и ФВлж 40 - 49% оказалась равной 0,003, между группами с ФВлж 40-49% и группой с ФВлж менее 40% - 0,008. Результаты анализа общей выживаемости отражают наиболее благоприятный прогноз в группе пациентов с сохраненной ФВлж (более 50%), а наихудшая выживаемость имела место в группе пациентов с низкой ФВлж (менее 40%) с высокой степенью статистической значимости ($p = 0,0002$) (Рисунок 10).

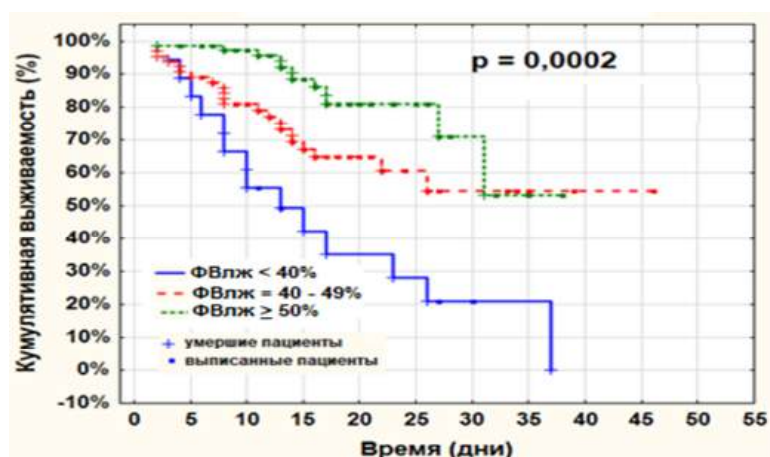


Рисунок 10 – Госпитальная выживаемость пациентов COVID-19 в зависимости от систолической функции ЛЖ

Госпитальная летальность в группе пациентов с низкой и умеренно сниженной систолической функцией ЛЖ также оказалась статистически значимо выше в сравнении с пациентами с сохраненной ФВлж ($p < 0,0001$) (Таблица 5).

Таблица 5 – Госпитальная летальность пациентов COVID-19 в зависимости от систолической функции ЛЖ

Показатель	Всего больных (n)	Количество умерших (n)	Доля умерших (%)
ФВлж < 40%	18	14	77,8

Продолжение Таблицы 5

ФВлж 40 - 49%	65	22	33,9
ФВлж $\geq 50\%$	75	12	16,0
p	0,0001		

Как уже было сказано, в старшей возрастной группе пациентов возраст мало влиял на госпитальную выживаемость и смертность, в связи с чем мы провели анализ прогностической роли ФВлж у больных старше 70 лет, исключив пациентов более молодого возраста. В группе пациентов 70 лет и старше с низкой ФВлж госпитальная выживаемость была значимо ниже ($p = 0,018$) (Рисунок 11).

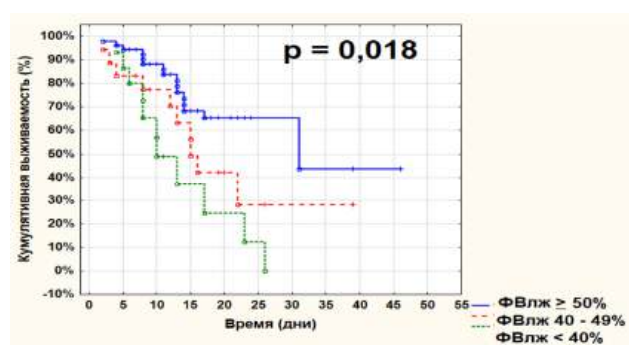


Рисунок 11 – Госпитальная выживаемость больных COVID-19 в группе 70 лет и старше в зависимости от величины ФВлж

Таким образом, показана высокая статистическая значимость выживаемости всех групп в зависимости от ФВлж как общем, так и в поперечном сравнении.

Анализ госпитальной летальности, также как и выживаемости, отражал значимо худшие показатели в группе пациентов старше 70 лет с умеренно сниженной и низкой систолической функцией ЛЖ ($p = 0,008$) (Таблица 6).

Таблица 6 – Госпитальная летальность пациентов COVID-19 старше 70 лет в

зависимости от систолической функции ЛЖ

Показатель	Всего больных (n)	Количество умерших (n)	Доля умерших (%)
ФВЛЖ < 40%	17	13	81,25
ФВЛЖ 40 - 49%	37	18	48,65
ФВЛЖ $\geq$ 50%	33	10	31,25
p	0,008		

С учетом значимого влияния на госпитальный прогноз такого показателя как ФВЛЖ у пациентов COVID-19, для подтверждения его самостоятельного характера, нами проведен корреляционный анализ данного параметра с рядом других показателей, характеризующих респираторный статус. Так, взаимосвязи ФВЛЖ и тяжести поражения легочной ткани по КТ легких, оцениваемой как по степени тяжести вирусной пневмонии, так и в процентах поражения легочной паренхимы на различных госпитальных этапах, выявлено не было, связь носила слабый характер (Таблица 7).

Таблица 7 – Коэффициенты корреляции ФВЛЖ и выраженности поражений легких на КТ

	n	r	p
ФВЛЖ и КТ при поступлении	158	-0,049	0,54
ФВЛЖ и КТ в середине госпитализации	81	0,090	0,42
ФВЛЖ и последнее КТ	128	-0,100	0,23

Распределение пациентов с различной степенью тяжестью вирусной пневмонии по данным КТ при поступлении оказалось одинаковым в выделенных нами группах в соответствии с ФВЛЖ без статистически значимой разницы ($p = 0,096$) (Рисунок 12). Так, в группе больных с ФВЛЖ $\geq 50\%$ без поражения легких по данным КТ (КТ-0) оказался 1 пациент; с 1-ой степенью тяжести – 17; со 2-ой

степенью тяжести – 23; с 3-ей степенью тяжести – 30 и с 4-ой степенью тяжести – 4 пациента. Аналогичным образом по выраженности поражения легких распределились пациенты и в остальных группах. В группе пациентов с ФВлж 40 - 49%: без поражения легких – 2 пациента; 1-ая степень тяжести – 13; 2-ая степень тяжести – 19; 3-я степень тяжести – 27; 4-ая степень тяжести – 4 пациента. В группе пациентов с ФВлж < 40% распределение оказалось следующим: без поражения легких – 1 пациент; 1-ая степень тяжести – 17; 2-ая степень тяжести – 23; 3-я степень тяжести – 30; 4-ая степень тяжести – 4 пациента (Приложение, таблица 2).

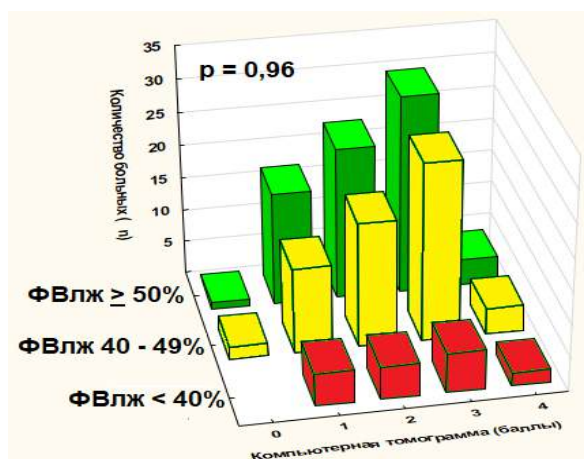


Рисунок 12 – Распределение тяжести поражения легких по данным КТ в группах пациентов с различной ФВлж

Выраженность ДН, оцениваемая по ЧДД, со слабой статистической значимостью ассоциировалась с ФВлж. В группе со сниженной ФВлж было большее количество пациентов со степенью ДН II и ДНIII/ОРДС (44,4% и 55,6% соответственно), в группе с промежуточной ФВлж 40 - 49% – 52,3% и 32,3%, а в группе с сохраненной ФВлж – 60 и 20% ($p = 0,024$). С учетом поправки Бонферрони взаимосвязь ФВлж и степени ДН не расценивается нами как статистически значимая (Таблица 8).

Таблица 8 – Количество пациентов с ДН в группах с различной ФВлж

Показатель	ФВлж < 40%	ФВлж 40 - 49%	ФВлж $\geq$ 50%
ДН I степени (n)	0	10	15
ДН II степени(n)	8	34	45
ДН III степени / ОРДС (n)	10	21	15
p	0,024		

Корреляция показателя насыщения крови SpO_2 кислородом по пульсоксиметру с ФВлж оказалась статистически значимой, но слабой ($r = 0,26$; $p = 0,0009$).

Количество пациентов с различной ФВлж в группах пациентов, которым потребовалась вспомогательная вентиляция статистически значимо различалось: находящихся на ИВЛ со сниженной ФВлж было 12 из 18 (66,7%), с промежуточной ФВлж – 20 из 64 (31,3%), с сохраненной ФВлж – 12 из 75 (16%) пациентов ($p = 0,0006$) (Таблица 9).

Таблица 9 – Виды вспомогательной вентиляции при различной ФВлж

Вид вспомогательной вентиляции	ФВлж < 40%	ФВлж 40 - 49%	ФВлж $\geq$ 50%	Всего пациентов
Без вспомогательной вентиляции (n)	5 (27,8%)	39 (60,0%)	58 (77,3%)	102
НИВЛ (n)	1 (5,6%)	5 (7,7%)	5 (6,7%)	11
ИВЛ (n)	12 (66,7%)	21 (32,3%)	12 (16,0%)	45
	18	65	75	158
p	0,0006			

Слабая, но достоверная ассоциация величины ФВлж со степенью ДН и потребности во вспомогательной вентиляции, по всей видимости, объясняется тяжестью состояния и смешанным характером одышки, генез которой определялся не только вирусной пневмонией, но и ХСН.

Площадь под ROC - кривой, отражающая взаимосвязь прогноза летального исхода и величины ФВлж, составила $0,753 \pm 0,045$ с 95% ДИ 0,664 - 0,842.

Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). При этом отрезная точка пороговых значением ФВлж была несколько выше в сравнении с вышеприведенными результатами – 52,5%. При данном или меньшем уровне показателя риск летального исхода оценивался как высокий. Чувствительность и специфичность показателя составили 70,5% и 70,2% соответственно (Рисунок 13).

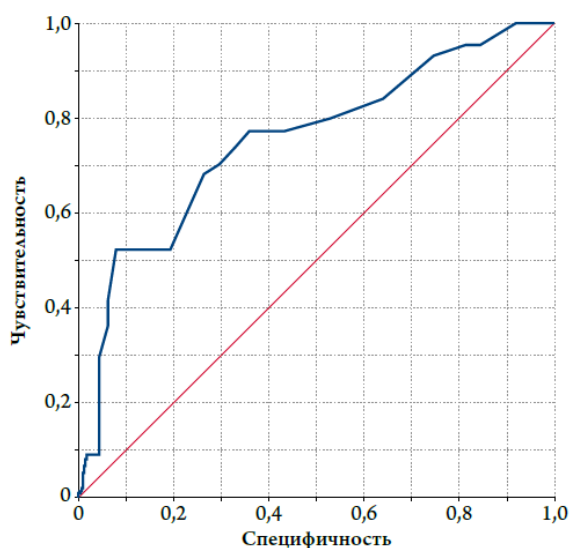


Рисунок 13 – ROC-кривые взаимосвязи прогноза летального исхода и значения ФВлж

При разделении пациентов с ФВлж выше и ниже отрезного уровня, полученного при ROC - анализе – 52,5%, кривые выживаемости расходятся с высокой статистической значимостью (Рисунок 14).

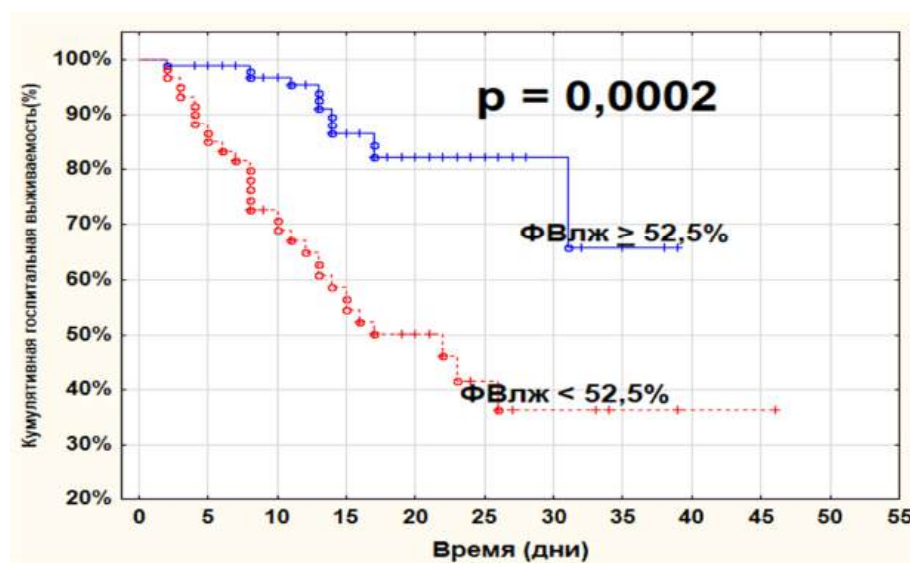


Рисунок 14 – Госпитальная выживаемость пациентов COVID-19 с ФВЛж выше и ниже 52,5%

Таким образом, ФВЛж показала себя самостоятельным и независимым от выраженности поражения легочной ткани предиктором худшего госпитального прогноза. Для исключения острого повреждения миокарда, как причины снижения систолической функции ЛЖ, мы исследовали уровень Th-s у пациентов COVID-19.

3.3.2 Высокочувствительный тропонин - связь с госпитальным прогнозом пациентов COVID-19

Во время госпитализации в стационар исследование уровня T-hs было проведено у 85 пациентов, из них женщин 32 человек, мужчин 53 человек. Возраст пациентов составил 72,0 (33,0 - 92,0) года. Из обследованных умерло 49 человек, их возраст составил 78,0 (54,0 - 92,0) лет. Статистическая разница возраста женщин 77,0 (52,0 - 92,0) была выше возраста мужчин 68,0 (48,0 - 92,0) ($p = 0,025$).

При оценке влияния T-hs на госпитальный прогноз весь ряд значений показателя мы разделили на 4 группы по уровню концентрации: 1-ая группа

менее 100 мкг/л ($n = 38$), 2-ая группа от 100 до 999 мкг/л ($n = 28$), 3-я группа от 1000 до 9999 мкг/л ($n = 14$), 4-ая группа с уровнем показателя более 10000 мкг/л ($n = 5$). В связи с тем, что кривые выживаемости в 3-ей и 4-ой группе вели себя аналогично, мы объединили их в единую группу. Наилучшая госпитальная выживаемость оказалась в группе пациентов с уровнем Т-hs менее 100 мкг/л ($p < 0,0001$) (Рисунок 15).

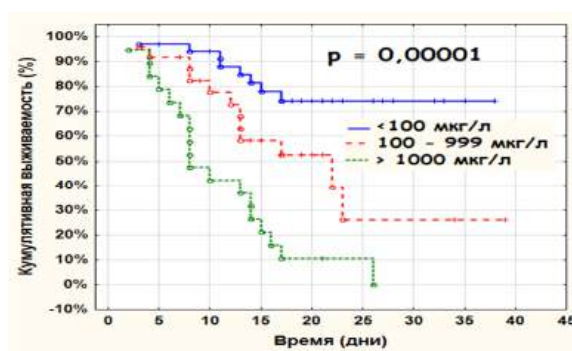


Рисунок 15 – Госпитальная выживаемость пациентов COVID-19 в зависимости от концентрации Т-hs

Исследование госпитальной смертности также показало наиболее высокий ее уровень в группе Т-hs более 1000 мкг/л (Таблица 10).

Таблица 10 – Госпитальная смертность в соответствии с уровнем Т-hs у больных COVID-19

Концентрация Т-hs, мкг/л	Выписанные пациенты (n)	Умершие пациенты (n)	Всего пациентов (n)
< 100	26 (68,42%)	12 (31,58%)	38
100 до 999	9 (32,14%)	19 (67,66%)	28
> 1000	1 (5,26%)	18 (94,74%)	19
	36	49	85
p	< 0,0001		

При проведении ROC - анализа продемонстрирована высокая прогностическая взаимосвязь между уровнем T-hs и госпитальной смертностью у пациентов с COVID-19 - площадь под ROC - кривой составила $0,849 \pm 0,042$ с 95% ДИ 0,766 - 0,993 с высокой степенью статистической значимости ($p < 0,001$). Пороговое значение T-hs оказалось равным 165,13 мкг/л при данном статистическом методе, чувствительность и специфичность метода составили 74,4% и 77,5% соответственно (Рисунок 16).

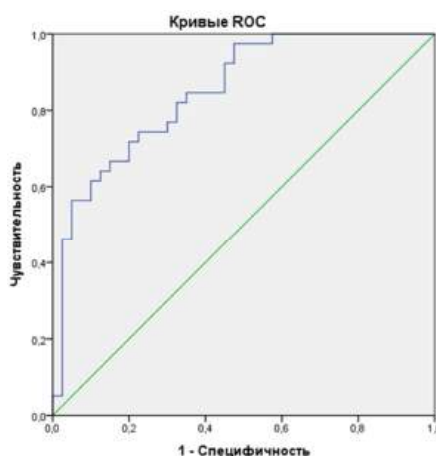


Рисунок 16 – ROC-кривые взаимосвязи прогноза летального исхода и уровня T-hs

Вне зависимости от госпитального прогноза наиболее высокий уровень T-hs определялся у пациентов с ОИМ. Медиана показателя у пациентов с ОИМ составила 15487,9 (3253,9 - 37694,4) мкг/л ($n = 14$), в то время как у пациентов без ОИМ – 93,9 (35,9 - 335,2) мкг/л, $p < 0,0001$ ($n = 71$). При повторном анализе госпитальной выживаемости, с исключением данных умерших и выживших пациентов с ОИМ, кривые выживаемости расходились аналогично группе в целом, но с меньшей статистической значимостью ($p = 0,008$).

Уровень T-hs ассоциировался с величиной ФВлж, выявлена средней силы корреляция показателей ($r = -0,51$, $p < 0,0001$) (Таблица 11).

Таблица 11 – Концентрация Т-hs в группах пациентов с различной ФВЛж

Концентрация Т-hs (мкг/л)	Группы в соответствии с ФВЛж (%)	n
2200 (613,9 - 11815,2)	1-я – 36,5 (28,0 - 38,0)	14
88,9 (58,0 - 827,4)	2-я – 50,0 (45,0 - 50,0)	38
48,9 (25,7 - 319,5)	3-я – 57,0 (56,0 - 59,0)	27
$p < 0,0001$		

Проведен корреляционный анализ уровня Т-hs со следующими показателями: возрастом; параметрами гемодинамики при поступлении в стационар (АДс, АДд, ЧСС); показателями, характеризующими респираторный статус - SpO₂, определяемой при дыхании атмосферным воздухом и при оксигенотерапии, ЧДД, степенью поражения легочной паренхимы по данным КТ, проведенной при поступлении, в динамике и на заключительном этапе пребывания в стационаре; степенью СДЛА при ЭхоКГ; лабораторными показателями. Выявлена слабая степень корреляции уровня Т-hs с возрастом ($n = 85$, $r = 0,38$, $p = 0,0003$), уровнем СДЛА ($n = 79$, $r = 0,48$, $p < 0,0001$), с ЧДД ($n = 85$, $r = 0,35$, $p = 0,001$). При оценке корреляции Т-hs с лабораторными показателями нами проведен анализ основных параметров при поступлении, в динамике на фоне проводимой терапии и при выписке пациента или в случае его летального исхода. Выявлена слабой или умеренной степени корреляция с такими показателями, как количество эритроцитов, лейкоцитов, сегментоядерных лейкоцитов, лимфоцитов, уровнем СОЭ, мочевины, СКФ, СРБ, глюкозы, АСТ, показателями коагулограммы (r от 0,26 до -0,63, p от 0,05 до $< 0,0001$) (Приложение, таблица 3). Корреляции с параметрами КЩС не выявлено.

По данным аутопсийного материала 49 умерших пациентов проведен анализ состояния сердца по следующим параметрам: масса сердца, толщина стенок ЛЖ и по расчетному показателю объема левого желудочка, который был вычислен как произведение длины и ширины органа. Взаимосвязи между исследуемыми

параметрами и уровнем Т-hs не выявлено (Таблица 12). Из 49 умерших пациентов в 8 случаев (16,3%) был подтвержден ОИМ. Данных за миокардит на аутопсии не получено ни у одного умершего пациента.

Таблица 12 – Коэффициенты корреляции Т-hs и данных аутопсийного материала

Показатель	n	r	p
Т-hs и масса сердца	49	-0,06	0,7
Т-hs и объем ЛЖ	49	0,22	0,15
Т-hs и толщина стенок ЛЖ	49	0,13	0,41

Также не выявлено ассоциации Т-hs с такими структурными изменениями, как дряблость миокарда ($p = 0,99$), наличием ХБП ($p = 0,37$), ТЭЛА ($p = 0,96$). При этом отмечается высокой степени статистической значимости ассоциация Т-hs с ПИКС ($p = 0,003$) и наличием онкологического заболевания в анамнезе ($p = 0,04$).

Таким образом, высокий уровень Т-hs определяет неблагоприятный госпитальный прогноз пациентов COVID-19, в том числе у пациентов без ОИМ.

3.3.3 Сравнительный анализ данных ЭхоКГ, полученных за 3 - 6 месяцев до COVID-19, с показателями во время госпитализации, а также динамика ЭхоКГ во время госпитализации с COVID-19

Таким образом, нами показана зависимость неблагоприятного госпитального прогноза пациентов COVID-19 от сниженных и низких значений ФВлж. Однако оставалось неясным, являлось ли снижение систолической функции ЛЖ исходным или было обусловлено инфекционным процессом. Данные вскрытия не показали наличия миокардита ни в одном случае, с другой стороны, зависимость прогноза от повышения уровня Т-hs не исключала воздействие вируса на миокард. Исходя из вышеизложенного, нами предпринято исследование

динамики ФВлж от прединфекционных параметров до значений этого показателя в разгар инфекционного процесса. Нам удалось получить и сравнить данные ЭхоКГ, которая проводилась пациентам до заболевания COVID-19 с данными в период вирусной инфекции ($n = 46$). Один пациент был исключен из анализа в связи с тем, что значение ФВлж было исходно низким до заболевания COVID-19 (38%). Из 45 пациентов у 4 развился ОИМ во время госпитализации, в 8 случаях имел место перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе, у 24 пациентов наблюдалась изолированная АГ 3-ей степени.

Практически у всех пациентов ФВлж до заболевания COVID-19 была в пределах сохраненных значений, у 2 пациентов отмечалось умеренное снижение до 44%. Исследование показало, что у 4 из 45 пациентов за время госпитализации произошло выраженное снижение ФВлж ниже 30%, у 3 из этих пациентов регистрировались нормальные значения систолической функции в доковидном периоде, у 1 ФВлж составляла 44%. Кроме того, у 10 больных отмечено снижение ФВлж ниже 50%, хотя ранее этот показатель был в пределах нормальных значений. У остальных пациентов также отмечалось снижение систолической функции ЛЖ, но в пределах сохраненного уровня. Корреляционный анализ не показал взаимосвязи ФВлж предковидного и инфекционного периодов ($r = 0,14$, $p = 0,33$).

Медиана показателя ФВлж задолго до госпитализации по поводу COVID-19 в группе составила 58,8 (55,0 - 62,0), от 44,0 до 70,0%; во время заболевания – 56,2 (46,0 - 60,0), от 42,0 до 64,0%. Различия между величинами систолической функции ЛЖ до инфицирования и во время госпитализации COVID-19 были статистически значимыми ($p < 0,0001$) (Рисунок 17).

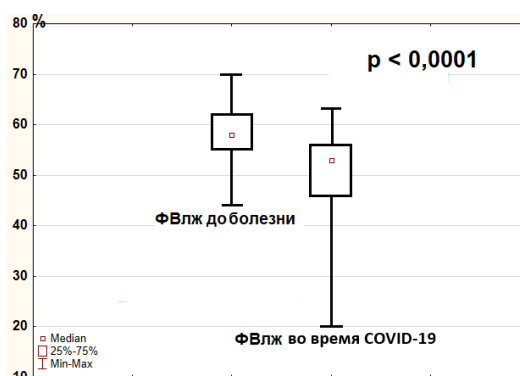


Рисунок 17 – Показатели ФВлж до заболевания COVID-19 и в период заболевания COVID-19

Значимой динамикой ФВлж мы считали снижение показателя на 10 и более % ($d\text{ФВлж} \geq 10\%$, $n = 13$), разница по $d\text{ФВлж}$ между группами с различным прогнозом была статистически значимой ($p = 0,047$). Все пациенты со снижением ФВлж более чем на 10% умерли, из них у 4-х имело место развитие ОИМ, у 9-ти человек острого повреждения миокарда по результатам аутопсийного материала выявлено не было – в 3-ех случаях на аутопсии был выявлен ПИКС, у 6-ти с АГ 3 ст – дилатация полостей ЛЖ и гипертрофия миокарда ЛЖ.

В дальнейшем мы исключили из анализа пациентов с ОИМ, который развився в стационаре, ввиду самостоятельности показателя на неблагоприятный госпитальный прогноз.

В группе, в которой произошло снижение ФВлж на 10 и более % (исключая ОИМ), показатели ЭхоКГ значимо отличались в сравнении с группой, где динамика показателя составила менее 10%. Так, у пациентов с $d\text{ФВлж} \geq 10\%$ выявлялись большие размеры полости ЛЖ и меньшие показатели систолической функции ЛЖ. Размеры легочной артерии, нижней полой вены, правых отделов сердца, а также значения СДЛА в двух группах не отличались. Из лабораторных показателей отмечены более высокие значения уровня ферритина при поступлении и лейкоцитов на этапе проводимого лечения (7-ой день терапии), что говорит о более тяжелом течении инфекционного процесса в группе пациентов COVID-19 с $d\text{ФВлж} \geq 10\%$ (Таблица 13).

Таблица 13 – Показатели ЭхоКГ и маркеров воспаления в группе с различной динамикой ФВлж у пациентов COVID-19

Показатель	d ФВлж $\geq 10\%$ (n = 11)	d ФВлж $< 10\%$ (n = 30)	p
КДРлж (см)	5,3 (4,9 - 5,8)	4,9 (4,6 - 5,2)	0,03
КСРлж (см)	4,2 (3,4 - 4,8)	3,55 (3,2 - 3,8)	0,01
КДОлж (мл)	141,0 (114,0 - 174,0)	116 (94,0 - 132,0)	0,05
КСОлж (мл)	72,0 (50,0 - 108,0)	49,0 (40,0 - 58,0)	0,006
ФВлж (%)	46,0 (42,0 - 52,0)	56,0 (52,0 - 57,0)	0,0003
Ферритин при поступлении (мкг/л)	551,9 (410,4 - 707,8)	340,5 (222,4 - 572,9)	0,03
Лейкоциты $\times 10^9$, 7-й день лечения	11,6 (8,0 - 13,1)	5,45 (4,2 - 7,3)	0,003

В дальнейшем мы провели анализ сердечно-сосудистых заболеваний в группе пациентов с отрицательной динамикой ФВлж (исключив ОИМ). У 9-ти пациентов сопутствующих заболеваний выявлено не было. В 24-ех случаях имела место изолированная АГЗ ст, из которых у 6-ти человек ФВлж снизилась на 10 и более %. У 8-и пациентов имело место сочетание ПИКС и АГ 3 ст., dФВлж $\geq 10\%$ отмечено у 5-ти больных COVID-19. Наиболее неблагоприятным заболеванием по динамике систолической функции ЛЖ является АГ 3 ст, особенно в сочетании с ПИКС (p = 0,014) (Таблица 14).

Таблица 14 – Частота встречаемости заболеваний в группах пациентов COVID-19 с различной динамикой ФВлж (n = 41)

Группы с различной динамикой ФВлж	Без заболевания (n = 9)	АГ 3 ст. (n = 24)	АГ 3 ст. + ПИКС (n = 8)
d ФВлж $\geq 10\%$ (n = 11)	0 (0%)	6 (54,55%)	5 (45,45%)
d ФВлж $< 10\%$ (n = 30)	9 (30,00%)	18 (60,00%)	3 (10,00%)
p = 0,014			

Таким образом, нами показана отрицательная динамика систолической функции ЛЖ у пациентов COVID-19 в сравнении с предковидным периодом: у 4-ых больных с исходно нормальными значениями ФВлж – до значений менее 30%, у 10-ти – менее 50 %.

ЭхоКГ в динамике за время нахождения в стационаре проведено у 40 человек. Показаниями для проведения динамического исследования являлись, как правило, изменение состояние пациента в виде появления симптомов, свидетельствующих о развитии острой сердечно-сосудистой недостаточности или декомпенсации ХСН, а также тяжелое течение основного заболевания.

Из этой группы умерло 20 пациентов и выписано 20. Возраст умерших составил 80,5 года (75,0 - 86,0) и статистически значимо отличался от возраста выписанных пациентов - 66,5 года (57,5 - 78,0) лет ($p = 0,002$). В то же время, радикально отличались и показатели ЭхоКГ (Таблица 15).

Таблица 15 – Динамика показателей эхокардиографии и их сравнительный анализ в группах больных с COVID-19

Показатели	Группа		p_2
	Живые (n = 20)	Умершие (n = 20)	
ФВлж 1-е исследование, %	49,5 (47,5 - 56,0)	47,0 (40,0 - 56,0)	0,51
ФВлж 2-е исследование, %	51,0 (44,0 - 55,0)	43,5 (37,0 - 49,0)	0,049
p_1	0,156	0,002	
КДРпр 1-е исследование, см	4,0 (3,9 - 4,2)	4,0 (3,95 - 4,2)	0,58
КДРпр 2-е исследование, см	4,0 (3,9 - 4,4)	4,3 (3,95 - 4,65)	0,071
p_1	0,086	0,062	
СДЛА 1-е исследование, мм рт ст	54,0 (50,0 - 59,0)	60,0 (55,5 - 70,0)	0,02
СДЛА 2-е исследование, мм рт ст	50,0 (46,0 - 57,0)	65,0 (60,0 - 70,0)	< 0,0001
p_1	0,126	0,073	
УО 1-е исследование, мл	60,0 (58,0 - 71,0)	57,5 (51,0 - 65,0)	0,17

Продолжение Таблицы 15

УО 2-е исследование, мл	66,0 (55,0 - 80,0)	54,0 (48,5 - 62,5)	0,013
p ₁	0,49	0,025	
МО 1-е исследование, л/мин	5,05 (4,34 - 6,16)	5,46 (4,55 - 6,48)	0,41
МО 2-е исследование, л/мин	6,24 (4,61 - 6,89)	4,57 (3,83 - 6,13)	0,16
p ₁	0,11	0,60	
ЧСС 1-е исследование, 1/мин	80,0 (73,5 - 89,5)	86,0 (77,0 - 113,0)	0,13
ЧСС 2-е исследование, 1/мин	85,0 (76,0 - 99,0)	88,0 (77,5 - 104,0)	0,73
p ₁	0,30	0,91	
Пояснение: • p₁ - статистическая значимость по критерию Уилкоксона для связанных выборок между показателями при динамическом исследовании, • p₂ статистическая значимость по методу Манна–Уитни для показателей независимых выборок выписанных и умерших пациентов, полученных при 1-м и 2-м исследовании			

При 1-м исследовании различий в величине ФВлж в группе умерших и выписанных пациентов не выявлено ($p = 0,51$), сопоставление показателя при динамическом контроле показало значимое снижение показателя в группе с плохим прогнозом ($p = 0,049$). В группе пациентов с летальным исходом за время госпитализации отмечалось значимое снижение систолической функции ЛЖ ($p = 0,002$) (Приложение, рисунок 1А). Динамики в величине ФВлж в группе благоприятного прогноза не отмечалось ($p = 0,156$) (Приложение, рисунок 1Б).

Тенденция к увеличению размеров КДРпж отмечена в группе умерших пациентов со статистической достоверностью близкой к значимой ($p = 0,062$) (Приложение, рисунок 2А). У выписанных пациентов значимой динамики КДРпж выявлено не было ($p = 0,086$) (Приложение, рисунок 2Б). Исследование этого показателя не выявило различий между обеими группами при первых ЭхоКГ, при

динамическом исследовании отмечалась только тенденция к разнице размеров КДРпж в группах больных с плохим и благоприятным прогнозом ($p = 0,58$ и $0,071$ соответственно).

Наиболее значительные различия были выявлены в уровне СДЛА. Уже при 1-ом ЭхоКГ исследовании отмечалось значимое различие показателей в группе умерших и выживших ($p = 0,002$), при повторном исследовании различия в СДЛА между выписанными и умершими становятся высоко статистически значимыми ($p < 0,0001$). При этом отличий при сравнении величин СДЛА в группах с разным госпитальным прогнозом не наблюдалась, хотя увеличение показателя в группе с летальным исходом было близким к значимому ($p = 0,073$) (Приложение, рисунок 3А и 3Б).

Динамика УО в группе благоприятного исхода показала явную тенденцию к его увеличению, хотя и без статистической значимости ($p = 0,49$) (Приложение, рисунок 4А). Напротив, в группе умерших пациентов отмечалось снижение показателя УО по сравнению с поступлением с приемлемым уровнем статистической значимости ($p = 0,025$) (Приложение, рисунок 4Б). Показатели УО при поступлении в группе выписанных и умерших пациентов сопоставимы ($p = 0,17$), при 2-ом исследовании в группе с неблагоприятным прогнозом значения УО значимо ниже ($p = 0,013$).

Исследование МО не выявил значимых различий в динамике показателя пациентов с разным исходом. Различий между МО на 1-м этапе исследования и последующем измерении также не выявлено. Предположен компенсаторный механизм увеличения ЧСС для сохранения адекватного МО в условиях инфекционного процесса, однако разницы ЧСС как в группе умерших, так и выписанных пациентов выявлено не было, несмотря на тенденцию к более высокой ЧСС в группе пациентов с неблагоприятным исходом.

Таким образом, нами показано, что снижение систолической функции ЛЖ является значимым самостоятельным фактором, влияющим на прогноз пациентов

COVID-19. Результаты нашего исследования значений ФВлж в период COVID-19 в сравнении с доковидными данными, а также динамики ФВлж во время госпитализации, отражают явное снижение показателя во время инфекционного заболевания.

3.3.4 Влияние легочной гипертензии и перикардального выпота на прогноз пациентов COVID-19 на госпитальном этапе

Из 158 человек, которым была проведена ЭхоКГ, СДЛА поддавалось расчету у 144 человек (91,13%). Степень легочной гипертензии ≥ 55 мм рт ст определяла статистически значимо менее благоприятный прогноз ($p = 0,0054$) (Рисунок 18).

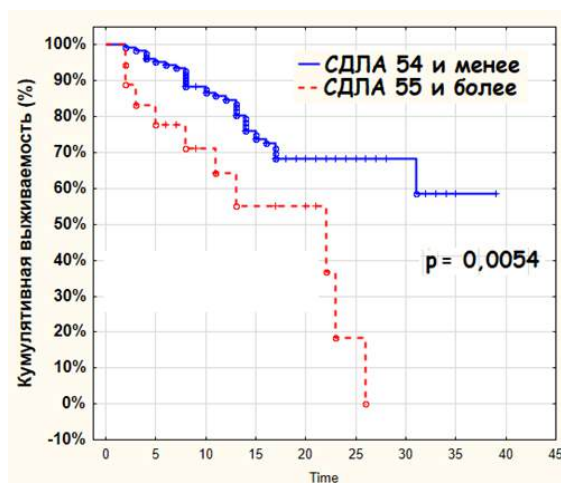


Рисунок 18 - Влияние легочной гипертензии у больных COVID-19 на их госпитальную выживаемость ($n = 144$)

Проведенный ROC - анализ также отражает худшую выживаемость у пациентов с более высокими значениями СДЛА. Площадь под ROC - кривой, которая соответствовала взаимосвязи прогноза летального исхода и уровня СДЛА, составила $0,752 \pm 0,044$ с 95% ДИ 0,666 - 0,839. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение СДЛА в отрезной точке равно 52,5 мм рт ст, при СДЛА, равном или превышающем данное значение,

прогнозировался высокий риск летального исхода. Чувствительность и специфичность метода составили 70,5% и 67% соответственно (Рисунок 19).

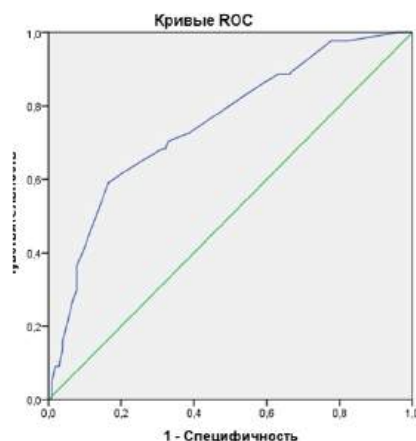


Рисунок 19 – ROC-кривые взаимосвязи прогноза летального исхода и значения СДЛА

Таким образом, даже умеренная легочная гипертензия является фактором, определяющим худший прогноз пациентов COVID-19.

Выявлена значимо более низкая выживаемость у пациентов с наличием выпота в перикарде, при этом, надо отметить, что абсолютное количество жидкости не исследовалось. Так, из 158 пациентов наличие жидкости в сердечной сорочке имело место у 51 человека, из которых умерли 25 человек (49,02%). В группе с интактным перикардом смертность составила 24 человека (22,43%) ($p = 0,00025$) (Рисунок 20).

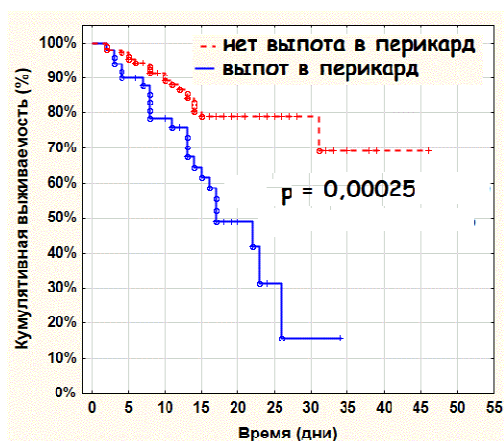


Рисунок 20 – Наличие выпота в перикард у больных COVID-19 и их госпитальная выживаемость (n = 158)

Такие показатели, как размеры правых и левых отделов сердца, не были связаны с госпитальным прогнозом у пациентов с COVID-19. КДРпж, измеренного из парастернальной позиции, значимо коррелировал с СДЛА со взаимосвязью средней силой ($r = 0,62$; $p < 0,0001$), но не оказывал влияния на госпитальную выживаемость. Также не выявлено влияния на госпитальный прогноз объемов и размеров ЛЖ.

Таким образом, наиболее значимыми параметрами ЭхоКГ у пациентов COVID-19, влияющими на госпитальный прогноз, оказались показатели ФВлж, СДЛА, а также наличие или отсутствие выпота в перикарде.

3.4 Влияние параметров ЭКГ на госпитальный прогноз пациентов COVID-19

Мы исследовали данные показателей ЭКГ на этапе поступления в стационар и на заключительном этапе – перед выпиской или смертью пациента. При первичной регистрации ЭКГ в группе умерших по сравнению с выжившими пациентами наблюдалась более высокая ЧСС, но большая продолжительность QRS, более низкие показатели iCEB ($p = 0,01$) (Таблица 16). С учетом высокого уровня корреляции iCEB и iCEBс ($r = 0,72$, $p < 0,0001$), из дальнейшего анализа

iCEBc был исключен. В остальных параметрах значимых различий в группах с благоприятным и неблагоприятным исходом выявлено не было.

Таблица 16 – Показатели ЭКГ у выписанных и умерших больных COVID-19 на этапе поступления в стационар

Показатель	Выписанные (n = 110)	Умершие (n = 64)	p
ЧСС (1/мин)	85,5 (74,0 - 94,0)	89,0 (76,0 - 104,5)	0,039
PQ (с)*	0,16 (0,16 - 0,20)	0,16 (0,16 - 0,20)	0,63
QRST (с)	0,38 (0,36 - 0,40)	0,38 (0,36 - 0,41)	0,77
QRS (с)	0,08 (0,08 - 0,09)	0,09 (0,08 - 0,10)	0,002
QTc (с)	0,44 (0,43 - 0,47)	0,46 (0,43 - 0,48)	0,21
iCEB QT/QRS	4,33 (4,0 - 4,35)	4,11 (3,63 - 4,5)	0,01
*Здесь и далее: за исключением пациентов с ФП			

Продолжительность комплекса QRS

При поступлении пациента в стационар наиболее значимым показал себя такой показатель как продолжительность QRS. Мы исследовали влияние параметра на госпитальную выживаемость и смертность на старте лечения и на заключительном этапе. Для проведения анализа мы использовали поквартильное разделение значения показателя с дальнейшим исследованием кумулятивной выживаемости в зависимости от продолжительности QRS.

В первую группу вошли больные с продолжительностью QRS равной 0,08 с (n = 79), во вторую группу 0,09 с (n = 51), в третью группу 0,10 с (n = 21), в четвертую группу более 0,10 с (n = 18). Кумулятивная выживаемость в этих четырех группах значимо отличалась (p = 0,0014) (Рисунок 21А). Кривые выживаемости первой и второй групп оказались сопоставимы, равно как и третьей и четвертой, что позволило нам для последующего анализа объединить их в 2 группы. В группе с QRS менее 0,1 с (n = 131), в стационаре умерло 39 человек (29,77%), в группе с ВЖП 0,1 с и более – 23 человека (57,5%). Госпитальная

выживаемость оказалась выше у пациентов с QRS менее 0,10 с с высокой степенью статистической значимости – 70,23% для первой группы и 42,5% для второй ($p = 0,0004$) (Рисунок 21Б).

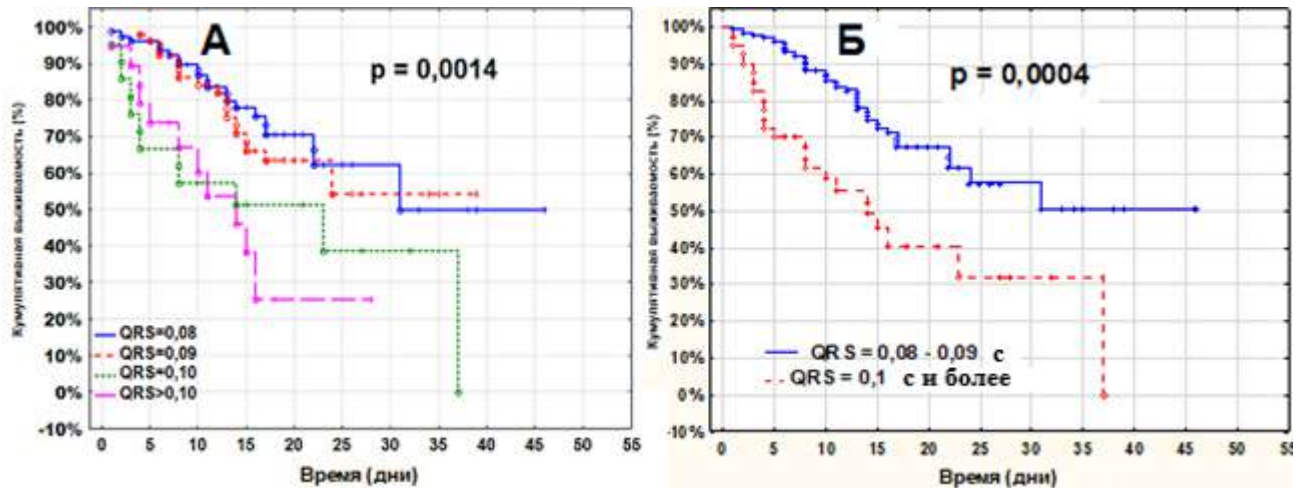


Рисунок 21А – Госпитальная выживаемость пациентов COVID-19 в зависимости от продолжительности комплекса QRS на этапе поступления

Рисунок 21Б – Госпитальная выживаемость в 2-ух группах пациентов COVID-19 в зависимости от продолжительности комплекса QRS (<0,1 с и > 0,1 с) на этапе поступления

Анализ влияния QRS на госпитальный прогноз при динамическом контроле на меньшем количестве случаев – перед выпиской пациентов (107 пациентов, 64,46%) или перед смертью (59 человек, 35,54%), мы изучили аналогичным образом, разделив выборку по продолжительности QRS – более и менее 0,09 с. Группа с QRS равной и менее 0,09 с состояла из 126 человек, летальность составила 30,95% ($n = 39$), в то время как летальность при QRS более 0,09 с наблюдалась в 50% случаев ($n = 40$). Госпитальная выживаемость у пациентов с более продолжительными показателями QRS статистически значимо отличалась в худшую сторону ($p = 0,015$) (Рисунок 22).

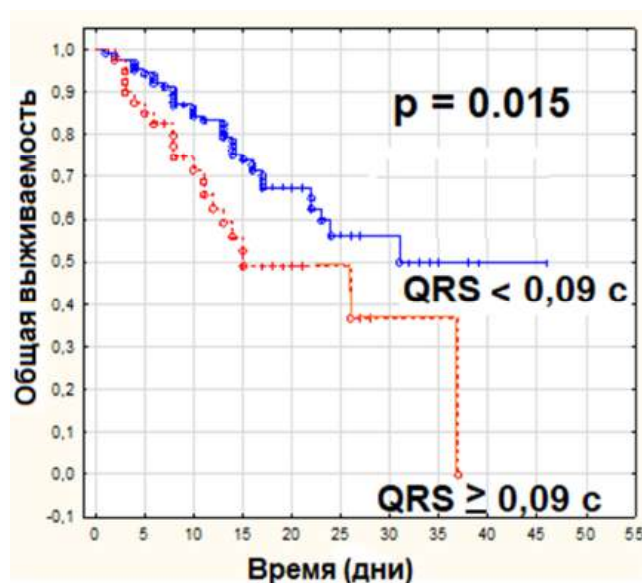


Рисунок 22 – Госпитальная выживаемость пациентов COVID-19 в зависимости от продолжительности комплекса QRS в конце лечения

Параметры, характеризующие респираторный статус пациентов COVID-19 – SpO_2 и степень поражения легочной паренхимы по данным КТ на разных этапах пребывания пациента в стационаре – не показали связи с продолжительностью QRS. Выявлена слабая, но значимая связь продолжительности QRS со следующими показателями ЭхоКГ: размерами и объемами ЛЖ, ИММлж, ФВлж, размерами ПП и ЛП, КДРпж, диаметром легочной артерии, значением СДЛА (диапазон значений r от 0,17 до -0,27, p от 0,05 до 0,0006) (Приложение, таблица 4). В анализ лабораторного спектра преимущественно были включены показатели пациентов на этапе их поступления в стационар и в динамике, за исключением данных КЩС и T-hs, которые анализировались только на момент наиболее тяжелого состояния пациента. Корреляционной зависимости QRS с вышеизложенными лабораторными параметрами выявлено не было, кроме средней силы обратной связи с фракцией метгемоглобина ($r = -0,4$, $p = 0,003$). Из ЭКГ-параметров слабой силы, но с высокой статистической значимостью, выявлена связь QRS с QRST и QTc ($r = 0,21$, $p = 0,005$ и $r = 0,19$, $p = 0,01$ соответственно). Наиболее сильная отрицательная связь исследуемого параметра,

ожидаемо, выявлена с iCEB ($r = -0,70$, $p < 0,0001$). Выявлена слабая зависимость между QRS и возрастом ($r = 0,2$, $p = 0,009$). Связи исследуемого параметра с ЧСС не выявлено ($r = -0,02$, $p = 0,79$). Отсутствие сильных взаимосвязей ни с одним исследуемым параметром свидетельствует, с нашей точки зрения, о самостоятельности прогностической ценности QRS.

Проведенный однофакторный ROC - анализ показал, что площадь под ROC - кривой, которая соответствует прогностической взаимосвязи летального исхода и ширины комплекса QRS составила $0,619 \pm 0,045$ с 95% ДИ 0,530 - 0,708. Пороговое значение ширины комплекса QRS в отрезной точке оказалось равным 125 мс. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,01$). При ширине комплекса QRS равном или превышающем данное значение прогнозировался высокий риск летального исхода. Чувствительность и специфичность метода составили 67% и 65% соответственно (Рисунок 23).

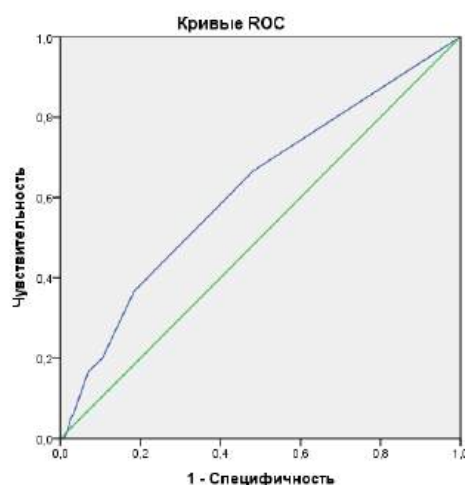


Рисунок 23 – ROC-кривые продолжительности QRS-комплекса

Нарушение внутрижелудочковой проводимости в системе Гиса

Получив данные о влиянии QRS на выживаемость пациентов COVID-19, было логично оценить прогностическую ценность нарушения ВЖП в системе Гиса. Блокады в системе Гиса зарегистрированы при поступлении у 60-ти пациентов: БЛНпГ у 8-ми пациентов, БПВпГ у 33-х пациентов, БПЛВпГ у 19-ти пациентов. Наихудшая выживаемость, хотя и без статистически значимой разницы, оказалась

у пациентов с БЛНПГ (Рисунок 24А). На данном графике первая группа представлена пациентами с БЛНПГ ($n = 10$), вторая группа были пациенты с различными видами блокад и без нарушения ВЖП ($n = 164$). Благоприятный прогноз первой группы составила 50%, из второй группы были выписаны 105 человек (64,02%), значимой разницы между 2-мя группами не выявлено ($p = 0,27$), тем не менее имеет место очевидное расхождение кривых выживаемости. За время нахождения в стационаре БЛНПГ появилась еще у 2-ух пациентов. После этого влияние этого нарушения ВЖП на госпитальную выживаемость становится статистически значимым (Рисунок 24Б).

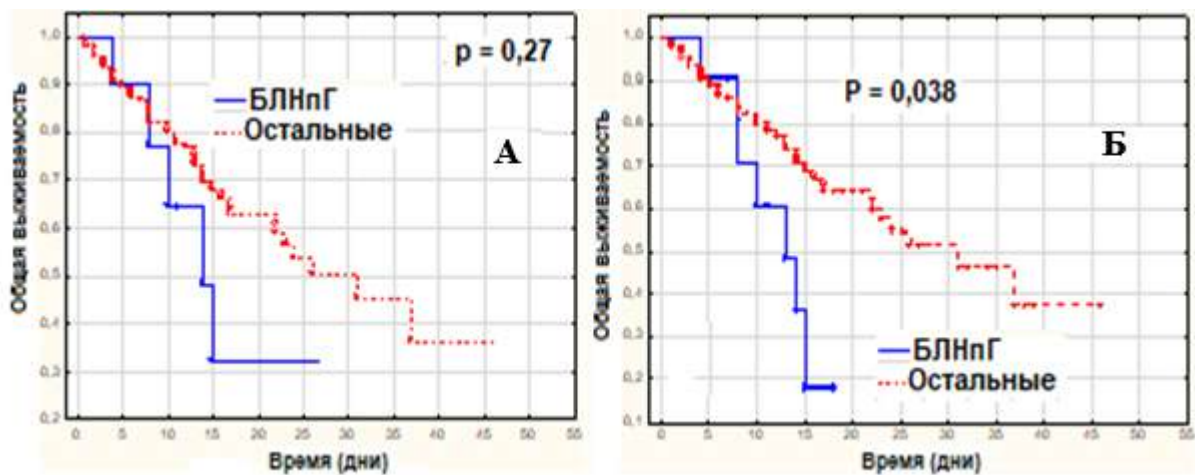


Рисунок 24А – Влияние наличия БЛНПГ на выживаемость пациентов COVID-19 на старте

Рисунок 24Б – Госпитальная выживаемость пациентов COVID-19 в зависимости от возникновения БЛНПГ в конце лечения

Исключив из анализа пациентов без нарушения ВЖП в системе Гиса, мы получили группу из 55 человек, из которых БЛВПГ регистрировалась у 9-ти пациентов, вторая группа пациентов представляла сочетание других видов блокад ($n = 46$). Неблагоприятный исход в первой группе имел место у 6-ти человек и составил 66,7%, тогда как в группе с другими видами блокад умерло 15 человек

(32,6%), таким образом, госпитальная выживаемость оказалась значимо ниже в группе пациентов именно с БЛНПГ ($p = 0,035$) (Приложение, рисунок 5).

С учетом полученных данных значимой прогностической роли ФВлж в госпитальном прогнозе пациентов с COVID-19, мы провели анализ зависимости показателя с различными нарушениями ВЖП в пучках Гиса. Мы видим, что самая высокая ФВлж наблюдалась у пациентов без блокад в системе Гиса, а наиболее значимое снижение ФВлж наблюдалось в группе пациентов с полной БЛВПГ ($p = 0,008$) (Таблица 17; приложение, рисунок 6А).

Таблица 17 - Показатели ФВлж в зависимости от наличия нарушений ВЖП в системе Гиса

Показатель	Без нарушения ВЖП (n=98)	БЛВПГ (n=8)	БПВПГ (n=30)	БПЛВПГ (n=17)
ФВлж (%)	55,0 (50,0 - 57,0)	39,0 (24,0 - 48,5)	52,5 (47,0 - 56,0)	53,0 (49,0 - 57,0)
p	0,008			

При разделении больных в зависимости от продолжительности QRS его уширение более 0,10 с признаками и без признаков БЛНПГ также ассоциировалось со снижением ФВлж высоко значимо (Таблица 18; приложение, рисунок 6Б).

Таблица 18 - Показатели ФВлж в зависимости от продолжительности QRS

Показатель	0,08 с (n = 72)	0,09 с (n = 48)	0,10 с (n = 18)	Более 0,10 с (n = 17)
ФВлж (%)	55,0 (51,0-57,0)	53,0 (47,5 -57,0)	54,0 (44,0- 57,0)	50,0 (34,0 -56,0)
p	0,0025			

Интервал QT

Понимая важную прогностическую значимость QTс, мы провели анализ влияния показателя на госпитальный прогноз при поступлении и на заключительном этапе – перед выпиской или летальным исходом. Для оценки влияния на ранний прогноз при поступлении в стационар, мы разделили значения QT на следующие группы: первая группа с величиной показателя менее 0,43 с ($n = 34$); вторая группа от 0,43 до 0,45 с ($n = 40$); третья группа от 0,45 до 0,48 с ($n = 72$); четвертая группа более 0,48 с ($n = 28$). Влияния на прогноз параметра выявлено не было ($p = 0,9$). Учитывая важность показателя и отсутствие единства во мнении о верхней границе значений интервала, при котором возрастают риски жизнеугрожающих нарушений ритма сердца, мы изменили условия анализа. Для этого мы разделили пациентов на 2 группы – пациенты со значениями QTс 0,44 с и менее, и группа с QTс равной и более 0,45 с. Удлинение интервала QTс отмечалось у 51-го человека, из них 14 пациентов с неблагоприятным исходом (27,45%), в группе с нормальными значениями показателя доля умерших составила 40,16% из 122-ух человек, значимой разницы также не выявлено ($p = 0,13$).

Для оценки влияния величины QTс на выживаемость на фоне проводимой терапии, мы разделили пациентов аналогично вышеизложенному, по величине показателя – 0,44 (0,43 - 0,48) с ($n = 173$), менее 0,43 с ($n = 34$), от 0,43 до 0,44 с ($n = 13$), от 0,44 с до 0,48 с ($n = 99$), более 0,48 с ($n = 27$). Наихудшая выживаемость оказалась в группах пациентов с продолжительностью QTс более 0,44 с (выше медианы показателя) с высокой статистической значимостью ($p = 0,01$) (Приложение, рисунок 7А). При исследовании госпитальной выживаемости в двух объединенных группах (QTс ниже 0,44 с и выше или равной 0,44 с), выживаемость была значимо хуже в группе со значениями показателя выше или равной 0,44 с ($p = 0,004$) (Приложение, рисунок 7Б).

Нарушение ритма сердца – фибрилляция предсердий

Оценивая влияния нарушений ритма сердца на госпитальный прогноз, мы сравнили ЭКГ пациентов с синусовым ритмом и ФП, регистрируемой при поступлении. Группа с ФП характеризовалась более высокими показателями ЧСС в сравнении с группой с синусовым ритмом с высокой степенью статистической значимости ($p = 0,0002$). При сравнении интервальных параметров в двух группах, разницы величин не выявлялось за исключением интервала QTc ($p = 0,0003$).

В процессе лечения у 6-ти пациентов, поступивших с ФП, отмечалось восстановление синусового ритма, напротив, у 13-ти пациентов, поступивших с синусовым ритмом, за время пребывания в стационаре развился пароксизм ФП. На фоне проводимой терапии отмечалось урежение сердечного ритма в общей группе ($p < 0,0001$), однако значимая динамика показателя отмечена только в группе с синусовым ритмом ($p < 0,0001$), тогда как в группе с ФП показатель значимо не менялся ($p = 0,166$) (Таблица 19).

Таблица 19 – Динамика ЧСС у пациентов COVID-19 на фоне лечения

ЧСС/мин	Синусовый ритм (n = 129)	ФП (n = 37)	Общая группа (n = 166)
До лечения	86,0 (74,0 - 95,0)	103,5 (80,5 - 125,0)	87,0 (75,0 - 97,0)
После лечения	73,0 (64,0 - 83,0)	91,0 (76,5 - 119,0)	75,5 (64,0 - 90,0)
p	< 0,0001	0,166	< 0,0001

Нами также показано, что наличие у пациента ФП ухудшало госпитальный прогноз. Так, из 174 человек у 30-ти пациентов при поступлении регистрировалась ФП, из которых 17 человек умерли (56,67%), в то время как смертность в группе пациентов с синусовым ритмом составила 47 человек

(32,64%) ($p = 0,011$) (Приложение, рисунок 8А). Данные, полученные на меньшем количестве пациентов на заключительном этапе лечения, были аналогичными, хотя значимость была несколько ниже. Так, из 167 пациентов, ФП имела место у 37 человек, из которых умерло 19 человек (51,35%), в группе с синусовым ритмом летальность составила 31,54% ($n = 41$) ($p = 0,034$) (Приложение, рисунок 8Б).

При проведении сравнительного анализа показателей ЭхоКГ в группах пациентов с синусовым ритмом и при ФП, выявлены более дилатированные полости сердца, худшие показатели глобальной сократимости ЛЖ и более высокая степень легочной гипертензии у больных с ФП, что, по всей видимости, и определяет худший прогноз данной категории пациентов (Приложение, таблица 5).

Диспозиции сегмента ST

Госпитальная летальность была значимо выше в группе пациентов, у которых регистрировались различные диспозиции сегмента ST. Ожидается, более высокая смертность выявлялась в группе с элевацией сегмента ST. Так, в группе выписанных из 110 человек элевация зарегистрирована у 4 пациентов (3,6%), а в группе умерших у 12 (18,8%) из 64 пациентов ($p = 0,0004$). Из данной группы мы исключили пациентов с ОИМ с подъемом сегмента ST, который развивался в стационаре ($n = 6$, из них выписаны 2 человека, умерли 4 пациента), тем не менее, значимость плохого прогноза осталась достаточно высокой. Так, из 108 выписанных пациентов подъем сегмента ST регистрировался у 2 (1,9%) пациентов, из 60 умерших больных у 8 (13,3%) ($p = 0,006$). Депрессия сегмента ST имела место у 6 (5,7%) пациентов из 106 выписанных, в группе умерших у 8 (15,4%) из 52 больных ($p = 0,03$). Неспецифическое нарушение конечной части QRST комплекса в виде отрицательного зубца Т также показало статистическую значимость в определении госпитального прогноза. Из 106 выписанных пациентов у 33 (31,1%) человек имело место формирование отрицательного зубца

Т в процессе динамического наблюдения, из 52 умерших больных у 22 (42,3%) ($p = 0,03$).

Зубец Q

Из 174 проанализированных ЭКГ патологический зубец Q различных локализаций имел место у 19-ти пациентов (10,9%), из них 14 пациентов были с благоприятным исходом, умерли в стационаре 5 пациентов. Наличие патологического зубца Q определяло худший госпитальный прогноз с высокой степенью статистической значимости. Локализация в передней стенке ЛЖ оказалась прогностически более неблагоприятной, все пациенты с регистрируемым зубцом Q в этой зоне вошли в группу умерших ($p = 0,01$) (Приложение, таблица 6).

Таким образом, нами показано, что такие показатели ЭКГ как продолжительность QRS, наличие БЛНПГ, различные формы ФП, определяли госпитальный прогноз пациентов COVID-19. Наиболее значимым предиктором раннего прогноза показал себя такой показатель как продолжительность QRS.

3.5 Инфаркт миокарда при COVID-19

При проведении сравнительного анализа госпитальной выживаемости в зависимости от систолической функции ЛЖ у пациентов COVID-19 ($n = 158$), госпитальная выживаемость у больных с ОИМ, развившимся во время госпитализации, ожидаемо, оказалась значимо хуже в сравнении с пациентами без ОИМ независимо от их ФВЛж ($p < 0,0001$). При сравнительном анализе выживаемости в группе пациентов с ОИМ значимой разницы в прогнозе больных COVID-19 с сохраненной, умеренно сниженной и низкой ФВЛж выявлено не было ($p = 0,89$). При исключении из анализа пациентов с сохраненной ФВЛж госпитальная выживаемость в группах с ФВЛж 40 - 49% и $< 40\%$ была также сопоставима ($p = 0,92$).

В группе пациентов с ОИМ ($n = 19$) показатели ЭхоКГ и КТ значительно отличались от таковых без ОИМ, а именно: более низкая ФВлж ($p < 0,0001$), более высокие показатели СДЛА ($p = 0,01$), более тяжелое поражение легочной ткани по КТ ($p = 0,02$), то есть факторы, которые оказывали влияние на прогноз в группе в целом (Приложение, таблица 7).

При сравнении интервальных показателей в группе пациентов с ОИМ и в группе с исключением ОИМ, значимой разницы выявлено не было, близким к значимому оказался показатель QRS, значения которого были выше в группе пациентов с ОИМ ($p = 0,06$) (Приложение, таблица 8).

Из анализа влияния на госпитальную выживаемость ФВлж у пациентов COVID-19 мы исключили больных с ОИМ ($n = 19$). При исключении из группы пациентов с ОИМ и проведении оценки влияния ФВлж на выживаемость значение показателя на прогноз сохраняется с несколько меньшей статистической значимостью ($p = 0,012$) (Рисунок 25).

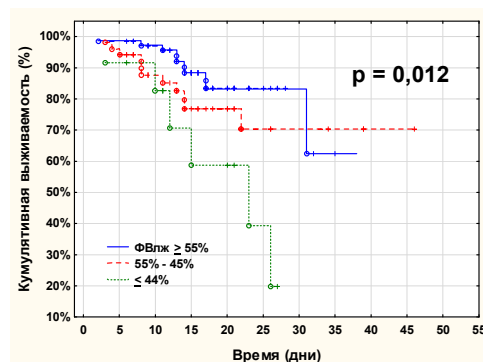


Рисунок 25 – Госпитальная выживаемость пациентов COVID-19 в группе пациентов после исключения больных с ОИМ в зависимости от величины ФВлж

Кривые выживаемости пациентов без ОИМ с низкой и промежуточной ФВлж расходятся с высоким уровнем статистической значимости ($p = 0,031$). Анализ госпитальной летальности, проведенный аналогичным образом на группе пациентов - с исключением ОИМ - также показал значимо худшие показатели при

умеренном снижении и низких значениях систолической функции ($p = 0,001$) (Таблица 20).

Таблица 20 – Госпитальная смертность пациентов COVID-19 без ОИМ в зависимости от величины ФВЛЖ

Показатель	Выписанные (n)	Умершие (n)	Всего
ФВЛЖ < 45%	7 (46,67%)	8 (53,33%)	15
ФВЛЖ 45 - 55%	40 (81,63%)	9 (18,37%)	49
ФВЛЖ $\geq$ 55%	65 (87,8%)	9 (12,16%)	74
p	0,001		

Таким образом, снижение систолической функции ЛЖ оказалось наиболее значимый фактором, влияющим на прогноз, независимо от наличия или отсутствия ОИМ.

3.6 Влияние показателей, характеризующих респираторный статус, на госпитальный прогноз пациентов COVID-19

Респираторный статус мы оценивали по следующим показателям: ЧДД; косвенному показателю насыщения крови кислородом SpO_2 , измеренного с помощью носимого пульсоксиметра; тяжести поражения легочной паренхимы по КТ (в степени тяжести вирусной пневмонии и % поражения легочной ткани); потребности во вспомогательной вентиляции.

Выраженность тахипное в значительной степени влияла на госпитальную выживаемость пациентов ($p < 0,0001$). Выживаемость больных с ДН III степени и острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) оказались сопоставимыми, поэтому они были объединены в одну группу, которая и определяла наихудшую выживаемость.

Насыщение крови кислородом (SpO_2), измеренное с помощью носимого пульсоксиметра, при дыхании воздухом определяло госпитальную выживаемость пациентов с высокой статистической значимостью ($p = 0,0009$), но со слабым расхождением кривых. Площадь под ROC - кривой, определяющая взаимосвязь прогноза летального исхода и уровня насыщения крови кислородом, составила $0,656 \pm 0,049$ с 95% ДИ 0,559 - 0,752. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,002$). Пороговое значение уровня насыщения крови кислородом в отрезной точке равно 89,5% при уровне насыщения крови кислородом, равном или ниже данного значения, прогнозировался высокий риск летального исхода. Чувствительность и специфичность метода составили 36,4% и 83,3% соответственно.

Из 174 обследованных пациентов КТ проведена в 173 случаев. Одному пациенту выполнить исследование не удалось по тяжести состояния. Наиболее низкая госпитальная выживаемость оказалась в группе с 4 степенью поражения легких (Рисунок 26).

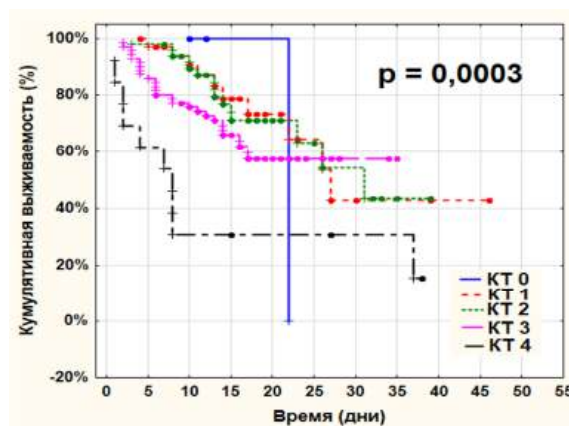


Рисунок 26 – Выживаемость больных COVID-19 в зависимости от тяжести поражения легких по данным КТ на старте госпитализации ($n = 173$)

Госпитальная летальность в группах пациентов с высокой степенью поражения легочной ткани по данным КТ при поступлении была значимо выше ($p = 0,023$) (Таблица 21).

Таблица 21 – Госпитальная летальность больных COVID-19 в зависимости от тяжести поражений легких по КТ в начале госпитализации

КТ (степень поражения)	Летальный исход (n)	Доля умерших (%)	n (всего)
0	1	33,3%	3
1	10	27,8%	36
2	15	30,0%	50
3	27	38,0%	71
4	10	76,9%	13
Всего больных (n)	63	36,4%	173
p	0,023		

При проведении анализа госпитальной выживаемости по данным КТ, выполненной перед выпиской или смертью пациента, на меньшем количестве пациентов ($n = 134$), также показана наименьшая выживаемость у пациентов с более тяжелым поражением легких ($p < 0,0001$).

Сопоставление групп по тяжести течения вирусной пневмонии, оцениваемой по уровню SpO_2 и динамики объема поражения легочной паренхимы по КТ, не выявило значимых различий по величинам SpO_2 в группах с различным прогнозом на этапе поступления в стационар и в динамике перед смертью или выпиской пациентов ($p = 0,40$ и $0,41$ соответственно). Как в группе выживших пациентов, так и в группе больных с летальным исходом, отмечен более высокий уровень SpO_2 на заключительном этапе госпитализации, однако статистическая значимость отмечена только в группе с неблагоприятным прогнозом ($p = 0,057$ и $0,031$ соответственно). Степень вовлеченности легочной ткани исходно была сопоставима в двух группах ($p = 0,46$), в динамике при сравнении групп с различным прогнозом отмечалось увеличение объема поражения легочной паренхимы в группе умерших пациентов ($p = 0,007$). Прогрессирование вирусной

пневмонии по данным КТ имело место у пациентов с неблагоприятным исходом, в то время как в группе пациентов, выписанных из стационара, значимого увеличения очагов поражения легких выявлено не было ($p = 0,011$ и $1,0$ соответственно) (Таблица 22).

Таблица 22 – Динамика показателей КТ и SpO_2 и их сравнительный анализ в группах пациентов COVID-19

Показатель	Выписанные	Умершие	p_2
SpO_2 (%) 1-ое исследование ($n = 174$)	91,0 (88,0 - 92,5)	92,0 (89,5 - 93,0)	0,40
SpO_2 (%) 2-ое исследование ($n = 82$)	96,0 (96,0 - 97,0)	96,0 (95,0 - 97,0)	0,41
p_1	0,057	0,031	
КТ (%) 1-ое исследование ($n = 173$)	55,0 (30,0 - 65,0)	45,0 (30,0 - 55,0)	0,46
КТ (%) 2-ое исследование ($n = 82$)	55,0 (30,0 - 65,0)	75,0 (55,0 - 85,0)	0,007
p_1	1,0	0,011	

Из 174 пациентов, вспомогательная вентиляция легких потребовалась в 56 случаев, из них 11 пациентов находились на высокопоточной НИВЛ, в 45 случаев применена ИВЛ. Наиболее низкая выживаемость оказалась у пациентов, которым потребовалась ИВЛ ($p < 0,0001$). Выживаемость и летальность больных, находившихся на НИВЛ и обходившихся без нее, были сопоставимы.

При анализе взаимосвязей параметров ЭхоКГ с показателями, характеризующими респираторный статус, выявлена слабая, но статистически значимая обратная корреляция между dUO и $dSpO_2$ при дыхании атмосферным воздухом ($r = -0,32$, $p = 0,04$). Слабой силы и низкой степени статистической значимости получена связь между $dCДЛА$ и динамикой поражения легких по КТ ($r = 0,32$, $p = 0,04$). Взаимосвязи других ЭхоКГ параметров со степенью поражения легочной ткани и SpO_2 выявлено не было.

Таким образом, тяжелое течение пневмонии COVID-19, оцениваемое по различным факторам, характеризующих респираторный статус, значимо определяет худший госпитальный прогноз пациентов COVID-19.

3.7 Результаты многофакторного анализа предикторов госпитального прогноза пациентов COVID-19

Многофакторная регрессионная оценка проводилась сопоставлением самых сильных предикторов госпитального прогноза, полученных на предыдущем этапе исследования. Регрессионный анализ всех прогностически значимых факторов показал, что на старте лечения наиболее сильными показателями худшей выживаемости являются возраст (ОР 1,04; 95% ДИ 0,01 - 0,07; $p = 0,01$), выраженность поражения легочной паренхимы по данным КТ при поступлении (ОР 1,44; 95% ДИ 0,01 - 0,72; $p = 0,04$) и низкая ФВлж (ОР 1,69; 95% ДИ 0,06 - 0,99; $p = 0,03$) (Таблица 23).

Таблица 23 - Регрессионный анализ Кокса показателей на старте лечения в категориальных значениях ($p < 0,0001$)

Показатель	Beta (CO)	95% ДИ Beta		p	ОР	95% ДИ ОР	
		нижний	верхний			нижний	верхний
Возраст	0,04	0,01	0,07	0,01	1,04	1,00	1,1
КТстарт	0,364	0,01	0,72	0,04	1,44	1,00	2,1
QRS	0,52	-0,17	1,22	0,14	1,69	0,84	3,4
Ритм: синусовый/ФП	-0,50	-1,16	0,17	0,14	0,60	0,31	1,2
ФВлж	0,53	0,06	0,99	0,03	1,69	1,07	2,7
СДЛА	0,03	-0,01	0,05	0,22	1,02	0,99	1,1
Жидкость в перикарде	0,53	-0,19	1,24	0,15	1,69	0,83	3,5

Продолжение Таблицы 23

T-hs	0,00001	-0,00001	0,00002	0,27	1,0	1,0	1,0
СКФ стадии	0,563	-0,12	1,24	0,11	1,75	0,89	3,5

Таким образом, на старте заболевания наиболее неблагоприятным кардиальным фактором худшей выживаемости у пациентов COVID-19, является ФВлж (ОР 1,69; 95% ДИ 1,07 - 2,7; $p = 0,03$), из факторов, характеризующих респираторный статус – выраженность поражения легких на КТ (ОР 1,44; 95% ДИ 1,0 - 2,1; $p = 0,04$).

3.8 Данные аутопсийного материала пациентов COVID-19

По результатам проведенного патологоанатомического исследования были выделены наиболее прогностически неблагоприятные варианты сопутствующей патологии со смертностью выше 50%: перенесенный ранее инфаркт миокарда (ИМ), летальность в данной группе составила 4 из 6 больных (66,7%), ХСН на фоне перенесенного ПИКС – 6 пациентов из 10 (60%), различные онкологические заболевания – 9 из 16 (56,3%), а также хроническая болезнь почек (ХБП) различной стадии – 14 из 25 (56%). Высокий уровень летальности наблюдался у пациентов с АГ 3 ст. – 12 из 27 (44,5%). Менее значимыми в госпитальном прогнозе показали себя следующие заболевания: СД 1 и 2 типа – умерших пациентов было 8 из 19 (42,1%), ФП в сочетании с АГ – 5 летальных исходов из 12 (41,7%) и хронические болезни легких (ХОБЛ, БА) – 2 из 5 (40%). Наиболее благоприятной сопутствующей патологией оказались АГ 1 и 2 ст без сопутствующих заболеваний – из 28 пациентов умерших было 4 (14,3%) и «изолированная» ФП – из 2 пациентов с данным заболеванием все были выписаны. Для дальнейшего анализа мы разделили пациентов на две группы с аналогичными кривыми выживаемости, в первую группу вошли пациенты с

ПИКС, ХБП, онкологическими заболеваниями, во вторую группу больные без сопутствующих заболеваний, с наличием АГ без сопутствующих заболеваний и «изолированная» ФП. Госпитальная выживаемость оказалась значимо ниже в группе пациентов, имеющих ПИКС, ХБП и онкологические заболевания ($p = 0,001$).

Таким образом, наиболее значимыми неинфекционными причинами смерти пациентов COVID-19 показали себя такие заболевания как ОИМ, ПИКС и гипертрофия миокарда ЛЖ вследствие АГ 3 ст.

3.9 Постковидный синдром

3.9.1. Клиническая характеристика пациентов в постковидном периоде

В постковидном периоде нами обследовано 100 пациентов, из них женщин 56 человек (56,0%), мужчин 44 (44,0%). Медиана возраста составила 65,5 (57,5 - 75,3) от 34 до 87 лет. Женщины в группе с постковидным синдромом были значимо старше мужчин (77,0 (59,75 - 77,0) и 62,5 (55,8 - 71,3) лет соответственно, $p = 0,03$).

Из 100 пациентов 22 человека (22,0%) имели показатели ИМТ массы тела, соответствующие нормальным, остальные пациенты были с избыточной массой тела или разной степенью ожирения. Распределение пациентов по значениям ИМТ соответствовало классификации ВОЗ. У пациентов с нормальной массой тела ИМТ колебался от 18,7 до 24,7 кг/м², с избыточной массой тела от 25,2 до 29,9 кг/м², с ожирением 1 ст от 30,1 до 34,9 кг/м², у пациентов с ожирением 2 ст наблюдался диапазон веса от 35,5 - 39,5 кг/м², с ожирением 3 ст от 40,1 до 52,7 кг/м² (Рисунок 27).

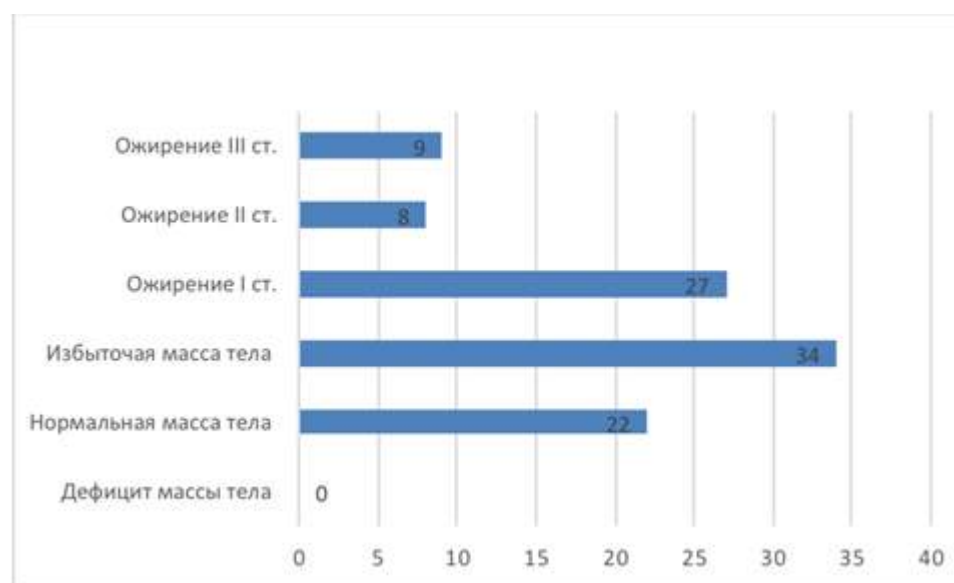


Рисунок 27 – Распределение пациентов с постковидным синдромом по ИМТ

В исследовании мы учитывали жалобы, которые носили впервые возникший характер после перенесенного заболевания COVID-19, или симптомы, которые пациенты отмечали в прединфекционном периоде, но с большей выраженностью в постковидном периоде. Наиболее часто при сборе анамнеза пациенты указывали на снижение переносимости физических нагрузок ($n = 75$; 75%), слабость ($n = 72$; 72%), сердцебиение ($n = 49$; 49%), одышку ($n = 42$; 42%), периферические отеки ($n = 35$; 35%), боли в прекардиальной области неангинозного характера ($n = 24$; 24%), плохо контролируемую ЧСС при наличии ФП ($n = 28$; 28%). Выраженность жалоб оценивалась по заполненным опросникам, представленных во второй главе. В дальнейшем мы суммировали баллы всех симптомов пациента по УШ. Сумма баллов коррелировала с отдельными симптомами опросника с удовлетворительной силой и статистической значимостью (r от 0,39 до 0,76; p от 0,009 до $< 0,0001$). При этом в наибольшей степени сумма баллов зависела от одышки, что говорит о том, что именно одышка вносит наибольший вклад в сумму баллов и является основным симптомом у пациентов в постковидном периоде. Исходя из вышеизложенного, мы расценили показатель суммы баллов

приемлимым для дальнейшего анализа наравне с данными других опросников (Таблица 24).

Таблица 24 – Коэффициенты корреляции общей суммы баллов и симптомов по УШ у пациентов в постковидном периоде

Показатель	n	r	p
Сумма баллов опросников и одышка	100	0,76	< 0,0001
Сумма баллов опросников и слабость	100	0,70	< 0,0001
Сумма баллов опросников и сердцебиение	100	0,59	< 0,0001
Сумма баллов опросников и головокружение	100	0,26	0,009
Сумма баллов опросников и периферические отеки	100	0,39	< 0,0001

Наиболее удобным распределением пациентов по выраженности жалоб было по медиане суммы баллов УШ 20,0 (15,0 - 28,0) от 7 до 44 баллов, в результате чего было выделено четыре группы, из которых первая группа – с наименее выраженными клиническими проявлениями, а в четвертой жалобы носили наиболее тяжелый характер. Распределение пациентов по полу и тяжести функциональных нарушений в группах носило равномерный характер. Частота встречаемости и степень выраженности всех симптомов у мужчин и женщин была одинаковой (p от 0,41 до 0,90). Небольшие различия, близкие к значимым, заключались в более частой встречаемости одышки у женщин – 66% против 34% у мужчин (p = 0,076) (Таблица 25).

Таблица 25 - Распределение пациентов по сумме баллов УШ

Пол	Выраженность симптомов			
	1	2	3	4
Мужчины	12 (27,27%)	12(27,27%)	12(27,27%)	8(18,18%)
Женщины	14(25,45%)	13(23, 21%)	16(29,09%)	13(23,64%)
Всего	26	24	28	21

3.9.2 Связь выраженности клинических проявлений постковидного периода и антропометрических показателей

При анализе взаимосвязи выраженности симптомов по данным различных опросников с антропометрическими показателями выявляется слабая, но значимой достоверности положительная связь практически всех жалоб с ИМТ и возрастом. Так, возраст пациента ассоциирован со следующими жалобами: головокружением с $r = 0,26$, $p = 0,009$, по УШ; слабостью с $r = 0,21$, $p = 0,04$ по УШ; одышкой с $r = 0,32$, $p = 0,002$ по кафедральному опроснику выраженности симптомов. ИМТ взаимосвязан с одышкой с $r = 0,33$, $p = 0,001$ по УШ; выраженностью периферических отеков с $r = 0,20$, $p = 0,05$ по кафедральному опроснику выраженности симптомов; снижением переносимости физических нагрузок с $r = 0,25$, $p = 0,015$ по кафедральному опроснику выраженности симптомов. При этом взаимосвязи ИМТ и возраста выявлено не было ($r = -0,09$, $p = 0,37$).

При разделении больных в зависимости от показателя ИМТ (1-ая группа со значением до $30,0 \text{ кг/м}^2$, 2-ая группа от $30,0$ до $34,9 \text{ кг/м}^2$, 3-я группа от $35,0$ до $39,9 \text{ кг/м}^2$, 4-ая группа $> 40,0 \text{ кг/м}^2$) выявлена явная ассоциация массы тела с выраженностью одышки ($p = 0,005$) (Рисунок 28).

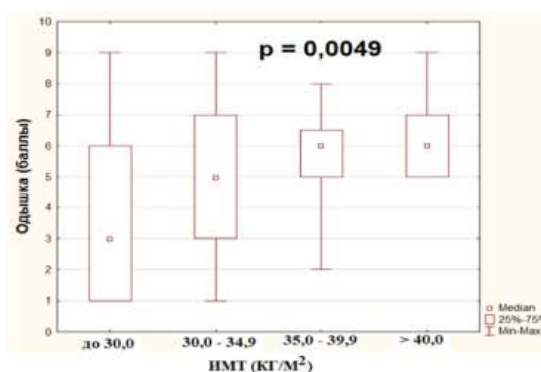


Рисунок 28 – Связь выраженности одышки с ИМТ у пациентов с постковидным синдромом

Выраженность клинических проявлений по сумме баллов УШ в четырех группах была связана с возрастом со статистической значимостью ($p = 0,03$) (Рисунок 29).

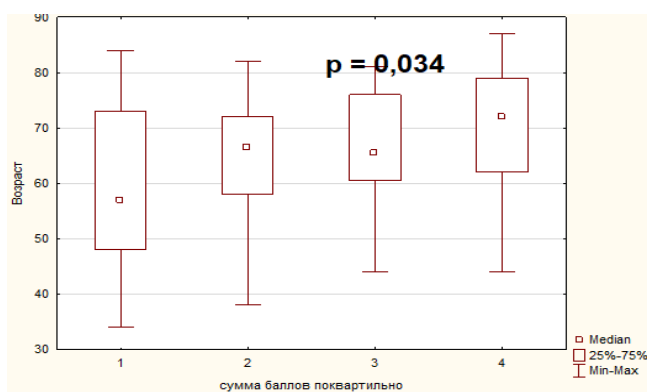


Рисунок 29 – Связь клинических проявлений в соответствии с суммой баллов УШ с возрастом у пациентов с постковидным синдромом

Таким образом, у пациентов в постковидном периоде выраженность клинических проявлений, в том числе одышки, в значительной степени была связана с ИМТ и возрастом, при этом половых различий выявлено не было.

3.9.3 Связь антропометрических показателей, параметров ЭхоКГ постковидного периода и степени поражения легочной паренхимы в период COVID-19 с выраженностью клинических проявлений

Для оценки связи одышки с величиной ФВЛж в постковидном периоде, наиболее удобным методом оценки было разделение пациентов на 4 группы по выраженности симптома, оцениваемого в баллах по кафедральному опроснику выраженности симптомов (первая группа, $n = 31$; вторая группа, $n = 15$; третья группа, $n = 29$; четвертая группа, $n = 25$). Степень выраженности одышки, оцениваемой самими пациентами по данным опросника, не была связана с ФВЛж ($p = 0,9$).

При разделении ФВлж на 2 группы ($>55\%$ и $<55\%$), различий по выраженности симптомов выявлено не было, кроме таких симптомов как боль в грудной клетке неангинозного характера ($p = 0,04$) и периферические отеки ($p = 0,037$).

Большинство показателей ЭхоКГ коррелировали с выраженностью представленных выше симптомов по всем применяемым нами опросникам, однако связь носила слабый, хотя и статистически значимый характер (r от 0,20 до 0,4; p от 0,0001 до 0,05).

Для дальнейшего анализа группы по сумме баллов УШ, мы объединили в две группы: первую со второй – с менее выраженными симптомами ($n = 46$), а также третью с четвертой, жалобы в которых носили более тяжелый характер ($n = 54$). В группе с большей выраженностью клинических симптомов наблюдались более высокие показатели ИМТ ($p = 0,0009$), более тяжелое поражение легких по данным КТ в период COVID-19 ($p = 0,04$), значимо худшие показатели параметров ЭхоКГ, проведенной в постковидном периоде: КСО ($p = 0,03$), ФВлж ($p = 0,006$), ИММлж ($p = 0,04$), КДРпж ($p = 0,002$), СДЛА ($p = 0,049$) (Таблица 26).

Таблица 26 – Антропометрические показатели, степень поражения легких по данным КТ в остром периоде заболевания и показатели ЭхоКГ постковидного периода у пациентов с различной переносимостью физических нагрузок по сумме баллов УШ

Показатель	1-ая группа ($n = 46$) 15,0 (12,0 - 18,0)	2-ая группа ($n = 54$) 26,0 (24,0 - 29,0)	p
ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$)	27,1 (24,5 - 30,6)	31,0 (27,3 - 36,5)	0,0009
КТ (степень)	1,0 (1,0 - 2,0)	2,0 (1,0 - 3,0)	0,04
КСО (мл)	36,0 (32,0 - 44,0)	47,5 (33,0 - 60,0)	0,03
ИММлж	123,0 (109,0 - 136,0)	131 (116,0 - 150,0)	0,04
ФВлж (%)	57,5 (54,0 - 60,0)	55,0 (50,0 - 57,0)	0,006
ЛП (см)	4,2 (4,0 - 4,4)	4,3 (4,1 - 4,6)	0,009
КДРпж (см)	3,5 (3,3 - 3,7)	3,7 (3,5 - 3,8)	0,002

Продолжение Таблицы 26

ПП (%)	3,8 (3,6 - 4,0)	4,0 (3,8 - 4,3)	0,0006
СДЛА (мм рт ст)	35,0 (32,0 - 40,0)	40,0 (35,0 - 48,0)	0,049

Надо отметить, что ИМТ и возраст, продемонстрированные нами как наиболее значимые факторы, связанные с выраженностью одышки, коррелировали практически со всеми показателями ЭхоКГ, однако связь носила слабый характер (r от 0,24 до 0,53; p от 0,03 до $< 0,0001$).

С учетом показанной значимости ИМТ в выраженности симптомов у пациентов, переболевших COVID-19, мы провели анализ взаимосвязи параметров ФВлж на постковидном этапе с ИМТ, ассоциации выявлено не было ($p = 0,83$) (Рисунок 30).

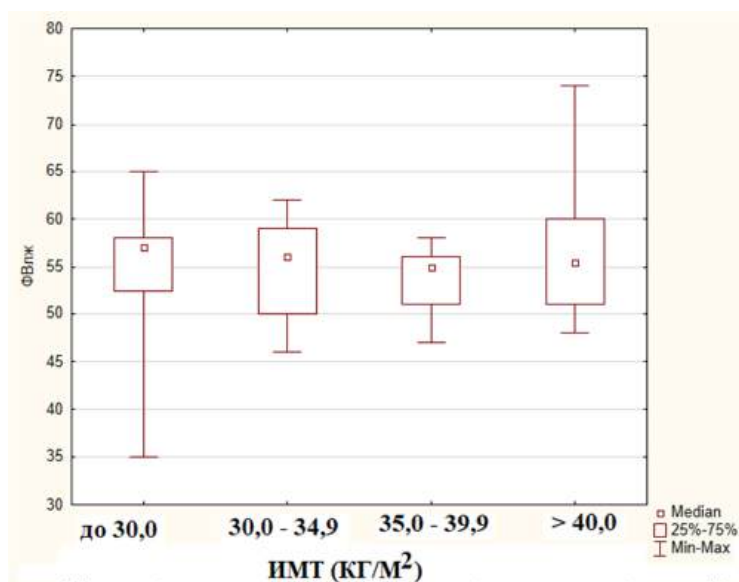


Рисунок 30 – Связь ФВлж у пациентов в постковидном периоде с ИМТ

3.9.4 Сравнительный анализ ФВлж в период COVID-19 и постковидного периода, связь с клиническими проявлениями

С учетом показанной нами высокой значимости в госпитальном прогнозе пациентов COVID-19 систолической функции ЛЖ, мы провели сравнительный анализ динамики показателя ФВлж на госпитальном этапе COVID-19 и в постковидном периоде. Из 100 человек, которые были обследованы нами в постковидном периоде, данные систолической функции ЛЖ в остром периоде инфекционного процесса были получены у 27 больных. Нами показана умеренная отрицательная динамика значений ФВлж больных в остром инфекционном периоде в сравнении с показателями ФВлж постковидного периода. Так показатели ФВлж во время заболевания составили 56,2 (46,0 - 60,0) %, в постковидном периоде - 54,1 (42,0 - 64,0) % ($p = 0,044$) (Приложение, рисунок 13). Надо отметить, что медианы показателя, как в период COVID-19, так и в постковидном периоде, находились в пределах значений, соответствующих сохраненной систолической функции.

При сопоставлении степени выраженности одышки в постковидном периоде с ФВлж в период острого заболевания в четырех группах по сумме баллов УШ, различий выявлено не было ($p = 0,54$).

Связь значений ФВлж в период COVID-19 и ФВлж постковидного периода была средней силы, но статистической значимости ($r = 0,52$, $p = 0,0007$). Корреляционный анализ показал слабой силы, но удовлетворительной значимости связь ФВлж постковидного периода с объемами и размерами как правых, так и левых камер сердца, толщинами межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ, ИММЛж, степенью легочной гипертензий (r от 0,24 до 0,53, p от 0,02 до $< 0,0001$).

В дальнейшем мы разделили пациентов в зависимости от выраженности снижения ФВлж постковидного периода в сравнении с ФВлж COVID-19. В первую группу вошли пациенты, у которых динамики в значениях ФВлж не

отмечалось или было незначительным – до 5%. Во второй группе отмечено снижение показателя более 5%. Различий между группами по параметрам спирометрии и различным лабораторным показателям выявлено не было, кроме такого показателя как уровень общего белка ($p = 0,015$), а из симптомов - по степени выраженности периферических отеков ($p = 0,04$).

3.9.5 Соответствие лабораторных данных, параметров ЭКГ и спирометрических показателей тяжести симптомов у пациентов в постковидном периоде

При проведении корреляционного анализа выраженности симптомов с лабораторными показателями выявлена слабая, но статистически значимая связь симптома одышки с такими показателями как уровень высокочувствительного СРБ, СКФ, T-hs, NT-proBNP и количества лейкоцитов (r от 0,21 до 0,34, p от 0,05 до 0,001). Такой симптом как слабость, слабо, но значимо коррелировал с уровнем глюкозы ($r = 0,32$, $p = 0,002$). Взаимосвязь общей суммы баллов УШ прослеживалась с такими показателями как СКФ, высокочувствительный СРБ и T-hs (r от -0,20 до 0,26; p от 0,02 до 0,05). С другими лабораторными данными взаимосвязи выявлено не было. Связи параметров ЭКГ, а также результатов суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру и суточного мониторирования АД, ни с одним симптомом по результатам заполненных опросников выявлено не было.

Практически все показатели ФВД коррелировали с тяжестью одышки. Несмотря на статистическую значимость с p от 0,05 до 0,001, корреляционные коэффициенты были слабой силы с r от -0,21 до 0,36. Отмечалась ассоциация выраженности одышки по данным кафедрального опросника с такими параметрами ФВД как ПОС, МОС₇₅, СОС (Рисунок 31).

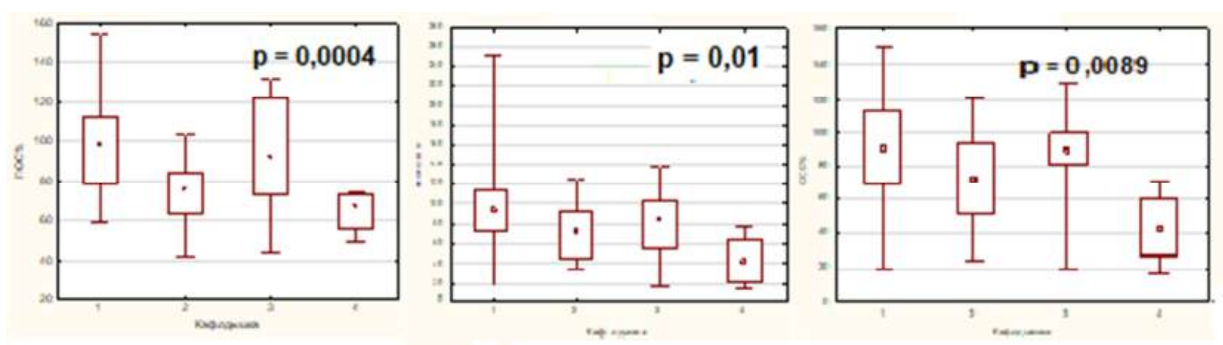


Рисунок 31 – Сравнительный анализ выраженности одышки по кафедральному опроснику с параметрами ПОС, МОС₇₅, СОС

При проведении сравнительного анализа симптомов по сумме баллов УШ с показателями спирометрии также выявлена связь с величинами ПОС, МОС₇₅ (Рисунок 32).

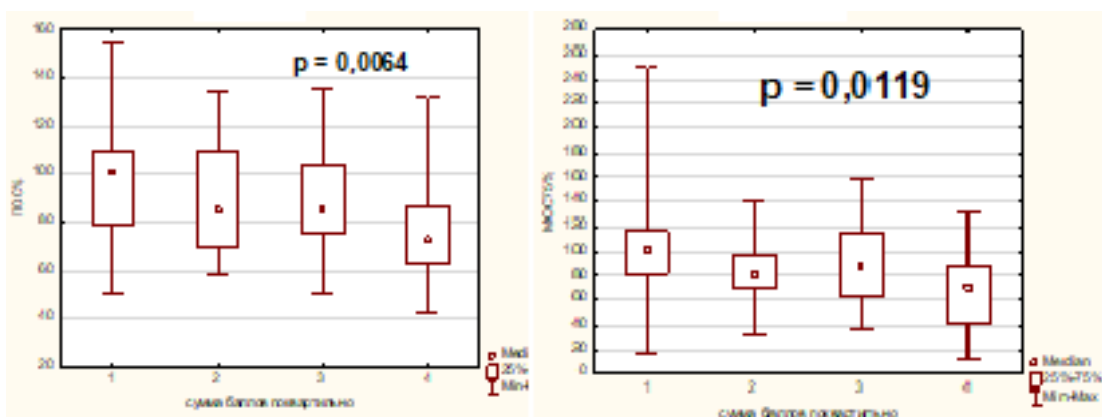


Рисунок 32 – Сравнительный анализ выраженности одышки по сумме баллов с параметрами ПОС, МОС₇₅

При этом, надо отметить, что параметры систолической функции как правого, так и левого желудочков не показали сильной связи ни с одним параметром ФВД (r от 0,21 до 0,34, p от 0,005 до 0,0001).

3.9.6 Связь степени поражения легочной ткани по данным КТ в остром периоде COVID-19 с выраженностью симптомов постковидного периода

Сопоставление степени вирусной пневмонии по данным КТ в остром периоде заболевания с выраженностью симптомов по данным УШ не выявил ассоциации исследуемого показателя с такими проявлениями как одышка ($p = 0,27$), слабость ($p = 0,96$), лабильность АД ($p = 0,85$), головокружение ($p = 0,45$).

Таким образом, наиболее результаты нашего исследования отражают связь выраженности симптомов в постковидном периоде с такими антропометрическими показателями как ИМТ и возраст. Выявленные взаимосвязи симптомов постковидного периода с такими показателями как степень поражения легких в остром периоде заболевания, а также данными постковидного периода - ФВД, лабораторные показатели, включая NT-proBNP, ЭхоКГ, не были сильными. Прослеживаемая динамика снижения ФВлж в постковидном периоде в сравнении со значением показателя в период COVID-19, носила статистически значимый характер, хотя и пределах сохраненного уровня по медиане показателя.

Для демонстрации особенностей течения COVID-19 мы выбрали клинические случаи двух пациентов с различными исходами, у которых имело место динамическое снижение значений ФВлж во время инфекционного процесса, а также отрицательная динамика показателя при госпитализации в сравнении с предковидным периодом.

Клинический случай 1. Пациент Г., 80 лет, поступил в стационар с клинической картиной вирусного заболевания SARS-CoV-2: повышение температуры до $38,5^{\circ}\text{C}$, озноб, одышку при незначительных физических нагрузках, общую слабость. Диагноз COVID-19 был подтвержден исследованием полимеразной цепной реакцией назофарингеального отделяемого, а также КТ картиной

двусторонней вирусной пневмонии, при поступлении степень тяжести легкая (КТ-1).

Из анамнестических данных у пациента имела место АГ 3 степени, а также перенесенное онкологическое заболевание - рак кишечника с радикальным оперативным лечением от 2007 года в стадии стойкой ремиссии.

За время госпитализации в стационаре у пациента отмечалась отрицательная динамика по течению инфекционного процесса - прогрессия поражения легочной паренхимы до тяжелой стадии по КТ картине (КТ-4) (Рисунок 33).

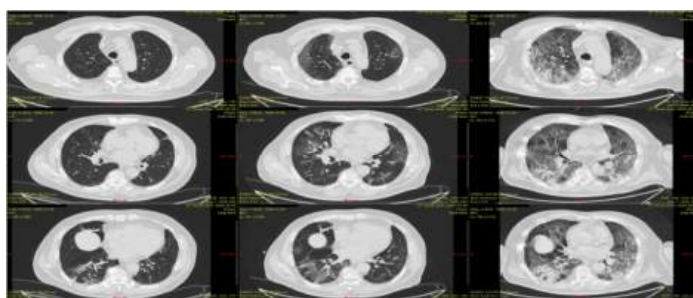


Рисунок 33 – Динамика КТ пациента Г., 80 лет: прогрессирование поражения легких за время госпитализации с COVID-19 (при поступлении 5%, в динамике >75%)

Клиническая картина ухудшения состояния была обусловлена нарастанием одышки до 30 в минуту, снижением SpO_2 до 82% при оксигенотерапии. Пациент был переведен в отделение реанимации, где ему была инициирована масочная вспомогательная вентиляция. На фоне проводимой терапии в сочетании с НИВЛ состояние пациента прогрессивно ухудшалось в виде нарастания тахипноэ до 40 дыхательных движений в минуту, снижением уровня SpO_2 ниже 80 %, появления признаков тканевой гипоксии (лактат 3,7 ммоль/л). Ввиду неэффективности неинвазивной респираторной терапии пациент был переведен на ИВЛ.

На ЭКГ с момента поступления и за все время госпитализации ритм синусовый, продолжительность QRS составила 0,12 с (БЛНПГ) (Рисунок 34).

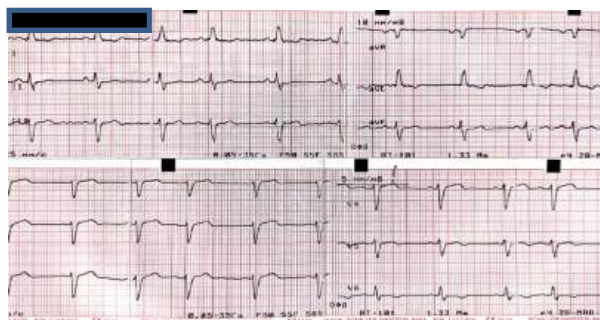


Рисунок 34 – ЭКГ пациента Г., 80 лет

Нами были получены данные ЭхоКГ за 6 месяцев до инфекционного процесса, а также динамика состояния сердца за время пребывания в стационаре (Таблица 27).

Таблица 27 - Показатели ЭхоКГ у пациента Г., 80 лет в доковидном периоде и динамика параметров за время госпитализации с COVID-19

Параметры ЭхоКГ	За 6 месяцев до COVID-19	При поступлении	В динамике во время госпитализации
ПЖ (см)	2,8	4,2	4,4
КДРлж (см)	4,7	5,4	5,4
КСРлж (см)	2,6	3,7	3,9
ФВлж (%)	66	57	52
УО (мл)	73	81	72
СДЛА (мм рт ст)	до 35	60	70
Жидкость в перикарде	отсутствует	отсутствует	отсутствует

При сравнении анамнестических параметров ЭхоКГ с данными при поступлении у пациента отмечалось снижение ФВлж с 66 до 57% и последующим снижением до 52% за время госпитализации (dФВлж составила 14%). Из других

динамических параметров определялась отрицательная динамика по уровню СДЛА и дилатация ПЖ. Зон нарушения локальной сократимости выявлено не было. Уровень Th-s был повышен умеренно - до 70 - 86 пг/мл.

Смерть пациента наступила на 14-е сутки пребывания в стационаре на фоне сердечно-сосудистой недостаточности и нестабильной гемодинамики, которая потребовала вазопрессорной терапии.

Патологоанатомическое заключение по состоянию сердца указывало только на умеренную дилатацию камер сердца, гипертрофию миокарда ЛЖ с венозным полнокровием микроциркуляторного русла. Данных за миокардит получено не было.

Данный клинический случай демонстрирует отрицательную динамику систолической функции ЛЖ во время острого инфекционного процесса COVID-19, а также в сравнении с прединфекционным периодом у пациента с неблагоприятным исходом. Снижение ФВлж было в пределах нормальных значений, но в условиях тяжелого инфекционного процесса было достаточным для развития декомпенсации ХСН, что подтверждают результаты аутопсии. Из дополнительных предикторов плохого прогноза, которые показали свое значение в нашем исследовании, можно выделить возраст старше 70 лет, тяжесть поражения легочной ткани при КТ, динамическое повышение уровня СДЛА, наличие жидкости в перикарде (выявлено только при аутопсии), увеличение продолжительности QRS 0,12 с на фоне БЛНПГ.

Клинический случай 2. Пациент П., 33 лет, поступил в стационар с клинической картиной COVID-19 (вирус идентифицирован), жалобами на повышение температуры до 39,7⁰С, кашель, одышку при умеренной физической нагрузке, общую слабость. Из анамнестических данных у пациента имеет место АГ 2 ст.

Общий процент поражения легочной ткани при КТ на этапе поступления составил 55%, на четвертые сутки госпитализации объем увеличился до 75%, перед выпиской отмечался регресс участков консолидации до 40%.

На ЭКГ нарушений ритма не регистрировалось, продолжительность QRS составила 0,08 с (Рисунок 35).

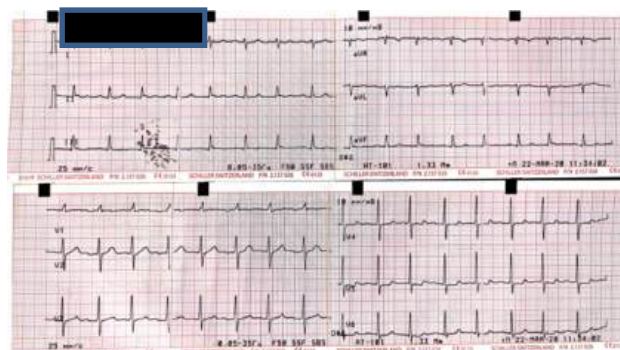


Рисунок 35 – ЭКГ пациента П., 33 лет

За время госпитализации пациенту неоднократно проводилась ЭхоКГ с учетом сохраняющейся одышки, которая не коррелировала с удовлетворительными параметрами SpO_2 . Также нами получены данные ЭхоКГ за 5 месяцев до заболевания COVID-19, которые сопоставлены с показателями госпитального этапа (Таблица 28).

Таблица 28 - Показатели ЭхоКГ у пациента П., 33 лет в доковидном периоде и динамика параметров за время госпитализации с COVID-19

Параметры ЭхоКГ	За 5 месяцев до COVID-19	При поступлении	4-ый день госпитализации	8-ой день госпитализации
ПЖ (см)	3,0	4,5	4,5	4,3
КДРЛЖ (см)	4,8	5,4	5,5	5,5
КСРЛЖ (см)	3,7	4,4	4,4	4,3
ФВЛЖ (%)	62	49	46	50
УО (мл)	нет данных	58	55	75
СДЛА (мм рт ст)	18	56	50	50
Жидкость в перикарде	-	+	+	+

Как видно из таблицы, у пациента при госпитализации отмечалось резкое снижение ФВЛж более 10% в сравнении с анамнестическими данными. По лабораторным данным отмечалось повышение уровня Th-s до 126,99 пг/мл. Исходная концепция заключалась в развитии острого вирусного миокардита у пациента COVID-19. Однако, быстрый регресс Th-s и СРБ до референсных значений, восстановление ФВЛж до практически сохраненного уровня на 8-ой день госпитализации и нивелирование симптома одышки в течение 7 дней госпитализации на фоне нормализации гемодинамики до оптимального уровня АД после назначения кардиотропной терапии (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и бета-адреноблокаторы), наиболее вероятно, указывают на субкомпенсацию ХСН у пациента с АГ 2-ой степени на этапе поступления. Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии.

Анализ представленных клинических случаев показывает, что, несмотря на динамическое снижение ФВЛж в обоих случаях, имеет место ряд важных факторов благоприятного госпитального прогноза у выписанного пациента: молодой возраст и менее тяжелая стадия поражения легочной ткани по КТ. Из кардиальных факторов важными предикторами благоприятного прогноза являлись нормальная продолжительность QRS, отсутствие нарушений ВЖП, невысокая степень АГ и восстановление систолической функции ЛЖ на фоне терапии.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В соответствии с поставленными целями и задачами для выявления предикторов госпитальной выживаемости и смертности пациентов с новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2, а также для выявления взаимосвязи симптомов с объективными методами обследования в постковидном периоде, нами изучена группа из 274 пациентов, из которых 174 больных были обследованы в острой стадии инфекционного процесса и 100 пациентов через 6-8 месяцев после перенесенного заболевания COVID-19.

4.1 Группа пациентов COVID-19 в острой стадии инфекционного процесса

Возрастной и респираторный статус пациентов COVID-19

Нами выявлены возрастные критерии, предопределяющие плохой прогноз у пациентов COVID-19. Большинство доступных литературных источников указывают на худший прогноз у пациентов пожилого и старческого возраста, однако четкие пороговые значения в большинстве случаев не определены. Так, в одном из систематических обзоров с данными 25 медицинских центров вариабельность возраста, как предиктора тяжелого течения и госпитальной гибели пациентов COVID-19, находится в широком диапазоне от 60-65 до 80-85 лет [155]. В нашем исследовании проводилось предварительное ранжирование возраста по децилям, что позволило выделить две группы пациентов – старше и младше 70 лет и определить лучший прогноз в возрастной категории менее 70 лет ($p < 0,0001$). Наиболее высокие показатели госпитальной летальности имели место в группе старше 70 лет ($p = 0,0002$). Немаловажным аспектом для практической оценки риска госпитального прогноза является показанное в нашем исследовании отсутствие различий в выживаемости в группе старше 70 лет, что может быть использовано для выделения групп риска уже на этапе поступления в стационар ($p = 0,38$).

Практически все показатели, которые использовались нами для оценки респираторного статуса, а именно: ЧДД, SpO₂, тяжесть поражения легочной ткани по КТ, определяли госпитальный прогноз пациентов COVID-19.

Наихудшая выживаемость наблюдалась у пациентов со степенью выраженности тахипное, соответствующей ДН III ст. ($p < 0,0001$). При этом выживаемость пациентов с ДН III ст. и острым респираторным дистресс-синдромом были сопоставимы.

Низкие значения SpO₂ на атмосферном воздухе также определяли низкую госпитальную выживаемость пациентов с высокой статистической значимостью ($p = 0,0009$). Пороговое значение SpO₂ при ROC-анализе, определяющее высокий риск летального исхода, составило 89,5%.

Наиболее низкая выживаемость оказалась в группе с четвертой степенью поражения легочной паренхимы по КТ, проведенной на различных этапах госпитализации (при поступлении $p = 0,0003$; на заключительном этапе $p < 0,0001$). Госпитальная летальность в группе с четвертой степенью поражения легочной ткани по КТ при поступлении была также значимо выше ($p = 0,023$).

Вспомогательная респираторная поддержка ухудшала прогноз только в случае режима ИВЛ ($p < 0,0001$). Группа пациентов на самостоятельном дыхании и группа больных, находившихся на НИВЛ, по госпитальному прогнозу были сопоставимы.

Данные большинства исследований также отражают худший госпитальный прогноз у пациентов COVID-19 при высоком уровне вовлеченности легочной паренхимы [6], [90], [97], [121], [122], [190].

Поражение миокарда у пациентов COVID-19

Влияние ФВлж у пациентов с COVID-19 на госпитальном этапе.

В нашей работе показано, что снижение систолической функции ЛЖ является одним из наиболее значимых факторов худшей госпитальной выживаемости пациентов COVID-19. Наиболее благоприятный прогноз наблюдался в группе

пациентов с сохраненной ФВлж более 50%, а самые низкие показатели выживаемости имели место в группе пациентов с низкой ФВлж менее 40% ($p = 0,0002$). Группам пациентов со сниженной и умеренно сниженной ФВлж соответствовала и более высокая госпитальная летальность со статистической значимостью ($p < 0,0001$).

Результаты многих отечественных и зарубежных сообщений также демонстрируют связь низкой систолической функции ЛЖ с повышенной смертностью и более тяжелым течением инфекционного процесса [36], [73], [99], [101], [103], [123], [135], [205], [217], [228]. В то же время в некоторых исследованиях ФВлж не показала своей прогностической значимости [164], [192].

При этом надо отметить, что большинство исследований, в которых демонстрируется отрицательное влияние на госпитальный прогноз систолической дисфункции ЛЖ пациентов COVID-19, ориентировались именно на низкие значения ФВлж. Так, в работе Cirillo С. и соавторов приводятся данные о высоком риске неблагоприятного госпитального прогноза у пациентов COVID-19 при $\text{ФВлж} \leq 35\%$ (ОР: 5,908, 95% ДИ от 2,609 до 13,376; $p < 0,001$) [73].

В нашем исследовании, проведенном с помощью ROC-кривых, также показана взаимосвязь показателей ФВлж с более высокой летальностью, но отрезная точка пороговых значений показателей была выше – 52,5% ($p < 0,001$). По всей видимости, при острых состояниях даже незначительное снижение систолической функции ЛЖ снижает выживаемость, что демонстрирует наше исследование.

Данные исследования Rath D. и соавторов сопоставимы с результатами нашей работы – госпитальная выживаемость в группе пациентов с ФВлж ниже 50% статистически значимо хуже ($p < 0,001$). Авторы считают, что системные воспалительные процессы при COVID-19 могут приводить к развитию миокардиальной недостаточности, особенно у пациентов с исходными заболеваниями сердца [186].

Важно, что нами показана самостоятельность ФВлж, как фактора риска худшего госпитального прогноза, которая не зависела от очевидных и доступных нам предикторов плохого исхода. Мы не выявили взаимосвязи ФВлж с такими параметрами как ЧДД, SpO_2 , объем поражения легких по КТ, то есть с показателями, характеризующими респираторный статус у пациентов COVID-19. Так, связь параметров ФВлж с тяжестью вирусной пневмонии по данным КТ, проведенной на различных этапах пребывания в стационаре, отсутствовала (r от -0,49 до 0,09, p от 0,23 до 0,54), а корреляция ФВлж с SpO_2 носила слабый характер, хотя и оказалась статистически значимой ($r = 0,26$; $p = 0,0009$). Надо отметить, что из всех показателей, характеризующих выраженность ДН, в наибольшей степени ФВлж ассоциировалась с таким параметром как ЧДД, в том числе у пациентов с потребностью во вспомогательной вентиляции при различных режимах ($p = 0,024$). Однако, с учетом поправки Бонферрони, взаимосвязь систолической функции ЛЖ и тахипное становится менее значимой. Слабая ассоциация ФВлж с ЧДД, возможно, может быть объяснена сочетанным характером одышки, генез которой определяется вирусной пневмонией и сердечной недостаточностью.

Данные некоторых исследований, проводимых в условиях ОРИТ, также отмечают корреляцию между потребностью в ИВЛ и различными нарушениями гемодинамики по параметрам ЭхоКГ, но, преимущественно, в отношении дилатации и нарушения функции ПЖ, в отличие от нашего исследования [71].

Еще одним сильным самостоятельным фактором плохого госпитального прогноза является ОИМ. Результаты нашего исследования демонстрируют худшую госпитальную выживаемость в группе пациентов с ОИМ, который развился в стационаре, в сравнении с пациентами без ОИМ ($p < 0,0001$). После исключения из исследования пациентов с ОИМ, влияние величины ФВлж на госпитальный прогноз сохраняется со статистической значимостью, в группе с сохраненной ФВлж госпитальная выживаемость остается наилучшей ($p = 0,012$).

Госпитальная летальность у пациентов с ОИМ в сравнении с группой больных без ОИМ также значимо выше ($p = 0,001$). При этом, надо отметить, в группе пациентов с ОИМ ФВлж не влияла на госпитальную выживаемость ($p = 0,89$).

Таким образом, нами продемонстрирована высокая прогностическая значимость систолической функции ЛЖ. Далее перед нами встал вопрос, имело ли место исходно сниженная ФВлж у пациентов, что и определяло плохой прогноз, или систолическая функция ЛЖ снизилась во время инфекционного процесса. В начале исследования нами предполагалось, что снижение систолической функции ЛЖ имело место и в предковидном периоде, что в дальнейшем играло важную роль в клинической картине наших пациентов. Однако динамические изменения ЭКГ и повышение уровня Th-s не исключало поражение миокарда у пациентов COVID-19. С целью установления причинно-следственных связей между снижением систолической функции ЛЖ и неблагоприятным госпитальным прогнозом пациентов COVID-19 мы составили следующий алгоритм анализа: исследовать уровень Th-s у пациентов COVID-19, в том числе у больных без острых коронарных событий во время госпитализации; исследовать динамику параметров ЭКГ госпитального этапа COVID-19; оценить динамику значений ФВлж предковидного периода относительно ФВлж на этапе госпитализации с COVID-19; определить динамику значений ФВлж во время острого инфекционного процесса.

Исследование уровня Th-s

По результатам нашего исследования при поквартильном распределении концентрации Th-s выявлено, что наилучшей госпитальной выживаемости соответствует уровень показателя менее 100 мкг/л, а наихудшей более 1000 мкг/л ($p < 0,0001$). Наиболее высокая госпитальная летальность также отмечается в группе Th-s более 1000 мкг/л ($p < 0,0001$). ROC - анализ иллюстрирует диагностическую ценность Th-s в прогнозе госпитальной смертности у пациентов с COVID-19 с высокой степенью статистической значимости, отрезному порогу

соответствует уровень показателя 165,13 мкг/л ($p < 0,001$). Чувствительность и специфичность метода составляют 74,4% и 77,5% соответственно. При этом имела место явная ассоциация между концентрацией T-hs и систолической функцией ЛЖ. Показана средней силы взаимосвязь между уровнем T-hs и показателем ФВлж ($r = -0,51$, $p < 0,0001$). Наибольшая концентрация уровня T-hs – 2200,0 (613,9 - 11815,2) мкг/л соответствует группе с низкой ФВлж – 36,5 (28,0 - 38,0) %; а наиболее низкий уровень T-hs – 48,9 (25,7 - 319,5) % - группе с сохраненной ФВлж - 57,0 (56,0 - 59,0) %. При этом, ожидаемо, значимо более высокий уровень T-hs наблюдается в группе пациентов, у которых во время стационарного лечения развился ОИМ ($p < 0,0001$). Однако, после исключения из анализа пациентов с ОИМ результаты худшей госпитальной выживаемости при высоком уровне Th-s оказались аналогичными группе в целом, но с меньшей статистической значимостью ($p = 0,008$).

Надо отметить, что в большинстве исследований, данные которых мы сопоставили с результатами нашей работы, повышение уровня T-hs ассоциировалось с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, а также хроническими болезнями легких и ХБП. Так, в исследовании Guo T. и соавторов у пациентов с повышенным уровнем T-hs чаще наблюдались сопутствующие заболевания по сравнению с группой с нормальными значениями показателя: АГ (63,5% и 20,7%, $p < 0,001$), ИБС (32,7% и 3,0%, $p < 0,001$), различные кардиомиопатии (15,4% и 0.0%, $p < 0,001$), СД (30,8% и 8,9%, $p < 0,001$), ХОБЛ (7,7% и 0.0%, $p = 0,001$), ХБП (0,7% и 9,6%, $p = 0,002$) [104]. По результатам нашей работы взаимосвязь между повышенным уровнем T-hs и сопутствующими заболеваниями выявлена только с ПИКС ($p = 0,0031$) и онкологическим заболеванием в анамнезе ($p = 0,044$).

В нашем исследовании отсутствие ассоциации повышения уровня T-hs с различными заболеваниями, за исключением ПИКС и анамнестического злокачественного заболевания, вероятно, связано с тем, что мы прослеживали

связь T-hs с сопутствующей патологией только у умерших пациентов на основании заключения патологов о значимости нозологии в танатогенезе пациентов COVID-19. Заболевания, которые при аутопсии расценивались как сопутствующие, были исключены нами из анализа. С нашей точки зрения, такой подход объективизирует значимость сопутствующей патологии в госпитальном прогнозе пациентов COVID-19. Нами также не было получено связи между уровнем T-hs и такими структурными изменениями миокарда, как масса сердца, объем ЛЖ, толщина стенок ЛЖ у умерших пациентов по данным аутопсийного исследования (r от -0,06 до 0,22; p от 0,15 до 0,7). Отсутствие корреляции уровня T-hs с параметрами сердца может косвенно указывать на отсутствие взаимосвязи повышенного уровня показателя с такими нозологическими структурами, как ХСН и АГ. Также, надо отметить, что диагноз «миокардит» на вскрытии не фигурировал ни в одном случае.

Продолжительность QRS

Другим чувствительным и независимым показателем в госпитальном прогнозе у пациентов COVID-19 показал себя такой показатель, как продолжительность QRS. Повышение риска внезапной сердечной смерти при удлинении QRS в популяции является известным фактом [111], [112], [113], [209], [220]. Данные многочисленных исследований также отражают худший прогноз при увеличении ВЖП у пациентов COVID-19 [34], [51], [64], [133], [150], [162], [170], [173], [200], [213], [218]. Принципиальным вопросом в определении тактики ведения является отрезной уровень показателя, а также его динамика во время инфекционного процесса. Надо отметить, что результаты исследований прогностической роли нарушения ВЖП показывают различные результаты. Так, в исследовании Lanza GA. и соавторов продемонстрирована худшая госпитальная выживаемость пациентов COVID-19 при продолжительности QRS более или равной 110 мс ($p < 0,001$) [133]. В другом исследовании Sonsoz MR. и соавторы показывают увеличение риска неблагоприятных событий при значениях QRS более 120 мс (p

= 0,008) [200]. Надо отметить, что приводимые данные получены только по результатам базальной ЭКГ, серийные исследования не применялись.

Напротив, в крупном исследовании АКТИВ КАРДИО не выявлено различий продолжительности QRS между умершими и выжившими пациентами [4].

В нашем исследовании уже на этапе поступления пациентов в стационар показана предсказательная значимость продолжительности QRS. Так, при значении равном 0,10 с и более, госпитальная выживаемость у пациентов COVID-19 была значимо ниже ($p = 0,0004$). На заключительном этапе лечения прогностически неблагоприятными становились более низкие показатели ВЖП – равно или ниже 0,09 с ($p = 0,015$). При ROC - анализе пороговое значение ширины комплекса QRS с увеличением риска летального исхода оказалось при больших значениях – 125 мс и выше. Интересно, что значение отрезного уровня QRS при ROC - анализе близко совпадает с продолжительностью QRS, определяющей показания к ресинхронизирующей терапии.

При этом, надо отметить, что продолжительность QRS показала себя самостоятельным предиктором плохого прогноза. Так, не выявлено взаимосвязи продолжительности QRS с показателями, характеризующими состояние респираторного статуса (ЧДД, SpO_2 , КТ) у пациентов COVID-19. При проведении корреляционного анализа с показателями ЭхоКГ, ЭКГ, лабораторными маркерами и возрастом связь носила слабый характер (r от 0,17 до -0,27; p от 0,05 до 0,0006). Тем не менее, определенная ассоциация продолжительности QRS с величиной ФВлж имела, так наиболее низкие значения ФВлж наблюдались в группе пациентов с наибольшей ВЖП ($p = 0,0025$).

Таким образом, нами показана явная прогностическая значимость снижения ФВлж, высокого уровня T-hs и увеличения продолжительности QRS у пациентов COVID-19. В дальнейшем мы провели исследование динамики параметров ЭхоКГ предковидного и инфекционного периодов, а также динамики ЭхоКГ во время госпитализации с COVID-19.

Сравнительный анализ данных ЭхоКГ, полученных за 3 - 6 месяцев до COVID-19 с показателями во время госпитализации

Нам удалось получить данные ЭхоКГ прединфекционного периода у 45 пациентов и сравнить их с показателями во время госпитализации.

Значимое снижение ФВлж более 10% за время пребывания в стационаре было отмечено у 13 из 45 пациентов. Разница по dФВлж между группами с различным прогнозом была статистически значимой ($p = 0,047$). Все пациенты со снижением ФВлж более чем на 10% были с неблагоприятным исходом, аутопсия проведена в 100% случаев. По структуре кардиальной патологии распределение было следующим: ОИМ ($n = 4$), ПИКС ($n = 8$), АГ 3 ст ($n = 24$). Летальность в группе с отрицательной динамикой ФВлж после исключения острых коронарных событий как самостоятельного фактора неблагоприятного прогноза составила 20%. Надо отметить, что наиболее неблагоприятным заболеванием по динамике систолической функции ЛЖ является АГ 3 ст, особенно в сочетании с ПИКС ($p = 0,014$). Данных за миокардит при аутопсии получено не было.

Важно, что практически у всех пациентов до заболевания COVID-19 систолическая функция ЛЖ была в пределах сохраненных значений ($n = 43$) и умеренного снижения до 44% ($n = 2$). За время госпитализации у 4-х больных ФВлж снизилась ниже 30%, из них у 3-х пациентов до инфекционного процесса ФВлж была сохранена, у 1-го больного – умеренно снижена (44%). У 10-и пациентов ФВлж снизилась ниже 50% при ранее нормальных значениях показателя. У остальных пациентов снижение систолической функции ЛЖ было пределах нормальных значений. Различия между значениями ФВлж до инфицирования и во время госпитализации COVID-19 (без данных больных с ИМ) оказались статистически значимыми ($p < 0,0001$).

Таким образом, нами показано явное снижение систолической функции ЛЖ во время COVID-19 относительно предковидного периода. Напротив, в работе Young К.А. и соавторов разницы в значениях ФВлж до госпитализации с COVID-19 и во

время заболевания выявлено не было (57% против 57%, $p = 0,71$) [223]. Надо отметить, что в сравнении с нашей работой анализ проводился на значительно меньшем числе пациентов ($n = 18$).

Динамика ЭхоКГ во время госпитализации с COVID-19

В дальнейшем мы провели исследование динамики ЭхоКГ у 40 пациентов за время пребывания в стационаре. Из 40 человек в стационаре умерло 20 пациентов, выписано 20. При 1-м исследовании различий в величине ФВлж в группе выписанных и умерших пациентов не выявлялось (49,5 (47,5 - 56,0)% против 47,0 (40,0 - 56,0)%, $p = 0,51$), при сопоставлении показателя между двумя группами при динамическом исследовании различия становятся статистически значимыми (51,0 (44,0 - 55,0)% против 43,5 (37,0 - 49,0)%, $p = 0,049$). В группе пациентов с летальным исходом за время госпитализации отмечалось значимое снижение систолической функции ЛЖ (47,0 (40,0 - 56,0) и 43,5 (37,0 - 49,0)% соответственно, $p = 0,002$). Динамики в величине ФВлж в группе благоприятного прогноза не отмечалась (49,5 (47,5 - 56,0) и 51,0 (44,0 - 55,0) соответственно, $p = 0,156$).

Значимых различий КДРпж в группах с различным прогнозом, а также значимой динамики показателя при 2-ом исследовании в группах выписанных и умерших пациентов не выявлялось, хотя надо отметить некоторую тенденцию к разнице размеров КДРпж в группе выписанных и умерших больных при исследовании в динамике (4,0 (3,9 - 4,4) и 4,3 (3,95 - 4,65) см, $p = 0,071$).

Наиболее значительные различия выявлялись в значениях СДЛА. Уже при первом исследовании в группе умерших легочная гипертензия была значимо выше (54,0 (50,0 - 59,0) против 60,0 (55,5 - 70,0) мм рт ст, $p = 0,002$). При повторном исследовании различия в группах с различным прогнозом становятся высоко значимыми (50,0 (46,0 - 57,0) против 65,0 (60,0 - 70,0) мм рт ст, $p < 0,0001$). При этом отличий при сравнении величин СДЛА при первом и повторном исследованиях в группах с одинаковым госпитальным прогнозом не

наблюдалась, отмечалась тенденция к увеличению показателя в группе с летальным исходом ($p = 0,073$).

Динамика УО в группе благоприятного исхода показала явную тенденцию к его увеличению, хотя и без статистической значимости (60,0 (58,0 - 71,0) и 66,0 (55,0 - 80,0) мл соответственно, $p=0,49$). В группе умерших пациентов отмечалось снижение показателя УО по сравнению с поступлением (57,5 (51,0 - 65,0) и 54,0 (48,5 - 62,5) мл, $p=0,025$). Показатели УО при поступлении в группе выписанных и умерших пациентов сопоставимы ($p=0,17$), при 2-ом исследовании в группе с неблагоприятным прогнозом значения УО значимо ниже (66,0 (55,0 - 80,0) мл против 54,0 (48,5 - 62,5) мл, $p=0,013$). Исследование МО не выявило значимых различий в динамике показателя пациентов с разным исходом. Различий между МО на 1-м этапе исследования и последующем измерении также не выявлено. С учетом отсутствия разницы ЧСС в группе умерших и выписанных, предполагаемый нами компенсаторный механизм увеличения ЧСС для сохранения адекватного МО в условиях инфекционного процесса является сомнительным.

В отличие от результатов нашей работы, в исследовании López Saubidet I. и соавторов показано, что при проведении ЭхоКГ в динамике на 76 пациентам с ОРДС наиболее часто имело место увеличение КДРпж (43%) и увеличение степени легочной гипертензии (15%). Прогрессирование дисфункции ЛЖ встречалось только в 6% [146]. В данном исследовании группа пациентов была ограничена наличием тяжелой ДН, дисфункция правых отделов в исследуемой когорте является закономерной. В нашем исследовании, несмотря на малое количество больных ($n = 40$), группа по видам осложнений была неоднородной, что позволяет оценить влияние показателей на прогноз у пациентов с различным течением COVID-19.

В другом исследовании Szekele Y. и соавторов значимая динамика также наблюдалась в состоянии правых отделов сердца в виде увеличения площадей

ПЖ в систолу и диастолу ($p = 0,01$ и $0,004$ соответственно), при этом значимого снижения ФВлж не зарегистрировано [204]. В данное исследование были включены только пациенты с тяжелым течением инфекционного заболевания, но с благоприятным исходом. Положительным аспектом нашей работы является исследование динамических показателей ЭхоКГ у пациентов с различным прогнозом.

Надо отметить, что серийные ЭхоКГ проводились преимущественно на небольшой когорте пациентов, крупных исследований в доступной литературе не найдено [54], [146], [204].

Таким образом, нами получены результаты явной отрицательной динамики систолической функции ЛЖ во время инфекционного заболевания, а также относительно доинфекционного периода. При этом снижение ФВлж отмечалось в группе пациентов при исключении острых коронарных событий и отсутствия данных за острый миокардит. Полученные нами данные отрицательной динамики ФВлж мы объясняем декомпенсацией ХСН у пациентов COVID-19. Надо отметить, что по результатам нашего исследования даже незначительное снижение ФВлж во время заболевания в сравнении с исходным статусом может ухудшить прогноз пациента.

Многофакторный анализ госпитального прогноза у пациентов COVID-19

Высокое значение систолической функции ЛЖ в госпитальном прогнозе пациентов COVID-19 подтверждает регрессионный анализ, для проведения которого нами были выделены наиболее сильные предикторы худшей выживаемости, полученные при ранее проведенном анализе. Мы исследовали категориальные показатели, полученные на этапе поступления пациента в стационар, руководствуясь важностью ранжирования пациентов COVID-19 по степени риска для определения тактики ведения и необходимости госпитализации в ОРИТ. Показателями с наибольшей значимостью в госпитальном прогнозе были возраст, КТ при поступлении, продолжительность

QRS, наличие ФП, значения ФВлж, СДЛА, наличие жидкости в перикарде, уровень T-hs и СКФ. Многофакторный анализ показал наибольшую значимость для прогноза таких показателей, как возраст с ОР 1,04 ($p = 0,01$), выраженность поражения легочной паренхимы по данным КТ при поступлении с ОР 1,44 ($p = 0,04$). Наиболее значимым кардиальным фактором низкой выживаемости показала себя низкая ФВлж с ОР 1,69 ($p = 0,03$).

Таким образом, результаты нашего исследования совершенно определенно характеризуют ФВлж как самостоятельный предиктор госпитального прогноза у пациентов COVID-19, показавший свое значение, в том числе, при исследовании в динамике.

Нами не были получены данные о COVID-19 ассоциированном миокардите по результатам аутопсии у 60 пациентов. Надо отметить, что в начале пандемии COVID-19 описывались случаи повреждения миокарда, которые трактовались как острый миокардит вследствие кардиотропного действия вируса [68], [88], [116]. В ряде исследований авторы ставят под сомнение прямое воздействие вируса на миокард [140], [197]. Последующие исследования не показали высокую распространенность острых миокардитов у пациентов COVID-19 [108], [125], [168].

В исследовании Митрофановой Л.Б. и соавторов, в котором были проанализированы 420 историй болезни и 77 аутопсий пациентов COVID-19 с неблагоприятным госпитальным прогнозом, диагноз миокардита был заподозрен в 15 из 77 случаев. Во всех случаях было выполнено иммуногистохимическое исследование [16]. Только у 8 пациентов диагноз миокардита был подтвержден, в этих случаях проводилась полимеразная цепная реакция на SARS-CoV-2. Достоверного подтверждения присутствия вируса SARS-CoV-2 по результатам полимеразной цепной реакции получено не было. В исследовании показано, что основным морфологическим признаком на аутопсии являлся эндотелиит, который приводил к микротромбозам и кровоизлияниям интрамуральных артерий. В

данном исследовании ЭхоКГ выполнялась лишь в 25% случаев, однако позиция авторов согласуется с нашим мнением в отношении декомпенсации ХСН на фоне острого системного воспалительного ответа, что обуславливает плохой госпитальный прогноз.

4.2 Группа пациентов с постковидным синдромом

Наиболее частыми симптомами в нашем исследовании после перенесенного инфекционного процесса были жалобы на снижение переносимости физических нагрузок (75%), слабость (72%), сердцебиение (49%), одышку (42%), периферические отеки (35%), то есть симптомы, которые могут отражать как проявления со стороны сердечно-сосудистой системы, так и респираторного статуса. Спектр жалоб в нашей когорте пациентов в целом идентичен исследованиям по данным литературы [3], [47], [69], [78], [196]. Примечательно, что при сборе жалоб и анамнеза наиболее часто пациенты отмечали снижение переносимости к физическим нагрузкам и сердцебиение, в то время как по данным формализованных опросников самым значимым симптомом являлась одышка, которая в наибольшей степени была взаимосвязана с общей суммой баллов по УШ ($r = 0,76$, $p < 0,0001$). Надо отметить, что по данным литературы наиболее частым симптомом являлась именно слабость и утомляемость [20], [153]. Так, по данным исследования Подзолкова В. И. и соавторов слабость у пациентов встречалась в 19,2% случаев, в то время как одышку отмечали всего 10,4% пациентов [20]. Наше исследование было объективизировано данными нескольких формализованных опросников и подтверждено исследованием корреляционного анализа отдельных симптомов с общей суммой баллов УШ. По всей видимости, именно одышка является наиболее значимой субъективной жалобой у пациентов в постковидном периоде.

Генез одышки у пациентов, которые перенесли COVID-19, наиболее вероятно, носит многофакторный характер. Так, одышка может быть связана с антропометрическими показателями, развитием ХСН на фоне миокардиальной дисфункции и снижением респираторного резерва вследствие вирусной пневмонии. В дальнейшем алгоритм нашего исследования включал анализ вышеизложенных факторов.

Наиболее удобным способом оценки выраженности симптомов было разделение пациентов на 4 группы по медиане суммы баллов УШ (20,0 (15,0 - 28,0) от 7 до 44 баллов), с последующим объединением 1-ой и 2-ой групп с наименее выраженными жалобами, а также 3-ей и 4-ой, где жалобы носили наиболее тяжелый характер.

Взаимосвязь клинических проявлений в постковидном периоде с антропометрическими параметрами

Выраженность клинических проявлений по сумме баллов УШ в четырех группах была связана с возрастом со статистической значимостью ($p = 0,034$). Взаимосвязи между жалобами и полом выявлено не было ($p = 0,076$).

При анализе взаимосвязи выраженности симптомов по данным различных опросников с антропометрическими показателями, выявляется слабая, но значимой достоверности положительная связь практически всех жалоб с ИМТ (r от 0,20 до 0,33; p от 0,05 до 0,001) и возрастом (r от 0,21 до 0,32; p от 0,04 до 0,002).

При разделении больных в зависимости от показателя ИМТ в соответствии с общепринятой классификацией, выявлена явная ассоциация массы тела с выраженностью одышки ($p = 0,0049$).

Таким образом, нами показано, что выраженность клинических проявлений, в том числе одышки, в значительной степени связана с такими антропометрическими факторами как возраст, ИМТ. Половых различий выявлено не было

По данным регистра АКТИВ SARS-CoV-2 (12 месяцев наблюдения) демонстрируют большую частоту встречаемости симптомов у пациентов более старшего возраста ($p < 0,001$) и ожирением ($p < 0,001$), что согласуется с результатами нашего исследования. В отличие от результатов нашего исследования женщины чаще отмечали беспокоящие их симптомы ($p < 0,001$) [3].

Взаимосвязь клинических проявлений с показателями, характеризующими кардиальный статус

Нами показано, что большинство показателей ЭхоКГ коррелировали с выраженностью симптомов по всем применяемым нами опросникам, однако связь носила слабый, хотя и статистически значимый характер (r от 0,20 до 0,4, p от 0,0001 до 0,05).

При сравнении параметров ЭхоКГ в двух группах по сумме баллов УШ значимо худшие показатели наблюдались у пациентов с большей выраженностью симптомов в постковидном периоде: КСО (47,5 (33,0 - 60,0) мл против 36,0 (32,0 - 44,0) мл, $p = 0,03$); ФВЛж (55,0 (50,0 - 57,0)% против 57,5 (54,0 - 60,0)%, $p = 0,006$); ИММЛж (131 (116,0 - 150,0) кг/м² против 123,0 (109,0 - 136,0) кг/м², $p = 0,04$); КДРпр (3,7 (3,5 - 3,8) см против 3,5 (3,3 - 3,7) см, $p = 0,002$); СДЛА (40,0 (35,0 - 48,0) мм рт ст против 35,0 (32,0 - 40,0) мм рт ст, $p = 0,049$). Однако надо отметить, что медианные значения указанных ЭхоКГ параметров были близки к нормальным в обеих группах.

Учитывая высокую прогностическую значимость ФВЛж в остром инфекционном периоде, было логично провести сравнительный анализ систолической функции ЛЖ у пациентов COVID-19 и в постгоспитальном периоде ($n = 27$). Прослеживалась определенная отрицательная динамика ФВЛж больных от показателей инфекционного периода (56,2 (46,0 - 60,0) %), по отношению к параметрам, полученным в постковидном периоде (54,1 (42,0 - 64,0) %) ($p = 0,044$). Однако клиническая значимость различий вызывает

сомнение - медианы показателя в период острого вирусного заболевания и в постковидном периоде находятся в пределах сохраненных значений.

Корреляционный анализ показал связь симптомов с такими лабораторными показателями, как уровень высокочувствительного СРБ, СКФ, T-hs, proBNP, количеством ЛЦ и глюкозой. Однако характер связей не был сильным (r от 0,21 до 0,34, p от 0,05 до 0,001). С другими лабораторными данными взаимосвязи выявлено не было. Связи параметров ЭКГ, а также результатов суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру и суточного мониторирования, ни с одним симптомом по результатам заполненных опросников выявлено не было.

Напротив, в исследовании Sharma D. и соавторов показано, что в группе пациентов ($n = 63$) с более высокими параметрами ФВлж в период COVID-19 одышка отмечалась реже или носила менее выраженный характер ($p = 0,04$) [196]. В отличие от нашей работы, в данное исследование не включались пациенты с известными сердечно-сосудистыми и легочными заболеваниями. В нашей работе на большем количестве пациентов включались пациенты с различной сопутствующей патологией, и полученные результаты могут позволить оценить течение постковидного периода, в том числе, у коморбидно отягощенных пациентов.

Взаимосвязь клинических проявлений с показателями, характеризующими респираторный статус

Сильной связи параметров ФВД с выраженностью такого симптома, как одышка, выявлено не было (p от 0,05 до 0,001, r от -0,21 до 0,36). По данным кафедрального опросника выраженности симптомов отмечалась ассоциация одышки с показателями ПОС ($p = 0,0004$), МОС₇₅ ($p = 0,01$), СОС ($p = 0,0089$); по данным суммы баллов УШ с ПОС% ($p = 0,0064$) и МОС₇₅ ($p = 0,0119$). Надо отметить, несмотря на то, что группе пациентов с более выраженной одышкой дыхательные объемы были значимо ниже, показатели спирографии находились в пределах референсных значений.

Сопоставление степени вирусной пневмонии по данным КТ в остром периоде заболевания с выраженностью симптомов по данным УШ не выявило ассоциации исследуемого показателя с такими проявлениями, как одышка ($p = 0,27$), слабость ($p = 0,96$), лабильность АД ($p = 0,85$), головокружение ($p = 0,45$).

Результаты нашей работы согласуются с результатами исследования Eksombatchai D. и соавторов, в котором показано, что переносимость физических нагрузок, которая оценивалась с помощью теста 6-минутной ходьбы, в группе с тяжелой и нетяжелой пневмонией не отличались ($p = 0,118$) [84].

Наше исследование также согласуется с результатами других работ, в которых субъективные жалобы пациентов не коррелируют с объективными показателями исследования сердца. Так, в работе Kimmig LM. и соавторов у пациентов с различной степенью тяжести перенесенной инфекции и разной выраженностью постковидных симптомов, не выявлено значительных изменений со стороны ЭхоКГ и спирографии. Ухудшение качества жизни на фоне симптомов одышки и снижения толерантности к физической нагрузке авторы объясняют мышечной слабостью и общим ухудшением физической формы [130].

Надо отметить, что в нашем исследовании полученные данные ФВД и ЭхоКГ преимущественно также находятся в пределах нормальных значений показателей, и статистическая значимость исследуемых параметров проявляется только при сравнении двух групп, различных по уровню переносимой нагрузки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя, результаты нашего исследования совершенно определенно характеризуют ФВлж как самостоятельный прогностический показатель у пациентов COVID-19. Нами не были получены данные о COVID-19 ассоциированном миокардите по результатам аутопсии у 61 пациента, в том числе у больных с повышенным уровнем Th-s. Снижение ФВлж во время COVID-19 в сравнении с доковидным периодом, отрицательная динамика ФВлж во время острого инфекционного процесса, динамические изменения ЭКГ, наиболее вероятно, обусловлены декомпенсацией ХСН на фоне острого системного воспалительного ответа, что и обуславливает плохой госпитальный прогноз у пациентов COVID-19.

Клиническая картина постковидного синдрома, по всей видимости, в большей степени определяется антропометрическими факторами, а также остаточными явлениями перенесенной вирусной пневмонии, не требующими специфического лечения. Впервые возникших тяжелых заболеваний у пациентов с перенесенной инфекцией SarS-CoV-2 в нашем исследовании не выявлено.

Результаты нашего исследования показали, что применение таких доступных в рутинной практике инструментальных методов обследования, как ЭКГ и ЭхоКГ, из лабораторных показателей – Th-s, может позволить стратифицировать пациентов по группам риска и корректировать лечебную тактику пациентов COVID-19.

ВЫВОДЫ

1. Важное значение в госпитальном прогнозе пациентов COVID-19, наряду с общепринятыми показателями, такими как возраст, объем поражения легких, имеет сниженная ФВлж. В многофакторном анализе низкая ФВлж является наиболее сильным кардиальным предиктором плохого прогноза.
2. У пациентов с отрицательным прогнозом имело место снижение ФВлж в остром периоде COVID-19 по сравнению с прединфекционными данными. Нозологическими формами у этой группы больных были ОИМ, ПИКС и АГ 3 ст.
3. Повышение уровня Th-s определяет плохой прогноз пациентов с COVID-19, в том числе в группе больных без ОИМ за время госпитализации. Сильной степени корреляции с показателями, характеризующими респираторный статус пациента (SpO_2 , ЧДД, степень поражения легочной паренхимы по данным КТ) не установлено. По результатам аутопсии данных за острый миокардит у пациентов с повышенным уровнем Th-s не выявлено.
4. Одним из предикторов госпитального прогноза является такой показатель ЭКГ как продолжительность QRS, который независим от тяжести респираторных нарушений, выраженности тахикардии, но явно ассоциировался со снижением ФВлж. Несмотря на то, что в регрессионном анализе он оказался менее значимым, чем ФВлж, его следует учитывать при оценке тяжести пациента и определения показаний для проведения ЭхоКГ у пациентов COVID-19.
5. Симптомы больных в постковидном периоде (от 3 – 6 мес после заболевания) в большинстве случаев не были тяжелыми и были ассоциированы в основном с ИМТ и возрастом. Впервые возникших тяжелых заболеваний после перенесенного COVID-19 нами не выявлено.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется проведение ЭхоКГ в ранние сроки стационарного лечения пациента COVID-19 с исследованием показателей ФВлж, СДЛА, наличия выпота в перикарде.
2. При ухудшении состояния рекомендовано проведение повторного ЭхоКГ исследования с динамической оценкой таких параметров как ФВлж, СДЛА.
3. Рекомендовано рутинное исследование уровня T-hs даже при отсутствии у пациентов признаков развития ОИМ.
4. Рекомендуется проведение серийных исследований ЭКГ на госпитальном этапе для выявления неблагоприятных динамических изменений, влияющих на прогноз – увеличение продолжительности QRS комплекса, удлинение QTс, диспозиции сегмента ST, развитие нарушений ритма сердца.
5. У пациентов с перенесенным COVID-19 рутинное проведение ЭхоКГ, ФВД, исследование NT-proBNP не носит обязательного характера, необходимость обследования определяется тяжестью и длительностью симптомов постковидного периода.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

БЛНпГ – блокада левой ножки пучка Гиса

БПНпГ – блокада правой ножки пучка Гиса

ВЖП – внутрижелудочковая проводимость

ДИ – доверительный интервал

ДН – дыхательная недостаточность

ЖЕЛ – жизненная емкость легких

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИВЛ/НИВЛ – инвазивная/неинвазивная вентиляция легких

ИВР – искусственный водитель ритма

ИММлж – Индекс массы миокарда левого желудочка

ИМТ – индекс массы тела

КДОлж – конечный диастолический объем левого желудочка

КДРлж – конечный диастолический размер левого желудочка

КДРпж – конечный диастолический размер правого желудочка

КСОлж – конечный систолический объем левого желудочка

КСРлж – конечный систолический размер левого желудочка

КТ – мультиспиральная компьютерная томография легких

КФК – крeтинфосфокиназа

КФК МБ – фракция креатинфосфокиназы

КЩС – кислотно-щелочное состояние артериальной крови

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – размер левого предсердия

МНО – международное нормализованное отношение

МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅ – максимальная объемная скорость после выдоха 25, 50, 75% ФЖЕЛ

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОР – отношение рисков

ОРДС - острый респираторный дистресс-синдром

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

ПОС – пиковая объемная скорость выдоха

ПП – размер левого предсердия

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СД – сахарный диабет

СДЛА – систолическое давление в легочной артерии

СКФ – скорость клубочковой фильтрации по формуле MDRD

СОС – средняя объемная скорость выдоха в интервале 25% и 75% ФЖЕЛ

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

УО – ударный объем левого желудочка

УШ – универсальная шкала выраженности симптома

ФВД – функция внешнего дыхания

ФВлж – фракция выброса левого желудочка

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ФП – фибрилляция предсердий

ХБП – хроническая болезнь почек

ХОБЛ – хроническая болезнь почек

ЧДД – частота дыхательных движений

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭхоКГ – эхокардиография

d – разница между показателем в динамике

ICEB (QT/QRS) – индекс электрофизиологического баланса

NT-proBNP – N-терминальный пропептид мозгового натрийуретического пропептида

SpO₂ – уровень насыщения крови кислородом по пульсоксиметру

T-hs – высокочувствительный тропонин I

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амиров Н.Б. Постковидный синдром: мультисистемные «дефициты» / Н.Б. Амиров, Э.И. Давлетшина, А.Г. Васильева, и др. // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14(6). – С.94 – 104.
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. – №26(9). – Р.4694.
3. 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)”. (12 месяцев наблюдения). / Г.П.Арутюнов, Е.И.Тарловская, А.Г.Арутюнов, и др.// Российский кардиологический журнал. – 2023. – №28(1). – Р.5270.
4. Арутюнов, Г.П. Сравнительный анализ данных эхокардиографии и электрокардиографии выживших и умерших пациентов с COVID-19 (субанализ международного регистра “Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациенТов, перенесшИх инфицироВание SARS-CoV-2”). / Г.П. Арутюнов, Е.И. Тарловская, А.Г. Арутюнов, и др. // Российский кардиологический журнал. – 2022. – №27(3). – С.4855.
5. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика, и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 19 (27.05.2025).
6. Голухова, Е. З. Легочная гипертензия как фактор оценки риска неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19. / Е.З. Голухова, И.В. Сливнева, М.М. Рыбка, и др. // Российский кардиологический журнал. – 2020. – №25(12). – Р.4136.

7. Зырянов С.К. "Профиль госпитализированных пациентов с летальным исходом вследствие COVID-19". / С.К. Зырянов, О.И. Бутранова, А.А.Абрамова. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2023. – №25(4). – Р. 350 – 357.
8. Клыпа, Т.В. Клиническая характеристика пациентов с COVID-19, поступающих в отделение интенсивной терапии. Предикторы тяжелого течения. / Т.В. Клыпа, М.В. Бычинин, И.А. Мандель, и др. // Клиническая практика. – 2020. – №11(2). – С.6 – 20.
9. 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. – №61(10). – С.26 – 35.
- 10.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. – № 27(6). С. 561 – 569.
11. 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. № 28(1). – С. 47 – 55. 1
12. Ковтюх, И.В. Продолжительность комплекса QRS электрокардиограммы – предиктор госпитального прогноза у пациентов COVID-19. / И.В. Ковтюх, А.М. Баймуканов, Г.Е.Гендлин, и др. // Кардиология. – 2022. – №62(12). – С.30 – 37.
- 13.Ковтюх, И.В. Клинический случай повторного заражения новой коронавирусной инфекцией COVID-19 медицинского работника. / И.В. Ковтюх, Г.Е. Гендлин, И.Г. Никитин, и др. // Российский медицинский журнал. – 2021. – № 27(№2). – С. 195–200.

14. Майрина, 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. – №28(11). – С.5582.
15. Мелехов А.В. Симптоматика в отдаленном периоде после перенесенной коронавирусной инфекции: результаты длительного наблюдения. / А.В.Мелехов, А.И.Агаева, И.Г. Никитин. // Архивъ внутренней медицины. – 2022. – №12(4). – Р.302 – 309.
16. Митрофанова, Л.Б. Клинико-морфологическое и молекулярно-биологическое исследование миокарда у пациентов с COVID-19. / Л.Б.Митрофанова, И.А. Макаров, А.Л.Рунов, и др. // Российский кардиологический журнал. – 2022. – №27(7). – С. 4810.
17. Мищенко, Т.А. Предикторы тяжелого течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19): дизайн исследования. / Т.А.Мищенко, П.А.Ермакова, А.А.Ермакова, и др. // Терапевтический архив. – 2022. – №94(11). – С.1246 – 1251.
18. Петриков, С.С. COVID-19 и сердечно-сосудистая система. Часть 1. Патофизиология, патоморфология, осложнения, долгосрочный прогноз. / С.С. Петриков, А.А.Иванников, М.К. Васильченко, и др. // Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». – 2021. – Р.10(1). – Р. 14 – 26.
19. Подзолков, В. И. Легочная гипертензия и дисфункция правого желудочка — предикторы тяжелого течения коронавирусной инфекции. / В.И. Подзолков, Т.И. Ишина, И.Д.Медведев, и др. // Российский кардиологический журнал. – 2023. – №28(7). – Р.5481.
20. Подзолков, В. И. Сердечно-сосудистые предикторы течения постковидного периода: результаты когортного исследования. / В. И. Подзолков, А.Е.

- Брагина, А. И. Тарзиманова, и др. // Российский кардиологический журнал. – 2024. №29(3). – С.5632.
21. Подзолков, В.И. Одышка у пациентов в постковидном периоде. / В.И. Подзолков, М.В. Ветлужская, И.Д. Медведев, и др. // Терапевтический архив. – 2024. – №96(7). – Р. 706 – 712.
22. Потешкина, Н. Г. Кардиальное повреждение у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19. / Н. Г. Потешкина, М. А. Лысенко, Е. А. Ковалевская, и др. // Артериальная гипертензия. – 2020. – №26(3). – С.277 – 287.
23. Савина П.О. Подострый и хронический постковидный миокардит: диагностика, клинические варианты, подходы к лечению. / П.О. Савина, О.В. Благова, Д.Х. Айнетдинова, и др. // Российский кардиологический журнал. – 2024. – № 29(11). – Р.6089.
24. Ускова, О.В. Клиническое и прогностическое значение ремоделирования левого желудочка у больных с хронической сердечной недостаточностью: диссертация кандидата медицинских наук: 14.00.06 / Ускова Оксана Васильевна. – 2003. – 100. – Р.19
25. Хамидов, С.Х. Особенности повреждения миокарда при COVID-19. / С.Х. Хамидов, А.Г. Обрезан, П.С. Лобанова, и др. // Eurasianheart journal. – 2022. – № (3). – С. 66 – 72.
26. Чазова, И.Е. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания. / И.Е. Чазова, О.Ю. Миронова. // Терапевтический архив. – 2020. – № 92 (9). – С. 4 – 7.
27. Чашин, М. Г. Острый коронарный синдром у пациентов с COVID-19. / М.Г. Чашин, А.Ю. Горшков, О.М. Драпкина. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – №20(5). – С.2806.
28. Чистякова, М. В. “Постковидный” синдром: морфо-функциональные изменения и нарушения ритма сердца. / М. В. Чистякова, Д. Н. Зайцев, А. В. Говорин, и др. // Российский кардиологический журнал. – 2021 – №26(7). – Р. 4485.

- 29.Шляхто, Е. В. Особенности электрокардиографических изменений при некоронарогенных синдромах у пациентов с COVID-19. / Е.В. Шляхто, Е.В. Пармон, Э.Р. Бернгардт, и др. // Российский кардиологический журнал. – 2020. - №25(7). – Р.4019.
- 30.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. – №25(3). – С.3801.
31. Ajmal, M. COVID-19 Disease and its Electrocardiographic Manifestations: Our Experience. / M. Ajmal, K. Butt, T. Moukabary. // Am J Med. – 2021. – №134 (9). – P.e477 – e479.
- 32.Akhtar, Z. The 12-Lead ECG in COVID-19: QT Prolongation Predicts Outcome. / Z. Akhtar, C. Kontogiannis, S. Sharma, et al. // JACC Clin Electrophysiol. – 2021. – №7 (8). – P.1072 – 1073.
- 33.Alhindi, T. Troponin Levels and the Severity of COVID-19 Pneumonia. / T. Alhindi, H. Awad, D. Alfaraj, et al. // Cureus. – 2022. – №14 (3). – P.e23193.
- 34.Alsagaff, MY. Electrocardiography on admission is associated with poor outcomes in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: A systematic review and meta-analysis. / MY. Alsagaff, YH. Oktaviono, BB. Dharmadjati, et al. // J Arrhythm. – 2021. – №37(4). – P.877 – 885.
- 35.Alsaidan, AA. The potential role of SARS-CoV-2 infection in acute coronary syndrome and type 2 myocardial infarction (T2MI): Intertwining spread. / AA. Alsaidan, HM. Al-Kuraishy, AI. Al-Gareeb, et al. // Immun Inflamm Dis. – 2023. – №11 (3). – P.e798.
- 36.Angaran, P. Association of Left Ventricular Ejection Fraction with Mortality and Hospitalizations. / P. Angaran, P. Dorian, ACT. Ha, et al. // J Am Soc Echocardiogr. – 2020. – №33 (7). – P.802 – 811.e6.

37. Antwi-Amoabeng, D. Association between electrocardiographic features and mortality in COVID-19 patients. / D. Antwi-Amoabeng, BD. Beutler, S. Singh, et al. // *Ann Noninvasive Electrocardiol.* – 2021. – №26 (4). – P.e12833.
38. Arian, M. Comparing of the First Electrocardiographic Variables in Patients with Newly Diagnosed COVID-19 with Healthy Men Volunteer: A Systematic Review and Meta-Analysis. / M. Arian, A. Valinejadi, F. Vakilian. // *Iran J Public Health.* – 2021. – №50 (1). – P.46 – 57.
39. Azevedo, RB. Covid-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review. / RB. Azevedo, BG. Botelho, JVG. Hollanda, et al. // *J Hum Hypertens.* – 2021. – №35(1). – P.4 – 11.
40. Babapoor-Farrokhran, S. Myocardial injury and COVID-19: Possible mechanisms. / S. Babapoor-Farrokhran, D. Gill, J. Walker, et al. // *Life Sci.* – 2020. – №253. – P.117723.
41. Bader, F. Heart failure and COVID-19. / F. Bader, Y. Manla, B. Atallah, et al. // *Heart Fail Rev.* – 2021. – №26 (1). – P.1 – 10.
42. Bangalore, S. ST-Segment Elevation in Patients with Covid-19 – A Case Series. / S. Bangalore, A. Sharma, A. Slotwiner, et al. // *N Engl J Med.* – 2020. – №382 (25). – P.2478 – 2480.
43. Bansal, M. Cardiovascular disease and COVID-19. / Bansal M. // *Diabetes Metab Syndr.* – 2020. – №14 (3). – P.247 – 250.
44. Barman, HA. Prognostic value of right ventricular strain pattern on ECG in COVID-19 patients. / HA. Barman, A. Atici, I. Sahin, et al. // *Am J Emerg Med.* – 2021. – №49. – P.1 – 5.
45. Barman, HA. The effect of the severity COVID-19 infection on electrocardiography. / HA. Barman, A. Atici, G. Alici, et al. // *Am J Emerg Med.* – 2021. – №46. – P.317 – 322.

46. Batta, Y. Sequelae and Comorbidities of COVID-19 Manifestations on the Cardiac and the Vascular Systems. / Y. Batta, C. King, J. Johnson, et al. // *Front Physiol.* – 2022. – №12. P. 748972.
47. Baum, P. Cardiac function in relation to functional status and fatigue in patients with post-COVID syndrome. / P. Baum, L. Do, L. Deterding, et al. // *Sci Rep.* – 2022. – №12 (1). – P.19575.
48. Bavishi, C. Special Article - Acute myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: A review. / C. Bavishi, RO. Bonow, V. Trivedi, et al. // *Prog Cardiovasc Dis.* – 2020. – №63(5). – P.682 – 689.
49. Bell, ML. Post-acute sequelae of COVID-19 in a non-hospitalized cohort: Results from the Arizona CoVHORT. / ML. Bell, CJ. Catalfamo, LV. Farland, et al. // *PLoS One.* – 2021. – №16 (8). – P.e0254347.
50. Benyounes, N. Echocardiography in Confirmed and Highly Suspected Symptomatic COVID-19 Patients and Its Impact on Treatment Change. / N. Benyounes, C. Van Der Vynckt, S. Tibi, et al. // *Cardiol Res Pract.* – 2020. – №2020. – P.4348598.
51. Bergamaschi, L. The value of ECG changes in risk stratification of COVID-19 patients. / L. Bergamaschi, EC. D'Angelo, P. Paolisso, et al. // *Ann Noninvasive Electrocardiol.* – 2021. – №26(3). – P.e12815.
52. Bernardini, A. Assessing QT interval in COVID-19 patients: safety of hydroxychloroquine-azithromycin combination regimen. / A. Bernardini, G. Ciconte, G. Negro, et al. // *Int J Cardiol.* – 2021. – №324. – P.242 – 248.
53. Bertini, M. Electrocardiographic features of 431 consecutive, critically ill COVID-19 patients: an insight into the mechanisms of cardiac involvement. / M. Bertini, R. Ferrari, G. Guardigli, et al. // *Europace.* – 2020. – №22 (12). – P.1848 – 1854.
54. Bhatia, HS. Subclinical left ventricular dysfunction in COVID-19. / HS. Bhatia, QM. Bui, K. King, et al. // *Int J Cardiol Heart Vasc.* – 2021. – №34. – P.100770.

55. Bowe, B. Acute and postacute sequelae associated with SARS-CoV-2 reinfection. / B. Bowe, Y. Xie, Z. Al-Aly. // Nat Med. – 2022. – №28 (11). P. 2398 – 2405.
56. Brodin, P. Immune determinants of COVID-19 disease presentation and severity. / P. Brodin. // Nat Med. – 2021. – №27(1). – P.28 – 33.
57. Bulfamante, GP. Evidence of SARS-CoV-2 Transcriptional Activity in Cardiomyocytes of COVID-19 Patients without Clinical Signs of Cardiac Involvement. / GP. Bulfamante, GL. Perrucci, M. Falleni, et al. // Biomedicines. – 2020. – №8 (12). P.626.
58. Bursi, F. Prognostic utility of quantitative offline 2D-echocardiography in hospitalized patients with COVID-19 disease. / F. Bursi, G. Santangelo, D. Sansalone, et al. // Echocardiography. – 2020. – №37 (12). – P.202 – 2039.
59. Cameli, M. Safe performance of echocardiography during the COVID-19 pandemic: a practical guide. / M. Cameli, MC. Pastore, M. Henein, et al. // Rev Cardiovasc Med. – 2020. – №21(2). – P.217 – 223.
60. Cancro, FP. Acute Coronary Syndrome in Patients with SARS-CoV-2 Infection: Pathophysiology and Translational Perspectives. / FP. Cancro, M. Bellino, L. Esposito, et al. // Transl Med UniSa. – 2022. – №24 (2). – P.1 – 11.
61. Capone, F. Cardiac injury and COVID-19 associated coagulopathy in patients with acute SARS-CoV-2 pneumonia: A rotational thromboelastometry study. / F. Capone, A. Cipriani, L. Molinari, et al. // Adv Med Sci. – 2022. – №67 (1). – P.39 – 44.
62. Carod-Artal, FJ. Post-COVID-19 syndrome: epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved. / FJ. Carod-Artal. // Rev Neurol. – 2021. – №72 (11). – P.384 – 396.
63. Castiello, T. COVID-19 and myocarditis: a systematic review and overview of current challenges. / T. Castiello, G. Georgiopoulos, G. Finocchiaro, et al. // Heart Fail Rev. – 2022. – №27 (1). – P.251 – 261.

64. Centuri3n OA. Wide QRS Complex and Left Ventricular Lateral Repolarization Abnormality: The Importance of ECG Markers on Outcome Prediction in Patients with COVID-19. / OA. Centuri3n. // Am J Med Sci. – 2021. – №362 (1). – P.1 – 2.
65. 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, A. Candellier, M. Mercier, et al. // Int J Infect Dis. – 2022. – №118. – P.220 – 223.
66. Changal, K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and QTc prolongation. / K. Changal, D. Paternite, S. Mack, et al. // BMC Cardiovasc Disord. – 2021. – №21 (1). – P.158.
67. Chen, L. Surface electrocardiographic characteristics in coronavirus disease 2019: repolarization abnormalities associated with cardiac involvement. / L. Chen, Y. Feng, J. Tang, et al. // ESC Heart Fail. – 2020. – №7 (6). – P.4408 – 4415.
68. Chen, L. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. / L. Chen, X. Li, M. Chen, et al. // Cardiovasc Res. – 2020. – №116 (6). – P.1097 – 1100.
69. Chen, Z. A practice-based approach to emergency department evaluation and management of patients with postacute sequelae after COVID-19 infection: long COVID. / Z. Chen, CV. Jr. Pollack, R. Rodriguez. // Emerg Med Pract. – 2024. – №26(1). – P.1–28.
70. Chopra, V. Sixty-Day Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19. / V. Chopra, SA. Flanders, M. O'Malley, et al. // Ann Intern Med. – 2021. – №174 (4). – P.576 – 578.
71. Chotalia, M. Cardiovascular subphenotypes in patients with COVID-19 pneumonitis whose lungs are mechanically ventilated: A single-centre

- retrospective observational study. / M. Chotalia, M. Ali, J.E. Alderman, et al. // *Anaesthesia*. – 2022. – №77. – P.763 – 771.
- 72.Çınar, T. Prognostic significance of cardiac troponin level in Covid-19 patients without known cardiovascular risk factors. / T. Çınar, Mİ. Hayıroğlu, V. Çiçek, et al. // *Am J Emerg Med*. – 2021. – №45. – P.595 – 597.
- 73.Cirillo, C. Predictors of in-hospital mortality in critically ill patients with COVID-19: a large dual tertiary centre study. / C. Cirillo, E. Nakou, G. Georgiopoulos, et al. // *BMJ Open*. – 2022. – №12 (12). – P.e059358.
- 74.Clerkin, KJ. COVID-19 and Cardiovascular Disease. / KJ. Clerkin, JA. Fried, J. Raikhelkar, et al. // *Circulation*. – 2020. – №141(20). – P.1648 –1655.
- 75.Crotti, L. COVID-19 treatments, QT interval, and arrhythmic risk: The need for an international registry on arrhythmias. / L. Crotti, E. Arbelo. // *Heart Rhythm*. – 2020. – №17 (9). – P.1423 – 1424.
- 76.Datta, SD. A Proposed Framework and Timeline of the Spectrum of Disease Due to SARS-CoV-2 Infection: Illness Beyond Acute Infection and Public Health Implications. / SD. Datta, A. Talwar, JT. Lee. // *JAMA*. – 2020. – №324 (22). – P.2251 – 2252.
- 77.De Carvalho, H, Montassier E. Electrocardiographic abnormalities in COVID-19 patients visiting the emergency department: a multicenter retrospective study. / H. De Carvalho, L. Leonard-Pons, J. Segard, et al. // *BMC Emerg Med*. – 2021. – №21 (1). – P.141.
- 78.De, A. Clinical profile and the extent of residual myocardial dysfunction among patients with previous coronavirus disease 2019. / A. De, M. Bansal. // *Int J Cardiovasc Imaging*. – 2023. – №39 (5). – P.887 – 894.
- 79.DeFilippis, EM. Considerations for Heart Failure Care During the COVID-19 Pandemic. / EM. DeFilippis, N. Reza, E. Donald, et al. // *JACC Heart Fail*. – 2020. – №8 (8). – P.681 – 691.

- 80.Denegri, A. Clinical and electrocardiographic characteristics at admission of COVID-19/SARS-CoV2 pneumonia infection. / A. Denegri, G. Pezzuto, M. D'Arienzo, et al. // Intern Emerg Med. – 2021. – №16(6). – P.1451 – 1456.
- 81.Deng, Q. Suspected myocardial injury in patients with COVID-19: Evidence from front-line clinical observation in Wuhan, China. / Q. Deng, B. Hu, Y. Zhang, et al. // Int J Cardiol. – 2020. – №15 (311). – P.116 – 121.
- 82.Dessie, ZG. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. / ZG. Dessie, T. Zewotir. // BMC Infect Dis. – 2021. – №21(1). – P.855.
- 83.Dweck, MR. Global evaluation of echocardiography in patients with COVID-19. / MR. Dweck, A. Bularga, RT. Hahn, et al. // Eur Heart J Cardiovasc Imaging. – 2020. – №21 (9). – P.949 – 958.
- 84.Eksombatchai, D. Pulmonary function and six-minute-walk test in patients after recovery from COVID-19: A prospective cohort study. / D. Eksombatchai, T. Wongsinin, T. Phongnarudech, et al. // PLoS One. – 2021. – №16 (9). – P.e0257040.
- 85.Elias, P. The Prognostic Value of Electrocardiogram at Presentation to Emergency Department in Patients With COVID-19. / P. Elias, TJ. Poterucha, SS. Jain, et al. // Mayo Clin Proc. – 2020. – №95(10). – P.2099 – 2109.
- 86.Esposito, L. COVID-19 and Acute Coronary Syndromes: From Pathophysiology to Clinical Perspectives. / L. Esposito, FP. Cancro, A. Silverio, et al. // Oxid Med Cell Longev. – 2021. – №2021. – P.4936571.
- 87.Ewing, AG. Long COVID consensus expert panel (Table S1). Long COVID clinical evaluation, research and impact on society: a global expert consensus. / AG. Ewing, D. Joffe, S. Blitshteyn, et al. // Ann Clin Microbiol Antimicrob. – 2025. – №24 (1). – P.27.
- 88.Falasca, L. Postmortem Findings in Italian Patients With COVID-19: A Descriptive Full Autopsy Study of Cases With and Without Comorbidities. / L.

- Falasca, R. Nardacci, D. Colombo, et al. // J Infect Dis. – 2020 – №222 (11). – P.1807 – 1815.
89. Fatuyi, M. Impact of COVID-19 Infection on Clinical Outcomes Among Patients With Acute Decompensated Heart Failure: A Nationwide Analysis. / M. Fatuyi, J. Amoah, H. Egbuchiem, et al. // Curr Probl Cardiol. – 2023. – №48(11). – P.101908.
90. Francone, M. Chest CT score in COVID-19 patients: correlation with disease severity and short-term prognosis. / M. Francone, F. Iafrate, GM. Masci, et al. // Eur Radiol. – 2020. – №30(12). – P.6808 – 6817.
91. Gackowski, A. Review Committee; Reviewers (on behalf of the Polish Cardiac Society). Echocardiography during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: expert opinion of the Working Group on Echocardiography of the Polish Cardiac Society. / A. Gackowski, M. Lipczyńska, P. Lipiec, et al. // Kardiol Pol. – 2020. – №78 (4). – P.357 – 363.
92. Ghantous, E. Cardiologic Manifestations in Omicron-Type Versus Wild-Type COVID-19: A Systematic Echocardiographic Study. / E. Ghantous, A. Shetrit, A. Hochstadt, et al. // J Am Heart Assoc. – 2023. – №12 (3). – P.e027188.
93. Ghantous, E. Pericardial Involvement in Patients Hospitalized With COVID-19: Prevalence, Associates, and Clinical Implications. / E. Ghantous, Y. Szekely, Y. Lichter, et al. // J. Am. Heart Assoc. – 2022. – №11. – P.e024363.
94. Ghany, R. F. Prior cardiovascular risk and screening echocardiograms predict hospitalization and severity of coronavirus infection among elderly medicare patients. / R. Ghany, A. Palacio, G. Chen, et al. // Am J PrevCardiol. – 2020. – №3. – P.100090.
95. Giustino, G. Characterization of Myocardial Injury in Patients with COVID-19. / G. Giustino, L.B. Croft, G.G. Stefanini, et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2020. – №76. – P.2043 – 2055.

96. Gopinathannair, R. COVID-19 and cardiac arrhythmias: a global perspective on arrhythmia characteristics and management strategies. / R. Gopinathannair, FM. Merchant, DR. Lakkireddy, et al. // J Interv Card Electrophysiol. – 2020. – №59(2). – P.329 – 336.
97. Goyal, P. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. / P. Goyal, JJ. Choi, LC. Pinheiro, et al. // N Engl J Med. – 2020. – №382 (24). – P.2372 – 2374.
98. Gralinski, LE. Return of the Coronavirus: 2019-nCoV. / Gralinski LE, Menachery VD. // Viruses. – 2020. – №12 (2). – P.135.
99. Greene, SJ. Prognostic Interplay Between COVID-19 and Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. / SJ. Greene, D. Lautsch, L. Yang, et al. // J Card Fail. – 2022. – №28 (8). – P.1287 – 1297.
100. Groff, D. Short-term and Long-term Rates of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review. / D. Groff, A. Sun, AE. Ssentongo, et al. // JAMA Netw Open. – 2021. – №4 (10). – P. e2128568.
101. Gu, H. First-Phase Ejection Fraction, a Measure of Preclinical Heart Failure, Is Strongly Associated With Increased Mortality in Patients With COVID-19. / H. Gu, C. Cirillo, AA. Nabeebaccus, et al. // Hypertension. – 2021. – №77(6). – P. 2014 – 2022.
102. Guan, WJ. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. / WJ. Guan, WH. Liang, Y. Zhao, et al. // Eur Respir J. – 2020. – №55 (5). P.2000547.
103. Gul, M. Evaluation of cardiac injury with biomarkers and echocardiography after COVID-19 infection. / M. Gul, S. Ozyilmaz, Z. Bastug Gul, et al. // J Physiol Pharmacol. – 2022. – №73 (1).
104. Guo, T. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). / T. Guo, Y. Fan, M. Chen, et al. // JAMA Cardiol. – 2020. – №5 (7). – P.811 – 818.

105. Guzik, TJ. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. / TJ. Guzik, SA. Mohiddin, A. Dimarco, et al. // *Cardiovasc Res.* – 2020. – №116 (10). – P.1666 – 1687.
106. Habas, K. Resolution of coronavirus disease 2019 (COVID-19). / K. Habas, C. Nganwuchu, F. Shahzad, et al. // *Expert Rev Anti Infect Ther.* – 2020. – №18 (12). – P.1201 – 1211.
107. Haji, Aghajani. Electrocardiographic Findings and In-Hospital Mortality of COVID-19 Patients; a Retrospective Cohort Study. / M. Haji Aghajani, A. Toloui, M. Aghamohammadi, et al. // *Arch Acad Emerg Med.* – 2021. – №9 (1). – P.e45.
108. Halushka, MK. Myocarditis is rare in COVID-19 autopsies: cardiovascular findings across 277 postmortem examinations. / MK. Halushka, RS. Vander Heide. // *Cardiovasc Pathol.* – 2021. – №50. – P. 107300.
109. Harrison, SL. Cardiovascular risk factors, cardiovascular disease, and COVID-19: an umbrella review of systematic reviews. / SL. Harrison, BJR. Buckley, JM. Rivera-Caravaca, et al. // *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* – 2021. – №7 (4). – P.330 – 339.
110. Haseeb, S. International Society of Electrocardiology Young Community (ISE-YC). Value of electrocardiography in coronavirus disease 2019 (COVID-19). / S. Haseeb, EE. Gul, G. Çinier, et al. // *J Electrocardiol.* – 2020. – №62. – P.39 – 45.
111. Haukilahti, MAE. Electrocardiographic Risk Markers of Cardiac Death: Gender Differences in the General Population. / MAE. Haukilahti, TV. Kenttä, JT. Tikkanen, et al. // *Front Physiol.* – 2021. – №11. – P.578059.
112. Held, EP. Remodeling of the 12-lead electrocardiogram in immediate survivors of sudden cardiac arrest. / EP. Held, K. Reinier, A. Uy-Evanado, et al. // *Resuscitation.* – 2020. – №153. – P.169 – 175.

113. Holkeri, A. Predicting sudden cardiac death in a general population using an electrocardiographic risk score. / A. Holkeri, A. Eranti, MAE. Haukilahti, et al. // Heart. – 2020. – №106(6). – P. 427 – 433.
114. Hua, A. Life-threatening cardiac tamponade complicating myo-pericarditis in COVID-19. / A. Hua, K. O'Gallagher, D. Sado, et al. // Eur Heart J. – 2020. – №41 (22). – P.2130.
115. Huang, C. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. / C. Huang, L. Huang, Y. Wang, et al. // Lancet. – 2021. – №397 (10270). – P.220 – 232.
116. Huang, C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. / C. Huang, Y. Wang, X. Li, et al. // Lancet. – 2020. – №395 (10223). – P.497 – 506.
117. Huang, L. Cardiac Involvement in Patients Recovered From COVID-2019 Identified Using Magnetic Resonance Imaging. / L. Huang, P. Zhao, D. Tang, et al. // JACC Cardiovasc Imaging. – 2020. – №13(11). – P.2330 – 2339.
118. Inciardi, RM. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). / RM. Inciardi, L. Lupi, G. Zacccone, et al. // JAMA Cardiol. – 2020. – №5 (7). – P.819 – 824.
119. Ioannou, GN. Rates and Factors Associated With Documentation of Diagnostic Codes for Long COVID in the National Veterans Affairs Health Care System. / GN. Ioannou, A. Baraff, A. Fox, et al. // JAMA Netw Open. – 2022. – №5 (7). – P.e2224359.
120. Jain, SS. Indications for and Findings on Transthoracic Echocardiography in COVID-19. / SS. Jain, Q. Liu, J. Raikhelkar, et al. // J Am Soc Echocardiogr. – 2020. – №33 (10). – P.1278 – 1284.
121. Jalaber, C. Chest CT in COVID-19 pneumonia: A review of current knowledge. / C. Jalaber, T. Lapotre, T. Morcet-Delattre, et al. // Diagn Interv Imaging. – 2020. – №101 (7–8). – №431 – 437.

122. Kanne, JP. Essentials for Radiologists on COVID-19: An Update- Radiology Scientific Expert Panel. / JP. Kanne, BP. Little, JH. Chung, et al. // Radiology. – 2020. – №296(2). – №E113 – E114.
123. Karagodin, I. Echocardiographic Correlates of In-Hospital Death in Patients with Acute COVID-19 Infection: The World Alliance Societies of Echocardiography (WASE-COVID) Study. / I. Karagodin, C. Carvalho Singulane, GM. Woodward, et al. // Am Soc Echocardiogr. – 2021. – №34 (8). – P.819 – 830.
124. Kavsak, PA. Cardiac Troponin Testing in Patients with COVID-19: A Strategy for Testing and Reporting Results. / PA. Kavsak, O. Hammarsten, A. Worster, et al. // Clin Chem. – 2021. – №67 (1). – P. 107 – 113.
125. Kawakami, R. Pathological Evidence for SARS-CoV-2 as a Cause of Myocarditis: JACC Review Topic of the Week. / R. Kawakami, A. Sakamoto, K. Kawai, et al. // J Am Coll Cardiol. – 2021. – №77 (3). – P.314 – 325.
126. Kelesoglu, S. New onset atrial fibrillation and risk faktors in COVID-19. / S. Kelesoglu, Y. Yilmaz, E. Ozkan, et al. // J Electrocardiol. – 2021. – №65. – P.76 – 81.
127. Khaloo, P. Distinct etiologies of high-sensitivity troponin T elevation predict different mortality risks for patients hospitalized with COVID-19. / P. Khaloo, A. Shaqdan, PA. Ledesma, et al. // Int J Cardiol. – 2022. – №15 (351). – P.118 – 125.
128. Kim, CW. COVID-19, cardiovascular diseases and cardiac troponins. / CW. Kim, WS. // Aronow. Future Cardiol. – 2022. – №18(2). – P.135 – 142.
129. 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. // J Am Coll Cardiol. – 2020. – №76 (17). – P.1965 – 1977.

130. Kimmig LM. Long-term comprehensive cardiopulmonary phenotyping of COVID-19. / LM. Kimmig, ZA. Rako, S. Ziegler, et al. // *Respir Res.* – 2022. – №21(23). – P. 263.
131. Kirkpatrick, JN. Recommendations for echocardiography laboratories participating in cardiac point of care cardiac ultrasound (POCUS) and critical care echocardiography training: report from the American society of echocardiography. / Kirkpatrick JN, Grimm R, Johri AM, et al. // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2020. – №33 (4). P.409 – 22.
132. Lang, RM. American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography, European Society of Cardiology. Recommendations for chamber quantification. / RM. Lang, M. Bierig, RB. Devereux, et al. // *Eur J Echocardiogr.* – 2006. – № 7(2). – P.79 – 108.
133. Lanza, GA. Electrocardiographic findings at presentation and clinical outcome in patients with SARS-CoV-2 infection. / GA. Lanza, A. De Vita, SE. Ravenna, et al. // *Europace.* – 2021. – №23(1). – P.123 – 129.
134. Larcher, R. Admission High-Sensitive Cardiac Troponin T Level Increase Is Independently Associated with Higher Mortality in Critically Ill Patients with COVID-19: A Multicenter Study. / R. Larcher, N. Besnard, A. Akouz, et al. // *J Clin Med.* – 2021. – №10 (8). – P.1656.
135. Lassen, M. Ch. H. Echocardiographic abnormalities and predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: the ECHOVID-19 study. / M. Ch. H. Lassen, K. Gr.Skaarup, J. N. Lind, et al. // *ESC Heart Fail.* – 2020. – №7 (6). – P.4189 – 4197.
136. Lechner-Scott, J. Long COVID or post COVID-19 syndrome. / J. Lechner-Scott, M. Levy, C. Hawkes, et al. // *Mult Scler Relat Disord.* – 2021. – №55. – P.103268.

137. Li, C. Longitudinal correlation of biomarkers of cardiac injury, inflammation, and coagulation to outcome in hospitalized COVID-19 patients. / C. Li, J. Jiang, F. Wang, et al. // J Mol Cell Cardiol. – 2020. – №147. – P.74 – 87.
138. Li, L. Risk factors and electrocardiogram characteristics for mortality in critical inpatients with COVID-19. / L. Li, S. Zhang, B. He, et al. // Clin Cardiol. – 2020. – №43 (12). – P.1624 – 1630.
139. Li, Y. Electrocardiographic characteristics in patients with coronavirus infection: A single-center observational study. / Y. Li, T. Liu, G. Tse, et al. // Ann Noninvasive Electrocardiol. – 2020. – №25 (6). – P.e12805.
140. 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. – Cardiol. – 2020. – №5 (11). – P.1281 – 1285.
141. Lippi, G. Cardiac Biomarkers in COVID-19: A Narrative Review. / G. Lippi, F. Sanchis-Gomar, BM. Henry, et al. // EJIFCC. – 2021. – №32 (3). – P. 337 – 346.
142. Liu, A. Normal high-sensitivity cardiac troponin for ruling-out inpatient mortality in acute COVID-19. / A. Liu, R. Hammond, K. Chan, et al. // PLoS One. – 2023. – №18 (4). – P.e0284523.
143. Liu, F. COVID-19 and cardiovascular diseases. / F. Liu, F. Liu, L. Wang. // J Mol Cell Biol. – 2021. – №13 (3). – P.161 – 167.
144. Loghin, C. Pseudo-Acute Myocardial Infarction in a Young COVID-19 Patient. / C. Loghin, S. Chauhan, SM. Lawless. // JACC Case Rep. – 2020. – №2(9). – P.1284 – 1288.
145. Long, B. Electrocardiographic manifestations of COVID-19. / B. Long, WJ. Brady, RE. Bridwell, et al. // Am J Emerg Med. – 2021. – №41. – P.96 – 103.
146. López Saubidet, I. Echocardiographic findings in patients under mechanical ventilation with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. / I.

- López Saubidet, M. Hunter, MF. Lurbet, et al. // *Medicina (B Aires)*. – 2022. – №82(1). – P.61 – 65.
147. Luchian, ML. Troponin T in COVID-19 hospitalized patients: Kinetics matter. / ML. Luchian, AI. Motoc, S. Lochy, et al. // *Cardiol J*. – 2021. – №28 (6). – P. 807 – 815.
 148. Luo, J. Cardiovascular disease in patients with COVID-19: evidence from cardiovascular pathology to treatment. / J. Luo, X. Zhu, J. Jian, et al. // *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. – 2021. – №53 (3). – P.273 – 282.
 149. Mahmoud-Elseyed, HM. Echocardiographic Findings in Patients With COVID-19 Pneumonia. / HM. Mahmoud-Elseyed, WE. Moody, WM. Bradlow, et al. // *Can J Cardiol*. – 2020. – №36 (8). – P.1203 – 1207. 144
 150. Mahmoudi, E. Ventricular repolarization heterogeneity in patients with COVID-19: Original data, systematic review, and meta-analysis. / E. Mahmoudi, R. Mollazadeh, P. Mansouri, et al. // *Clin Cardiol*. – 2022. – №45(1). – P.110 – 118.
 151. Majure, DT. Northwell Health COVID-19 Research Consortium. Usefulness of Elevated Troponin to Predict Death in Patients With COVID-19 and Myocardial Injury. / DT Majure, L Gruberg, SG Saba, et al. // *Am J Cardiol*. – 2021. – №138. – P.100 – 106.
 152. Malézieux-Picard, A. Undetected Causes of Death in Hospitalized Elderly with COVID-19: Lessons from Autopsy. / A. Malézieux-Picard, C. Ferrer Soler, D. De Macedo Ferreira, et al. // *J Clin Med*. – 2021. – №10 (7). – P.1337.
 153. Marjenberg, Z. Risk of long COVID main symptoms after SARS-CoV-2 infection: a systematic review and meta-analysis. / Z. Marjenberg, S. Leng, C. Tascini, et al. // *Sci Rep*. – 2023. – №13 (1). – P.15332.
 154. Matsushita, K. Clinical features of patients with acute coronary syndrome during the COVID-19 pandemic. / K. Matsushita, S. Hess, B. Marchandot, et al. // *Thromb Thrombolysis*. – 2021. – №52 (1). – P.95 – 104.

155. Matsushita, K. The Relationship of COVID-19 Severity with Cardiovascular Disease and Its Traditional Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis. / K. Matsushita, N. Ding, M. Kou, et al. // *Glob Heart*. – 2020. – №15 (1). – P.64.
156. McCullough, SA. Electrocardiographic Findings in Coronavirus Disease-19: Insights on Mortality and Underlying Myocardial Processes. / SA. McCullough, P. Goyal, U. Krishnan, et al. // *J Card Fail*. – 2020. – №26 (7). – P.626 – 632.
157. McGonagle, D. COVID-19 vasculitis and novel vasculitis mimics. / D. McGonagle, C. Bridgewood, AV. Ramanan, et al. // *Lancet Rheumatol*. – 2021. – №3(3). – P.e224 – e233.
158. Medhane, F. Echocardiography in the Era of COVID-19: Lessons for the Future. / F. Medhane, JN. Kirkpatrick.// *Curr Cardiol Rep*. – 2021. – №23 (12). – P.178.
159. Meel, R. Demographic, clinical, electrocardiographic and echocardiographic characteristics of patients hospitalized with COVID-19 and cardiac disease at a tertiary hospital, South Africa. / R. Meel, S.A. Van Blydenstein. // *Cardiovasc. Diagn. Ther*. – 2021. – №11. P.1228 – 1240.
160. Mehraeen, E. A systematic review of ECG findings in patients with COVID-19. / E. Mehraeen, SA. Seyed Alinaghi, A. Nowroozi, et al. // *Indian Heart J*. – 2020. – №72 (6). – P.500 – 507.
161. Mercuro, NJ. Risk of QT Interval Prolongation Associated With Use of Hydroxychloroquine With or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). / NJ. Mercuro, CF. Yen, DJ. Shim, et al. // *JAMA Cardiol*. – 2020. – №5 (9). – P.1036 – 1041.

162. Moey, MYY. Electrocardiographic Changes and Arrhythmias in Hospitalized Patients With COVID-19. / MYY. Moey, PM. Sengodan, N. Shah, et al. // *Circ Arrhythm Electrophysiol.* – 2020. – №13 (10). – P.e009023.
163. Moody, W. E. Impact of Right Ventricular Dysfunction on Mortality in Patients Hospitalized With COVID-19, According to Race. / W. E Moody, H. M Mahmoud-Elsayed, J. Senior, U. Gul, et al. // *CJC Open.* – 2021. – №3 (1). P.91 – 100.
164. Morin, DP. Impact of Preinfection Left Ventricular Ejection Fraction on Outcomes in COVID-19 Infection. / DP. Morin, MA. Manzo, PG., et al. // *Curr Probl Cardiol.* – 2021. – №46 (10). – P.100845.
165. Nalbandian, A. Post-acute COVID-19 syndrome. / A. Nalbandian, K. Sehgal, A. Gupta, et al. // *Nat Med.* – 2021. – №27 (4). – P.601 – 615.
166. Nambiar, L. Acute COVID-19-Associated Decrements in Left and Right Ventricular Function Predict All-Cause Mortality. / L. Nambiar, A. Volodarskiy, KA. Tak, et al. // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2022. – №35(2). – P.229 – 234.
167. Nanavaty, D. Impact of COVID-19 on Acute Myocardial Infarction: A National Inpatient Sample Analysis. / D. Nanavaty, R. Sinha, D. Kaul, et al. // *Curr Probl Cardiol.* – 2024. – №49 (1 Pt A). – P.102030.
168. Nappi, F. SARS-CoV-2-Induced Myocarditis: A State-of-the-Art Review. / F. Nappi, SS. Avtaar Singh. // *Viruses.* – 2023. – №15 (4). – P. 916.
169. Nath, A. Long-Haul COVID. / A. Nath. // *Neurology.* – 2020. – №95 (13). – P.559 – 560.
170. Nathala, P. Electrocardiographic Features and Outcome: Correlations in 124 Hospitalized Patients With COVID-19 and Cardiovascular Events. / P. Nathala, V. Salunkhe, H. Samanapally, et al. // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2022. – №36 (8 Pt B). – P.2927 – 2934.

171. Nishiga, M. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. / M. Nishiga, DW. Wang, Y. Han, et al. // Nat Rev Cardiol. – 2020. – №17 (9). – P.543 – 558.
172. Noubiap, JJ. Meta-analysis of Atrial Fibrillation in Patients With Various Cardiomyopathies. / JJ. Noubiap, JJ. Bigna, VN. Agbor, et al. // Am J Cardiol. – 2019. – №124 (2). – P.262 – 269.
173. Ocak, M. A new predictor for indicating clinical severity and prognosis in COVID-19 patients: Frontal QRS-T angle. / M. Ocak, MB. Tascanov, NŞ. Yurt, et al. // Am J Emerg Med. – 2021. – №50. – P. 631 – 635.
174. O'Connell, TF. Hydroxychloroquine/Azithromycin Therapy and QT Prolongation in Hospitalized Patients With COVID-19. / TF. O'Connell, CJ. Bradley, AE. Abbas, et al. // JACC Clin Electrophysiol. – 2021. – №7 (1). – P. 16 – 25.
175. Okoye, C. Determinants of 1-Year Adverse Event Requiring Re-Hospitalization in COVID-19 Oldest Old Survivors. / C. Okoye, R. Franchi, AM. Calabrese, et al. // Geriatrics (Basel). – 2023. – №8(1). – P.10.
176. Paulino, MR. COVID-19 in patients with cardiac disease: Impact and variables associated with mortality in a cardiology center in Brazil. / MR. Paulino, JAS. Moreira, MG. Correia, et al. // Am Heart J Plus. – 2021. – №12. – P.100069.
177. Peiró, ÓM. Biomarkers and short-term prognosis in COVID-19. / ÓM. Peiró, A. Carrasquer, R. Sánchez-Gimenez, et al. // Biomarkers. – 2021. – №26 (2). – P. 119 – 126.
178. Pirzada, A. COVID-19 and Myocarditis: What Do We Know So Far? / A. Pirzada, AT. Mokhtar, AD. Moeller. // CJC Open. – 2020. – №2 (4). – P.278 – 285.
179. Pływaczewska-Jakubowska, M. Lifestyle, course of COVID-19, and risk of Long-COVID in non-hospitalized patients. / M. Pływaczewska-Jakubowska, M.

- Chudzik, M. Babicki, et al. // *Front Med (Lausanne)*. – 2022. – №9. – P.1036556.
180. Polcwiartek, C. Prognostic implications of serial high-sensitivity cardiac troponin testing among patients with COVID-19: A Danish nationwide registry-based cohort study. / C. Polcwiartek, ML. Krogager, MP. Andersen, et al. // *Am Heart J Plus*. – 2022. – №14 (100131). – P. 1 – 8.
181. Poterucha, TJ. Admission Cardiac Diagnostic Testing with Electrocardiography and Troponin Measurement Prognosticates Increased 30-Day Mortality in COVID-19. / TJ. Poterucha, P. Elias, SS. Jain, et al. // *J Am Heart Assoc*. – 2021. – №10(1). – P.e018476.
182. Puntmann, VO. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). / VO. Puntmann, ML. Carerj, I. Wieters, et al. // *JAMA Cardiol*. – 2020. – №5(11). – P.1265 – 1273.
183. Radke, RM. Adult congenital heart disease and the COVID-19 pandemic. / RM. Radke, T. Frenzel, H. Baumgartner, et al. // *Heart*. – 2020. – №106 (17). – P.1302 – 1309.
184. Raman, B. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus. / B. Raman, DA. Bluemke, TF. Lüscher, et al. // *Eur Heart J*. – 2022. – №43 (11) – P.1157 – 1172.
185. Ramireddy, A. Experience With Hydroxychloroquine and Azithromycin in the Coronavirus Disease 2019 Pandemic: Implications for QT Interval Monitoring. / A. Ramireddy, H. Chugh, K. Reinier, et al. // *J Am Heart Assoc*. – 2020. – №9 (12). – P.e017144.
186. Rath, D. Impaired cardiac function is associated with mortality in patients with acute COVID-19 infection. / D. Rath, Á. Petersen-Urbe, A. Avdiu, et al. // *Clin Res Cardiol*. – 2020. – №109 (12). – P.1491 – 1499.

187. Richardson, S. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. / S. Richardson, JS. Hirsch, M. Narasimhan, et al. // JAMA. – 2020. – №323(20). – P.2052 – 2059.
188. Rind, IA. Patients hospitalised with heart failure across different waves of the COVID-19 pandemic show consistent clinical characteristics and outcomes. / IA. Rind, A. Cannata, B. McDonough, et al. //Int J Cardiol. – 2022. – №1 (350) – P.125 – 129.
189. Roden, DM. Considerations for Drug Interactions on QTc in Exploratory COVID-19 Treatment. / DM. Roden, RA. Harrington, A. Poppas, et al. // Circulation. – 2020. – №141 (24). – P.e906 – e907. 184
190. Santus, P. Severity of respiratory failure at admission and in-hospital mortality in patients with COVID-19: a prospective observational multicentre study. / P. Santus, D. Radovanovic, L. Saderi, et al. // BMJ Open. – 2020. – №10 (10). – P.e043651.
191. Sattar, Y. Cardiovascular outcomes of type 2 myocardial infarction among COVID-19 patients: a propensity matched national study. / Y. Sattar, A. Taha, N. Patel, et al. // Expert Rev Cardiovasc Ther. – 2023. – №21 (5). – P.365 – 371.
192. Sattarzadeh Badkoubbeh, R. Imaging data in COVID-19 patients: focused on echocardiographic findings. / R. Sattarzadeh Badkoubbeh, M. Khoshavi, V. Laleh Far, et al. // Int J Cardiovasc Imaging. – 2021. – №37 (5). – P.1629 – 1636.
193. Scharf, RE. Post-COVID Syndrome in Adults-An Overview. / RE. Scharf, JM. Anaya. // Viruses. – 2023. №15(3). – P.675.
194. Sedgley, R. Long COVID Incidence in a Large US Ambulatory Electronic Health Record System. / R. Sedgley, J. Winer-Jones, M.Bonafede.// Am J Epidemiol. – 2023. – №192 (8). – P.1350 – 1357.

195. Sha'ari, NI. Cardiovascular diseases as risk factors of post-COVID syndrome: a systematic review. / NI. Sha'ari, A. Ismail, AF. Abdul Aziz, et al. // BMC Public Health. – 2024. №24(1). – P.1846.
196. Sharma, D. Cardiac assessment of patients during post COVID-19 recovery phase: a prospective observational study. / D. Sharma, A. Rohila, S. Deora, et al. // Glob Cardiol Sci Pract. – 2022. – №2022 (3). – P.e202218.
197. 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 Cardiol. – 2020. – №5 (7). – P.802 – 810.
198. Shukla, AK. An observational multi-centric COVID-19 sequelae study among health care workers. / AK. Shukla, S. Atal, A. Banerjee, et al. // Lancet Reg Health Southeast Asia. – 2023. – №10. – P.100129.
199. Soeiro AM. How Can the Presence of Cardiovascular Diseases Impact Morbidity and Mortality in Patients with COVID-19? / Soeiro AM. // Arq Bras Cardiol. – 2022. – №118 (5). – P.935 – 936.
200. Sonsoz, MR. Wide QRS Complex and Lateral ST-T Segment Abnormality Are Associated With Worse Clinical Outcomes in COVID-19 Patients. / MR. Sonsoz, A. Oncul, E. Cevik, et al. // Am J Med Sci. – 2021. – №361 (5). – P.591–597.
201. Soriano, JB. WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. / JB. Soriano, S. Murthy, JC. Marshall, et al. // Lancet Infect Dis. – 2022. – №22 (4). – P.e102 – e107.
202. Soulat-Dufour, L. Left ventricular ejection fraction: An additional risk marker in COVID-19. / L. Soulat-Dufour, S. Lang, S. Ederhy, et al. // Arch Cardiovasc Dis. – 2020. – №113 (11). – P.760 – 762.
203. Stefanini, GG. ST-Elevation Myocardial Infarction in Patients With COVID-19: Clinical and Angiographic Outcomes. / GG. Stefanini, M.

- Montorfano, D. Trabattoni, et al. // *Circulation*. – 2020. – №141 (25). – P.2113 – 2116.
204. Szekely, Y. Spectrum of Cardiac Manifestations in COVID-19: A Systematic Echocardiographic Study. / Y. Szekely, Y. Lichter, P. Taieb, et al. // *Circulation*. – 2020. – №142 (4). – P.342 – 353.
205. Taieb, P. Risk prediction in patients with COVID-19 based on haemodynamic assessment of left and right ventricular function. / P. Taieb, Y. Szekely, L. Lupu, et al. // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. – 2021. – №22 (11). – P.1241 – 1254.
206. Tanni, SE. Post-COVID-19 syndrome: Cardiovascular manifestations. / SE.Tanni, CR. Tonon, M. Gatto, et al. // *Int J Cardiol*. – 2022. – №369. – P.80 – 81.
207. Taylan G. Fragmented QRS Pattern in Patients with COVID-19: Further Insights into Its Temporal and Mechanistic Features. / G. Taylan, C. Öztürk, K. Yalta. // *Anatol J Cardiol*. – 2022. – №26 (3). – P.239 – 240.
208. Tersalvi, G. Elevated Troponin in Patients With Coronavirus Disease 2019: Possible Mechanisms. / G. Tersalvi, M. Vicenzi, D. Calabretta, et al. // *J Card Fail*. – 2020. – №26 (6). – P.470 – 475.
209. Tikkanen, JT. Risk of sudden cardiac death associated with QRS, QTc, and JTc intervals in the general population. / JT. Tikkanen, T. Kentta, K. Porthan, et al. // *Heart Rhythm*. – 2022. – №19 (8). – P.1297 – 1303.
210. Tleyjeh, IM. Long term predictors of breathlessness, exercise intolerance, chronic fatigue and well-being in hospitalized patients with COVID-19: A cohort study with 4 months median follow-up. / IM. Tleyjeh, B. Saddik, RK. Ramakrishnan, et al. // *J Infect Public Health*. – 2022. – №15 (1). – P.21 – 28.
211. Tomasoni, D. COVID-19 and heart failure: from infection to inflammation and angiotensin II stimulation. Searching for evidence from a new disease. / D.

- Tomasoni, L. Italia, M. Adamo, et al. // *Eur J Heart Fail.* – 2020. – №22 (6). – P.957 – 966.
212. Tsai, EJ. Cell-Specific Mechanisms in the Heart of COVID-19 Patients. / EJ. Tsai, D. Čiháková, NR. Tucker.// *Circ Res.* – 2023. – №132(10). – P. 1290 – 1301.
213. Türkay Kunt, A. Mortality Predictors in Patients Diagnosed with COVID-19 in the Emergency Department: ECG, Laboratory and CT. / A. Türkay Kunt, N. Kozaci, E. Torun. // *Medicina (Kaunas).* – 2021. – №57 (6). – P. 629.
214. Venkatesan, P. NICE guideline on long COVID. / P.Venkatesan. // *Lancet Respir Med.* – 2021. №9 (2). – P.129.
215. Vishnu, NS. Persistent respiratory symptoms and lung function abnormalities in recovered patients of COVID-19. / NS. Vishnu, MK. Sodhi, D. Aggarwal, et al. // *Lung India.* – 2023. – №40 (6). – P.507 – 513.
216. Wang, Y. The peak levels of highly sensitive troponin I predicts in-hospital mortality in COVID-19 patients with cardiac injury: a retrospective study. / Y. Wang, H. Shu, H. Liu. // *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* – 2021. – №10 (1) – P. 6 – 15.
217. Warpechowski, J. Literature Review-Transthoracic Echocardiography, Computed Tomography Angiography, and Their Value in Clinical Decision Making and Outcome Predictions in Patients with COVID-19 Associated Cardiovascular Complications. / J. Warpechowski, A. Olichwier, A. Golonko, et al. // *Int J Environ Res Public Health.* – 2023. – №20 (12) – P.6123.
218. Wawrzeńczyk, M. Evaluation of the prognostic value of the admission ECG in COVID-19 patients: a meta-analysis. / M. Wawrzeńczyk, MD. Grabowski. // *Br J Cardiol.* – 2022. – №29 (2). – P.18.
219. Wiemken, TL. Coronavirus Disease 2019 Severity and Risk of Subsequent Cardiovascular Events. / TL. Wiemken, LJ. McGrath, KM. Andersen, et al. // *Clin Infect Dis.* – 2023. – №76 (3). – P.e42 – e50.

220. Wu, CI. Using QRS loop descriptors to characterize the risk of sudden cardiac death in patients with structurally normal hearts. / CI. Wu, YJ. Lin, IH. Lee, et al. // PLoS One. – 2022. – №17(2). – P.e0263894.
221. Xanthopoulos, A. COVID-19 and the heart. / A. Xanthopoulos, A. Bourazana, G. Giamouzis, et al. // World J Clin Cases. – 2022. – №10 (28). – P.9970 – 9984.
222. Ye, Q. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. / Q. Ye, B. Wang, J. Mao. // J Infect. – 2020. – №80(6). – P.607 – 613.
223. Young KA. Serial Left and Right Ventricular Strain Analysis in Patients Recovered from COVID-19. / KA. Young, H. Krishna, V. Jain, et al. // J Am Soc Echocardiogr. – 2022. – №35 (10). – P.1055 – 1063.
224. Yüce, M. COVID-19 diagnosis -A review of current methods. / M. Yüce, E. Filiztekin, KG. Özkaya, et al. // Biosens Bioelectron. – 2021. – №172. – P.112752.
225. 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. – 2020. – №395 (10229). – P.1054 – 1062.
226. Zuin, M. Left Bundle Branch Block and Mortality in COVID-19 Patients. / M. Zuin, G. Rigatelli, L. Roncon, et al. // Am J Cardiol. – 2021. – №153. – P.149 – 150.
227. Zuin, M. Mortality risk in COVID-19 patients with right bundle branch block. / M. Zuin, G. Rigatelli, L. Roncon, et al. // Rev Esp Cardiol (Engl Ed). – 2021. – №74 (12). – P.1122 – 1124.
228. Zwaenepoel, B. The Prognostic Value of Cardiac Biomarkers and Echocardiography in Critical COVID-19. / B. Zwaenepoel, S. Dhont, E. Hoste, et al. // Front Cardiovasc Med. – 2021. – №8. – P. 752237.

СПИСОК ИЛЛЮСТРИРОВАННОГО МАТЕРИАЛА

СПИСОК РИСУНКОВ

Рисунок 1 - Дизайн исследования показателей ЭхоКГ.....	46
Рисунок 2 - Распределение пациентов COVID-19 по возрасту.....	54
Рисунок 3 - Основные симптомы в момент госпитализации в связи с COVID-19	55
Рисунок 4 - Осложнения COVID-19 на госпитальном этапе (в % от числа всех осложнений, n = 142	56
Рисунок 5 - Структура кардиальной патологии у пациентов COVID-19 (в % от числа всех сердечно-сосудистых заболеваний, n = 204).....	57
Рисунок 6 - Структура некардиальной патологии у пациентов COVID-19 (в % от числа всех заболеваний, n = 185	58
Рисунок 7А - Госпитальная выживаемость пациентов COVID-19 в зависимости от возраста, разбитого по децилям	59
Рисунок 7Б - Госпитальная выживаемость больных COVID-19 в зависимости от возраста: группы старше и младше 70 лет	59
Рисунок 8 - Госпитальная выживаемость пациентов COVID-19 в группах пациентов от 70 до 79 лет, от 80 до 89 лет и старше 90 лет	59
Рисунок 9 - Госпитальная смертность больных COVID-19 в разных возрастных группах	60
Рисунок 10 - Госпитальная выживаемость пациентов COVID-19 в зависимости от систолической функции ЛЖ	61
Рисунок 11 - Госпитальная выживаемость больных COVID-19 в группе 70 лет и старше в зависимости от величины ФВлж	62
Рисунок 12 - Распределение тяжести поражения легких по данным КТ в группах пациентов с различной ФВлж	64

Рисунок 13 - ROC-кривые взаимосвязи прогноза летального исхода и значения ФВлж	66
Рисунок 14 - Госпитальная выживаемость пациентов COVID-19 с ФВлж выше и ниже 52,5%.....	67
Рисунок 15 - Госпитальная выживаемость пациентов COVID-19 в зависимости от концентрации T-hs	68
Рисунок 16 - ROC-кривые взаимосвязи прогноза летального исхода и уровня T-hs	69
Рисунок 17 - Показатели ФВлж до заболевания COVID-19 и в период заболевания COVID-19	73
Рисунок 18 - Влияние легочной гипертензии у больных COVID-19 на их госпитальную выживаемость (n = 144)	78
Рисунок 19 - ROC-кривые взаимосвязи прогноза летального исхода и значения СДЛА	79
Рисунок 20 - Наличие выпота в перикард у больных COVID-19 и их госпитальная выживаемость (n = 158)	80
Рисунок 21А - Госпитальная выживаемость пациентов COVID-19 в зависимости от продолжительности комплекса QRS на этапе поступления	82
Рисунок 21Б - Госпитальная выживаемость в 2-ух группах пациентов COVID-19 в зависимости от продолжительности комплекса QRS (<0,1 мс и> 0,1 мс) на этапе поступления	82
Рисунок 22 - Госпитальная выживаемость пациентов COVID-19 в зависимости от продолжительности комплекса QRS в конце лечения	83
Рисунок 23 - ROC-кривые продолжительности QRS-комплекса	84
Рисунок 24А - Влияние наличия БЛНПГ на выживаемость пациентов COVID-19 на старте	85
Рисунок 24Б - Госпитальная выживаемость пациентов COVID-19 в зависимости от возникновения БЛНПГ в конце лечения	85

Рисунок 25 - Госпитальная выживаемость пациентов COVID-19 в группе пациентов после исключения больных с ОКС в зависимости от величины ФВлж.....	91
Рисунок 26 - Выживаемость больных COVID-19 в зависимости от тяжести поражения легких по данным КТ на старте госпитализации (n = 173).....	93
Рисунок 27 - Распределение пациентов с перенесенным COVID-19 по ИМТ.....	99
Рисунок 28 - Связь выраженности одышки с ИМТ у пациентов с постковидным синдромом	101
Рисунок 29 - Связь клинических проявлений в соответствии с суммой баллов УШ с возрастом у пациентов с постковидным синдромом	102
Рисунок 30 - Связь ФВлж у пациентов в постковидном периоде с ИМТ	104
Рисунок 31 - Сравнительный анализ выраженности одышки по кафедральному опроснику с параметрами ПОС%, МОС75%, СОС%	107
Рисунок 32 - Сравнительный анализ выраженности одышки по сумме баллов с параметрами ПОС%, МОС75%	107
Рисунок 33 - Динамика КТ пациента Г., 80 лет: прогрессирование поражения легких за время госпитализации с COVID-19 (при поступлении 5%, в динамике >75%)	109
Рисунок 34 - ЭКГ пациента Г., 80 лет	110
Рисунок 35 – ЭКГ пациента П., 33 лет	112

СПИСОК ТАБЛИЦ

Таблица 1 - Оценка постковидного синдрома по дельфийскому методу.....	33
Таблица 2 - Универсальная шкала выраженности симптома (УШ), разработанная на кафедре госпитальной терапии им. ак. Г.И. Сторожакова.....	40
Таблица 3 - Опросник выраженности клинической симптоматики, разработанный на кафедре госпитальной терапии им. ак. Г.И. Сторожакова.....	41

Таблица 4 - Возрастная характеристика пациентов COVID-19 с различным прогнозом.....	53
Таблица 5 - Госпитальная летальность пациентов COVID-19 в зависимости от систолической функции ЛЖ.....	61
Таблица 6 - Госпитальная летальность пациентов COVID-19 старше 70 лет в зависимости от систолической функции ЛЖ.....	63
Таблица 7 - Коэффициенты корреляции ФВлж и выраженности поражений легких на КТ.....	63
Таблица 8 - Количество пациентов с ДН в группах с различной ФВлж.....	65
Таблица 9 - Виды вспомогательной вентиляции при различной ФВлж	65
Таблица 10 - Госпитальная смертность в соответствии с уровнем Т-hs у больных COVID-19.....	68
Таблица 11 - Концентрация Т-hs в группах пациентов с различной ФВлж	70
Таблица 12 - Коэффициенты корреляции Т-hs и данных аутопсийного материала	71
Таблица 13 - Показатели ЭхоКГ и маркеров воспаления в группе с различной динамикой ФВлж у пациентов COVID-19.....	74
Таблица 14 - Частота встречаемости заболеваний в группах пациентов COVID-19 с различной динамикой ФВлж (n = 41).....	74
Таблица 15 - Динамика показателей эхокардиографии и их сравнительный анализ в группах больных с COVID-19.....	75
Таблица 16 - Показатели ЭКГ у выписанных и умерших больных COVID-19 на этапе поступления в стационар	81
Таблица 17 - Показатели ФВлж в зависимости от наличия нарушений ВЖП в системе Гиса	86
Таблица 18 - Показатели ФВлж в зависимости от продолжительности QRS	86
Таблица 19 - Динамика ЧСС у пациентов COVID-19 на фоне лечения.....	88

Таблица 20 - Госпитальная смертность пациентов COVID-19 без ОИМ в зависимости от величины ФВлж.....	92
Таблица 21 – Госпитальная летальность больных COVID-19 в зависимости от тяжести поражений легких по КТ в начале госпитализации	94
Таблица 22 – Динамика показателей КТ и SpO2 и их сравнительный анализ в группах пациентов COVID-19.....	95
Таблица 23 - Регрессионный анализ Кокса показателей на старте лечения в категориальных значениях ($p < 0,0001$).....	96
Таблица 24 - Коэффициенты корреляции общей суммы баллов и симптомов по УШ у пациентов в постковидном периоде.....	100
Таблица 25 - Распределение пациентов по сумме баллов УШ	100
Таблица 26 - Антропометрические показатели, степень поражения легких по данным КТ в остром периоде заболевания и показатели ЭхоКГ постковидного периода у пациентов с различной переносимостью физических нагрузок по сумме баллов УШ.....	103
Таблица 27 - Показатели ЭхоКГ у пациента Г., 80 лет в доковидном периоде и динамика параметров за время госпитализации с COVID-19	110
Таблица 28 - Показатели ЭхоКГ у пациента П., 33 лет в доковидном периоде и динамика параметров за время госпитализации с COVID-19	112

ПРИЛОЖЕНИЕ А. Таблицы

Таблица А.1 - Количество и удельный вес умерших пациентов COVID-19 в разных возрастных группах

Больные COVID-19	30-38 лет	40-49 лет	50-59 лет	60-69 лет	70-79 лет	80-89 лет	≥ 90 лет
Всего	7	11	26	33	39	46	12
Умерших	0	1	3	9	21	24	6
%	0	9,1	11,5	27,3	53,9	52,2	50

Таблица А.2 - Распределение тяжести поражения легких по данным КТ, в группах пациентов с различной ФВлж

Степень поражения легких	ФВлж ≥50%	ФВлж 40 – 49%	ФВлж <40%
КТ - 0 (n)	1	2	1
КТ - 1 (n)	17	13	17
КТ - 2 (n)	23	19	23
КТ - 3 (n)	30	27	30
КТ - 4 (n)	4	4	4
p	0,96		

Таблица А.3 - Коэффициенты корреляции концентрации T-hs с лабораторными показателями на различных этапах пребывания в стационаре

Показатель	n	r	p
Лабораторные показатели при поступлении			
Эритроциты	85	0,26	0,0003
Лимфоциты	85	0,29	0,001
Лабораторные показатели в динамике			
Эритроциты	71	0,26	0,03
СКФ	71	-0,35	0,02
Сегментоядерные лейкоциты	71	0,33	0,05

Продолжение Таблицы А.3

Лимфоциты	71	0,32	0,007
Лабораторные показатели на заключительном стационарном этапе			
Лейкоциты	36	0,42	0,0003
Глюкоза	36	0,36	0,008
СКФ	36	-0,63	<0,0001
Сегментоядерные лейкоциты	36	0,33	0,003
Лифоциты	36	0,5	<0,0001
СОЭ	36	0,35	0,001
Мочевина	36	0,52	0,0001
СРБ	36	0,6	<0,0001
АСТ	36	0,53	0,0001
Креатинин	36	0,41	0,0009
Д-димер	36	0,41	0,001
МНО	36	0,32	0,01
Протромбиновый индекс	36	-0,33	0,01
Фибриноген	36	0,31	0,04
Активированное частичное тромбопластиновое время	36	0,39	0,003

Таблица А.4 - Коэффициенты корреляция стартовых показателей QRS показателями ЭХОКГ (n = 158)

Показатель	r	p
КДРлж (см)	0,2	0,01
КСРлж (см)	0,17	0,03
КДОлж (мл)	0,17	0,03

КСОЛЖ (мл)	0,21	0,008
------------	------	-------

Продолжение Таблицы А.4

ИММЛЖ	0,17	0,03
ФВЛЖ (%)	-0,27	0,0006
ЛП (см)	0,19	0,02
КДРПЖ (см)	0,26	0,001
ПП (см)	0,20	0,01
ЛА (см)	0,23	0,05
СДЛА (мм рт ст)	0,21	0,01

Таблица А.5 - Сравнительная характеристика ЭХОКГ параметров у пациентов с синусовым ритмом и ФП

Показатель	Синусовый ритм (n = 133)	ФП (n = 25)	p
КДРЛЖ (см)	4,8 (4,5 - 5,1)	5,3 (4,6 - 5,5)	0,007
КСРЛЖ (см)	3,5 (3,2 - 3,8)	3,9 (3,5 - 4,3)	0,0002
ФВЛЖ (%)	55,0 (50,0 - 57,0)	48,0 (42,0 - 53,0)	0,0002
ЛП (см)	4,2 (4,2 - 4,4)	4,7 (4,4 - 5,0)	<0,00 01
КДРПЖ (см)	3,9 (3,8 - 4,1)	4,2 (3,9 - 4,3)	0,007
ПП (см)	5,6 (5,1 - 6,0)	6,2 (5,8 - 6,9)	<0,00 01
ЛА (см)	2,8 (2,4 - 3,0)	3,05 (2,8 - 3,2)	0,04
СДЛА (мм рт ст)	50,0 (45,0 - 60,0)	58,0 (50,0 - 64,0)	0,02

Таблица А.6 - Влияние наличия локализации патологического постинфарктного зубца Q на госпитальный прогноз пациентов COVID-19

Постинфарктный зубец Q	Выписанные (n)	Умершие (n)	Всего (n)
Отсутствует	96 (87,3%)	59 (92,2%)	151
Нижняя стенка	14 (12,7%)	2 (3,1%)	16
Передняя стенка	0	3 (4,7%)	3
p	0,01		

Таблица А.7 - Показатели ЭхоКГ в группе пациентов COVID-19 с и без ОИМ.

Показатели	ОИМ (n = 19)	Без ОИМ (n = 139)	p
КТстарт (степень)	3,0(2,0 - 4,0)	2,0(1,0 - 3,0)	0,02
КСРл (см)	3,9 (3,7 - 4,3)	3,5(3,2 - 3,8)	0,0006
КСОЛЖ (мл)	65,0 (50,0 - 85,0)	47,0(39,0 - 60,0)	0,0004
УО (мл)	52,0(45,0 - 55,0)	60,0(54,0 - 70,0)	0,0004
ФВЛЖ (%)	40,0(36,0 - 43,0)	55,0(50,0 - 57,0)	<0,0001

ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Рисунки

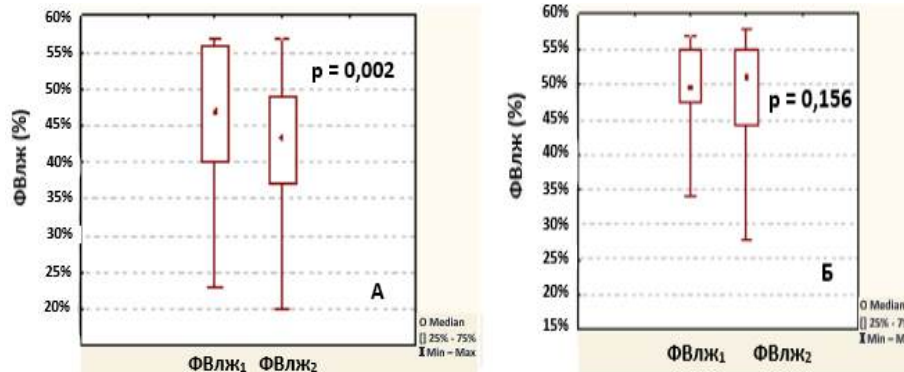


Рисунок Б.1А - Динамика ФВЛж в группе умерших больных COVID-19 за время госпитализации

Рисунок Б.1Б - Динамика ФВЛж в группе выписанных пациентов COVID-19 за время госпитализации

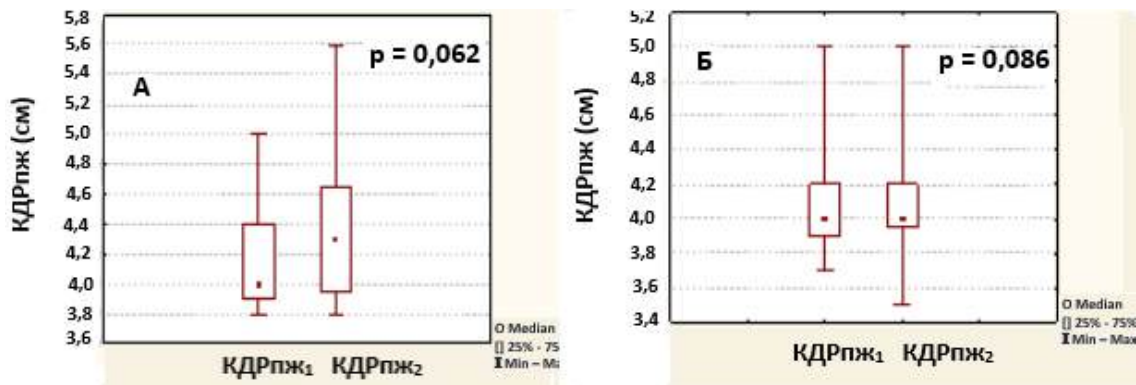


Рисунок Б.2А - Динамика КДРпж в группе умерших пациентов COVID-19 за время госпитализации

Рисунок Б.2Б - Динамика КДРпж в группе выписанных пациентов COVID-19 за время госпитализации

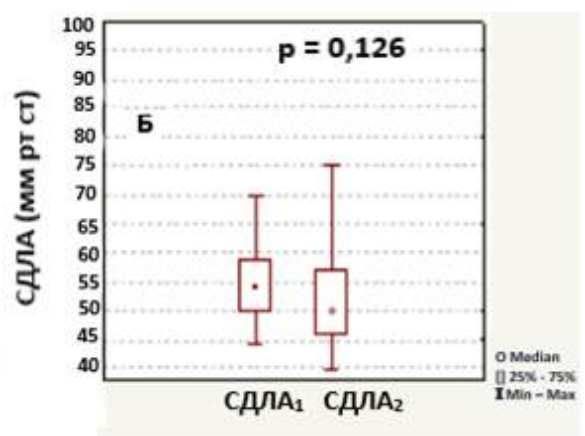
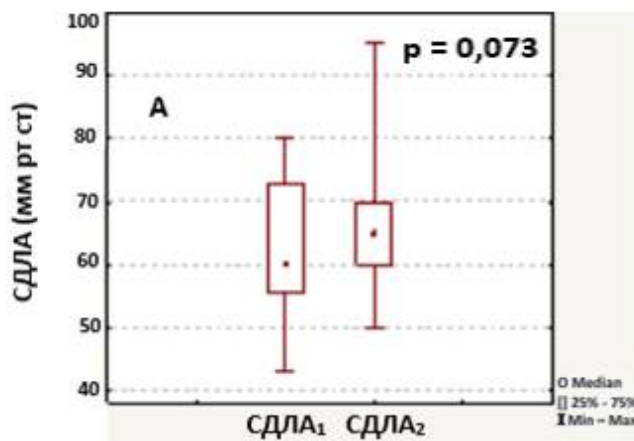


Рисунок Б.3А - Динамика СДЛА в группе умерших пациентов COVID-19 за время госпитализации

Рисунок Б.3Б - Динамика СДЛА в группе выписанных пациентов COVID-19 за время госпитализации

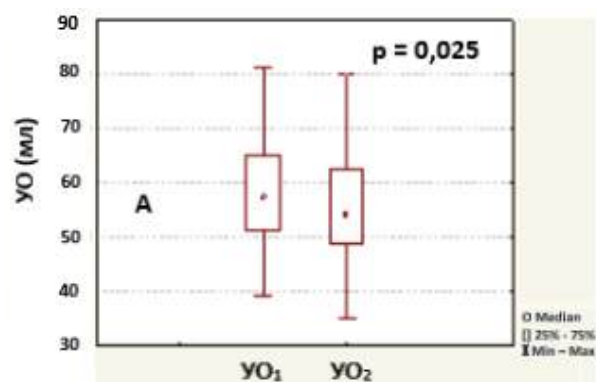
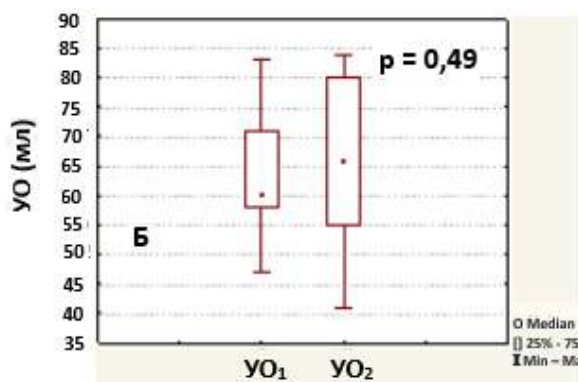


Рисунок Б.4А - Динамика УО в группе выписанных пациентов COVID-19 за время госпитализации

Рисунок Б.4Б - Динамика УО в группе умерших пациентов COVID-19 за время госпитализации

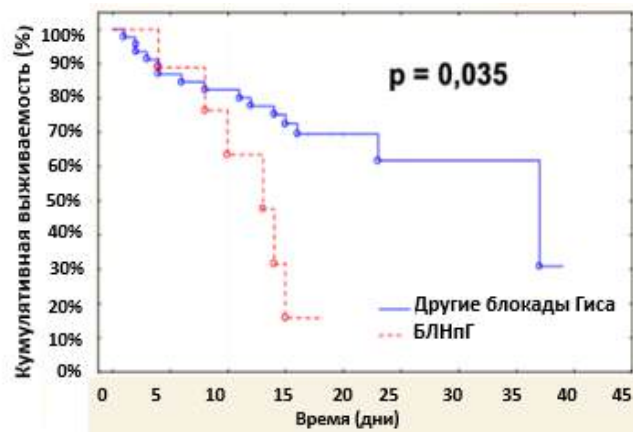


Рисунок Б.5 - Сравнительный анализ влияния БЛНПГ по сравнению с другими нарушениями ВЖП на выживаемость пациентов COVID-19

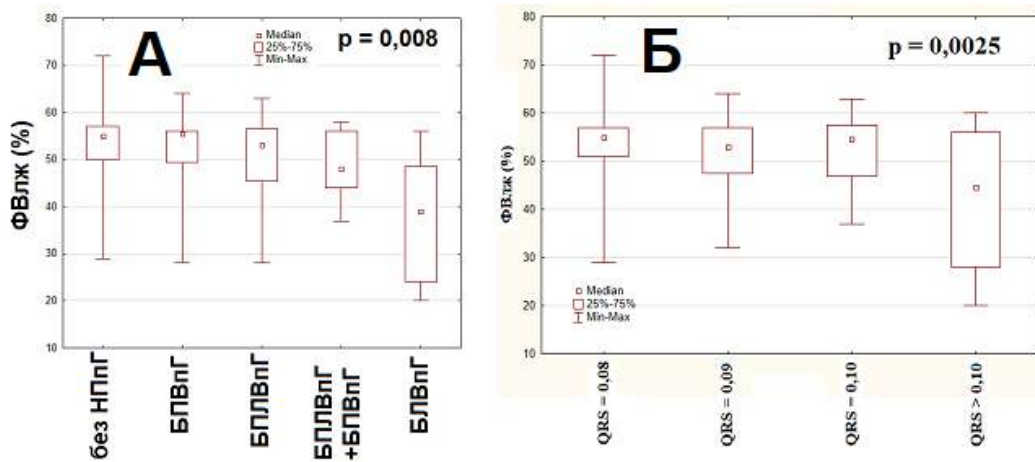


Рисунок Б.6А - Зависимость величины ФВЛж от наличия блокад в системе Гиса

Рисунок Б.6Б - Зависимость величины ФВЛж от продолжительности QRS комплекса

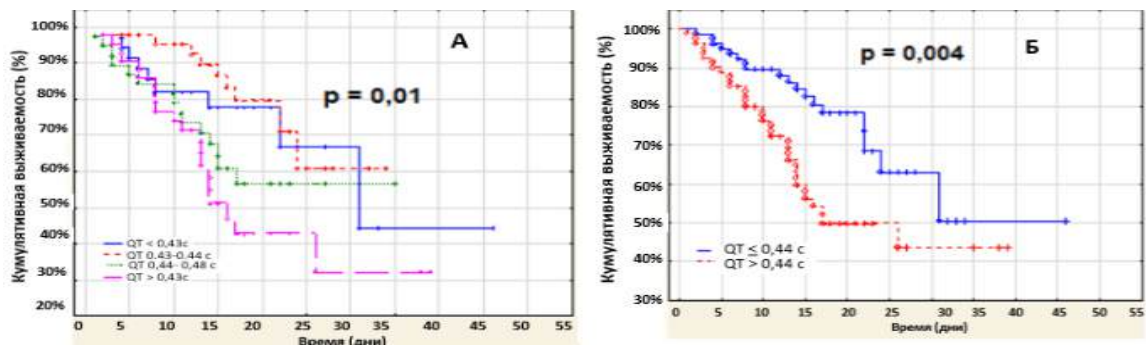


Рисунок Б.7А - Влияние QTс на выживаемость пациентов COVID-19 на фоне терапии в четырех группах (0,44 (0,43-0,48) с (n= 173), менее 0,43 с (n= 34), от 0,43 до 0,44 с (n= 13), от 0,44 с до 0,48 с (n= 99), более 0,48 с (n= 27))

Рис. Б.7Б - Госпитальная выживаемость пациентов COVID-19 на фоне терапии в зависимости от уровня QTс в двух объединенных группах (QTс ниже 0,44 с и выше или равной 0,44 с).

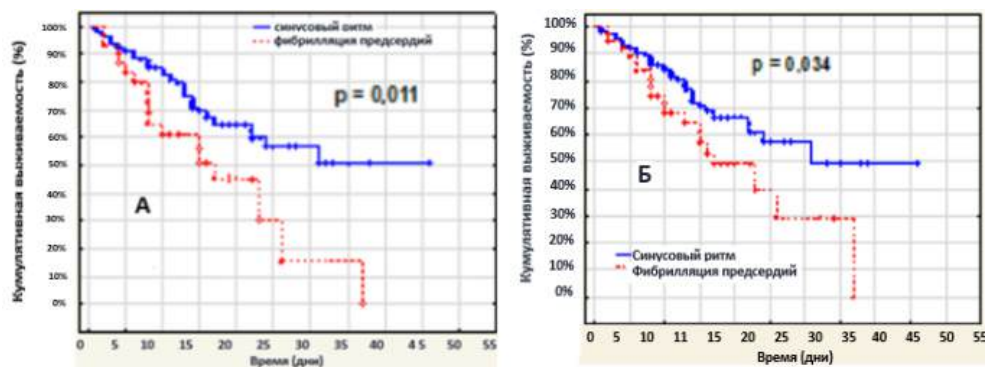


Рисунок Б.8А - Влияние ФП, зарегистрированной при поступлении в стационар, на госпитальную выживаемость

Рисунок Б.8Б - Влияние ФП, зарегистрированной перед выпиской/смертью пациента COVID-19, на госпитальную выживаемость