

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Сравнительный анализ данных эхокардиографии и электрокардиографии выживших и умерших пациентов с COVID-19 (АКТИВ-2)

Оценка иммунологической эффективности и переносимости вакцинации у лиц с ХНИЗ

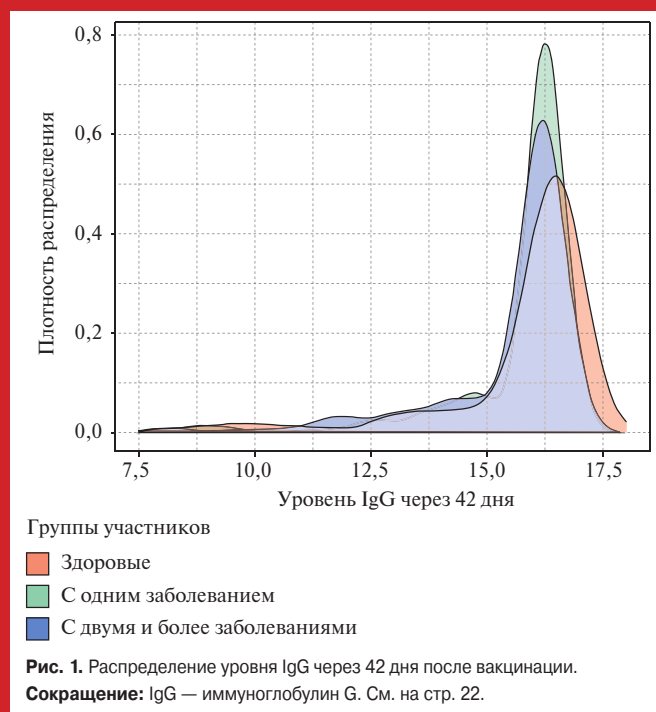
Особенности течения COVID-19 у коморбидных пациентов с ожирением и дислипидемиями

Эпикардиальное висцеральное ожирение как предиктор тяжести течения COVID-19 у пациентов с избыточным весом и ожирением

Влияние оптимальной терапии ХНИЗ на течение и исход COVID-19 у госпитализированных пациентов

Отдаленные исходы у больных, перенесших COVID-19 (данные регистра ТАРГЕТ-ВИП)

Особенности цитокинового профиля у госпитализированных пациентов при разной степени тяжести COVID-19



В ФОКУСЕ:

COVID-19 и болезни системы кровообращения

Новый образовательный проект РКО

NEXUS

АКАДЕМИЯ КОМОРБИДНОСТИ

Как лечить пациента с множественными заболеваниями?

Как применять клинические рекомендации по разным нозологиям?

Где найти разбор клинических случаев сложных пациентов?

Переходи на сайт nexusacademy.ru для ответа на эти и многие другие вопросы.



Отсканируй QR-код — это наш сайт



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

**Научно-практический рецензируемый
медицинский журнал**

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати
06.04.1998 г. Регистрационный № 017388

Периодичность: 12 номеров в год
Установочный тираж — 7 000 экз.

**Журнал включен в Перечень ведущих
научных журналов и изданий ВАК**

Журнал включен в Scopus, EBSCO, DOAJ

Российский индекс научного цитирования:
SCIENCE INDEX (2020) 3,408
импакт-фактор (2020) 1,804

Полнотекстовые версии
всех номеров размещены на сайте
Научной Электронной Библиотеки:
www.elibrary.ru

Архив номеров: www.roscardio.ru,
cardio.medi.ru/66.htm

Правила публикации авторских материалов:
[https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/
submissions#authorGuidelines](https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines)

Прием статей в журнал:
www.russjcardiol.elpub.ru

Информация о подписке:
www.roscardio.ru/ru/subscription.html

**Открытый доступ к архивам
и текущим номерам**

**Перепечатка статей возможна только
с письменного разрешения издательства**

**Ответственность за достоверность
рекламных публикаций несет рекламодатель**

Отпечатано: типография “OneBook”,
ООО “Сам Полиграфист”,
129090, Москва, Протопоповский пер., 6.
www.onebook.ru

© Российский кардиологический журнал

Лицензия на шрифты № 180397 от 21.03.2018

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 27 (3) 2022

издается с 1996 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор, академик РАН

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алесян Б. Г. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Беленков Ю. Н. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Бойцов С. А. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Васюк Ю. А. (Москва) д.м.н., профессор

Воевода М. И. (Новосибирск) д.м.н., профессор, академик РАН

Галявич А. С. (Казань) д.м.н., профессор

Карпов Р. С. (Томск) д.м.н., профессор, академик РАН

Карпов Ю. А. (Москва) д.м.н., профессор

Капиталов В. В. (Кемерово) д.м.н.

Козилова Н. А. (Пермь) д.м.н., профессор

Конради А. О. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор, член-корр. РАН

Лопатин Ю. М. (Волгоград) д.м.н., профессор

Мареев В. Ю. (Москва) д.м.н., профессор

Михайлов Е. Н. (Санкт-Петербург) д.м.н.

Недошивин А. О. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор

Никулина С. Ю. (Красноярск) д.м.н., профессор

Овчинников Д. А. (Санкт-Петербург)

Ревинский А. Ш. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Скибицкий В. В. (Краснодар) д.м.н., профессор

Таратухин Е. О. (Москва) доцент

Чазова И. Е. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Чернова А. А. (Красноярск) д.м.н.

Чумакова Г. А. (Барнаул) д.м.н., профессор

Шальнова С. А. (Москва) д.м.н., профессор

Якушин С. С. (Рязань) д.м.н., профессор

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Таратухин Е. О. (Москва)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА

Арутюнов Г. П. (Москва)

Кобалава Ж. Д. (Москва)

Адрес Редакции:

119049, Москва,
ул. Шаболовка, 23-254
e-mail: cardiojournal@yandex.ru
Тел. +7 (985) 768 43 18

Издательство:

ООО “Силиция-Полиграф”
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А. А. (Махачкала)

Атьков О. Ю. (Москва)

Арутюнов Г. П. (Москва)

Габинский Я. Л. (Екатеринбург)

Гафаров В. В. (Новосибирск)

Говорин А. В. (Чита)

Дземешкевич С. Л. (Москва)

Дупляков Д. В. (Самара)

Караськов А. М. (Новосибирск)

Концевая А. В. (Москва)

Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург)

Либис Р. А. (Оренбург)

Недбайкин А. М. (Брянск)

Недогода С. В. (Волгоград)

Олейников В. Э. (Пенза)

Палеев Ф. Н. (Москва)

Покровский С. Н. (Москва)

Першуков И. В. (Воронеж)

Протасов К. В. (Иркутск)

Тюрина Т. В. (Ленинградская область)

Хлудеева Е. А. (Владивосток)

Шульман В. А. (Красноярск)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Карлен Адамян (Армения)

Стефан Анкер (Германия)

Салим Беркинбаев (Казахстан)

Рихард Чешка (Чешская республика)

Франческо Косентино (Италия)

Роберто Феррари (Италия)

Жан Шарль Фрушар (Франция)

Владимир Габинский (США)

Владимир Коваленко (Украина)

Мишель Комажда (Франция)

Равшанбек Курбанов (Узбекистан)

Стивен Ленц (США)

Жильбер Массар (Франция)

Маркку Ниеминен (Финляндия)

Питер Нильсон (Швеция)

Джанфранко Парати (Италия)

Михаил Попович (Молдова)

Фаусто Дж. Пинто (Португалия)

Адам Торбицки (Польша)

Ярле Вааге (Норвегия)

Панагиотис Вардас (Греция)

Маргус Виигимаа (Эстония)

Хосе-Луис Заморано (Испания)

РЕДАКЦИЯ

Шеф-редактор *Родионова Ю. В.*

Секретарь редакции *Кулаков П. А.*

e-mail: cardiodrug@yandex.ru

Выпускающие редакторы

Рыжов Е. А.

Рыжова Е. В.

Научный редактор *Морозова Е. Ю.*

Ответственный переводчик *Клещеногов А. С.*

Дизайн, верстка *Звёздкина В. Ю., Морозова Е. Ю.*

Отдел распространения *Гусева А. Е.*

e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Отдел рекламы, размещение дополнительных материалов *Абросимова Алина,*

Менеджер по работе с партнерами Российского кардиологического общества

Тел.: 8 (812) 702-37-49 доб. 005543

e-mail: partners@scardio.ru



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Russian Society of Cardiology

Scientific peer-reviewed medical journal

Mass media registration certificate № 017388
dated 06.04.1998

Periodicity — 12 issues per year

Circulation — 7 000 copies

**The Journal is in the List of the leading
scientific journals and publications
of the Supreme Examination Board (VAK)**

The Journal is included in Scopus, EBSCO, DOAJ

**Russian Citation Index:
SCIENCE INDEX (2020) 3,408
Impact-factor (2020) 1,804**

Complete versions of all issues are published:
www.elibrary.ru

Instructions for authors:
[https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/
submissions#authorGuidelines](https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines)

Submit a manuscript:
www.russjcardiol.elpub.ru

Subscription:
www.roscardio.ru/ru/subscription.html

Open Access

**For information on how to request permissions
to reproduce articles/information from
this journal, please contact with publisher**

**The mention of trade names, commercial
products or organizations, and the inclusion
of advertisements in the journal do not imply
endorsement by editors, editorial board
or publisher**

Printed: OneBook, Sam Poligraphist, Ltd.
129090, Moscow, Protopopovskiy per., 6.
www.onebook.ru

© Russian Journal of Cardiology

Font's license № 180397 от 21.03.2018

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 27 (3) 2022

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

Evgeny V. Shlyakhto (St. Petersburg) Professor, Academician RAS

ASSOCIATE EDITORS

Bagrat G. Alekryan (Moscow) Professor, Academician RAS

Yury N. Belenkov (Moscow) Professor, Academician RAS

Sergey A. Boytsov (Moscow) Professor, Academician RAS

Yury A. Vasyuk (Moscow) Professor

Mikhail I. Voevoda (Novosibirsk) Professor, Academician RAS

Albert S. Galyavich (Kazan) Professor

Rostislav S. Karpov (Tomsk) Professor, Academician RAS

Yury A. Karpov (Moscow) Professor

Vasily V. Kashtalap (Kemerovo) MScD

Natalya A. Koziolova (Perm) Professor

Aleksandra O. Konradi (St. Petersburg) Professor, Corresponding
member of RAS

Yury M. Lopatin (Volgograd) Professor

Viacheslav Yu. Mareev (Moscow) Professor

Evgeny N. Mikhaylov (St. Petersburg) MScD

Alexandr O. Nedoshivin (St. Petersburg) Professor

Svetlana Yu. Nikulina (Krasnoyarsk) Professor

Dmitry A. Ovchinnikov (St. Petersburg)

Amiran Sh. Revishvili (Moscow) Professor, Academician RAS

Vitalii V. Skibitskiy (Krasnodar) Professor

Evgeny O. Taratukhin (Moscow) Associate Professor

Irina E. Chazova (Moscow) Professor, Academician RAS

Anna A. Chernova (Krasnoyarsk) MScD

Galina A. Chumakova (Barnaul) Professor

Svetlana A. Shalnova (Moscow) Professor

Sergey S. Yakushin (Ryazan) Professor

EXECUTIVE SECRETARY

Evgeny O. Taratukhin (Moscow)

EXECUTIVE EDITOR OF THE ISSUE

Grigory P. Arutyunov (Moscow)

Zhanna D. Kobalava (Moscow)

Editorial office:

119049, Moscow,

ul. Shabolovka, 23-254

e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Tel. +7 (985) 768 43 18

Publisher:

Silicea-Poligraf

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

ADVISORY BOARD

Aligadzhi A. Abdullaev (Makhachkala)

Oleg Yu. Atkov (Moscow)

Grigory P. Arutyunov (Moscow)

Yan L. Gabinsky (Ekaterinburg)

Valery V. Gafarov (Novosibirsk)

Anatoly V. Govorin (Chita)

Sergei L. Dzemeshevich (Moscow)

Dmitry V. Duplyakov (Samara)

Alexandr M. Karaskov (Novosibirsk)

Anna V. Kontsevaya (Moscow)

Dmitry S. Lebedev (St. Petersburg)

Roman A. Libis (Orenburg)

Andrei M. Nedbaikin (Bryansk)

Sergey V. Nedogoda (Volgograd)

Valentin E. Oleynikov (Penza)

Philip N. Paleev (Moscow)

Sergey N. Pokrovskiy (Moscow)

Igor V. Pershukov (Voronezh)

Konstantin V. Protasov (Irkutsk)

Tatiana V. Tyurina (Leningradskaya oblast)

Elena A. Khludeeva (Vladivostok)

Vladimir A. Shulman (Krasnoyarsk)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Karlen Adamyan (Armenia)

Stefan Anker (Germany)

Salim Berkinbayev (Kazakhstan)

Richard Ceska (Czech Republic)

Francesco Cosentino (Italy)

Roberto Ferrari (Italy)

Jean Charles Fruchart (France)

Vladimir Gabinsky (USA)

Vladimir Kovalenko (Ukraine)

Michel Komajda (France)

Ravshanbek Kurbanov (Uzbekistan)

Steven Lentz (USA)

Gilbert Massard (France)

Markku Nieminen (Finland)

Peter Nilsson (Sweden)

Gianfranco Parati (Italy)

Mihail Popovici (Moldova)

Fausto J. Pinto (Portugal)

Adam Torbicki (Poland)

Jarle Vaage (Norway)

Panagiotis Vardas (Greece)

Margus Viigimaa (Estonia)

Jose-Luis Zamorano (Spain)

EDITORIAL OFFICE

Managing Editor *Yulia V. Rodionova*

Secretary *Petr A. Kulakov*

e-mail: cardiodrug@yandex.ru

Assistant Managing Editors

Evgeny A. Ryzhov

Elena V. Ryzhova

Science Editor *Elena Yu. Morosova*

Senior translator *Anton S. Kleschenogov*

Design, desktop publishing *Vladislava Yu. Zvezdkina, Elena Yu. Morosova*

Distribution department *Anna Guseva*

e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Advertising department *Alina Abrosimova*

Tel.: 8 (812) 702-37-49 ext. 005543

e-mail: partners@scardio.ru

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Обращение к читателям

7

Address to the readers

НОВОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

CLINICAL MEDICINE NEWS

Обзор зарубежных новостей клинической медицины

8

Clinical medicine updates: a review of international news

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г.,
Беленков Ю. Н., Конради А. О., Лопатин Ю. М.,
Ребров А. П., Терещенко С. Н., Чесникова А. И.,
Вайсберг А. Р., Григорьева Н. Ю., Огурлиева Б. Б.,
Фомин И. В., Фролова И. А., Бадина О. Ю., Вилкова О. Е.,
Заречнова Н. В., Камардина Н. А., Королева Е. В.,
Мазалов К. В., Соловьева Д. В.

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”)

Драпкина О. М., Мамедов М. Н., Куценко В. А.,
Рыжакова Л. Н., Емельянов А. В., Марданов Б. У.,
Концевая А. В.

Оценка иммунологической эффективности
и переносимости вакцинации у лиц с хроническими
неинфекционными заболеваниями

Сваровская А. В., Шабельский А. О., Левшин А. В.
Индекс коморбидности Чарлсона в прогнозировании
летальных исходов у пациентов с COVID-19

Стронгин Л. Г., Корнева К. Г., Петров А. В., Некрасова Т. А.,
Мавиа Э. А. А., Беликина Д. В., Малышева Е. С.,
Мельниченко О. В.

Особенности течения COVID-19 у коморбидных пациентов
с ожирением и дисгликемиями

Дружилов М. А., Кузнецова Т. Ю.

Эпикардальное висцеральное ожирение как предиктор
тяжести течения COVID-19 у пациентов с избыточным
весом и ожирением

Вайсберг А. Р., Фомин И. В., Поляков Д. С.,
Омарова Ю. В.

Влияние пандемии COVID-19 на прогноз пациентов
с хронической сердечной недостаточностью III-IV
функционального класса

Фролова И. А., Тарловская Е. И., Романов С. В.,
Абаева О. П., Фролов А. А.

Влияние оптимальной терапии хронических
неинфекционных заболеваний на течение
и исход коронавирусной инфекции у пациентов,
госпитализированных с COVID-19

9

Arutyunov G. P., Tarlovskaya E. I., Arutyunov A. G.,
Belenkov Yu. N., Konradi A. O., Lopatin Yu. M.,
Rebrov A. P., Tereshchenko S. N., Chesnikova A. I.,
Vaisberg A. R., Grigorieva N. Yu., Ogurlieva B. B.,
Fomin I. V., Frolova I. A., Badina O. Yu., Vilkova O. E.,
Zarechnova N. V., Kamardina N. A., Koroleva E. V.,
Mazalov K. V., Solovieva D. V.

Comparative analysis of echocardiographic
and electrocardiographic data of survivors and deceased
patients with COVID-19 (sub-analysis of the international
register “Dynamics analysis of comorbidities
in SARS-CoV-2 survivors”)

18

Drapkina O. M., Mamedov M. N., Kutsenko V. A.,
Ryzhakova L. N., Emelyanov A. V., Mardanov B. U.,
Kontsevaya A. V.

Immunological efficacy and tolerability of vaccination
in patients with noncommunicable diseases

26

Svarovskaya A. V., Shabelsky A. O., Levshin A. V.
Charlson comorbidity index in predicting deaths
in COVID-19 patients

32

Strongin L. G., Korneva K. G., Petrov A. V., Nekrasova T. A.,
Mavia E. A. A., Belikina D. V., Malysheva E. S.,
Melnichenko O. V.

Features of COVID-19 course in patients with obesity
and dysglycemia

39

Druzhilov M. A., Kuznetsova T. Yu.
Epicardial adiposity as a predictor of COVID-19 severity
in overweight and obese patients

45

Vaisberg A. R., Fomin I. V., Polyakov D. S.,
Omarova Yu. V.

Contribution of the COVID-19 pandemic to the prognosis
of patients with class III-IV heart failure

52

Frolova I. A., Tarlovskaya E. I., Romanov S. V.,
Abaeva O. P., Frolov A. A.

Impact of optimal therapy for noncommunicable diseases
on the course and outcome of COVID-19 inpatients

Лукьянов М. М., Кутишенко Н. П., Марцевич С. Ю., Пулин А. А., Андреев Е. Ю., Воронина В. П., Диндикова В. А., Дмитриева Н. А., Лерман О. В., Макоевеева А. Н., Окшина Е. Ю., Сгинева А. С., Смирнов А. А., Белова Е. Н., Кляшторный В. Г., Кудряшов Е. В., Карпов О. Э., Драпкина О. М.
Отдаленные исходы у больных, перенесших COVID-19 (данные регистра ТАРГЕТ-ВИП)

Григорьева Н. Ю., Синичкина А. А., Самолук М. О., Колосова К. С., Королева Е. В., Кондакова Е. В., Ведунова М. В.
Особенности цитокинового профиля у госпитализированных пациентов при разной степени тяжести COVID-19

Драпкина О. М., Мамедов М. Н., Серпитис П., Сейсембеков Т. З., Мехтиев С. Х., Муркамилов И. Т., Яровая Е. Б.
Оценка клинического статуса и поведенческих факторов риска у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями и другими хроническими неинфекционными заболеваниями в России и странах ближнего зарубежья во время карантина и самоизоляции

СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ

Лопатин Ю. М., Арутюнов Г. П., Аметов А. С., Агеев Ф. Т., Анциферов М. Б., Барбараш О. Л., Виллеальде С. В., Виноградова Н. Г., Галстян Г. Р., Галывич А. С., Гиляревский С. Р., Глезер М. Г., Жиров И. В., Ильин М. В., Лебедева А. Ю., Недогода С. В., Салухов В. В., Тарловская Е. И., Терещенко С. Н., Фомин И. В., Халимов Ю. Ш., Черкашин Д. В.
Применение эмпаглифлозина у пациентов, госпитализированных по поводу острой декомпенсации сердечной недостаточности: резолюция экспертов по результатам обсуждения исследования EMPULSE

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Полякова О. А., Кочетков А. И., Остроумова О. Д.
Перспективы применения комбинации периндоприла и амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией и/или ишемической болезнью сердца и COVID-19: фокус на эндотелий

Романова М. В., Пузенко Д. В.
Некоторые аспекты применения антикоагулянтов при венозных тромбозах, тромбоэмболии легочной артерии. Фокус на пожилых пациентах

Котеров А. Н., Ушенкова Л. Н.
Минимальные дозы ионизирующей радиации, учащающие смертность от болезней системы кровообращения: существует ли риск от множественных компьютерных томографий на фоне пандемии COVID-19?

60 Lukyanov M. M., Kutishenko N. P., Martsevich S. Yu., Pulin A. A., Andreenko E. Yu., Voronina V. P., Dindikova V. A., Dmitrieva N. A., Lerman O. V., Makoveeva A. N., Okshina E. Yu., Sgibneva A. S., Smirnov A. A., Belova E. N., Klyashtorny V. G., Kudryashov E. V., Karpov O. E., Drapkina O. M.
Long-term outcomes in patients after COVID-19: data from the TARGET-VIP registry

67 Grigoryeva N. Yu., Sinichkina A. A., Samolyuk M. O., Kolosova K. S., Koroleva E. V., Kondakova E. V., Vedunova M. V.
Cytokine profile in hospitalized patients with COVID-19 of different severity

74 Drapkina O. M., Mamedov M. N., Serpitits P., Seisembekov T. Z., Mekhtiyev S. Kh., Murkamilov I. T., Yarovaya E. B.
Assessment of the clinical status and behavioral risk factors in patients with cardiovascular and other noncommunicable diseases in Russia and neighboring countries during quarantine and self-isolation

EXPERT CONSENSUS

82 Lopatin Yu. M., Arutyunov G. P., Ametov A. S., Ageev F. T., Antsiferov M. B., Barbarash O. L., Villevalde S. V., Vinogradova N. G., Galstyan G. R., Galyavich A. S., Gilyarevsky S. R., Glezer M. G., Zhiron I. V., Ilyin M. V., Lebedeva A. Yu., Nedogoda S. V., Salukhov V. V., Tarlovskaya E. I., Tereshchenko S. N., Fomin I. V., Khalimov Yu. Sh., Cherkashin D. V.
Empagliflozin in patients hospitalized for acute decompensated heart failure: an expert resolution on the discussion of the EMPULSE trial

LITERATURE REVIEWS

92 Polyakova O. A., Kochetkov A. I., Ostroumova O. D.
Prospects for using a perindopril/amlodipine combination in patients with hypertension and/or coronary artery disease and COVID-19: focus on the endothelium

97 Romanova M. V., Puzenko D. V.
Aspects of anticoagulant therapy in venous thromboembolism, pulmonary embolism. Focus on elderly patients

107 Koterov A. N., Ushenkova L. N.
Low-dose ionizing radiation as a factor increasing cardiovascular mortality: is there a risk from multiple computed tomographies in the context of COVID-19 pandemic?

Дорогие читатели,

перед вами новый номер Российского кардиологического журнала, посвященный важнейшей проблеме современной кардиологии — состоянию сердечно-сосудистой системы и динамике коморбидной патологии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Современная кардиология переживает этап накопления знаний, необходимый для выработки новых, эффективных схем коррекции уже существующей сердечно-сосудистой патологии, развившейся *de novo* у пациентов, перенесших COVID-19, и оптимальных методов лечения. Высокая распространенность в обществе болезней системы кровообращения до пандемии, с одной стороны, высокий процент возникновения заболеваний (*de novo*) и высокая частота обострения предшествовавших COVID-19 основных неинфекционных заболеваний в постковидный период, с другой стороны, ставят перед нами первостепенные задачи по углубленному изучению патогенеза, особенностей течения постковидного периода, прогноза и отдаленных результатов у пациентов различных фенотипов.

По данным регистров АКТИВ и ТАРГЕТ-ВИП, состояние здоровья людей, перенесших COVID-19, представляет серьезную проблему для системы здравоохранения. Для этих пациентов характерны частая повторная обращаемость за медицинской помощью, включающая повторные госпитализации, ухудшение течения имеющихся заболеваний, возникновение “новых” заболеваний в постгоспитальном периоде и высокая летальность. Накопленная информация позволяет осторожно, с определенными допущениями, предполагать высокую вероятность формирования нового фенотипа больных — пациента, перенесшего тяжелое течение COVID-19, потребовавшее госпитализации в стационар. Все больше данных позволяет считать, что для этого пациента характерен больший риск прогрессии атеросклероза и связанных с ним осложнений, а также развитие нарушения кровообращения *de novo* и/или прогрессии хронической сердечной недостаточности.

Дискуссия по этому вопросу в опубликованных на страницах этого номера исследованиях позволит, по мнению редакции, оптимизировать решение таких приоритетных задач, как планирование для обеспечения адекватных ресурсов здравоохранения для оказания помощи пациентам с COVID-19 как в остром, так и постгоспитальном периодах.

В журнале представлены результаты собственных исследований авторов о течении COVID-19 у пациентов с ожирением и дисгликемией (Стронгин Л. Г. и др.), у пациентов с эпикардальным и висцеральным ожирением (Дружилов М. А. и др.) и у пациентов с недостаточностью кровообращения III-IV функционального класса (Вайсберг А. Р. и др.).

Особое место занимают работы, посвященные вопросам прогнозирования течения COVID-19. Так, в работе Сваровской А. В. и др. оценена роль индекса коморбидности Чарлсона, а в работе Фроловой И. А. и др. влияние оптимальной терапии хронических неинфекционных заболеваний.

Отличительной особенностью номера, делающей его созвучным современным проблемам практического здравоохранения, является публикация Драпкиной О. М. и др., посвященная оценке иммунологической эффективности и переносимости вакцинации у лиц с хроническими неинфекционными заболеваниями.

В номере широко представлен обобщенный опыт зарубежных и отечественных авторов в опубликованных обзорах, посвященных: роли комбинированных препаратов в лечении пациентов с артериальной гипертензией и/или ишемической болезнью сердца и COVID-19; возможной роли минимальных доз ионизирующей радиации от множественных компьютерных томографий на фоне пандемии COVID-19 в риске смертности от болезней системы кровообращения; сложным аспектам применения антикоагулянтов при венозных тромбозах, тромбозах легочной артерии у пожилых пациентов.

Как всегда, мы благодарим всех авторов за творческий подход к своей работе, за актуальные и важные исследования, а всех читателей за интерес к нашему журналу.

Арутюнов Григорий Павлович, член-корр. РАН, д.м.н., профессор
Кобалава Жанна Давидовна, член-корр. РАН, д.м.н., профессор



Арутюнов Григорий Павлович



Кобалава Жанна Давидовна

ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Датские авторы Skjelbred, et al. (2022) изучали половое различие в событиях внезапной сердечной смерти (ВСС). Были изучены все смерти в Дании в 2010г, всего 54 тыс. Выявлено 6,9 тыс. случаев ВСС, из которых 56% были мужчины. Мужской пол преобладал у взрослых независимо от возраста с максимальной разницей частоты (в 3,7 раз) в возрастной страте 35-50 лет. Средний возраст события 71 год у мужчин и 79 лет у женщин. У мужчин с ВСС чаще встречался сахарный диабет и диагностированная сердечно-сосудистая патология.

(По данным: *Heart BMJ*, 2022)

Китайские авторы Ka-Chun, et al. (2022) провели пятилетнее рандомизированное исследование заменителей поваренной соли. Включено 21 тыс. участников, которым заменяли обычную соль на соль с повышенным содержанием калия. Показано, что в группе замены снизился риск инсульта на 14%. При этом показана меньшая стоимость солизаменителя в сравнении с обычной пищевой солью (1,5 тыс. vs 1,6 тыс. юаней).

(По данным: *Circulation*, 2022)

Авторы из Сингапура изучали ряд биохимических маркеров стеноза устья аорты. Tan, et al. (2022) в период 2011-2018гг включили в анализ 173 пациентов с данной патологией, у 135 из которых случились первичные и вторичные конечные точки. К таковым относились летальность, госпитализация по всем причинам, прогрессирование сердечной недостаточности до III-IV класса по NYHA. Исходно изучались уровни N-терминального про-мозгового натрийуретического пептида, фактора роста-дифференцировки 15 (GDF-15), проадреномедуллин (MR-proADM), проатриальный натрийуретический пептид (MR-proANP). В анализ рисков также включалась операция по протезированию аортального клапана как конкурирующий риск. Показано, что первичная конечная точка детерминировалась индексом коморбидности, уровнем каждого из маркеров кроме ST2, вне зависимости от класса NYHA, уровня креатинина. Лучшую дискриминирующую функцию негативного прогноза показал MR-proADM.

(По данным: *Heart BMJ*, 2022)

Приводятся данные исследования VISION, посвященного роли высокочувствительного (вч) тропонина I в оценке результатов кардиохирургического вмешательства. Devereaux, et al. (2022) сообщают

о международном проспективном протоколе: измерение вч-тропонина I проводилось спустя 3 и 12 ч, на 1, 2, 3 дни после вмешательства. Включено 14 тыс. пациентов. По данным Сох-анализа для коронарного шунтирования ассоциация с отношением риска смерти $>1,0$ для неблагоприятного течения и 30-дневной летальности была при уровне вч-тропонина I >5670 нг в литре, что в 218 раз выше референсной границы. Для других вмешательств соответствующий уровень был в 500 раз выше верхней границы.

(По данным: *NEJM*, 2022)

Приводятся данные многоцентрового исследования RAFT-AF, посвященного сравнению стратегий контроля ритма (с помощью аблации) и контроля частоты при фибрилляции предсердий и сердечной недостаточности. В период с 2011 по 2018гг были включены 411 пациентов в группу аблации с контролем ритма и группу контроля частоты. Минимальное наблюдение 2 года. Первичный исход (смерть от всех причин плюс события, связанные с сердечной недостаточностью) случался чаще в группе контроля частоты (отношение рисков 0,71, недостоверно). В группе аблации повысились более существенно фракция выброса левого желудочка (на 10% vs 4%) и дистанция 6-минутной ходьбы (45 м vs 27 м). Серьезные нежелательные явления наблюдались у половины пациентов в обеих группах лечения.

(По данным: *Circulation*, 2022)

Kelion, et al. (2022) из Великобритании провели ретроспективное исследование данных компьютерной томографии органов грудной клетки, а именно, результатов описания экстракардиальных находок и аномалий в долгосрочной перспективе. После оценки >4 тыс. томограмм, выполненных за период с 2012 по 2020гг, выявлено 687 пациентов с нарушениями. Наиболее частыми были узелки и кисты в лёгких. Дальнейшему диагностическому поиску подверглись 43%, а лечение потребовалось 14 пациентам (включая резекцию лёгкого у 6). Клинико-экономический анализ показал, что средняя стоимость описанного на КТ внекардиального нарушения составила 53 фунта стерлингов. Авторы заключают, что продолжение диагностического поиска по результатам описания экстракардиальных аномалий редко ведёт к существенным клиническим результатам, достижимым и без такого описания.

(По данным: *Heart BMJ*, 2022)

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”)

Арутюнов Г.П.^{1,2}, Тарловская Е.И.^{1,3}, Арутюнов А.Г.^{1,2}, Беленков Ю.Н.⁴, Конради А.О.⁵, Лопатин Ю.М.⁶, Ребров А.П.⁷, Терещенко С.Н.⁸, Чесникова А.И.⁹, Вайсберг А.Р.³, Григорьева Н.Ю.¹⁰, Огурлиева Б.Б.^{2,11}, Фомин И.В.³, Фролова И.А.¹², Бадина О.Ю.¹², Вилкова О.Е.¹⁰, Заречнова Н.В.¹², Камардина Н.А.¹², Королева Е.В.^{10,13}, Мазалов К.В.¹², Соловьева Д.В.¹⁰

Цель. Сравнительный анализ данных эхокардиографии (ЭхоКГ) и электрокардиографии (ЭКГ) выживших и умерших пациентов с COVID-19 (субанализ АКТИВ КАРДИО международного регистра “Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2”).

Материал и методы. В исследовании представлены результаты субанализа международного регистра АКТИВ, который получил название АКТИВ КАРДИО. Данные были собраны из 9 медицинских центров в Российской Федерации. В АКТИВ КАРДИО включено 973 госпитализированных пациента, из них 50 пациентов умерли во время госпитализации.

Результаты. При сравнительном анализе параметров ЭхоКГ найдено, что у умерших пациентов в сравнении с выжившими различались 4 параметра: фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), конечный диастолический размер правого желудочка (КДР ПЖ), малый диаметр правого предсердия (ПП) и систолическое давление в легочной артерии (СДЛА). Малый диаметр ПП был больше у умерших пациентов в сравнении с выжившими (38,0 [36,0;39,0] vs 35,0 [33,0;38,0] мм, $p=0,011$). КДР ПЖ был больше у умерших пациентов в сравнении с выжившими (31,0 [29,0;33,0] vs 28,0 [27,0;32,0] мм, $p=0,019$). ФВ ЛЖ была меньше у умерших пациентов в сравнении с выжившими (55 [52;55] vs 60 [56;65]%, $p<0,001$). СДЛА было выше у умерших пациентов в сравнении с выжившими (25 [21;35] vs 20 [19;25] мм рт.ст., $p=0,006$). При проведении корреляционного анализа найдено, что наибольшее число корреляционных связей с маркерами тяжести инфекции наблюдалось для малого диаметра ПП и КДР ПЖ.

При сравнительном анализе данных ЭКГ выявлено, что у умерших пациентов в сравнении с выжившими чаще имела место фибрилляция предсердий (ФП) (21,4% vs 6,06%, $p=0,001$) и суправентрикулярная экстрасистолия (14,3% vs 3,36%, $p=0,004$), а также большая продолжительность интервала QTc (440 [416;450] vs 400 [380;430] мс, $p<0,001$).

Заключение. Сравнительный анализ данных ЭхоКГ показал, что у умерших пациентов наблюдается более выраженное ремоделирование правых отделов сердца, выше СДЛА и ниже ФВ ЛЖ. Выживаемость пациентов была связана с размерами ПП и правого желудочка. Расширение правых отделов сердца ассоциировалось с маркерами тяжести течения инфекции. Параметры ЭхоКГ, характеризующие правые отделы сердца, вероятно, могут быть самостоятельными прогностическими факторами в остром периоде COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, эхокардиография, электрокардиография, регистр АКТИВ.

Отношения и деятельность: нет.

ID исследования: ClinicalTrials.gov, “Analysis of Chronic Non-infectious Diseases Dynamics After COVID-19 Infection in Adult Patients (ACTIV)”, идентификатор NCT 04492384.

¹Ассоциация “Евразийская Ассоциация Терапевтов”, Москва; ²ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва; ³ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, Нижний Новгород; ⁴Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва; ⁵ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁶ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Волгоград; ⁷ФГБОУ ВО СГМУ им. В.И. Разумовского, Саратов; ⁸ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, Москва; ⁹ФГБОУ ВО РостГМУ, Ростов-на-Дону; ¹⁰ФГАУ ВО Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород; ¹¹ГБУЗ ГКБ № 24 ДЗМ, Москва; ¹²ГБУЗ Приволжский окружной медицинский центр ФМБА России, Нижний Новгород; ¹³ГБУЗ НО Городская клиническая больница № 5 Нижегородского района, Нижний Новгород, Россия.

Арутюнов Г.П. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, президент ЕАТ, зав. кафедрой внутренних болезней и общей физиотерапии, ORCID: 0000-0002-6645-2515, Тарловская Е.И.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и кардиологии, председатель Приволжского отделения ЕАТ, ORCID: 0000-0002-9659-7010, Арутюнов А.Г. — д.м.н., доцент, генеральный секретарь ЕАТ, профессор кафедры внутренних болезней и общей физиотерапии, ORCID: 0000-0003-1180-3549, Беленков Ю.Н. — д.м.н., академик РАН, зав. кафедрой госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-6180-2619, Конради А.О. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зам. генерального директора по научной работе, ORCID: 0000-0001-8169-7812, Лопатин Ю.М. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0003-1943-1137, Ребров А.П. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-3463-7734, Терещенко С.Н. — д.м.н., профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0001-9234-6129, Чесникова А.И. — д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней № 1, ORCID: 0000-0002-9323-592X, Вайсберг А.Р. — к.м.н., доцент кафедры терапии и кардиологии ПИМУ, ORCID: 0000-0003-3658-5330, Григорьева Н.Ю. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой клинической медицины, ORCID: 0000-0001-6795-7884, Огурлиева Б.Б. — аспирант кафедры внутренних болезней и общей физиотерапии, врач-кардиолог, ORCID: нет, Фомин И.В. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой госпитальной терапии, ORCID: 0000-0003-0258-5279, Фролова И.А. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0003-2274-6543, Бадина О.Ю. — зав. отделением Инфекционного госпиталя, ORCID: 0000-0001-9068-8088, Вилкова О.Е. — к.м.н., старший преподаватель кафедры клинической медицины, ORCID: 0000-0002-5948-1561, Заречнова Н.В. — зам. главного врача по лечебной работе КБ 2, ORCID: нет, Камардина Н.А. — врач-кардиолог, ORCID: нет, Королева Е.В. — врач 2 кардиологического отделения, ассистент кафедры клинической медицины ORCID: нет, Мазалов К.В. — зав. кардиологическим отделением, ORCID: нет, Соловьева Д.В. — ассистент кафедры клинической медицины, ORCID: 0000-0001-5695-0433.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): etarlovskaya@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КДР — конечный диастолический размер, КТ — компьютерная томография, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ПД — продольная деформация, ПЖ — правый желудочек, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СРБ — С-реактивный белок, ФВ — фракция выброса, ФР — факторы риска, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, SpO₂ — сатурация крови кислородом.

Рукопись получена 19.01.2022

Рецензия получена 03.02.2022

Принята к публикации 15.02.2022



Для цитирования: Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Беленков Ю.Н., Конради А.О., Лопатин Ю.М., Ребров А.П., Терещенко С.Н., Чесникова А.И., Вайсберг А.Р., Григорьева Н.Ю., Огурлиева Б.Б., Фомин И.В., Фролова И.А., Бадина О.Ю., Вилкова О.Е., Заречнова Н.В., Камардина Н.А., Королева Е.В., Мазалов К.В., Соловьева Д.В. 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”). *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(3):4855. doi:10.15829/1560-4071-2022-4855

Comparative analysis of echocardiographic and electrocardiographic data of survivors and deceased patients with COVID-19 (sub-analysis of the international register “Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors”)

Arutyunov G. P.^{1,2}, Tarlovskaya E. I.^{1,3}, Arutyunov A. G.^{1,2}, Belenkov Yu. N.⁴, Konradi A. O.⁵, Lopatin Yu. M.⁶, Rebrov A. P.⁷, Tereshchenko S. N.⁸, Chesnikova A. I.⁹, Vaisberg A. R.³, Grigorieva N. Yu.¹⁰, Ogurliya B. B.^{2,11}, Fomin I. V.³, Frolova I. A.¹², Badina O. Yu.¹², Vilkova O. E.¹⁰, Zarechnova N. V.¹², Kamardina N. A.¹², Koroleva E. V.^{10,13}, Mazalov K. V.¹², Solovieva D. V.¹⁰

Aim. To carry out comparative analysis of echocardiographic and electrocardiographic (ECG) data of survivors and deceased patients with COVID-19 (sub-analysis of the international register “Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors”).

Material and methods. The study presents the results of a sub-analysis of the international AKTIV registry, which was called AKTIV CARDIO. Data were collected from 9 medical centers in the Russian Federation. AKTIV CARDIO included 973 hospitalized patients, of which 50 patients died during hospitalization.

Results. Comparative analysis of echocardiographic parameters revealed that 4 parameters differed in deceased patients compared to survivors: left ventricular ejection fraction (LVEF), right ventricular end diastolic dimension (RV EDD), right atrial (RA) short axis diameter and pulmonary artery systolic pressure (PASP). RA short axis diameter was higher in deceased patients compared with survivors (38,0 [36,0; 39,0] versus 35,0 [33,0; 38,0] mm, $p=0,011$). RV EDD was higher in deceased patients than in survivors (3,0 [29,0; 33,0] vs 28,0 [27,0; 32,0] mm, $p=0,019$). LVEF was lower in deceased patients compared with survivors (55 [52; 55] vs 60 [56; 65]%, $p<0,001$). PASP was higher in deceased patients compared with survivors (25 [21; 35] vs 20 [19; 25] mm Hg, $p=0,006$). Correlation analysis found that the largest number of correlations with markers of the infection severity was observed for RA short axis diameter and RV EDD.

A comparative analysis of ECG data revealed that in deceased patients, compared with survivors, atrial fibrillation (AF) (21,4% vs 6,06%, $p=0,001$) and supraventricular premature beats (14,3% vs 3,36%, $p=0,004$) occurred more often. In addition, deceased patients had longer QTc interval (440 [416; 450] vs 400 [380; 430] ms, $p<0,001$).

Conclusion. Comparative analysis of echocardiographic data showed that deceased patients have more pronounced right heart remodeling, higher PASP and lower LVEF. Patient survival was related to RV and RA sizes. Right heart enlargement was associated with markers of infection severity. Echocardiographic parameters characterizing the right heart side can probably be independent prognostic factors in the acute COVID-19 period.

Keywords: COVID-19; echocardiography, electrocardiography, AKTIV register.

Relationships and Activities: none.

Trial ID: ClinicalTrials.gov, “Analysis of Chronic Non-infectious Diseases Dynamics After COVID-19 Infection in Adult Patients (ACTIV)”, NCT 04492384.

В настоящем исследовании представлены результаты субанализа международного регистра АКТИВ, который получил название АКТИВ КАРДИО, посвященного изучению различий эхокардиографии (ЭхоКГ) и электрокардиографии (ЭКГ) выживших и умерших пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19).

Цель исследования — сравнительный анализ данных ЭхоКГ и ЭКГ выживших и умерших пациентов с COVID-19 (субанализ АКТИВ КАРДИО международного регистра “Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациенТов, перенесшИх инфицирование SARS-CoV-2”).

Материал и методы

Этика. Исследование было одобрено Комитетом по этике ФГАОУ ВО “Российский национальный ис-

¹Eurasian Association of Therapists, Moscow; ²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; ³Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod; ⁴I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; ⁵Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ⁶Volgograd State Medical University, Volgograd; ⁷V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov; ⁸National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; ⁹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don; ¹⁰Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod — National Research University, Nizhny Novgorod; ¹¹City Clinical Hospital № 24, Moscow; ¹²Volga Region Medical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Nizhny Novgorod; ¹³City Clinical Hospital № 5, Nizhny Novgorod, Russia.

Arutyunov G. P. ORCID: 0000-0002-6645-2515, Tarlovskaya E. I.* ORCID: 0000-0002-9659-7010, Arutyunov A. G. ORCID: 0000-0003-1180-3549, Belenkov Yu. N. ORCID: 0000-0002-6180-2619, Konradi A. O. ORCID: 0000-0001-8169-7812, Lopatin Yu. M. ORCID: 0000-0003-1943-1137, Rebrov A. P. ORCID: 0000-0002-3463-7734, Tereshchenko S. N. ORCID: 0000-0001-9234-6129, Chesnikova A. I. ORCID: 0000-0002-9323-592X, Vaisberg A. R. ORCID: 0000-0003-3658-5330, Grigorieva N. Yu. ORCID: 0000-0001-6795-7884, Ogurliya B. B. ORCID: none, Fomin I. V. ORCID: 0000-0003-0258-5279, Frolova I. A. ORCID: 0000-0003-2274-6543, Badina O. Yu. ORCID: 0000-0001-9068-8088, Vilkova O. E. ORCID: 0000-0002-5948-1561, Zarechnova N. V. ORCID: none, Kamardina N. A. ORCID: none, Koroleva E. V. ORCID: none, Mazalov K. V. ORCID: none, Solovieva D. V. ORCID: 0000-0001-5695-0433.

*Corresponding author: etarlovskaya@mail.ru

Received: 19.01.2022 **Revision Received:** 03.02.2022 **Accepted:** 15.02.2022

For citation: Arutyunov G. P., Tarlovskaya E. I., Arutyunov A. G., Belenkov Yu. N., Konradi A. O., Lopatin Yu. M., Rebrov A. P., Tereshchenko S. N., Chesnikova A. I., Vaisberg A. R., Grigorieva N. Yu., Ogurliya B. B., Fomin I. V., Frolova I. A., Badina O. Yu., Vilkova O. E., Zarechnova N. V., Kamardina N. A., Koroleva E. V., Mazalov K. V., Solovieva D. V. Comparative analysis of echocardiographic and electrocardiographic data of survivors and deceased patients with COVID-19 (sub-analysis of the international register “Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors”). *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(3):4855. doi:10.15829/1560-4071-2022-4855

следовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова” МЗ РФ и зарегистрировано в базе данных ClinicalTrials.gov как “Analysis of Chronic Non-infectious Diseases Dynamics After COVID-19 Infection in Adult Patients (ACTIV)”, идентификатор NCT 04492384. Информация о Регистре располагается на сайте “Евразийской Ассоциации Терапевтов” или по прямой ссылке: <https://ACTIV.euat.ru>.

Исследуемая популяция. В регистр включались мужчины и женщины старше 18 лет с диагнозом COVID-19 (данные анализа мазка из носо- и ротоглотки, титр антител, типичная картина по данным компьютерной томографии (КТ)) с сохранением анонимности, находящиеся на лечении в стационаре. Критерии исключения: (1) возраст <18 лет и (2) лечение амбулаторно. Всего в АКТИВ КАРДИО включено 973 пациента, из них 50 пациентов умер-

ли во время госпитализации. Мы выделили две подгруппы:

1-я — выжившие пациенты ($n=923$);

2-я — умершие пациенты ($n=50$).

Набор данных. Начало набора пациентов 29 июня 2020г, завершение набора 29 октября 2020г.

Процедуры исследования. Подробный дизайн исследования и методы статистической обработки данных опубликованы ранее [1]. Демографические (возраст, пол и раса), клинические (история болезни, принимаемые лекарства при поступлении, признаки и симптомы при госпитализации и физикальное обследование при госпитализации), лабораторные данные, рентген грудной клетки и/или данные КТ, ЭКГ, ЭхоКГ, клинического течения в больнице и осложнений COVID-19 были извлечены из электронных медицинских карт с использованием стандартной формы для сбора данных.

Объединение данных и стандартизация. Данные были собраны из 9 медицинских центров в Российской Федерации. Каждая индивидуальная регистрационная карта проходила контроль мониторов. Нозологический диагноз устанавливался на основании критериев МКБ 10.

Лабораторные измерения. Были собраны следующие лабораторные параметры: эритроциты, гемоглобин, лейкоциты (лимфоциты и нейтрофилы), тромбоциты, высокочувствительный сердечный тропонин Т или I, С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин, газы артериальной крови (pCO_2 , pO_2), аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, билирубин, глюкоза, альбумин, креатинин для расчета скорости клубочковой фильтрации (рСКФ), уровень калия и натрия в сыворотке, Д-димер, ферритин, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), международное нормализованное отношение, фибриноген, сатурация крови кислородом (SpO_2).

Инструментальное обследование. Пациентам проведена КТ органов грудной клетки, ЭКГ в 12 стандартных отведениях, ЭхоКГ с определением следующих показателей: конечный диастолический размер (КДР) левого желудочка (ЛЖ), конечный систолический размер ЛЖ, конечный диастолический объем ЛЖ, конечный систолический объем ЛЖ, толщина межжелудочковой перегородки, толщина задней стенки ЛЖ, фракция выброса (ФВ) ЛЖ методом Симпсона, КДР правого желудочка (ПЖ), диаметр левого предсердия (ЛП), объем ЛП, малый диаметр правого предсердия (ПП), систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), регургитация на митральном клапане, трикуспидальном клапане, аортальном клапане, соотношение пиков Е/А, скорость трикуспидальной регургитации.

Статистический анализ. Обработка данных в рамках регистра проводится с применением статистического пакета IBM SPSS 25. Категориальные перемен-

ные представлены как n (%). Непрерывные переменные описываются медианами с нижним и верхним квартилями (Me [Q25; Q75]). Межгрупповые различия были проверены с использованием t-критерия Стьюдента для нормально распределенных данных и U-критерия Манна-Уитни для ненормально распределенных данных. Пропорции сравнивали с использованием критерия χ^2 или точного критерия Фишера, где это необходимо. С помощью логистической регрессии выявлены переменные, наиболее значимо влияющие на летальность.

Результаты

Среди 973 пациентов было 46,9% мужчин, средний возраст — 59,0 [47,0;69,0] лет (табл. 1). Диагноз COVID-19 был подтвержден полимеразной цепной реакцией и данными КТ легких: 1 степень поражения легких имела место у 25,6% пациентов, 2 степень — 50,8%, 3 степень — 20,4%, 4 степень — 3,22%. $SpO_2 < 95\%$ наблюдалась у 46,6% больных. Большинство пациентов имели факторы риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний: более половины (56,5%) больных имели артериальную гипертензию (АГ), у трети (35%) пациентов имело место ожирение (табл. 1). Почти каждый четвертый пациент имел ишемическую болезнь сердца (ИБС), у каждого пятого пациента наблюдался сахарный диабет 2 типа (СД2) и анемия, у 17% пациентов была хроническая сердечная недостаточность (ХСН), у каждого десятого пациента была хроническая болезнь почек (ХБП). Реже встречалась хроническая обструктивная болезнь легких (4,5%) и онкологические заболевания (1,19%). В целом только 30% пациентов не имели сопутствующих заболеваний.

Летальность во время госпитального периода составила 5,1%. При сравнительном анализе выживших и умерших пациентов одним из основных ФР летального исхода был возраст (табл. 1). Среди сопутствующих заболеваний ФР летального исхода являлись (по мере убывания отношения шансов): онкологическое заболевание, ХСН III-IV ФК, инсульт в анамнезе, фибрилляция предсердий (ФП), ХБП и ИБС (табл. 1). Полиморбидность пациентов также являлась сильным ФР летального исхода (табл. 2). Значимым отрицательным влиянием на прогноз обладали сочетание АГ + ожирение и АГ + СД + ХСН + ожирение (табл. 2).

Выжившие и умершие пациенты статистически значимо различались по критериям тяжести инфекции (табл. 3). Среди лабораторных показателей у умерших пациентов наблюдались: более высокий уровень лейкоцитов, СРБ, Д-димера, ЛДГ, аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, глюкозы, микроальбуминурии, прокальцитонина и тропонина I, а также более низкое содержание лимфоцитов, более низкий уровень рСКФ.

Таблица 1

Характеристика выживших и умерших пациентов, включенных в регистр АКТИВ КАРДИО

Параметр	Общая когорта N=973	Выжившие пациенты N=923	Умершие пациенты N=50	P	ОШ (95% ДИ)
Мужчины, %	46,9	46,4	56,0	нд	
Возраст, годы	59,0 [47,0;69,0]	59,0 [47,0;69,0]	68,0 [62,0;75,8]	<0,001	
Возраст 60-80 лет, %	40,5	39,5	60,0	<0,001	3,95 [1,96;8,66]
Возраст >80 лет, %	8,54	7,9	20,0	<0,001	6,61 [2,60;16,8]
Возраст мужчины ≥60, %	45,8	43,5	82,1	<0,001	5,82 [2,33;17,9]
Возраст женщины ≥60, %	51,9	50,8	77,3	0,015	3,21 [1,24;10,1]
КТ 1, %	25,6	26,7	7,69	нд	
КТ 2, %	50,8	51,6	38,5	нд	
КТ 3, %	20,4	19,6	33,3	0,003	5,67 [1,76;26,3]
КТ 4, %	3,2	2,2	20,5	<0,001	30,5 [7,71;161]
38,6-39,0° С, %	35,9	34,9	54,0	<0,001	3,68 [1,87;7,68]
>39,0° С, %	8,3	7,6	22,0	<0,001	6,95 [2,88;16,6]
ЧДД 22-29/мин, %	39,5	37,3	80,0	<0,001	8,07 [3,92;18,9]
ЧДД ≥30/мин, %	1,6	1,52	4,0	0,029	10,5 [1,34;48,1]
SpO ₂ 75-94%, %	46,3	44,1	86,0	<0,001	8,82 [4,00;23,5]
SpO ₂ <75%, %	0,3	0,22	2,0	0,040	42,9 [1,25;593]
АГ, %	56,5	55,2	79,6	0,001	3,13 [1,60;6,74]
АГ <60 лет %	36,0	35,0	80,0	0,006	7,01 [1,69;51,5]
Ожирение ИМТ ≥30 кг/м ² , %	35,0	34,2	50,0	0,048	1,93 [1,01;3,68]
ИМТ ≥40 кг/м ² , %	4,5	4,1	12,5	0,037	3,42 [1,09;8,79]
ФП, %	8,6	7,6	26,5	<0,001	4,39 [2,14;8,53]
ФП ≥60 лет %	15,1	13,4	33,3	0,003	3,24 [1,52;6,60]
ИБС, %	22,4	21,6	36,7	0,020	2,11 [1,13;3,83]
ХСН, %	17,0	16,3	30,6	0,016	2,28 [1,17;4,24]
ХСН I-II ФК, % ХСН/% общая когорта	83,5/14,2	86,7	53,3	нд	
ХСН III-IV ФК, % ХСН/% общая когорта	16,5/2,8	13,3	46,7	0,004	5,62 [1,75;17,8]
Инсульт в анамнезе, %	2,8	2,4	10,2	0,011	4,73 [1,49;12,4]
СД 2 типа, %	20,3	20,0	24,5	нд	
ХБП, %	10,9	10,2	22,4	0,016	2,56 [1,20;5,04]
СКФ 44,9-30 мл/мин/1,73 м ² , %	7,69	6,5	32,4	<0,001	10,9 [4,15;31,0]
СКФ 29,9-15 мл/мин/1,73 м ² , %	2,7	2,2	13,5	<0,001	13,7 [3,62;48,8]
Рак в настоящее время %	1,2	0,8	8,2	0,002	11,2 [2,73;39,3]
Рак ≥60 лет %	1,5	1,0	7,7	0,017	8,64 [1,54;42,9]
Анемия, %		19,1%	29,7%	нд	
Нв муж <130 г/л	19,5%				
Нв жен <120 г/л					
ХОБЛ, %	4,8%	4,5%	10,2%	нд	

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, КТ — компьютерная томография, нд — не достоверно, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧДД — частота дыхательных движений, Нв — гемоглобин, SpO₂ — сатурация крови кислородом.

При сравнительном анализе 17 параметров ЭхоКГ выживших и умерших пациентов (табл. 4) было найдено, что у умерших пациентов в сравнении с выжившими достоверно различались 4 параметра: ФВ ЛЖ, КДР ПЖ, малый диаметр ПП и СДЛА.

Малый диаметр ПП был больше у умерших пациентов в сравнении с выжившими (38,0 [36,0;39,0] vs 35,0 [33,0;38,0] мм, $p=0,011$). КДР ПЖ также был больше у умерших пациентов в сравнении с выжившими (31,0 [29,0;33,0] vs 28,0 [27,0;32,0] мм, $p=0,019$).

Для малого диаметра ПП и КДР ПЖ определены точки разделения показателей, на основе которых были построены кривые выживаемости пациентов (рис. 1). Точки разделения были определены как средняя величина Q75 меньшего показателя и Q25 большего показателя. Пациенты были разделены на группы на основании значений малого диаметра ПП (<37 мм и ≥37 мм) и на основании значения КДР ПЖ (<30 мм и ≥30 мм) (рис. 1).

При проведении корреляционного анализа было найдено (табл. 5), что наибольшее число корреля-

Таблица 2

**Характеристика выживших и умерших пациентов,
включенных в АКТИВ КАРДИО, в зависимости от степени и варианта полиморбидности**

	Выжившие пациенты N=923	Умершие пациенты N=50	P	ОШ и 95% ДИ
Нет СЗ, %	32,0	6,0	нд	
1 СЗ, %	24,9	12,0	нд	
2-3 СЗ, %	27,3	50,0	<0,001	9,30 [3,20;41,0]
≥4 СЗ, %	15,8	32,0	<0,001	10,3 [3,33;46,8]
2-3 СЗ ≥60 лет, %	38,9	47,5	0,067	4,62 [0,92;113]
2-3 СЗ <60 лет, %	16,9	60,0	0,005	8,59 [1,87;65,9]
АГ + ожирение, %	18,8	42,9	0,001	3,24 [1,68;6,12]
АГ + СД + ХСН + ожирение, %	2,1	8,2	0,033	4,18 [1,14;11,8]

Примечание: сердечно-сосудистые заболевания = АГ, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, инсульт, тромбоз глубоких вен, ХСН.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, нд — не достоверно, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, СЗ — сопутствующие заболевания, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 3

**Сравнительный анализ клиничко-лабораторных параметров
выживших и умерших пациентов, включенных в регистр АКТИВ КАРДИО (Ме [Q25; Q75])**

	Выжившие пациенты N=923	Умершие пациенты N=50	P
САД, мм рт.ст.	130 [120;140]	130 [110;145]	0,862
ЧДД в мин	20,0 [18,0;24,0]	26,0 [23,2;26,0]	<0,001
ЧСС в мин	80,0 [74,0;89,0]	89,0 [78,2;96,8]	0,002
SaO ₂ , %	95,0 [92,0;97,0]	91,5 [90,0;92,0]	<0,001
Hb, г/л	137 [126;148]	134 [123;149]	0,413
Лейкоциты x10 ⁹ /л	6,00 [4,60;8,30]	10,0 [8,00;14,3]	<0,001
Лимфоциты, %	16,0 [14,0;29,7]	1,00 [0,40;7,60]	<0,001
Тромбоциты x10 ⁹ /л	209 [166;266]	208 [146;276]	0,524
СРБ, мг/л	38,5 [17,0;85,0]	107 [32,0;199]	<0,001
Д-димер, мкг/л	530 [273;937]	1835 [790;3043]	<0,001
Лактатдегидрогеназа, ед/л	385 [319;493]	550 [401;710]	<0,001
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	84,4 [63,4;102]	48,9 [36,7;88,1]	<0,001
АСТ, ед/л	30,0 [20,0;44,7]	46,0 [26,0;62,0]	0,003
АЛТ, ед/л	27,0 [18,0;46,0]	40,0 [28,0;72,0]	0,002
Глюкоза, ммоль/л	5,40 [4,80;6,60]	6,70 [5,30;9,30]	<0,001
Глюкоза у больных СД 2 типа, ммоль/л	8,50 [6,52;11,1]	13,1 [8,00;17,9]	0,030
Фибриноген, г/л	4,30 [3,50;5,50]	4,55 [4,25;5,38]	0,527
Прокальцитонин, нг/мл	0,00 [0,00;0,07]	6,15 [6,15;6,15]	0,047
Тропонин I, нг/мл	0,00 [0,00;0,02]	0,02 [0,01;0,05]	<0,001
Общий ХС, ммоль/л	4,70 [3,97;5,38]	4,40 [4,10;5,20]	0,616
ХС ЛНП, ммоль/л	2,72 [2,12;3,32]	2,43 [1,90;3,21]	0,237
ХС ЛВП, ммоль/л	0,97 [0,78;1,20]	1,02 [0,79;1,49]	0,361
Триглицериды, ммоль/л	1,60 [1,26;2,12]	1,88 [1,31;2,10]	0,425
ХС не-ЛВП, ммоль/л	3,52 [2,83;4,18]	3,22 [2,77;4,05]	0,626
Калий, ммоль/л	4,00 [3,80;4,40]	4,10 [3,90;4,40]	0,552
Микроальбуминурия, мкг/мин	14 [7;28]	59 [13;85]	<0,001

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СРБ — С-реактивный белок, ЧДД — частота дыхательных движений, ЧСС — частота сердечных сокращений, ХС — холестерин, Hb — гемоглобин, SaO₂ — сатурация крови кислородом.

ционных связей с маркерами тяжести инфекции наблюдалось для малого диаметра ПП: слабые достоверные положительные связи со степенью тяжести

поражения легких по данным КТ, с уровнем лейкоцитов, СРБ, Д-димера, ЛДГ и уровнем тропонина I. Кроме того, наблюдались слабые отрицатель-

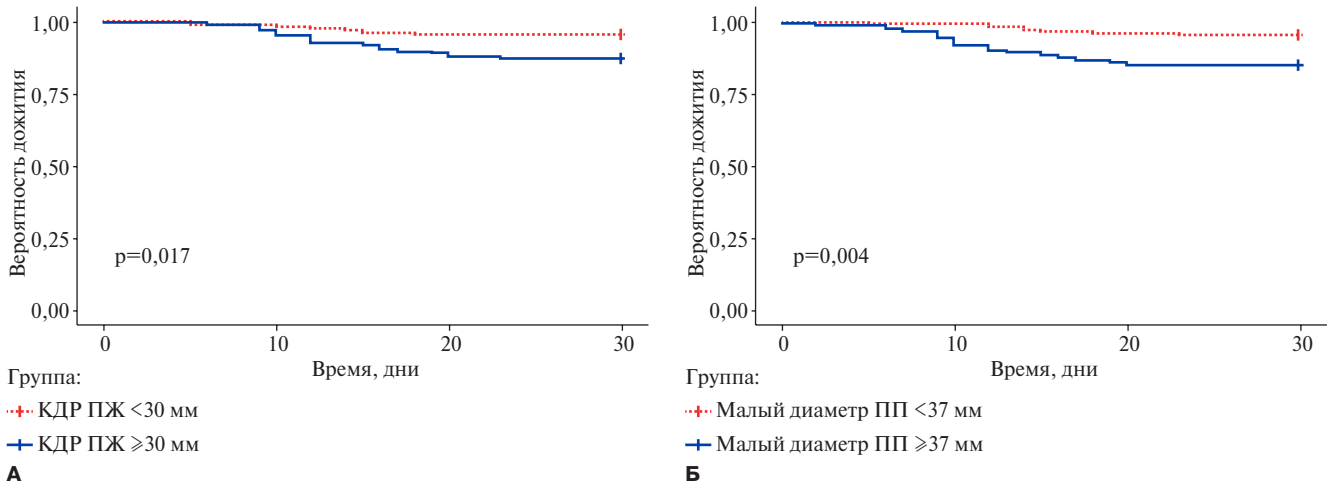


Рис. 1. Выживаемость пациентов с COVID-19 в зависимости от КДР ПЖ (А) и малого диаметра ПП (Б). Кривые Каплана-Мейера.

Сокращения: КДР — конечный диастолический размер, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие.

Таблица 4

Сравнительный анализ параметров ЭхоКГ выживших и умерших пациентов, включенных в регистр АКТИВ КАРДИО (Ме [Q25; Q75])

	Выжившие пациенты N=923	Умершие пациенты N=50	P
КДР ЛЖ, мм	47,0 [44,0;52,0]	48,5 [42,5;56,5]	0,497
КСР ЛЖ, мм	32,0 [29,0;35,0]	32,0 [27,5;34,5]	0,287
КДО ЛЖ, мл	97,0 [86,8;124]	124 [124;124]	0,389
КСО ЛЖ, мл	47,0 [40,0;55,8]	44,0 [44,0;44,0]	0,672
ТМЖП, мм	11,0 [10,0;13,0]	11,5 [11,0;14,0]	0,174
ТЗС ЛЖ, мм	11,0 [10,0;12,0]	11,0 [10,0;13,8]	0,167
ФВ ЛЖ (Симпсон), %	60 [56;65]	55 [52;55]	<0,001
КДР ПЖ, мм	28,0 [27,0;32,0]	31,0 [29,0;33,0]	0,019
Диаметр ЛП, мм	39,0 [35,0;42,0]	40,0 [36,0;43,0]	0,296
Объем ЛП, мл	55,0 [48,0;65,0]	58,0 [49,0;68,0]	0,567
Малый диаметр ПП, мм	35,0 [33,0;38,0]	38,0 [36,0;39,0]	0,011
СДЛА, мм ст.рт.	20 [19;25]	25 [21;35]	0,006
МК регургитация 1 ст., %	49,1	36,7	0,452
МК регургитация 2 ст., %	39,6	56,7	0,276
МК регургитация 3 ст., %	1,23	3,67	0,364
ТК регургитация 1 ст., %	53,2	44,4	0,572
ТК регургитация 2 ст., %	17,3	34,4	0,231
ТК регургитация 3 ст., %	1,23	5,1	0,176
АК регургитация 1 ст., %	21,1	29,0	0,387
АК регургитация 2 ст., %	1,32	7,4	0,365
Е/А	0,70 [0,37;0,71]	0,36 [0,34;0,37]	0,301
Скорость ТР, м/с	2,50 [2,30;2,82]	2,80 [2,40;3,20]	0,402

Сокращения: АК — аортальный клапан, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, КДР — конечный диастолический размер, КСР — конечный систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МК — митральный клапан, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ТЗС — толщина задней стенки, ТК — трикуспидальный клапан, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ТР — трикуспидальная регургитация, ФВ — фракция выброса.

ные корреляционные связи диаметра ПП с SpO₂ и рСКФ.

Для КДР ПЖ наблюдались слабые положительные корреляционные связи с возрастом, со степенью тяжести поражения легких по данным КТ, с уровнем

Д-димера, ЛДГ, тропонин I и отрицательная корреляционная связь с SpO₂ (табл. 5).

ФВ ЛЖ была меньше у умерших пациентов в сравнении с выжившими (55 [52;55] vs 60 [56;65]%, p<0,001) (табл. 4). Для ФВ ЛЖ найдены слабые от-

Таблица 5

Корреляционный анализ параметров ЭхоКГ с клиническими, инструментальными и лабораторными маркерами тяжести течения COVID-19

Параметры	ФВ ЛЖ, %		СДЛА, мм рт.ст.		КДР ПЖ, мм		Малый диаметр ПП, мм	
	r	p	r	p	r	p	r	p
% поражения легких	-0,05	0,302	0,00	0,999	0,14	0,028	0,13	0,045
SpO ₂ , %	-0,04	0,492	-0,23	0,081	-0,23	0,0001	-0,21	0,001
ИМТ, кг/м ²	0,01	0,901	0,21	0,121	0,16	0,010	0,17	0,006
ФК ХСН	0,09	0,375	0,32	0,107	0,15	0,238	0,11	0,382
СКФ мл/мин/1,73 м ²	0,34	0,0001	-0,34	0,009	-0,08	0,232	-0,17	0,008
Лейкоциты x10 ⁹ /л	-0,09	0,095	0,19	0,148	0,03	0,619	0,15	0,018
СРБ, мг/л	-0,11	0,034	0,14	0,288	-0,04	0,546	0,15	0,020
Д-димер, мкг/л	-0,30	0,0001	0,06	0,709	0,16	0,015	0,20	0,002
ЛДГ, ед/л	-0,08	0,128	0,15	0,328	0,16	0,011	0,20	0,002
Тропонин I, нг/мл	0,12	0,052	0,19	0,362	0,25	0,0001	0,25	0,0001
Возраст, годы	-0,37	0,0001	0,12	0,360	0,14	0,025	0,10	0,095

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, КДР — конечный диастолический размер, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СРБ — С-реактивный белок, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, SpO₂ — сатурация крови кислородом.

Таблица 6

Сравнительный анализ параметров ЭКГ выживших и умерших пациентов, включенных в регистр АКТИВ КАРДИО

ЭКГ	Выжившие пациенты N=923	Умершие пациенты N=50	P
Синусовый ритм, %	89,40	73,80	0,005
Фибрилляция предсердий, %	6,06	21,40	0,001
QTc, мс	400 [380;430]	440 [416;450]	<0,001
СВЭ, %	3,36	14,30	0,004
ЖЭ, %	2,02	4,76	нд
БЛНПГ, %	3,10	2,38	нд
БПНПГ, %	2,29	0	нд
Зубец Q патологический, %	2,02	2,38	нд
Подъем ST, %	1,48	4,76	нд
Депрессия ST, %	2,56	2,38	нд
Отрицательные T, %	14,10	26,2	0,055
АВ-блокада, %	11,70	0	нд

Сокращения: АВ — атриовентрикулярная, БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, БПНПГ — блокада правой ножки пучка Гиса, ЖЭ — желудочковая экстрасистолия, нд — не достоверно, СВЭ — суправентрикулярная экстрасистолия, ЭКГ — электрокардиография.

рицательные корреляционные связи с уровнями СРБ и Д-димера и положительные корреляционные связи средней силы с возрастом и уровнем рСКФ (табл. 5).

СДЛА было выше у умерших пациентов в сравнении с выжившими (25 [21;35] vs 20 [19;25] мм рт.ст., $p=0,006$) (табл. 4). Для уровня СДЛА наблюдалась только отрицательная корреляционная связь средней силы с рСКФ.

При сравнительном анализе данных ЭКГ (табл. 6) выявлено, что у умерших пациентов в сравнении с выжившими чаще имела место ФП (21,4% vs 6,06%, $p=0,001$) и суправентрикулярная экстрасистолия (14,3% vs 3,36%, $p=0,004$), а также большая продолжительность интервала QTc (440 [416;450] vs 400 [380;430] мс, $p<0,001$).

Обсуждение

Пациенты, включенные в АКТИВ КАРДИО, в 70% имели сопутствующие заболевания, среди которых преобладали АГ, ожирение, ИБС, СД2, анемия, ХСН и ХБП. Наличие этих сопутствующих заболеваний было связано с неблагоприятным прогнозом для пациентов. Летальность во всей исследуемой когорте пациентов составила 5,1%. Сильными ФР летального исхода были возраст, полиморбидность пациентов, онкологические заболевания и ХСН III-IV ФК. Ранее мы уже сообщали о негативном влиянии полиморбидности и, в частности, сердечно-сосудистых заболеваний на прогноз пациентов с COVID-19 [2].

При сравнительном анализе данных ЭхоКГ умерших и выживших пациентов регистра АКТИВ

КАРДИО были найдены статистически достоверные различия, которые свидетельствовали о более выраженном ремоделировании правых отделов сердца, повышении СДЛА и снижении систолической функции ЛЖ у умерших пациентов.

Данные о том, что у пациентов с тяжелым течением COVID-19 наблюдается нарушение структуры и функций сердца сообщали ряд исследователей. Barman NA, et al. (2021) [3] при обследовании 90 пациентов обнаружили, что у пациентов с тяжелым течением в сравнении с пациентами с легким течением инфекции наблюдались большие диаметры ЛЖ и ПЖ, более высокое СДЛА и была ниже ФВ ЛЖ. Szekely Y, et al. (2019) продемонстрировали, что пациенты с более тяжелым течением COVID-19 не имели значительных различий в систолической функции ЛЖ, но имели худшую функцию ПЖ по сравнению с пациентами с легким течением инфекции [4]. Подобную закономерность изменения параметров ЭхоКГ описывают и другие авторы [5–7]. Голухова Е.З. и др. (2020) показали, что снижение глобальной продольной деформации (ПД) ПЖ — это мощный предиктор смертности пациентов с COVID-19 [5]. По мнению Kim J, et al. (2020), неблагоприятное ремоделирование ПЖ позволяет прогнозировать смертность при COVID-19 независимо от стандартной клинической оценки и оценки на основе биомаркеров [6].

Согласно данным АКТИВ КАРДИО у умерших пациентов в сравнении с выжившими было более высокое СДЛА. По данным других авторов легочная гипертензия часто встречается среди пациентов с COVID-19 и ассоциируется с тяжелым течением заболевания и летальным исходом [7, 8].

Согласно данным АКТИВ КАРДИО у умерших пациентов в сравнении с выжившими пациентами наблюдалось не только более выраженное ремоделирование правых отделов сердца, но и более низкая ФВ ЛЖ. В исследовании Ковтюх И.В. и др. (2021) также была показана связь более низкой ФВ ЛЖ с риском смертельного исхода [9]. Одно из первых исследований, оценивающее бивентрикулярную механику с помощью одновременной визуализации деформации ЛЖ и ПЖ у пациентов с COVID-19, было проведено Krishnamoorthy P, et al. (2021) [10]. В этом исследовании было показано, что у госпитализированных пациентов с COVID-19 наблюдается нарушение функции обоих желудочков сердца, но если глобальная ПД ЛЖ была снижена у всех пациентов, то деформация свободной стенки ПЖ и ПД ПЖ были значительно уменьшены только у пациентов с неблагоприятными исходами. Согласно консенсусу экспертов Европейского общества кардиологов, Ассоциации неотложной сердечно-сосудистой помощи и Европейской ассоциации сердечного ритма в условиях COVID-19 ПЖ подвержен наиболее высо-

кому риску дисфункции из-за его физиологической связи с малым кругом кровообращения и неблагоприятное ремоделирование ПЖ и повышение СДЛА связано с более чем двукратным увеличением риска смерти [11].

Таким образом, ремоделирование и нарушение функции правых отделов сердца является первым и самым частым вариантом отклонений от нормы ЭхоКГ при COVID-19. Второй возможный вариант изменений ЭхоКГ при COVID-19 по мнению Peng Q-Y, et al. (2020) — это гипердинамическая сердечная функция (повышение сердечного выброса и ФВ ЛЖ с/без снижения периферического сосудистого сопротивления), которая возникает как ответ на системное воспаление, увеличение преднагрузки ЛЖ за счет введения растворов, уменьшение постнагрузки ЛЖ за счет снижения периферического сосудистого сопротивления [12]. Третий вариант — возникновение острой кардиомиопатии, вызванной стрессом (нарушения сегментарного сокращения ЛЖ, расширение и гипокинезия апикальных отделов ЛЖ), причиной которой является повышение уровня циркулирующих катехоламинов плазмы и их метаболитов, микрососудистая дисфункция, воспаление, дефицит эстрогена, спазм эпикардиальных коронарных сосудов и, возможно, прерванный инфаркт миокарда. Четвертый вариант изменения ЭхоКГ — это глобальное снижение систолической и/или диастолической функции всего сердца, обусловленное тяжелой и длительной гипоксией, микроваскулярной дисфункцией и/или воспалением [12].

В нашем исследовании, включившем данные ЭхоКГ 973 пациентов, было показано, что основными различиями между умершими и выжившими пациентами являлись большие размеры ПП, ПЖ, что позволяет предполагать, что эти параметры ЭхоКГ могут иметь самостоятельное значение для определения прогноза пациента.

При проведении корреляционного анализа было найдено, что увеличение размеров ПП и ПЖ коррелировало с такими маркерами тяжести течения инфекции, как степень поражения легких по данным КТ, SpO₂, уровень лейкоцитов, СРБ, Д-димер, ЛДГ и уровень тропонина. Это позволяет согласиться с мнением Peng Q-Y, et al. (2020), что связь ремоделирования правых отделов сердца с неблагоприятными исходами имеет многофакторную этиологию [12]. Это может быть связано с тяжелой гипоксемией, сужением сосудов легких и увеличением постнагрузки, которое обусловлено повреждением альвеол и легочных капилляров, повышением легочного сосудистого сопротивления из-за воспаления, гипоксии, гиперкапнии в легких. Найденные в нашем исследовании корреляционные связи диаметра ПП, КДР ПЖ с уровнем Д-димера, СРБ позволяют предполагать, что нарушение гемодинамики в малом круге

кровообращения может быть связано с повышенным тонусом легочных сосудов на фоне воспалительного состояния и присутствием микротромбозов в мелких ветвях легочной артерии.

Выявленные различия данных ЭхоКГ умерших и выживших пациентов свидетельствуют о высоком клиническом значении ЭхоКГ в остром периоде COVID-19 и возможности стратификации пациентов с COVID-19 по риску на основе этой оценки.

В начале пандемии, согласно рекомендациям специалистов Американского общества эхокардиографии, ЭхоКГ рекомендовалось проводить только в том случае, если это исследование может внести значительный вклад в тактику ведения пациентов [13]. Однако в настоящее время становится очевидным, что ЭхоКГ является полезным и доступным инструментом для быстрого скрининга системы кровообращения, определения типов нарушения гемодинамики, а также для руководства лечением пациентов с COVID-19 [11].

Согласно данным регистра АКТИВ КАРДИО отклонения от нормы параметров ЭКГ (наличие ФП, большая величина интервала QTc, большее число суправентрикулярных экстрасистол) было связано с негативным прогнозом в остром периоде инфекции. О связи изменений ЭКГ, таких как патологический зубец Q, подъем или депрессия сегмента ST, отрицательные зубцы T, с 30-дневной смертностью пациентов с COVID-19, госпитали-

зированных в отделение реанимации, сообщают и другие авторы [14].

Ограничения исследования. Хотя в регистр включались все пациенты, которые последовательно поступали в больницы, нельзя исключить некоторую систематическую ошибку отбора. Наше исследование может иметь ограничения многоцентровых регистров с ограниченными возможностями для проверки данных каждого пациента. ЭхоКГ исследование было выполнено в 9 центрах на различных аппаратах различными специалистами.

Заключение

Сравнительный анализ данных ЭхоКГ показал, что у умерших пациентов наблюдается более выраженное ремоделирование правых отделов сердца, выше СДЛА и ниже ФВ ЛЖ. Выживаемость пациентов была связана с размерами ПП и ПЖ. Расширение правых отделов сердца ассоциировалось с такими маркерами тяжести течения инфекции, как степень поражения легких по данным КТ, SpO₂, уровень лейкоцитов, СРБ, Д-димер, ЛДГ и уровень тропонина. Таким образом, параметры ЭхоКГ, характеризующие правые отделы сердца, вероятно, могут быть самостоятельными прогностическими факторами в остром периоде COVID-19.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. International register "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors" (ACTIV) and the register "Analysis of hospitalizations of comorbid patients infected during the second wave of SARS-CoV-2 outbreak" (ACTIV 2). *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(3):4358. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Международный регистр "Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2" (АКТИВ) и регистр "Анализ госпитализаций Коморбидных пациентов Инфицированных в период второй волны SARS-CoV-2" (АКТИВ 2). *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(3):4358. doi:10.15829/1560-4071-2021-4358.
- Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. international register "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors" (AKTIV SARS-CoV-2): analysis of predictors of short-term adverse outcomes in COVID-19. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4470. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Международный регистр "Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2" (АКТИВ SARS-CoV-2): анализ предикторов неблагоприятных исходов острой стадии новой коронавирусной инфекции. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4470. doi:10.15829/1560-4071-2021-4470.
- Barman HA, Atici A, Tekin EA, et al. Echocardiographic features of patients with COVID-19 infection: a cross-sectional study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2021;37(3):825-34. doi:10.1007/s10554-020-02051-9.
- Szekely Y, Lichter Y, Taieb P, et al. Spectrum of Cardiac Manifestations in COVID-19: A Systematic Echocardiographic Study. *Circulation*. 2020;142(4):342-53. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047971.
- Golukhova EZ, Slivneva IV, Rybka MM, et al. Right ventricular systolic dysfunction as a predictor of adverse outcome in patients with COVID-19. *Kardiologia*. 2020;60(11):16-29. (In Russ.) Голухова Е.З., Сливнева И.В., Рыбка М.М. и др. Систолическая дисфункция правого желудочка как предиктор неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19. *Кардиология*. 2020;60(11):16-29. doi:10.18087/cardio.2020.11.1303.
- Kim J, Volodarskiy A, Sultana R, et al. Prognostic Utility of Right Ventricular Remodeling Over Conventional Risk Stratification in Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(17):1965-77. doi:10.1016/j.jacc.2020.08.066.
- Golukhova EZ, Slivneva IV, Rybka MM, et al. Pulmonary hypertension as a risk assessment factor for unfavorable outcome in patients with COVID-19. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(12):4136. (In Russ.) Голухова Е.З., Сливнева И.В., Рыбка М.М. и др. Легочная гипертензия как фактор оценки риска неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(12):4136. doi:10.15829/1560-4071-2020-4136.
- Chistyakova MV, Zaitsev DN, Govorin AV, et al. Post-COVID-19 syndrome: morpho-functional abnormalities of the heart and arrhythmias. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4485. (In Russ.) Чистякова М.В., Зайцев Д.Н., Говорин А.В. и др. "Постковидный" синдром: морфо-функциональные изменения и нарушения ритма сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4485. doi:10.15829/1560-4071-2021-4485.
- Kovtyukh IV, Gendlin GE, Nikitin IG, et al. The value of indicators characterizing the state of the cardiovascular system in assessing the hospital prognosis of COVID-19 patients. *Kardiologia*. 2021;61(10):26-35. (In Russ.) Ковтюх И.В., Гендлин Г.Е., Никитин И.Г. и др. Значение показателей, характеризующих состояние сердечно-сосудистой системы, в оценке госпитального прогноза у больных COVID-19. *Кардиология*. 2021;61(10):26-35. doi:10.18087/cardio.2021.10.n1553.
- Krishnamoorthy P, Croft LB, Ro R, et al. Biventricular strain by speckle tracking echocardiography in COVID-19: findings and possible prognostic implications. *Future Cardiol*. 2021;17(4):663-7. doi:10.2217/fca-2020-0100.
- Cenko E, Badimon L, Bugiardini R, et al. Cardiovascular disease and COVID-19: a consensus paper from the ESC Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation, ESC Working Group on Thrombosis and the Association for Acute CardioVascular Care (ACVC), in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA), Cardiovascular Research. 2021;117(14):2705-29. doi:10.1093/cvr/cvab298.
- Peng Q-Y, Wang X-T, Zhang L-N. Using echocardiography to guide the treatment of novel coronavirus pneumonia. *Crit Care*. 2020;24(1):143. doi:10.1186/s13054-020-02856-z.
- Kirkpatrick JN, Grimm R, Johri AM, et al. 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. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020;33(4):409-22. doi:10.1016/j.echo.2020.01.008.
- Rosén J, Noreland M, Stattin K, et al.; Uppsala Intensive Care COVID-19 Research Group. ECG pathology and its association with death in critically ill COVID-19 patients, a cohort study. *PLoS One*. 2021;16(12):e0261315. doi:10.1371/journal.pone.0261315.

Оценка иммунологической эффективности и переносимости вакцинации у лиц с хроническими неинфекционными заболеваниями

Драпкина О. М., Мамедов М. Н., Куценко В. А., Рыжакова Л. Н., Емельянов А. В., Марданов Б. У., Концевая А. В.

Цель. Изучение эффективности и переносимости вакцинации «Спутником V» у больных с хроническими неинфекционными заболеваниями (ХНИЗ) по сравнению со здоровыми лицами.

Материал и методы. В ретроспективный анализ были включены данные 800 мужчин и женщин в возрасте от 18 до 90 лет, прошедших вакцинацию с февраля по май 2021 г в КДЦ НМИЦ терапии и профилактической медицины. В качестве вакцины была применена «Спутник V» (Гам-Ковид-Вак, Россия), состоящая из двух компонентов. Средний возраст пациентов составил 50,46±13,16 лет. Пациенты были анкетированы в два этапа: до вакцинации и после первого этапа вакцинации. Были проведены клинический осмотр и инструментальные исследования: оценка сатурации, измерение температуры, артериального давления и частоты сердечных сокращений в покое, осмотр зева, аускультация сердца и органов дыхания. Концентрацию антител (IgM и IgG) в крови определяли через 21 день и 42 дня. Для анализа пациенты были распределены на три группы. Первая группа — здоровые (n=238, 29,8%), вторая группа — пациенты с одним хроническим заболеванием (n=385, 48,1%) и третья группа — пациенты с двумя и более заболеваниями (n=177, 22,1%).

Результаты. Гендерный состав был сопоставим во всех трех группах, при этом средние возрастные показатели различались. В первой группе средний возраст составил 43,93±10,80 лет, во второй группе 50,51±12,55 лет, а в третьей группе 59,12±12,37 лет (p<0,001). Статистический анализ проводился с поправкой на возраст и пол. Медианная концентрация иммуноглобулина G в крови вакцинированных лиц когорты через 21 день оказалась в пределах 4,60 [2,00; 8,40]. При сравнительном анализе групп не выявлены статистически значимые различия. Через 42 дня медианная концентрация иммуноглобулина G увеличилась в 4 раза, что значимо (p<0,001) и составило 16,20 [15,80; 16,40]. В группе здоровых лиц концентрация иммуноглобулина G оказалась статистически значимо большей по сравнению с группами лиц с одним, а также двумя и более хроническими заболеваниями. Через 42 дня после вакцинации концентрация иммуноглобулина M как в когорте, так и в отдельных группах по сравнению с уровнем через 21 день значимо не изменилась. О наличии тех или иных симптомов заявили 47% лиц из первой группы, 38% из второй группы и 40% из третьей группы. Повышение температуры в среднем было выявлено у 13% вакцинированных лиц. Наибольшее число лиц с повышением температуры зарегистрировано в группе здоровых лиц — 19%, в группе пациентов с одним ХНИЗ — 14%, а в группе с наличием двух и более заболеваний повышение температуры оказалось наиболее низким и составило 3% (p<0,001). После первого этапа вакцинации 18,6% пациентов заявили о дополнительном приеме препаратов: первая группа 23,9%, вторая группа 15,1% и третья группа 19,2%. В основном это анальгетические, нестероидные противовоспалительные и антигистаминные средства.

Заключение. Вакцинация с применением «Спутник V» увеличивает уровень иммуноглобулина G в крови через 42 дня в 4 раза по сравнению с показателями через 21 день. Эта закономерность отслеживается как в группе здоровых лиц, так и у больных одним, двумя и более ХНИЗ. Переносимость вакцинации во всех группах оказалась сопоставима и не являлась причиной обращения в лечебно-профилактические учреждения.

Ключевые слова: вакцинация, «Спутник V», хронические неинфекционные заболевания.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБУ Национальный медицинский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия.

Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Мамедов М. Н.* — д.м.н., профессор, г.н.с., руководитель отдела вторичной профилактики ХНИЗ, ORCID: 0000-0001-7131-8049, Куценко В. А. — м.н.с. лаборатории биостатистики КДЦ, ORCID: 0000-0001-9844-3122, Рыжакова Л. Н. — к.м.н., директор КДЦ, ORCID: 0000-0001-7304-2736, Емельянов А. В. — зам. главного врача КДЦ по организационно-методической работе, ORCID: 0000-0002-3619-0374, Марданов Б. У. — к.м.н., с.н.с. отдела вторичной профилактики ХНИЗ, ORCID: 0000-0002-8820-9436, Концевая А. В. — д.м.н., доцент, зам. директора по научной и аналитической работе, ORCID: 0000-0003-2062-1536.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): mmamedov@mail.ru

АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СД — сахарный диабет, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ЧСС — частота сердечных сокращений, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, IgG — иммуноглобулин G, IgM — иммуноглобулин M.

Рукопись получена 14.02.2022

Рецензия получена 05.03.2022

Принята к публикации 09.03.2022



Для цитирования: Драпкина О. М., Мамедов М. Н., Куценко В. А., Рыжакова Л. Н., Емельянов А. В., Марданов Б. У., Концевая А. В. Оценка иммунологической эффективности и переносимости вакцинации у лиц с хроническими неинфекционными заболеваниями. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(3):4890. doi:10.15829/1560-4071-2022-4890

Immunological efficacy and tolerability of vaccination in patients with noncommunicable diseases

Drapkina O. M., Mamedov M. N., Kutsenko V. A., Ryzhakova L. N., Emelyanov A. V., Mardanov B. U., Kontsevaya A. V.

Aim. To study the efficacy and tolerability of Sputnik V vaccination in patients with noncommunicable diseases (NCDs) compared with healthy individuals.

Material and methods. The retrospective analysis included data from 800 men and women aged 18 to 90 who were vaccinated from February to May 2021 at the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Sputnik V (Gam-COVID-Vac, Russia), consisting of two doses, was used as a vaccine. The mean age of the patients was 50,46±13,16 years. Patients were questioned in two stages: before vaccination and after the first dose of vaccination. The following clinical and paraclinical investigations were carried out: saturation assessment, measurement of temperature, blood pressure and

heart rate at rest, pharynx examination, auscultation of the heart and respiratory organs. The blood concentration of antibodies (IgM and IgG) was determined after 21 days and 42 days. For analysis, patients were divided into three groups. The first group included healthy individuals (n=238, 29,8%), the second group — patients with one NCD (n=385, 48,1%), and the third group — patients with two or more NCDs (n=177, 22,1%).

Results. The sex composition was comparable in all three groups, while the mean age differed. In the first group, the mean age was 43,93±10,80 years, while in the second and third groups — 50,51±12,55 and 59,12±12,37 years, respectively (p<0,001). Statistical analysis was performed with adjustment

for age and sex. The median blood concentration of immunoglobulin G of vaccinated individuals of the cohort after 21 days was within 4,60 [2,00; 8,40]. A comparative analysis of the groups did not reveal significant differences. After 42 days, the median concentration of immunoglobulin G increased by 4 times, which is significant ($p < 0,001$) and amounted to 16,20 [15,80; 16,40]. In the group of healthy individuals, the concentration of immunoglobulin G was significantly higher compared to groups of individuals with one, as well as two or more NCDs. Forty-two days after vaccination, the concentration of immunoglobulin M both in the cohort and in individual groups did not change significantly compared to the level after 21 days. In addition, 47%, 38% and 40% of participants from the first, second and third groups, respectively, reported some symptoms. A temperature increase on average was detected in 13% of vaccinated individuals. The largest number of persons with fever was registered in the group of healthy individuals — 19%, in the group of patients with one NCD — 14%, and in the group with two or more diseases, the temperature increase was the lowest and amounted to 3% ($p < 0,001$). After the first dose, 18,6% of patients reported taking additional drugs as follows: first group — 23,9%, second group — 15,1%, third group — 19,2%. These are mainly analgesic, non-steroidal anti-inflammatory and antihistamine drugs.

Conclusion. Vaccination with Sputnik V increases the immunoglobulin G level in the blood after 42 days by four times compared to after 21 days. This pattern is observed both in the group of healthy individuals and in patients with one, two

or more chronic NCDs. Tolerability of vaccination in all groups was comparable and did not lead to visits to healthcare facilities.

Keywords: vaccination, Sputnik V, noncommunicable diseases.

Relationships and Activities: none.

National Medical Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia.

Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Mamedov M. N.* ORCID: 0000-0001-7131-8049, Kutsenko V. A. ORCID: 0000-0001-9844-3122, Ryzhakova L. N. ORCID: 0000-0001-7304-2736, Emelyanov A. V. ORCID: 0000-0002-3619-0374, Mardanov B. U. ORCID: 0000-0002-8820-9436, Kontsevaya A. V. ORCID: 0000-0003-2062-1536.

*Corresponding author: mmamedov@mail.ru

Received: 14.02.2022 **Revision Received:** 05.03.2022 **Accepted:** 09.03.2022

For citation: Drapkina O. M., Mamedov M. N., Kutsenko V. A., Ryzhakova L. N., Emelyanov A. V., Mardanov B. U., Kontsevaya A. V. Immunological efficacy and tolerability of vaccination in patients with noncommunicable diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(3):4890. doi:10.15829/1560-4071-2022-4890

Эпидемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) спровоцировала тяжелую эпидемическую ситуацию во всем мире, которую по праву рассматривают как пандемию [1]. На сегодняшний день >250 млн человек заболели COVID-19, смертность от нее зарегистрирована более чем в 2% случаев [2]. Россия по заболеваемости входит в первую десятку стран мира. Наибольшие осложнения и смертность отмечаются среди лиц пожилого возраста с наличием одного и более хронических заболеваний [3]. Вакцинация, наряду с другими превентивными мерами, считается основным способом специфической профилактики COVID-19 [4]. Исследователи университета Джонса Хопкинса сообщают, что во всем мире на текущий момент вакцинировались ~7 млрд человек [2]. По данным Минздрава России на сегодняшний день полностью вакцинированы 47905303 человек, что составляет 32,81% населения [3]. По сведениям из различных источников эффективность вакцинации довольно высока и составляет 95% [4-6].

В России зарегистрированы и применяются 3 вида вакцин, разработанных отечественными учеными. Гам-Ковид-Вак (“Спутник V”) — комбинированная векторная вакцина, полученная биотехнологическим путем, при котором не используется патогенный для человека вирус SARS-CoV-2. Препарат состоит из двух компонентов. В состав первого компонента входит рекомбинантный аденовирусный вектор на основе аденовируса человека 26 серотипа, несущий ген белка S вируса SARS-CoV-2, в состав второго компонента входит вектор на основе аденовируса человека 5 серотипа, несущий ген белка S вируса SARS-CoV-2. В дальнейшем разработан и применяется однокомпонентный вариант Гам-Ковид-Вак — “Спутник Лайт” [7].

КовиВак представляет собой очищенную концентрированную суспензию коронавируса SARS-CoV-2 штамм “AYDAR-1”, полученную путем репродукции в перевиваемой культуре клеток линии Vero, инактивированную бета-пропиолактоном. “ЭпиВакКорона” представляет собой химически синтезированные пептидные антигены белка S вируса SARS-CoV-2, конъюгированные с белком-носителем и адсорбированные на алюминий-содержащем адъюванте (алюминия гидроксиде) [3]. Гам-Ковид-Вак имеет наибольшее применение в России и зарегистрирована в 67 странах мира. В феврале 2021г в журнале “The Lancet” были опубликованы промежуточные результаты исследования фазы III, согласно которым эффективность вакцины “Спутник V” составила 91,6%, в то же время ее полезность против средней или тяжелой степени COVID-19 была выше [7]. По данным российских и зарубежных исследований она обеспечивает идентичную эффективность у лиц пожилого возраста [8]. Разработчики утверждают, что данная вакцина может быть применена против различных штаммов коронавируса, что весьма актуально в настоящее время. Изучение основных параметров вакцинации среди лиц с наличием одного и более хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) важно, т.к. именно эти пациенты относятся к группе высокого риска развития осложнений, связанных с COVID-19.

Материал и методы

В ретроспективный анализ были включены данные 800 мужчин и женщин в возрасте от 18 до 90 лет, прошедших вакцинацию с февраля по май 2021г в КДЦ НМИЦ терапии и профилактической медицины. В качестве вакцины применялся препара-

рат “Спутник V” (Гам-Ковид-Вак, разработанный Национальным исследовательским центром эпидемиологии и микробиологии имени Н. Ф. Гамалеи, Россия), состоящий из двух компонентов. Средний возраст пациентов составил $50,46 \pm 13,16$ лет.

Все пациенты были анкетированы и проведены стандартные инструментальные исследования, утвержденные для проведения государственной программы вакцинации.

В стандартную анкету вносили следующие данные:

Первый этап (до первой фазы вакцинации):

- Ковид-анамнез (выявление симптомов коронавируса);
- Наличие аллергии (указать источник);
- Наличие ХНИЗ;
- Принимаемые препараты.

Регистрация проводимого вида вакцины

Второй этап (в промежуточном этапе перед второй фазой вакцинации):

- Оценка переносимости первой фазы вакцинации;
- Прием дополнительных лекарств;
- Наличие контакта с COVID-19.

На втором этапе вакцинации после краткого опроса проводилась процедура введения второй дозы препарата. Наблюдение за пациентами после завершения второго этапа вакцинации не входило в цель настоящего исследования.

Инструментальные исследования:

1. Оценка сатурации (неинвазивный метод определения степени насыщения крови кислородом) с помощью пульсоксиметра Армед YX200 (Китай).
2. Измерение температуры бесконтактным методом.
3. Измерение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) в покое.
4. Осмотр зева.
5. Аускультация сердца и легких.

Концентрацию антител (IgM и IgG) в крови определяли через 21 день и 42 дня с применением набора реагентов SARS-CoV-2 IgG, IgM ИФА-БЕСТ на анализаторе Infinite F50 TECAN (Швейцария) в лаборатории НМИЦ терапии и профилактической медицины. Качественной единицей измерения служили коэффициент позитивности, референсные пределы для антител IgM и IgG к вирусу SARS-CoV-2 IFA составили $<1,1$.

Для анализа пациенты были распределены на 3 группы. Первая группа — здоровые ($n=238$, 29,8%), вторая группа — пациенты с одним ХНИЗ ($n=385$, 48,1%) и третья группа — пациенты с двумя и более ХНИЗ ($n=177$, 22,1%).

Данные вводились в специально подготовленную Excel-форму для дальнейшей статистической обработки. Материалы для анализа были взяты из архива КДЦ НМИЦ терапии и профилактической меди-

цины. Согласно правилам, все пациенты подписали информированное согласие на проведение процедуры вакцинации и осмотра врача. Пациенты также подписали информированное согласие на обработку персональных данных.

Статистический анализ. Статистический анализ проведен в среде анализа данных R 3.5.1. Качественные показатели описаны относительными частотами в процентах. При несущественном отклонении от нормальности количественные показатели описаны средним и стандартным отклонением ($M \pm sd$); при существенном отклонении — медианой и интерквартильным размахом (Med [Q25; Q75]). Для количественных показателей, за исключением уровней антител, оценка различий между двумя независимыми группами проведена при помощи модели линейной регрессии с поправкой на пол и возраст. Сравнение качественных показателей в двух независимых группах проведено при помощи точного теста Фишера или модели логистической регрессии с поправкой на пол и возраст. Уровни антител имели распределение, резко отличающееся от нормального, и для оценки различий между двумя независимыми группами использованы модели ранговой регрессии с поправкой на пол и возраст. При множественных сравнениях по одному показателю применена поправка Холма на множественные сравнения. Уровни антител в зависимых группах сравнивались при помощи критерия Вилкоксона. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

По гендерному признаку анализируемая когорта распределилась следующим образом: мужчин — 57,6% ($n=461$), женщин — 42,4% ($n=339$). Таким образом, группы сопоставимы по гендерному составу. Такая тенденция отслеживается во всех трех подгруппах: группа здоровых (58,4% мужчин и 41,6% женщин), группа с одним ХНИЗ (57,1% мужчин и 42,9% женщин) и группа с двумя и более ХНИЗ (57,6% мужчин и 42,4% женщин). Группы различались по средним возрастным показателям. В первой группе средний возраст составил $43,93 \pm 10,80$ лет, во второй группе $50,51 \pm 12,55$ лет, а в третьей группе $59,12 \pm 12,37$ лет ($p < 0,001$). С целью нивелирования влияния возраста и гендерных признаков на анализируемые показатели статистический анализ проводился с поправкой на возраст и пол.

В группе лиц с одним ХНИЗ в 58% случаев была зарегистрирована артериальная гипертония (АГ). О наличии заболеваний щитовидной железы заявили 8%, а хроническая обструктивная болезнь легких диагностирована у 7% пациентов. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и сахарный диабет (СД) выявлены менее чем у 5% пациентов. 18% пациентов сообщили о постоянном приеме антигипертензивных

Таблица 1

Клинико-инструментальные показатели до и после первого этапа вакцинации

Параметры	Общая группа, n=800	Группа 1 Здоровые лица, n=238	Группа 2 Лица с одним ХНИЗ, n=385	Группа 3 Лица с двумя и более ХНИЗ, n=177	Сравнение групп 1 и 2*	Сравнение групп 1 и 3*	Сравнение групп 2 и 3*
Мужской пол	461 (57,6%)	139 (58,4%)	220 (57,1%)	102 (57,6%)	1	1	1
Возраст, лет	50,46±13,16	43,93±10,80	50,51±12,55	59,12±12,37	<0,001	<0,001	<0,001
Наличие аллергии	211 (26,5%)	62 (26,3%)	106 (27,6%)	43 (24,3%)	1	1	1
Принимаемые лекарства	475 (59,4%)	24 (10,1%)	289 (75,1%)	162 (91,5%)	<0,001	<0,001	0,002
Оценка сатурации исходно, %	98,29±0,79	98,34±0,77	98,26±0,80	98,29±0,78	0,760	0,760	0,468
Температура тела, исходно	36,54±0,13	36,55±0,12	36,54±0,13	36,52±0,14	0,477	0,249	0,344
САД, мм рт.ст., исходно	129,26±14,18	124,19±12,35	129,92±14,88	134,41±12,64	<0,001	<0,001	0,043
ДАД, мм рт.ст., исходно	79,22±9,74	76,02±9,89	79,74±9,28	82,21±9,39	<0,001	<0,001	0,055
ЧСС в мин, исходно	76,72±8,92	76,65±9,32	77,18±8,69	75,84±8,83	0,636	0,861	0,718
Оценка сатурации после первой дозы вакцинации, %	98,19±1,59	98,31±0,87	98,16±1,65	98,10±2,13	0,756	0,756	0,756
Температура тела, после первой дозы вакцинации	36,52±0,15	36,52±0,13	36,51±0,15	36,51±0,16	1	1	1
САД, мм рт.ст., после первой дозы вакцинации	127,05±12,60	122,33±12,01	127,75±11,89	131,62±12,89	<0,001	<0,001	0,043
ДАД, мм рт.ст., после первой дозы вакцинации	78,12±8,60	75,77±8,75	78,55±8,58	80,22±7,74	0,002	<0,001	0,165
ЧСС, в мин, после первой дозы вакцинации	77,51±26,54	75,90±10,36	78,34±36,65	77,82±9,27	0,345	0,345	0,689

Примечание: * — линейная или логистическая регрессии с поправкой на пол и возраст и поправкой Холма внутри каждого параметра.

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 2

Сравнение уровней иммуноглобулинов М и G в крови через 21 и 42 дня после вакцинации

Параметры	Общая группа, n=800	Группа 1 Здоровые лица, n=238	Группа 2 Лица с одним ХНИЗ, n=385	Группа 3 Лица с двумя и более ХНИЗ, n=177	Сравнение групп 1 и 2*	Сравнение групп 1 и 3*	Сравнение групп 2 и 3*
Через 21 день, IgM	0,30 [0,20; 0,50] 0,2-6	0,30 [0,30; 0,50] 0,2-6	0,30 [0,20; 0,60] 0,2-5,6	0,20 [0,20; 0,38] 0,2-1	1	1	1
Через 21 день, IgG	4,60 [2,00; 8,40] 0,4-16,6	4,80 [2,30; 10,00] 0,5-16,6	4,50 [2,00; 8,40] 0,5-16,6	3,70 [2,00; 6,50] 0,4-14,4	0,704	0,466	0,441
Через 42 дня, IgM	0,30 [0,20; 0,40] 0,1-16,4	0,30 [0,30; 0,40] 0,1-16,4	0,30 [0,20; 0,40] 0,2-8	0,30 [0,20; 0,40] 0,2-7,6	1	1	1
Через 42 дня, IgG	16,20 [15,80; 16,40] 2-17,2	16,40 [15,78; 16,60] 2,2-16,8	16,20 [16,00; 16,40] 2,2-17,2	16,20 [15,60; 16,20] 2-16,8	0,000	0,000	0,442

Примечание: * — ранговая регрессия с поправкой на пол и возраст и поправкой Холма внутри каждого параметра.

Сокращения: ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, IgG — иммуноглобулин G, IgM — иммуноглобулин M.

препаратов, 6% антиагрегантов и 4% антигипергликемических препаратов.

В группе с двумя и более ХНИЗ наиболее часто выявляются следующие сочетания: АГ и СД — 16%, АГ и ИБС — 6%, АГ и язвенная болезнь желудка 5%, а также сочетание АГ с эндокринными заболеваниями или хроническая обструктивная болезнь

легких. Сочетание трех заболеваний диагностировано у 7% пациентов (чаще всего АГ, ИБС и СД). В этой группе ~20% постоянно принимали антигипертензивные препараты и 7% антигипергликемические препараты.

В целом каждый четвертый привитый указал на наличие аллергии в анамнезе. Группы были сопо-

ставимы по аллергическому анамнезу. При клиническом осмотре 60% пациентов сообщили о приеме лекарственных препаратов. При этом в группе здоровых прием лекарственных препаратов составил 10%, в группе с одним заболеванием 75,1%, а в группе с двумя и больше заболеваниями 91,5% принимали препараты на постоянной основе ($p < 0,001$). Различия между группами носили статистически значимый характер. До вакцинации всем пациентам измеряли сатурацию. Она оказалась высокой и была сопоставима во всех трех группах (табл. 1). Средний уровень систолического АД в обследованной когорте составил $129,26 \pm 14,18$ мм рт.ст., а диастолическо-

го АД $79,22 \pm 9,74$ мм рт.ст. При этом между группами отслеживаются статистически значимые различия как систолического, так и диастолического АД. Наибольший уровень АД зарегистрирован в группе с двумя и более ХНИЗ. Группа лиц с одним заболеванием также имела достоверно высокий уровень АД по сравнению с группой здоровых лиц. Средние значения ЧСС во всех группах оказались сопоставимыми.

Важной задачей настоящего исследования являлась оценка концентрации иммуноглобулинов в крови анализируемой когорты после первой и второй фаз вакцинации (табл. 2). Согласно протоколу, уровни иммуноглобулинов М и G (IgG и IgM) измеряли через 21 и 42 дня после вакцинации. Все 3 группы были сопоставимы между собой. Медианная концентрация IgG в крови вакцинированной когорты лиц через 21 день оказалась в пределах 4,60 [2,00; 8,40]. При сравнительном анализе групп между собой с поправкой на пол и возраст статистически значимых различий не выявлено.

Через 42 дня после вакцинации концентрация IgM как в когорте, так и в отдельных группах по сравнению с уровнем через 21 день практически не изменилась. Тогда как в динамике медианная концентрация IgG увеличилась в 4 раза по сравнению с ее уровнем через 21 день после вакцинации ($p < 0,001$). Ее медианное значение в когорте составило 16,20 [15,80; 16,40]. При сравнительном анализе с поправкой на пол и возраст обнаружены достоверные различия между тремя группами лиц. Так, в группе здоровых лиц концентрация IgG оказалась статистически значимо большей по сравнению с группами лиц с одним ХНИЗ и группой лиц с двумя и более ХНИЗ. При этом вторая и третья группы оказались сопоставимыми. Распределение уровня IgG в трех группах пациентов через 42 дня после вакцинации представлено на рисунке 1.

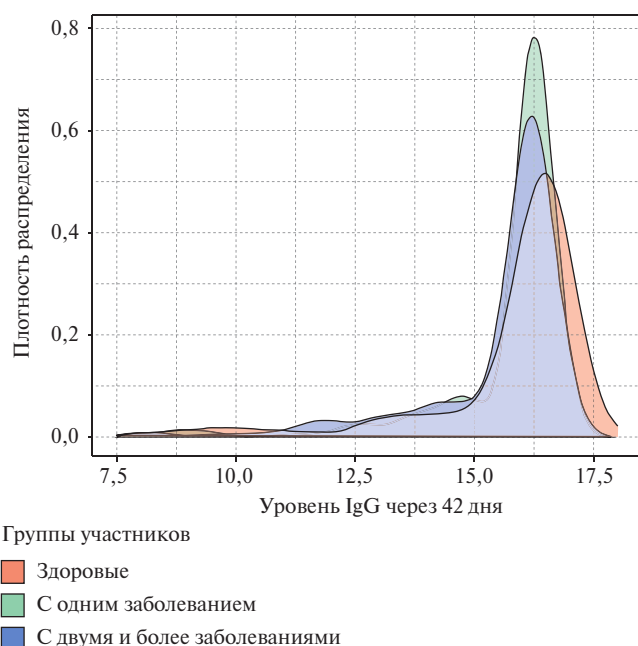


Рис. 1. Распределение уровня IgG через 42 дня после вакцинации.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращение: IgG — иммуноглобулин G.

Таблица 3

Оценка побочных действий вакцинации в анализируемых группах

	Общая группа, n=800	Группа 1 Здоровые лица, n=238	Группа 2 Лица с одним ХНИЗ, n=385	Группа 3 Лица с двумя и более ХНИЗ, n=177	Сравнение групп 1 и 2*	Сравнение групп 1 и 3*	Сравнение групп 2 и 3*
Без симптомов	469 (59)	125 (53)	238 (62)	106 (60)	0,072	0,709	0,324
С симптомами	331 (41)	113 (47)	147 (38)	71 (40)	0,072	0,709	0,324
Болезненность в месте инъекции	41 (5)	10 (4)	23 (6)	8 (5)	1	1	1
Повышение температуры	105 (13)	45 (19)	55 (14)	5 (3)	0,144	<0,001	<0,001
Головная боль	17 (2)	7 (3)	6 (2)	4 (2)	0,777	1	1
Озноб	22 (3)	6 (3)	7 (2)	9 (5)	0,573	0,153	0,38
Ломота в теле	21 (3)	7 (3)	6 (2)	8 (5)	0,518	0,132	0,518
Слабость	77 (10)	26 (11)	38 (10)	13 (7)	0,858	0,858	0,714
Прочие	48 (6)	12 (5)	12 (3)	24 (14)	0,284	<0,001	0,006
Прием дополнительных лекарств	149 (19)	57 (24)	58 (15)	34 (19)	0,024	0,444	0,444

Примечание: * — точный тест Фишера с поправкой Холма внутри каждого параметра.

Сокращение: ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания.

С целью оценки переносимости первого компонента вакцины оценивались следующие признаки: болезненность в месте инъекции, повышение температуры, слабость, головная боль и озноб (табл. 3). В целом у 59% пациентов после первой фазы не было каких-либо жалоб и нарушений самочувствия. Наличие тех или иных симптомов отмечалось у 47% лиц из первой группы, 38% из второй группы и 40% из третьей группы ($p=0,08$). Повышение температуры в среднем было выявлено у 13% вакцинированных лиц. Наибольшее число лиц с повышением температуры зарегистрировано в группе здоровых лиц — 19%, в группе пациентов с одним ХНИЗ — 14%, а в группе с наличием двух и более заболеваний повышение температуры оказалось наименьшим и составило 3% ($p<0,001$).

Второе место среди жалоб составила слабость, которую отметил каждый десятый пациент после первого этапа вакцинации: в первой группе она регистрировалась у 11%, во второй группе у 10% и в третьей группе у 7%. Такие жалобы, как головная боль, озноб и ломота в теле, в отдельности были зарегистрированы менее чем в 5% случаев. Прочие жалобы в группе лиц с наличием двух и более ХНИЗ были зарегистрированы в 14% случаев, что в 3–4 раза больше по сравнению с другими группами лиц. Во время визита после первого этапа вакцинации о контакте с лицами с наличием COVID-19 заявили 4% лиц, среди здоровых 7%, в то же время в группе с наличием двух и более ХНИЗ только 1% пациентов заявили о наличии контакта с лицами, инфицированными COVID-19 ($p=0,0035$).

После первого этапа вакцинации 18,6% пациентов сообщили о дополнительном приеме лекарственных препаратов (анальгетических, нестероидных противовоспалительных и антигистаминных средств): первая группа 23,9%, вторая группа 15,1% и третья группа 19,2%. С учетом поправки на пол и возраст, разница между первыми двумя группами была значимой ($p=0,03$), между первой и третьей — незначимой ($p=0,92$). Во второй группе 5% пациентов отмечали увеличение дозы антигипертензивных препаратов.

После первого этапа вакцинации гемодинамические показатели не изменились. Во всех трех группах уровни систолического и диастолического АД практически не изменились по сравнению с исходным уровнем, следовательно, статистические различия между группами имели те же тенденции как до вакцинации. Сатурация в динамике в анализируемых группах не изменилась, следовательно, оказалась сопоставимой (табл. 1).

Обсуждение

Ретроспективный анализ вакцинированных пациентов посвящен изучению эффективности и переносимости двухфазной отечественной вакцины

“Спутник V”, которая была синтезирована и зарегистрирована первой во всем мире.

В начале пандемии было продемонстрировано, что кроме пожилого возраста наличие одного и более ХНИЗ, таких как сердечно-сосудистые заболевания, СД, злокачественная опухоль, неврологические заболевания, включая деменцию, и легочные заболевания ассоциируются с развитием осложнений и смертности, обусловленных COVID-19 [1, 2]. В первую очередь в отношении пациентов с наличием одного и более ХНИЗ в качестве превентивных мер применяли самоизоляцию и карантин, а после разрешения к применению вакцин была запущена кампания по массовой вакцинации.

Препарат “Спутник V” прошел несколько фаз клинических испытаний и продемонстрировал высокую эффективность среди лиц различного возраста. Первое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое клиническое исследование с участием 40 тыс. человек старше 18 лет было проведено в 25 медицинских учреждениях г. Москвы [9]. Вакцинацию проводили с сентября по декабрь 2020г, а продолжительность наблюдения составила 180 дней. Результаты этого исследования будут представлены в декабре 2022г. Согласно промежуточным результатам данных III фазы исследований, после 21 дня исследования в группе вакцинированных в 0,1% случаев подтвердилась COVID-19, тогда как в контрольной группе заболеваемость составила 1,3%. В то же время было показано, что эпидемиологическая эффективность для участников старше 60 лет равна 91,8% и достоверно не отличается от полезности в общей группе. Важно отметить, что расхождение между вероятностями заболевания в группах вакцинированных и плацебо на временном графике начинается примерно на 18-й день после получения первой дозы. Положительное влияние препарата у лиц пожилого возраста было изучено еще в одном исследовании, проведенном по инициативе Министерства здравоохранения Аргентины, согласно которому на выборке из 471682 аргентинцев в возрасте старше 60 лет эффективность против летального исхода от COVID-19 составляет 74,9% для первой дозы “Спутника V” и 93,3% для полного двухдозового курса вакцинации [10]. В аналогичных исследованиях вакцина AstraZeneca показала результативность 79,5% и 88,8%, а вакцина Sinopharm — 61,6% и 84,0%, соответственно [10].

В настоящем исследовании проводится сравнительный анализ трех групп с различным клиническим статусом, а именно группа здоровых лиц, группа лиц с одним ХНИЗ и группа с двумя и более ХНИЗ. В последней группе средний возраст оказался достоверно высоким, потому и дальнейший статистический анализ был проведен с поправкой на возраст. В качестве критерия эффективности вакцинации оценивалась концентрация IgG и IgM в двух отрезных точках.

Через 21 день после вакцинации IgG превышал референсные пределы в целом в когорте, и при этом его концентрация была сопоставимой во всех трех группах. Через 42 дня отслеживалось четырехкратное увеличение концентрации IgG во всех группах по сравнению с их уровнем через 21 день, которое можно интерпретировать как максимальное. При этом в группе здоровых лиц уровень антител оказался достоверно высоким по сравнению с двумя группами лиц с хроническими заболеваниями. Но в целом медиана уровня антител IgG между группами различалась на 0,2 коэффициента позитивности. Наличие ХНИЗ в целом может повлиять на активность иммунного ответа организма. На фоне вакцинации уровень IgM в двух точках измерения не имел существенной динамики.

Полученные данные согласуются с аналогичными исследованиями российских и зарубежных авторов. В исследовании, проведенном в Санкт-Петербурге, уже после первой дозы вакцины “Спутник V” выраженный иммунный ответ отмечался у 83% участников. Также у большинства привитых нарастали титры нейтрализующих антител (нейтрализующие антитела на протяжении 70 дней не определялись только у 3 из 57 исследованных) [11]. В ещё одном исследовании в Аргентине были изучены антитела после “Спутника V” у 118 медицинских работников младше 65 лет. В течение 6 мес. изучалось их количество и эффективность против различных штаммов вируса. Титры антител за это время сократились в 3–4 раза, но отмечалось сохранение эффективности антител против всех штаммов коронавируса. Через 120 дней после прививки нейтрализующая активность антител была снижена в 2,9, 9,7, 4,2 и 3,4 раза для Альфа, Бета, Гамма и Дельта штаммов по сравнению с оригинальным штаммом [12–14].

Безопасность вакцины является важным вопросом, т.к. в литературе были опубликованы данные о ряде осложнений вакцин различных производителей. Разработчики вакцины “Спутник V” в опубликованной статье в “The Lancet” указали на ее безопасность. 45 участников (0,3%) из 16427 в группе вакцинирования и 23 (0,4%) из 5435 в группе плацебо сообщили о серьезных побочных эффектах, но по мнению независимых экспертов они не связаны с вакцинированием. В ходе исследования умерло четыре испытуемых: 3 в группе вакцинированных и 1 в группе плацебо. В группе вакцинированных одна смерть была связана с переломом грудного отдела позвоночника, две — с COVID-19. У умерших от COVID-19 симптомы развились на 4-й и на 5-й день после первой дозы вакцины и имелись сопутствующие заболевания (сердечно-сосудистые заболевания и эндокринологические заболевания), а в группе плацебо участник умер от геморрагического инсульта [7].

В рамках настоящего исследования также была оценена переносимость вакцинации у пациентов

с наличием одного и более ХНИЗ в сравнении с группой здоровых лиц. В целом 42% вакцинированных сообщили о наличии побочных эффектов. В первую очередь это повышение температуры, причем в группе здоровых лиц ее частота оказалась в несколько раз выше по сравнению с группой с наличием двух и более ХНИЗ, второе место по частоте заняла слабость, на которую жаловался каждый десятый пациент, при этом достоверных различий между группами не выявлено. Каждый пятый пациент заявил о дополнительном приеме анальгетических, нестероидных противовоспалительных и антигистаминных средств. Остальные жалобы составили меньше 5%. Вышеуказанные жалобы не были причиной обращения в лечебно-профилактические учреждения.

По данным аргентинского сравнительного исследования, частота тяжёлых “реакций” составляет 0,7 (“Спутник V”); 0,8 (“Sinopharm”) и 3,2 (Covishield/AstraZeneca) случая на миллион доз для перечисленных трёх вакцин, соответственно. Среди лёгких побочных эффектов, связанных с вакцинацией “Спутником V”, отмечаются лихорадка (47%), головная боль (45%), боль в мышцах или суставах (39,5%), а также реакции в месте инъекции: боль (46,5%) и зуд (7,4%) [8]. В наблюдательном исследовании ROCCA, проведённом на 2558 пациентах старшего возраста (66 ± 14 лет), также был продемонстрирован высокий профиль безопасности вакцины для людей старше 60 лет. Побочные эффекты у “Спутника V” оказались сопоставимыми с другими вакцинами [15]. Таким образом, было продемонстрировано, что пациенты с хроническими заболеваниями переносят “Спутник V” лучше, чем альтернативные вакцины.

Ограничения исследования. В настоящей публикации не отслеживались случаи инфицирования COVID-19 и связанная с ним тяжесть состояния в отдаленном периоде после вакцинации. Эта задача будет осуществлена в следующем исследовании.

Заключение

Таким образом, в сравнительном открытом исследовании было продемонстрировано, что вакцинация с применением “Спутник V” увеличивает уровень IgG в крови через 21 день в 4 раза, достигая максимального значения при повторном измерении через 42 дня. Эта закономерность отслеживается во всех трех группах лиц, хотя определяются статистически значимые различия в концентрации IgG между группами здоровых лиц и пациентов с ХНИЗ. В совокупности переносимость вакцинации во всех трех группах оказалась сопоставима и не являлась причиной обращения в лечебно-профилактические учреждения.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
2. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). <https://www.arcgis.com/apps/dashboards/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>.
3. Official information about coronavirus in Russia. (In Russ.) Официальная информация о коронавирусе в России. <https://стопкоронавирус.рф>.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Interim clinical guidance for management of patients with confirmed coronavirus disease (COVID-19). Updated Dec 8, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>.
5. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. C4591001 Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2603-15. doi:10.1056/NEJMoa2034577.
6. Meo SA, Bukhari IA, Akram J, et al. COVID-19 vaccines: comparison of biological, pharmacological characteristics and adverse effects of Pfizer/BioNTech and Moderna Vaccines. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(3):1663-9. doi:10.26355/eurrev_202102_24877.
7. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *The Lancet*. 2021;397(10275):671-81. doi:10.1016/s0140-6736(21)00234-8.
8. Soiza RL, Scicluna C, Thomson EC. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines in older people. *Age Ageing*. 2021;50(2):279-83. doi:10.1093/ageing/afaa274.
9. Gushchin VA, Dolzhikova IV, Shchetinin AM, et al. Neutralizing Activity of Sera from Sputnik V-Vaccinated People against Variants of Concern (VOC: B.1.1.7, B.1.351, P.1, B.1.617.2, B.1.617.3) and Moscow Endemic SARS-CoV-2 Variants. *Vaccines*. 2021;12(9). doi:10.3390/vaccines9070779.
10. González S, Olszevicki S, Salazar M, et al. Effectiveness of the first component of Gam-COVID-Vac (Sputnik V) on reduction of SARS-CoV-2 confirmed infections, hospitalisations and mortality in patients aged 60-79: a retrospective cohort study in Argentina. *EClinicalMedicine*. 2021;40:101126. doi:10.1016/j.eclinm.2021.101126.
11. Barchuk A, Shirokov D, Sergeeva M, et al. Evaluation of the performance of SARS-CoV-2 antibody assays for a longitudinal populationbased study of COVID-19 spread in St. Petersburg, Russia. *J Med Virol*. 2021;93(10):5846-52. doi:10.1002/jmv.27126.
12. Ikegame S, Siddiquey MNA, Hung CT, et al. Neutralizing activity of Sputnik V vaccine sera against SARS-CoV-2 variants. *Nat Commun*. 2021;12(1):4598. doi:10.1038/s41467-021-24909-9.
13. Bucci EM, Berkhof J, Gillibert A, et al. Data discrepancies and substandard reporting of interim data of Sputnik V phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397(10288):1881-3. doi:10.1016/S0140-6736(21)00899-0.
14. Jones I, Roy P. Sputnik V COVID-19 vaccine candidate appears safe and effective. *Lancet*. 2021;397(10275):642-3. doi:10.1016/S0140-6736(21)00191-4.
15. Montalti M, Soldà G, Di Valerio Z, et al.; San Marino Republic COVID ROCCA Group. ROCCA observational study: Early results on safety of Sputnik V vaccine (Gam-COVID-Vac) in the Republic of San Marino using active surveillance. *EClinicalMedicine*. 2021;38:101027. doi:10.1016/j.eclinm.2021.101027.

Индекс коморбидности Чарлсона в прогнозировании летальных исходов у пациентов с COVID-19

Сваровская А. В.¹, Шабельский А. О.², Левшин А. В.²

Цель. Оценить клиническую картину и факторы, ассоциированные с летальным исходом у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19).

Материал и методы. Полученные нами результаты основаны на данных историй болезни госпитализированных пациентов в респираторный госпиталь ОГБУЗ «Асиновская РБ» в период с 03.11.2020г по 31.12.2020г с подтвержденным методом полимеразной цепной реакции диагнозом COVID-19. В исследование включен 151 пациент, медиана возраста — 66,2 (50-92) лет, преобладали женщины — 91 (60,3%) человек.

В качестве конечной точки исследования принимали исходы госпитализации: выписка или летальный исход.

В зависимости от исходов заболевания пациенты были разделены на 2 группы: в 1 группу вошли 138 пациентов (группа выживших), во 2 группу 13 пациентов с летальным исходом. Для объективизации выраженности мультиморбидного статуса использовали индекс коморбидности Чарлсона. Конечный показатель вычисляли с учетом возраста пациента путем суммирования баллов, присваиваемых определенной нозологии, при помощи таблицы калькулятора.

Результаты. Артериальная гипертензия регистрировалась у большинства пациентов — 79,5%, хроническая болезнь почек у 61,1%. Высока частота обнаружения сахарного диабета 2 типа и ишемической болезни сердца — по 31,8%. Перенесенный инфаркт миокарда до госпитализации в стационар диагностировался в 11,3% случаев. Частота выполнения чрескожного коронарного вмешательства составила 5,3%, а коронарного шунтирования — 3,3%. Цереброваскулярная патология в виде перенесенного мозгового инсульта встречалась у 9,3% обследованных. Хроническая бронхолегочная патология в анамнезе у пациентов с COVID-19 отмечалась редко (бронхиальная астма — у 3,3%, хроническая обструктивная болезнь легких — у 2,0%). С целью прогнозирования риска развития летального исхода у пациентов COVID-19 провели логистический регрессионный анализ, который показал наиболее значимые предикторы: возраст, индекс коморбидности Чарлсона.

Заключение. Независимыми факторами госпитальной летальности явились возраст, индекс коморбидности Чарлсона. Модель оценки риска позволит клиницистам выявить пациентов с плохим прогнозом на более ранних стадиях заболевания, тем самым снизить смертность путем внедрения более эффективных стратегий лечения COVID-19 в условиях ограниченных медицинских ресурсов.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, коморбидность, индекс Чарлсона.

Отношения и деятельность: нет.

Благодарности. Авторы выражают благодарность за подготовку данной статьи: Котовой Т. В., Терентьевой Н. В., Скляничук О. Н., Бардышевой А. Л., Завгородней Ю. А., Флигинских Л. Н., Балуик Н. А., Бардышевой А. Л., Кубаревой Н. В.

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск;

² ОГБУЗ «Асиновская РБ», Томск, Россия.

Сваровская А. В.* — д.м.н., с.н.с. отдела патологии миокарда, ORCID: 0000-0001-7834-2359, Шабельский А. О. — врач терапевт, зав. отделением медицинской профилактики, ORCID: нет, Левшин А. В. — к.м.н., главный врач, ORCID: нет.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

kuznecova-alla@list.ru

АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КТ — компьютерная томография, СД — сахарный диабет, ХБП — хроническая болезнь почек, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

Рукопись получена 05.10.2021

Рецензия получена 25.11.2021

Принята к публикации 09.02.2022



Для цитирования: Сваровская А. В., Шабельский А. О., Левшин А. В. Индекс коморбидности Чарлсона в прогнозировании летальных исходов у пациентов с COVID-19. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(3):4711. doi:10.15829/1560-4071-2022-4711

Charlson comorbidity index in predicting deaths in COVID-19 patients

Svarovskaya A. V.¹, Shabelsky A. O.², Levshin A. V.²

Aim. To assess the clinical performance and factors associated with in-hospital mortality in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19).

Material and methods. Our results are based on data from hospital charts of inpatients hospitalized in the Asinovskaya District Hospital in the period from March 11, 2020 to December 31, 2020, with a verified COVID-19 by polymerase chain reaction. The study included 151 patients, the median age of which was 66.2 (50-92) years (women, 91; 60.3%).

The study endpoints were following hospitalization outcomes: discharge or death. Depending on the outcomes, the patients were divided into 2 groups: the 1st group included 138 patients (survivors), while the 2nd one included 13 patients (death). To objectify the severity of multimorbidity status, the Charlson comorbidity index was used. The final value was estimated taking into account the patient age by summing the points assigned to a certain nosological entity using a calculator table.

Results. Hypertension was recorded in the majority of patients — 79.5%, chronic kidney disease — in 61.1%. The prevalence of type 2 diabetes and coronary artery disease was high — 31.8% each. Prior myocardial infarction was diagnosed in 11.3% of cases. The prevalence of percutaneous coronary intervention and coronary bypass surgery was 5.3% and 3.3%, respectively. Stroke was detected

in 9.3% of participants. Prior chronic pulmonary pathologies in COVID-19 patients were rare (asthma — 3.3%, chronic obstructive pulmonary disease — 2.0%). In order to predict the death risk in COVID-19 patients, a logistic regression analysis was performed, which showed that age and Charlson comorbidity index were the most significant predictors.

Conclusion. Independent factors of in-hospital mortality were age and Charlson's comorbidity index. The risk assessment model will allow clinicians to identify patients with a poor prognosis at an earlier disease stage, thereby reducing mortality by implementing more effective COVID-19 treatment strategies in conditions with limited medical resources.

Keywords: coronavirus infection, comorbidity, Charlson index.

Acknowledgments. The authors are grateful for the preparation of this article: Kotova T. V., Terentyeva N. V., Sklyanchuk O. N., Bardysheva A. L., Zavgordnaya Yu. A., Fliginskikh L. N., Balyuk N. A., Bardysheva A. L., Kubareva N. V.

Relationships and Activities: none.

¹Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk;
²Asinovskaya District Hospital, Tomsk, Russia.

Svarovskaya A. V.* ORCID: 0000-0001-7834-2359, Shabelsky A. O. ORCID: none,
Levshin A. V. ORCID: none.

*Corresponding author: kuznecova-alla@list.ru

Received: 05.10.2021 Revision Received: 25.11.2021 Accepted: 09.02.2022

For citation: Svarovskaya A. V., Shabelsky A. O., Levshin A. V. Charlson comorbidity index in predicting deaths in COVID-19 patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(3):4711. doi:10.15829/1560-4071-2022-4711

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2) стала серьезным вызовом медицинскому сообществу. По официальным данным Минздрава России, на 16 августа 2021г в стране было выявлено 4718854 подтвержденных случая COVID-19, при этом умерли 106307 пациентов [1]. Возбудитель заболевания — SARS-CoV-2 характеризуется высокой контагиозностью и способностью вызывать осложнения в виде двусторонней COVID-19-специфичной пневмонии, в части случаев с развитием острого респираторного дистресс-синдрома, тромбозов, острой дыхательной, полиорганной недостаточности и смерти [2].

По мере накопления новых данных о заболевании подходы к его лечению меняются, что нашло отражение в международных и отечественных рекомендациях [3, 4]. Вместе с тем необходимо признать, что пока нет полного понимания сущности этой болезни, особенностей ее течения у различных категорий пациентов, в т.ч. с коморбидными заболеваниями, а также оптимальных подходов к лечению COVID-19.

Определение основных факторов риска и принятие соответствующих клинических рекомендаций могут внести огромный вклад в спасение жизней больных с COVID-19. В большинстве проведенных исследований среди факторов высокого риска отмечены такие сопутствующие заболевания, как артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), инсульт, рак, заболевания почек, а также высокий уровень холестерина [5].

Цель исследования — оценить клиническую картину и факторы, ассоциированные с летальным исходом у госпитализированных пациентов с COVID-19.

Материал и методы

Полученные нами результаты основаны на данных историй болезни госпитализированных пациентов в респираторный госпиталь ОГБУЗ “Асиновская РБ” в период с 03.11.2020г по 31.12.2020г с подтвержденным диагнозом COVID-19 путем обнаружения нуклеиновых кислот SARS-CoV-2 в мазках из зева методом полимеразной цепной реакции. В исследование включен 151 пациент, медиана возраста — 66,2 (50-92) лет, преобладали женщины — 91 (60,3%) человек.

Клиническую и лабораторно-инструментальную диагностику, классификацию выраженности двусто-

ронной пневмонии по данным компьютерной томографии (КТ) (КТ-1 — КТ-4), степени тяжести заболевания по шкале NEWS (National Early Warning Score), а также лечение осуществляли в соответствии с действующими на момент госпитализации пациентов “Временными методическими рекомендациями. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)”, версия 9 (26.10.2020г).

В качестве конечной точки исследования принимали исходы госпитализации: выписка или летальный исход. Для регистрации летальных исходов использовали данные электронной истории болезни и протоколы патологоанатомических исследований.

В зависимости от исходов заболевания пациенты были разделены на 2 группы: в 1 группу вошли 138 пациентов (группа выживших), во 2 группу 13 пациентов с летальным исходом. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и дальнейшее проспективное наблюдение, дающее право на обезличенную обработку данных. Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом (Выписка из протокола заседания № 204 от 18.11.2020г).

Сбор клинико-анамнестических и лабораторных данных осуществляли путем анализа электронных историй болезни. В качестве независимых переменных анализировали следующие показатели:

1. Демографические:
 - Пол (мужской, женский);
 - Возраст, годы.
2. Анамнестические данные:
 - Перенесенный в прошлом инфаркт миокарда (да/нет);
 - Курение (да/нет);
 - АГ в анамнезе (да/нет);
 - Острое нарушение мозгового кровообращения (да/нет);
 - Периферический атеросклероз (да/нет);
 - Бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких (да/нет);
 - Хроническая болезнь почек (ХБП) (да/нет);
 - СД (да/нет);
 - Наличие ишемической болезни сердца (ИБС) (да/нет);
 - Наличие хронической сердечной недостаточности (да/нет);
 - Наличие ожирения (да/нет);

- Перенесенное в прошлом аортокоронарное шунтирование (да/нет);
 - Перенесенное в прошлом стентирование коронарных артерий (да/нет);
 - Наличие фибрилляции предсердий в анамнезе (да/нет);
 - Наличие анемии (да/нет);
 - Наличие язвенной болезни (да/нет);
 - Наличие цирроза печени (да/нет);
 - Наличие онкопатологии (да/нет).
3. Жалобы:
- Одышка (да/нет);
 - Кашель (да/нет);
 - Слабость (да/нет);
 - Головная боль (да/нет);
 - Насморк (да/нет);
 - Утрата обоняния (аносмия) (да/нет);
 - Утрата чувствительности (агевзия) (да/нет);
 - Сердцебиение (да/нет);
 - Ортопноэ (да/нет);
 - Боль в грудной клетке (да/нет);
 - Периферические отеки (да/нет);
 - Увеличение лимфоузлов (да/нет);
 - Кожная сыпь (да/нет);
 - Увеличение печени (да/нет).
4. Клинические, лабораторные, инструментальные данные:
- Уровень С-реактивного белка (мг/л);
 - Уровень d-димера (нг/мл);
 - Уровень общего холестерина (ммоль/л);
 - Уровень гликемии натощак (ммоль/л);

- Скорость клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73 м²);
- Частота дыхательных движений в покое (в мин);
- Температура тела, °С;
- Частота сердечных сокращений (в мин);
- Индекс коморбидности Чарлсона (баллы);
- Шкала NEWS-2 (баллы);
- Интервал QT на электрокардиограмме;
- Сатурация кислорода (SpO₂) (%);
- Вентиляция;
- % поражения легких по данным КТ;
- Уровень артериального давления.

Для объективизации выраженности мультиморбидного статуса использовали индекс коморбидности Чарлсона. Конечный показатель вычисляли с учетом возраста пациента путем суммирования баллов, присваиваемых определенной нозологии, при помощи таблицы калькулятора [6].

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программ Statistica 10.0 и Medcalc 19.2.6. Количественные данные представляли в виде Me (Q₂₅; Q₇₅) — медианы и интерквартильного размаха (Q₂₅; Q₇₅ — 25-й и 75-й процентиля), качественные — в виде абсолютных и относительных частот (n (%)).

Для сравнения количественных переменных использовали U-тест Манна-Уитни, для сравнения качественных данных — точный критерий Фишера и критерий χ^2 . Различия между сравниваемыми переменными считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для построения прогностических моделей использовалась логистическая регрессия. Для идентификации статистически значимых предикторов риска наступления события использовали метод отношения шансов и 95% доверительного интервала.

Для определения возможных предикторов проводился ROC-анализ с построением ROC-кривых, расчетом AUC (площади под кривой), определением СОР (точки разделения по критерию Йодена) и соответствующих этой точке чувствительности и специфичности.

Результаты

АГ регистрировалась у большинства пациентов — 79,5%. Обращает на себя внимание значительная доля пациентов с ХБП — 61,1%. Также высокая частота обнаружения СД 2 типа, ИБС, хронической сердечной недостаточности — по 31,8%, анемии — 29,6%. Перенесенный инфаркт миокарда до госпитализации в стационар диагностировался в 11,3% случаев, фибрилляции предсердий — 15,2%. Частота выполнения чрескожного коронарного вмешательства составила 5,3%, а коронарного шунтирования — 3,3%. Цереброваскулярная патология в виде перенесенного мозгового инсульта встречалась у 9,3%

Таблица 1

Число больных с сопутствующей патологией

Сопутствующая патология	Абсолютное число	%
Артериальная гипертензия	120	79,5
Хроническая болезнь почек	93	61,1
Сахарный диабет 2 типа	48	31,8
Ишемическая болезнь сердца	48	31,8
Хроническая сердечная недостаточность	48	31,8
Анемия	45	29,6
Коронарное шунтирование	5	3,3
ЧКВ	8	5,3
Мозговой инсульт	14	9,3
Фибрилляция предсердий	23	15,2
Ожирение	23	15,2
Бронхиальная астма	5	3,3
ХОБЛ	3	2,0
Язвенная болезнь	5	3,3
Цирроз печени	3	2,0
Перенесенный инфаркт миокарда	17	11,3
Онкологические заболевания	13	8,7

Сокращения: ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

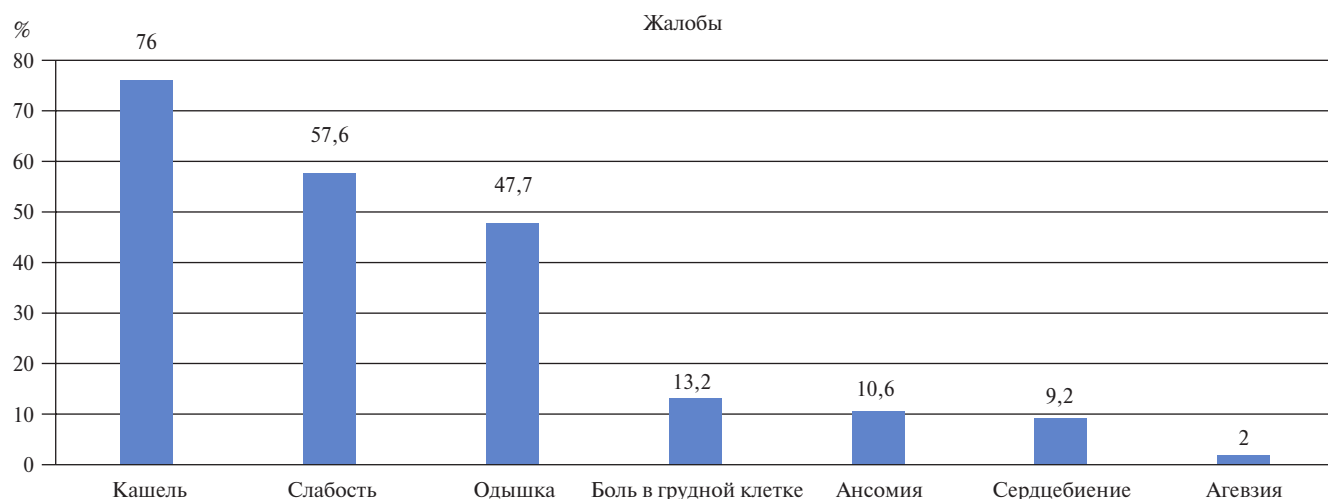


Рис. 1. Жалобы пациентов с COVID-19 при поступлении в стационар.

Таблица 2

Результаты логистической регрессии: отношение шансов

Признак	Уравнение (Y)	χ^2	Уровень значимости коэффициента при переменной	ОШ	95% ДИ для ОШ	χ^2 для модели в целом	Уровень значимости модели
X — возраст	$-9,108 + 0,095 \cdot X$	9,633	0,0010	1,815	1,155-2,853	10,623	0,0077
X — индекс Чарлсона	$-5,353 + 0,491 \cdot X$	12,457	0,0304	2,181	1,078-4,414	15,591	0,0249

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов.

обследованных. Вопреки ожиданиям хроническая бронхолегочная патология в анамнезе у пациентов с COVID-19 отмечалась редко (бронхиальная астма — у 3,3%, хроническая обструктивная болезнь легких — у 2,0%) (табл. 1).

На рисунке 1 представлены жалобы пациентов при поступлении в стационар. Установлено, что основными жалобами были сухой малопродуктивный кашель — 76,8%, слабость — 57,6%, одышка — 47,7%. В меньшей степени пациентов беспокоили боли в грудной клетке — 13,2%, аносмия — 10,6% и значительно реже встречалась агевзия (2%).

Частота назначения основных лекарственных средств для лечения больных COVID-19 представлена в таблице 2. Из перечисленных лекарственных препаратов практически всем назначали антибиотики (в 94,7% случаев), из них наиболее часто цефалоспорины — 63,9%, а также противовирусные препараты — 87,4% (фавипиравир — у 86,1% больных и комбинированный препарат лопинавир + ритонавир — у 13,9%). Кроме того, наиболее часто назначавшейся группой лекарственных препаратов были антикоагулянты — 84,1% (нефракционированный гепарин — 47%, эноксапарин натрия — 37,1%). В дальнейшем пациенты переведены на пероральные антикоагулянты (апиксабан, ривароксабан). Глюкокортикоиды применяли в 69,4% случаев, из

них метилпреднизолон — 46,3%, дексаметазон — 23,1%.

У больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями наиболее часто назначали бета-блокаторы — 48,3%, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина II — 37,7%, статины — 28,5%, диуретики — 19,9%, из них внутривенно — 7,3%, а наиболее редко антиаритмики — 4,6%, дигоксин — 1,3%.

При поступлении состояние пациентов оценивалось в основном как среднетяжелое — 81 (53,6%) пациент. КТ легких выполнена у 92 (60,9%) больных. КТ-картина распределялась следующим образом: КТ-1 установлена у 23 обследованных, индекс коморбидности Чарлсона в данной группе составил 4,4 балла, КТ-2 — у 20, индекс коморбидности Чарлсона — 4,5 балла, КТ-3 — 17, индекс коморбидности Чарлсона — 5,2 балла, КТ-4 — 27 больных, индекс коморбидности Чарлсона — 6,4 балла. При этом 20 (13,2%) пациентов находились в отделении реанимации и интенсивной терапии, что связано с тяжестью состояния, из них 8 (5,3%) — на искусственной вентиляции легких, у 5 (3,3%) больных искусственная вентиляция легких сочеталась с прон-позицией.

Госпитальная летальность составила — 8,6% (13 человек). Средний возраст умерших 74,4 (58; 88) года, а индекс Чарлсона 7,6 баллов, выживших — 65,5

лет (45; 79) ($p < 0,0001$), индекс Чарлсона 4,5 балла ($p < 0,0001$). Среди наиболее тяжелых осложнений: острый респираторный дистресс-синдром — 4 (2,6%), острая сердечно-сосудистая недостаточность — 5 (3,3%), острая почечная недостаточность — 2 (1,3%), полиорганная недостаточность — 2 (1,3%).

При поступлении состояние впоследствии умерших пациентов было расценено как тяжелое у 61 (73,8%) больного, крайне тяжелое — у 21 (26,2%). Средний срок пребывания на койке до летального исхода составил 15,6 койко-дней. Важным фактором, влияющим на исход COVID-19, считается возраст пациентов [7]. В нашей когорте у пациентов в возрасте 50–59 лет ($n=39$) индекс коморбидности Чарлсона составил 3,0 балла; 60–69 лет ($n=64$) — 4,2; 70–79 лет ($n=33$) — 6,2; 80–89 лет ($n=19$) — 8.

В рамках однофакторного регрессионного анализа изучен большой перечень факторов, которые могли быть ассоциированы с жесткой конечной точкой — смертью за период госпитализации. Необходимо было установить, какие из перечисленных факторов оказывают наиболее значимое влияние в дифференциацию групп с развитием летального исхода после перенесенной COVID-19.

С целью прогнозирования риска развития летального исхода у пациентов COVID-19 провели логистический регрессионный анализ, который показал, что наиболее значимы предикторы: возраст, индекс коморбидности Чарлсона (табл. 2).

После чего для расчета риска развития летального исхода осуществляли математическую обработку числовых значений по предложенной формуле:

$$P = \frac{e^y}{1 + e^y},$$

где p — вероятность риска развития летального исхода; e — математическая константа, равная 2,72 (экспонента); y — натуральный логарифм.

При этом значение дискриминантной функции определяли по формуле:

$$y = -B_0 + B_1 \cdot \text{индекс Чарлсона},$$

где B_0 — константа, равная 5,353; B_1 — коэффициент уравнения, равный 0,491.

При значении $p > 0,452$ прогнозируют высокий риск развития летального исхода с площадью под ROC-кривой — 0,888, чувствительностью — 78,3%, специфичностью — 90,2% ($p < 0,001$).

Второе уравнение выглядит, как:

$$y = -9,108 + 0,095 \cdot \text{возраст}.$$

При значении $p > 0,691$ прогнозируют высокий риск развития летального исхода с площадью под ROC-кривой — 0,731, чувствительностью — 66,7%, специфичностью — 69,8% ($p = 0,008$).

Обсуждение

В представленной работе выполнен анализ клинических характеристик, лабораторно-инструмен-

тальных показателей, медикаментозных подходов к лечению, а также факторов риска летальных исходов у 151 госпитализированного пациента с COVID-19. В нашем исследовании включено большее количество женщин, что различается с данными некоторых китайских [8] и американских коллег [9], которые сообщили о преобладании мужчин среди госпитализированных пациентов.

Высокая распространенность АГ (56,6%), ожирения (41,7%) и СД (33,8%) установлена в большом многоцентровом американском госпитальном регистре [10]. По нашим данным, АГ имела место у 79,5%, СД 2 типа — у 31,8%, тогда как ожирение — у 15,2% пациентов, в то же время отмечена большая частота ХБП — 61,1%.

В регистре ТАРГЕТ-ВИП наиболее часто для лечения COVID-19 назначались гидроксихлорохин, азитромицин или другие антибиотики, антитромботические препараты и глюкокортикостероиды [11], что согласуется с нашими данными, за исключением назначения гидроксихлорохина. Следует особо отметить, что антикоагулянты были назначены больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями в 84,1% случаев, однако столь высокая частота их использования обусловлена в большинстве случаев не наличием кардиоваскулярной патологии, в т.ч. фибрилляции предсердий, а основным заболеванием — COVID-19, ассоциированным с пневмонией, послужившими причиной госпитализации и обусловившими высокий риск тромбоэмболических осложнений.

При анализе COVID-ассоциированных факторов летального исхода прогностическую ценность продемонстрировали возраст и индекс коморбидности Чарлсона.

Установлено, что увеличение возраста связано со смертью пациентов с COVID-19, что согласуется с данными американских авторов, которые показали, что среди 2199 госпитализированных пациентов, средний возраст составил 65 лет, а возраст умерших — 75 лет [10]. Предполагается, что более высокая смертность среди пожилых пациентов обусловлена наличием возраст-зависимых дефектов в иммунных клетках, приводящих к более устойчивому воспалительному ответу [12].

Китайские исследователи разработали свою шкалу оценки риска для госпитализированных пациентов с COVID-19, в которую включили наиболее важные, по их мнению, предикторы развития жизнеугрожающих осложнений, в т.ч. возраст, выраженные изменения на КТ легких, одышку, число коморбидных заболеваний и онкологическую патологию в анамнезе [13].

Кроме того, в ранний период пандемии исследовательской группой из Китая оценены исходы всех пациентов (≥ 18 лет) с лабораторно подтвержденным COVID-19. Установлено, что пожилой возраст,

уровень d-димера >1 мкг/мл и более высокий балл по шкале полиорганной недостаточности Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) при поступлении связаны с более высокими показателями смертности [13]. В исследовании также представлены данные о внутрибольничной летальности, которая была достаточно высокой (28%) и намного превышала показатели в других исследованиях [14-16], что вероятно связано с более тяжелым течением COVID-19 на ранних стадиях пандемии.

Imam Z, et al. (2020) продемонстрировали худший прогноз по мере увеличения количества коморбидных состояний. При индексе Чарлсона >3 баллов в 2,71 раза увеличивается смертность, а при наличии ИБС и хронической обструктивной болезни легких в 2,86 и 2,23 раза, соответственно [17]. Наша когорта наблюдения характеризуется очень высоким исходным индексом коморбидности Чарлсона (7,6 баллов среди умерших пациентов, по сравнению с выжившими — 4,5 балла). Полученные данные подтверждают повышенную уязвимость изучаемой группы в отношении любого интеркуррентного заболевания, каковым в данном случае является COVID-19.

Ограничения исследования. Данное исследование одноцентровое, носит ретроспективный характер. Кроме того, имеет гендерные различия (преобладают женщины) и небольшой объем выборки.

Заключение

Независимыми факторами госпитальной летальности явились возраст и индекс коморбидности Чарлсона. Модель оценки риска позволит клиницистам выявить пациентов с плохим прогнозом на более ранних стадиях заболевания, тем самым снизить смертность путем внедрения более эффективных стратегий лечения COVID-19 в условиях ограниченных медицинских ресурсов.

Благодарности. Авторы выражают благодарность за подготовку данной статьи: Котовой Т.В., Терентьевой Н.В., Скляничук О.Н., Бардышевой А.Л., Загородней Ю.А., Флигинских Л.Н., Балюк Н.А., Бардышевой А.Л., Кубаревой Н.В.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Ministry of Health of Russian Federation. Coronavirus: symptoms, signs, general information, questions and answers [Internet]. (In Russ.) Министерство здравоохранения Российской Федерации. Коронавирус — симптомы, признаки, общая информация, ответы на вопросы [Интернет]. Доступна: <https://covid19.rosminzdrav.ru>.
2. Boytsov SA, Pogoseva NV, Paleev FN, et al. Clinical Characteristics and Factors Associated with Poor Outcomes in Hospitalized Patients with Novel Coronavirus Infection COVID-19. *Kardiologiya*. 2021;61(2):4-14. (In Russ.) Бойцов С.А., Порогова Н.В., Палеев Ф.Н. и др. Клиническая картина и факторы, ассоциированные с неблагоприятными исходами у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Кардиология*. 2021;61(2):4-14. doi:10.18087/cardio.2021.2.n1532.
3. National Institute of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Treatment Guidelines. Information on COVID-19 Treatment, Prevention and Research. [Internet] Available at: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>.
4. Ministry of Health of Russian Federation. Temporary methodical recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-2019). Version 9 (26.10.2020). (In Russ.) Министерство здравоохранения РФ. Временные методические рекомендации "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)". Версия 9 (26.10.2020). Доступно на: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf?1603730062.
5. Zaki N, Alashwal H, Ibrahim S. Association of hypertension, diabetes, stroke, cancer, kidney disease, and high-cholesterol with COVID-19 diseases severity and fatality: A systematic review. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(5):1133-42. doi:10.1016/j.dsx.2020.07.005.
6. Hemmelgarn BR, Manns H, Quan BJ, et al. Adapting the Charlson Comorbidity Index for use in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis*. 2003;42(1):125-32. doi:10.1016/S0272-6386(03)00415-3.
7. Palaiodimos L, Kokkinidis DG, Li W, et al. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabolism*. 2020;108:154262. doi:10.1016/j.metabol.2020.154262.
8. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
9. Paranjpe I, Russak AJ, De Freitas JK, et al. Clinical Characteristics of Hospitalized Covid-19 Patients in New York City. *medRxiv* [Preprint]. 2020:2020.04.19.20062117. doi:10.1101/2020.04.19.20062117.
10. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052-9. doi:10.1001/jama.2020.6775.
11. Drapkina OM, Karpov OE, Lukyanov MM, et al. The experience of creating and the first results of a prospective hospital registry of patients with suspected or confirmed coronavirus infection (COVID-19) and community-acquired pneumonia (TARGET-VIP). *Preventive medicine*. 2020;23(8):6-13. (In Russ.) Драккина О.М., Карпов О.Э., Лукьянов М.М. и др. Опыт создания и первые результаты проспективного госпитального регистра пациентов с предполагаемыми или подтвержденными коронавирусной инфекцией (COVID-19) и внебольничной пневмонией (TARGET-VIP). *Профилактическая медицина*. 2020;23(8):6-13. doi:10.17116/profmed2020230816.
12. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
13. Liang W, Liang H, Ou L, et al. Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA Internal Medicine*. 2020;180(8):1081-9. doi:10.1001/jamainternmed.2020.2033.
14. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395:507-13. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
15. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585.
16. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032.
17. Imam Z, Odish F, Gill I, et al. Older age and comorbidity are independent mortality predictors in a large cohort of 1305 COVID-19 patients in Michigan, United States. *J Intern Med*. 2020;288(4):469-76. doi:10.1111/joim.13119.

Особенности течения COVID-19 у коморбидных пациентов с ожирением и дисгликемиями

Стронгин Л. Г., Корнева К. Г., Петров А. В., Некрасова Т. А., Мавиа Э. А. А., Беликина Д. В., Малышева Е. С., Мельниченко О. В.

Цель. Изучение особенностей течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у коморбидных пациентов с различной выраженностью нарушений углеводного обмена (НУО), с учетом возможной роли ожирения в акселерации клинико-лабораторных нарушений.

Материал и методы. Наблюдались 137 больных, последовательно поступивших в инфекционный стационар для пациентов с COVID-19; из них были сформированы 3 группы: 1) 42 пациента с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа (СД2), 2) 13 больных с сопутствующим предиабетом, 3) 82 пациента без сопутствующих НУО.

Результаты. Больные с СД2 имели тенденцию к более тяжелому течению заболевания по алгоритму SMRT-CO ($p=0,089$), что ассоциировалось с наибольшей продолжительностью госпитализации ($p=0,038$), самым выраженным ($p=0,011$) и затяжным ($p=0,0001$) снижением сатурации кислорода, максимальным процентом поражения легких в начале ($p=0,094$) и в конце ($p=0,007$) госпитализации, большей нуждаемостью в переводе в отделение реанимации и интенсивной терапии ($p=0,050$), а также наибольшим повышением С-реактивного белка и фибриногена (при том, что гиперкоагуляция и активация системного воспаления отмечались во всех группах наблюдения). Пациенты с предиабетом по показателям тяжести COVID-19 занимали промежуточное положение между лицами с СД2 и больными без НУО; при этом они чаще всего нуждались в назначении биологических препаратов ($p=0,001$). В первой и второй группах имелись большие, по сравнению с контролем, доли лиц с ожирением (61,9%, 53,8% и 30,5%, соответственно, $p=0,003$). Особенностью группы предиабета было наличие сильной корреляционной взаимосвязи между тяжестью вирусного пневмонита по SMRT-CO и наличием ожирения ($R=0,69$, $p=0,009$).

Заключение. У больных с НУО любой выраженности инфекция SARS-CoV-2 протекает тяжелее. При этом лица с манифестным СД2 склонны к наиболее тяжелому течению COVID-19, а пациенты с предиабетом по тяжести заболевания занимают промежуточное положение между ними и больными без НУО.

Ожирение является весомым фактором риска тяжелого течения COVID-19 среди пациентов с начальными НУО (предиабетом), что отчасти опосредовано предшествующей дисфункцией печени на фоне метаболического синдрома. Нарастание провоспалительных сдвигов и гиперкоагуляции взаимосвязано с утяжелением COVID-19 у больных с и без НУО. Наибольшую выраженность и стойкость данные нарушения имели на фоне СД2.

Ключевые слова: диабет, предиабет, ожирение, COVID-19.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, Нижний Новгород, Россия.

Стронгин Л. Г. — д.м.н., профессор кафедры эндокринологии и внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-2645-2729, Корнева К. Г. — к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-3293-4636, Петров А. В. — к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-0884-098X, Некрасова Т. А. — д.м.н., доцент, профессор кафедры эндокринологии и внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-3184-8931, Мавиа Э. А. А. — аспирант кафедры эндокринологии и внутренних болезней, ORCID: нет, Беликина Д. В. — ассистент кафедры эндокринологии и внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-0333-4092, Малышева Е. С. — к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии и внутренних болезней, ORCID: нет, Мельниченко О. В. — к.м.н., доцент, доцент кафедры факультетской и поликлинической терапии, ORCID: нет.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
tatnecrasova@yandex.ru

АГ — артериальная гипертензия, МС — метаболический синдром, НУО — нарушения углеводного обмена, ОПИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, СД — сахарный диабет, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СРБ — С-реактивный белок, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

Рукопись получена 11.01.2022

Рецензия получена 02.03.2022

Принята к публикации 11.03.2022



Для цитирования: Стронгин Л. Г., Корнева К. Г., Петров А. В., Некрасова Т. А., Мавиа Э. А. А., Беликина Д. В., Малышева Е. С., Мельниченко О. В. Особенности течения COVID-19 у коморбидных пациентов с ожирением и дисгликемиями. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(3):4835. doi:10.15829/1560-4071-2022-4835

Features of COVID-19 course in patients with obesity and dysglycemia

Strongin L. G., Korneva K. G., Petrov A. V., Nekrasova T. A., Mavia E. A. A., Belikina D. V., Malysheva E. S., Melnichenko O. V.

Aim. To study the features of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in patients with different severity of carbohydrate metabolism disorders (CMDs), taking into account the possible role of obesity in the acceleration of clinical and laboratory disorders.

Material and methods. There were 137 consecutive patients admitted to the infectious disease hospital for COVID-19 patients. Three groups were formed: group 1 — 42 patients with concomitant type 2 diabetes (T2D); group 2 — 13 patients with concomitant prediabetes; group 3 — 82 patients without concomitant CMDs.

Results. Patients with T2D tended to have a more severe disease course according to the SMRT-CO algorithm ($p=0,089$), which was associated with the longest hospital stay ($p=0,038$), the most pronounced ($p=0,011$) and prolonged ($p=0,0001$) decrease in oxygen saturation, the maximum percentage of lung injury at the beginning ($p=0,094$) and at the end ($p=0,007$) of hospitalization, the greater need for intensive care unit ($p=0,050$), as well as the highest increase in C-reactive protein and fibrinogen (hypercoagulability and systemic inflammation were noted

in all groups). Patients with prediabetes in terms of COVID-19 severity occupied an intermediate position between those with T2D and without CMDs; at the same time, they most often needed the prescription of biological preparations ($p=0,001$). In the first and second groups, there were larger, compared with the control, proportions of obese people (61,9%, 53,8% and 30,5%, respectively, $p=0,003$). Prediabetes group had a strong correlation between the severity of viral pneumonitis according to SMRT-CO and the presence of obesity ($R=0,69$, $p=0,009$).

Conclusion. In patients with impaired carbohydrate metabolism of any severity, COVID-19 is more severe. At the same time, persons with overt T2D are prone to the most severe COVID-19 course, while patients with prediabetes in terms of disease severity occupy an intermediate position between them and those without CMDs.

Obesity is a strong risk factor for severe COVID-19 among patients with initial CMDs (prediabetes), which is partly mediated by prior liver dysfunction associated with the metabolic syndrome. The increase in proinflammatory changes and hypercoagulability is associated with COVID-19 severity in patients with and without

CMs. These disorders had the greatest severity and persistence in patients with T2D.

Keywords: diabetes, prediabetes, obesity, COVID-19.

Relationships and Activities: none.

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia.

Strongin L. G. ORCID: 0000-0003-2645-2729, Korneva K. G. ORCID: 0000-0003-3293-4636, Petrov A. V. ORCID: 0000-0003-0884-098X, Nekrasova T. A.* ORCID:

0000-0002-3184-8931, Mavia E. A. A. ORCID: none, Belikina D. V. ORCID: 0000-0003-0333-4092, Malysheva E. S. ORCID: none, Melnichenko O. V. ORCID: none.

*Corresponding author: tatnekrasova@yandex.ru

Received: 11.01.2022 **Revision Received:** 02.03.2022 **Accepted:** 11.03.2022

For citation: Strongin L. G., Korneva K. G., Petrov A. V., Nekrasova T. A., Mavia E. A. A., Belikina D. V., Malysheva E. S., Melnichenko O. V. Features of COVID-19 course in patients with obesity and dysglycemia. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(3): 4835. doi:10.15829/1560-4071-2022-4835

Коморбидная патология является одним из наиболее значимых факторов риска тяжелого течения и неблагоприятных исходов новой коронавирусной инфекции (COVID-19). В т.ч. большое значение имеют нарушения углеводного обмена (НУО), включая сахарный диабет (СД) 2 типа (СД2) и транзиторную гипергликемию, а также ожирение.

НУО различной выраженности могут выявляться у значительной части больных с новой коронавирусной инфекцией, даже без СД в анамнезе (по некоторым данным, до 41,7%) [1]. Манифестный СД также широко распространен (порядка 15% случаев), что ассоциируется с более чем двукратным увеличением риска тяжелого течения COVID-19 [2, 3], во многом из-за акселерации провоспалительных, гиперкоагуляционных и полиорганных нарушений [3, 4]. Кроме того, транзиторная и хроническая гипергликемия может способствовать ухудшению иммунной защиты, неэффективности патогенетической терапии COVID-19 (в т.ч. биологической), нарушениям экспрессии ангиотензинпревращающего фермента 2 типа, развитию электролитных нарушений и гиперосмолярных состояний [5-7]. Суммарно, все перечисленные патогенетические механизмы могут лежать в основе самостоятельного негативного влияния дисгликемий на прогноз COVID-19, которое было доказано рядом исследователей [7-10].

Ожирение также является независимым предиктором тяжелого течения и неблагоприятных исходов COVID-19 [11, 12], причем его негативное воздействие на прогноз реализуется во многом в силу сходных патогенетических механизмов, включая провоспалительные сдвиги, нарушения экспрессии ангиотензинпревращающего фермента 2 типа и иммунного ответа, протромботическое действие [12, 13]; дополнительное значение может иметь склонность лиц с ожирением к респираторной дисфункции за счет исходного снижения легочных объемов, работы диафрагмы, газообмена и проходимости бронхов [14].

В силу своей патогенетической общности, ожирение и НУО часто сочетаются, в т.ч. в страте больных COVID-19, что доказано эпидемиологическими исследованиями, включая проведенные в евразийской популяции [15-17].

Вместе с тем ряд важных аспектов, характеризующих течение COVID-19 у больных с НУО и/или ожирением, остается недостаточно изученным. В т.ч. мало данных о клинических и патогенетических особенностях COVID-19 у лиц с разной степенью выраженности НУО (с предиабетом и СД2), а также о возможном вкладе ожирения в течение инфекции SARS-CoV-2 у больных с НУО и без метаболических отклонений.

В связи с этим целью настоящего исследования стало изучение особенностей течения COVID-19 у коморбидных пациентов с различной выраженностью НУО, с учетом возможной роли ожирения в акселерации характерных для них клинико-лабораторных нарушений.

Материал и методы

Проведено открытое сравнительное проспективное исследование, в ходе которого наблюдались 139 больных, последовательно поступивших в инфекционный стационар для оказания помощи пациентам с COVID-19 в период с 18 мая по 13 июля 2020г.

Критериями включения в исследование были: 1) положительный анализ на COVID-19 по мазку из носоглотки и ротоглотки и 2) вирусный пневмонит по результатам компьютерной томографии. Критерием исключения стало наличие СД 1 типа (с учетом существенных патогенетических особенностей развития НУО при данной патологии). Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом медицинского учреждения. Все включенные в него лица дали информированное согласие на участие в исследовании.

В первые дни госпитализации гипергликемия выявлялась у 57 пациентов. Из них двое имели в анамнезе СД 1 типа и были исключены из дальнейшего анализа. 42 пациента из числа оставшихся страдали СД 2 типа (диагноз подтверждался по анамнезу, показателями гликемии в динамике, уровнем гликированного гемоглобина выше верхней границы нормы при поступлении); эти больные составили первую основную группу наблюдения (НУО, СД2). 13 человек имели транзиторную умеренно выраженную гипергликемию в начале госпитализации, и им в ходе дальнейшего наблюдения был поставлен диа-

Таблица 1

**Демографические показатели и распространенность коморбидной патологии
в подгруппах больных COVID-19 с СД2, предиабетом и без НУО**

Показатель	СД2 (n=42)	Предиабет (n=13)	Без НУО (n=82)	p
Ожирение (абс./%)	26 (61,9%)	7 (53,8%)	25 (30,5%)	0,003
Возраст	63,1±11,33	52,9±9,12	54,0±15,52	0,006
Пол (муж) (абс./%)	12 (28,6%)	6 (46,2%)	30 (36,6%)	0,45
ИМТ (кг/м ²)	32,3±5,14	30,8±6,88	29,6±4,81	0,68
Сопровождающие заболевания (абс./%)				
АГ	35 (83,3%)	9 (69,2%)	41 (50%)	0,002
ИБС	17 (40,5%)	1 (7,7%)	18 (21,95%)	0,024
Болезни легких	6 (14,3%)	1 (7,7%)	7 (8,5%)	0,58
Болезни ЖКТ	10 (23,8%)	5 (38,5%)	35 (42,7%)	0,12
Болезни почек	6 (14,3%)	0 (0%)	6 (7,3%)	0,22
Онкологические болезни	0 (0%)	1 (7,7%)	5 (6,1%)	0,24

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, НУО — нарушения углеводного обмена, СД2 — сахарный диабет 2 типа.

гноз предиабета; все они вошли во вторую основную группу (НУО, предиабет). 82 пациента характеризовались устойчивой нормогликемией на протяжении всего стационарного периода, и они составили контрольную группу лиц без признаков НУО.

Данные об основных демографических показателях и о распространенности коморбидной патологии в группах наблюдения представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, больные с COVID-19 и СД2 были ожидаемо старше, наиболее часто страдали ожирением, артериальной гипертензией (АГ) и ишемической болезнью сердца. Среди них 26 человек (61,9%) имели анамнез диабета, а в 16 случаях (38,1%) диагноз СД2 был поставлен впервые (в т.ч. с учетом повышения гликированного гемоглобина, средние значения которого в группе составили $8,1 \pm 1,79\%$). Поздние осложнения СД (диабетическая полинейропатия нижних конечностей и диабетическая нефропатия) отмечались у 17 больных (40,5%). Сахароснижающая терапия пациентам основной группы назначалась согласно общепринятым рекомендациям; при этом инсулинотерапию получали 20 больных (47,6%), инсулинотерапию в сочетании с препаратами сульфонилмочевины — 5 человек (11,9%), только препараты сульфонилмочевины — 15 (35,7%); двум пожилым пациентам с умеренно выраженной гипергликемией по решению лечащего врача сахароснижающая терапия не проводилась (4,8%).

Как показано в таблице 1, пациенты с предиабетом отличались наиболее молодым возрастом (по данному показателю они были близки к контролю), но при этом характеризовались значительной распространенностью ожирения и АГ, что сближало их скорее с группой лиц с сопутствующим СД2. Частая встречаемость ожирения и АГ во второй основной группе представляется закономерной, с учетом того факта, что и предиабет, и АГ, и висцеральное ожире-

ние являются компонентами метаболического синдрома (МС), характерного для данной категории пациентов. Следует отметить, что каждый из больных второй основной группы имел 2 или более компонента МС. При этом ни один из них не получал сахароснижающей терапии до и во время госпитализации; средний по группе показатель гликированного гемоглобина составил $6,1 \pm 1,64\%$.

Дизайн работы предполагал сравнительную оценку исходных клинических и метаболических показателей у пациентов всех групп наблюдения и отслеживание их в динамике на протяжении госпитализации. Также оценивали частоту неблагоприятных исходов, к которым относили лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и/или смерть пациента. Кроме того, внутри каждой из групп наблюдения исследовали взаимосвязи тяжести COVID-19 с наличием ожирения, маркерами системного воспаления, гиперкоагуляцией, показателями функции печени и почек. Данные корреляционного анализа были важны для определения возможной патогенетической роли ожирения в акселерации характерных для COVID-19 и НУО клинико-лабораторных отклонений.

Оценку тяжести вирусного пневмонита проводили по алгоритму SMRT-CO. Объем повреждения легочной ткани оценивали с помощью компьютерной томографии, сатурацию кислорода (SpO_2) — посредством пульсоксиметрии. Стандартными методами исследовали гематологические показатели и маркеры системного воспаления, в т.ч. С-реактивный белок (СРБ). Гликированный гемоглобин определяли на приборе NycocardReaderII, профиль гликемии — с помощью стационарного лабораторного анализатора.

При статистическом анализе применяли пакеты программ Statistica 12.0 и MedCalc. Для сравнения количественных данных в множественных неза-

Таблица 2

**Динамика клинических и метаболических показателей
в подгруппах больных COVID-19 с сопутствующим СД2, предиабетом и без НУО**

Показатель	СД2 (n=42)	Предиабет (n=13)	Без НУО (n=82)	p
SMRT-CO (баллы)	2,5±1,11	2,2±1,14	2,0±1,14	0,089
Койко-день (дни)	17,0±4,71	15,5±4,63	14,8±5,10	0,038
Лечение (абс./%)				
ГКС	18 (42,9%)	7 (53,8%)	20 (24,4%)	0,028
Биологическая терапия	16 (38,1%)	8 (61,5%)	12 (14,6%)	0,001
Антикоагулянты	42 (100%)	13 (100%)	82 (100%)	1,0
Противовирусные	41 (97,6%)	13 (100%)	81 (98,8%)	0,80
Сатурация (%)				
При поступлении	91,4±5,25	93,5±3,10	93,6±3,71	0,011
День нормализации	10,3±7,08	7,7±5,68	4,8±4,58	0,000
КТ (% повреждения легких)				
При поступлении	49,1±15,49	44,1±19,08	42,1±19,13	0,094
При выписке	44,7±20,24	35,5±18,97	32,0±15,93	0,007
Д-димер (мг/л)				
При поступлении	1,2±1,58	0,7±1,19	0,8±1,02	0,049
3-5 день в стационаре	0,8±1,08	0,4±0,57	0,4±0,44	0,002
День нормализации	8,6±6,66	6,8±7,11	4,5±5,86	0,006
Фибриноген (г/л)				
При поступлении	6,0±1,73	5,3±1,90	5,2±1,49	0,054
3-5 день в стационаре	5,0±1,22	4,6±1,56	4,4±1,31	0,015
День нормализации	11,8±5,94	9,4±6,34	7,5±5,69	0,002
АЛТ (Ед/л)				
При поступлении	38,8±23,54	42,5±38,47	40,5±31,12	0,89
3-5 день в стационаре	85,4±77,05	61,5±64,16	57,9±52,49	0,14
День нормализации	10,6±6,83	8,8±7,17	7,8±6,13	0,092
АСТ (Ед/л)				
При поступлении	46,5±37,86	45,2±37,65	49,6±84,53	0,82
3-5 день в стационаре	63,4±54,66	67,0±45,44	48,3±36,38	0,091
День нормализации	9,5±7,03	8,5±6,35	6,3±6,36	0,037
СРБ (мг/л)				
При поступлении	87,3±78,13	51,9±59,92	65,4±64,64	0,14
3-5 день в стационаре	59,7±53,44	31,8±36,56	17,4±18,70	0,000
День нормализации	12,9±6,40	11,2±4,19	9,1±5,22	0,005
Глюкоза (ммоль/л)				
При поступлении	7,8±2,54	5,9±2,39	4,9±0,83	0,000
Креатинин (мкмоль/л)				
При поступлении	103,5±39,01	87,5±27,29	93,4±42,52	0,19
3-5 день в стационаре	116,7±41,42	100,0±34,45	94,7±30,43	0,002
День нормализации	9,5±7,22	6,3±6,45	4,1±5,63	0,000
ОРИТ (абс./%)	13 (30,95%)	1 (7,7%)	12 (14,6%)	0,050
Летальный исход (абс./%)	4 (9,5%)	0 (0%)	6 (7,3%)	0,52

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ГКС — глюкокортикоиды, КТ — компьютерная томография, НУО — нарушение углеводного обмена, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СРБ — С-реактивный белок.

висимых выборках использовали метод Крускала-Уоллиса, для сопоставления качественных данных — метод Хи-квадрат, для оценки корреляционных взаимосвязей — критерий Спирмена. При описании выборок использовали среднее $\pm$ квадратическое отклонение ($M \pm S$). Различия при $p \leq 0,05$ считали достоверными.

Результаты и обсуждение

В таблице 2 представлены основные показатели, характеризующие клинко-патогенетические осо-

бенности COVID-19 и его исходы в трёх группах наблюдения.

Как видно из таблицы, больные с СД2 имели тенденцию к более тяжелому течению заболевания согласно интегральному показателю SMRT-CO ($p=0,089$), что ассоциировалось с наибольшей продолжительностью госпитализации ($p=0,038$), самым выраженным ($p=0,011$) и затяжным ($p=0,0001$) снижением сатурации кислорода, максимальным процентом поражения легких в начале ($p=0,094$) и в конце ($p=0,007$) госпитализации, а также

с большей нуждаемостью в переводе в ОРИТ ($p=0,050$).

Пациенты с предиабетом по характеристикам тяжести четко занимали промежуточное положение между лицами с СД2 и больными без НУО. Хотя их средний возраст был наиболее молодым, именно они чаще всего нуждались в интенсивной патогенетической терапии, включая назначение глюкокортикоидов ($p=0,028$) и биологических препаратов ($p=0,001$), что косвенно подтверждает нарастание тяжести COVID-19 уже при начальных проявлениях НУО.

Можно отметить однонаправленные изменения выраженности НУО и тяжести COVID-19: худшей с клинической точки зрения была группа больных с максимальной выраженностью гликемических нарушений (СД2); среди лиц с минимальными проявлениями НУО (предиабет) прослеживалась тенденция к несколько меньшей тяжести COVID-19; в группе пациентов без НУО средние значения всех изучаемых характеристик тяжести COVID-19 оказались наименьшими. Полученные результаты хорошо согласуются с некоторыми литературными данными относительно ассоциации между выраженностью дисгликемии и неблагоприятным течением COVID-19: например, доказано, что при сочетании COVID-19 и СД2 лица с хорошим гликемическим контролем имеют значительно меньшую смертность, нежели пациенты с неудовлетворительным контролем гликемии (отношение рисков 0,14) [8]. Другими авторами было показано, что и при отсутствии СД2 транзиторная дисгликемия в страте больных COVID-19 может негативно влиять на клинические исходы [10]. Нельзя исключить, что выявленные нами различия в тяжести течения вирусного пневмонита у больных с СД2 и предиабетом во многом могут определяться разной степенью имеющихся у них гликемических нарушений.

На следующем этапе работы мы провели сравнительный анализ динамики лабораторных данных во всех трех группах наблюдения; в центре внимания были параметры, характеризующие функцию печени, почек, воспалительные сдвиги и состояние системы коагуляции. По результатам ряда исследований, эти лабораторные маркеры имеют большое значение при COVID-19, в т.ч. прогностическое [4, 17].

С патогенетической точки зрения, нарушения коагуляции могли играть особую роль в условиях сочетания COVID-19 и СД2, судя по наибольшим значениям содержания Д-димера и фибриногена при поступлении и на 3-5 дни госпитализации, а также по самым длительным срокам нормализации данных показателей в первой основной группе наблюдения (см. таблица 2). Пациенты с предиабетом по степени нарушения параметров коагуляции были ближе к контрольной группе лиц без НУО, хотя нормализа-

ция основных показателей свертывания крови у них происходила заметно медленнее (в первую очередь Д-димера и фибриногена).

Аналогично, на фоне сопутствующего СД2 уровень креатинина на 3-5 день госпитализации и сроки его нормализации были значимо выше, чем в двух других группах сравнения. По-видимому, патогенетическая роль почечных дисфункций возрастает в условиях манифестного СД2, но менее значима при отсутствии или на начальных стадиях НУО.

Состояние печени во всех трех группах наблюдения оценивалось в т.ч. по уровням трансаминаз (аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы). Как видно из таблицы 2, близкие к статистически значимым межгрупповые различия по степени их повышения были отмечены в отношении концентрации аспартатаминотрансферазы на 3-5 день госпитализации ($p=0,091$), которая оказалась особенно высокой среди пациентов с предиабетом и, чуть менее явно, среди больных с СД2. Поскольку именно в первой и второй основных группах наблюдения имелись большие, по сравнению с контролем, доли пациентов с ожирением (61,9%, 53,8% и 30,5% больных, соответственно, $p=0,003$, см. табл. 1), нельзя исключить определенный вклад характерных для ожирения печеночных нарушений (например, жирового гепатоза) в усугубление клинико-лабораторных нарушений в условиях COVID-19.

Выраженные системные воспалительные сдвиги, по-видимому, типичны для всех пациентов с COVID-19, что подтверждается более чем 10-кратным повышением средних уровней СРБ относительно верхней границы нормы, которое отмечалось при поступлении во всех трех группах наблюдения ($p=0,14$). Однако уже на 3-5 день госпитализации становилось очевидным, что степень и скорость нормализации данного маркера системного воспаления были значимо меньше на фоне НУО (наиболее существенные и стойкие провоспалительные сдвиги были характерны для СД2, но и пациенты с предиабетом в этом плане заметно отличались от контроля в худшую сторону (табл. 2)).

На следующем этапе был проведен корреляционный анализ для уточнения возможного вклада в тяжесть вирусного пневмонита таких факторов, как ожирение, нарушения коагуляции, воспалительные сдвиги, почечные и печеночные дисфункции. С этой целью в каждой группе наблюдения оценивались корреляционные взаимосвязи перечисленных факторов с показателем тяжести пневмонита по алгоритму SMRT-CO. В таблице 3 представлены все результаты, которые выявили статистически значимые взаимосвязи хотя бы в одной из групп наблюдения.

Как видно из таблицы 3, особенностью группы предиабета было наличие сильной корреляционной взаимосвязи между тяжестью вирусного пневмонита

Таблица 3

Корреляционные взаимосвязи индекса SMRT-CO с клинико-лабораторными показателями при поступлении в подгруппах больных COVID-19 с СД2, предиабетом и без НУО

Показатель	СД 2, R (p)	Предиабет, R (p)	Без НУО, R (p)
Ожирение	0,19 (0,21)	0,69 (0,009)	0,04 (0,79)
ФГ	0,43 (0,004)	0,56 (0,045)	0,24 (0,029)
АЛТ	0,22 (0,074)	0,55 (0,046)	0,23 (0,034)
СРБ	0,37 (0,001)	0,50 (0,050)	0,46 (0,001)
Креатинин	0,32 (0,035)	0,18 (0,65)	0,23 (0,034)

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, НУО — нарушения углеводного обмена, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СРБ — С-реактивный белок, ФГ — фибриноген.

и наличием ожирения, при том, что в обеих группах сравнения такой корреляционной зависимости выявлено не было. Кроме того, группу предиабета отличала статистически значимая умеренно выраженная прямая корреляция между тяжестью COVID-19 и уровнем аланинаминотрансферазы, в то время как в группах сравнения эта взаимосвязь была слабой (а при СД2 еще и недостоверной). Вероятно, именно для больных COVID-19 с начальными нарушениями НУО патогенетическая значимость висцерального ожирения особенно велика, что отчасти может быть опосредовано предшествующей дисфункцией печени на фоне МС. После манифестации СД2 относительный вклад ожирения в тяжесть заболевания уменьшается, маскируясь мощным негативным влиянием на метаболические и иммунные процессы собственно диабета.

Наши выводы об особой клинико-патогенетической значимости НУО при сочетании COVID-19 и манифестного СД2 хорошо согласуются с некоторыми мнениями экспертов, которые акцентируют необходимость осуществления гликемического контроля как ключевого компонента ведения больных с МС и COVID-19 [12].

Во всех группах имелись однонаправленные умеренные корреляционные взаимосвязи между тяжестью заболевания и СРБ, что в целом подтверждает клинико-патогенетическую значимость провоспалительных сдвигов при COVID-19, вне зависимости от наличия или отсутствия у больных НУО.

Гиперкоагуляция (по уровню фибриногена) также прямо и статистически значимо коррелировала с тяжестью пневмонита во всех группах. В то же время на фоне любых НУО взаимосвязи между гиперфибриногенемией и индексом SMRT-CO были более сильными (что не исключает особой роли тромбогенных нарушений в случае сочетания COVID-19 с СД2 или предиабетом).

Уровень креатинина демонстрировал слабые корреляционные взаимосвязи с показателем SMRT-CO на фоне СД и среди лиц без НУО, но не в группе предиабета (что может быть связано с отсутствием

больных с сопутствующими заболеваниями почек во второй основной группе наблюдения, см. “Материал и методы”).

Заключение

У больных с НУО любой выраженности инфекция SARS-CoV-2 протекает тяжелее. При этом лица с манифестным СД2 склонны к наиболее тяжелому течению COVID-19, с высокими значениями интегрального показателя SMRT-CO, наибольшей длительностью госпитализации, выраженным и затяжным снижением SpO₂, максимальным процентом поражения легких и нуждаемостью в переводе в ОРИТ. Пациенты с предиабетом по тяжести COVID-19 занимают промежуточное положение между лицами с СД2 и больными без НУО, и часто нуждаются в интенсификации патогенетической терапии, включая назначение биологических препаратов.

Ожирение является весомым фактором риска тяжелого течения COVID-19 среди пациентов с начальными НУО (предиабетом), что может быть отчасти опосредовано предшествующей дисфункцией печени на фоне МС. После манифестации СД2 относительный вклад ожирения в тяжесть заболевания уменьшается, маскируясь мощным негативным влиянием выраженных НУО на метаболические и иммунные процессы. Среди больных без НУО ожирение не ассоциировалось со значимым утяжелением вирусного пневмонита по интегральному показателю SMRT-CO.

Нарастание провоспалительных сдвигов и гиперкоагуляции взаимосвязано с утяжелением COVID-19 у больных с и без НУО. При этом наибольшую выраженность и стойкость данные нарушения имели на фоне СД2. У больных с предиабетом показатели коагуляции и маркеры системного воспаления в меньшей степени отличались от контроля, но их нормализация оставалась замедленной.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Markova TN, Lysenko MA, Ivanova AA, et al. Prevalence of carbohydrate metabolism disorders in patients with new coronavirus infection. *Diabetes mellitus*. 2021;24(3):222-30. (In Russ.) Маркова Т.Н., Лысенко М.А., Иванова А.А. и др. Распространенность нарушений углеводного обмена у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. *Сахарный диабет*. 2021;24(3):222-30. doi:10.14341/DM12712.
- Hussain S, Baxi H, Chand Jamali M, et al. Burden of diabetes mellitus and its impact on COVID-19 patients: A meta-analysis of real-world evidence [published online ahead of print, 2020 Aug 20]. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(6):1595-602. doi:10.1016/j.dsx.2020.08.014.
- Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(7):6049-57. doi:10.18632/aging.103000.
- Belikina DV, Malysheva ES, Petrov AV, et al. COVID-19 in patients with diabetes: clinical course, metabolic status, inflammation, and coagulation disorder. *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2020;12(5):6-18. (In Russ.) Беликина Д.В., Малышева Е.С., Петров А.В. и др. COVID-19 при сопутствующем сахарном диабете: особенности клинического течения, метаболизма, воспалительных и коагуляционных нарушений. *Современные технологии в медицине (СТМ)*. 2020;12(5):6-18. doi:10.17691/stm2020.12.5.01.
- Peleg AY, Weerathna T, McCarthy JS, et al. Common infections in diabetes: pathogenesis, management and relationship to glycemic control. *Diabetes Metab Res Rev*. 2007;23(1):3-13. doi:10.1002/dmrr.682.
- Marfella R, Paolisso P, Sardu C, et al. Negative impact of hyperglycaemia on tocilizumab therapy in Covid-19 patients. *Diabetes Metab*. 2020;46(5):403-5. doi:10.1016/j.diabet.2020.05.005.
- Hasan SS, Kow CS, Bain A, et al. Pharmacotherapeutic considerations for the management of diabetes mellitus among hospitalized COVID-19 patients. *Expert Opin Pharmacother*. 2021;22(2):229-40. doi:10.1080/14656566.2020.1837114.
- Zhu L, She ZG, Cheng X, et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab*. 2020;31(6):1068-77.e3. doi:10.1016/j.cmet.2020.04.021.
- Bode B, Garrett V, Messler J, et al. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol*. 2020;14(4):813-21. doi:10.1177/1932296820924469.
- Zhu B, Jin S, Wu L, et al. J-shaped association between fasting blood glucose levels and COVID-19 severity in patients without diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;168:108381. doi:10.1016/j.diabres.2020.108381.
- Cai Q, Chen F, Wang T, et al. Obesity and COVID-19 severity in a designated hospital in Shenzhen, China. *Diabetes Care*. 2020;43(7):1392-8. doi:10.2337/dc20-0576.
- Bansal R, Gubbi S, Muniyappa R. Metabolic Syndrome and COVID 19: Endocrine-Immune-Vascular Interactions Shapes Clinical Course. *Endocrinology*. 2020;161(10):bqaa112. doi:10.1210/endo/bqaa112.
- Richard C, Wadowski M, Goruk S, et al. Individuals with obesity and type 2 diabetes have additional immune dysfunction compared with obese individuals who are metabolically healthy. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2017;5(1):e000379. doi:10.1136/bmjdr-2016-000379.
- Parameswaran K, Todd DC, Soth M. Altered respiratory physiology in obesity. *Can Respir J*. 2006;13(4):203-10. doi:10.1155/2006/834786.
- Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. International register "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors" (AKTIV SARS-CoV-2): analysis of 1,000 patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4165. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Международный регистр "Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)": анализ 1000 пациентов. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4165. doi:10.15829/1560-4071-2020-4165.
- Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. International register "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors" (AKTIV) and the register "Analysis of hospitalizations of comorbid patients infected during the second wave of SARS-CoV-2 outbreak" (AKTIV 2). *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(3):4358. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Международный регистр "Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2" (АКТИВ) и регистр "Анализ госпитализаций Коморбидных пациентов, инфицированных в период второй волны SARS-CoV-2" (АКТИВ 2). *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(3):4358. doi:10.15829/1560-4071-2021-4358.
- Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. International register "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors" (AKTIV SARS-CoV-2): analysis of predictors of short-term adverse outcomes in COVID-19. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4470. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Международный регистр "Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2" (АКТИВ SARS-CoV-2): анализ предикторов неблагоприятных исходов острой стадии новой коронавирусной инфекции. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4470. doi:10.15829/1560-4071-2021-4470.

Эпикардимальное висцеральное ожирение как предиктор тяжести течения COVID-19 у пациентов с избыточным весом и ожирением

Дружилов М. А., Кузнецова Т. Ю.

Цель. Оценка эпикардимального висцерального ожирения (ЭВО), верифицируемого на основании эхокардиографической толщины эпикардимальной жировой ткани (ЭЖТ), как возможного предиктора тяжести течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у пациентов с избыточным весом и ожирением при ретроспективном анализе данных.

Материал и методы. Проанализированы данные о 165 пациентах (возраст $45,2 \pm 4,7$ лет, 67,9% мужчины, индекс массы тела $31,4 \pm 3,5$ кг/м²), находившихся на амбулаторном или стационарном лечении по поводу симптомной COVID-19 в период с марта 2020 г по ноябрь 2021 г. Исключались из анализа пациенты с сахарным диабетом, хронической болезнью почек III-V стадии и/или сердечно-сосудистым заболеванием, за исключением артериальной гипертензии. ЭВО верифицировали в случае эхокардиографической толщины ЭЖТ $\geq 4,8$ мм для лиц 35-45 лет и $\geq 5,8$ мм для лиц 46-55 лет.

Результаты. Пациенты с ЭВО характеризовались большей частотой госпитализации (52,2% vs 9,0%, $p < 0,01$), средней степени тяжести (56,5% vs 19,7%, $p < 0,01$), тяжелой и крайне тяжелой степени тяжести (17,4% vs 3,3%, $p < 0,01$) течения заболевания, вирусного поражения легких объемом КТ-1, КТ-2 и КТ-3 (32,6% vs 9,8% ($p < 0,01$), 21,7% vs 7,4% ($p < 0,05$) и 15,2% vs 2,5% ($p < 0,01$), соответственно), нахождения на инвазивной вентиляции легких (8,7% vs 0,8%, $p < 0,05$) и уровня С-реактивного белка > 10 мг/л (69,6% vs 21,3%, $p < 0,01$). Предикторами вероятности госпитализации по поводу симптомной COVID-19 по данным многофакторного логистического регрессионного анализа (общий процент верных классификаций 80,3%) стали возраст, уровень гликемии натощак, систолическое артериальное давление, эхокардиографическая толщина ЭЖТ, которая характеризовалась максимальным среди остальных предикторов стандартизированным коэффициентом регрессии (0,384, $p < 0,001$).

Заключение. Эхокардиографическая толщина ЭЖТ может являться одним из предикторов тяжести течения COVID-19 у пациентов с избыточным весом и ожирением. Лица с ЭВО в случае заболевания COVID-19 нуждаются в более тщательном наблюдении и проведении мероприятий, профилактирующих развитие его тяжелых форм и осложнений.

Ключевые слова: висцеральная жировая ткань, эпикардимальное висцеральное ожирение, новая коронавирусная инфекция.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, Россия.

Дружилов М. А.* — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института, ORCID: 0000-0002-3147-9056, Кузнецова Т. Ю. — д.м.н., зав. кафедрой факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института, ORCID: 0000-0002-6654-1382.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): drmark1982@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, ВЖТ — висцеральная жировая ткань, ИМТ — индекс массы тела, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, СРБ — С-реактивный белок, ЭВО — эпикардимальное висцеральное ожирение, ЭЖТ — эпикардимальная жировая ткань, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

Рукопись получена 16.01.2022

Рецензия получена 16.02.2022

Принята к публикации 16.02.2022



Для цитирования: Дружилов М. А., Кузнецова Т. Ю. Эпикардимальное висцеральное ожирение как предиктор тяжести течения COVID-19 у пациентов с избыточным весом и ожирением. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(3):4850. doi:10.15829/1560-4071-2022-4850

Epicardial adiposity as a predictor of COVID-19 severity in overweight and obese patients

Druzhilov M. A., Kuznetsova T. Yu.

Aim. To evaluate epicardial adiposity (EA), verified on the basis of epicardial adipose tissue (EAT) thickness according to echocardiography, as a possible predictor of the severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19) course in overweight and obese patients in a retrospective analysis of data.

Material and methods. We analyzed data on 165 patients (age, $45,2 \pm 4,7$ years; men, 67,9%; body mass index, $31,4 \pm 3,5$ kg/m²) who received outpatient or inpatient treatment for symptomatic COVID-19 in period from March 2020 to November 2021. Patients with diabetes, stage III-V chronic kidney disease and/or cardiovascular disease were excluded from the analysis, with the exception of hypertension. EA was verified in the case of EAT thickness $\geq 4,8$ mm for persons aged 35-45 years and $\geq 5,8$ mm for persons 46-55 years old.

Results. Patients with EA were characterized by higher hospitalization rates (52,2% vs 9,0%, $p < 0,01$), moderate (56,5% vs 19,7%, $p < 0,01$), high and very high severity (17,4% vs 3,3%, $p < 0,01$) of disease course, lung injury of CT-1, CT-2 and CT-3 (32,6% vs 9,8% ($p < 0,01$), 21,7% vs 7,4% ($p < 0,05$), and 15,2% vs 2,5% ($p < 0,01$), respectively), invasive ventilation (8,7% vs 0,8%, $p < 0,05$) and C-reactive protein > 10 mg/l (69,6% vs 21,3%, $p < 0,01$). Predictors of hospitalization for symptomatic COVID-19 according to multivariate logistic regression analysis were age, fasting glycemia, systolic blood pressure, EAT thickness, which was characterized by the highest standardized regression coefficient among other predictors (0,384, $p < 0,001$).

Conclusion. EAT thickness may be one of the predictors of COVID-19 severity in overweight and obese patients. Persons with EA in the case of COVID-19 need more careful monitoring and measures to prevent severe course and complications.

Keywords: visceral adipose tissue, epicardial adiposity, coronavirus infection.

Relationships and Activities: none.

Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia.

Druzhilov M. A.* ORCID: 0000-0002-3147-9056, Kuznetsova T. Yu. ORCID: 0000-0002-6654-1382.

*Corresponding author: drmark1982@mail.ru

Received: 16.01.2022 **Revision Received:** 16.02.2022 **Accepted:** 16.02.2022

For citation: Druzhilov M. A., Kuznetsova T. Yu. Epicardial adiposity as a predictor of COVID-19 severity in overweight and obese patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(3):4850. doi:10.15829/1560-4071-2022-4850

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), возникшая в конце 2019г, развивается в эпоху пандемии ожирения и ассоциированных с ним состояний и заболеваний, наблюдаемой на протяжении последних десятилетий [1], и в настоящее время экспертами подчеркивается их взаимоотгощающее влияние [2].

Необходимость социального дистанцирования и ограничение передвижений, массовый переход на режим удаленной работы, изменение диетических паттернов и увеличение количества “нездоровой” пищи в рационе питания несомненно усугубляют современные тенденции распространенности избыточного веса и ожирения в большинстве стран мира [2].

С другой стороны, ассоциированные с ожирением нарушения метаболических процессов и иммунных реакций, состояние хронического системного воспалительного ответа вследствие гиперсекреции провоспалительных адипоцитокинов, изменения дыхательных объемов и комплайнса грудной клетки, аккумуляция коронавируса SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) в жировой ткани вследствие более высокого уровня экспрессии адипоцитами рецепторов [3], являются основой патофизиологических механизмов развития тяжелых форм COVID-19, различных осложнений и летального исхода при данном заболевании [2]. Кроме того, у пациентов с избыточным весом и ожирением была продемонстрирована меньшая эффективность вакцинации против COVID-19 [4].

В многочисленных наблюдательных и ретроспективных исследованиях была выявлена ассоциация ожирения с риском госпитализации по поводу COVID-19 и потребностью в проведении инвазивной вентиляции легких, которая в большей степени характерна для лиц моложе 60 лет [5, 6].

Вместе с тем феномен гетерогенности ожирения в отношении ассоциированного с ним риска, ключевым фактором которого являются структурно-функциональные характеристики жировой ткани [7], может служить объяснением различий между висцеральным ожирением с преобладающей висцеральной жировой тканью (ВЖТ) в абдоминальном и эктопических жировых депо и общим ожирением в отношении величины взаимосвязи с тяжестью течения COVID-19, выявленных в целом ряде исследований [8, 9]. В частности, в работе Favre G, et al. (n=165, мужчины 66,1%, средний возраст $63,6 \pm 17,4$ лет, средний индекс массы тела (ИМТ) $26,1 \pm 5,4$ кг/м²) показана лучшая прогностическая значимость площади абдоминальной ВЖТ по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) по сравнению с ИМТ, пороговое значение показателя составило $\geq 128,5$ см² [9].

Прогностическая роль в отношении тяжести течения COVID-19 у пациентов с избыточным весом и ожирением изучается и у показателей количественной оценки эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ), служащих маркерами эпикардиального висцерального ожирения (ЭВО) [10-12]. Основанием для проведения данных исследований являются полученные ранее доказательства патофизиологических механизмов с участием эктопического висцерального жирового депо сердца в патогенезе различных состояний и заболеваний [13].

Так, Grodecki K, et al. (2021) по результатам анализа данных проспективного международного регистра пациентов (n=109, средний возраст 64 ± 16 лет, мужчины 62%) выявили ассоциацию объема ЭЖТ, определенного с помощью МСКТ, с плазменными уровнями С-реактивного белка (СРБ) ($r=0,450$, $p<0,001$) и лактатдегидрогеназы ($r=0,361$, $p<0,01$), а при проведении многофакторного логистического регрессионного анализа он выступил независимым предиктором развития осложнений и/или летального исхода при COVID-19 (относительный риск 2,5, 95% доверительный интервал 1,4-4,6 ($p=0,002$) при каждом удвоении величины показателя) [10].

По данным ретроспективного анализа, выполненного Bihan H, et al. (2021), объем ЭЖТ, оцененный методом МСКТ у пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19 (n=100, средний возраст $61,8 \pm 16,2$ лет, мужчины 63%), был достоверно большим в подгруппе лиц с тяжелым течением инфекции (132 ± 62 см³ vs 104 ± 40 см³, $p=0,02$), а также у пациентов, находившихся на инвазивной вентиляции легких и/или умерших от осложнений заболевания (153 ± 67 см³ vs 108 ± 45 см³, $p=0,015$) [11].

В работе Mehta R, et al. (2022) продемонстрирована взаимосвязь томографической толщины ЭЖТ с развитием летального исхода при COVID-19 (относительный риск 1,18, 95% доверительный интервал 1,01-1,39), независимая от возраста, пола, коморбидных заболеваний и ИМТ [12].

Учитывая большую доступность в практическом здравоохранении ультразвукового метода оценки выраженности ЭЖТ на основании определения эхокардиографической толщины эпикардиального жира, анализ взаимосвязи данного показателя с критериями тяжести течения COVID-19 представляется актуальной задачей для оптимизации риск-стратификации и терапевтических стратегий у пациентов с избыточным весом и ожирением при данном заболевании.

Целью данного исследования стала оценка ЭВО, верифицируемого на основании эхокардиографической толщины ЭЖТ, как возможного предиктора тяжести течения COVID-19 у пациентов с избыточным весом и ожирением при ретроспективном анализе данных.

Материал и методы

Исследование проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации, протокол утверждался комитетом по медицинской этике при Министерстве здравоохранения Республики Карелия.

Для выполнения ретроспективного анализа данных были отобраны амбулаторные медицинские карты пациентов (форма 025/у), прикрепленных на медицинское обслуживание к городской поликлинике г. Петрозаводска, проходивших амбулаторное или стационарное лечение по поводу симптомной COVID-19 в период с марта 2020г по ноябрь 2021г. Критериями включения данных о пациенте являлись возраст 35–55 лет, ИМТ ≥ 25 кг/м², наличие результатов эхокардиографического исследования с оценкой толщины ЭЖТ, выполненного не ранее 12 мес. до перенесенного заболевания. Не включалась информация о пациентах с сахарным диабетом, хронической болезнью почек со скоростью клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м² и/или сердечно-сосудистым заболеванием, за исключением артериальной гипертензии (АГ).

В качестве возможных предикторов тяжести течения и госпитализации по поводу симптомной COVID-19 изучались данные клинического обследования и результаты лабораторно-инструментальных исследований, выполненных в течение 12 мес. до начала заболевания. ЭВО верифицировали в случае эхокардиографической толщины ЭЖТ, равной или превышающей 4,8 мм для лиц 35–45 лет и 5,8 мм для лиц 46–55 лет [13].

Случаи симптомной COVID-19 анализировали в зависимости от условий оказания медицинской помощи (амбулаторное или стационарное лечение), степени тяжести течения заболевания, результатов МСКТ органов грудной клетки, касающихся объема вирусного поражения легких, применения инвазивной вентиляции легких, повышения уровня СРБ крови.

Статистический анализ проводили с помощью программ Statistica 10 и SPSS 22. С учетом нормального типа распределения исходных данных результаты представлены в виде средней арифметической и стандартного отклонения, а также частот. При сравнении подгрупп использовали двусторонний t-критерий Стьюдента и критерий χ^2 Пирсона. Выполняли многофакторный логистический регрессионный анализ с пошаговым включением предикторов. Величина порогового уровня статистической значимости (p) принята как 0,05.

Результаты

Выборка для ретроспективного анализа данных составила 168 пациентов. В таблице 1 приведена исходная характеристика группы лиц, перенесших

Таблица 1

Исходная характеристика анализируемой группы пациентов, перенесших симптомную COVID-19 (n=168)

Параметр	Значение
Возраст, лет	45,2 $\pm$ 4,7
Мужчины, %	67,9
Индекс массы тела, кг/м ²	31,4 $\pm$ 3,5
Индекс массы тела ≥ 30 кг/м ² , %	58,3
Систолическое АД, мм рт.ст.	132,1 $\pm$ 5,1
Диастолическое АД, мм рт.ст.	85,2 $\pm$ 4,2
Артериальная гипертензия, %	21,4
Гликемия натощак, ммоль/л	4,7 $\pm$ 0,7
Предиабет, %	16,7
Холестерин ЛВП, ммоль/л	1,1 $\pm$ 0,4
Холестерин ЛНП, ммоль/л	3,7 $\pm$ 1,2
Триглицериды, ммоль/л	1,9 $\pm$ 0,6
Дислипидемия, %	91,7
Гиперурикемия, %	23,9
Альбинурия высоких градаций, %	11,9
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м ^{2,7}	39,8 $\pm$ 7,2
Гипертрофия левого желудочка, %	10,1
Толщина эпикардальной жировой ткани, мм	4,9 $\pm$ 1,0
Эпикардальное висцеральное ожирение, %	27,4

Сокращения: АД — артериальное давление, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности.

симптомную COVID-19: средний возраст 45,2 $\pm$ 4,7 лет, 67,9% мужчины, средний ИМТ 31,4 $\pm$ 3,5 кг/м², 58,3% лиц с ИМТ ≥ 30 кг/м².

АГ диагностирована у 36 (21,4%), предиабет — у 28 (16,7%), дислипидемия — у 154 (91,7%), гиперурикемия — у 40 (23,9%), альбинурия высоких градаций — у 20 (11,9%) пациентов. При анализе результатов эхокардиографии у 17 (10,1%) пациентов верифицирована гипертрофия левого желудочка, средняя толщина ЭЖТ составила 4,9 $\pm$ 1,0 мм, ЭВО констатировано в 46 (27,4%) случаях.

Амбулаторно лечились 133 (79,2%) пациента, 35 (20,8%) пациентов находились на стационарном лечении по поводу заболевания, которое у 106 (63,1%) лиц характеризовалось легкой степенью тяжести, у 50 (29,8%) — средней степенью тяжести, у 12 (7,1%) — тяжелым и крайне тяжелым течением. В 66 (39,3%) случаях пациентам выполнялась МСКТ органов грудной клетки, вирусное поражение легких объемом КТ-1 выявлено в 27 (16,1%) случаях, объемом КТ-2 — в 19 (11,3%) случаях, объемом КТ-3 — в 10 (6,0%) случаях, объемом КТ-4 — в 2 (1,2%) случаях и исключено в 8 (4,8%) случаях. Инвазивная вентиляция легких проводилась 5 (3,0%) пациентам, уровень СРБ, превышающий 10 мг/л, отмечался у 58 (34,5%) человек. В анализируемой выборке пациентов летальных исходов заболевания не было.

Таблица 2

Критерии течения симптомной COVID-19 в подгруппах пациентов с наличием/отсутствием ЭВО

Параметр	ЭВО+ (n=46)	ЭВО- (n=122)	Группа в целом (n=168)
Амбулаторное лечение, %	47,8**	91,0**	79,2
Стационарное лечение, %	52,2**	9,0**	20,8
Легкая степень тяжести течения COVID-19, %	26,1**	77,0**	63,1
Средняя степень тяжести течения COVID-19, %	56,5**	19,7**	29,8
COVID-19 тяжелого и крайне тяжелого течения, %	17,4**	3,3**	7,1
Вирусное поражение легких не выявлено, %	6,5	4,1	4,8
Вирусное поражение легких КТ-1, %	32,6**	9,8**	16,1
Вирусное поражение легких КТ-2, %	21,7*	7,4*	11,3
Вирусное поражение легких КТ-3, %	15,2**	2,5**	6,0
Вирусное поражение легких КТ-4, %	2,2	0,8	1,2
Инвазивная вентиляция легких, %	8,7*	0,8*	3,0
С-реактивный белок >10 мг/л, %	69,6**	21,3**	34,5

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$.

Сокращения: ЭВО — эпикардальное висцеральное ожирение, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

Таблица 3

Исходные клинические и лабораторно-инструментальные параметры в подгруппах пациентов, находившихся на амбулаторном и стационарном лечении по поводу симптомной COVID-19

Параметр	Пациенты на амбулаторном лечении (n=133)	Пациенты на стационарном лечении (n=35)
Возраст, лет	41,3±3,4*	49,8±2,8*
Мужчины, %	64,7	80,0
Индекс массы тела, кг/м ²	30,9±3,8	31,5±2,6
Индекс массы тела ≥30 кг/м ² , %	57,9	60,0
Систолическое АД, мм рт.ст.	129,4±3,6*	136,4±3,0*
Диастолическое АД, мм рт.ст.	84,8±4,3	85,3±3,6
Артериальная гипертензия, %	17,3*	37,1*
Гликемия натощак, ммоль/л	4,4±0,5*	5,3±0,4*
Предиабет, %	12,0**	34,3**
Холестерин ЛВП, ммоль/л	1,1±0,4	1,0±0,3
Холестерин ЛНП, ммоль/л	3,7±1,0	3,8±0,8
Триглицериды, ммоль/л	1,9±0,5	2,0±0,3
Дислипидемия, %	91,0	94,3
Гиперурикемия, %	22,6	28,6
Альбинурия высоких градаций, %	9,0*	22,9*
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м ^{2,7}	39,1±6,4	41,7±5,1
Гипертрофия левого желудочка, %	8,3	17,1
Толщина эпикардальной жировой ткани, мм	4,5±0,7**	6,0±0,5**
Эпикардальное висцеральное ожирение, %	16,5**	68,6**

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$.

Сокращения: АД — артериальное давление, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности.

При проведении сравнительного анализа критериев тяжести течения симптомной COVID-19 в подгруппах с наличием/отсутствием ЭВО (табл. 2) пациенты с эхокардиографической толщиной ЭЖТ, равной или превышающей пороговое значение для соответствующего возрастного диапазона, характеризовались большей частотой нахождения на стационарном лечении (52,2% vs 9,0%, $p < 0,01$), средней степени тяжести (56,5% vs 19,7%, $p < 0,01$), тяжелой

и крайне тяжелой степени тяжести (17,4% vs 3,3%, $p < 0,01$) течения заболевания, вирусного поражения легких объемом КТ-1, КТ-2 и КТ-3 (32,6% vs 9,8% ($p < 0,01$), 21,7% vs 7,4% ($p < 0,05$) и 15,2% vs 2,5% ($p < 0,01$), соответственно), нахождения на инвазивной вентиляции легких (8,7% vs 0,8%, $p < 0,05$) и уровня СРБ >10 мг/л (69,6% vs 21,3%, $p < 0,01$).

При выполнении сравнительного анализа исходных клинических и лабораторно-инструментальных

Таблица 4

**Математическая модель прогнозирования вероятности госпитализации пациента
с избыточным весом и ожирением по поводу симптомной COVID-19**

Предиктор	Нестандартизированный коэффициент	Стандартизированный коэффициент	p
Возраст	0,178	0,062	<0,05
Уровень гликемии натощак	0,614	0,212	<0,01
САД	0,182	0,084	<0,05
Толщина ЭЖТ	2,951	0,384	<0,001
Константа	-52,184	4,645	<0,001

Сокращения: САД — систолическое артериальное давление, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань.

параметров в подгруппах лиц, находившихся на амбулаторном и стационарном лечении (табл. 3), госпитализированные пациенты характеризовались более высокими средними величинами возраста ($49,8 \pm 2,8$ лет vs $41,3 \pm 3,4$ лет, $p < 0,05$), систолического артериального давления ($136,4 \pm 3,0$ мм рт.ст. vs $129,4 \pm 3,6$ мм рт.ст., $p < 0,05$), гликемии натощак ($5,3 \pm 0,4$ ммоль/л vs $4,4 \pm 0,5$ ммоль/л, $p < 0,05$), эхокардиографической толщины ЭЖТ ($6,0 \pm 0,5$ мм vs $4,5 \pm 0,7$ мм, $p < 0,01$), а также большей частотой наличия АГ (37,1% vs 17,3%, $p < 0,05$), предиабета (34,3% vs 12,0%, $p < 0,01$), альбуминурии высоких градаций (22,9% vs 9,0%, $p < 0,05$) и ЭВО (68,6% vs 16,5%, $p < 0,01$).

В результате проведенного многофакторного логистического регрессионного анализа была получена математическая модель оценки вероятности госпитализации по поводу симптомной COVID-19 пациента с избыточным весом и ожирением (табл. 4). Предикторами в регрессионном уравнении с общим процентом верных классификаций 80,3% стали возраст, уровень гликемии натощак, систолическое артериальное давление, эхокардиографическая толщина ЭЖТ, которая, в свою очередь, характеризовалась максимальным среди остальных предикторов стандартизированным коэффициентом регрессии (0,384, $p < 0,001$).

Обсуждение

В данном исследовании продемонстрирована большая частота госпитализаций по поводу COVID-19, течения заболевания в средней и тяжелой формах, выявления вирусного поражения легких по результатам МСКТ органов грудной клетки у пациентов с ЭВО, верифицированным на основании наличия эхокардиографической толщины ЭЖТ, равной или превышающей пороговое значение для соответствующего возрастного диапазона [13].

Полученные результаты согласуются с данными других исследований, анализирующих прогностическую роль ЭЖТ. Так, Bihan H, et al. при ретроспективном анализе выявили взаимосвязь объема ЭЖТ, оцененного с помощью МСКТ, с тяжестью течения заболевания у госпитализированных пациентов по поводу COVID-19 ($n=100$, мужчины 63%, средний

возраст $61,8 \pm 16,2$ лет). Лица с тяжелым течением COVID-19 характеризовались более высокими значениями объема ЭЖТ (132 ± 62 см³ vs 104 ± 40 см³, $p=0,02$), возраста, уровня ферритина крови и объемом вирусного поражения легких $>25\%$. Различия объема ЭЖТ были более выраженными в случае нахождения пациента на инвазивной вентиляции легких или летального исхода (153 ± 67 см³ vs 108 ± 45 см³, $p=0,015$) [11].

В работе Mehta R, et al. ($n=748$, мужчины 63,1%, средний возраст 51 год) толщина ЭЖТ, оцененная с помощью МСКТ, была ассоциирована с увеличением риска смерти при COVID-19 независимо от возраста, пола, ИМТ и наличия коморбидных заболеваний (относительный риск 1,18 при 95% доверительном интервале 1,01-1,39). Более высокие значения показателя отмечались у пациентов с более высокими уровнями тропонина, Д-димера, фибриногена и СРБ крови и более низкими индексами насыщения крови кислородом [12].

Ретроспективный дизайн, включение в анализ данных о пациентах определенного возрастного диапазона, с предварительно выполненной эхокардиографией до начала заболевания COVID-19, без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (кроме АГ), сахарного диабета и/или сниженной скорости клубочковой фильтрации, а также ограниченный перечень исходных клинических характеристик и результатов лабораторно-инструментальных методов обследования, изучаемых в качестве предикторов, являются ограничениями проведенного нами исследования.

Вместе с тем полученные результаты являются еще одним подтверждением роли ЭЖТ и ЭВО в развитии тяжелых форм и осложнений COVID-19 у пациентов с избыточным весом и ожирением, которая реализуется, главным образом, посредством усиления системной и локальных воспалительных реакций и иммунных нарушений [14, 15].

Таким образом, верификация абдоминального и/или эктопического висцерального ожирения с помощью томографических или ультразвуковых методов исследования позволит совершенствовать стратификацию риска у лиц с избыточным весом

и ожирением в отношении развития тяжелых форм COVID-19, ее осложнений и летального исхода, а также стать основанием для более дифференцированного выбора терапевтических стратегий при ведении данных пациентов.

Заключение

Эхокардиографическая толщина ЭЖТ может являться одним из предикторов тяжести течения COVID-

19 у пациентов с избыточным весом и ожирением. Лица с ЭВО в случае заболевания COVID-19 нуждаются в более тщательном наблюдении и проведении мероприятий, профилирующих развитие его тяжелых форм и осложнений.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. NCD Risk Factor Collaboration. Trends in adult body mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 128.9 million participants. *Lancet*. 2016;387(10026):1377-96. doi:10.1016/S0140-6736(16)30054-X.
2. Dalamaga M, Christodoulatos G, Karampela I, et al. Understanding the Co-Epidemic of Obesity and COVID-19: Current Evidence, Comparison with Previous Epidemics, Mechanisms, and Preventive and Therapeutic Perspectives. *Current Obesity Reports*. 2021;10(3):214-43. doi:10.1007/s13679-021-00436-y.
3. Gkogkou E, Barnasas G, Vougas K, Trougakos I. Expression profiling meta-analysis of ACE2 and TMPRSS2, the putative anti-inflammatory receptor and priming protease of SARS-CoV-2 in human cells, and identification of putative modulators. *Redox Biol*. 2020;36:101615. doi:10.1016/j.redox.2020.101615.
4. Watanabe M, Balena A, Tuccinardi D, et al. Central obesity, smoking habit, and hypertension are associated with lower antibody titres in response to COVID-19 mRNA vaccine. *Diabetes Metab Res Rev*. 2022;38(1):e3465. doi:10.1002/dmrr.3465.
5. Gao F, Zheng K, Wang X, et al. Obesity is a risk factor for greater COVID-19 severity. *Diabetes Care*. 2020;43(7):72-4. doi:10.2337/dc20-0682.
6. Lighter J, Phillips M, Hochman S, et al. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for Covid-19 hospital admission. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):896-7. doi:10.1093/cid/ciaa415.
7. Druzhilov MA, Kuznetsova TY. Heterogeneity of obesity phenotypes in relation to cardiovascular risk. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(1):161-7. (In Russ.) Дружилов М.А., Кузнецова Т.Ю. Гетерогенность фенотипов ожирения в отношении сердечно-сосудистого риска. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):161-7. doi:10.15829/1728-8800-2019-1-162-168.
8. Watanabe M, Caruso D, Tuccinardi D, et al. Visceral fat shows the strongest association with the need of intensive care in patients with COVID-19. *Metabolism*. 2020;111:154319. doi:10.1016/j.metabol.2020.154319.
9. Favre G, Legueult K, Pradier C, et al. Visceral fat is associated to the severity of COVID-19. *Metabolism*. 2021;115:154440. doi:10.1016/j.metabol.2020.154440.
10. Grodecki K, Lin A, Razipour A, et al. Epicardial Adipose Tissue Is Associated With Extent of Pneumonia and Adverse Outcomes in Patients With COVID-19. *Metabolism*. 2021;115:154436. doi:10.1016/j.metabol.2020.154436.
11. Bihan H, Heidar R, Beloeuvre A, et al. Epicardial adipose tissue and severe Coronavirus Disease 19. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):147. doi:10.1186/s12933-021-01329-z.
12. Mehta R, Bello-Chavolla O, Mancillas-Adame L, et al. Epicardial adipose tissue thickness is associated with increased COVID-19 severity and mortality. *Int J Obes*. 2022;11:1-8. doi:10.1038/s41366-021-01050-7.
13. Kuznetsova TY, Chumakova GA, Druzhilov MA, et al. Clinical application of quantitative echocardiographic assessment of epicardial fat tissue in obesity. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(4):81-7. (In Russ.) Кузнецова Т.Ю., Чумакова Г.А., Дружилов М.А. и др. Роль количественной эхокардиографической оценки эпикардальной жировой ткани у пациентов с ожирением в клинической практике. Российский кардиологический журнал. 2017;(4):81-7. doi:10.15829/1560-4071-2017-4-81-87.
14. Zhao L. Obesity Accompanying COVID-19: The Role of Epicardial Fat. *Obesity*. 2020;28(8):1367. doi:10.1002/oby.22867.
15. Lasbleiz A, Gaborit B, Soghomonian A, et al. COVID-19 and Obesity: Role of Ectopic Visceral and Epicardial Adipose Tissues in Myocardial Injury. *Front Endocrinol*. 2021;12:726967. doi:10.3389/fendo.2021.726967.

Влияние пандемии COVID-19 на прогноз пациентов с хронической сердечной недостаточностью III-IV функционального класса

Вайсберг А. Р., Фомин И. В., Поляков Д. С., Омарова Ю. В.

Цель. Изучить выживаемость пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III-IV функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и сравнить данный показатель с группой аналогичных пациентов, не перенесших COVID-19, как во время пандемии, так и в предшествующий пандемии период.

Материал и методы. Была создана выборка 810 пациентов с ХСН любого ФК, которые лечились в городском центре ХСН при ГБУЗ ГКБ № 38 г. Нижнего Новгорода за период с марта 2019 г. по март 2020 г. Из данной выборки были выделены пациенты с ХСН III-IV ФК NYHA (263 человека). Диагноз подтвержден данными эхокардиографии и рентгенографии легких. На момент выписки показатели теста 6-минутной ходьбы составили <300 м, уровень N-концевого фрагмента промозгового натрийуретического пептида был >300 пг/мл. Группа анализировалась с марта 2019 г. по декабрь 2021 г. с определением общей смертности в зависимости от перенесенной COVID-19.

Результаты. За 520 дней наблюдения умерло 30,8% пациентов III-IV ФК NYHA. COVID-19 перенесли 16,0% пациентов, из них за данный период погибло 79,25% пациентов. Смертность среди пациентов без COVID-19 в анамнезе составила 23,3% ($p < 0,001$). 30-дневная смертность среди переболевших COVID-19 составила 50,0% пациентов, за год этот показатель составил 71,4% ($p < 0,001$). Среди не переболевших пациентов с ХСН III-IV ФК умерло в первые 30 дней 4,64%, а за год — 20,7% пациентов ($p < 0,001$). Полученные результаты сравнили с данными эпидемиологической программы ЭПОХА-ХСН с 2002 по 2017 гг.

Заключение. Смертность среди переболевших COVID-19 пациентов с ХСН III-IV ФК была выше в 3,5 раза по сравнению с выборкой пациентов с ХСН III-IV ФК без перенесенной COVID-19 в анамнезе. За время пандемии COVID-19 показатель смертности среди пациентов с ХСН III-IV ФК, не перенесших COVID-19, увеличился в 2,09 раза по сравнению с предшествующим пандемии периодом.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, прогноз, динамика смертности, COVID-19.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, Нижний Новгород, Россия.

Вайсберг А. Р.* — к.м.н. доцент, доцент кафедры терапии и кардиологии, ORCID: 0000-0003-3658-5330, Фомин И. В. — д.м.н. доцент, зав. кафедрой госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика, ORCID: 0000-0003-0258-5279, Поляков Д. С. — д.м.н., доцент кафедры терапии и кардиологии, ORCID: 0000-0001-8421-0168, Омарова Ю. В. — ассистент кафедры терапии и кардиологии, ORCID: 0000-0002-0942-6070.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): a2912v@mail.ru

СН — сердечная недостаточность, Т6МХ — тест 6-минутной ходьбы, ФК — функциональный класс, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2, NT-proBNP — N-концевой фрагмент промозгового натрийуретического пептида, NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация сердца.

Рукопись получена 14.01.2022

Рецензия получена 28.02.2022

Принята к публикации 13.03.2022



Для цитирования: Вайсберг А. Р., Фомин И. В., Поляков Д. С., Омарова Ю. В. Влияние пандемии COVID-19 на прогноз пациентов с хронической сердечной недостаточностью III-IV функционального класса. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(3):4842. doi:10.15829/1560-4071-2022-4842

Contribution of the COVID-19 pandemic to the prognosis of patients with class III-IV heart failure

Vaisberg A. R., Fomin I. V., Polyakov D. S., Omarova Yu. V.

Aim. To study the survival of patients with New York Heart Association (NYHA) class III-IV heart failure (HF) after a coronavirus disease 2019 (COVID-19) and compare it with a group of similar patients without COVID-19, both during and before the pandemic.

Material and methods. A sample of 810 patients with HF of any class was created, who were treated in the HF center at the City Clinical Hospital № 38 in Nizhny Novgorod for the period from March 2019 to March 2020. Patients with NYHA class III-IV (n=263) were selected from this sample. The diagnosis was confirmed by echocardiography and chest radiography. At the time of discharge, the 6-minute walk test was <300 meters, while the level of N-terminal pro-brain natriuretic peptide — >300 pg/ml. The group was analyzed from March 2019 to December 2021 with the definition of all-cause mortality depending on prior COVID-19.

Results. During 520-day follow-up, 30,8% of NYHA class III-IV patients died, while 16,0% of patients underwent COVID-19, of which 79,25% of patients died during this period. Mortality among patients without prior COVID-19 was 23,3% ($p < 0,001$). The 30-day mortality among those with COVID-19 was 50,0%, while for the year, this parameter was 71,4% ($p < 0,001$). Among patients without COVID-19 and with class III-IV HF, 4,64% died in the first 30 days, and 20,7% of patients died during the year ($p < 0,001$). The results obtained were compared with the data from the EPOCH-CHF program from 2002 to 2017.

Conclusion. Mortality among patients with class III-IV HF after COVID-19 was 3,5 times higher compared with those with class III-IV HF without prior COVID-19. During

the COVID-19 pandemic, the mortality rate among patients with class III-IV HF without COVID-19 increased by 2,09 times compared with the pre-pandemic period.

Keywords: heart failure, prognosis, mortality dynamics, COVID-19.

Relationships and Activities: none.

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia.

Vaisberg A. R.* ORCID: 0000-0003-3658-5330, Fomin I. V. ORCID: 0000-0003-0258-5279, Polyakov D. S. ORCID: 0000-0001-8421-0168, Omarova Yu. V. ORCID: 0000-0002-0942-6070.

*Corresponding author: a2912v@mail.ru

Received: 14.01.2022 **Revision Received:** 28.02.2022 **Accepted:** 13.03.2022

For citation: Vaisberg A. R., Fomin I. V., Polyakov D. S., Omarova Yu. V. Contribution of the COVID-19 pandemic to the prognosis of patients with class III-IV heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(3):4842. doi:10.15829/1560-4071-2022-4842

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) сохраняет лидирующее положение среди причин сердечно-сосудистой смертности и является в современном медицинском мире эпидемией среди терапевтических заболеваний. Прогноз остается неблагоприятным в группе пациентов III-IV функционального класса (ФК) сердечной недостаточности (СН). Затраты на лечение данной категории больных очень велики за счет большого числа повторных госпитализаций, все возрастающей стоимости медикаментозного лечения и высокой вероятности инвалидизации [1-3].

В период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванной SARS-CoV-2, доказано, что прогноз жизни пациента, заболевшего COVID-19, ухудшается при наличии у пациента сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета или хронических заболеваний легких [4]. Наличие ХСН значительно ухудшает прогноз как в период заболевания, так и в период ранней реконвалесценции после перенесенного COVID-19 [4-6]. Так, по данным Bhatt AS, et al. [5], почти каждый четвертый пациент с ХСН погибал во время госпитализации. Немногочисленные работы представляют данные о более длительном прогнозе пациентов с ХСН после перенесенной COVID-19 [5-9]. Пандемия COVID-19 повлияла на систему организации оказания медицинской помощи пациентам с ХСН. В исследовании Национального аудита СН Великобритании (NHFA) было продемонстрировано сокращение на 47% случаев госпитализации по поводу СН во время пандемии COVID-19 по сравнению с 2018-2019гг, что сопровождалось увеличением смертности от СН дома, в домах престарелых и хосписах [10]. Для Российской Федерации также актуальным является проведение анализа выживаемости пациентов с ХСН, не перенесших COVID-19, которые находились в самоизоляции, что могло способствовать снижению интенсивности наблюдения за ними.

Цель: изучить выживаемость пациентов с ХСН III-IV ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) после перенесенной COVID-19 и сравнить данный показатель с группой аналогичных пациентов, не перенесших COVID-19.

Материал и методы

Была создана выборка из пациентов с ХСН любого ФК, поступивших в городской центр ХСН при ГБУЗ ГКБ № 38 г. Нижнего Новгорода за период с марта 2019г по март 2020г. Диагноз ХСН был подтвержден наличием признаков и симптомов синдрома, данными электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии (ЭхоКГ), показателями патологически повышенного уровня N-концевого фрагмента промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и результатами проведенного теста 6-ми-

нутной ходьбы (Т6МХ). Т6МХ и анализ уровня NT-proBNP проводился на 10-12 сут. перед выпиской, данные ЭКГ и ЭхоКГ анализировались при стабилизации состояния пациента. Обследование пациентов и подтверждение ФК ХСН проводилось в соответствии с существующими клиническими рекомендациями Минздрава России 2020г [11]. Исключались из выборки пациенты, погибшие в период госпитализации, пациенты, умершие с 1 марта 2019г по 1 марта 2020г, пациенты с уровнем NT-proBNP <300 пг/мл и/или Т6МХ >300 м.

Общее число выборки составило 810 пациентов. В протокол исследования включались антропометрические и клинические данные, диагноз при поступлении и выписке, отмечались данные клинических и биохимических показателей лабораторных методов исследования, инструментальных методов (рентгенография грудной клетки, ЭКГ, показатели суточного мониторирования ЭКГ, ЭхоКГ, ультразвуковое исследование брюшной полости), отмечалось наличие сопутствующих заболеваний, проводимая в стационаре терапия.

В данной работе представлен анализ выживаемости пациентов с ХСН III-IV ФК NYHA. Данная группа была создана из пациентов, которые прошли лечение в стационаре городского центра ХСН, максимально снизили симптомы задержки жидкости, что было подтверждено данными ЭхоКГ и рентгенографии легких, и на момент выписки имели показатели Т6МХ <300 м, а уровень NT-proBNP >300 пг/мл. Для сформированной группы (263 пациента с ХСН III-IV ФК) через полтора года была получена информация о факте перенесенной COVID-19 и конечной точки (смерть по любой причине).

Критерием COVID-19 являлись хотя бы один положительный тест полимеразной цепной реакции, выявление антител класса М или G, положительные результаты исследования секционного материала за период наблюдения с марта 2020г до декабря 2021г.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием статистического пакета R [12]. Для оценки нормальности распределения количественного признака использовался тест Шапиро-Уилка, а также визуальная оценка формы распределения. Описательные статистики для количественных признаков представлены в виде медианы (1-й квартиль; 3-й квартиль), а для номинативных — в процентной доле. При оценке уровня статистической значимости различий в подгруппах использовался U критерий Манна-Уитни, а для оценки значимости различий частот использовался критерий χ^2 или точный критерий Фишера при небольших размерах подгрупп. Анализ дожития выполнялся с использованием метода построения кривых дожития Каплана-Мейера. За критический уровень значимости нулевых гипотез был принят уровень $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов ХСН III-IV ФК NYHA представлена в таблице 1. Анализируемая группа (263 пациента) включала 95 (36,1%) мужчин и 168 (63,9%) женщин, медиана возраста которых составила 73,0 года [65,7; 80,0]; Большинство пациентов относились к III ФК NYHA (93,9%), медиана для дистанции Т6МХ составила 245 м [170,0; 290].

Практически все пациенты имели в анамнезе артериальную гипертензию (98,5%), у 56,7% была стенокардия, у 38,4% был в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда, 11,4% имели в анамнезе аортокоронарное шунтирование или стентирование, 19,0% пациентов имели острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, у 12,2% были клапанные пороки. Две трети пациентов (68,8%) имели фибрилляцию предсердий, 9,5% пациентам ранее была выполнена имплантация электрокардиостимулятора. Пациенты были полиморбидными: медиана числа сопутствующих заболеваний на одного пациента составила 5,0 [4,0; 6,0]. Почти треть пациентов (27,4%) имели заболевания, протекающие с бронхиальной обструкцией. Сахарный диабет 2 типа был у 39,2% пациентов, а анемия у 37,3% пациентов. 21,4% пациентов имели патологию почек и мочевыводящих путей, почти половина (48,2%) имели хроническую болезнь почек (ХБП) 3 стадии и выше. Почти у трети пациентов (27,8%) диагностирована патология печени.

За время наблюдения с марта 2020г по декабрь 2021г умерло 30,8% пациентов III-IV ФК NYHA. COVID-19 перенесли 16,0% пациентов, включенных в исследуемую группу. Для дальнейшего анализа пациенты были распределены на группу переболевших COVID-19 (n=42) и не болевших COVID-19 за период наблюдения (n=221), таблица 2.

Основные критерии тяжести ХСН в сформированных группах не имели значимых различий. Показатель фракции выброса и Т6МХ были несколько ниже в группе перенесших COVID-19, напротив, показатели кардиоторакального индекса и NT-proBNP при выписке оказались более патологичными в группе не болевших COVID-19. Данные гемодинамики (частота сердечных сокращений, систолическое артериальное давление, диастолическое артериальное давление) также статистически значимо не отличались.

Значимые различия между группами были выявлены по показателю числа сопутствующих заболеваний ($p=0,01$), анамнезу перенесенного инфаркта миокарда ($p<0,001$), наличию стенокардии напряжения ($p<0,001$) и ХБП ($p=0,013$). Перечисленные заболевания чаще встречались в группе пациентов, перенесших COVID-19. При анализе пациентов, имеющих ХБП по расчетному показателю скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин $\times 1,73$ м², оказалось, что статистически значимых различий

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов III-IV ФК NYHA

Показатель	Значение
Число в выборке	263
Пол, м/ж, абс./%	95 (36,1)/168 (63,9)
Возраст, лет	73,0 [65,7; 80,0]
Т6МХ, м	245,0 [170,0; 290,0]
Кардиоторакальный индекс	57,0 [54,0; 61,0]
Уровень NT-proBNP, пг/мл	894 [409; 2456]
ФВ (%)	51,0 [41,0; 57,0]
ФК при выписке III NYHA, абс./%	225 (93,9)
ФК при выписке IV NYHA, абс./%	14 (6,1)
Стадия ХСН: 1/2А/2Б/3, абс./%	1 (0,38)/102 (38,8)/156 (59,3)/4 (1,5)
СНнФВ/СНпФВ/СНсФВ, абс./%	56 (21,3)/66 (25,1)/141 (53,6)
ШОКС, баллы	6,0 [5,0; 7,0]
АГ, абс./%	259 (98,5)
ИБС (стенокардия напряжения), абс./%	149 (56,7)
ПИКС, абс./%	101 (38,4)
АКШ+Стентирование, абс./%	30 (11,4)
Клапанные пороки, абс./%	32 (12,2)
Имплантация ЭКС, абс./%	25 (9,5)
ФП, абс./%	181 (68,8)
ОНМК в анамнезе, абс./%	50 (19,0)
СД 2, абс./%	103 (39,2)
Анемия, абс./%	97 (37,3)
Заболевания мочевыводящей системы, абс./%	72 (21,4)
ХБП при СКФ <60 мл/мин $\times 1,73$ м ² , абс./%	108 (48,2)
ХОБЛ+БА, абс./%	72 (27,4)
Онкологические заболевания, абс./%	29 (11,0)
Заболевания щитовидной железы, абс./%	39 (14,8)
Заболевания суставов, абс./%	35 (13,3)
Заболевания печени, абс./%	73 (27,8)
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, абс./%	23 (8,7)
Ожирение, абс./%	137 (58,5)
ИМТ, кг/м ²	31,2 [27,0; 36,1]
Число сопутствующих заболеваний	5,0 [4,0; 6,0]
САД, мм рт.ст.	140,0 [120; 160]
ДАД, мм рт.ст.	80,0 [77,5; 90]
ЧСС, уд./мин	86,0 [74,0; 100]
Умерло, абс./%	81 (30,8)
Перенесли COVID-19, абс./%	42 (16,0)

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АКШ — аортокоронарное шунтирование, БА — бронхиальная астма, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, СНпФВ — сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, Т6МХ — тест 6-минутной ходьбы, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ЧСС — частота сердечных сокращений, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ШОКС — шкала оценки клинического состояния, ЭКС — электрокардиостимулятор, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца.

Таблица 2

**Клиническая характеристика группы пациентов с III-IV ФК ХСН
в зависимости от перенесенной COVID-19**

Показатель	COVID-19 в анамнезе отсутствует	COVID-19 в анамнезе	p*
Число пациентов в выборке	221	42	
Пол (м/ж), абс./%	78 (35,8)/140 (64,2)	17 (40,5)/25 (59,5)	0,69
Возраст, лет	73,0 [64,0; 80,0]	75,0 [69,0; 80,8]	0,45
Т6МХ, м	246 [180; 290]	220 [160; 270]	0,54
ФВ (%)	52,0 [41,0; 57,0]	49,5 [42,8; 57,2]	0,97
СНнФВ/СНпФВ/СНсФВ, абс./%	48 (21,7)/53 (24,0)/120 (54,3)	8 (19,0)/13 (31,0)/21 (50,0)	
NT-proBNP (пг/мл)	900 [375; 2466]	851 [535; 2016]	0,83
Кардиоторакальный индекс	57,0 [54,0; 61,0]	55,0 [54,0; 60,0]	0,31
Стадии ХСН: 1/2А/2Б/3, абс./%	1 (0,45)/82 (37,1)/134 (60,6)/4 (1,81)	0/20 (47,6)/22 (52,4)/0	0,51
ШОКС (балл)	6,00 [5,00; 7,00]	6,00 [5,00; 8,00]	0,59
АГ, абс./%	217 (98,2)	42 (100)	1,0
ИБС (стенокардия напряжения), абс./%	118 (53,0)	33 (78,6)	<0,001
ПИКС, абс./%	77 (34,8)	24 (57,1)	<0,001
АКШ + Стентирование, абс./%	25 (11,3)	5 (11,9)	1,0
Имплантация ЭКС, абс./%	21 (10,2)	4 (11,4)	0,17
ФП, абс./%	154 (69,7)	27 (64,3)	0,49
Клапанные пороки, абс./%	24 (10,9)	8 (19,0)	0,3
ОНМК, абс./%	42 (19,4)	8 (19,0)	1,0
СД, абс./%	85 (38,5)	18 (42,9)	0,18
Анемия, абс./%	80 (36,7)	17 (40,5)	0,77
Наличие ХБП при СКФ <90 мл/мин×1,73 м ² , абс./%	170 (76,9)	40 (95,2)	0,013
ХБП при СКФ <60 мл/мин×1,73 м ² абс./%	86 (46,0)	22 (59,5)	0,19
Заболевания печени, абс./%	58 (26,2)	15 (35,7)	0,33
ХОБЛ+БА, абс./%	67 (29,4)	9 (19,5)	0,51
Онкологические заболевания, абс./%	27 (12,2)	3 (7,1)	0,56
Заболевания щитовидной железы, абс./%	26 (11,9)	13 (31,0)	0,002
Заболевания суставов, абс./%	27 (12,2)	8 (19,0)	0,15
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, абс./%	15 (6,82)	8 (19,0)	0,017
ИМТ, кг/м ²	31,2 [27,0; 35,6]	32,4 [27,8; 37,0]	0,38
Ожирение, абс./%	115 (57,5)	22 (64,7)	0,59
Число сопутствующих заболеваний	5,00 [4,00; 6,00]	6,00 [5,00; 7,00]	0,01
САД, мм рт.ст.	140,0 [12,0; 160,0]	140,0 [130,0; 160,0]	0,22
ДАД, мм рт.ст.	80,0 [70,0; 90,0]	80,0 [80,0; 90,0]	0,55
ЧСС, уд./мин	86,0 [75,0; 100,0]	87,0 [72,0; 100,0]	0,73

Примечание: * — достоверность различий между группами с COVID-19 и без COVID-19 в анамнезе.

Сокращения: АГ — артериальная гипертония, АКШ — аортокоронарное шунтирование, БА — бронхиальная астма, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, СНпФВ — сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, Т6МХ — тест 6-минутной ходьбы, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ЧСС — частота сердечных сокращений, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ШОКС — шкала оценки клинического состояния, ЭКС — электрокардиостимулятор, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида.

получено не было. Заболевания щитовидной железы и наличие в анамнезе язвенной болезни желудка или 12-перстной кишки статистически значимо чаще имели место в группе переболевших COVID-19 пациентов с ХСН высоких классов.

Результаты анализа дожития выживаемости пациентов с ХСН III-IV ФК в зависимости от перенесенной COVID-19 представлены на рисунке 1.

Наблюдение за исследуемыми группами в течение 520 дней показало, что за этот период умерло 79,25% пациентов, переболевших COVID-19, и 23,3% пациентов, не переболевших данной инфекцией (p<0,001). При этом основная часть пациентов, переболевших COVID-19, погибла в течение первых 20 дней (45,2%), рисунок 2. Тридцатидневная смертность в данной группе составила 50,0%. В по-

следующие 2 мес. показатель смертности увеличился на 14,3% и достиг в период первого полугодия после перенесенной инфекции 64,3%. Годовая смертность в группе больных ХСН и COVID-19 составила 71,4%.

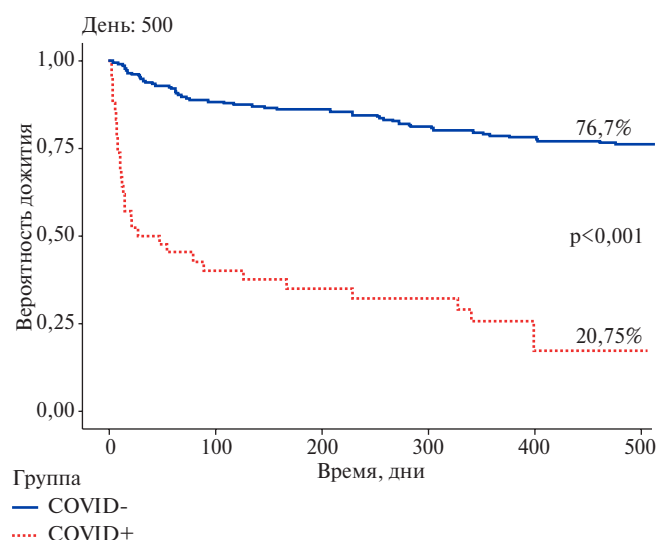


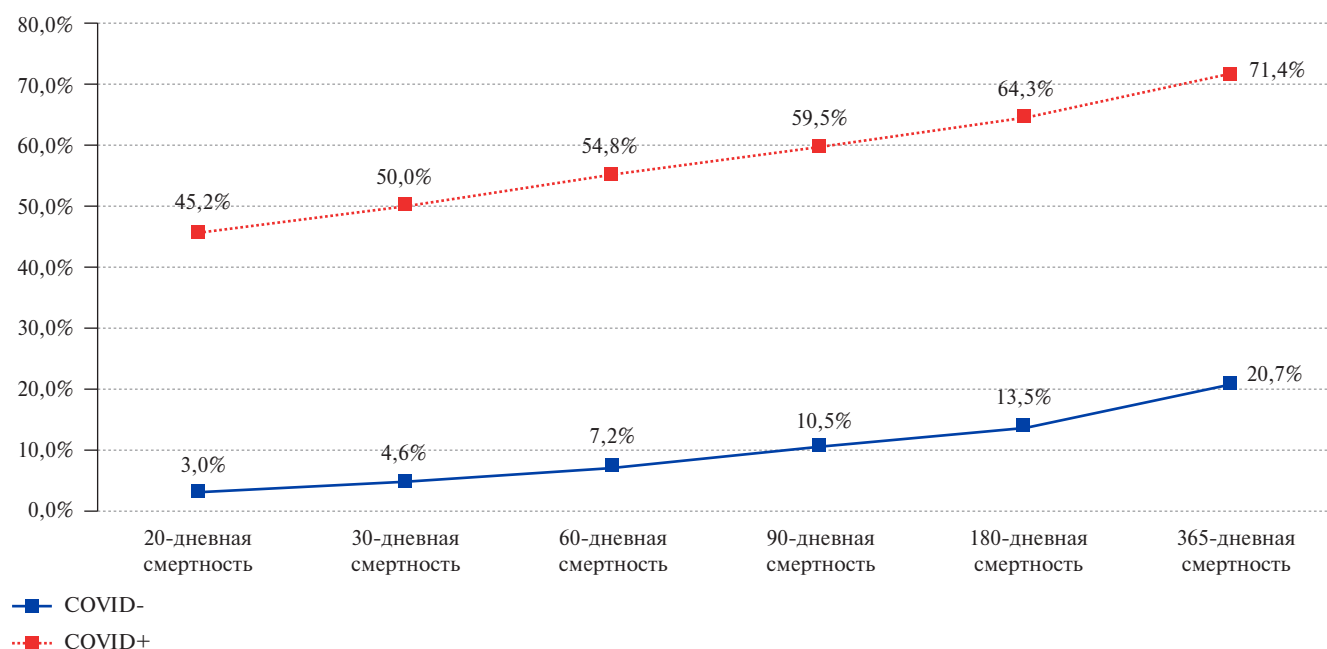
Рис. 1. Кривые дожития Каплана-Мейера среди пациентов с ХСН III-IV ФК в зависимости от перенесенной COVID-19.

Пациенты с ХСН III-IV ФК, не болевшие COVID-19, имели аналогичную закономерность с менее выраженными показателями смертности. В течение первых 30 дней умерло 4,64% пациентов, к 90-му дню смертность в данной группе составила 10,5%, а к окончанию первого года достигла 20,7%, что оказалось в 3,5 раза ниже по сравнению с группой пациентов с ХСН, переболевших COVID-19 ($p<0,001$).

Обсуждение

Вирусные инфекции могут усугублять течение ранее существовавшей ХСН, при этом многочисленные исследования показывают увеличение смертности и вероятности повторных госпитализаций [13]. В период пандемии COVID-19 пациенты с ХСН подвергаются дополнительным рискам [4-9], что подтверждено данными метаанализа Yonas E, et al. [14], продемонстрировавшего статистически значимое увеличение риска госпитализации в 2,37 раза и смертности в 3,46 раза у пациентов с ХСН и COVID-19.

Большинство исследований изучало внутрибольничную летальность. Было показано, что краткосрочное ухудшение прогноза зависит от организации



Время	COVID-19 в анамнезе отсутствует	COVID-19 в анамнезе	p
20-дневная смертность, абс./%	7 (2,95%)	19 (45,2%)	<0,001
30-дневная смертность, абс./%	11 (4,64%)	21 (50,0%)	<0,001
60-дневная смертность, абс./%	17 (7,17%)	23 (54,8%)	<0,001
90-дневная смертность, абс./%	25 (10,5%)	25 (59,5%)	<0,001
180-дневная смертность, абс./%	32 (13,5%)	27 (64,3%)	<0,001
365-дневная смертность, абс./%	49 (20,7%)	30 (71,4%)	<0,001

Рис. 2. Динамика кумулятивного показателя смертности по любой причине в течение года зависимости от тяжести ХСН и перенесенной COVID-19.

медицинской помощи и проводимой терапии [4, 5, 8, 10]. Повышение внутрибольничной летальности и ухудшение отдаленного прогноза большинство авторов связывали с иммунным ответом, ведущим к системному воспалению, повышением прокоагулянтной активности, непосредственным поражением миокарда по типу миокардита и вторичным поражением за счет гипоксии, гиперкоагуляции и микроциркуляторных нарушений, цитокинового шторма, повышением метаболических потребностей и нарушением метаболизма в миокарде, что способствовало как декомпенсации уже имеющейся СН, так и острому повреждению миокарда с формированием СН *de novo* [6-9, 14].

Существенный интерес представляет изменение течения ХСН во время пандемии COVID-19 у наиболее тяжелой группы пациентов III-IV ФК NYHA. В нашем исследовании COVID-19 перенесли 16,0% пациентов. Они были более полиморбидными, в анамнезе чаще отмечалась стенокардия, постинфарктный кардиосклероз, ХБП. Полиморбидность сама по себе может повышать риск смертности и потенцировать неблагоприятное течение ХСН, с другой стороны, является фактором, снижающим иммунный ответ организма на COVID-19 [15]. Данный факт подтверждается нашими исследованиями: умерло в течение первых 30 дней 50,0% пациентов с ХСН III-IV ФК, переболевших COVID-19, а за год погибло 71,4% пациентов.

Исследования прогноза жизни пациентов с ХСН после перенесенной COVID-19 продемонстрировали, что 30-дневная смертность среди больных ХСН составила 38,2%, через 180 дней смертность достигла 49,8% [8]. В исследованиях Alvarez-Garcia J, et al. [16] и Rey JR, et al. [17] были получены сопоставимые результаты 30-дневной смертности: 40,0% и 48,7%, соответственно. Можно предположить, что пациенты с ХСН после перенесенной COVID-19, независимо от наличия или отсутствия декомпенсации СН, имеют плохой 30-дневный прогноз, что согласуется с нашими результатами. Последующее накопление смертельных исходов зависит от тяжести СН и числа полиморбидных состояний.

В израильском исследовании годовая смертность среди пациентов с ХСН, перенесших коронавирусную инфекцию, составила 23% [7], что оказалось существенно ниже, чем представляемые нами результаты. Возможной причиной может быть большая доля в этой выборке пациентов с легкой ХСН.

Литература/References

1. Silverdal J, Sjöland H, Bollano E, et al. Prognostic impact over time of ischaemic heart disease vs. non-ischaemic heart disease in heart failure. ESC Heart Failure. 2020;7:265-74. doi:10.1002/ehf2.12568.
2. Vinogradova NG, Polyakov DS, Fomin IV. Analysis of mortality in patients with heart failure after decompensation during long-term follow-up in specialized medical care and in real clinical practice. Kardiologiia. 2020;60(4):91-100. (In Russ.) Виноградова Н.Г.,

Сходные с полученными нами результаты представлены Sokolski M, et al. [9]: пациенты с СН по сравнению с контрольной группой имели значительно более высокую смертность как в стационаре (35% vs 12%), через 3 (53% vs 22%) и 6 мес. (72% vs 47%). По нашим данным, в течение 1,5 лет наблюдения умерло 30,8% пациентов III-IV ФК NYHA. Длительное наблюдение за пациентами с ХСН в рамках исследования ЭПОХА-ХСН показало, что в среднем смертность для пациентов с ХСН III-IV ФК составляет 9,9% в год [18]. Годовая смертность пациентов с ХСН III-IV ФК в нашем исследовании составила 20,7%, что в 2,09 раза выше по сравнению с результатами эпидемиологической программы ЭПОХА-ХСН за период с 2002 по 2017гг.

Ограничения исследования. Исследование имело ретроспективный одноцентровый характер, установление факта перенесенной COVID-19 на основании результатов лабораторных исследований (тест полимеразной цепной реакции, определение Ig M и G, исследование секционного материала), что могло привести к недооценке числа пациентов с легкой формой COVID-19, которые не обращались к врачу или не прошли диагностику. Кроме того, в данной работе анализировалась только общая смертность без учета сердечно-сосудистой смертности. Однако это может также представлять существенный интерес с учетом полиморбидности пациентов.

Заключение

Таким образом, прогноз пациентов с ХСН III-IV ФК NYHA в период пандемии COVID-19 значимо ухудшился независимо от перенесенной COVID-19. При этом COVID-19 можно рассматривать как отдельный триггер смертельного исхода для пациентов с ХСН. Наиболее важной проблемой становится уровень смертности среди не болевших COVID-19 пациентов. По сравнению с результатами исследования ЭПОХА-ХСН 2002-2017гг смертность пациентов III-IV ФК NYHA оказалась значимо выше в период пандемии COVID-19, что можно связать со снижением эффективного диспансерного наблюдения за данной категорией пациентов. Необходимы дальнейшие исследования как влияния COVID-19 на отдаленные исходы у пациентов с СН, так и для оценки качества медицинской помощи во время пандемии COVID-19.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Поляков Д.С., Фомин И.В. Анализ смертности у пациентов с ХСН после декомпенсации при длительном наблюдении в условиях специализированной медицинской помощи и в реальной клинической практике. Кардиология. 2020;60(4):91-100. doi:10.18087/cardio.2020.4.n1014.

3. Lahoz R, Fagan A, McSharry M, et al. Recurrent heart failure hospitalizations are associated with increased cardiovascular mortality in patients with heart failure

- in Clinical Practice Research Datalink. ESC Heart Fail. 2020;7(4):1688-99. doi:10.1002/ehf2.12727.
4. Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. International register "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors" (AKTIV SARS-CoV-2): analysis of predictors of short-term adverse outcomes in COVID-19. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(4):4470. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Международный регистр "Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2" (АКТИВ SARS-CoV-2): анализ предикторов неблагоприятных исходов острой стадии новой коронавирусной инфекции. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):4470. doi:10.15829/1560-4071-2021-4470.
 5. Bhatt AS, Jering KS, Vaduganathan M, et al. Clinical Outcomes in Patients With Heart Failure Hospitalized With COVID-19. JACC Heart Fail. 2021;9(1):65-73. doi:10.1016/j.jchf.2020.11.003.
 6. Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. Clinical features of post-COVID-19 period. Results of the international register "Dynamic analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors (AKTIV SARS-CoV-2)". Data from 6-month follow-up. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(10):4708. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра "Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)". Предварительные данные (6 месяцев наблюдения). Российский кардиологический журнал. 2021;26(10):4708. doi:10.15829/1560-4071-2021-4708.
 7. Abu Ghosh Z, Zwas DR, Keren A, et al. The Impact of COVID-19 Pandemic on Management and Outcome in Patients with Heart Failure. J Clin Med. 2021;10(23):5577. doi:10.3390/jcm10235577.
 8. Günster C, Busse R, Spoden M, et al. 6-month mortality and readmissions of hospitalized COVID-19 patients: A nationwide cohort study of 8,679 patients in Germany. PLoS One. 2021;16(8):e0255427. doi:10.1371/journal.pone.0255427.
 9. Sokolski M, Reszka K, Suchocki T, et al. History of Heart Failure in Patients Hospitalized Due to COVID-19: Relevant Factor of In-Hospital Complications and All-Cause Mortality up to Six Months. J Clin Med. 2022;11(1):241. doi:10.3390/jcm11010241.
 10. Shoaib A, Van Spall HGC, Wu J, et al. Substantial decline in hospital admissions for heart failure accompanied by increased community mortality during COVID-19 pandemic. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes. 2021;7(4):378-87. doi:10.1093/ehjqcco/qcab040.
 11. Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации. 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
 12. R Core Team (2019). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2019. [Internet] 2019. Available at: <https://www.r-project.org/>.
 13. Kytömaa S, Hegde S, Claggett B, et al. Association of influenza-like illness activity with hospitalizations for heart failure: the atherosclerosis risk in community's study. JAMA Cardiol. 2019;4(4):363-9.
 14. Yonas E, Alwi I, Pranata R, et al. Effect of heart failure on the outcome of COVID-19 — A meta analysis and systematic review. Am J Emerg Med. 2021;46:204-11. doi:10.1016/j.ajem.2020.07.009.
 15. Italia L, Tomasoni D, Bisegna S, et al. COVID-19 and Heart Failure: From Epidemiology During the Pandemic to Myocardial Injury, Myocarditis, and Heart Failure Sequelae. Front Cardiovasc Med. 2021;8. doi:10.3389/fcvm.2021.713560.
 16. Alvarez-Garcia J, Lee S, Gupta A, et al. Prognostic Impact of Prior Heart Failure in Patients Hospitalized With COVID-19. J Am Coll Cardiol. 2020;76(20):2334-48. doi:10.1016/j.jacc.2020.09.549.
 17. Rey JR, Caro-Codón J, Rosillo SO, et al. CARD-COVID Investigators. Heart failure in COVID-19 patients: prevalence, incidence, and prognostic implications. Eur J Heart Fail. 2020;22(12):2205-15. doi:10.1002/ehfj.1990.
 18. Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. Kardiologia. 2021;61(4):4-14. (In Russ.) Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: Что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. Кардиология. 2021;61(4):4-14. doi:10.18087/cardio.2021.4.n1628.



Влияние оптимальной терапии хронических неинфекционных заболеваний на течение и исход коронавирусной инфекции у пациентов, госпитализированных с COVID-19

Фролова И. А.¹, Тарловская Е. И.^{1,2}, Романов С. В.¹, Абаева О. П.¹, Фролов А. А.³

Цель. Провести сравнительный анализ влияния оптимальной и неоптимальной терапии хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) на догоспитальном этапе на тяжесть течения и исходы новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Материал и методы. В исследование включено 158 пациентов, госпитализированных с диагнозом COVID-19 и имеющих одно или больше сопутствующих ХНИЗ. В зависимости от качества исходной терапии ХНИЗ пациенты разделены на две группы: 1 группа — пациенты, получающие лечение, не соответствующее современным клиническим рекомендациям, принимающие препараты нерегулярно или вообще их не принимающие — 100 человек (63%), и 2 группа — пациенты, получающие лечение согласно действующим клиническим рекомендациям, принимающие регулярно назначенную терапию — 58 человек (37%). Первичной конечной точкой была внутрибольничная смерть, вторичные точки: длительность лихорадки, длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), длительность госпитализации.

Результаты. Внутрибольничная летальность была статистически достоверно больше в 1 группе пациентов в сравнении со 2 группой (18,0% vs 1,7%, $p=0,002$). При анализе вторичных точек найдено, что у пациентов 1 группы (неоптимальная терапия), в сравнении с пациентами 2 группы (оптимальная терапия), был статистически достоверно длиннее период лихорадки (10 [7; 12] vs 9 [7; 10] дней, $p=0,03$), период пребывания в ОРИТ (0 [0; 3] vs 0 [0; 0] дней, $p<0,001$) и больше длительность госпитализации (10 [8; 14] vs 8 [7; 11] дней, $p=0,001$).

Заключение. Пациенты, получавшие базовую терапию ХНИЗ до госпитализации в инфекционный госпиталь в соответствии с текущими клиническими рекомендациями и осуществляющие регулярный прием препаратов, имеют более благоприятное течение коронавирусной инфекции на госпитальном этапе и более низкий уровень внутригоспитальной летальности, чем пациенты, имеющие неоптимальную терапию, не приверженные к лечению либо не получающие препараты, но имеющие показания к их приему.

Ключевые слова: COVID-19, качество лечения коморбидных заболеваний, хронические неинфекционные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФБУЗ Приволжский окружной медицинский центр ФМБА России, Нижний Новгород; ²ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, Нижний Новгород; ³ГБУЗ НО Городская клиническая больница № 13 Автозаводского района, Нижний Новгород, Россия.

Фролова И. А.* — врач-терапевт, ORCID: 0000-0003-2274-6543, Тарловская Е. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и кардиологии, ORCID: 0000-0002-9659-7010, Романов С. В. — д.м.н., доцент, директор, ORCID: нет, Абаева О. П. — д.м.н., доцент, профессор кафедры социологии медицины, экономики здравоохранения и медицинского страхования Первого МГМУ им. Сеченова, зам. директора, ORCID: 0000-0001-7403-7744, Фролов А. А. — к.м.н. врач рентгенэндоваскулярных диагностики и лечения, ORCID: 0000-0001-7228-7563.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): frolova-ir@yandex.ru

АГ — артериальная гипертензия, ББ — бета-адреноблокаторы, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, КТ — компьютерная томография, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ФК — функциональный класс, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКС — эхокардиоскопия, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

Рукопись получена 15.01.2022

Рецензия получена 28.01.2022

Принята к публикации 15.02.2022



Для цитирования: Фролова И. А., Тарловская Е. И., Романов С. В., Абаева О. П., Фролов А. А. Влияние оптимальной терапии хронических неинфекционных заболеваний на течение и исход коронавирусной инфекции у пациентов, госпитализированных с COVID-19. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(3):4845. doi:10.15829/1560-4071-2022-4845

Impact of optimal therapy for noncommunicable diseases on the course and outcome of COVID-19 inpatients

Frolova I. A.¹, Tarlovskaya E. I.^{1,2}, Romanov S. V.¹, Abaeva O. P.¹, Frolov A. A.³

Aim. To carry out a comparative analysis of the impact of optimal and suboptimal therapy for noncommunicable diseases (NCDs) at the prehospital stage on the severity and outcomes of coronavirus disease 2019 (COVID-19).

Material and methods. The study included 158 patients hospitalized with a diagnosis of COVID-19 and having one or more concomitant NCDs. Patients were divided into two groups depending on the quality of initial therapy for NCDs: group 1 — patients receiving treatment that does not meet modern clinical guidelines, taking drugs not regularly or not taking them at all ($n=100$; 63%), and group 2 — patients receiving treatment in accordance with current clinical guidelines, taking regularly prescribed therapy ($n=58$; 37%). The primary endpoint was in-hospital death, while secondary endpoints — duration of fever, length of intensive care unit (ICU) stay, length of hospital stay.

Results. In-hospital mortality was significantly higher in the 1st group of patients compared with the 2nd group (18,0% vs 1,7%, $p=0,002$). Analysis of secondary endpoints revealed that patients of the 1st group (nonoptimal therapy), in comparison with the 2nd group (optimal therapy), had significantly longer period of fever

(10 [7; 12] vs 9 [7; 10] days, $p=0,03$), longer ICU (0 [0; 3] vs 0 [0; 0] days, $p<0,001$) and hospital stay (10 [8; 14] vs 8 [7; 11] days, $p=0,001$).

Conclusion. Patients who received standard NCD therapy before admission to the infectious disease hospital, in accordance with current clinical guidelines and who regularly take drugs, have a more favorable course of COVID-19 at the hospital stage and a lower in-hospital mortality rate than patients with suboptimal therapy who are not adherent to treatment or not receiving drugs, but having indications for taking them.

Keywords: COVID-19, quality of comorbidity treatment, noncommunicable diseases, cardiovascular diseases.

Relationships and Activities: none.

¹Privolzhsky District Medical Center, Nizhny Novgorod; ²Volga Research Medical University, Nizhny Novgorod; ³City Clinical Hospital № 13, Nizhny Novgorod, Russia.

Frolova I. A.* ORCID: 0000-0003-2274-6543, Tarlovskaya E. I. ORCID: 0000-0002-9659-7010, Romanov S. V. ORCID: none, Abaeva O. P. ORCID: 0000-0001-7403-7744, Frolov A. A. ORCID: 0000-0001-7228-7563.

*Corresponding author:
frolova-ir@yandex.ru

Received: 15.01.2022 Revision Received: 28.01.2022 Accepted: 15.02.2022

For citation: Frolova I. A., Tarlovskaya E. I., Romanov S. V., Abaeva O. P., Frolov A. A. Impact of optimal therapy for noncommunicable diseases on the course and outcome of COVID-19 inpatients. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(3):4845. doi:10.15829/1560-4071-2022-4845

Ключевые моменты

Что уже известно о предмете исследования?

- Пациенты, инфицированные SARS-CoV-2, имеющие одно и более сопутствующее хроническое неинфекционное заболевание, имеют более неблагоприятное течение коронавирусной инфекции.
- Прием отдельных групп препаратов, используемых для терапии соматических заболеваний, во время коронавирусной инфекции оказывает благоприятное действие на течение COVID-19.

Что нового?

- Оценка качества лечения хронических неинфекционных заболеваний (соответствие клиническим рекомендациям, регулярность приема данного препарата, достижение терапией целевых показателей) до госпитализации пациентов с COVID-19 позволяет определить течение и прогноз коронавирусной инфекции.

Возможный вклад в клиническую практику?

- Оптимизация тактики ведения пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями в период пандемии (своевременное выявление заболевания, назначение и коррекция лечения, повышение приверженности к назначенной терапии) позволит снизить смертность от коронавирусной инфекции у этой категории пациентов.

Перед мировым здравоохранением, в связи со следующими друг за другом волнами пандемии, появлением новых штаммов SARS-CoV-2, когда ресурсы здравоохранения ограничены, ставятся задачи на долгосрочный период по снижению смертности и тяжелых форм новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Наличие сопутствующих хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) утяжеляет течение коронавирусной инфекции, и выявление факторов риска неблагоприятных исходов у таких пациентов является важным компонентом стратегии борьбы с COVID-19 [1]. Это делает актуальными вопросы: 1 — влияет ли качество получаемой терапии (соответствие современным клиническим рекомендациям, регулярность приема препаратов, соответствие доз), принимаемых пациентом с целью лечения

Key messages

What is already known about the subject?

- SARS-CoV-2-infected patients who have one or more noncommunicable diseases have a more unfavorable course of COVID-19.
- Intake of certain drug groups used to treat somatic diseases has a beneficial effect on COVID-19 course.

What might this study add?

- Assessment of the quality of treating noncommunicable diseases (compliance with clinical guidelines, regularity of drug intake, achievement of therapy targets) before hospitalization of COVID-19 patients, makes it possible to determine the course and prognosis of disease.

How might this impact on clinical practice?

- Optimization of management of patients with noncommunicable diseases during a pandemic (timely detection of the disease, prescription and correction of treatment, increase of adherence to prescribed therapy) will reduce COVID-19 mortality in this category of patients.

ХНИЗ в период, предшествующий инфицированию, на тяжесть течения и исход коронавирусной инфекции, и 2 — можно ли улучшить прогноз пациентов с ХНИЗ в период пандемии, оптимизируя их базисную терапию. В настоящее время получены данные о влиянии приема отдельных групп препаратов, принимаемых при различных заболеваниях, на тяжесть течения коронавирусной инфекции [2], в то время как комплексной оценки качества терапии ХНИЗ не проводилось.

Материал и методы

В исследование включались мужчины и женщины старше 18 лет с диагнозом COVID-19 с сохранением анонимности (данные анализа мазка из носоглотки, титр антител, типичная картина по данным компьютерной томографии (КТ)), имеющие одно или больше сопутствующих ХНИЗ и находящиеся на лечении в стационаре. Критерии исключения: (1) возраст <18 лет на момент госпитализации, (2) лечение амбулаторно, (3) отсутствие сопутствующих ХНИЗ. Всего в исследование включено 158 госпитализированных пациентов. Качество терапии

Таблица 1

**Характеристика и сравнение групп пациентов
по демографическим показателям и вариантам коморбидности**

Показатель	Общая когорта (n=158)	1 группа (n=100)	2 группа (n=58)	p-value
Возраст, лет (Me [Q25; Q75])	64 [53; 72]	67 [59; 75]	64 [57; 72]	0,19
Мужчины, n (%)	78 (49)	55 (55)	23 (40)	0,07
АГ, n (%)	137 (87)	83 (83)	54 (93)	0,09
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²), n (%)	71 (45)	51 (51)	20 (34)	(<) 0,05
ФП, n (%)	14 (9)	9 (9)	5 (9)	1,00
ИБС, n (%)	22 (14)	15 (15)	7 (12)	0,81
ХСН, n (%)	27 (17)	17 (17)	10 (17)	1,00
ХСН I-II ФК, n (%)	23 (15)	14 (82)	9 (90)	1,00
ХСН III-IV ФК, n (%)	4 (3)	3 (18)	1 (10)	1,00
ОНМК в анамнезе, n (%)	13 (8)	10 (10)	3 (5)	0,38
СД 2 типа, n (%)	40 (25)	30 (30)	10 (17)	0,09
ХБП, n (%)	8 (5)	5 (5)	3 (5)	1,00
ХОБЛ, n (%)	7 (4)	5 (5)	2 (3)	1,00
Бронхиальная астма, n (%)	8 (5)	2 (2)	6 (10)	(>) 0,05
Онкологическое заболевание в анамнезе, n (%)	19 (12)	15 (15)	4 (7)	0,20
Анемия, n (%)	25 (16)	17 (17)	8 (14)	0,66
1 СЗ, n (%)	44 (28)	19 (19)	25 (43)	0,002
2-3 СЗ, n (%)	78 (49)	55 (55)	23 (40)	0,07
≥ 4 СЗ, n (%)	30 (19)	20 (20)	10 (17)	0,83

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СД — сахарный диабет, СЗ — сопутствующие заболевания, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

ХНИЗ на догоспитальном этапе было оценено индивидуально для каждого пациента. Оптимальной терапией считали лечение, назначенное в соответствии с действующими клиническими рекомендациями, которое пациент получал не меньше 6 мес. перед госпитализацией. Принималось во внимание достижение целевых параметров, таких как артериальное давление, частота сердечных сокращений, уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП). Мы определили две группы пациентов:

1 группа — пациенты, получающие лечение, не соответствующее современным клиническим рекомендациям, принимающие препараты не регулярно или вообще их не принимающие — 100 человек (63%).

2 группа — пациенты, получающие лечение согласно действующим клиническим рекомендациям, принимающие регулярно назначенную терапию — 58 человек (37%).

Начало набора пациентов 03.01.2021, завершение набора 03.03.2021.

Исследование было одобрено Комитетом по этике лечебного учреждения. На каждого пациента была заполнена индивидуальная регистрационная карта. Эта карта и документооборот в исследовании только электронные. Информированное согласие на вклю-

чение данных медицинских документов в исследование было дано всеми пациентами.

Процедуры исследования: демографические (возраст, пол и раса), клинические (история болезни, принимаемые лекарства при поступлении, сердечные проявления COVID-19 при госпитализации, признаки и симптомы при госпитализации и физикальное обследование при госпитализации), лабораторные (уровень гемоглобина, лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов, С-реактивного белка, Д-димера, ферритина, лактатдегидрогеназы, креатинина (с оценкой скорости клубочковой фильтрации), аспартатамино-трансферазы, аланинаминотрансферазы, глюкозы, тропонина, общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, липопротеидов высокой плотности, триглицеридов, калия; микроальбуминурия, данные КТ органов грудной клетки, электрокардиографии (с оценкой частоты сердечных сокращений, интервала QT, различных нарушений ритма и проводимости, наличия патологического зубца Q, подъема и депрессии сегмента ST), эхокардиоскопии (ЭхоКС) (с оценкой конечно-диастолического размера левого желудочка (ЛЖ), конечно-систолического размера ЛЖ, толщины межжелудочковой перегородки, толщины задней стенки ЛЖ, фракции выброса ЛЖ (по Симпсону), конечно-диастолического размера правого желудочка,

Таблица 2

Сравнительный анализ предшествующей госпитализации терапии ХНИЗ пациентов 1 и 2 групп

Группа препаратов, n (%)	Общая когорта (n=158)	1 группа (n=100)	2 группа (n=58)	p
иАПФ	34 (22)	16 (16)	18 (31)	0,04
БРА	55 (35)	32 (32)	23 (40)	0,39
ББ	54 (34)	27 (27)	27 (47)	0,02
БКК	46 (29)	21 (21)	25 (43)	0,004
Диуретики	37 (23)	21 (21)	16 (28)	0,44
Статины	31 (20)	14 (14)	17 (29)	0,02
ОАК	26 (16)	12 (12)	14 (24)	0,07
Антиагреганты	28 (18)	16 (16)	12 (21)	0,52
Сахароснижающие препараты при СД 2 типа	33 (21)	24 (24)	9 (16)	0,23
Бронходилататоры	5 (3)	2 (2)	3 (5)	0,36

Сокращения: ББ — бета-адреноблокаторы, БКК — блокаторы кальциевых каналов, БРА — блокаторы ренин-ангиотензиновых рецепторов, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ОАК — оральные антикоагулянты, СД — сахарный диабет.

Таблица 3

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

Показатель	1 группа 1 визит (n=100)	2 группа 1 визит (n=58)	p	1 группа 2 визит (n=100)	2 группа 1 визит (n=58)	p
Гемоглобин, г/л	140 [129; 151]	140 [128; 153]	0,65	136 [118; 145]	141 [127; 151]	0,02
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	7,0 [2,4; 10,8]	6,7 [5,1; 9,3]	0,74	8,6 [6,2; 11,4]	8,1 [5,6; 9,5]	0,12
Лимфоциты, %	0,9 [0,7; 1,4]	1,1 [0,7; 1,3]	0,43	1,5 [1,0; 2,1]	1,4 [1,2; 1,9]	0,99
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	217 [177; 280]	222 [192; 282]	0,51	269 [198; 347]	314 [219; 368]	0,03
вЧСРБ, мг/л	47 [27; 98]	34 [22; 88]	0,17	11 [6; 20]	9 [6; 15]	0,08
D-димер, мкг/л	617 [352; 1420]	462 [217; 757]	0,005	789 [466; 1560]	495 [250; 780]	0,001
Ферритин, мкг/л	432 [270; 691]	328 [188; 537]	0,02	558 [341; 783]	450 [256; 790]	0,19
ЛДГ, ед/л	422 [339; 553]	370 [315; 497]	0,05	378 [320; 534]	360 [290; 510]	0,22
СКФ мл/мин/1,73 м ²	61,7 [41,6; 81,3]	61,9 [48,8; 79,1]	0,97	63,1 [48,3; 79,1]	66,3 [56,2; 78,4]	0,30
АСТ, ед/л	20 [22; 43]	30 [20; 40]	0,95	37 [24; 53]	35 [28; 47]	0,92
АЛТ, ед/л	20 [23; 53]	35 [22; 51]	0,86	57 [32; 97]	58 [34; 90]	0,92
Глюкоза, ммоль/л	9,7 [5,7; 9,3]	5,9 [5,1; 7,5]	0,006	6,4 [5,1; 10,0]	5,2 [4,9; 6,2]	0,001
Глюкоза у больных СД 2 типа, ммоль/л	11,4 [8,3; 14,1]	9,3 [7,5; 10,6]	0,23	10,5 [7,5; 12,4]	6,7 [5,2; 10,0]	0,03
NT-proBNP, пг/мл	195 [97; 292]	364 [91; 637]	0,93	214 [122; 706]	84 [84; 84]	1,00
Тропонин I, нг/мл	8 [3; 19]	7 [2; 15]	0,64	9 [4; 20]	6 [3; 13]	0,23
Общий ХС, ммоль/л	4,7 [4,1; 5,3]	4,2 [3,2; 5,1]	0,01	-	-	-
ХС-ЛНП, ммоль/л	2,8 [2,9; 3,2]	2,3 [1,8; 2,9]	0,002	-	-	-
ХС-ЛВП, ммоль/л	0,9 [0,8; 1,1]	1,0 [1,3; 2,1]	0,07	-	-	-
ТГ, ммоль/л	1,8 [1,3; 2,2]	1,2 [1,3; 2,1]	0,10	-	-	-
Альбуминурия, мкг/мин	22 [10; 57]	13 [6; 26]	0,001	19 [11; 42]	10 [6; 20]	0,001

Примечание: показатели липидного спектра определялись только при поступлении пациента (1 визит).

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

размера левого предсердия, малого диаметра правого предсердия, систолического давления в легочной артерии (СДЛА), нарушения локальной сократимости), клинического течения в больнице и осложнений COVID-19 — были извлечены из электронных медицинских карт с использованием стандартной формы для сбора данных в начале и конце госпитализации (1 и 2 визиты).

Первичной конечной точкой была внутрибольничная смерть, вторичные точки: длительность лихорадки, длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), длительность госпитализации.

Обработка данных в рамках регистра проводится с применением программы Statistica 10.0 ("StatSoft", США). Категориальные переменные представле-

Таблица 4

Сравнительный анализ ЭхоКС параметров пациентов 1 и 2 групп при поступлении (1 визит) и при окончании госпитализации (выписка, летальный исход) (2 визит), Ме [Q25; Q75]

Показатель	1 группа 1 визит (n=100)	2 группа 1 визит (n=58)	p	1 группа 2 визит (n=100)	2 группа 1 визит (n=58)	p
КДР ЛЖ, см	4,7 [4,4; 5,4]	4,6 [4,3; 5,5]	0,62	4,8 [4,4; 5,4]	4,7 [4,3; 5,4]	0,42
КСР ЛЖ, см	3,2 [2,9; 3,4]	3,1 [2,9; 3,3]	0,28	3,2 [2,9; 3,4]	3,1 [2,8; 3,3]	0,10
ТМЖП, см	1,2 [1,1; 1,3]	1,1 [1,0; 1,3]	0,06	1,2 [1,2; 1,3]	1,1 [1,0; 1,3]	0,13
ТЗС ЛЖ, см	1,1 [1,0; 1,3]	1,1 [0,9; 1,2]	0,14	1,1 [1,0; 1,3]	1,1 [0,9; 1,2]	0,19
ФВ ЛЖ (Simpson), %	60 [55; 63]	59 [55; 63]	0,96	58 [54; 62]	58 [55; 62]	0,58
КДР ПЖ, см	2,8 [2,7; 3,1]	2,8 [2,7; 3,2]	0,49	2,8 [2,7; 3,2]	2,8 [2,7; 3,2]	0,58
Размер ЛП, см	3,9 [3,5; 4,3]	3,8 [3,6; 4,1]	0,13	3,9 [3,6; 4,3]	3,8 [3,5; 4,1]	0,06
Малый диаметр ПП, см	3,7 [3,5; 3,8]	3,6 [3,3; 3,8]	0,13	3,7 [3,5; 3,9]	3,6 [3,3; 3,8]	0,13
СДЛА, мм рт.ст.	22 [20; 30]	22 [20; 25]	0,36	26 [20; 30]	24 [20; 28]	0,03
НЛС, n (%)	4 (4)	1 (2)	0,65	4 (4)	1 (2)	0,65

Сокращения: КДР — конечно-диастолический размер, КСР — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, НЛС — нарушение локальной сократимости, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ТЗС — толщина задней стенки, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ФВ — фракция выброса.

ны как n (%). Непрерывные переменные описываются медианами с нижним и верхним квартилями. Межгрупповые различия были проверены с использованием t-критерия Стьюдента для нормально распределенных данных и U-критерия Манна-Уитни для ненормально распределенных данных. Пропорции сравнивали с использованием критерия χ^2 или точного критерия Фишера, где это необходимо.

Результаты

В исследование включено 158 пациентов, которые имели на момент госпитализации в инфекционный госпиталь одно или более ХНИЗ, что составляет 76% от общего числа госпитализированных пациентов. Средний возраст пациентов составил 64 [53; 72] года. Среди исследуемых групп было 51% женщин и 49% мужчин. По гендерным признакам и частоте ХНИЗ 1 и 2 группы пациентов не различались, за исключением ожирения, которое чаще имело место у пациентов 1 группы (неоптимальная терапия) (табл. 1). Среди сопутствующих заболеваний у пациентов чаще всего встречались артериальная гипертензия (АГ) — 87%, ожирение было выявлено в 45%, сахарный диабет 2 типа (СД2) имел место в 25%, ишемическая болезнь сердца (ИБС) в 14%, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в 17%, в т.ч. ХСН I-II функционального класса (ФК) — 15%, ХСН III-IV ФК — 3%, онкологические заболевания — в 12%, фибрилляция предсердий выявлена в 9%, инсульт в анамнезе в 8%, хроническая болезнь почек в 5%, хроническая обструктивная болезнь легких в 4%, бронхиальная астма в 5%.

Одно сопутствующее заболевание имелось у 28% больных, у пациентов 2 группы (оптимальная терапия) чаще, чем у пациентов из 1 группы (неоптимальная терапия) имело место одно ХНИЗ (табл. 1). Группы не различались по числу пациентов с 2-3 за-

болеваниями и с 4 и больше заболеваниями. В целом 2-3 ХНИЗ было — у 49%, ≥ 4 ХНИЗ — у 19% пациентов.

При анализе предшествующей госпитализации терапии найдено, что пациенты 1 группы в сравнении с пациентами 2 группы реже получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), бета-адреноблокаторы (ББ), блокаторы кальциевых каналов и статины (табл. 2).

Лабораторные показатели в исследуемых группах оценивались при поступлении (1 визит) и при окончании госпитализации (выписка, летальный исход) (2 визит) (табл. 3). При анализе лабораторных параметров при поступлении (1 визит) найдено, что у пациентов 1 группы (неоптимальная терапия) в сравнении с пациентами 2 группы (оптимальная терапия) были более высокие уровни Д-димера, ферритина, глюкозы, общего холестерина, ХС-ЛНП и альбуминурии (табл. 2). При окончании госпитализации (выписка, летальный исход) сохранились различия между 1 и 2 группой по уровням Д-димера, глюкозы крови у всех пациентов и альбуминурии, которые были более высокими у пациентов 1 группы в сравнении со 2 группой. К моменту окончания госпитализации появились новые различия между группами. Так, у пациентов 1 группы в сравнении с пациентами 2 группы наблюдались более низкие уровни гемоглобина и тромбоцитов, а также более высокий уровень глюкозы у пациентов с СД2 (табл. 2).

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

Таблица 5

**Сравнительный анализ клинических параметров,
характеризующих тяжесть течения инфекции, у пациентов 1 и 2 групп**

Показатель	Общая когорта (n=158)	Неоптимальная терапия ХНИЗ (n=100)	Оптимальная терапия ХНИЗ (n=58)	p-value
ОКС, n (%)	3 (2)	3 (3)	0 (0)	0,30
Инсульт, n (%)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	1,00
Цитокиновый шторм, n (%)	62 (39)	46 (46)	16 (28)	0,03
ОПП, n (%)	28 (18)	23 (23)	5 (9)	0,03
Миокардит, %	2 (1)	1 (1)	1 (2)	1,00
Сепсис, инфекционно-токсический шок, n (%)	16 (10)	15 (15)	1 (2)	0,006
Интенсивность кислородотерапии, степень (Me [Q25; Q75])	2 [2; 2]	2 [2; 3]	2 [1; 2]	0,004
Без кислородотерапии, n (%)	36 (23)	19 (19)	17 (29)	0,17
Высокопоточная оксигенация, n (%)	16 (10)	14 (14)	2 (3)	0,05
Неинвазивная ИВЛ, n (%)	2 (1)	1 (1)	1 (2)	1,00
ИВЛ, n (%)	10 (6)	10 (10)	0 (0)	0,14
Длительность лихорадки, дни (Me [Q25; Q75])	9 [7; 11]	10 [7; 12]	9 [7; 10]	0,03
Лечение в реанимации, дни (Me [Q25; Q75])	0 [0; 0]	0 [0; 3]	0 [0; 0]	<0,001
Длительность госпитализации, дни (Me [Q25; Q75])	9 [7; 13]	10 [8; 14]	8 [7; 11]	0,001
Смерть, n (%)	19 (12,0)	18 (18,0)	1 (1,7)	0,002

Сокращения: ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ОКС — острый коронарный синдром, ОПП — острое почечное повреждение, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания.

значительно больше, чем у пациентов 2 группы (40 [28; 56]% vs 32 [28; 40]%, $p<0,001$).

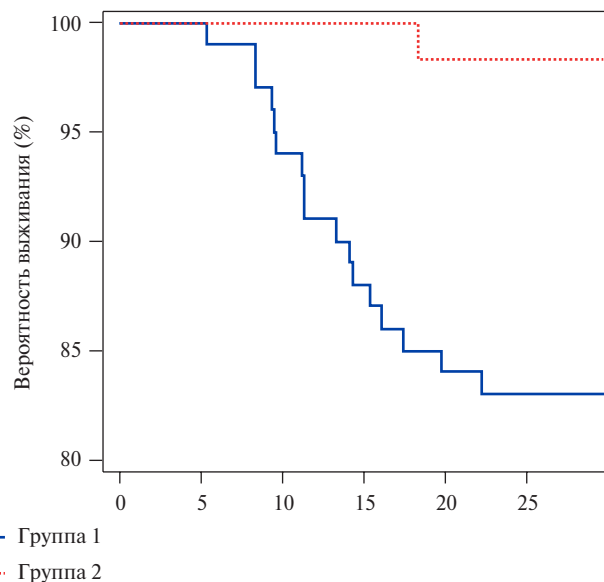
По данным электрокардиограммы, пациенты 1 и 2 групп различались по длительности интервала QTc в момент поступления в госпиталь, у пациентов 1 группы он был больше, чем у пациентов 2 группы (0,41 [0,39; 0,43] сек vs 0,39 [0,37; 0,42] сек, $p=0,01$).

При сравнительном анализе данных ЭхоКС при поступлении различий между 1 и 2 группами не найдено. При анализе данных ЭхоКС перед окончанием госпитализации (выписки, летальный исход) найдено, что у пациентов 1 группы в сравнении с пациентами 2 группы было выше СДЛА (табл. 4).

При сравнении клинических особенностей течения COVID-19 найдено, что у пациентов 1 группы чаще, чем у пациентов 2 группы наблюдались такие осложнения, как цитокиновый шторм, острое почечное повреждение, сепсис и инфекционно-токсический шок (табл. 5).

Интенсивность кислородотерапии была выше у пациентов 1 группы в сравнении с пациентами 2 группы. Пациенты 1 группы чаще нуждались в высокопоточной оксигенации, чем пациенты 2 группы (табл. 5).

При анализе вторичных точек найдено, что у пациентов 1 группы (неоптимальная терапия), в сравнении с пациентами 2 группы (оптимальная терапия), был статистически достоверно длиннее период лихорадки (10 [7; 12] vs 9 [7; 10] дней, $p=0,03$), период пребывания в ОРИТ (0 [0; 3] vs 0 [0; 0] дней, $p<0,001$) и больше длительность госпитализации (10 [8; 14] vs 8 [7; 11] дней, $p=0,001$) (табл. 5).



Число пациентов	Время от начала госпитализации (дни)		
Группа 1	100	94	84
Группа 2	58	58	57

Рис. 1. 24-дневная выживаемость пациентов с COVID-19 в зависимости от вида терапии ХНИЗ.

Первичная точка — внутрибольничная летальность была статистически достоверно больше в 1 группе пациентов в сравнении со 2 группой (18,0% vs 1,7%, $p=0,002$) (табл. 5). 24-дневная выживаемость пациентов 2 группы (оптимальная терапия) была лучше, чем пациентов 1 группы (неоптимальная терапия) (рис. 1).

Обсуждение

При анализе данных исследования найдено, что большинство госпитализированных пациентов с COVID-19 (76%) имеют сопутствующие ХНИЗ. Среди сопутствующих заболеваний преобладают сердечно-сосудистые заболевания, что совпадает с данными других исследований. Так, согласно данным регистра АКТИВ, 79,8% госпитализированных пациентов имели сопутствующие ХНИЗ [1], что ассоциировалось с неблагоприятным прогнозом. По данным Кохрановского метаанализа 220 исследований большинство пациентов с COVID-19 имеют сопутствующие заболевания, среди которых преобладают АГ (36,1%), СД2 (22,1%), ожирение (21,6%), фибрилляция предсердий (11,1%) и ИБС (10,5%) [3].

Существует достаточно много данных (фундаментальных исследований и данных регистров) о влиянии групп препаратов, применяемых для лечения ХНИЗ, на течение COVID-19 [2, 4–9]. Механизм действия отдельных препаратов может затрагивать звенья патогенеза COVID-19, иметь собственный противовоспалительный и органопротективный эффект. Например, механизм положительного влияния ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на течение COVID-19 связывается с уменьшением активности ангиотензина II и увеличением выработки ангиотензина 1-7 под воздействием ангиотензинпревращающего фермента 2 типа, а также с активацией рецептора Mas, что может оказывать противовоспалительный и антифибротический эффекты [8, 9]. Результаты двух рандомизированных контролируемых исследований, посвященных влиянию ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на течение и прогноз COVID-19: BRACE-CORONA [5] и REPLACE COVID [6] подтверждают предположение о благотворном влиянии сохраненного приема иАПФ/блокаторов ренин-ангиотензиновых рецепторов в период пребывания в стационаре на прогноз COVID-19 у пациентов с АГ. В исследовании Pinto-Sietsma S-J, et al., включающем ~1500 пациентов с АГ, получающих гипотензивную терапию, проанализировано влияние каждой из 5 групп препаратов на тяжесть течения COVID-19 и найдено, что использование ББ было связано со значительно лучшими исходами [4].

Самое исследованное и многогранное влияние на течение COVID-19 выявлено у статинов [10]. Возможные механизмы положительного влияния на течение COVID-19 у этой группы препаратов можно свести к следующим фактам: во-первых, были описаны сердечно-сосудистые осложнения при COVID-19, и терапия статинами потенциально может снизить этот риск [11, 12], во-вторых, это способность препаратов ингибировать проли-

кование SARS-CoV-2 в клетки [13, 14], в третьих — возможна способность статинов модулировать врожденный иммунный ответ при вирусных респираторных инфекциях [15, 16]. Прием статинов, по данным метаанализа Know CS, et al. [17], был связан со снижением на 30% риска тяжелого течения и/или смертельного исхода у пациентов с COVID-19.

Согласно данным регистра АКТИВ [2], показано, что со снижением риска летального исхода COVID-19 ассоциировались: прием статинов больными ИБС; прием иАПФ/блокаторов ренин-ангиотензиновых рецепторов, ББ пациентами с ИБС, АГ и ХСН; прием оральных антикоагулянтов (преимущественно прямых оральных антикоагулянтов) пациентами с фибрилляцией предсердий; прием клопидогрела, прасугрела, тикагрелора пациентами с ИБС; пероральная сахароснижающая терапия у пациентов с СД2. По данным нашего исследования пациенты 1 группы (неоптимальная терапия) отличались от пациентов 2 группы (оптимальная терапия) как раз по частоте приема вышеупомянутых препаратов. Пациенты 1 группы реже получали иАПФ, ББ, блокаторы кальциевых каналов и статины в качестве терапии сопутствующих заболеваний.

Очевидно, что сам по себе факт назначения или приема отдельного препарата не определяет достаточность и качество терапии ХНИЗ, в этом случае важным аспектом является обоснованность приема/не приема этого препарата при определенном заболевании (соответствие клиническим рекомендациям), регулярность приема препарата (приверженность к лечению), достижение целевых показателей. Сравнимые нами группы пациентов не различались по полу, возрасту, частоте отдельных ХНИЗ (за исключением ожирения, которое чаще наблюдалось у пациентов 1 группы), частоте 2-3 ХНИЗ, частоте ≥ 4 сопутствующих заболеваний. Единственным существенным отличием пациентов 1 группы от пациентов 2 группы было меньшее число больных с 1 сопутствующим заболеванием, что может только частично объяснить худшее качество лечения пациентов 1 группы, о чем, например, свидетельствуют более высокие уровни общего ХС и ХС-ЛНП.

В целом уже при поступлении в стационар у пациентов 1 группы наблюдалось более тяжелое течение инфекции согласно более высокой степени поражения легких по данным КТ, более высоким уровням Д-димера, ферритина. Более высокий уровень альбуминурии у пациентов 1 группы косвенно может свидетельствовать о более выраженной эндотелиальной дисфункции, возможно, обусловленной не только исходными ХНИЗ, но и COVID-19. Во время пребывания в стационаре у пациентов 1 группы наблюдалось более тяжелое течение инфекции,

больше осложнений, была выше потребность в высокопоточной кислородотерапии. К окончанию госпитального периода состояние пациентов 1 группы также было хуже, чем у пациентов 2 группы: при сохранении уже имевшихся различий возникли новые: снижения уровня гемоглобина, количества тромбоцитов, повышения СДЛА, повышение уровня глюкозы у пациентов с СД2. У пациентов с исходной неоптимальной терапией ХНИЗ наблюдалась большая продолжительность лихорадки, большая длительность лечения в стационаре и длительность нахождения в отделении реанимации. Уровень смертности был статистически значимо выше в группе пациентов с неоптимальной исходной терапией ХНИЗ. Таким образом, в эпоху пандемии COVID-19 большое значение имеет высокое качество лечения сопутствующих ХНИЗ пациентов для снижения тяжести течения инфекции и риска летального исхода.

Литература/References

- Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. International register "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors" (AKTIV SARS-CoV-2): analysis of predictors of short-term adverse outcomes in COVID-19. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4470. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Международный регистр "Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2" (АКТИВ SARS-CoV-2): анализ предикторов неблагоприятных исходов острой стадии новой коронавирусной инфекции. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4470. doi:10.15829/1560-4071-2021-4470.
- Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. Analysis of influence of background therapy for comorbidities in the period before infection on the risk of the lethal COVID outcome. Data from the international AKTIV SARS-CoV-2 registry ("Analysis of chronic non-infectious diseases dynamics after COVID-19 infection in adult patients SARS-CoV-2"). *Kardiologia*. 2021;61(9):20-32. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Анализ влияния препаратов базовой терапии, применявшихся для лечения сопутствующих заболеваний в период, предшествующий инфицированию, на риск летального исхода при новой коронавирусной инфекции. Данные международного регистра "Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2" (АКТИВ SARS-CoV-2). *Кардиология*. 2021;61(9):20-32 doi:10.18087/cardio.2021.9.n1680.
- Pellicori P, Doolub G, Wong CM, et al. COVID-19 and its cardiovascular effects: a systematic review of prevalence studies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;3(3):CD013879. doi:10.1002/14651858.
- Pinto-Sietsma S-J, Flossdorf M, Buchholz VR, et al. Antihypertensive drugs in COVID-19 infection *European Heart Journal — Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2020;6:415-6. doi:10.1093/ehjcvp/pvaa058.
- Lopes RD, Macedo AVS, de Barros E Silva PGM, et al. Effect of Discontinuing vs Continuing Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers on Days Alive and Out of the Hospital in Patients Admitted With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(3):254-64. doi:10.1001/jama.2020.25864.
- Cohen JB, Hanff TC, William P, et al. Continuation versus discontinuation of renin-angiotensin system inhibitors in patients admitted to hospital with COVID-19: a prospective, randomised, open-label trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2021;9(3):275-84. doi:10.1016/S2213-2600(20)30558-0.
- van Kimmenade RRJ, Belfroid E, Hoogervorst-Schilp J, et al. The effects of ACE2 expression mediating pharmacotherapy in COVID-19 patients. *Netherlands Heart Journal*. 2021;29(Suppl 1):20-34. doi:10.1007/s12471-021-01573-8.
- South AM, Tomlinson L, Edmonston D, et al. Controversies of renin-angiotensin system inhibition during the COVID-19 pandemic. *Nature Reviews Nephrology*. 2020;16(6):305-7. doi:10.1038/s41581-020-0279-4.
- Zhang X-J, Qin J-J, Cheng X et al. In-Hospital Use of Statins Is Associated with a Reduced Risk of Mortality among Individuals with COVID-19. *Cell Metabolism*. 2020;32(2):176-87. e4. doi:10.1016/j.cmet.2020.06.015.
- Tarlovskaya EI. The impact of statins on the course of a new coronavirus infection: myth or reality? *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2020;1(2):102-8. (In Russ.) Тарловская Е.И. Влияние статинов на течение новой коронавирусной инфекции: миф или реальность? *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2020;1(2):102-8. doi:10.21886/2712-8156.
- Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):811-8. doi:10.1001/jamacardio.2020.1017. Erratum in: *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):848.
- Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):802-10. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950.
- Rodriguez-Diez RR, Tejera-Muñoz A, Marquez-Exposito L, et al. Statins: Could an old friend help in the fight against COVID-19? *British Journal of Pharmacology*. 2020;177(21):4873-86. doi:10.1111/bph.15166.
- Scicali R, Di Pino A, Piro S, et al. May statins and PCSK9 inhibitors be protective from COVID-19 in familial hypercholesterolemia subjects? *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2020;30(7):1068-9. doi:10.1016/j.numecd.2020.05.003.
- Yuan S. Statins may decrease the fatality rate of Middle East respiratory syndrome infection. *mBio*. 2015;6(4):e01120. doi:10.1128/mBio.01120-15.
- DeDiego ML, Nieto-Torres JL, Regla-Nava JA, et al. Inhibition of NF-κB-mediated inflammation in severe acute respiratory syndrome coronavirus-infected mice increases survival. *J Virol*. 2014;88:913-24. doi:10.1128/JVI.02576-13.
- Kow CS, Hasan SS. Meta-analysis of Effect of Statins in Patients with COVID-19. *The American Journal of Cardiology*. 2020;134:153-5. doi:10.1016/j.amjcard.2020.08.004.

Заключение

Госпитализированные пациенты с COVID-19 в 76% имеют сопутствующие ХНИЗ, среди которых преобладают болезни системы кровообращения, ожирение и СД2.

Пациенты, получавшие базовую терапию ХНИЗ до госпитализации в инфекционный госпиталь в соответствии с текущими клиническими рекомендациями и осуществляющие регулярный прием препаратов, имеют более благоприятное течение COVID-19 на госпитальном этапе и более низкий уровень внутригоспитальной летальности, чем пациенты, имеющие неоптимальную терапию, не приверженные к лечению либо не получающие препараты, но имеющие показания к их приему.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.



Отдаленные исходы у больных, перенесших COVID-19 (данные регистра ТАРГЕТ-ВИП)

Лукьянов М. М.¹, Кутишенко Н. П.¹, Марцевич С. Ю.¹, Пулин А. А.², Андреев Е. Ю.¹, Воронина В. П.¹, Диндикова В. А.¹, Дмитриева Н. А.¹, Лерман О. В.¹, Маковеева А. Н.¹, Окшина Е. Ю.¹, Сгибнева А. С.¹, Смирнов А. А.¹, Белова Е. Н.¹, Кляшторный В. Г.¹, Кудряшов Е. В.¹, Карпов О. Э.², Драпкина О. М.¹

Цель. Оценить отдаленные исходы в течение 12 мес. после госпитального лечения больных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) в рамках проспективного регистра.

Материал и методы. Исходы в постгоспитальном периоде оценены у 827 пациентов с установленным диагнозом COVID-19 (возраст 58,0±14,8 лет, мужчин 51,3%). На сроки 30-60 сут., 6 мес. и 12 мес. после выписки из стационара оценивались случаи смерти, развития не фатальных инфаркта миокарда (ИМ) и мозгового инсульта (МИ), госпитализаций, перенесенных острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ)/гриппа. Длительность наблюдения составила 13,0±1,5 мес.

Результаты. За период наблюдения умерло 35 (4,2%) пациентов, зарегистрированы 6 (0,73%) случаев ИМ и 4 (0,48%) — МИ, госпитализированы 142 (17%) пациента, перенесли ОРВИ/грипп — 217 (26,2%). Факторы возраста, нахождения в реанимационном отделении были значимо ассоциированы ($p<0,001$) с риском смерти от всех причин (отношение рисков (ОР) =1,085 на 1 год жизни и ОР =6,98, соответственно), с риском развития комбинированной конечной точки (смерть, нефатальные ИМ и МИ): ОР =1,081 на 1 год жизни и ОР =4,47. Из 35 случаев смерти — 11 (31%) были в течение первых 30 сут. наблюдения, а 19 (54%) — за 90 сут. после выписки из стационара. Более высокая вероятность госпитализации была ассоциирована с более старшим возрастом (отношение шансов (ОШ) =1,038; $p<0,001$), более высокая вероятность ОРВИ/гриппа — с более молодым возрастом (ОШ =0,976 на 1 год жизни; $p<0,001$), женским полом (ОШ =1,414; $p=0,03$).

Заключение. Проспективное наблюдение 827 пациентов в рамках регистра ТАРГЕТ-ВИП выявило, что смертность за 12 мес. наблюдения составила 4,2%, при этом более половины летальных исходов (54%) зарегистрированы в первые 90 сут. наблюдения, в т.ч. 31% — за первый месяц после выписки из стационара. Наиболее частыми событиями были госпитализации (17,0% случаев) и перенесенные ОРВИ/грипп (26,2% случаев), наиболее редкими — ИМ (0,73%) и МИ (0,48%). Основными факторами, ассоциированными со смертностью в постковидном периоде наблюдения в течение 12 мес., были более старший возраст и пребывание в реанимационном отделении во время референсной госпитализации. Более высокая частота повторных госпитализаций за период наблюдения была ассоциирована с более старшим возрастом, а частота перенесенных за период наблюдения ОРВИ/гриппа — с более молодым возрастом пациентов и женским полом.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, регистр, проспективное наблюдение, отдаленные исходы, сердечно-сосудистые заболевания, хронические некардиальные заболевания, коморбидность.

Отношения и деятельность: нет.

ID исследования: [https://clinicaltrials.gov/ \(NCT04522076\)](https://clinicaltrials.gov/ (NCT04522076)).

¹Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва; ²Национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия.

Лукьянов М. М.* — к.м.н., руководитель отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-5784-4525, Кутишенко Н. П. — д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-6395-2584, Марцевич С. Ю. — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0002-7717-4362, Пулин А. А. — к.м.н., зам. генерального директора по научной и образовательной деятельности, ORCID: 0000-0002-9499-4979, Андреев Е. Ю. — к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0001-7167-3067, Воронина В. П. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-5603-7038, Диндикова В. А. — м.н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0001-6826-860X, Дмитриева Н. А. — к.м.н., с.н.с. лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-8119-9645, Лерман О. В. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0002-3299-1078, Маковеева А. Н. — н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-9111-8738, Окшина Е. Ю. — к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0001-7891-3721, Сгибнева А. С. — ординатор НИИЦ ТПМ, ORCID: 0000-0001-5631-2669, Смирнов А. А. — м.н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-6061-2565, Белова Е. Н. — программист, лаборатория биостатистики, ORCID: 0000-0002-8169-8919, Кляшторный В. Г. — к.б.н., н.с. лаборатории биостатистики, ORCID: 0000-0002-5501-5731, Кудряшов Е. В. — программист лаборатории биостатистики, ORCID: 0000-0002-2361-7172, Карпов О. Э. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, генеральный директор, ORCID: 0000-0002-5227-0657, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
loukmed@gmail.com

ИМ — инфаркт миокарда, КТ — компьютерная томография, МИ — мозговой инсульт, ОР — отношение рисков, ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция, ОШ — отношение шансов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

Рукопись получена 26.02.2022

Рецензия получена 10.03.2022

Принята к публикации 14.03.2022



Для цитирования: Лукьянов М. М., Кутишенко Н. П., Марцевич С. Ю., Пулин А. А., Андреев Е. Ю., Воронина В. П., Диндикова В. А., Дмитриева Н. А., Лерман О. В., Маковеева А. Н., Окшина Е. Ю., Сгибнева А. С., Смирнов А. А., Белова Е. Н., Кляшторный В. Г., Кудряшов Е. В., Карпов О. Э., Драпкина О. М. Отдаленные исходы у больных, перенесших COVID-19 (данные регистра ТАРГЕТ-ВИП). *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(3):4912. doi:10.15829/1560-4071-2022-4912

Long-term outcomes in patients after COVID-19: data from the TARGET-VIP registry

Lukyanov M. M.¹, Kutishenko N. P.¹, Martsevich S. Yu.¹, Pulin A. A.², Andreenko E. Yu.¹, Voronina V. P.¹, Dindikova V. A.¹, Dmitrieva N. A.¹, Lerman O. V.¹, Makoveeva A. N.¹, Okshina E. Yu.¹, Sgibneva A. S.¹, Smirnov A. A.¹, Belova E. N.¹, Klyashtorny V. G.¹, Kudryashov E. V.¹, Karpov O. E.², Drapkina O. M.¹

Aim. To assess long-term outcomes within 12 months after hospital treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) as part of a prospective registry.

Material and methods. Outcomes in the posthospital period were assessed in 827 patients diagnosed with COVID-19 (age, 58,0±14,8 years; men, 51,3%). For periods of 30-60 days, 6 and 12 months after discharge from the hospital,

cases of death, nonfatal myocardial infarction (MI) and stroke, hospitalization, acute respiratory viral infections/influenza were assessed. The follow-up period was 13,0±1,5 months.

Results. During the follow-up period, 35 (4,2%) patients died, 6 (0,73%) and 4 (0,48%) cases of MI and stroke were registered. In addition, 142 (17%) patients were hospitalized, while 217 (26,2%) patients had acute respiratory viral infections/influenza. Factors of age and length of intensive care unit stay were significantly associated ($p<0,001$) with the risk of all-cause death (hazard ratio (HR)=1,085 per 1 year of life and HR=6,98, respectively), with the risk of composite endpoint (death, non-fatal MI and stroke): HR=1,081 per 1 year of life and HR=4,47. Of the 35 deaths, 11 (31%) were within the first 30 days of follow-up, and 19 (54%) — 90 days after discharge from the hospital. A higher probability of hospitalization was associated with older age (odds ratio (OR)=1,038; $p<0,001$), while a higher probability of acute respiratory viral infections/influenza was associated with younger age (OR=0,976 per 1 year of life; $p<0,001$) and female sex (OR=1,414; $p=0,03$).

Conclusion. A prospective follow-up of 827 patients in the TARGET-VIP registry revealed that 12-month mortality was 4,2%, while more than half of the deaths (54%) were registered in the first 90 days, including 31% — for the first month after discharge from the hospital. The most common events were hospitalizations (17,0%) and acute respiratory viral infections/influenza (26,2%), while the rarest were myocardial infarction (0,73%) and stroke (0,48%). The key factors associated with 12-month mortality in the post-COVID-19 period were older age and intensive care unit stay during the reference hospitalization. A higher readmission rate during the follow-up period was associated with older age, and the prevalence of acute respiratory viral infections /influenza during the follow-up period was associated with younger patients and female sex.

Keywords: coronavirus infection, COVID-19, registry, prospective follow-up, long-term outcomes, cardiovascular disease, chronic noncardiac disease, comorbidity.

Relationships and Activities: none.

Trial ID: [https://clinicaltrials.gov/ \(NCT04522076\)](https://clinicaltrials.gov/ (NCT04522076)).

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow;

²Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, Russia.

Lukyanov M. M. * ORCID: 0000-0002-5784-4525, Kutishenko N. P. ORCID: 0000-0001-6395-2584, Martsevich S. Yu. ORCID: 0000-0002-7717-4362, Pulin A. A. ORCID: 0000-0002-9499-4979, Andreenko E. Yu. ORCID: 0000-0001-7167-3067, Voronina V. P. ORCID: 0000-0001-5603-7038, Dindikova V. A. ORCID: 0000-0001-6826-860X, Dmitrieva N. A. ORCID: 0000-0001-8119-9645, Lerman O. V. ORCID: 0000-0002-3299-1078, Makoveeva A. N. ORCID: 0000-0002-9111-8738, Okshina E. Yu. ORCID: 0000-0001-7891-3721, Sgibneva A. S. ORCID: 0000-0001-5631-2669, Smirnov A. A. ORCID: 0000-0002-6061-2565, Belova E. N. ORCID: 0000-0002-8169-8919, Klyashorny V. G. ORCID: 0000-0002-5501-5731, Kudryashov E. V. ORCID: 0000-0002-2361-7172, Karpov O. E. ORCID: 0000-0002-5227-0657, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:

loukmed@gmail.com

Received: 26.02.2022 **Revision Received:** 10.03.2022 **Accepted:** 14.03.2022

For citation: Lukyanov M. M., Kutishenko N. P., Martsevich S. Yu., Pulin A. A., Andreenko E. Yu., Voronina V. P., Dindikova V. A., Dmitrieva N. A., Lerman O. V., Makoveeva A. N., Okshina E. Yu., Sgibneva A. S., Smirnov A. A., Belova E. N., Klyashorny V. G., Kudryashov E. V., Karpov O. E., Drapkina O. M. Long-term outcomes in patients after COVID-19: data from the TARGET-VIP registry. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(3):4912. doi:10.15829/1560-4071-2022-4912

Новая коронавирусная инфекция 2019г (COVID-19) стала самой смертоносной пандемией нового тысячелетия. Неожиданное появление новых, ранее не известных заболеваний всегда ставит перед клиницистами сложную задачу выявления контингента людей, подверженных риску их возникновения, оценки основных клинических проявлений и осложнений, а также отдаленных исходов. С самого начала пандемии COVID-19 основной акцент был сделан на респираторных проявлениях заболевания. В то же время стало ясно, что возраст пациентов, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и хроническая некардиальная патология имеют важное прогностическое значение у больных с COVID-19 [1-3]. Кроме того, как и при других инфекциях дыхательных путей, COVID-19 может не только ухудшить течение ССЗ и некардиальной патологии, но и привести к развитию сердечно-сосудистых осложнений [4, 5]. Сердечно-сосудистые осложнения острого периода заболевания в настоящее время в целом хорошо описаны в научной литературе, однако изучение исходов и осложнений на этапе длительного наблюдения (12 мес. и более) пациентов после перенесенного COVID-19 еще требует своего анализа. Большинство исследований имеют такие ограничения, как короткий срок наблюдения пациентов, недостаточно широкий охват исходов заболевания или ретроспективный дизайн [6-8]. Тем

не менее в ближайшее время следует ожидать значительное количество публикаций по итогам длительного наблюдения больных, перенесших COVID-19, и с анализом отдаленных исходов.

Цель исследования — оценить отдаленные исходы в течение 12 мес. после госпитального лечения больных с COVID-19 в рамках проспективного регистра TARGET-VIP.

Материал и методы

Исследование TARGET-VIP (TARGET-VIP) зарегистрировано в международной базе клинических исследований [https://clinicaltrials.gov/ \(NCT04522076\)](https://clinicaltrials.gov/ (NCT04522076)). Согласно протоколу исследования в регистр были включены все пациенты ($n=1130$), госпитализированные в ФГБУ “НМХЦ им. Н.И. Пирогова” Минздрава России (НМЦХ) с предполагаемым либо подтвержденным диагнозом COVID-19 и/или внебольничной пневмонии. Период включения определялся сроком работы НМХЦ для оказания медицинской помощи пациентам с подозрением на COVID-19 (с 06.04.2020г по 02.07.2020г). Основные правила организации, проведения и сбора информации о пациентах в данном регистре были подробно изложены в предыдущих публикациях [5, 9]. В соответствии с протоколом исследования через 30-60 сут., 6 мес. и 12 мес. после выписки пациента из стационара с самим пациентом

Таблица 1

Число случаев смерти от всех причин, нефатальных ИМ и МИ, госпитализаций и ОРВИ/гриппа за 12 мес. наблюдения пациентов после COVID-19

События за период наблюдения	Число пациентов с развитием событий (n, %)
Смерть от всех причин	35 (4,2%)
Нефатальный инфаркт миокарда	6 (0,73%)
Нефатальный мозговой инсульт	4 (0,48%)
Госпитализация	142 (17,0%)
ОРВИ/грипп	217 (26,2%)

Сокращение: ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция.

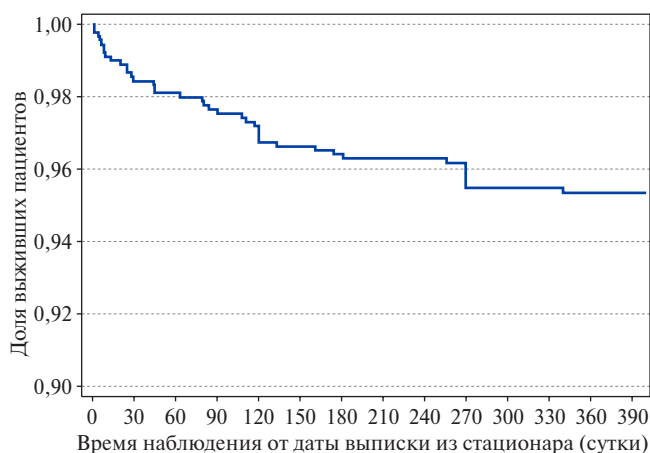


Рис. 1. Кривая Каплана-Мейера для события "смерть от всех причин" на этапе постгоспитального наблюдения больных, перенесших COVID-19.

или с его родственниками осуществлялись телефонные контакты с целью уточнения жизненного статуса пациента, получения информации о развитии событий (нефатальный инфаркт миокарда (ИМ) или мозговой инсульт (МИ), госпитализация, перенесенные острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ)/грипп, повторное заболевание COVID-19), лечении, статусе вакцинации против SARS-CoV-2. Для проспективного наблюдения были отобраны пациенты, проживающие в Москве и Московской области. Этот этап исследования был выполнен сотрудниками ФГБУ НМИЦ терапии и профилактической медицины Минздрава России (НМИЦ ТПМ). Проведение исследования было одобрено независимыми этическими комитетами НМЦХ и НМИЦ ТПМ. Все пациенты при включении в регистр в письменной форме давали добровольное информированное согласие на участие в этом наблюдательном исследовании.

Из стационара с установленным диагнозом COVID-19 (коды по МКБ U07.1 и U07.2) были выписаны 849 пациентов, проживающих в Москве и Московской области. Средний возраст пациентов составил $58,0 \pm 14,8$ лет, из них мужчин — 424 (51,3%), женщин — 403 (48,7%). Информация об исходах за-

болевания через 30–60 дней после выписки оценена у 827 (97,4%) пациентов. Данные оценки статуса пациента через 12 мес. были получены в 797 (93,9%) случаях, в т.ч. данные опроса — у 762 пациентов, а в 35 случаях была зарегистрирована информация о летальном исходе. Средняя длительность наблюдения после выписки из стационара составила $13,0 \pm 1,5$ мес.

Статистический анализ. Для выполнения статистического анализа использован программный пакет SPSS 20.0 (IBM, США) и Stata 15.0. Описательная статистика представлена в виде количественных данных и процентах. Методы многофакторного анализа и логистической регрессии с определением, соответственно, отношения рисков (ОР) и отношения шансов (ОШ), 95% доверительного интервала применяли с целью оценки значимости ассоциации анализируемых факторов и событий. Анализ был проведен с поправкой на возраст и пол пациентов. Анализ выживаемости проводился с использованием метода Каплана-Мейера и построением кривых выживаемости. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Данные о числе случаев смерти от всех причин, а также случаев нефатальных ИМ и МИ, госпитализаций и ОРВИ/гриппа за 12 мес. наблюдения после перенесенной коронавирусной инфекции представлены в таблице 1.

За период наблюдения частота случаев смерти от всех причин составила 4,2%, значительно реже регистрировались нефатальные ИМ (0,73%) и МИ (0,48%). Были госпитализированы по различным поводам 142 (17,0%) пациента, а общее число госпитализаций, включая повторные, составило 216. Наиболее часто регистрировались случаи ОРВИ/гриппа (345 событий у 217 пациентов, из которых у 16 человек ОРВИ развивались 3 и более раз в течение года).

На рисунке 1 представлена кривая Каплана-Мейера для события "смерть от всех причин" за период наблюдения. Из кривой смертности/выживаемости следует, что более высокая частота развития смертельных исходов имела место в первые месяцы после выписки из стационара, что подтверждается следующими числовыми данными: за первые 30 сут. после выписки из стационара зарегистрировано 11 из 35 (31,4%) смертельных исходов, за первые 60 сут. — 15 (42,9%), а за первые 90 сут. — 19 (54,3%). Таким образом, более половины от общего числа смертельных исходов за период 12 мес. наблюдения было зарегистрировано в первые 3 мес. после выписки из стационара, причем за первый месяц — 31,4%.

С помощью метода многофакторного анализа оценены основные факторы риска наступления событий: "смерть от всех причин", комбинированная

конечная точка (смерть от всех причин, нефатальные ИМ и МИ), госпитализация, перенесенные ОРВИ/грипп в постгоспитальном периоде. Учитывая относительно небольшое число событий, в анализ включены только основные факторы, отражающие риски, существовавшие вне зависимости от наличия COVID-19 (возраст, пол, наличие сердечно-сосудистых и хронических некардиальных заболеваний), а также факторы, характеризующие тяжесть перенесенного коронавирусного инфекционного заболевания (нахождение на лечении в реанимационном отделении, наличие большой площади поражения легких — 3-4 степень по данным компьютерной томографии (КТ)). Результаты оценки ассоциации факторов возраста, пола, фоновых заболеваний, тяжести клинического течения и степени поражения легких на госпитальном этапе у больных с COVID-19 с риском смерти от всех причин, с риском развития комбинированной конечной точки в течение 12 мес. постгоспитального наблюдения представлены в таблицах 2 и 3.

Из данных таблиц 2 и 3 следует, что риск смерти от всех причин и риск развития вышеуказанной комбинированной конечной точки были выше с возрастом (на 8,5% и 8,1% с каждым годом жизни, соответственно), при наличии анамнестического фактора “нахождение в реанимационном отделении” (в 6,98 раза и в 4,47 раза, соответственно), $p < 0,001$. Следует отметить, что в возрастной группе 65 лет и старше умерло 25 из 266 пациентов (9,4%), что в 5,2 раза больше, чем среди пациентов моложе 65 лет (10 из 561; 1,8%), $p < 0,001$.

С учетом полученных данных о том, что около трети случаев смертельных исходов было зарегистрировано в первый месяц после выписки из стационара, нами был предпринят дополнительный анализ ассоциации вышеуказанных факторов и риска смерти от всех причин в периоды первых 30 сут. и после 30 сут. наблюдения (табл. 4, 5). Из данных таблиц 4 и 5 следует, что значимая ассоциация с факторами возраста и анамнеза нахождения пациента в реанимационном отделении сохранялась при анализе периодов как краткосрочного, так и долгосрочного наблюдения после выписки из стационара. При этом в первые 30 сут. риск смерти от всех причин был ассоциирован с анамнестическим фактором “нахождение в реанимационном отделении” в большей степени ($ОР = 13,989$), чем в последующий период наблюдения ($ОР = 4,326$).

Результаты оценки ассоциации факторов возраста, пола, фоновых заболеваний, тяжести клинического течения и степени поражения легких на госпитальном этапе у больных с COVID-19 и вероятности повторной госпитализации по любой причине в течение 12 мес. последующего наблюдения представлены в таблице 6.

Таблица 2

Оценка ассоциации факторов возраста, пола, фоновых заболеваний, тяжести клинического течения и степени поражения легких у больных COVID-19 с риском смерти от всех причин в течение 12 мес. постгоспитального наблюдения

Фактор	ОР	p	95% ДИ для ОР	
Возраст, на 1 год	1,085	<0,001	1,053	1,118
Пол (женский = референсный)	1,582	0,165	0,828	3,022
Наличие ССЗ	0,598	0,216	0,265	1,350
Некардиальные хронические заболевания	0,838	0,620	0,415	1,689
Нахождение в реанимационном отделении	6,981	<0,001	3,453	14,112
КТ 3-4 степени	0,530	0,067	0,269	1,045

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, КТ — компьютерная томография, ОР — отношение рисков, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Таблица 3

Оценка ассоциации факторов возраста, пола, фоновых заболеваний, тяжести клинического течения и степени поражения легких у больных COVID-19 с риском развития комбинированной конечной точки (смерть от всех причин, нефатальный ИМ, нефатальный МИ) в течение 12 мес. постгоспитального наблюдения

Фактор	ОР	p	95% ДИ для ОР	
Возраст, на 1 год	1,081	<0,001	1,052	1,111
Пол (женский = референсный)	1,377	0,305	0,747	2,539
Наличие ССЗ	0,578	0,157	0,270	1,235
Некардиальные хронические заболевания	0,869	0,676	0,450	1,677
Нахождение в реанимационном отделении	4,468	<0,001	2,183	9,147
КТ 3-4 степени	0,745	0,355	0,399	1,390

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, КТ — компьютерная томография, ОР — отношение рисков, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Таблица 4

Оценка ассоциации факторов возраста, пола, фоновых заболеваний, тяжести клинического течения и степени поражения легких у больных COVID-19 с риском смерти от всех причин за первые 30 дней после выписки из стационара

Фактор	ОР	p	95% ДИ для ОР	
Возраст, на 1 год	1,108	<0,001	1,048	1,173
Пол (женский = референсный)	1,215	0,745	0,376	3,921
Наличие ССЗ/некардиальных заболеваний	0,483	0,525	0,051	4,560
Нахождение в реанимационном отделении	13,989	<0,001	4,349	44,995
КТ 3-4 степени	0,259	0,024	0,080	0,836

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, КТ — компьютерная томография, ОР — отношение рисков, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Таблица 5

Оценка ассоциации факторов возраста, пола, фоновых заболеваний, тяжести клинического течения и степени поражения легких у больных COVID-19 с риском развития комбинированной конечной точки после 30 сут. постгоспитального наблюдения

Фактор	ОР	p	95% ДИ для ОР	
Возраст, на 1 год	1,073	<0,001	1,038	1,110
Пол (женский = референсный)	1,970	0,095	0,890	4,361
Наличие ССЗ/некардиальных заболеваний	0,415	0,121	0,137	1,260
Нахождение в реанимационном отделении	4,326	0,001	1,756	10,656
КТ 3-4 степени	0,850	0,698	0,374	1,933

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, КТ — компьютерная томография, ОР — отношение рисков, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Таблица 6

Оценка ассоциации факторов возраста, пола, фоновых заболеваний, тяжести клинического течения и степени поражения легких у больных COVID-19 и вероятности госпитализации по любой причине за 12 мес. постгоспитального наблюдения

Фактор	ОШ	p	95% ДИ для ОШ	
Возраст, на 1 год	1,038	<0,001	1,022	1,053
Пол (женский = референсный)	1,147	0,472	0,789	1,669
Наличие ССЗ	1,262	0,320	0,798	1,995
Некардиальные хронические заболевания	1,428	0,101	0,932	2,187
Нахождение в реанимационном отделении	1,559	0,117	0,895	2,714
КТ 3-4 степени	0,810	0,271	0,557	1,179

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, КТ — компьютерная томография, ОШ — отношение шансов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Таблица 7

Оценка ассоциации факторов возраста, пола, фоновых заболеваний, тяжести клинического течения у больных COVID-19 и заболевания ОРВИ/гриппом за 12 мес. постгоспитального наблюдения

Фактор	ОШ	p	95% ДИ для ОШ	
Возраст, на 1 год	0,976	<0,001	0,964	0,988
Пол (женский = референсный)	0,707	0,031	0,516	0,969
Наличие ССЗ	1,203	0,327	0,832	1,740
Некардиальные хронические заболевания	1,142	0,441	0,814	1,602
Нахождение в реанимационном отделении	0,585	0,095	0,312	1,098

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, КТ — компьютерная томография, ОШ — отношение шансов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

ступления события “заболевание ОРВИ/гриппом”: более молодой возраст (на 2,4% на 1 год более молодого возраста, $p<0,001$); женский пол (ОШ было в 1,414 раза больше, чем у мужчин, для которых значение ОШ составило 0,707, по сравнению с референсной группой женщин).

Обсуждение

В рамках доказательной медицины установлено, что регистры пациентов с определенным заболеванием являются незаменимым источником детальной информации относительно всех характеристик заболевания, его лечения и исходов, а также понимания процессов, происходящих в реальной клинической практике, и оценки результатов лечения пациентов [10]. Безусловно, на результаты наблюдательных исследований, выполненных в разных странах, влияет большое число факторов, связанных не только с методологией проведения регистра, но также с клинко-демографическими и социально экономическими показателями [4]. В связи с этим в Российской Федерации с самого начала пандемии были организованы и проводятся значительное число регистров пациентов, перенесших COVID-19. Одним из таких проектов является госпитальный проспективный регистр ТАРГЕТ-ВИП, имеющий целью изучить клинко-анамнестические характеристики, структуру коморбидности, исходы госпитального и последующего амбулаторного лечения у больных с предполагаемыми и подтвержденными случаями COVID-19 и/или внебольничной пневмонией [9].

Доля умерших от всех причин в течение 1-го года наблюдения составила 4,2%, новые случаи ИМ и МИ — <1%. В работе Xie Y, et al. (2022) было показано, что риск и бремя ССЗ в течение 1 года у выживших после острого COVID-19 пациентов остаются существенными, при этом сердечно-сосудистые ослож-

Из анализируемых факторов только более старший возраст был значимо ассоциирован с увеличением шансов госпитализации (на 3,8% с каждым годом жизни, $p<0,001$). ОШ для факторов наличия ССЗ и хронических некардиальных заболеваний нахождения в реанимационном отделении было: 1,262; 1,428 и 1,559 (но статистически не значимо: $p=0,320$; $p=0,101$ и $p=0,117$, соответственно). Следует отметить, что для событий “госпитализация” и “заболевание ОРВИ/гриппом” оценивали ОШ, а не ОР, т.к. в значительной части случаев не было данных о точной дате повторной госпитализации и заболевания ОРВИ/гриппом.

В таблице 7 приведены результаты анализа данных многофакторной логистической регрессии по оценке ассоциации факторов возраста, пола, фоновых заболеваний, тяжести клинического течения у пациентов на госпитальном этапе лечения COVID-19 и вероятности события “заболевание ОРВИ/гриппом” за 12 мес. последующего наблюдения. Данные таблицы 7 указывают на то, что были значимо ассоциированы с увеличением шансов на-

нения могут развиваться даже у пациентов с низким сердечно-сосудистым риском [11]. В нашей работе установлено, что риск смерти и развития сердечно-сосудистых событий был существенно выше у пациентов, проходивших лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии. Сходные тенденции были выявлены в работе Ayoubkhani D, et al. (2021), которые показали, что у лиц, выписанных из отделения интенсивной терапии после COVID-19, наблюдались более высокие показатели смертности и повторной госпитализации, чем у пациентов, которые не были госпитализированы в отделение интенсивной терапии [12].

Анализ выживаемости показал, что более высокая частота развития смертельных исходов имела место в первые месяцы после выписки из стационара: более половины от общего числа смертельных исходов за период 12 мес. наблюдения было зарегистрировано в первые 3 мес. после выписки из стационара, причем за первый месяц — 31,4%. В регистре АКТИВ SARS-CoV-2 наибольший уровень летальности также наблюдался в первые 3 мес. в группе пациентов с хронической сердечной недостаточностью II-IV функционального класса, у пациентов с ССЗ и онкологическими заболеваниями [13].

Следует отметить, что фактор обширности поражения легких “КТ 3-4 степени” был ассоциирован с меньшим риском смерти в первые 30 сут. после выписки из стационара, а в последующие сроки наблюдения значимой ассоциации не было. Этот факт, возможно, обусловлен тем, что по данным многочисленных исследований госпитальная летальность при степени поражения КТ 3-4 существенно выше, чем при степени поражения КТ 1-2. В регистре ТАРГЕТ-ВИП доля умерших пациентов на госпитальном этапе со степенью поражения КТ 3-4 (92,3%) была значимо больше, чем при степени поражения КТ 1-2 (7,7%). По данным постгоспитального наблюдения среди 11 пациентов, умерших за 30 сут. после выписки из стационара, только в 4 (36,4%) случаях имелась степень поражения легких КТ 3-4. Однако за последующий период постгоспитального наблюдения из 24 умерших у 16 (66,7%) была исходная степень поражения легких КТ 3-4. Таким образом, в целом за период наблюдения фактор “КТ 3-4 степени” не был значимо ассоциирован с более высоким риском смерти. Такой феномен, скорее всего, является универсальным и ранее был описан по отношению к динамике смертности среди пациентов высокого риска на фоне воздействия дополнительных неблагоприятных факторов в виде инфекционных заболеваний, экстремальных погодных и экологических факторов [14, 15].

В исследовании была получена важная информация, что молодые пациенты и женщины имели больше шансов перенести в последующем ОРВИ/грипп. Это отражает тот факт, подтвержденный многими исследованиями, что риск заразиться инфекцион-

ными заболеваниями в целом выше у более молодых лиц, которые более мобильны, имеют больше контактов с другими людьми. Более высокий риск регистрации события “заболевание ОРВИ/гриппом”, возможно, отчасти был обусловлен тем фактом, что женщины в большей степени привержены самоконтролю за состоянием своего здоровья, большей приверженностью женщин к обращению за медицинской помощью, в т.ч. в поликлиники. Этот вопрос требует дальнейшего изучения в ходе продолжения проспективного наблюдения пациентов.

Наблюдательное исследование ТАРГЕТ-ВИП показало, что пациенты, перенесшие COVID-19, нуждаются в длительном наблюдении, и что очень важно — диспансерном наблюдении, поскольку своевременная диагностика и лечение хронических неинфекционных заболеваний у таких пациентов требуют комплексных, а не только специфичных для конкретного заболевания подходов [16, 17]. В связи с этим результаты наблюдательных исследований, в которых принимают участие пациенты, перенесшие COVID-19, являются весьма востребованными, поскольку дают возможность ответить на очень важные вопросы в отношении выявления факторов, с которыми связаны неблагоприятные исходы, и сформировать научно-обоснованные предложения и рекомендации и по проведению профилактических мероприятий.

Ограничения исследования. В рамках регистра ТАРГЕТ-ВИП проведена оценка частоты отдаленных исходов и факторов, с которыми были связаны эти исходы в течение 12 мес. после выписки пациента из стационара. Однако полученные данные характеризуются относительно небольшим числом событий, поэтому запланировано дальнейшее наблюдение пациентов в течение 36 мес. после включения в исследование.

Заключение

Проспективное наблюдение 827 пациентов в рамках регистра ТАРГЕТ-ВИП выявило, что смертность за 12 мес. наблюдения составила 4,2%, при этом более половины летальных исходов (53%) зарегистрированы в первые 90 сут. наблюдения, в т.ч. 31% — за первый месяц после выписки из стационара. Наиболее частыми событиями были госпитализации (в 17,0% случаев) и перенесенные ОРВИ/грипп (в 26,2% случаев), наиболее редкими — ИМ (0,73%) и МИ (0,48%). В течение 12 мес. наблюдения основными факторами, ассоциированными со смертностью, с развитием за этот период комбинированной конечной точки (смерть от всех причин, нефатальные ИМ и МИ), были более старший возраст, пребывание в реанимационном отделении во время референсной госпитализации. Более высокая частота повторных госпитализаций за период наблюдения была ассоциирована с более старшим возрас-

том, а частота перенесенных за период наблюдения ОРВИ/гриппа — с более молодым возрастом пациентов и женским полом.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Martsevich SY, Kutishenko NP, Lukina YuV, et al. Self-monitoring and treatment of chronic non-communicable diseases in the context of the COVID-19 pandemic. Consensus of experts of the National society of evidence-based pharmacotherapy and the Russian society of the prevention of non-communicable diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2567. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Лукина Ю. В. и др. Самоконтроль и лечение хронических неинфекционных заболеваний в условиях пандемии COVID-19. Консенсус экспертов Национального общества доказательной фармакотерапии и Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(3):2567. doi:10.15829/1728-8800-2020-2567.
- Mehra MR, Desai SS, Kuy SR, et al. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(26):2582. doi:10.1056/NEJMoa2007621.
- Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. A. International register "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors" (AKTIV SARS-CoV-2): analysis of predictors of short-term adverse outcomes in COVID-19. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4470. (In Russ.) Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г. и др. Международный регистр "Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2" (АКТИВ SARS-CoV-2): анализ предикторов неблагоприятных исходов острой стадии новой коронавирусной инфекции. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):4470. doi:10.15829/1560-4071-2021-4470.
- Konradi AO, Villevalde SV, Duplyakov DV, et al. An open-label multicenter observational study (registry) of patients recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19) with involvement of the cardiovascular system or with baseline severe cardiovascular diseases: rationale, design, and implications for clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1):4287. (In Russ.) Конради А. О., Виллевальде С. В., Дупляков Д. В. и др. Открытое наблюдательное многоцентровое исследование (регистр) больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) с поражением сердечно-сосудистой системы или на фоне тяжелой патологии сердечно-сосудистой системы: обоснование, дизайн, значение для клинической практики. Российский кардиологический журнал. 2021;26(1):4287. doi:10.15829/1560-4071-2021-4287.
- Drapkina OM, Karpov OE, Lukyanov MM, et al. Prospective in-hospital registry of patients with suspected or documented COVID-19 infection and community-acquired pneumonia (TARGET-VIP): characteristics of patients and assessment of in-hospital outcomes. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):2727. (In Russ.) Драпкина О. М., Карпов О. Е., Лукьянов М. М. и др. Проспективный госпитальный регистр больных с предполагаемыми или подтвержденными коронавирусной инфекцией COVID-19 и внебольничной пневмонией (ТАРГЕТ-ВИП): характеристика включенных больных и оценка исходов стационарного этапа лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(6):2727. doi:10.15829/1728-8800-2020-2727.
- Kamenskaya OV, Klinkova AS, Loginova IYu, et al. Single-center register of myocardial revascularization in patients with coronary artery disease and acute coronary syndrome in the context of COVID-19 pandemic. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(6):2876. (In Russ.) Каменская О. В., Клинова А. С., Логинова И. Ю. и др. Результаты одноцентрового регистра реваскуляризации миокарда у больных ишемической болезнью сердца с острым коронарным синдромом на фоне пандемии COVID-19. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2021;20(6):2876. doi:10.15829/1728-8800-2021-2876.
- Zaytsev DN, Shapovalov KG, Lukyanov SA, et al. First results of the federal register of persons infected with COVID-19 in Zabaykalsky kraj. *Transbaikal medical bulletin* 2020;2:25-32. (In Russ.) Зайцев Д. Н., Шаповалов К. Г., Лукьянов С. А. и др. Первые результаты федерального регистра лиц, инфицированных COVID-19, в Забайкальском крае. Забайкальский медицинский вестник. 2020;2:25-32 doi:10.52485/19986173_2020_2_25.
- Katsoularis I, Fonseca-Rodriguez O, Farrington P, et al. Risk of acute myocardial infarction and ischaemic stroke following COVID-19 in Sweden: a self-controlled case series and matched cohort study. *Lancet*. 2021;398(10300):599-607. doi:10.1016/S0140-6736(21)00896-5.
- Drapkina OM, Karpov OE, Loukianov MM, et al. Experience of creating and the first results of the prospective hospital registry of patients with suspected or confirmed coronavirus infection (COVID-19) and community-acquired pneumonia (TARGET-VIP). *Preventive Medicine*. 2020;23(8):6-13 (In Russ.) Драпкина О. М., Карпов О. Е., Лукьянов М. М. и др. Опыт создания и первые результаты проспективного госпитального регистра пациентов с предполагаемыми или подтвержденными коронавирусной инфекцией (COVID-19) и внебольничной пневмонией (ТАРГЕТ-ВИП). Профилактическая медицина. 2020;23(8):6-13. doi:10.17116/profmed202030816.
- Boytsov SA, Martsevich SY, Kutishenko NP, et al. Registers in cardiology: their principles, rules and real-word potential. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2013;12(1):4-9. (In Russ.) Бойцов С. А., Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П. и др. Регистры в кардиологии. Основные правила проведения и реальные возможности. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013;12(1):4-9.
- Xie Y, Xu E, Bowe B, et al. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nature medicine*. 2022;28(3):583-590. doi:10.1038/s41591-022-01689-3.
- Ayoubkhani D, Khunti K, Iyan VN, et al. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with COVID-19: retrospective cohort study. *BMJ*. 2021;372:n693. doi:10.1136/bmj.n693.
- Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, on behalf of co-authors. Clinical features of post-COVID-19 period. Results of the international register "Dynamic analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors (AKTIV SARS-CoV-2)". Data from 6-month follow-up. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(10):4708. (In Russ.) Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г. от имени группы соавторов. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра "Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)". Предварительные данные (6 месяцев наблюдения). Российский кардиологический журнал. 2021;26(10):4708. doi:10.15829/1560-4071-2021-4708.
- Smirnova MI, Gorbunov VM, Andreeva GF, et al. Influence of seasonal and weather factors on cardiovascular and bronchopulmonary morbidity and mortality. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2012;15(6):76-86. (In Russ.) Смирнова М. И., Горбунов В. М., Андреева Г. Ф. и др. Влияние сезонных метеорологических факторов на заболеваемость и смертность населения от сердечно-сосудистых и бронхолегочных заболеваний. Профилактическая медицина. 2012;15(6):76-86.
- Shaposhnikov D, Revich B, Bellander T, et al. Long-Term Impact of Moscow Heat Wave and Wildfires on Mortality. *Epidemiology*. 2015;26(2):21-2. doi:10.1097/EDE.0000000000000251.
- Temporary methodological recommendations "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) (version 15 of 22.02.2022)". М., 2022. 245 p. (In Russ.) Временные методические рекомендации "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) (версия 15 от 22.02.2022)". М. 2022. 245 с. https://cdn.stopcoronavirus.ru/stopcoronavirus.rf/ai/doc/1301/attach/vmr_COVID-19_V15.pdf.
- Drapkina OM, Drozdova LY, Boytsov SA, et al. Interim guidelines: "Outpatient care for patients with chronic diseases subject to outpatient care in the context of the COVID-19 pandemic". *Profilakticheskaya Meditsina*. 2020;23(3-2):4-41. (In Russ.) Драпкина О. М., Дроздова Л. Ю., Бойцов С. А. и др. Временные методические рекомендации: "Оказание амбулаторно-поликлинической медицинской помощи пациентам с хроническими заболеваниями, подлежащими диспансерному наблюдению, в условиях пандемии COVID-19". Профилактическая медицина. 2020;23(3-2):4-41. doi:10.17116/profmed202030324.

Особенности цитокинового профиля у госпитализированных пациентов при разной степени тяжести COVID-19

Григорьева Н. Ю.^{1,3}, Синичкина А. А.², Самолюк М. О.¹, Колосова К. С.¹, Королева Е. В.^{1,3}, Кондакова Е. В.¹, Ведунова М. В.¹

Анализ маркеров цитокинового профиля во взаимосвязи с клиническими проявлениями новой коронавирусной инфекции (COVID-19) может дать ценную информацию о патогенетических проявлениях заболевания, а значит, в последующем определить перспективы использования лекарственных препаратов, воздействующих на цитокиновый шторм и обладающих мощным противовоспалительным действием.

Цель. Выявить корреляционные зависимости между показателями развернутого цитокинового профиля и клиническим течением у госпитализированных пациентов с разной степенью тяжести COVID-19.

Материал и методы. В исследование были включены 70 госпитализированных пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19, средний возраст которых составил 58 [50;69] лет, из них 40 мужчин (57%) и 30 женщин (43%). Степень поражения легких по данным компьютерной томографии (КТ) при поступлении составила в среднем КТ-2 [1;3]. Периферическая венозная кровь бралась при поступлении, в среднем на 7 [6;8] день от начала симптомов заболевания. Исследовались стандартные биохимические показатели, а также с помощью системы Мультиплекс (Merck KGaA, Германия) 47 цитокинов и хемокинов.

Результаты. Определены взаимосвязи степени поражения легких по данным КТ с уровнем IL-8 ($r=0,31$, $p<0,05$), IL-15 ($r=0,35$, $p<0,05$), IL-18 ($r=0,31$, $p<0,05$), MCP-1 ($r=0,36$, $p<0,05$), MIG ($r=0,50$, $p<0,05$), TNF- α ($r=0,41$, $p<0,05$). Также выявлена обратная корреляционная зависимость уровня сатурации кислорода при пульсоксиметрии с этими же показателями: IL-8 ($r=-0,27$, $p<0,05$), IL-15 ($r=-0,34$, $p<0,05$), IL-18 ($r=-0,31$, $p<0,05$), MCP-1 ($r=-0,40$, $p<0,05$), MIG ($r=-0,56$, $p<0,05$), TNF- α ($r=-0,45$, $p<0,05$). Уровень IL-6 был значительно повышен у пациентов с тяжелой формой COVID-19 (КТ-3, КТ-4), в то время как у пациентов с умеренной формой заболевания (КТ-1, КТ-2) не наблюдалось повышения уровня IL-6. Обращает внимание, что у пациентов с сахарным диабетом регистрировались наивысшие значения IL-12, IL-9.

Заключение. Гипервоспалительный синдром при тяжелом течении заболевания проявляется высокими уровнями IL-6, MIG, MDC, MCP-1, M-CSF, TNF- α , β , IL-8, IL-18, IL-15. При степени поражения легких КТ-1 и КТ-2 отмечается повышение лишь уровня IL-18, IL-8. Выявленные зависимости доказывают и позволяют объяснить ряд системных воспалительных изменений, происходящих при COVID-19.

Ключевые слова: цитокины, цитокиновый шторм, компьютерная томография, сатурация кислорода, коронавирусная инфекция, COVID-19.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГАОУ ВО Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород; ²ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, Нижний Новгород; ³ГБУЗ НО Городская клиническая больница № 5, Нижний Новгород, Россия.

Григорьева Н. Ю. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой клинической медицины Института биологии и биомедицины, ORCID: 0000-0001-6795-7884, Синичкина А. А. — студентка 6 курса лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-7598-1366, Самолюк М. О.* — к.м.н., ассистент кафедры клинической медицины, ORCID: 0000-0001-9118-5327, Колосова К. С. — к.м.н., ассистент кафедры клинической медицины, ORCID: 0000-0003-2586-0982, Королева Е. В. — ассистент кафедры клинической медицины, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0001-8935-454X, Кондакова Е. В. — ассистент кафедры общей и медицинской генетики Института биологии и биомедицины, м.н.с. Научно-исследовательского института нейронаук, ORCID: 0000-0002-6123-8181, Ведунова М. В. — д.б.н., директор Института биологии и биомедицины, ORCID: 0000-0001-9759-6477.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): talantmxt@yandex.ru

КТ — компьютерная томография, СРБ — С-реактивный белок, IL — интерлейкины соответствующих градаций (с 1 по 18), G-CSF — колониестимулирующий фактор гранулоцитов, MCP-1 — моноцитарный хемотаксический протеин 1, MIG или CXCL9 — монокин, индуцированный гамма-интерфероном, IP-10 — интерферон-гамма индуцируемый протеин 10, TNF- α — фактор некроза опухоли- α , MIP1 α , MIP1 β — воспалительные белки макрофагов 1 α , β , CCL2 — CC-хемокиновый лиганд 2, CCL3 — CC-хемокиновый лиганд 3, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, CXCL10 — CXC-хемокиновый лиганд 10.

Рукопись получена 15.01.2022

Рецензия получена 13.03.2022

Принята к публикации 14.03.2022



Для цитирования: Григорьева Н. Ю., Синичкина А. А., Самолюк М. О., Колосова К. С., Королева Е. В., Кондакова Е. В., Ведунова М. В. Особенности цитокинового профиля у госпитализированных пациентов при разной степени тяжести COVID-19. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(3):4846. doi:10.15829/1560-4071-2022-4846

Cytokine profile in hospitalized patients with COVID-19 of different severity

Grigoryeva N. Yu.^{1,3}, Sinichkina A. A.², Samolyuk M. O.¹, Kolosova K. S.¹, Koroleva E. V.^{1,3}, Kondakova E. V.¹, Vedunova M. V.¹

Analysis of cytokine profile markers in conjunction with the clinical manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19) can provide valuable information about the pathogenetic manifestations of the disease, and therefore, in the future, determine drugs that affect the cytokine storm and have an anti-inflammatory effect.

Aim. To identify correlations between the parameters of the developed cytokine profile and the clinical course in hospitalized patients with COVID-19 of different severity.

Material and methods. The study included 70 hospitalized patients with a confirmed diagnosis of COVID-19, with a mean age of 58 [50;69] years, including 40 men (57%) and 30 women (43%). The average lung involvement according to computed tomography (CT) at admission was CT-2 [1;3]. Peripheral venous blood was taken at admission, which averaged 7 [6; 8] days from the symptom onset. Standard biochemical parameters were studied, as well as 47 cytokines and chemokines using the Multiplex system (Merck KGaA, Darmstadt, Germany).

Results. Correlations was found between the lung involvement degree and the level of IL-8 ($r=0,31$, $p<0,05$), IL-15 ($r=0,35$, $p<0,05$), IL-18 ($r=0,31$, $p<0,05$), MCP-1 ($r=0,36$, $p<0,05$), MIG ($r=0,50$, $p<0,05$), TNF- α ($r=0,41$, $p<0,05$). An inverse correlation was also found in the level of blood oxygen saturation with the same indicators as follows: IL-8 ($r=-0,27$, $p<0,05$), IL-15 ($r=-0,34$, $p<0,05$), IL-18 ($r=-0,31$, $p<0,05$), MCP-1 ($r=-0,40$, $p<0,05$), MIG ($r=-0,56$, $p<0,05$), TNF- α ($r=-0,45$, $p<0,05$). IL-6 levels were significantly elevated in patients with severe COVID-19 (CT3, CT4), while no increase in IL-6 was observed in patients with moderate disease (CT1, CT2). It is noteworthy that in patients with diabetes, the highest values of IL-12, IL-9 were recorded.

Conclusion. Hyperinflammatory syndrome in severe COVID-19 is manifested by high levels of IL-6, MIG, MDC, MCP-1, M-CSF, TNF- α , β , IL-8, IL-18, IL-15. With the CT-1 and CT-2, an increase in only the level of IL-18, IL-8 is noted. The identified

patterns prove and make it possible to explain a number of systemic inflammatory changes that occur with COVID-19.

Keywords: cytokines, cytokine storm, computed tomography, oxygen saturation, coronavirus infection, COVID-19.

Relationships and Activities: none.

¹Lobachevsky State University, Nizhny Novgorod; ²Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod; ³Clinical Hospital № 5, Nizhny Novgorod, Russia.

Grigoryeva N. Yu. ORCID: 0000-0001-6795-7884, Sinichkina A. A. ORCID: 0000-0001-7598-1366, Samolyuk M. O. * ORCID: 0000-0001-9118-5327, Kolosova K. S.

ORCID: 0000-0003-2586-0982, Koroleva E. V. ORCID: 0000-0001-8935-454X, Kondakova E. V. ORCID: 0000-0002-6123-8181, Vedunova M. V. ORCID: 0000-0001-9759-6477.

*Corresponding author:
talantmt@yandex.ru

Received: 15.01.2022 **Revision Received:** 13.03.2022 **Accepted:** 14.03.2022

For citation: Grigoryeva N. Yu., Sinichkina A. A., Samolyuk M. O., Kolosova K. S., Koroleva E. V., Kondakova E. V., Vedunova M. V. Cytokine profile in hospitalized patients with COVID-19 of different severity. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(3):4846. doi:10.15829/1560-4071-2022-4846

С возникновением пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в конце 2019г появилась необходимость изучения эпидемиологии и клинических проявлений этой болезни с целью определения наилучших путей терапевтического воздействия. Наиболее полную информацию об особенностях протекания COVID-19 в Евразийском регионе дают данные международного регистра “Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2” (АКТИВ) [1-3], в котором приняли участие специалисты из 7 стран Евразии. Основной целью регистра была оценка факторов риска и полиморбидного фона пациентов с COVID-19, определение риска развития тяжелого течения заболевания, а также анализ влияния инфицирования вирусом SARS-CoV-2 на последующее течение основных хронических заболеваний [1-4]. Международный регистр “АКТИВ” основан на данных реальной клинической практики и представляет собой анализ пациентов из различных ковидных госпиталей Евразии. Однако в большой выборке пациентов не проводился анализ маркеров цитокинового профиля при COVID-19, что, безусловно, даст ценную информацию о патогенетических проявлениях заболевания, а значит, в последующем определит перспективы использования лекарственных препаратов, воздействующих на цитокиновый шторм и обладающих мощным противовоспалительным и иммуносупрессивным действием.

К настоящему времени описана реакция иммунной системы человека на инфицирование SARS-CoV-2 [5]. Здоровый иммунный ответ способствует ограничению воспалительного процесса и устранению инфекции без повреждения тканей, что реализуется у молодых, а также у лиц без значимой органической патологии. Пациенты с сопутствующими заболеваниями, в т.ч. пожилые, обычно демонстрируют дисфункциональный иммунный ответ, вследствие чего может возникнуть цитокиновый шторм, позволяющий развиваться системному воспалению [5, 6].

Цитокиновый шторм представляет собой активацию каскада цитокинов из-за нерегулируемого иммунного ответа на различные триггеры, приводяще-

го к повреждению тканей. Эти триггеры вызывают дисбаланс Т-хелперов 1-го и 2-го типа, что приводит к гипервоспалительной реакции, которая вызывает поражение многих органов у пациентов с COVID-19 [7-10].

Целью настоящего исследования явилось выявить корреляционные зависимости между показателями развернутого цитокинового профиля и клиническим течением у госпитализированных пациентов с разной степенью тяжести COVID-19.

Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ННГУ (№ 1 от 2 декабря 2020г). До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

В исследование были включены 70 госпитализированных пациентов с COVID-19, средний возраст которых составил 58 [50;69] лет, из них 40 мужчин (57%) и 30 женщин (43%). Сопутствующая патология была следующая: гипертоническая болезнь — у 50 больных (72%), ишемическая болезнь сердца — у 25 (36%), сахарный диабет — у 19 (27%), хроническая обструктивная болезнь легких — у 2 (3%), бронхиальная астма — у 2 (3%). В анамнезе острое нарушение мозгового кровообращения имели 2 пациента (3%), инфаркт миокарда — 6 (9%). Диагноз новой коронавирусной инфекции у всех исследуемых пациентов был подтвержден путем лабораторного обследования на РНК SARS-CoV-2 с применением метода амплификации нуклеиновых кислот или с использованием теста на определение антигенов SARS-CoV-2 в мазках из носо- и ротоглотки иммунохимическими методами. У всех пациентов при поступлении и в динамике измерялась температура тела, проводилась пульсоксиметрия с измерением уровня насыщения крови кислородом, электрокардиография. При поступлении у всех пациентов проведена компьютерная томография (КТ) с оценкой степени типичного

Таблица 1

**Корреляционные взаимосвязи между степенью поражения легких на КТ
и показателями цитокинового профиля**

Показатель	R-Спирмена*	p-уровень статистической значимости различий**	Показатель	R-Спирмена*	p-уровень статистической значимости различий**
КТ & тромбоциты	-0,15	0,21	КТ & IL-9	-0,07	0,53
КТ & лейкоциты	0,08	0,52	КТ & IL-10	0,10	0,40
КТ & СОЭ	0,49	0,01	КТ & IL-12(p40)	-0,02	0,84
КТ & D-димер	0,20	0,17	КТ & IL-12(p70)	0,15	0,20
КТ & ПТВ	-0,01	0,95	КТ & IL-13	0,05	0,65
КТ & С-реактивный белок	0,54	0,01	КТ & IL-17A	0,16	0,17
КТ & CD40L	0,11	0,35	КТ & IL-15	0,35	0,01
КТ & EGF	0,04	0,75	КТ & IL-17E/IL-25	0,14	0,23
КТ & FGF-2	0,15	0,21	КТ & IL-17F	-0,15	0,20
КТ & FLT-3L	0,16	0,17	КТ & IL-18	0,31	0,01
КТ & Fraktalkine	-0,06	0,59	КТ & IL-22	0,09	0,45
КТ & G-CSF	0,03	0,79	КТ & IL-27	0,12	0,28
КТ & GM-CSF	-0,02	0,83	КТ & MCP-1	0,36	0,01
КТ & GROa	0,01	0,90	КТ & MCP-3	-0,01	0,99
КТ & IFNa2	0,12	0,31	КТ & M-CSF	0,31	0,01
КТ & IFNy	-0,02	0,85	КТ & MDS	-0,15	0,18
КТ & IL-1a	0,18	0,12	КТ & MIG	0,50	0,01
КТ & IL-1b	0,15	0,20	КТ & MIP1a	0,07	0,55
КТ & IL-1RA	-0,19	0,11	КТ & MIP1b	0,30	0,01
КТ & IL-2	-0,20	0,08	КТ & PDGF-AA	0,01	0,89
КТ & IL-3	0,15	0,20	КТ & PDGF-AB/BB	0,01	0,98
КТ & IL-4	-0,17	0,14	КТ & TGF-a	0,27	0,02
КТ & IL-5	-0,01	0,96	КТ & TNF-a	0,41	0,01
КТ & IL-6	0,01	0,90	КТ & TNF-b	-0,01	0,93
КТ & IL-7	0,01	0,90	КТ & VEGF-A	0,11	0,35
КТ & IL-8	0,31	0,01			

Примечание: * — корреляционные взаимоотношения при значениях непараметрического критерия Спирмена (R) в диапазоне от 0,2 до 0,4 корреляции считались слабыми, в диапазоне от 0,4 до 0,6 — средними, >0,6 — сильными, ** — статистически значимыми считали различия при значениях $p < 0,05$.

Сокращения: КТ — компьютерная томография, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ПТВ — протромбиновое время, CD40L — кластер дифференцированного лиганда 40, EGF — эпидермальный фактор роста, FGF-2 — фактор роста фибробластов-2, FLT-3L — Flt3 лиганд, G-CSF — колониестимулирующий фактор гранулоцитов, GM-CSF — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, GROa — регулируемый ростом онкоген-а, IFNa2 — интерферон a2, IFNy — интерферону, IL — интерлейкины соответствующих градаций (с 1 по 18), MCP-1,3 — моноцитарные хемотаксические протеины 1, 3, M-CSF — макрофагальный колониестимулирующий фактор, MDS — хемокин макрофагального происхождения, MIG или CXCL9 — монокин, индуцированный гамма-интерфероном, MIP1a, MIP1b — воспалительные белки макрофагов 1a, b, PDGF-AA, AB, BB — факторы роста тромбоцитов, TGF-a — трансформирующий фактор роста альфа, IP-10 — интерферон-гамма индуцируемый протеин 10, TNF-a — фактор некроза опухоли-а, TNF-b — фактор некроза опухоли-б, VEGF-A — васкулоэндотелиальный фактор роста.

для вирусной пневмонии поражения легких согласно рекомендуемой форме описания результатов КТ грудной клетки пациента с подозрением на COVID-пневмонию [11]: отсутствие характерных проявлений — КТ-0; <25% объема — КТ-1; 25-50% объема — КТ-2; 50-75% объема — КТ-3; субтотальный объем изменений — КТ-4. Степень поражения легких при поступлении составила в среднем КТ-2 [1;3]. Периферическая венозная кровь бралась при поступлении, в среднем на 7 [6;8] день от начала симптомов заболевания. Исследовался общий анализ крови, биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, электролиты, глюкоза, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, билирубин, альбумин,

лактатдегидрогеназа, С-реактивный белок (СРБ)), коагулограмма (активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, протромбиновое отношение и/или % протромбина по Квику, фибриноген, D-димер количественным методом), высокочувствительный тропонин как маркер повреждения миокарда, прокальцитонин как показатель присоединения бактериальной инфекции. На момент взятия крови уровень сатурации в среднем составил 93,5% [88;97], скорость оседания эритроцитов 40 мм/ч [26;57]. В венозной крови, забранной при поступлении, у всех пациентов с помощью системы Мультиплекс (Merck KGaA, Германия) исследовались 47 цитокинов и хемокинов, а именно:

Таблица 2

**Корреляционные взаимосвязи между уровнем сатурации
и показателями цитокинового профиля**

Показатель	R-Спирмена*	p-уровень статистической значимости различий**	Показатель	R-Спирмена*	p-уровень статистической значимости различий**
Сатурация & лейкоциты	-0,10	0,37	Сатурация & IL-8	-0,27	0,02
Сатурация & тромбоциты	0,14	0,22	Сатурация & IL-9	0,03	0,79
Сатурация & СОЭ	-0,39	0,01	Сатурация & IL-10	-0,06	0,58
Сатурация & D-димер	-0,19	0,19	Сатурация & IL-12(p40)	0,14	0,24
Сатурация & ПТВ	-0,05	0,63	Сатурация & IL-12(p70)	-0,17	0,15
Сатурация & С-реактивный белок	-0,56	0,01	Сатурация & IL-13	-0,02	0,81
Сатурация & CD40L	-0,05	0,63	Сатурация & IL-15	-0,34	0,01
Сатурация & EGF	0,08	0,49	Сатурация & IL-17A	-0,04	0,69
Сатурация & FGF-2	-0,01	0,91	Сатурация & IL-17E/IL-25	-0,01	0,92
Сатурация & FLT-3L	-0,22	0,06	Сатурация & IL-17F	0,10	0,37
Сатурация & Fraktalkine	0,15	0,19	Сатурация & IL-18	-0,31	0,01
Сатурация & G-CSF	-0,04	0,68	Сатурация & IL-22	-0,22	0,06
Сатурация & GM-CSF	0,06	0,58	Сатурация & IL-27	-0,08	0,47
Сатурация & GROa	0,01	0,93	Сатурация & MCP-3	0,02	0,84
Сатурация & IFNa2	-0,07	0,52	Сатурация & MCP-1	-0,4	0,01
Сатурация & IFNy	0,11	0,34	Сатурация & M-CSF	-0,34	0,01
Сатурация & IL-1a	-0,13	0,25	Сатурация & MDS	0,18	0,12
Сатурация & IL-1b	-0,06	0,59	Сатурация & MIG	-0,56	0,01
Сатурация & IL-1RA	0,17	0,13	Сатурация & MIP1a	0,06	0,60
Сатурация & IL-2	0,13	0,27	Сатурация & MIP1b	-0,18	0,12
Сатурация & IL-3	-0,16	0,16	Сатурация & PDGF-AA	-0,07	0,53
Сатурация & IL-4	0,03	0,80	Сатурация & PDGF-AB/BB	-0,08	0,47
Сатурация & IL-5	-0,01	0,98	Сатурация & TGF-α	-0,20	0,08
Сатурация & IL-6	0,05	0,62	Сатурация & TNF-α	-0,45	0,01
Сатурация & IL-7	0,03	0,77	Сатурация & TNF-β	-0,05	0,62
			Сатурация & VEGF-A	-0,10	0,37

Примечание: * — корреляционные взаимоотношения при значениях непараметрического критерия Спирмена (R) в диапазоне от 0,2 до 0,4 корреляции считались слабыми, в диапазоне от 0,4 до 0,6 — средними, >0,6 — сильными, ** — статистически значимыми считали различия при значениях $p < 0,05$.

Сокращения: КТ — компьютерная томография, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ПТВ — протромбиновое время, CD40L — кластер дифференцированного лиганда 40, EGF — эпидермальный фактор роста, FGF-2 — фактор роста фибробластов-2, FLT-3L — Flt3 лиганд, G-CSF — колониестимулирующий фактор гранулоцитов, GM-CSF — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, GROa — регулируемый ростом онкоген-а, IFNa2 — интерферон а2, IFNy — интерферон γ, IL — интерлейкины соответствующих градаций (с 1 по 18), MCP-1,3 — моноцитарные хемотаксические протеины 1, 3, M-CSF — макрофагальный колониестимулирующий фактор, MDS — хемокин макрофагального происхождения, MIG или CXCL9 — монокин, индуцированный гамма-интерфероном, MIP1a, MIP1b — воспалительные белки макрофагов 1α, β, PDGF-AA, AB, BB — факторы роста тромбоцитов, TGF-α — трансформирующий фактор роста альфа, IP-10 — интерферон-гамма индуцируемый протеин 10, TNF-α — фактор некроза опухоли-α, TNF-β — фактор некроза опухоли-β, VEGF-A — васкулоэндотелиальный фактор роста.

интерлейкины (IL) с 1 по 18, колониестимулирующий фактор гранулоцитов (G-CSF), моноцитарный хемотаксический протеин 1 (MCP-1), интерферон-гамма индуцируемый протеин 10 (IP-10), фактор некроза опухоли-α (TNF-α), CC-хемокиновый лиганд 2 (CCL2), CC-хемокиновый лиганд 3 (CCL3), CXCL-хемокиновый лиганд 10 (CXCL10), монокин, индуцированный гамма-интерфероном (MIG или CXCL9), макрофагальный колониестимулирующий фактор (M-CSF), хемокин макрофагального происхождения (MDS), растворимая форма α-цепи рецептора IL-2, IL-1b.

Статистический анализ проводился с помощью программы Statistica v10.0. Анализ корреляционных

взаимоотношений между исследуемыми показателями осуществлялся с помощью непараметрического критерия Спирмена (R) с обязательным визуальным контролем диаграмм рассеяния и исключением выбросов. При значениях в диапазоне от 0,2 до 0,4 корреляции считались слабыми, в диапазоне от 0,4 до 0,6 — средними, >0,6 — сильными. Результаты считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Одним из важных объективных показателей, характеризующих объем уплотненной легочной ткани при инфицировании вирусом SARS-CoV-2, является КТ легких. Определены взаимосвязи степени

поражения легких по данным КТ с уровнем провоспалительных цитокинов IL-8 ($r=0,31$, $p<0,05$), IL-15 ($r=0,35$, $p<0,05$), IL-18 ($r=0,31$, $p<0,05$), MCP-1 ($r=0,36$, $p<0,05$), MIG ($r=0,50$, $p<0,05$), TNF- α ($r=0,41$, $p<0,05$) (табл. 1). Также была выявлена обратная корреляционная зависимость уровня сатурации кислорода при пульсоксиметрии с этими же показателями: IL-8 ($r=-0,27$, $p<0,05$), IL-15 ($r=-0,34$, $p<0,05$), IL-18 ($r=-0,31$, $p<0,05$), MCP-1 ($r=-0,40$, $p<0,05$), MIG ($r=-0,56$, $p<0,05$), TNF- α ($r=-0,45$, $p<0,05$) (табл. 2). У пациентов с сахарным диабетом регистрировались наивысшие значения IL-12, IL-9. Следует обратить внимание, что в нашем исследовании у пациентов степень поражения легких при поступлении составила в среднем КТ-2 [1;3], что, вероятнее всего, явилось причиной отсутствия корреляционных связей с рядом провоспалительных цитокинов, которые активизируются лишь при тяжелом течении COVID-19.

При инфицировании клеток SARS-CoV-2 активная репликация и высвобождение вируса заставляют зараженные клетки высвобождать маркеры повреждения, такие как интерфероны, аденозинтрифосфат, нуклеиновые кислоты, олигомеры ASC. Они распознаются соседними клетками и макрофагами, что запускает генерацию провоспалительных цитокинов и хемокинов (включая IL-6, IP-10, воспалительные белки макрофагов 1 α и 1 β (MIP1 α , MIP1 β) и MCP1) в этих клетках. При здоровом иммунном ответе начальное воспаление привлекает моноциты, макрофаги и Т-клетки к месту инфекции, где они уничтожают инфицированные клетки до того, как вирус распространится, а макрофаги распознают нейтрализованные вирусы и погибшие клетки и убирают их путем фагоцитоза. В совокупности эти процессы приводят к ограничению воспаления в очаге, избавлению от вируса и минимальному повреждению тканей, что приводит к выздоровлению. При дефектном иммунном ответе это может привести к дальнейшему накоплению иммунных клеток в очаге поражения, вызывая перепроизводство провоспалительных цитокинов, что в итоге приводит к иммунной дисрегуляции и повреждению инфраструктуры тканей организма. В результате цитокиновый шторм циркулирует во многих органах, что приводит к их повреждению и развитию полиорганной недостаточности [12]. При воздействии низкой дозы SARS-CoV-2 инфекция контролируется ограниченным воспалением, и повышенные уровни интерферонов (IFN α 2, IFN γ) сдерживают репликацию вируса, но при тяжелом течении заболевания быстрая и многочисленная репликация SARS-CoV-2 подавляет интерфероновый ответ и вызывает истощение лимфоцитов, что ослабляет способность этих клеток ограничивать и устранять SARS-CoV-2 и дополнительно вызывает инфильтрацию воспалительных клеток и продуци-

руемых ими провоспалительных цитокинов, что может быть одной из причин серьезного повреждения тканей у пациентов с COVID-19. Постоянная стимуляция SARS-CoV-2 запускает цитокиновый шторм с выделением большого количества цитокинов, которые способствуют его прогрессированию [5].

Уровень IL-6 был значительно повышен у пациентов с тяжелой формой COVID-19 (КТ-3, КТ-4), коррелировал с уровнем СРБ, D-димера, в то время как у пациентов с умеренной формой заболевания (КТ-1, КТ-2) не наблюдалось повышения уровня IL-6.

Известно, что уровень СРБ коррелирует с тяжестью течения, распространенностью воспалительной инфильтрации и прогнозом при COVID-19 [1, 5-10]. В нашем исследовании концентрация СРБ увеличивалась у большинства пациентов и коррелировала с TNF- α (рис. 1). Кроме того, уровни СРБ, D-димера, фибриногена коррелировали со степенью тяжести пациента, оцениваемой по уровню температуры тела, данными КТ и сатурацией кислорода.

В настоящее время известно, что IL-6, IL-10 и TNF- α возрастают во время болезни и снижаются при выздоровлении [8, 9]. Пациенты, нуждающиеся в госпитализации, имеют значительно более высокие уровни IL-6, IL-10 и TNF- α и сниженное количество CD4 и CD8 Т-клеток. Уровень IL-6, IL-10 и TNF- α обратно коррелирует с количеством CD4 и CD8, ассоциированных с лимфопенией [9]. Гипервоспалительный синдром при COVID-19 характеризуется повышенным содержанием интерлейкинов (IL-1, IL-2, IL-6, IL-7), G-CSF, IP-10, MCP-1, MIP1 α и TNF- α , а также воспалительных хемокинов, включая CCL2, CCL3 и CXCL10, а также растворимую форму α -цепи рецептора IL-2 [10]. При этом было замечено, что уровни IL-2, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, G-CSF, IP10, MCP1, MIP1 α и TNF- α в плазме у пациентов, находившихся в палатах интенсивной терапии, были значительно выше, чем у остальных пациентов [10], что может говорить о корреляции количества высвобождающихся цитокинов и тяжести заболевания. Последующие исследования показали, что IL-6, IL-17A и TNF- α сильно экспрессируются у пациентов в критическом состоянии или у пациентов со смертельным исходом [11]. Причем воспалительный цитокин IL-6 был почти в 10 раз выше у пациентов в критическом состоянии, и его уровень продолжал возрастать с течением времени [12, 13].

Специфическое вирусное и вызванное цитокиновым штормом повреждение эндотелия, получившее название SARSCoV2-ассоциированная эндотелиальная дисфункция, не исключает возможность активации тромбоцитов антителами к SARS-CoV-2 как важной причины развития синдрома гиперкоагуляции [5]. В связи с этим определение показателей коагулограммы, а также уровня D-димера у больных новой коронавирусной инфекцией будет иметь важ-

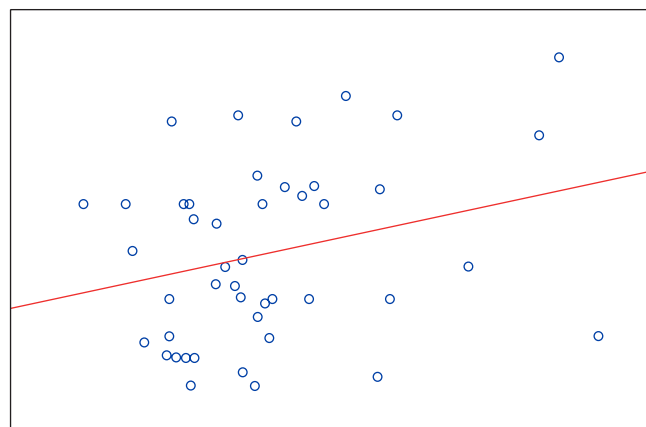
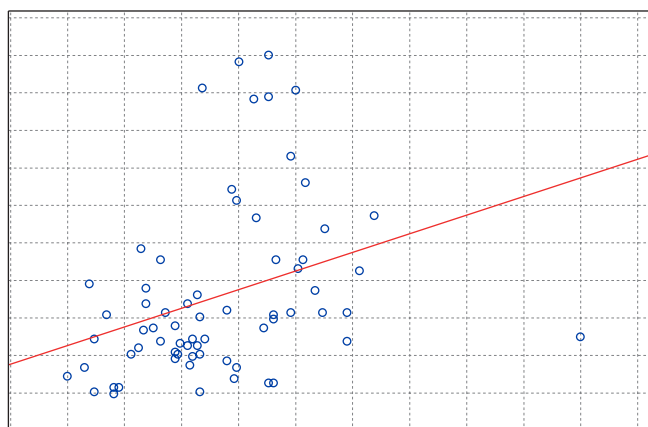
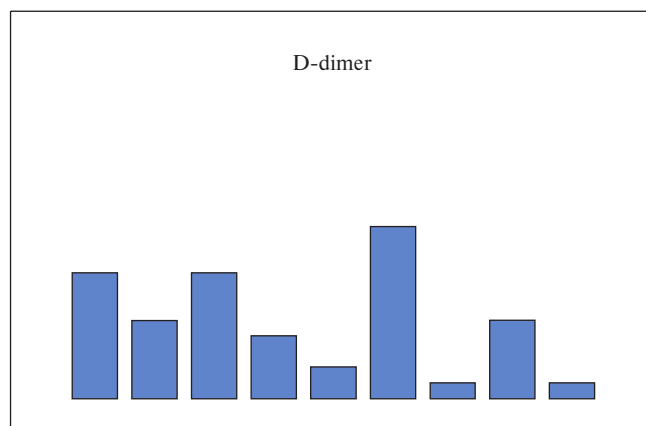
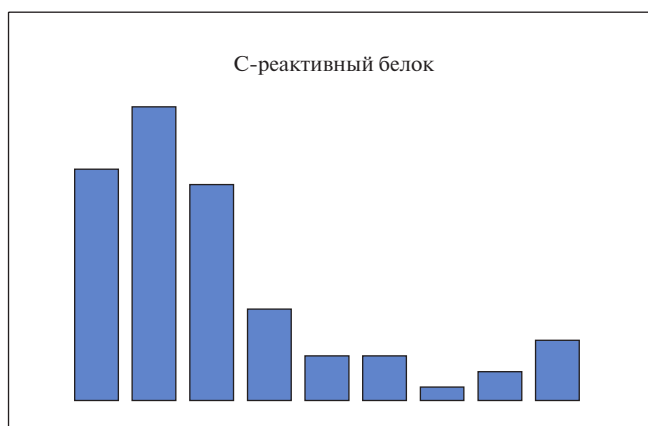
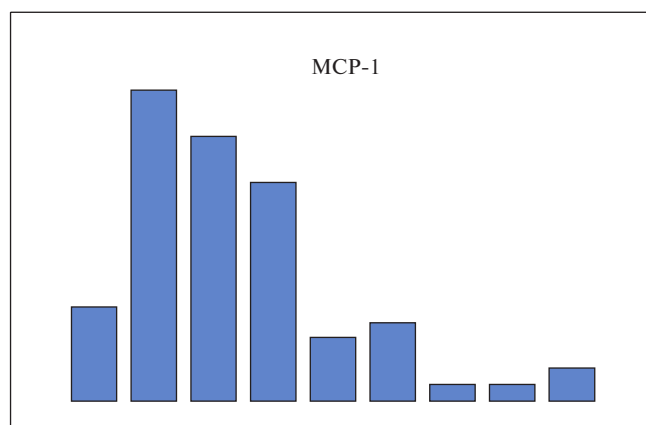
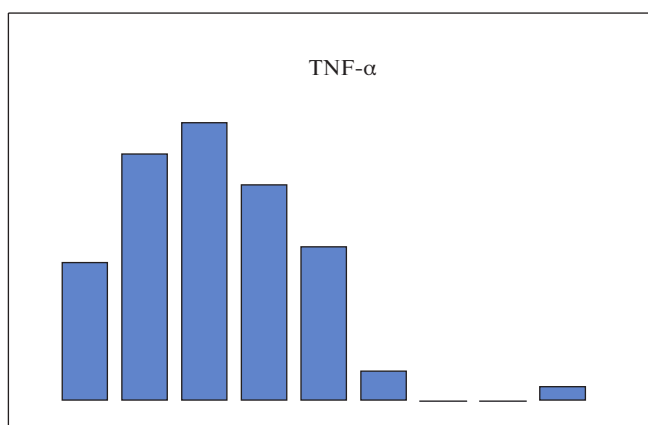


Рис. 1. Корреляционная зависимость между уровнем СРБ и TNF-α.

Примечание: $R=0,46$, $p<0,05$.

Сокращение: TNF-α — фактор некроза опухоли-α.

Рис. 2. Корреляционная зависимость между уровнем D-димера и MCP-1.

Примечание: $R=0,33$, $p<0,05$.

Сокращение: MCP-1 — моноцитарный хемотаксический протеин 1.

ное прогностическое значение с точки зрения развития тромбозных осложнений. Представляет интерес изучение корреляционных зависимостей между уровнем D-димера и показателями цитокинового профиля как попытки найти объяснение, что может лежать в основе развития гиперкоагуляции при COVID-19. Нами выявлена высокая сила связи между уровнем D-димера и такими воспалительными цитокинами, как MCP-1, MIG (рис. 2).

Недавние исследования также показали, что у пациентов с тяжелой формой заболевания при высоком уровне D-димера наблюдается значительно более высокий процент воспалительных моноцитов CD14⁺, CD16⁺ в периферической крови, а значит и повышенные уровни продуцируемых ими воспалительных цитокинов (включая MCP1, IP-10 и MIP1α), которые способствуют цитокиновому шторму [14, 15].

Интересен тот факт, что, по нашим данным, у пациентов выявлена обратная корреляционная зависимость между тяжестью состояния и уровнем IP-10, что свидетельствует о том, что COVID-19 может снижать секрецию ряда противовоспалительных цитокинов.

Ограничения исследования. Ограничением нашего исследования была невозможность проанализировать корреляционные взаимосвязи между клиническим течением и показателями развёрнутого цитокинового профиля в динамике, что безусловно дало бы ценную информацию о течении болезни.

Заключение

Наши данные демонстрируют корреляционные зависимости между клиническими показателями, ха-

рактеризующими разную степень тяжести COVID-19, и показателями цитокинового профиля, характеризующими системную воспалительную реакцию. Гипервоспалительный синдром при тяжелом течении заболевания проявляется высокими уровнями IL-6, MIG, MDS, MCP-1, M-CSF, TNF- α , β , IL-8, IL-18, IL-15. При степени поражения легких КТ-1 и КТ-2 отмечается повышение лишь уровня IL-18, IL-8. Выявленные зависимости доказывают и позволяют объяснить ряд системных воспалительных изменений, происходящих при новой коронавирусной инфекции.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. International register "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors" (AKTIV) and the register "Analysis of hospitalizations of comorbid patients infected during the second wave of SARS-CoV-2 outbreak" (AKTIV 2). Russian Journal of Cardiology. 2021;26(3):4358. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Международный регистр "Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2" (АКТИВ) и регистр "Анализ госпитализаций Коморбидных пациентов Инфицированных в период второй волны SARS-CoV-2" (АКТИВ 2). Российский кардиологический журнал. 2021;26(3):4358. doi:10.15829/1560-4071-2021-4358.
- Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. International register "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors" (AKTIV SARS-CoV-2): analysis of predictors of short-term adverse outcomes in COVID-19. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(4):4470. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Международный регистр "Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших Их инфицирование SARS-CoV-2" (АКТИВ SARS-CoV-2): анализ предикторов неблагоприятных исходов острой стадии новой коронавирусной инфекции. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):4470. doi:10.15829/1560-4071-2021-4470.
- Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, Konradi AO, et al. Analysis of influence of background therapy for comorbidities in the period before infection on the risk of the lethal COVID outcome. Data from the international ACTIV SARS-CoV-2 registry ("Analysis of chronic non-infectious diseases dynamics after COVID-19 infection in adult patients SARS-CoV-2"). Kardiologiia. 2021;61(9):20-32. (In Russ.) Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Конради А.О. и др. Анализ влияния препаратов базовой терапии, применявшихся для лечения сопутствующих заболеваний в период, предшествующий инфицированию, на риск летального исхода при новой коронавирусной инфекции. Данные международного регистра "Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших Их инфицирование SARS-CoV-2" (АКТИВ SARS-CoV-2). Кардиология. 2021;61(9):20-32. doi:10.18087/cardio.2021.9.n1680.
- Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. International register "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors" (AKTIV SARS-CoV-2): analysis of 1,000 patients. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4165. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Международный регистр "Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2" (АКТИВ SARS-CoV-2): анализ 1000 пациентов. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4165. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4165.
- Blagova OV, Kogan EA, Lutokhina YuA, et al. Postcovid myoendocarditis of subacute and chronic course: clinical forms, role persistence of coronavirus and autoimmune mechanisms. Cardiology. 2021;61(6):11-27. (In Russ.) Благова О.В., Коган Е.А., Лутухина Ю.А., и др. Постковидный миоэндокардит подострого и хронического течения: клинические формы, роль персистенции коронавируса и аутоиммунных механизмов. Кардиология. 2021;61(6):11-27. doi:10.18087/cardio.2021.6.n1659.
- Krinochkin DV, Yaroslavskaya EI, Shirokov NE, et al. Cardiovascular status and echocardiographic changes in survivors of COVID-19 pneumonia three months after hospital discharge. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(9):4656. (In Russ.) Криночкин Д.В., Ярославская Е.И., Широков Н.Е. и др. Сердечно-сосудистый статус и динамика эхокардиографических показателей лиц, перенесших COVID-19 пневмонию, через три месяца после выписки из стационара. Российский кардиологический журнал. 2021;26(9):4656. doi:10.15829/1560-4071-2021-4656.
- Dong M, Zhang J, Ma X, et al. ACE2, TMPRSS2 distribution and extrapulmonary organ injury in patients with COVID-19. Biomed Pharmacother. 2020;131:110678. doi:10.1016/j.biopha.2020.110678.
- Yaroslavskaya EI, Krinochkin DV, Shirokov NE, et al. Comparison of clinical and echocardiographic indicators patients who have had COVID-19 pneumonia, three months and a year after discharge. Cardiology. 2022;62(1):13-23. (In Russ.) Ярославская Е.И., Криночкин Д.В., Широков Н.Е. и др. Сравнение клинических и эхокардиографических показателей пациентов, перенесших пневмонию COVID-19, через три месяца и через год после выписки. Кардиология. 2022;62(1):13-23. doi:10.18087/cardio.2022.1.n1859.
- The possibility of using antiplatelet agents during and after COVID-19 disease. Results of the meeting of the Council of Experts. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(12):4797. (In Russ.) Возможности использования антиагрегантов во время и после заболевания COVID-19. Итоги совещания Совета экспертов. Российский кардиологический журнал. 2021;26(12):4797. doi:10.15829/1560-4071-2021-4797.
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Inui S, Fujikawa A, Jitsu M, et al. Chest CT Findings in Cases from the Cruise Ship Diamond Princess with Coronavirus Disease (COVID-19). Radiol Cardiothorac Imaging. 2020;2(2):e200110. doi:10.1148/ryct.2020200110.
- Tay MZ, Poh CM, Rénia L, et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. Nat Rev Immunol. 2020;20(6):363-74. doi:10.1038/s41577-020-0311-8.
- Chen X, Zhao B, Qu Y, et al. Detectable Serum Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viral Load (RNAemia) Is Closely Correlated With Drastically Elevated Interleukin 6 Level in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019. Clin Infect Dis. 2020;71(8):1937-42. doi:10.1093/cid/ciaa449.
- Zhou Y, Fu B, Zheng X, et al. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. Natl Sci Rev. 2020;7(6):998-1002. doi:10.1093/nsr/nwaa041.
- Furqan MM, Verma BR, Cremer PC, et al. Pericardial Diseases in COVID-19: a Contemporary Review. Curr Cardiol Rep. 2021;23(7):90. doi:10.1007/s11886-021-01519-x.



Оценка клинического статуса и поведенческих факторов риска у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями и другими хроническими неинфекционными заболеваниями в России и странах ближнего зарубежья во время карантина и самоизоляции

Драпкина О. М.¹, Мамедов М. Н.¹, Серпитис П.², Сейсембеков Т. З.³, Мехтиев С. Х.⁴, Муркамилов И. Т.⁵, Яровая Е. Б.¹

Цель. Провести сравнительную оценку клинического статуса и поведенческих факторов риска у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и другими хроническими неинфекционными заболеваниями (ХНИЗ) в России и странах ближнего зарубежья во время карантина и самоизоляции.

Материал и методы. В исследовании принимали участие пациенты из России, Азербайджана, Казахстана, Литвы, Киргизии. Всего было включено 351 мужчин и женщин в возрасте 30-69 лет с одним и более ХНИЗ, включая артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца с или без перенесенного инфаркта миокарда, сахарный диабет 2 типа, хроническую обструктивную болезнь легких/бронхиальную астму и онкологические заболевания, находящихся на карантинной самоизоляции в период коронавирусной инфекции. Для оценки клинического статуса и факторов риска пациенты прошли анкетирование и осмотр. Динамика состояния здоровья осуществлялась с помощью Европейского опросника EQ-5D.

Результаты. Во время самоизоляции и карантина 40% пациентов отметили снижение и ограничение физической активности. Увеличение частоты приема пищи и ее объема зарегистрировано у 35% лиц. Во время карантина у каждого третьего пациента с гипертонической болезнью были зафиксированы гипертонические кризы, а каждый пятый увеличил дозы принимаемых препаратов. В обследованной когорте второе место среди ХНИЗ заняла стенокардия напряжения (30%). В группе лиц из Азербайджана у каждого второго была стенокардия, в российской когорте она выявлена в 33% случаев, а в группе из Литвы у каждого четвертого пациента. В целом ухудшение состояния здоровья среди лиц со стенокардией отмечено в 6% случаев. В обследованной группе сахарный диабет 2 типа выявлен в 25% случаев. Во время карантина коррекция сахароснижающей терапии была проведена в среднем у 34% пациентов. Случаи коронавирусной инфекции зарегистрированы у 22% пациентов обследованной когорты. Наибольшее число случаев было обнаружено в группе из Казахстана — 57%, а второе место заняла группа из Азербайджана — 40%. Динамика ухудшения общего состояния выявлена в 55% случаев в группах из Азербайджана и Казахстана. В России об этом сообщили 28,8% пациентов, в то же время в группе из Литвы ухудшение состояния отметил каждый четвертый пациент. Наименьшая динамика ухудшения состояния была зарегистрирована в группе из Киргизии (14%).

Заключение. Во время карантина и самоизоляции среди пациентов с ХНИЗ отмечено уменьшение физической активности, увеличение объема пищи и курения. Наблюдалось ухудшение клинического состояния пациентов с различными ХНИЗ, в первую очередь с ССЗ, что требовало коррекции принимаемых препаратов. В совокупности это отразилось на ухудшении общего состояния пациентов с ХНИЗ. Очевидно, что требуется разработка комплексных профилактических мер в условиях самоизоляции и карантина.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, карантин, факторы риска, хронические неинфекционные заболевания.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Национальный медицинский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия; ²Вильнюсский университет и университетский госпиталь "Santaros Clinics", Вильнюс, Литва; ³НАО "Медицинский университет Астана", Нур-Султан, Республика Казахстан; ⁴Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им. А. Алиева, Баку, Азербайджан; ⁵Киргизская государственная медицинская академия им. И. К. Ахунбаева, Бишкек, Киргизия.

Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Мамедов М. Н.* — д.м.н., профессор, г.н.с., руководитель отдела вторичной профилактики ХНИЗ, ORCID: 0000-0001-7131-8049, Серпитис П. — д.м.н., профессор, руководитель кардиологического отделения Центра неотложной медицинской помощи, ORCID: нет, Сейсембеков Т. З. — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней № 2, ORCID: нет, Мехтиев С. Х. — к.м.н., доцент кафедры терапии, ORCID: нет, Муркамилов И. Т. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, ORCID: нет, Яровая Е. Б. — д.ф.-м.н., профессор, руководитель лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-6615-4315.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
mmamedov@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — фактор риска, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

Рукопись получена 31.01.2022

Рецензия получена 02.02.2022

Принята к публикации 15.02.2022



Для цитирования: Драпкина О. М., Мамедов М. Н., Серпитис П., Сейсембеков Т. З., Мехтиев С. Х., Муркамилов И. Т., Яровая Е. Б. Оценка клинического статуса и поведенческих факторов риска у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями и другими хроническими неинфекционными заболеваниями в России и странах ближнего зарубежья во время карантина и самоизоляции. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(3):4870. doi:10.15829/1560-4071-2022-4870

Assessment of the clinical status and behavioral risk factors in patients with cardiovascular and other noncommunicable diseases in Russia and neighboring countries during quarantine and self-isolation

Drapkina O. M.¹, Mamedov M. N.¹, Serpitits P.², Seisembekov T. Z.³, Mekhtiyev S. Kh.⁴, Murkamilov I. T.⁵, Yarovaya E. B.¹

Aim. To carry out a comparative assessment of the clinical status and behavioral risk factors in patients with cardiovascular (CVD) and other noncommunicable diseases (NCDs) in Russia and neighboring countries during quarantine and self-isolation in the context of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic.

Material and methods. The study involved patients from Russia, Azerbaijan, Kazakhstan, Lithuania, Kyrgyzstan. A total of 351 men and women aged 30-

69 years with one or more NCDs were included, including hypertension (HTN), coronary artery disease with or without myocardial infarction, type 2 diabetes, chronic obstructive pulmonary disease/ asthma, and cancer that were in quarantine self-isolation. To assess the clinical status and risk factors, patients underwent a questionnaire and examination. The changes in health status was assessed using the EQ-5D questionnaire.

Results. During self-isolation and quarantine, 40% of patients noted a decrease and limitation of physical activity. An increase in food frequency and amount was registered in 35% of individuals. During quarantine, every third patient with HTN had hypertensive crises, and every fifth increased the doses of the drugs taken. In the examined cohort, exertional angina (30%) took second place among NCDs. In the group of Azerbaijan patients, every second had exertional angina, while in the Russian cohort — 33%, and in the Lithuanian group — every fourth patient. In general, health status deterioration among people with angina was noted in 6% of cases. In the examined group, type 2 diabetes was detected in 25% of cases. During quarantine, changes in hypoglycemic therapy were carried out in an average of 34% of patients. COVID-19 was registered in 22% of patients in the examined cohort. The largest number was found in the group from Kazakhstan — 57%, while the second place was taken by the Azerbaijan group — 40%. General condition deterioration was detected in 55% of cases in groups from Azerbaijan and Kazakhstan. In Russia, this was reported by 28,8% of patients, while in the group from Lithuania, every fourth patient noted a worsening of the health status. The lowest deterioration was registered in the Kyrgyzstan group (14%).

Conclusion. During quarantine and self-isolation among patients with NCDs, a decrease in physical activity, an increase in food consumption and smoking was noted. There was health status deterioration in patients with various NCDs, primarily with CVDs, which required therapy changes. Taken together, this was reflected in general condition worsening in patients with chronic NCDs. It is obvious that the development of comprehensive preventive measures in conditions of self-isolation and quarantine is required.

Keywords: coronavirus infection, quarantine, risk factors, noncommunicable diseases.

Relationships and Activities: none.

¹National Medical Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia; ²Vilnius University and University Hospital "Santaros Clinics", Vilnius, Lithuania; ³Astana Medical University, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan; ⁴A. Aliev Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors, Baku, Azerbaijan; ⁵I. K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyzstan.

Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Mamedov M. N.* ORCID: 0000-0001-7131-8049, Serpitis P. ORCID: none, Seisembekov T. Z. ORCID: none, Mekhtiyev S. Kh. ORCID: none, Murkamilov I. T. ORCID: none, Yarovaya E. B. ORCID: 0000-0002-6615-4315.

*Corresponding author:
mmamedov@mail.ru

Received: 31.01.2022 **Revision Received:** 02.02.2022 **Accepted:** 15.02.2022

For citation: Drapkina O. M., Mamedov M. N., Serpitis P., Seisembekov T. Z., Mekhtiyev S. Kh., Murkamilov I. T., Yarovaya E. B. Assessment of the clinical status and behavioral risk factors in patients with cardiovascular and other noncommunicable diseases in Russia and neighboring countries during quarantine and self-isolation. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(3):4870. doi:10.15829/1560-4071-2022-4870

Согласно прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), во всем мире в ближайшие десятилетия основными причинами потери трудоспособности и смертности среди взрослого населения остаются хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ) (сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), онкологические заболевания, сахарный диабет (СД), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и т.д.) [1]. Наряду с этими значимыми заболеваниями в структуре смертности числятся и инфекционное заболевание — вирус иммунодефицита человека. Для борьбы с данными заболеваниями проводятся широкомасштабные профилактические мероприятия [2].

Впервые с появлением эпидемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и ее осложнений системы здравоохранения большинства стран ввели ограничительные меры. В странах, где карантинные меры были введены в неполном объеме или с задержкой, был выявлен высокий уровень заболеваемости и смертности [3]. Следовательно, эпидемическая ситуация в различных странах и континентах была неоднородной. В группу высокого риска осложнений COVID-19 вошли пациенты пожилого возраста и пациенты с ХНИЗ [4]. Было отмечено, что коморбидность ХНИЗ также являлась предиктором неблагоприятного течения заболевания. Согласно данным метаанализа Abate SM, et al., смертность среди госпитализированных пациентов с COVID-19 была в 2 раза выше у пациентов с двумя и более заболе-

ваниями по сравнению с пациентами без сопутствующих заболеваний (отношение рисков = 2,20, 95% доверительный интервал 1,75–2,77) [5].

По рекомендации ВОЗ большинство стран перепрофилировали стационары для лечения различных заболеваний в инфекционные единицы для лечения COVID-19. Во время пандемии объемы медицинской помощи и профильных коек для пациентов с ХНИЗ сократились более чем вдвое. В середине 2020г появились первые публикации о последствиях ограничительных мер для пациентов с ХНИЗ, которые негативно отразились на прогнозе заболеваний и качестве жизни пациентов [6].

В условиях пандемии и карантина у пациентов изменился образ жизни, что было ассоциировано с динамикой поведенческих факторов риска (ФР). В совокупности это могло отразиться на психосоматическом статусе и клиническом течении заболеваний [7]. В отечественной литературе появились результаты первых наблюдений и клинических исследований с оценкой последствий пандемии COVID-19 среди лиц с отдельными заболеваниями [8, 9]. Комплексная оценка состояния пациентов с основными ХНИЗ во время карантина позволяет корректировать тактику лечения и профилактических мероприятий.

Целью настоящего исследования являлась сравнительная оценка клинического статуса и поведенческих ФР у лиц с ССЗ и другими ХНИЗ в России и странах ближнего зарубежья во время карантина и самоизоляции.

Материал и методы

В одномоментное исследование были включены пациенты с наличием одного и более ХНИЗ, включая артериальную гипертонию (АГ), ишемическую болезнь сердца (ИБС) с или без перенесенного инфаркта миокарда, СД 2 типа, ХОБЛ/бронхиальную астму и онкологические заболевания с применением химио- и/или лучевой терапии, находившиеся в режиме самоизоляции в период COVID-19 и обратившиеся за амбулаторной медицинской помощью в лечебно-профилактические учреждения. Исследование было проведено с июня по октябрь 2020г. В исследовании принимали участие университетские клиники и государственные медицинские учреждения из 10 городов 5 стран (Россия, Азербайджан, Казахстан, Литва, Киргизия). В исследование включили мужчин и женщин в возрасте 30–69 лет (средний возраст составил $60,6 \pm 2,4$ лет).

Критериями исключения были психические расстройства и тяжелые соматические заболевания, включая декомпенсированное состояние.

Анкетирование. Было проведено анкетирование, подготовленное в НМИЦ ТПМ и включавшее паспортные данные, социально-демографические показатели, динамику поведенческих ФР, включая курение, прием алкоголя, питание и физическую нагрузку, оценку клинического состояния по основному заболеванию, учет проводимой терапии, психосоматического статуса (уровня тревоги, депрессии и хронического стресса) до и после пандемии. Также была проанализирована заболеваемость COVID-19.

Анкета являлась главным документом — основным материалом для проведения статистической обработки.

К курящим относились лица, выкуривающие хотя бы одну сигарету в сутки. Статус курения определялся следующим образом: никогда не курившие, курившие в прошлом, курящие в настоящее время.

Статус потребления алкоголя оценивался по следующим критериям:

- никогда не употреблял алкоголь (бросил пить);
- для мужчин: мало и умеренно — <168 г этанола в нед., много — ≥ 168 г этанола в нед.

Самооценка динамики состояния здоровья проводилась с помощью Европейского опросника оценки качества жизни (European Quality of Life Questionnaire) (EQ-5D).

Инструментальные исследования. Всем пациентам измеряли артериальное давление (АД) и частоту сердечных сокращений. Измерение АД проводилось стандартным сфигмоманометром, в спокойном положении, сидя, после 5-минутного отдыха, на правой руке пациента. Систолическое АД фиксировали при появлении 1 тона Короткова (I фаза), диастолическое АД — при исчезновении тонов (V фаза). Уровень АД оценивался двукратно с интервалом

примерно 2–3 мин, в анализ включалось среднее из двух измерений.

Для характеристики антропометрических показателей измеряли рост, массу тела и производился расчет индекса массы тела (ИМТ). ИМТ (индекс Кетле) рассчитывали по формуле: $ИМТ = m/p^2$, где m — масса тела (кг), p — рост (м).

Контроль сбора материала и тренинг исследователей. Сбор материала для публикации был осуществлен с участием врачей первичного звена терапевтического профиля при оказании плановой медицинской помощи амбулаторным пациентам.

По протоколу и заполнению анкеты был проведен тренинг в онлайн-режиме, анкеты в выборочном режиме проверялись независимыми экспертами. Обработка полученных результатов была осуществлена централизованно в НМИЦ терапии и профилактической медицины.

Все пациенты подписали информированное согласие. Протокол исследования одобрен локальными этическими комитетами центров, принимавших участие в исследовании.

Статистический анализ. Статистический анализ проводился с использованием библиотек Scipy 1.1.0, NumPy 1.14.3 для Python 3.6.5 (Python Software Foundation, США) и среды R 3.6.1 с открытым исходным кодом. Статистическая значимость распределений параметров в двух независимых выборках оценивалась с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Для проверки гипотезы о связи между категориальными переменными использовались тест хи-квадрат и точный двусторонний критерий Фишера. Гипотеза о равенстве средних значений в более, чем двух группах, проверялась с помощью непараметрического теста Краскела-Уоллиса. При проведении множественных сравнений использовалась поправка Холма. Результаты принимались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Согласно протоколу, в исследование были включены мужчины и женщины средних лет с одним и более ХНИЗ из 5 стран ближнего зарубежья. При этом число пациентов из 6 городов Российской Федерации (Москва, Омск, Саранск, Ульяновск, Нижний Новгород, Пенза) было сопоставимо с суммарной численностью пациентов из 4 стран ближнего зарубежья (Азербайджан, Литва, Киргизия, Казахстан), 58% и 41,5%, соответственно. Гендерный анализ когорты демонстрирует, что в исследовании принимало участие 41% мужчин и 59% женщин. Эта тенденция отслеживается в когорте пациентов трех стран, тогда как в Литве женщин оказалось меньше, чем мужчин, а в Казахстане их соотношение было сопоставимо (табл. 1). Статистический ана-

Таблица 1

Социально-демографические показатели когорты лиц с ССЗ и другими ХНИЗ

	Азербайджан, n=20	Казахстан, n=36	Киргизия, n=70	Литва, n=20	Россия, n=205
Женщины	14 (70%)	18 (50%)	46 (65,7%)	8 (40%)	121 (59%)
Мужчины	6 (30%)	18 (50%)	24 (34,3%)	12 (60%)	84 (41%)
Среднее образование	9 (45%)	20 (55%)	29 (41,4%)	10 (50%)	123 (60%)
Высшее образование	11 (55%)	11 (30,6%)	37 (52,8%)	10 (50%)	81 (39,5%)
До пандемии не работал	11 (55%)	23 (63,9%)	26 (37,1%)	6 (30%)	109 (53,2%)
До пандемии работал	9 (45%)	11 (30,6%)	42 (60%)	14 (70%)	96 (46,8%)
Обычный режим	1 (5%)	3 (8,3%)	8 (11,4%)	4 (20%)	57 (27,8%)
Удаленная	4 (20%)	4 (11,1%)	7 (10%)	6 (30%)	16 (7,8%)
Временно не работал	3 (15%)	4 (11,1%)	21 (30%)	4 (20%)	21 (10,2%)
Потерял работу	0	0	1 (1,4%)	0	0

Таблица 2

Поведенческие ФР среди лиц с ССЗ и другими ХНИЗ

	Азербайджан, n=20	Казахстан, n=36	Киргизия, n=70	Литва, n=20	Россия, n=205
Алкоголь не употреблял	12 (60%)	24 (66,7%)	54 (77,1%)	4 (20%)	94 (45,8%)
Алкоголь употреблял	8 (40%)	12 (33,3%)	16 (22,8%)	16 (80%)	105 (51,2%)
Прием алкоголя в период карантина не изменился или уменьшился	7 (35%)	6 (16,7%)	14 (20%)	12 (60%)	38 (18,5%)
Прием алкоголя в период карантина увеличился	0	0	0	4 (20%)	21 (1%)
Динамика ФА во время карантина не изменилась или увеличилась	0	19 (52,8%)	43 (61,4%)	16 (80%)	107 (52,2%)
Динамика ФА во время карантина уменьшилась	20 (100%)	15 (41,7%)	15 (21,4%)	4 (20%)	82 (40%)
Питание во время карантина не изменилось или уменьшилось	0	30 (83,3%)	43 (61,4%)	11 (55%)	145 (70,7%)
Питание во время карантина увеличилось	20 (100%)	6 (16,7%)	27 (38,6%)	9 (45%)	60 (29,3%)
Динамика ФА во время карантина не изменилась или увеличилась	0	19 (52,8%)	43 (61,4%)	16 (80%)	107 (52,2%)
Динамика ФА во время карантина уменьшилась	20 (100%)	15 (41,7%)	15 (21,4%)	4 (20%)	82 (40%)

Сокращение: ФА — физическая активность.

лиз не выявил достоверных различий в процентном соотношении мужчин и женщин между странами ($p=0,1652$).

В целом в когорте число лиц с высшим образованием составило 41%, при этом в когорте из Киргизии их число оказалось больше, чем лиц со средним образованием. Между группами пациентов из разных стран частота высшего образования не различалась.

До пандемии каждый второй респондент работал, число работающих в Литве и Киргизии оказалось больше, чем не работающих, в России и Азербайджане их частота оказалась сопоставимой (табл. 1). В целом статистически значимых различий между группами не выявлено. Исключение составляют статистически значимые различия между Киргизией и Россией ($p=0,0364$): 61,8% и 46,6%, соответственно. Во время пандемии и карантина каждый второй пациент продолжал работу в обычном режиме, 21%

работал в удаленном режиме, 32% временно не работали и 3% потеряли работу. На фоне карантина различия по изменению структуры статуса работы между странами достоверно отличались ($p=0,0001$). Изменения структуры статуса работы во время карантина статистически значимо различались между Азербайджаном и Россией ($p=0,0467$), а также между Киргизией и Россией ($p<0,0001$).

Динамика поведенческих ФР во время карантина показана в таблице 2. С этой целью нами были проанализированы 4 параметра: табакокурение, прием алкоголя, физическая активность и изменение частоты и привычек питания.

О табакокурении до пандемии заявили 11% пациентов из обследованной когорты. Каждый второй из числа курящих отметил увеличение частоты курения во время карантина. В первую очередь эта тенденция четко отслеживалась в когорте из Казахстана и при-

волжских городов России. Из-за ограниченного числа лиц между странами не был проведен статистический анализ.

До пандемии об употреблении алкоголя заявило больше половины пациентов из России и Литвы, в Азербайджане и Казахстане частота употребляющих алкоголь была в 1,5-2 раза, а в Киргизии в 3 раза меньше по сравнению с пациентами, не употребляющими алкоголь (табл. 2). Между группами из России, с одной стороны, и Литвой, Киргизией и Казахстаном, с другой стороны, выявлены статистически значимые различия. В 4 странах во время карантина объем и частота употребления алкоголя практически не изменились, тогда как в когорте лиц с ХНИЗ из Литвы каждый четвертый увеличил потребление алкоголя. Между группами из Литвы и России выявляются статистически значимые различия по изменению статуса употребления алкоголя ($p=0,0494$).

Во время карантина в когорте пациентов с ХНИЗ наибольшее изменение наблюдалось в динамике физической активности. Так, 40% отмечали снижение и ограничение физической активности во время самоизоляции и карантина. Наибольшая частота изменения физической активности зарегистрирована в группе лиц из Азербайджана (100%), второе место занимают российская и казахстанская когорты — 40%. В других группах изменение в среднем составляет 20%. Соотношение динамики физической активности между группами из Азербайджана и России ($p<0,0001$), а также между Киргизией и Россией ($p=0,0208$) статистически значимо различаются.

В ходе исследования было выявлено, что пищевые привычки в когорте лиц с ХНИЗ изменились у 39%, из них 35% отметили увеличение частоты приема и объема пищи. Первое место заняла когорта из Азербайджана (у всех пациентов отмечалось нарушение питания), в группе из Литвы это нарушение наблюдалось у 45% пациентов, а в Киргизии в 39% случаев. В группах из России и Казахстана нарушения питания наблюдались менее чем в 30% случаев. Статистически значимые различия были выявлены между группой из Азербайджана с группами из России и Казахстана ($p<0,0001$).

В совокупности изменение образа жизни отразилось и на динамике массы тела пациентов, принимавших участие в исследовании. Наибольший прирост массы тела отмечался в группе пациентов из Киргизии (8,7 кг), второе место заняла группа лиц из Азербайджана (3,2 кг), а в Литве отмечалось небольшое увеличение массы тела (1,45 кг). В группе лиц из России и Казахстана масса тела во время карантина практически не изменилась. Выявлены статистически значимые различия между группами (России с Киргизией и Азербайджаном, $p<0,0001$ и $p=0,002$, соответственно).

Одной из главных задач исследования была оценка клинического состояния пациентов с одним и более ХНИЗ. В когорте лиц с ХНИЗ наибольшее число пациентов имели гипертоническую болезнь (ГБ) (68%). За исключением группы из Киргизии, во всех других 4 группах зарегистрирована высокая частота ГБ (от 69% в группе из Казахстана до 95% в группе из Литвы). Были выявлены статистически значимые различия между группами из России и Киргизии ($p<0,0001$).

В период самоизоляции каждый третий пациент, страдающий ГБ, отметил эпизоды гипертонических кризов, при этом ~20% пациентов увеличили дозы антигипертензивных препаратов. Наибольшее число гипертонических кризов было зарегистрировано среди больных из когорты Азербайджана (45%), а затем среди пациентов из России (33%). В других группах кризы были выявлены менее чем в 22% случаев с наименьшим показателем в группе из Литвы (5%). Статистически значимыми ($p=0,0022$) оказались различия между группой из России с группами из Киргизии и Литвы. Наибольшее число случаев коррекции доз антигипертензивных препаратов было отмечено в Азербайджане (95%). Было выявлено статистически значимое различие (19%, $p<0,0001$) между группами из Азербайджана и России.

Среди пациентов с ИБС, включенных в исследование, наличие стенокардии напряжения составило 30%. В группе лиц из Азербайджана стенокардия была у каждого второго, в российской когорте она выявлена в 33% случаев, а в группе из Литвы у каждого четвертого пациента, тогда как среди больных из Казахстана и Киргизии случаи стенокардии выявлены менее, чем в 17% и 10%, соответственно. Достоверные различия были выявлены между группами лиц из России и Киргизии ($p<0,0001$). Об ухудшении состояния здоровья заявили 6% больных со стенокардией напряжения.

О наличии СД 2 типа заявили 25% пациентов. Первую тройку в когорте составили группы из Азербайджана (100%), России (24%) и Казахстана 22%. В группах из Киргизии и Литвы СД обнаружен в 14% и 5% случаев. Статистические различия были выявлены между группой из Азербайджана по сравнению с другими четырьмя группами ($p<0,0001$).

В период самоизоляции у 34% лиц с СД корректировалась сахароснижающая терапия. В частности, в группе лиц из Азербайджана частота коррекции составила 100%, в то же время в России и Казахстане 14% и 12%, соответственно, различия между группами носили достоверный характер ($p<0,0001$).

Нами также проанализирована динамика состояния пациентов с наличием ХОБЛ и онкологических заболеваний. О наличии ХОБЛ заявили 12%, при этом наибольшее число было зарегистрировано в группе из Казахстана (40%), наименьшее чис-

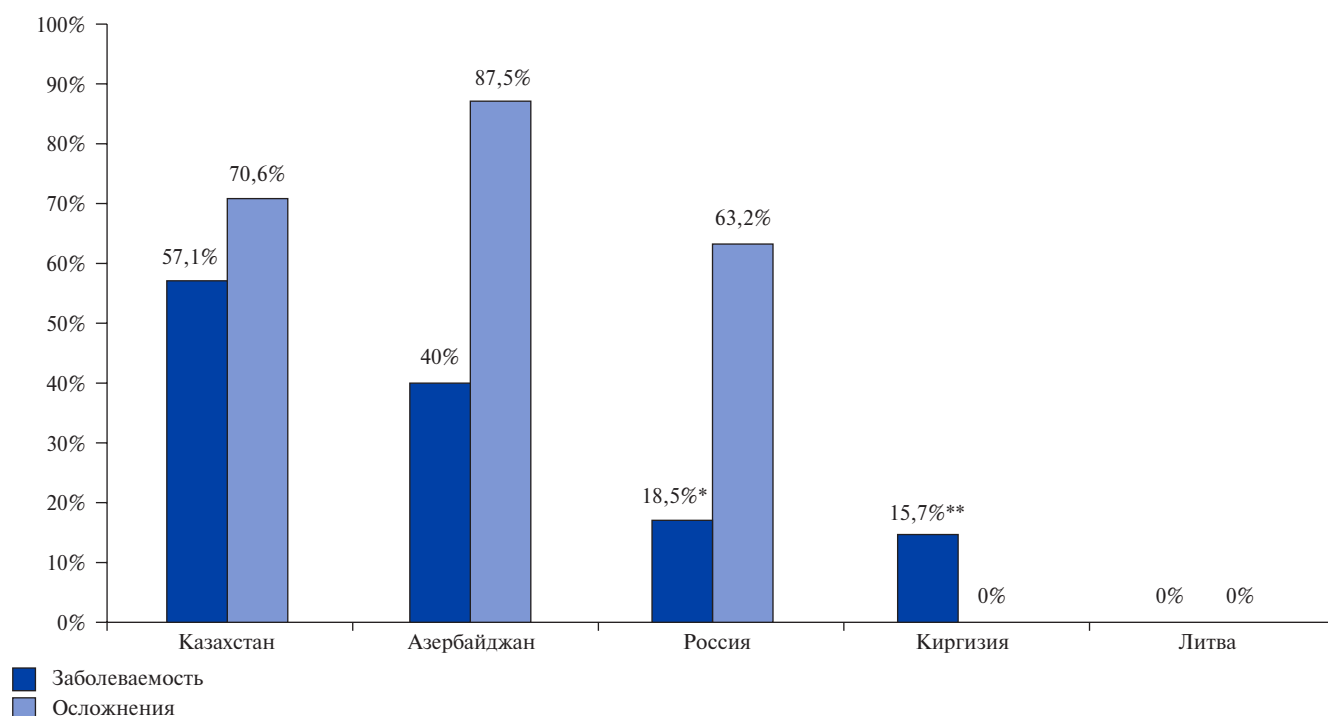


Рис. 1. Заболеваемость COVID-19 и ее осложнения среди лиц с ССЗ и другими ХНИЗ.

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, достоверность различия между группами.

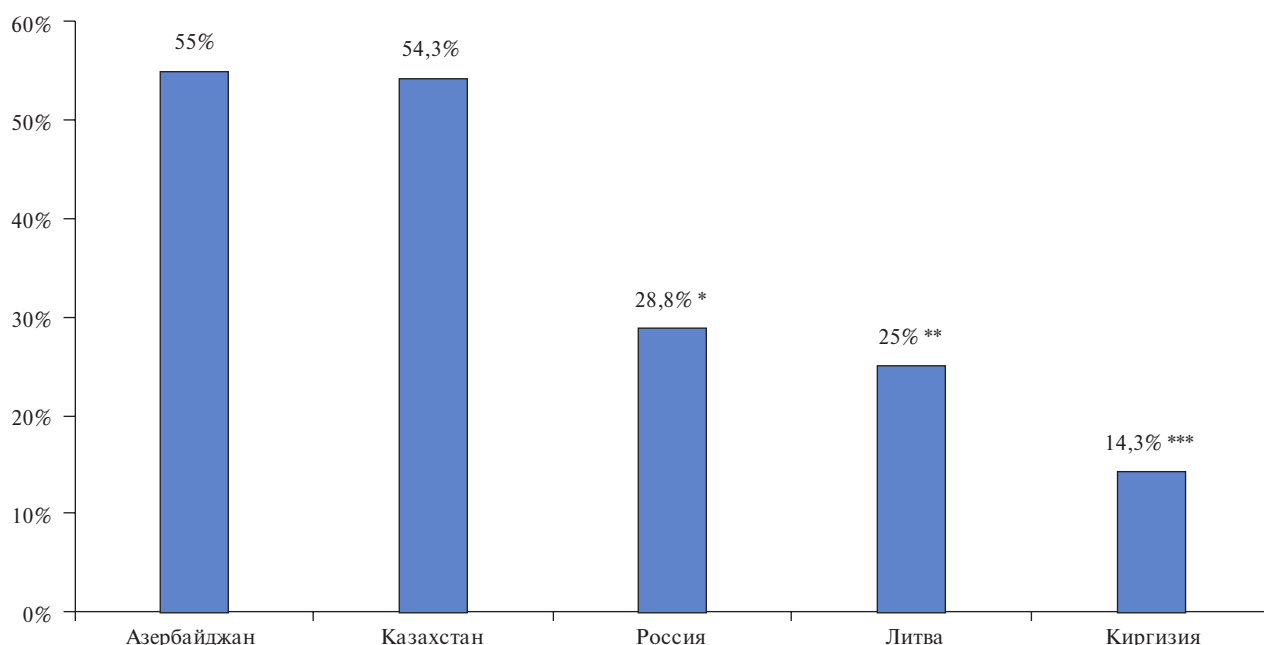


Рис. 2. Оценка динамики состояния здоровья у больных ССЗ и другими ХНИЗ в условиях карантина.

Примечание: * — $p < 0,02$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,005$, достоверность различия между группами.

ло в Киргизии (5%), в остальных группах — 15% (Азербайджан и Литва) и 8% случаев (Россия). Достоверные различия были выявлены между Казахстаном с Россией и Киргизией ($p < 0,0001$). Необходимость медикаментозной коррекции отметили 5% больных. Онкологические заболевания зарегистрированы у 22 пациентов когорты, боль-

ше в группе из Литвы (30%), а в Казахстане 14% и в России 5% пациентов.

Во время карантина COVID-19 зарегистрирована у 22% пациентов обследованной когорты (рис. 1). Наибольшее число пациентов было выявлено в группе из Казахстана (57%), второе место заняли пациенты из Азербайджана — 40%. В России число лиц

с ХНИЗ, заразившихся COVID-19, составило 18,5%, такая же тенденция выявлена в группе из Киргизии (15,7%). В группе пациентов из Литвы на момент исследования перенесенная COVID-19 не была зафиксирована. Между группами Казахстана и Азербайджана, с одной стороны, и Россией и Киргизией, с другой стороны, были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,03$ и $p < 0,0001$, соответственно).

Больше половины пациентов с перенесенной COVID-19 отметили наличие осложнений. В первую тройку входят группы из Азербайджана (87,5%), Казахстана (70,6%) и России (63,2%). В группе из Киргизии о наличии осложнений не сообщалось.

В целом за время карантина и самоизоляции об ухудшении общего состояния здоровья сообщили 94 пациента. Данная динамика выявлена в 55% случаев в группах из Азербайджана и Казахстана, в России об этом сообщили 28,8% пациентов (рис. 2). В группе из Литвы ухудшение состояния здоровья отметил каждый четвертый пациент. Наименьшее число ухудшения состояния было зарегистрировано в группе из Киргизии (14%). Выявлена достоверность различия по динамике данного состояния группы из России по сравнению с группами из Азербайджана, Казахстана и Киргизии ($p = 0,0221$, $p = 0,0055$ и $p = 0,0165$, соответственно).

Обсуждение

Пандемия COVID-19 и ограничительные меры внесли определенные корректировки в ведение пациентов с ХНИЗ, с одной стороны, они относятся к группе высокого риска развития осложнений, с другой стороны, вынужденное сокращение стационарной и амбулаторной помощи негативно отразилось на клиническом состоянии пациентов [10]. В исследовании, проведенном Strata Decision Technology (США), было продемонстрировано, что за два квартала 2020г по всем медицинским направлениям во всех регионах страны число пациентов с ХНИЗ, обратившихся за помощью в стационары, сократилось в среднем на 54,5%. В частности, объем кардиологической помощи в среднем снизился на 57% (диагностическая катетеризация сократилась на 65%, а чрескожное коронарное вмешательство — на 44%), объем лечения заболеваний молочной железы на 55%, а лечение онкологических заболеваний на 37%. А в других медицинских профилях ограничений оказалось в 2 раза больше, достигая 81%. Также снизилось число обращаемости в амбулаторные службы [3].

Безусловно, ограничения медицинской помощи и самоизоляция негативно отразились на клиническом статусе и качестве жизни пациентов с различными ХНИЗ [11, 12]. Настоящее одномоментное исследование было проведено с целью оценки ряда поведенческих ФР и клинического состояния больных

из 5 стран. В ходе исследования нами проанализированы социальные показатели, физическая активность, изменение пищевых привычек, статуса приема алкоголя и курения, изменение клинического течения и терапии основных заболеваний. В когорте пациентов с ХНИЗ большинство пациентов имели ГБ, тогда как о наличии ИБС заявил каждый третий, а СД 2 типа зарегистрирован у каждого четвертого. При этом о наличии ХОБЛ и онкологических заболеваний заявили <15% пациентов. Подобное распределение согласуется с протоколами других аналогичных исследований [8].

Согласно полученным данным, в обычном режиме работал только каждый второй, на удаленный режим работы перешел каждый пятый, тогда как о временной потере работы заявил каждый третий пациент. Следовательно, изменение режима работы может отрицательно влиять на поведенческие факторы пациентов. Во время пандемии наибольшая динамика наблюдалась в физической активности когорты, причем в трех странах (Азербайджан, Россия, Казахстан) она была более существенная. Аналогичная картина отмечалась и по пищевым привычкам. Эти изменения были более выражены в группе лиц из Азербайджана, второе и третье место заняли Литва и Киргизия. Среди курящих мужчин каждый второй отметил увеличение частоты курения, а употребление алкоголя практически не изменилось, за исключением Литвы, где наблюдалось его увеличение. В целом традиционно среди пациентов с ХНИЗ с возрастом отмечается снижение частоты табакокурения и приема алкоголя [13].

Самоизоляция ассоциировалась изменением клинического состояния пациентов. В частности, лица с ГБ заявили об учащении кризового течения, что являлось основанием для коррекции антигипертензивной терапии. Эта тенденция наблюдалась во всех странах, но наиболее выявлена в группах из Азербайджана и России. Каждый третий пациент с СД 2 типа заявил о коррекции сахароснижающих препаратов. В группах пациентов со стенокардией, ХОБЛ и онкологическими заболеваниями отрицательная динамика клинического состояния и коррекция принимаемых препаратов была отмечена не более, чем в 10% случаев. Безусловно, в этом случае группы были неоднородными.

Позитивной стороной карантинных ограничений явился тот факт, что заболеваемость COVID-19 составила <25%, при этом осложнения отмечены у каждого второго инфицированного.

Тем не менее каждый второй пациент с одним и более ХНИЗ из Азербайджана и Казахстана отмечали ухудшение состояния здоровья, а в группах из России и Литвы аналогичная динамика отслеживалась у каждого четвертого обследованного больного.

О роли отдельных ФР и сопутствующих заболеваний в развитии осложнений свидетельствуют исследования, проведенные в странах ближнего зарубежья. В международном регистре АКТИВ с участием 5808 пациентов с COVID-19 (81,8% госпитализированных и 18,2% получавших амбулаторное лечение) из 7 стран (Российская Федерация, Армения, Беларусь, Казахстан, Киргизия, Молдова и Узбекистан) было продемонстрировано, что на прогноз пациентов оказали влияние ожирение и АГ. Среди сопутствующих заболеваний максимально негативное влияние на прогноз оказывали в первую очередь ССЗ. Другие хронические заболевания (СД 2 типа, онкологические заболевания) также имели отрицательный прогноз, особенно среди пациентов от 60 лет и старше. Риск летального исхода у пациентов с COVID-19 зависел от степени и варианта полиморбидности [14].

Ограничения исследования. Численность пациентов, включенных в исследование, отличалась в разных странах, что было учтено при статистической

обработке. Проведенное исследование позволяет выдвинуть гипотезы и выявить тенденции, которые нуждаются в дальнейшей верификации на репрезентативных выборках.

Заключение

Таким образом, во время карантина и самоизоляции, среди пациентов с ХНИЗ отмечены изменения поведенческих ФР в виде уменьшения физической активности, увеличения объема пищи и курения, тогда как употребление алкоголя практически не изменилось. Наблюдалось ухудшение состояния здоровья пациентов, что потребовало коррекции принимаемых препаратов. Очевидно, что для ведения пациентов с ХНИЗ должны разрабатываться дополнения к существующим клиническим/методическим рекомендациям и оказанию медицинской помощи.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Alkema L, Chou D, Hogan D, et al. Global, regional, and national levels and trends in maternal mortality between 1990 and 2015, with scenario-based projections to 2030: a systematic analysis by the UN Maternal Mortality Estimation Inter-Agency Group. *Lancet*. 2016;387(10017):462-74. doi:10.1016/S0140-6736(15)00838-7.
- Dias SS, Rodrigues AM, Gregório MJ, et al. Cohort Profile: The Epidemiology of Chronic Diseases Cohort (EpiDoc). *Int J Epidemiol*. 2018;47(6):1741-2. doi:10.1093/ije/dyy185.
- Wilder-Smith A, Freedman DO. Isolation, quarantine, social distancing and community containment: pivotal role for old-style public health measures in the novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak. *J Travel Med*. 2020;27(2):taaa020. doi:10.1093/jtm/taaa020.
- Salzberger B, Buder F, Lampl B, et al. Epidemiology of SARS-CoV-2 infection and COVID-19. *Internist (Berl)*. 2020;61(8):782-8. doi:10.1007/s00108-020-00834-9.
- Abate SM, Checkol YA, Mantefardo B. Global prevalence and determinants of mortality among patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Ann Med Surg (Lond)*. 2021;64:102204. doi:10.1016/j.amsu.2021.102204.
- Abraham DA, Vijayakumar TM, Rajanandh MG. Challenges of non-COVID-19 patients with chronic illness during the pandemic. *J Res Pharm Pract*. 2020;9(3):155-7. doi:10.4103/jrpp.JRPP_20_64.
- Wu T, Jia X, Shi H, et al. Prevalence of mental health problems during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2021;281:91-8. doi:10.1016/j.jad.2020.11.117.
- Drapkina OM, Karpov OE, Lukyanov MM, et al. Prospective hospital register of patients with suspected or confirmed coronavirus infection COVID-19 and community-acquired pneumonia (TARGET-VIP): characteristics of included patients and assessment of the outcomes of the inpatient treatment phase. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):2727. (In Russ.) Драпкина О.М., Карпов О.Э., Лукьянов М.М. и др. Проспективный госпитальный регистр больных с предполагаемыми или подтвержденными коронавирусной инфекцией COVID-19 и внебольничной пневмонией (ТАРГЕТ-ВИП): характеристика включенных больных и оценка исходов стационарного этапа лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(6):2727. doi:10.15829/1728-8800-2020-2727.
- Konradi AO, Villevalde SV, Duplyakov DV, et al. An open observational multicenter study (register) of patients who underwent a novel coronavirus infection (COVID-19) with damage to the cardiovascular system or against the background of severe pathology of the cardiovascular system: rationale, design, significance for clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1):4287. (In Russ.) Конради А.О., Виллевалде С.В., Дуляков Д.В. и др. Открытое наблюдательное многоцентровое исследование (регистр) больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) с поражением сердечно-сосудистой системы или на фоне тяжелой патологии сердечно-сосудистой системы: обоснование, дизайн, значение для клинической практики. Российский кардиологический журнал. 2021;26(1):4287. doi:10.15829/1560-4071-2021-4287.
- Boytsov SA, Pogossova NV, Paleev FN, et al. Clinical presentation and factors associated with poor outcomes in hospitalized patients with novel coronavirus infection COVID-19. *Cardiology*. 2021;61(2):4-14. (In Russ.) Бойцов С.А., Порогова Н.В., Палеев Ф.Н. и др. Клиническая картина и факторы, ассоциированные с неблагоприятными исходами у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Кардиология. 2021;61(2):4-14. doi:10.18087/cardio.2021.2.n1532.
- Hajek A, Kretzler B, König HH. Multimorbidity, Loneliness, and Social Isolation. A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(22):8688. doi:10.3390/ijerph17228688.
- Cancello R, Soranna D, Zambra G, et al. Determinants of the Lifestyle Changes during COVID-19 Pandemic in the Residents of Northern Italy. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(17):6287. doi:10.3390/ijerph17176287.
- Vasudeva A, Patel TK. Alcohol consumption: An important epidemiological factor in COVID-19? *J Glob Health*. 2020;10(2):020335. doi:10.7189/jogh.10.020335.
- Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. International register "Analysis of the dynamics of comorbid diseases in patients who have undergone SARS-CoV-2 infection" (ACTIVE SARS-CoV-2): analysis of predictors of adverse outcomes of the acute stage of new coronavirus infection. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4470. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Международный регистр "Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2" (АКТИВ SARS-CoV-2): анализ предикторов неблагоприятных исходов острой стадии новой коронавирусной инфекции. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):4470. doi:10.15829/1560-4071-2021-4470.



Применение эмпаглифлозина у пациентов, госпитализированных по поводу острой декомпенсации сердечной недостаточности: резолюция экспертов по результатам обсуждения исследования EMPULSE

Лопатин Ю. М., Арутюнов Г. П., Аметов А. С., Агеев Ф. Т., Анциферов М. Б., Барбараш О. Л., Виллеальде С. В., Виноградова Н. Г., Галстян Г. Р., Галявич А. С., Гиляревский С. Р., Глезер М. Г., Жиров И. В., Ильин М. В., Лебедева А. Ю., Недогода С. В., Салухов В. В., Тарловская Е. И., Терещенко С. Н., Фомин И. В., Халимов Ю. Ш., Черкашин Д. В.

На состоявшемся 17 ноября 2021 г. онлайн-совещании экспертов были рассмотрены результаты рандомизированного двойного слепого многонационального исследования с параллельными группами EMPULSE, в котором проведена оценка клинической пользы и безопасности ингибитора натрий-глюкозного ко-транспортера 2 эмпаглифлозина по сравнению с плацебо у пациентов, госпитализированных с острой декомпенсацией сердечной недостаточности (ОДН). Пациенты были включены в исследование независимо от фракции выброса (ФВ) и наличия сахарного диабета (СД) и рандомизированы во время госпитализации после стабилизации состояния. При этом в исследовании EMPULSE использован комбинированный результат, проанализированный с помощью стратифицированного соотношения преимуществ — анализ Win Ratio.

Получены данные, свидетельствующие о наличии клинических преимуществ эмпаглифлозина у госпитализированных пациентов с сохраненной и сниженной ФВ левого желудочка, а также у пациентов с впервые возникшей ОДН или с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности по сравнению с плацебо независимо от наличия СД 2 типа. Отмечена важность положительных результатов исследования EMPULSE и его значение для клинической практики, ключевым в котором является раннее назначение эмпаглифлозина на этапе стационарного лечения. Принят ряд предложений, которые позволят ускорить внедрение эмпаглифлозина в клиническую практику лечения пациентов с ОДН.

Ключевые слова: эмпаглифлозин, хроническая сердечная недостаточность, госпитализация, острая декомпенсация сердечной недостаточности, исследование EMPULSE, анализ Win Ratio.

Отношения и деятельность: нет.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
cherkashin_dmitr@mail.ru

АД — артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИНГЛТ2 — ингибитор натрий-глюкозного ко-транспортера 2, ЛЖ — левый желудочек, ОДН — острая декомпенсация сердечной недостаточности, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, СНФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, BNP — мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Рукопись получена 14.03.2022

Принята к публикации 18.03.2022



Для цитирования: Лопатин Ю. М., Арутюнов Г. П., Аметов А. С., Агеев Ф. Т., Анциферов М. Б., Барбараш О. Л., Виллеальде С. В., Виноградова Н. Г., Галстян Г. Р., Галявич А. С., Гиляревский С. Р., Глезер М. Г., Жиров И. В., Ильин М. В., Лебедева А. Ю., Недогода С. В., Салухов В. В., Тарловская Е. И., Терещенко С. Н., Фомин И. В., Халимов Ю. Ш., Черкашин Д. В. Применение эмпаглифлозина у пациентов, госпитализированных по поводу острой декомпенсации сердечной недостаточности: резолюция экспертов по результатам обсуждения исследования EMPULSE. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(3):4945. doi:10.15829/1560-4071-2022-4945

Empagliflozin in patients hospitalized for acute decompensated heart failure: an expert resolution on the discussion of the EMPULSE trial

Lopatin Yu. M., Arutyunov G. P., Ametov A. S., Ageev F. T., Antsiferov M. B., Barbarash O. L., Villevalde S. V., Vinogradova N. G., Galstyan G. R., Galyavich A. S., Gilyarevsky S. R., Glezer M. G., Zhiron I. V., Ilyin M. V., Lebedeva A. Yu., Nedogoda S. V., Salukhov V. V., Tarlovskaya E. I., Tereshchenko S. N., Fomin I. V., Khalimov Yu. Sh., Cherkashin D. V.

An online expert meeting held on November 17, 2021 reviewed the results of the randomized, double-blind, multinational, parallel-group EMPULSE trial, evaluating the clinical benefit and safety of the sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor (SGLT2i) empagliflozin compared with placebo in patients hospitalized with acute decompensated heart failure (ADHF). Patients were included in the study regardless of ejection fraction (EF) and the presence of diabetes and randomized during hospitalization after stabilization. In addition, the EMPULSE trial used a composite result analyzed using a stratified benefit ratio — Win Ratio analysis.

There is evidence of clinical benefit of empagliflozin in hospitalized patients with preserved and reduced LVEF, as well as in patients with newly diagnosed ADHF or with acute decompensation of chronic heart failure (CHF) compared with placebo, regardless of type 2 diabetes presence. The importance of the favorable results of the EMPULSE trial and its significance for clinical practice, which implies the early administration of empagliflozin for inpatients, is noted. A number of proposals have been adopted to accelerate the introduction of empagliflozin into clinical practice for patients with ADHF.

Keywords: empagliflozin, heart failure, hospitalization, acute decompensated heart failure, EMPULSE trial, Win Ratio analysis.

Relationships and Activities: none.

Corresponding author: cherkashin_dmitr@mail.ru

Received: 14.03.2022 **Accepted:** 18.03.2022

For citation: Lopatin Yu. M., Arutyunov G. P., Ametov A. S., Ageev F. T., Antsiferov M. B., Barbarash O. L., Villevalde S. V., Vinogradova N. G., Galstyan G. R., Galyavich A. S., Gilyarevsky S. R., Glezer M. G., Zhiron I. V., Ilyin M. V., Lebedeva A. Yu., Nedogoda S. V., Salukhov V. V., Tarlovskaya E. I., Tereshchenko S. N., Fomin I. V., Khalimov Yu. Sh., Cherkashin D. V. Empagliflozin in patients hospitalized for acute decompensated heart failure: an expert resolution on the discussion of the EMPULSE trial. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(3):4945. doi:10.15829/1560-4071-2022-4945

Сердечная недостаточность (СН) характеризуется высокой смертностью и является одной из самых важных и частых причин для госпитализации больных с сердечно-сосудистой патологией при декомпенсации [1]. Риск смертельного исхода лиц с хронической СН (ХСН) при любом функциональном классе более чем в 10 раз превышает такой риск в общей популяции [2]. Известно, что после установления диагноза ХСН в течение 5 лет выживают не более 50% больных [3]. После выписки до 40% пациентов повторно госпитализируются в течение 6 мес., высокая смертность после выписки из стационара в течение 1 года [4]. Прогноз пациентов после декомпенсации ХСН, при которой требовалась госпитализация, существенно ухудшается [5].

К сожалению, предыдущие исследования по изучению вариантов лечения пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации СН, свидетельствуют об отсутствии снижения смертности после выписки или повторных госпитализаций [6].

Историческим моментом является применение в современном инновационном лечении пациентов с ХСН с сахарным диабетом (СД) 2 типа или без него ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ2), реализующим мультидисциплинарный подход к снижению риска сердечно-сосудистой смерти, повторных госпитализаций и снижению потери почечной функции [7-9].

Два крупных рандомизированных клинических исследования (DAPA-HF и EMPEROR-Reduced) у пациентов со стабильной СН и сниженной фракцией выброса (ФВ) (СНнФВ) предоставили окончательные доказательства того, что при лечении иНГЛТ2 дапаглифлозином и эмпаглифлозином уменьшилась совокупная смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) или СН у пациентов с СД 2 типа и без него [10-12].

Первым в мировой практике положительным исследованием, продемонстрировавшим преимущества фармакотерапии у пациентов с ХСН и ФВ >40%, независимо от наличия СД 2 типа, явилось исследование EMPEROR-Preserved. Лечение данной категории пациентов ранее было ограничено назначением диуретической терапии и воздействием на коморбидные состояния [13]. Представленные результаты подтверждают, что изученная популяция пациентов имеет высокий риск сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по причине СН, а применение эмпаглифлозина в дозе 10 мг в сут. способно кардинально изменить траекторию течения заболевания. Для лечения ХСН и ФВ >40% необходимо назначение препаратов, доказавших влияние на прогноз в кратчайшие сроки, и использование стратегии управления коморбидными состояниями с целью замедления прогрессирования ХСН [14, 15]. Результаты исследования EMPEROR-Preserved дополнили про-

грамму исследований эмпаглифлозина и, вместе с результатами EMPEROR-Reduced, они свидетельствуют о положительном влиянии препарата при ХСН, независимо от наличия СД 2 типа и значений ФВ левого желудочка (ЛЖ).

Механизмы, с помощью которых иНГЛТ2 снижают смертность от ССЗ и ХСН, многофакторны, при этом к “быстрым” механизмам относят гемодинамические, которые характеризуются снижением пред- и постнагрузки и обусловлены положительным влиянием на показатели артериального давления (АД) и объема циркулирующей крови. Так, диуретические эффекты эмпаглифлозина у пациентов с СН были выявлены вскоре после госпитализации, что было продемонстрировано в небольшом пилотном исследовании [16]. В настоящее время становится очевидным, что иНГЛТ2 должны быть назначены всем больным с ХСН с учетом конкретной клинической ситуации, причем в максимально сжатые сроки, что обеспечит быстрое улучшение прогноза жизни больных СН.

При этом пока имеется ограниченный опыт применения иНГЛТ2 в стационаре у пациентов с декомпенсацией СН с СД или без него.

До настоящего времени существовали опасения по поводу назначения иНГЛТ2 при неустойчивости гемодинамических, почечных и метаболических параметров, в связи с отсутствием соответствующих доказательных исследований, что ограничивало раннее применение препаратов данного класса у пациентов с декомпенсацией ХСН.

В связи с этим с целью оценки эффективности и безопасности раннего применения эмпаглифлозина в стационаре у пациентов с острой декомпенсацией СН (ОДСН), тяжелым течением симптомов и очень высоким риском повторных госпитализаций было разработано и инициировано исследование EMPULSE [17].

Результаты исследования EMPULSE

и их значение для клинической практики

Обоснование для начала приема иНГЛТ2 у пациентов, госпитализированных по поводу ОДСН

Известные механизмы действия иНГЛТ2 являются основанием для раннего назначения эмпаглифлозина у пациентов с острой декомпенсированной СН с целью улучшения сердечно-почечных исходов, независимо от ФВ и статуса СД.

Ингибирование НГЛТ2 улучшает энергетику миокарда и оказывает прямое положительное воздействие на кардиомиоциты и почки [18-22]. Кроме того, эмпаглифлозин способствует кетогенезу, что оказывает благоприятное воздействие на сердце и почки, повышая “энергетическую эффективность” [19].

иНГЛТ2 блокируют обратный захват глюкозы и натрия в проксимальных каналах и, таким обра-

зом, вызывают глюкозурию, опосредованный осмотический диурез и транзиторный натрийурез [23, 24]. У пациентов с СД 2 типа и СНнФВ эмпаглифлозин увеличивал гематокрит, вызывал гемоконцентрацию и потерю веса. В отличие от традиционных петлевых диуретиков, увеличение диуреза, наблюдаемое при лечении иНГЛТ2, не сопровождается активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатико-адреналовой систем [23-25]. Гемодинамически это приводит к увеличению клиренса свободной жидкости и уменьшению объема плазмы, что объясняет более значительное снижение интерстициальной жидкости, а не внутрисосудистого объема по сравнению с традиционными диуретиками [25]. Эффект иНГЛТ2 связан именно с интерстициальной (тканевой), а не с внутрисосудистой жидкостью и застоем [26]. В исследовании EMBRACE-HF эмпаглифлозин снижал давление в легочной артерии, что не было объяснено одним только диуретическим эффектом эмпаглифлозина [27].

Таким образом, все это объясняет краткосрочные и долгосрочные положительные эффекты ингибирования НГЛТ2.

Методология исследования EMPULSE и особенно-сти рандомизации пациентов

Два уникальных аспекта дизайна EMPULSE — это окно включения и продолжительность наблюдения в отличие от предыдущих исследований иНГЛТ2 [28, 29].

EMPULSE — это рандомизированное двойное слепое международное плацебо-контролируемое исследование с параллельными группами, в котором сравнивается начало приема эмпаглифлозина в стационаре (10 мг 1 раз/сут.) с плацебо. В исследовании участвовали мужчины и женщины в возрасте ≥ 18 лет (≥ 21 год в Японии), госпитализированные с первичным диагнозом ОДСН, при этом 530 пациентов было госпитализировано с одышкой, признаками перегрузки жидкостью и повышенным уровнем натрийуретических пептидов. Рандомизация проведена в соотношении 1:1 со стратификацией в зависимости от статуса СН (*de novo* и острая декомпенсация ХСН) либо с эмпаглифлозином, либо с плацебо в 165 центрах Северной Америки, Европы и Азии [30].

Уникальными аспектами дизайна исследования EMPULSE явились “окно включения” и продолжительность наблюдения [28, 29]. Так, пациенты были включены в исследование независимо от ФВ ЛЖ и статуса СД и рандомизированы во время госпитализации после стабилизации состояния (от 24 ч до 5 дней после поступления в стационар), лечение продолжалось до 90 дней после начала применения эмпаглифлозина.

Использовали следующие критерии стабилизации состояния: уровень систолического АД 100 мм рт.ст. и более в отсутствие клинических проявлений

артериальной гипотонии в течение предшествующих 6 ч; отсутствие увеличения дозы внутривенно вводимого диуретика в течение 6 ч до рандомизации; отсутствие внутривенного введения периферических вазодилататоров, в т.ч. нитратов, в течение предшествующих 6 ч; отсутствие внутривенного введения препаратов с положительным инотропным действием в течение 24 ч.

Всем пациентам диагноз СН был подтвержден определением сыровоточных уровней натрийуретических пептидов: N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) ≥ 1600 пг/мл, мозгового натрийуретического пептида (BNP) ≥ 400 пг/мл. Пациенты с фибрилляцией предсердий включались в исследование при уровнях NT-proBNP ≥ 2400 пг/мл, а BNP ≥ 600 пг/мл. Наконец, минимальная внутривенная доза фуросемида или аналога для пациентов должна была составлять 40 мг (20 мг — для пациентов из Японии).

Основной комбинированный показатель (“первичная конечная точка”) клинических преимуществ в течение 90 дней после рандомизации, которую оценивали по числу смертей по любой причине, числу осложнений СН (госпитализация по поводу утяжеления СН, неотложное обращение по поводу СН и незапланированные посещения медицинского учреждения), по продолжительности периода до развития первого осложнения СН и по изменению хотя бы на 5 баллов оценки по суммарной шкале симптомов KCCQ-TSS (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire — total summary scale).

Дополнительные показатели (“вторичная конечная точка”) включали показатели безопасности: продолжительность периода до смерти от осложнений ССЗ или до первой госпитализации по поводу утяжеления СН, изменение оценки по суммарной шкале симптомов KCCQ-TSS на 10 баллов и более в течение 90 дней после рандомизации, изменение уровня натрийуретических пептидов в течение 30 дней после рандомизации, число дней жизни в отсутствие пребывания в стационаре в течение < 30 дней (после первой выписки из стационара) и в течение 90 дней (после рандомизации), период до смерти от осложнений ССЗ или осложнения СН.

Ключевые критерии исключения: кардиогенный шок, острый инфаркт миокарда, кардиохирургические или другие хирургические операции с большим объемом вмешательства, которые были выполнены в течение предшествующих 30 дней, или запланированные на период выполнения исследования, или расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 20 мл/мин/1,73 м² в период госпитализации, необходимость в выполнении диализа.

Кроме того, в исследование не включали пациентов, которые продолжали прием или принимали ингибиторы НГЛТ1 или иНГЛТ2 в течение 90 дней



Прадакса®
дабигатрана этексилат

Праксбайнд®
идаруцизумаб

Прадакса® – единственный[#] НОАК, сочетающий 4 преимущества по сравнению с хорошо контролируемым варфарином¹:

- ✓ Снижение на 24%* риска ишемического инсульта^{1,2}
- ✓ Снижение на 20%** риска сердечно-сосудистой смерти³
- ✓ Снижение на 72%** риска внутричерепных кровоизлияний³
- ✓ Возможность нейтрализации в неотложной ситуации⁴⁻⁶

1. Connolly SJ et al. N Engl J Med. 2009;361:1139–1151. 2. Pradaxa; EU, SmpC, доступно по ссылке http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf, дата доступа - 11.12.2019. 3. Lip et al. Thromb Haemostasis 2014; 111: 933–942. 4. Raval AN et al. Circulation. 2017;135:e604–e633. 5. Eikelboom JW et al. Br J Anaesth. 2017. 6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Праксбайнд, ЛП-005017.

[#]Среди лекарственных препаратов в Государственном реестре лекарственных средств по состоянию на 18.11.2021, доступном по ссылке: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. * Снижение относительного риска для дозировки 150 мг у пациентов с ФП. **Снижение относительного риска при назначении согласно инструкции у пациентов с ФП. ФП – фибрилляция предсердий

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Прадакса® (PRADAXA®)

Регистрационный номер: ЛП-000872 (для дозировки 150 мг). **МНН:** дабигатрана этексилат. **Лекарственная форма:** капсулы. **Состав:** одна капсула содержит действующее вещество 172,95 мг дабигатрана этексилата мезилата, что соответствует 150 мг дабигатрана этексилата. **Код АТХ:** B01AE07. **Показания:** профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и одним или более факторами риска, такими как перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА), возраст ≥ 75 лет, хроническая сердечная недостаточность ($\geq$ II функционального класса по классификации NYHA), сахарный диабет, артериальная гипертензия, сосудистое заболевание (перенесенный инфаркт миокарда, заболевание периферических артерий или атеросклеротическая бляшка в аорте); лечение и профилактика рецидивов острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями. **Противопоказания:** известная гиперчувствительность к дабигатрану, дабигатрана этексилату или к любому из вспомогательных веществ; тяжелая степень почечной недостаточности (КК < 30 мл/мин); активные клинически значимые кровотечения; поражение органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморрагический инсульт в течение 6 месяцев до начала терапии; наличие состояний, при которых повышен риск больших кровотечений, в том числе: имеющиеся или недавние изъязвления ЖКТ, наличие злокачественных образований с высоким риском кровотечения, недавнее повреждение головного или спинного мозга, недавняя операция на головном или спинном мозге или офтальмологическая операция, недавнее внутричерепное кровоизлияние, наличие или подозрение на варикозно-расширенные вены пищевода, врожденные артериовенозные дефекты, сосудистые аневризмы или большие внутриполостные или внутримозговые сосудистые аномалии; одновременное назначение любых других антикоагулянтов, в том числе, нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), производных гепарина (фондапаринукс и др.), пероральных антикоагулянтов (варфарин, ривароксабан, аписабан и др.), за исключением случаев перехода лечения с или на препарат ПРАДАКСА или в случае применения нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для поддержания центрального венозного или артериального катетера или при выполнении катетерной абляции при фибрилляции предсердий; одновременное назначение мощных ингибиторов P-гликопротеина: кетоконазола для системного применения, циклоспорина, итраконазола, такролимуса и дронадрона; нарушения функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на выживаемость; наличие протезированного клапана сердца, требующего назначения антикоагулянтной терапии; беременность и период грудного вскармливания; возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы:** капсулы следует принимать внутрь независимо от времени приема пищи, заливая стаканом воды для облегчения проглатывания препарата в желудок. Не следует вскрывать капсулу. **Особые указания при изъятии капсул из блистера:** • оторвите один индивидуальный блистер от блистер-упаковки по линии перфорации; • выньте капсулу из блистера, отслаивая фольгу; • не выдавливайте капсулы через фольгу. **Побочное действие:** Часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$ случаев): анемия, носовое кровотечение, желудочно-кишечные кровотечения, ректальные кровотечения, боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, кожный геморрагический синдром, ургентные кровотечения, в т.ч. гематурия. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Особые указания.** Риск развития кровотечений. Применение препарата ПРАДАКСА, также как и других антикоагулянтов, рекомендуется с осторожностью при состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечений. Во время терапии препаратом ПРАДАКСА возможно развитие кровотечений различной локализации. Снижение уровня гемоглобина и/или гематокрита по невыясненным причинам, или снижение АД является основанием для поиска источника кровотечения. В ситуациях опасного для жизни или неконтролируемого кровотечения, когда требуется быстрое прекращение антикоагулянтного эффекта дабигатрана, доступен специфический антидот Праксбайнд® (идаруцизумаб). **Исходное клиническое наблюдение:** тщательное наблюдение в отношении признаков кровотечения или анемии рекомендуется на протяжении всего периода лечения, особенно если присутствуют сразу несколько факторов риска. **Условия хранения:** Хранить в оригинальной упаковке для защиты от влаги, при температуре не выше 25 °C. Не помещайте капсулы в таблетки и/или контейнеры для лекарств, за исключением тех, в которых они могут оставаться в оригинальной упаковке (блистере). Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. Не использовать после истечения срока годности. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Праксбайнд®

Регистрационный номер: ЛП-005017. **Международное непатентованное наименование:** идаруцизумаб. **Лекарственная форма:** раствор для внутривенного введения. **Состав на 1 флакон:** Действующее вещество: идаруцизумаб 2,50000 г; **Показания к применению:** Препарат ПРАКСБАЙНД – это специфический антидот дабигатрана, показанный пациентам, получающим лечение препаратом ПРАДАКСА, в тех ситуациях, когда требуется быстрое устранение антикоагулянтных эффектов дабигатрана, а именно, при: • Экстренном хирургическом вмешательстве/неотложной процедуре; • Жизнєугрожающем или неконтролируемом кровотечении. **Противопоказания:** Возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют); гиперчувствительность к действующему веществу или вспомогательным компонентам препарата. **Способ применения и дозы:** Рекомендуемая доза препарата составляет 5 г (2 флакона по 2,5 г/50 мл). Препарат (2 флакона по 2,5 г/50 мл) вводится внутривенно в виде двух последовательных инфузий длительностью не более 5-10 мин каждая или в виде болюса. У ограниченного числа пациентов в течение 24 часов после приема идаруцизумаба наблюдалось восстановление концентрации несвязанного дабигатрана и сопутствующая пролонгация тестов на свертывание. Возможно применение второй дозы в 5 г препарата ПРАКСБАЙНД в следующих ситуациях: возобновление клинически значимого кровотечения вместе с увеличением времени свертывания, или если потенциальное повторное кровотечение будет угрожать жизни и наблюдается длительное время свертывания крови, или пациент нуждается во второй неотложной операции/срочной процедуре при увеличении времени свертывания. Соответствующие параметры коагуляции – активированное частичное тромбопластиновое время (aЧТВ), разведенное тромбоинное время (rТВ) и эритроцитарное время свертывания (ЭВС). Лекарственные препараты для парентерального введения перед назначением следует проверять на наличие механических включений и изменение цвета. **Препарат ПРАКСБАЙНД не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.** Введение препарата может быть осуществлено через ранее установленный венозный катетер. Катетер необходимо промыть стерильным раствором натрия хлорида 9 мг/мл (0,9%) до и после инфузии препарата. **Одновременное введение других препаратов через тот же венозный доступ не разрешается.** До начала использования запечатанный флакон может в течение 48 часов находиться при комнатной температуре (до 30 °C), если хранится во вторичной упаковке, защищающей от света. При комнатной температуре после вскрытия флакона идаруцизумаб сохраняет физическую и химическую стабильность в течение 6 часов. Раствор не должен оставаться на свету более чем на 6 часов. ПРАКСБАЙНД – препарат для однократного использования и не содержит консервантов. **Возобновление антикоагулянтной терапии.** Применение препарата ПРАДАКСА может быть возобновлено через 24 ч после введения препарата ПРАКСБАЙНД при стабильном клиническом состоянии и достижении адекватного гемостаза. Другие антитромботические препараты (например, низкомолекулярные гепарины) могут назначаться в любое время при стабильном клиническом состоянии и достижении гемостаза. Отсутствие антитромботической терапии подвергает пациентов риску тромбообразования вследствие имеющихся у них заболеваний или патологических состояний. **Пожилые пациенты.** У пожилых пациентов в возрасте 65 лет и старше коррекция дозы не требуется. **Пациенты с почечной недостаточностью.** У пациентов с нарушенной функцией почек коррекция дозы не требуется. **Почечная недостаточность** не влияет на ингибирующий эффект идаруцизумаба. **Пациенты с печеночной недостаточностью.** У пациентов с печеночной недостаточностью коррекция дозы не требуется. **Педиатрические пациенты.** Безопасность и эффективность препарата ПРАКСБАЙНД в педиатрической популяции не установлена. **Побочное действие.** Безопасность препарата ПРАКСБАЙНД была изучена в исследовании III фазы у 503 пациентов с неконтролируемыми кровотечениями или необходимостью выполнения экстренного хирургического вмешательства или инвазивной процедуры во время приема препарата ПРАДАКСА, а также у 224 здоровых добровольцев в исследованиях I фазы. Кроме того, 359 пациентов были включены в глобальную программу наблюдения за применением идаруцизумаба для сбора данных о моделях его применения в реальных условиях. Один педиатрический пациент проходил лечение в рамках исследования детской безопасности. Побочные реакции не выявлены. **Условия хранения.** Хранить при температуре 2-8 °C в картонной упаковке для защиты от света. **Срок годности:** 3 года. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**

до рандомизации; пациентов после трансплантации сердца или пациентов, занесенных в лист ожидания трансплантации сердца; пациенты, у которых предполагалось установление вспомогательного устройства ЛЖ или внутриаортального баллона для контрпульсации; пациенты, у которых в амбулаторных условиях вводили препараты с положительным инотропным действием.

Особенности статистического анализа результатов исследования EMPULSE

Традиционный подход к оценке частоты развития клинических исходов — это продолжительность периода до первого события. Анализ времени до первого события дает равный статистический вес каждому событию составной конечной точки. При таком подходе, чтобы обеспечить статистическую мощьность анализа, необходимо обеспечить достаточно большую выборку и длительность наблюдения.

В исследовании EMPULSE использован комбинированный результат, проанализированный с помощью стратифицированного соотношения преимуществ — анализ Win Ratio (соотношение преимуществ). То есть при статистической обработке использованы множественные компоненты в единой комбинированной конечной точке, которая позволяла оценить не соотношение рисков, а соотношение преимуществ по таким параметрам, как качество жизни пациента, частота госпитализаций, наступление летального исхода. Выбор этого метода основывался на данных, полученных по программе исследований эмпаглифлозина, доказавших высокую клиническую эффективность и безопасность длительного применения препарата в отношении снижения риска сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по причине СН, независимо от статуса СД.

Так, в исследовании EMPEROR-Reduced эмпаглифлозин значительно снизил комбинированный исход смерти от всех причин и событий СН по сравнению с плацебо уже через 12 дней после рандомизации [31].

Аналогичным образом в субанализе пациентов, госпитализированных по поводу ОДСН в исследовании EMPA-REG OUTCOME, эмпаглифлозин значительно снизил уровень смертности от всех причин или госпитализацию по поводу СН в течение 90 дней после выписки (12,7% vs 23,2% для плацебо) [32].

Таким образом, учитывая эти данные и эффективность эмпаглифлозина, для улучшения состояния пациентов как с СН, так и без событий, связанных с СН, включение показателя смертности от всех причин в соотношение преимуществ должно более адекватно отражать его влияние.

Анализ Win Ratio (соотношение преимуществ) имеет специфические особенности, позволяющие провести совокупную оценку всех исходов. Так, в исследовании с использованием анализа Win Ratio все

пациенты подбираются в 2 группы, сходные по риску развития неблагоприятных событий. В исследованиях по СН сначала сравниваются основные события по первичной составной конечной точке — в первую очередь это сердечно-сосудистая смертность. В основу анализа берется период, в течение которого доступны данные. Для каждой подобранной пары пациент, получивший лечение, обозначается как “победитель” или “проигравший” в зависимости от того, у кого случится событие. Простой подход, который учитывает разные клинические исходы, включенные в комбинированную конечную точку. После анализа по сердечно-сосудистой смертности переходят к поиску “победителей” по госпитализациям по причине СН.

Показатель Win Ratio представляет собой соотношение числа “победителей” (N победителей) к числу “проигравших” (N проигравших).

Для анализа Win Ratio легко получить 95% доверительный интервал (ДИ) и P-значение. Если формирование совпадающих пар нецелесообразно, то альтернативный “коэффициент выигрыша” (соотношение преимуществ) можно получить, сравнив все возможные непревзойденные пары. Соотношение преимуществ — новый метод обработки полученных данных по составным конечным точкам, который прост в использовании и дает соответствующий приоритет клинически важным событиям, таким как сердечно-сосудистая смертность [33, 34].

Показатель Win Ratio больше 1 (например, Win Ratio 1,36 по основному показателю в исследовании EMPULSE) свидетельствует о преимуществе лечения эмпаглифлозином в дозе 10 мг/сут. перед плацебо, начатого в период стационарного лечения [30].

При проведении статистического анализа комбинированной первичной конечной точки исследования EMPULSE сравнивался каждый пациент из одной группы с пациентом из другой группы.

То есть это сравнение один на один с абсолютным сопоставлением — один на терапии эмпаглифлозином и аналогичный по своим характеристикам в контрольной группе.

Это и объясняет название анализа — победное соотношение — один выигрывает, другой — проигрывает. То есть, если пациент из группы с плацебо умирает, тогда это означает, что этот пациент проигравший, а пациент из группы с эмпаглифлозином — победивший, имеющий преимущества.

И так происходит переход от одной точки оценки к другой: если смертельного исхода нет, и пациент жив, следующим шагом является оценка частоты госпитализаций. Далее, если пациент с плацебо госпитализирован — эмпаглифлозин выигрывает. Далее, если пациент жив и не был госпитализирован, тогда оценивалось качество жизни, и если качество жизни у одного выше — это победитель.

В исследовании EMPULSE “победителем” оказался эмпаглифлозин.

Таким образом, представлен иерархический прогрессирующий анализ пациентов с СН, который сравнивает одного пациента напрямую с другим, при этом один пациент из группы эмпаглифлозина скринировался со всеми пациентами из группы плацебо до тех пор, пока не выявлялся схожий по характеристикам.

Исследование включало пациентов с симптомами СН, декомпенсированной СН. Кроме того, включались и пациенты с СН *de novo*, т.е. с первой манифестацией СН, первичной постановкой диагноза, при этом использовался тот же статистический алгоритм. Было получено 356 сравниваемых объектов в группе декомпенсированной СН и 174 в группе *de novo*. Проведенных сравнений в группе декомпенсированной СН — 31506, в группе *de novo* — 7656. Сначала были выработаны каскадные критерии, затем проведены парные сравнения в абсолютно сопоставимых группах и произведен расчет. Таким образом, были сравнены все траектории хода жизни пациентов от качества жизни до смертности.

Применение анализа Win Ratio позволяет учесть больше неблагоприятных клинических исходов, что даёт возможность уменьшения выборки при сохранении статистической мощности исследования, а также позволяет сравнить группы пациентов по определенным клиническим исходам с учетом их иерархической значимости.

Достоверность и точность данных, полученных в исследовании с использованием анализа Win Ratio, проверялась в опубликованной работе с использованием данных 16 крупных исследований по сердечно-сосудистой безопасности. Полученный результат подтверждает, что использование относительного риска и соотношения преимуществ (Win Ratio) предоставили аналогичные результаты по конечным точкам.

Использование анализа соотношения преимуществ, по сравнению с обычным анализом “время-событие” комбинированного результата, заключается в том, что оно дает более высокий приоритет клинически важным событиям, т.е. смертности и госпитализации по причине СН [34]. Во-вторых, он дает более целостную оценку улучшения состояния отдельного пациента, которая является очень гибкой.

Существует очень мало исследований, использующих соотношение преимуществ в качестве предварительно определенного первичного анализа [34, 35].

В целом использование соотношения преимуществ позволяет более пропорционально взвешивать тяжелые исходы, такие как смертность, по сравнению с несмертельными событиями, которые часто имеют одинаковый вес в традиционных подходах. Более того, соотношение преимуществ позволяет

включить как неблагоприятные события (смерть, госпитализацию по поводу СН), так и благоприятные исходы (улучшение состояния здоровья/КССQ-TSS). Выбор в пользу КССQ-TSS, а не общего суммарного балла или физических доменов КССQ, отражает короткий характер исследования, в котором изменения в качестве жизни ожидаются раньше, чем изменения в физическом состоянии.

Результаты исследования EMPULSE

При обсуждении результатов исследования EMPULSE отмечено, что СН является состоянием, при котором стабильное течение заболевания прерывается эпизодами декомпенсации. При этом, чем больше госпитализаций по поводу декомпенсации СН, тем выше риски и выше смертность. Практически все варианты терапии при СН, в частности при сниженной ФВ, как правило, назначаются, когда пациенты стабильны. В связи с этим инициация терапии в большинстве случаев происходит амбулаторно, что ассоциировано с низкой комплаентностью пациентов. Опыт показывает, что назначение препарата во время госпитализации повышает число пациентов, продолжающих его прием в отдаленном периоде после выписки [39, 40]. Если же пациенты выписываются без назначения болезни модифицирующей терапии СН, то шансы получить правильную рекомендацию не велики, что не способствует снижению очень высокого риска, при котором пациент в амбулаторных условиях не принимает необходимую терапию. Именно поэтому начало терапии на этапе госпитализации ассоциировано с лучшими исходами. Основной причиной такой инертности является вопрос безопасности. Несмотря на перевод пациента из острого состояния, его стабилизацию, сохраняется вероятность ухудшения почечной функции, дегидратации, избыточного использования диуретиков и др., что является основанием для врача стационара воздержаться от назначения какой-либо терапии на стационарном этапе и при выписке.

Целью исследования EMPULSE явилась оценка клинической пользы и безопасности назначения иНГЛТ2 эмпаглифлозина по сравнению с плацебо у госпитализированных и стабилизированных пациентов с ОДСН.

То есть после проведения госпитализированным пациентам терапии, направленной на стабилизацию их состояния, была назначена доказанная эффективная доза эмпаглифлозина 10 мг, препарат принимается 1 раз/сут. без титрации. В исследовании EMPULSE терапия была инициирована на госпитальном этапе у 100% пациентов.

Ввиду того, что исследование является небольшим, была использована комбинированная первичная конечная точка, по оценке которой должны были быть выявлены клинические преимущества. При

анализе вторичных конечных точек акцент сделан на оценке безопасности и качестве жизни.

Пациенты с ОДСН были типичными. NT-proBNP составил в среднем 3000 пг/мл в обеих группах. Исходная средняя расчетная СКФ — 50 мл/мин. До 25% пациентов имели СКФ ниже 30%. Около 25% пациентов имели инфаркт миокарда в анамнезе, 50% пациентов имели фибрилляцию предсердий, СД 2 типа, у многих в анамнезе аортокоронарное шунтирование, чрескожное коронарное вмешательство, поражения клапанов. Большинство пациентов (68%) имели сниженную ФВ, остальные — сохраненную.

В составе терапии 70% пациентов получали либо ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, либо блокаторы рецепторов ангиотензина, 57% пациентов принимали антагонисты минералокортикоидных рецепторов, 87% — петлевые диуретики.

53% сравнений на основе анализа Win Ratio (соотношение преимуществ) свидетельствуют, что преимущества имел эмпаглифлозин, в 39% сравнений преимущества выявлены в группе плацебо и в 6% не было “победителя”.

Выявлена статистическая значимость первичной комбинированной конечной точки. Умерло 11% из сравниваемых — 33 пациента. При этом 11 (4,2%) из них в группе эмпаглифлозина и 22 (8,3%) в группе плацебо. 67 пациентов имели хотя бы одно событие, связанное с СН, 28 (10,6%) в группе эмпаглифлозина и 39 (14,7%) в группе плацебо [38].

При оценке качества жизни по KCCQ-TSS также удалось достигнуть статистической значимости в пользу эмпаглифлозина относительно плацебо — 35,9% и 27,5%, соответственно.

Результаты по первичной конечной точке характеризуются устойчивой статистической значимостью клинических преимуществ эмпаглифлозина для всех пациентов и гомогенностью по подгруппам, независимо от характеристик пациентов — с СД или без, у пациентов молодого или пожилого возраста, у мужчин или у женщин, среди представителей из любого региона. Клинические преимущества эмпаглифлозина не зависели, кроме того, от величины ФВ, сохраненная или сниженная, наличия или отсутствия хронической болезни почек, фибрилляции предсердий, уровня NT-proBNP.

Данные, касающиеся вторичных конечных точек, также свидетельствуют о преимуществах в пользу эмпаглифлозина. Кривые Каплана-Майера по времени до смерти не демонстрируют статистической значимости, т.к. событий было мало, но тренд, как и в исследованиях EMPEROR-Preserved и EMPEROR-Reduced, очевиден. Причем преимущества препарата определяются уже в самом начале.

При оценке качества жизни по KCCQ-TSS достигнута статистическая значимость, уровень которой выше в группе эмпаглифлозина относительно

плацебо, при этом получены надежные устойчивые данные по всем оцененным доменам.

Ожидаемо снизилась масса тела, что связано с диуретическим эффектом. Возможно, есть и другие механизмы, которые требуют дальнейшего изучения.

Впервые в результате анализа эффективности препарата, который исследовался и обоснован для пациентов с ХСН, получены данные, свидетельствующие о его результативности в отношении пациентов с СН *de novo* (с впервые возникшей ОДСН), т.е. клинические преимущества были устойчивыми вне зависимости от статуса СН.

Следует отметить, что применение эмпаглифлозина очень безопасно, что подтверждают результаты всех предыдущих исследований. Нежелательные явления, приводящие к прекращению приема эмпаглифлозина или плацебо, имели место у 8,5% и 12,9% пациентов, соответственно. В группах эмпаглифлозина или плацебо кетоацидоза не наблюдалось. Определенная исследователем серьезная симптоматическая гипотензия наблюдалась у 1,2% пациентов в группе эмпаглифлозина и у 1,5% в группе плацебо. Гипогликемия наблюдалась у 1,9% пациентов, получавших эмпаглифлозин, и у 1,5% пациентов, получавших плацебо. Острая почечная недостаточность наблюдалась у 7,7% пациентов в группе эмпаглифлозина и у 12,1% пациентов в группе плацебо. Инфекции мочевыводящих путей были отмечены у 4,2% пациентов в группе эмпаглифлозина и в 6,4% в группе плацебо.

Изменение уровня гематокрита, гемоглобина, аланинаминотрансфераз, аспаратаминотрансфераз, мочевой кислоты и расчетной СКФ между исходным уровнем и 90-м днем не указывают на какие-либо проблемы безопасности эмпаглифлозина. Уровень креатинина между исходным и последним значением был одинаковым в группах эмпаглифлозина и плацебо.

Что касается систолического АД, скорректированное среднее изменение от исходного уровня до 90 дней составило 0,1 мм рт.ст. (95% ДИ: от -2,5 до 2,7) в группе эмпаглифлозина и 1,0 мм рт.ст. (95% ДИ: от -1,6 до 3,6) в группе плацебо. Для диастолического АД скорректированное среднее изменение от исходного уровня до 90 дней составило -0,3 мм рт.ст. (95% ДИ: от -1,8 до 1,3) в группе эмпаглифлозина и -0,7 мм рт.ст. (95% ДИ: от -2,3 до 0,8) в группе плацебо.

При применении эмпаглифлозина выявлено меньше нежелательных явлений, чем при плацебо, что свидетельствует об исключительно хорошей переносимости препарата.

Пациенты, госпитализированные с ОДСН и получавшие эмпаглифлозин, на 36% больше имели клиническую пользу (преимущества) по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо.

Таким образом, в результате исследования EMPULSE доказана безопасность эмпаглифлози-

на и его клинические преимущества по сравнению с плацебо у госпитализированных и стабилизированных пациентов с ОДСН вне зависимости от статуса СН.

Обсуждение результатов исследования EMPULSE

Современным инновационным лечением пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, включая ХСН, и СД 2 типа является применение иНГЛТ2. В исследовании EMPA-REG OUTCOME были обнаружены преимущества в отношении сердечно-сосудистых конечных точек, свидетельствующие о том, что эмпаглифлозин может действовать у пациентов абсолютно независимо от гликемии. Большая часть этого была показана в фундаментальных исследованиях на моделях животных, а в дальнейшем подтверждена в клинических исследованиях [7-9].

Исследования эмпаглифлозина EMPEROR-Reduced и EMPEROR-Preserved, которые включали пациентов с ХСН независимо от статуса СД, ответили на три главных вопроса: каково влияние на сердечно-сосудистую смертность и госпитализацию по причине СН, эффект в отношении общей частоты госпитализаций по причине СН, эффект в отношении сохранения почечной функции [11, 15]. Предполагается, что это кардиометаболический механизм, обусловленный глюкозурией и переключением метаболизма на кетогенез, который приводит к повышению эффективности сердечно-сосудистой системы, ремоделированию сердца, уменьшению оксидативного стресса, воспаления и фиброза. В связи с этим необходимо было проведение дополнительного исследования, способного ответить на вопрос — когда безопасно начинать терапию.

При формировании гипотезы исследования EMPULSE и выборе дозы ориентир был не только на эффективность, но и на безопасность, которые формируют соотношение risk-benefit ratio (соотношение риска и пользы). Доза 10 была выбрана как минимальная и эффективная с точки зрения сердечно-сосудистых преимуществ [17].

Исследование EMPULSE продемонстрировало возможность начала приема эмпаглифлозина уже в период госпитализации, который является лучшим в отношении пациента и со стороны врача, в связи с тем, что госпитализированные пациенты находятся под четким контролем. Более того, инициация терапии на госпитальном этапе позволит обеспечить приверженность и преемственность на амбулаторном этапе после выписки.

Таким образом, для начала терапии эмпаглифлозином, после ОДСН, необходима стабилизация состояния пациента.

Важными преимуществами эмпаглифлозина, обеспечивающими его назначение в раннем периоде госпитализации, являются:

1. быстрое наступление эффекта при хорошей переносимости;
2. однократный прием без титрации дозы.

Согласованное мнение экспертов по результатам обсуждения исследования EMPULSE

В исследовании EMPULSE был использован анализ Win Ratio (соотношение преимуществ), который абсолютно сопоставим глобально по ключевым результатам с методом отношения рисков Кокса и позволил интерполировать не только жесткие конечные точки, но и пациент-ориентированные точки, к которым относится оценка качества жизни по канзасскому опроснику.

Значение для клинической практики результатов исследования EMPULSE

1. Безопасность раннего применения эмпаглифлозина

Безопасность длительного применения эмпаглифлозина у пациентов с СН была доказана в многоцентровых двойных слепых рандомизированных исследованиях эмпаглифлозина EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced и EMPEROR-Preserved. В исследовании EMPULSE риск нежелательных явлений на эмпаглифлозине был ниже, чем на плацебо, что свидетельствует об исключительно хорошей переносимости препарата, отсутствии отрицательного влияния на системную гемодинамику и функцию почек.

2. Эффективность при назначении эмпаглифлозина на этапе госпитализации

Данные, касающиеся первичных и вторичных конечных точек, свидетельствуют о преимуществах в пользу эмпаглифлозина независимо от ФВ и статуса СД. Результаты исследования EMPULSE доказывают клинические преимущества эмпаглифлозина составляющие 36%, по сравнению с плацебо, у госпитализированных и стабилизированных пациентов с ОДСН.

3. Обеспечение приверженности и преемственности лечения пациентов ХСН на амбулаторном этапе после выписки при инициации терапии эмпаглифлозином 10 мг без титрации дозы на госпитальном этапе

Несмотря на усилия кардиологических сообществ развитых стран мира по внедрению подходов к лечению ХСН, основанных на доказательствах высшего уровня, наблюдается клиническая инерция в назначении комбинаций лекарственных средств и оптимальных доз препаратов для лечения ХСН [36, 37].

Имеются основания рассматривать результаты исследования EMPULSE как инструмент, который будет способствовать повышению приверженности. Кроме того, это исследование может значительно улучшить ситуацию с назначением иНГЛТ2.

Ранний период после ОДСН (90 дней) является уязвимым для пациента, когда наиболее часто встречаются повторные госпитализации по поводу декомпенсации СН [41, 42]. Назначение эмпаглифлозина в стационаре значительно увеличивает вероятность продолжения этой терапии после выписки. Продemonстрированные в исследовании EMPULSE преимущества позволяют обеспечить преемственность при переходе с этапа стационара на этап поликлиники, улучшить качество жизни и предотвратить события, связанные с СН, не повлияв на инициацию и титрование других болезней модифицирующих препаратов, в частности блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Таким образом, данные, полученные в ходе исследования EMPULSE, позволяют ускорить процесс внедрения данных доказательной медицины в реальную клиническую практику.

4. Внесение показаний в клинические рекомендации

Учитывая важность результатов исследования EMPULSE для клинической практики, при рассмотрении вопроса о внесении в клинические рекомендации “Хроническая сердечная недостаточность” Министерства здравоохранения Российской Федерации [43] для препарата эмпаглифлозин принимать во внимание существующие показания и новые данные: лечение СН у взрослых пациентов (функциональные классы II-IV по классификации NYHA) со сниженной, умеренно сниженной и сохраненной ФВ ЛЖ с или без СД 2 типа для снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу СН и для замедления снижения функции почек, отразить целесообразность раннего назначения в стационаре пациентам с впервые возникшей ОДСН и/или с острой декомпенсацией ХСН после стабилизации состояния.

Данная стратегия позволит быстрее преодолеть клиническую инерцию и обеспечить повышение приверженности к иНГЛТ2 вследствие раннего назначения в стационаре.

Заключение

В исследовании EMPULSE продемонстрированы клинические преимущества эмпаглифлозина перед традиционной терапией СН без применения иНГЛТ2, назначенного госпитализированным пациентам с ОДСН в раннем периоде после стабилизации состояния с продолжением лечения на протяжении всего уязвимого периода на этапе после выписки.

Эти клинические преимущества проявляются уменьшением смертности и улучшением выживаемости, сокращением числа повторных госпитализаций по поводу СН, а также улучшением показателей качества жизни.

Клинические преимущества были одинаковыми у пациентов как с сохраненной, так и сниженной ФВ ЛЖ, а также у пациентов с впервые возникшей ОДСН или с острой декомпенсацией ХСН и независимо от статуса СД.

Данные исследования EMPULSE позволяют распространить положительные результаты, полученные в более ранних исследованиях (EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Preserved, EMPEROR-Reduced), проведенных у пациентов с ХСН со сниженной ФВ, на госпитализированных пациентов с сохраненной и сниженной ФВ ЛЖ, как с СД, так и без него.

Единая доза эмпаглифлозина и отсутствие необходимости в титрации, при быстром улучшении прогноза, хорошая переносимость и профиль безопасности (соответствующий предшествующим данным по безопасности препарата в клинических исследованиях) представляют дополнительные возможности для повышения приверженности и обеспечения преемственности лечения пациентов с ХСН.

Внесение изменений в клинические рекомендации и скорейшее внедрение в реальную клиническую практику результатов исследования EMPULSE позволят существенно повысить эффективность лечения и улучшить прогноз пациентов с ХСН.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Tromp J, Ferreira JP, Janwanishstaporn S, et al. Heart failure around the world. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:1187-96. doi:10.1002/ehfj.1585.
2. Fomin IV. Chronic heart failure in the Russian Federation: what we know today and what we should do. *Russian Journal of Cardiology.* 2016;(8):7-13. (In Russ.) Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал.* 2016;(8):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
3. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347(18):1397-402. doi:10.1056/NEJMoa020265.
4. Tromp J, Bamaadaj S, Cleland JG, et al. Post-discharge prognosis of patients admitted to hospital for heart failure by world region, and national level of income and income disparity (REPORT-HF): a cohort study. *Lancet Glob Health.* 2020;8:e411-e422.
5. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (HFA). Eur J Heart Fail.* 2013;15(7):808-17. doi:10.1093/eurjhf/hft050.
6. Voors AA, Van Veldhuisen DJ. Why do drugs for acute heart failure fail? *Eur J Heart Fail.* 2012;14:955-6. doi:10.1093/eurjhf/hfs122.
7. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-28. doi:10.1056/NEJMoa1504720.
8. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al.; EMPA-REG OUTCOME® trial investigators. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J.* 2016;37(19):1526-34. doi:10.1093/eurheartj/ehv728. Erratum for: *Eur Heart J.* 2016;37(19):1535-7.
9. Barnett AH, Mithal A, Manassie J, et al.; EMPA-REG RENAL trial investigators. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(5):369-84. doi:10.1016/S2213-8587(13)70208-0.
10. McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE, et al.; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381:1995-2008.

11. Packer M, Anker SD, Butler J, et al.; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med.* 2020;383:1413-24.
12. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet.* 2020;396:819-29.
13. Williams DM, Evans M. Are SGLT-2 Inhibitors the Future of Heart Failure Treatment? The EMPEROR-Preserved and EMPEROR-Reduced Trials. *Diabetes Ther.* 2020;11(9):1925-34. doi:10.1007/s13300-020-00889-9.
14. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
15. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2021;385(16):1451-61. doi:10.1056/NEJMoa2107038.
16. Damman K, Beusekamp JC, Boersma EM, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF). *Eur J Heart Fail.* 2020;22:713-22.
17. Tromp J, Ponikowski P, Salsali A, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition in patients hospitalized for acute decompensated heart failure: rationale for and design of the EMPULSE trial. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(5):826-34. doi:10.1002/ehf.2137.
18. Packer M. Reconceptualization of the Molecular Mechanism by Which Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Reduce the Risk of Heart Failure Events. *Circulation.* 2019;140(6):443-5. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040909.
19. Yurista SR, Sillje HH, Oberdorf-Maass SU, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin improves cardiac function in non-diabetic rats with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:862-73.
20. Tromp J, Collins SP. Dapagliflozin in heart failure: new frontiers. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:1412-4.
21. Packer M, Butler J, Filippatos G, et al.; EMPEROR Trial Committees and Investigators. Design of a prospective patient-level pooled analysis of two parallel trials of empagliflozin in patients with established heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:2393-8.
22. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al.; EMPEROR-Preserved Trial Committees and Investigators. Baseline characteristics of patients with heart failure with preserved ejection fraction in the EMPEROR-Preserved trial. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:2383-92.
23. Griffin M, Rao VS, Ivey-Miranda J, et al. Empagliflozin in heart failure: diuretic and cardiorenal effects. *Circulation.* 2020;142:1028-39.
24. Wilcox CS, ShenW, Boulton DW, et al. Interaction between the sodium-glucose-linked transporter 2 inhibitor dapagliflozin and the loop diuretic bumetanide in normal human subjects. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e007046.
25. Mordi NA, Mordi IR, Singh JS, et al. Renal and cardiovascular effects of SGLT2 inhibition in combination with loop diuretics in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure: the RECEDE-CHF trial. *Circulation.* 2020;142:1713-24.
26. Boersma EM, ter Maaten JM, Damman K, et al. Congestion in heart failure: a contemporary look at physiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17:641-55.
27. Nassif ME, Qintar M, Windsor SL, et al. Empagliflozin effects on pulmonary artery pressure in patients with heart failure: results from the EMBRACE-HF trial. *Circulation.* 2021;143:1673-86.
28. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al.; PIONEER-HF Investigators. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med.* 2019;380:539-48.
29. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al.; GALACTIC-HF Investigators. Cardiac myosin activation with omecamtiv mecarbil in systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2021;384:105-16.
30. Voors AA. University of Groningen, Department of Cardiology, University Medical Center Groningen, The Netherlands. Scientific Sessions 2021. <https://professional.heart.org/-/media/PHD-Files/Meetings/Scientific-Sessions/2021/Science-News/EMPULSE-summary-slide-SMA-approved.pdf>.
31. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Effect of empagliflozin on the clinical stability of patients with heart failure and a reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Circulation.* 2020;143:326-36.
32. George JT, Brueckmann M, Ofstad AP, et al. Empagliflozin is associated with a lower risk of post-acute heart failure rehospitalization and mortality. *Circulation.* 2019;139:1458-60.
33. Pocock SJ, Ariti CA, Collier TJ, Wang D. The win ratio: a new approach to the analysis of composite endpoints in clinical trials based on clinical priorities. *Eur Heart J.* 2012;33:176-82. doi:10.1093/eurheartj/ehs352.
34. Ferreira JP, Jhund PS, Duarte K, et al. Use of the Win Ratio in Cardiovascular Trials. *JACC: Heart Failure.* 2020;8(6):441-50. doi:10.1016/j.jchf.2020.02.010.
35. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al.; ATTR-ACT Study Investigators. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2018;379:1007-16.
36. Greene SJ, Fonarow GC, DeVore AD, et al. Titration of Medical Therapy for Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(19):2365-83. doi:10.1016/j.jacc.2019.02.015.
37. Greene SJ, Butler J, Albert NM, et al. Medical Therapy for Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: The CHAMP-HF Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(4):351-66. doi:10.1016/j.jacc.2018.04.070.
38. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med.* 2022;28(3):568-574. doi:10.1038/s41591-021-01659-1. Epub ahead of print.
39. Curtis LH, Mi X, Qualls LG, et al. Transitional adherence and persistence in the use of aldosterone antagonist therapy in patients with heart failure. *Am Heart J.* 2013;165(6):979-86.e1. doi:10.1016/j.ahj.2013.03.007.
40. Butler J, Arbogast PG, Daugherty J, et al. Outpatient utilization of angiotensin-converting enzyme inhibitors among heart failure patients after hospital discharge. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(11):2036-43. doi:10.1016/j.jacc.2004.01.041.
41. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, et al.; OPTIMIZE-HF Investigators and Hospitals. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(8):768-77. doi:10.1016/j.jacc.2007.04.064.
42. Bueno H, Ross JS, Wang Y, et al. Trends in length of stay and short-term outcomes among Medicare patients hospitalized for heart failure, 1993-2006. *JAMA.* 2010;303(21):2141-7. doi:10.1001/jama.2010.748.
43. Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4083. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.



Перспективы применения комбинации периндоприла и амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией и/или ишемической болезнью сердца и COVID-19: фокус на эндотелий

Полякова О. А., Кочетков А. И., Остроумова О. Д.

Вспышка пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) представляет собой продолжающуюся чрезвычайную ситуацию в области здравоохранения, вызвавшую беспрецедентную заболеваемость и смертность. COVID-19 — это заболевание, вызываемое SARS-CoV-2, вирусом, поражающим не только легкие, но и сердечно-сосудистую систему. Серьезным теоретическим обоснованием мультисистемного эффекта COVID-19 считается наличие тесной взаимосвязи между ним и эндотелиальной дисфункцией, которая, согласно консенсусу экспертов, признана решающей для патогенеза и тяжести заболевания. Учитывая, что эндотелиальная дисфункция рассматривается в качестве основного патофизиологического процесса при тяжелом и/или длительном течении COVID-19 и, вероятно, является общим знаменателем множества клинических аспектов тяжелого течения заболевания, в настоящем обзоре представлены научные данные о влиянии периндоприла и амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией и/или ишемической болезнью сердца и COVID-19 на функцию эндотелия.

Ключевые слова: COVID-19, эндотелий, эндотелиальная дисфункция, амлодипин, периндоприл.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия.

Полякова О. А.* — врач-терапевт, ассистент кафедры терапии и полиморбидной патологии им. акад. М. С. Вовси, ORCID: 0000-0003-0491-8823, Ко-

четков А. И. — к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии им. акад. М. С. Вовси, ORCID: 0000-0001-5801-3742, Остроумова О. Д. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии им. акад. М. С. Вовси, ORCID: 0000-0002-0795-8225.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
docpolyakova.olga@gmail.com

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром, COVID-19 — Coronavirus disease 2019, eNOS — endothelial nitric oxide synthase, SARS-CoV-2 — Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2.

Рукопись получена 13.02.2022

Рецензия получена 17.02.2022

Принята к публикации 28.02.2022



Для цитирования: Полякова О. А., Кочетков А. И., Остроумова О. Д. Перспективы применения комбинации периндоприла и амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией и/или ишемической болезнью сердца и COVID-19: фокус на эндотелий. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(3):4888. doi:10.15829/1560-4071-2022-4888

Prospects for using a perindopril/amlodipine combination in patients with hypertension and/or coronary artery disease and COVID-19: focus on the endothelium

Polyakova O. A., Kochetkov A. I., Ostroumova O. D.

The outbreak of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic is an ongoing public health emergency that has caused unprecedented morbidity and mortality. COVID-19 is a disease caused by severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2), which affects not only the lungs but also the cardiovascular system. A strong theoretical justification for the multisystem effect of COVID-19 is the close relationship between it and endothelial dysfunction, which, according to expert consensus, is crucial for the pathogenesis and severity of the disease. Endothelial dysfunction is considered as the main pathophysiological process in the severe and/or prolonged course of COVID-19, and is probably the common denominator of many clinical aspects of severe COVID-19. This review presents scientific data on the effect of perindopril and amlodipine in patients with hypertension and/or coronary heart disease and COVID-19 on endothelial function.

Keywords: COVID-19, endothelium, endothelial dysfunction, amlodipine, perindopril.

Relationships and Activities: none.

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia.

Polyakova O. A.* ORCID: 0000-0003-0491-8823, Kochetkov A. I., ORCID: 0000-0001-5801-3742, Ostroumova O. D. ORCID: 0000-0002-0795-8225.

*Corresponding author:
docpolyakova.olga@gmail.com

Received: 13.02.2022 **Revision Received:** 17.02.2022 **Accepted:** 28.02.2022

For citation: Polyakova O. A., Kochetkov A. I., Ostroumova O. D. Prospects for using a perindopril/amlodipine combination in patients with hypertension and/or coronary artery disease and COVID-19: focus on the endothelium. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(3):4888. doi:10.15829/1560-4071-2022-4888

Новая коронавирусная инфекция (“Coronavirus disease 2019”, COVID-19) резко изменила все аспекты жизни человека во всем мире, вызвав беспрецедентную заболеваемость и смертность [1]. Несмотря на

обширные усилия в рамках программы вакцинации, тяжелая форма COVID-19 продолжает представлять угрозу для здоровья населения, а долгосрочные последствия заболевания только начинают выявляться [2].

При этом, учитывая отсутствие алгоритма прогнозирования тяжести заболевания и стратегий лечения, демонстрирующих эффективность и благоприятный исход в 100% случаев, все еще существует потребность в лучшем понимании патофизиологических аспектов заболевания и формировании новых терапевтических подходов [3].

Изначально COVID-19 был признан заболеванием, поражающим преимущественно дыхательную систему, но позже, благодаря накопленным данным, стало известно и о частых проявлениях в виде сердечно-сосудистых осложнений, таких как миокардит, инфаркт миокарда, аритмии и явления венозной тромбоэмболии, а также поражения почек, мозга и кишечника [4, 5]. Существует несколько возможных механизмов этих явлений, одним из которых может быть гиперэргический и несбалансированный врожденный иммунный ответ, который, в свою очередь, сводит на нет эффективность адаптивного иммунитета, поддерживая прогрессирование COVID-19 [6]. Часто обнаруживаемые изменения лабораторных показателей у пациентов с неблагоприятным течением COVID-19, в т.ч. аномальные цитокиновые профили, привели к первоначальному предположению, что иммунный ответ на инфекцию SARS-CoV-2 ("Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2") включает цитокиновый шторм [7]. Однако последние данные свидетельствуют о том, что повышенный уровень воспалительных цитокинов, включая интерлейкин-6, у пациентов с тяжелым и критическим течением COVID-19 значительно ниже по сравнению с пациентами с сепсисом и острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), не связанным с COVID-19, таким образом, ставя под сомнение роль цитокинового шторма в полиорганном поражении, связанном с COVID-19 [8].

В настоящее время серьезным теоретическим обоснованием мультисистемного эффекта COVID-19 считается наличие тесной взаимосвязи между ним и эндотелиальной дисфункцией, которая, согласно консенсусу экспертов, признана решающей для патогенеза и тяжести заболевания [4, 9-11]. С этой точки зрения, ряд авторов рассматривают COVID-19 даже как эндотелиальное заболевание [9]. Посмертные гистологические данные уже показали, что у пациентов с тяжелой формой COVID-19 имеется повреждение эндотелия в нескольких сосудистых руслах (легкие, почки и сердце), выражающееся в виде дегенерации эндотелиальных клеток и их апоптоза по результатам электронной микроскопии сосудов [12-14]. Клинически эндотелиальная дисфункция, связанная с COVID-19, также характеризуется определенными биомаркерами повреждения эндотелия. Было установлено, что циркулирующие эндотелиальные клетки, клеточный биомаркер, выделяемый из поврежденных сосудов, повышен у пациентов

с COVID-19 в критическом состоянии и у пациентов с ранее существовавшими заболеваниями, ассоциированными с дисфункцией эндотелия [15]. Следует отметить, что даже у выздоравливающих пациентов с COVID-19 наблюдалось значительно повышенное количество циркулирующих эндотелиальных клеток по сравнению со здоровой группой, что свидетельствует о стойкой сосудистой дисфункции после выздоровления от COVID-19 [16]. Кроме того, обнаружено, что молекулярные биомаркеры эндотелиальной дисфункции, такие как фактор фон Виллебранда, постоянно увеличиваются с развитием эндотелиальной дисфункции при ОРДС после заражения SARS-CoV-2 [17]. Также наблюдалось повышение уровня Р-селектина и Е-селектина у пациентов с COVID-19, поступивших в отделение интенсивной терапии или у которых развился ОРДС [18, 19]. Более высокие уровни ангиопоэтина-2 и растворимой молекулы межклеточной адгезии-1, которая экспрессируется активированными эндотелиальными клетками в ответ на воспаление, были обнаружены в плазме умерших пациентов [20]. В исследовании, проведенном Mejia-Renteria H, et al. (2021) [21], приведены доказательства *in vivo* системной эндотелиальной сосудистой дисфункции при COVID-19, которая оценивалась с помощью индекса реактивной гиперемии, показателя опосредованной потоком дилатации периферических артерий и суррогатного показателя системной эндотелий-опосредованной сосудорасширяющей способности у пациентов с COVID-19 во время острой инфекции и на пост-COVID-стадии по сравнению с подобранными контрольными субъектами.

Все эти наблюдения отражают особенности повреждения и дисфункции эндотелия у пациентов с COVID-19. Как следствие, существующая при COVID-19 дисфункция эндотелия оказывает негативное влияние на контроль гемостаза, фибринолиза, вазомоции, воспаления и проницаемости сосудов [9]. Данные состояния также являются определяющими для многих осложнений тяжелой формы COVID-19, таких как сердечно-сосудистые события [22], повреждение почек [23], ОРДС [20] и нарушения свертывания крови [24].

Таким образом, учитывая, что эндотелиальная дисфункция рассматривается в качестве основного патофизиологического процесса при тяжелом и/или длительном течении COVID-19 и, вероятно, является общим знаменателем множества клинических аспектов тяжёлого течения заболевания, которые вызывают затруднения в выборе рациональных стратегий терапии у лечащих врачей [12], целью настоящего обзора стало представление научных данных о влиянии ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и антагонистов кальция, назначенных пациентам с артериальной гипертензией (АГ) и/или

ишемической болезнью сердца (ИБС) и COVID-19, на функцию эндотелия.

Влияние иАПФ на функцию эндотелия

Дисфункция эндотелия играет важную роль на каждом этапе так называемого сердечно-сосудистого континуума, серии событий которого варьируются от АГ до развития атеросклероза и в конечном счете до ИБС, тромбообразования, инфаркта миокарда и сердечной недостаточности [25]. В ряде клинических исследований было показано, что такие препараты, как иАПФ, замедляют прогрессирование атеросклероза и улучшают прогноз пациентов с ИБС [26].

иАПФ широко применяются для противодействия всему “сердечно-сосудистому континууму” не только за счет снижения уровня артериального давления (АД), но и, как показано в исследованиях, снижения эндотелиального апоптоза и увеличения продукции предшественников эндотелиальных клеток, оказывая тем самым положительное влияние как на начало, так и конец жизненного цикла эндотелиальных клеток [27, 28]. Таким образом, иАПФ поддерживают непрерывность эндотелия и снижают прогрессирование атеросклероза и риски развития атеротромбоза.

В исследовании Trump S, et al. (2021) [29] оценивалось влияние иАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II на маркеры воспаления и клиренс SARS-CoV-2 в клеточных элементах у пациентов с COVID-19 и сердечно-сосудистыми заболеваниями (n=144; возраст пациентов 24–91 год). Анализировались клинические данные и клеточные линии (эпителиальные и иммунокомпетентные клетки), полученные в ходе назофарингеального мазка. Сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями являлись АГ, ИБС и хроническая сердечная недостаточность. В результате лечение иАПФ было ассоциировано с ослаблением гипервоспаления, связанного с COVID-19, и усилением внутренних противовирусных ответов клеток, тогда как при лечении блокаторами рецепторов ангиотензина II макрофаги и нейтрофилы проявляли более высокую экспрессию провоспалительных цитокинов [29]. По клиническим данным, также выявлена разница: терапия иАПФ ассоциировалась с более значительным снижением частоты крайне тяжелого COVID-19 по сравнению с лечением блокаторами рецепторов ангиотензина II [29].

В перекрестном сравнительном исследовании оценивалась эффективность различных антигипертензивных схем в зависимости от динамики уровня растворимого эндоглина — маркера эндотелиальной дисфункции (это внеклеточный домен интегрального трансмембранного белка эндоглина, который попадает в системный кровоток в случае эндотелиального повреждения, воспаления, активации и старения; он высоко экспрессируется в эндотелиальных

клетках, играя важную роль в сосудистом гомеостазе) [30]. В результате самые низкие уровни маркера в плазме были обнаружены среди пациентов, находящихся на длительной (более года) монотерапии периндоприлом [30]. Более того, уровни пентраксина-3 в плазме (другой маркер повреждения эндотелия и острого воспаления) также были самыми низкими в этой группе, что свидетельствует о более эффективной защите эндотелия и контроле воспаления у пациентов, получающих периндоприл в течение длительного времени [30].

В экспериментальной работе, оценивающей влияние периндоприла на воспаление и окислительный стресс и имитирующей вирусную стимуляцию S-белком SARS-CoV-2 макрофагов, эндотелиальных клеток (культура “Human-umbilical vein/vascular endothelium cells”, HUVEC) и мононуклеаров периферической крови, было выявлено, что гликопротеин S *in vitro* потенциально способствует дифференциальной активации TNP-1-подобных макрофагов¹ [31], повышению экспрессии провоспалительных цитокинов (интерлейкин-17, фактор некроза опухоли- α) в активированных мононуклеарных клетках и транскрипционного фактора, индуцируемого гипоксией, 1-го типа (“Hypoxia-inducible factor 1- α ”, HIF-1 α) и моноцитарного хемотаксического белка 1 (“Monocyte Chemoattractant Protein 1”, MCP-1) в эндотелиальных клетках, а также индукции образования активных форм кислорода макрофагами и мононуклеарами [32]. Обработка активированных S-белком макрофагов периндоприлом в концентрации 100 мкМ снижала апоптоз, экспрессию активных форм кислорода и молекул главного комплекса гистосовместимости II класса. Вместе с тем обработка мононуклеарных клеток периндоприлом приводила к снижению образования активных форм кислорода и экспрессии интерлейкина-17 и фактора некроза опухоли- α [32].

Еще одним важным свойством периндоприла является то, что он имеет высокую степень родства к сосудистому ангиотензинпревращающему ферменту с самым сильным родством к сайтам связывания брадикинина. Это связывание приводит к уменьшению распада брадикинина, который через активацию брадикининовых рецепторов, расположенных на эндотелиальных клетках, индуцирует высвобождение NO (ключевой регулятор эндотелиальной дисфункции) и как следствие NO-опосредованную вазодилатацию [33]. Высвобождение NO также приводит к антиапоптотическому эффекту брадикинина [34]. Вместе с тем в ряде работ были показаны и другие позитивные эффекты брадикинина, заключающиеся в снижении уровня активных форм кислорода и ока-

¹ TNP-1 — клеточная линия, которая широко используется как модельная система *in vitro* для изучения регуляции дифференцировки моноцитов в макрофаги [31].

зании антитромботического и провоспалительного действия [34].

Таким образом, учитывая то, что при COVID-19 происходит повреждение эндотелия (прямое при инфицировании эндотелиальных клеток или косвенное из-за реакции иммунной системы и действия провоспалительных цитокинов), развивается эндотелиальная дисфункция и апоптоз эндотелиальных клеток, применение иАПФ, в т.ч. периндоприла, у пациентов с АГ и/или ИБС и COVID-19 с этой точки зрения является понятным и обоснованным.

Влияние антагонистов кальция на эндотелий

Антагонисты кальция имеют многообещающий плеiotропный эффект. Так, в одной из экспериментальных работ было показано, что антагонисты кальция *in vitro* подавляют высвобождение супероксидного аниона из нейтрофилов, индуцированное как гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором, так и фактором некроза опухоли- α , и ингибируют вызванную гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором миграцию нейтрофилов [35].

Mason RP, et al. (2014) [36] продемонстрировали, что препарат из группы антагонистов кальция способен повышать биодоступность NO и снижать нитрооксидативный стресс. Эти авторы измеряли содержание NO и пероксинитрита (ONOO-) в аортальных и гломерулярных эндотелиальных клетках *ex vivo* после стимуляции ионофором кальция у крыс со спонтанной гипертензией, получавших контрольный раствор (в данном случае была стерильная вода) или амлодипин. Следовательно, лечение контрольным раствором уменьшало эндотелиальное высвобождение NO и увеличивало ONOO- по сравнению с исходным уровнем. Соотношение NO/ONOO-, которое является комплексным показателем функции эндотелиальной NO-синтазы ("endothelial nitric oxide synthase", eNOS), также было снижено в группе, получавшей контрольный раствор. Напротив, лечение амлодипином восстанавливало NO, уменьшало ONOO- и увеличивало соотношение NO/ONOO- независимо от снижения АД. Кроме того, имеются сведения, что амлодипин тремя различными способами способен активировать eNOS — ключевой фермент, участвующий в процессе образования NO. Он ингибирует опосредованную АПФ деградацию брадикинина, изменяет фосфорилирование eNOS путем ингибирования протеинкиназы C и способствует высвобождению eNOS из ингибированного кавеолинового комплекса [37].

Характерные клинические доказательства плеiotропного антиатеросклеротического действия антагонистов кальция выявлены при сравнении амлодипина и эналаприла в исследовании "Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis" (CAMELOT) [38]. Амлодипин или эна-

лаприл сравнивали с плацебо у 1991 пациента с ангиографически подтвержденным заболеванием коронарных артерий (>20% стеноз по данным коронароангиографии) и диастолическим АД <100 мм рт.ст. В дополнительном исследовании 274 пациентов измеряли прогрессирование атеросклероза коронарных артерий с помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования. Результаты показали, что по сравнению с исходным уровнем внутрисосудистое ультразвуковое исследование показало прогрессирование атеросклероза в группе плацебо ($p < 0,001$), имелась тенденция к прогрессированию в группе эналаприла ($p = 0,08$), а в группе амлодипина прогрессирования отмечено не было ($p = 0,31$). Что касается группы амлодипина, корреляция между снижением АД и прогрессированием составила $R = 0,19$ ($p = 0,07$). Эти результаты свидетельствуют о том, что антагонисты кальция, но не эналаприл, демонстрировали доказательства замедления прогрессирования атеросклероза независимо от снижения АД.

Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод о благотворном влиянии антагонистов кальция на функцию эндотелия.

Помимо влияния на функцию эндотелия при COVID-19, важно упомянуть еще один ряд экспериментальных доказательств, касающихся воздействия антагонистов кальция на SARS-CoV-2. Опыт предыдущих коронавирусных инфекций показал, что коронавирусы используют ионы кальция для проникновения в клетки, следовательно, истощение внутриклеточного и/или внеклеточного кальция с помощью хелатирующих объектов приводит к полному или частичному ингибированию проникновения и слияния вируса. Недавно влияние кальция на слияние SARS-CoV-2 с клетками было изучено с помощью биофизических исследований, которые показали широкое функциональное сходство между SARS-CoV и SARS-CoV-2 в отношении взаимодействия с ионами кальция [39, 40]. Кроме того, показано, что гипокальциемия (снижение уровня ионизированного кальция в сыворотке крови) тесно связана с тяжестью течения COVID-19 [41]. И действительно, имеются сведения о "противовирусном" эффекте антагонистов кальция. Так, Zhang LK, et al. (2020) [42] показали, что применение антагонистов кальция оказывает значительный противовирусный эффект против SARS-CoV-2 в клетках мартышек Vero E6.

Заключение

Учитывая, что иАПФ, в т.ч. периндоприл, снижают выраженность апоптоза эндотелиальных клеток и антагонисты кальция, в т.ч. амлодипин, проявляют "противовирусный" и антиоксидантный эффект, и оба стимулируют NO-опосредованную вазодилатацию, применение комбинации этих препаратов при лечении пациентов с АГ и/или ИБС и сопутству-

ющим COVID-19 можно рассматривать как одну из перспективных терапевтических стратегий для коррекции дисфункции эндотелия. Кроме того, согласно клиническим рекомендациям по АГ (2020г) [43], при лечении пациентов с гипертензией следует отдавать предпочтение комбинации препаратов, в осо-

бенности фиксированным формам, с целью повышения приверженности к терапии.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Kabanova A, Gavrilaki E, Pelzer BW, et al. Effect of the COVID-19 pandemic on laboratory and clinical research: a testimony and a call to action from researchers. *Hemisphere*. 2020;4:e499. doi:10.1097/hs9.0000000000000499.
- Phillips S, Williams MA. Confronting our next national health disaster — long-haul covid. *N Engl J Med*. 2021;385:577-9. doi:10.1056/nejmp2109285.
- Gavrilaki E, Asteris PG, Touloumenidou T, et al. Genetic justification of severe COVID-19 using a rigorous algorithm. *Clin Immunol*. 2021;226:108726. doi:10.1016/j.clim.2021.108726.
- Evans PC, Rainger GE, Mason JC, et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. *Cardiovasc Res*. 2020;116(14):2177-84. doi:10.1093/cvr/cvaa230.
- Prasad A, Prasad M. Single Virus Targeting Multiple Organs: What We Know and Where We Are Heading? *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:370. doi:10.3389/fmed.2020.00370.
- Andrianto, Al-Farabi MJ, Nugraha RA, et al. Biomarkers of endothelial dysfunction and outcomes in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: A systematic review and meta-analysis. *Microvasc Res*. 2021;138:104224. doi:10.1016/j.mvr.2021.104224.
- Perico L, Benigni A, Casiraghi F, et al. Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19. *Nat Rev Nephrol*. 2021;17(1):46-64. doi:10.1038/s41581-020-00357-4.
- Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med*. 2020;8(12):1233-44. doi:10.1016/S2213-2600(20)30404-5.
- Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J*. 2020;41(32):3038-44. doi:10.1093/eurheartj/ehaa623.
- Huertas A, Montani D, Savale L, et al. Endothelial cell dysfunction: a major player in SARS-CoV-2 infection (COVID-19)? *Eur Respir J*. 2020;56(1):2001634. doi:10.1183/13993003.01634-2020.
- Nägele MP, Haubner B, Tanner FC, et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: Current findings and therapeutic implications. *Atherosclerosis*. 2020;314:58-62. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2020.10.014.
- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395:1417-8. doi:10.1016/s0140-6736(20)30937-5.
- Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(2):120-8. doi:10.1056/NEJMoa2015432.
- O'Sullivan JM, Gonagle DM, Ward SE, et al. Endothelial cells orchestrate COVID-19 coagulopathy. *Lancet Haematol*. 2020;7(8):e553-e555. doi:10.1016/S2352-3026(20)30215-5.
- Guervilly C, Burtsey S, Sabatier F, et al. Circulating Endothelial Cells as a Marker of Endothelial Injury in Severe COVID-19. *J Infect Dis*. 2020;222(11):1789-93. doi:10.1093/infdis/jiaa528.
- Chioh FW, Fong SW, Young BE, et al. Convalescent COVID-19 patients are susceptible to endothelial dysfunction due to persistent immune activation. *Elife*. 2021;10:e64909. doi:10.7554/eLife.64909.
- Escher R, Breakey N, Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Res*. 2020;190:62. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.014.
- Neri T, Nieri D, Celi A. P-selectin blockade in COVID-19-related ARDS. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2020;318(6):L1237-L1238. doi:10.1152/ajplung.00202.2020.
- Smadja DM, Guerin CL, Chocron R, et al. Angiopoietin-2 as a marker of endothelial activation is a good predictor factor for intensive care unit admission of COVID-19 patients. *Angiogenesis*. 2020;23(4):611-20. doi:10.1007/s10456-020-09730-0.
- Spadaro S, Fogagnolo A, Campo G, et al. Markers of endothelial and epithelial pulmonary injury in mechanically ventilated COVID-19 ICU patients. *Crit Care*. 2021;25(1):74. doi:10.1186/s13054-021-03499-4.
- Mejia-Renteria H, Travieso A, Sagor A, et al. In vivo evidence of systemic endothelial vascular dysfunction in COVID-19. *Int J Cardiol*. 2021;345:153-5. doi:10.1016/j.ijcard.2021.10.140.
- Xu Q, Samanapally H, Nathala P, et al. Outcomes and Risk Factors for Cardiovascular Events in Hospitalized COVID-19 Patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021;35(12):3581-93. doi:10.1053/j.jvca.2021.03.035.
- Kaye AD, Okeagu CN, Tortorich G, et al. COVID-19 impact on the renal system: Pathophysiology and clinical outcomes. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2021;35(3):449-59. doi:10.1016/j.bpa.2021.02.004.
- Levi M, Thachil J, Iba T, et al. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID. *Lancet Haematol*. 2020;7(6):e438-e440. doi:10.1016/S2352-3026(20)30145-9.
- Alexander Y, Osto E, Schmidt-Trucksäss A, et al. Endothelial function in cardiovascular medicine: a consensus paper of the European Society of Cardiology Working Groups on Atherosclerosis and Vascular Biology, Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Coronary Pathophysiology and Microcirculation, and Thrombosis. *Cardiovasc Res*. 2021;117(1):29-42. doi:10.1093/cvr/cvaa085.
- Schölkens BA, Landgraf W. ACE inhibition and atherogenesis. *Can J Physiol Pharmacol*. 2002;80(4):354-9. doi:10.1139/y02-038.
- Cangiano E, Marchesini J, Campo G, et al. ACE inhibition modulates endothelial apoptosis and renewal via endothelial progenitor cells in patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2011;11(3):189-98. doi:10.2165/11589400-000000000-00000.
- Cecconi C, Francolini G, Bastianon D, et al. Differences in the effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the rate of endothelial cell apoptosis: in vitro and in vivo studies. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2007;21(6):423-9. doi:10.1007/s10557-007-6068-5.
- Trump S, Lukassen S, Anker MS, et al. Hypertension delays viral clearance and exacerbates airway hyperinflammation in patients with COVID-19. *Nat Biotechnol*. 2021;39(6):705-16. doi:10.1038/s41587-020-00796-1.
- Buda V, Andor M, Baibata DE, et al. Decreased sEng plasma levels in hypertensive patients with endothelial dysfunction under chronic treatment with Perindopril. *Drug Des Devel Ther*. 2019;13:1915-25. doi:10.2147/DDDT.S186378.
- Sokolova TM, Poloskov VV, Shuvalov AN, et al. Regulation of TLR/RLR gene activity and synthesis of cytokines during phorbol myristate acetate (PMA)-induced differentiation of THP-1 monocytes into macrophage-like cells. *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*. 2017;19(1):27-34. (In Russ.) Соколова Т. М., Полосков В. В., Шувалов А. Н. и др. Регуляция активности генов TLR/RLR-рецепторов и синтез цитокинов в процессе дифференцировки THP-1 моноцитов в макрофаг-подобные клетки под действием фобол-миристат-ацетата (PMA). Медицинская иммунология. 2017;19(1):27-34. doi:10.15789/1563-0625-2017-1-27-34.
- Barhoumi T, Alghanem B, Shaibah H, et al. SARS-CoV-2 Coronavirus Spike Protein-Induced Apoptosis, Inflammatory, and Oxidative Stress Responses in THP-1-Like-Macrophages: Potential Role of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor (Perindopril). *Front Immunol*. 2021;12:728896. doi:10.3389/fimmu.2021.728896.
- Su JB, Hoüel R, Héloire F, et al. Stimulation of bradykinin B(1) receptors induces vasodilation in conductance and resistance coronary vessels in conscious dogs: comparison with B(2) receptor stimulation. *Circulation*. 2000;101(15):1848-53. doi:10.1161/01.cir.101.15.1848.
- Taddei S, Bortolotto L. Unraveling the Pivotal Role of Bradykinin in ACE Inhibitor Activity. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2016;16(5):309-21. doi:10.1007/s40256-016-0173-4.
- Shima E, Katsube M, Kato T, et al. Calcium channel blockers suppress cytokine-induced activation of human neutrophils. *Am J Hypertens*. 2008;21(1):78-84. doi:10.1038/ajh.200713.
- Mason RP, Jacob RF, Corbalan JJ, et al. Amlodipine increased endothelial nitric oxide and decreased nitrooxidative stress disproportionately to blood pressure changes. *Am J Hypertens*. 2014;27(3):482-8. doi:10.1093/ajh/hpt02.
- He Y, Si D, Yang C, et al. The effects of amlodipine and S(-)-amlodipine on vascular endothelial function in patients with hypertension. *Am J Hypertens*. 2014;27(1):27-31. doi:10.1093/ajh/hpt138.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292(18):2217-25. doi:10.1001/jama.292.18.2217.
- Khelashvili G, Plante A, Doktorova M, et al. Ca2+-dependent mechanism of membrane insertion and destabilization by the SARS-CoV-2 fusion peptide. *Biophys J*. 2021;120(6):1105-19. doi:10.1016/j.bpj.2021.02.023.
- Lai AL, Freed JH. SARS-CoV-2 Fusion Peptide has a Greater Membrane Perturbing Effect than SARS-CoV with Highly Specific Dependence on Ca2+. *J Mol Biol*. 2021;433(10):166946. doi:10.1016/j.jmb.2021.166946.
- Crespi B, Alcock J. Conflicts over calcium and the treatment of COVID-19. *Evol Med Public Health*. 2020;9(1):149-56. doi:10.1093/emph/eoaa046.
- Zhang LK, Sun Y, Zeng H, et al. Calcium channel blocker amlodipine besylate therapy is associated with reduced case fatality rate of COVID-19 patients with hypertension. *Cell Discov*. 2020;6(1):96. doi:10.1038/s41421-020-00235-0.
- Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.



Некоторые аспекты применения антикоагулянтов при венозных тромбозах, тромбозах легочной артерии. Фокус на пожилых пациентах

Романова М. В., Пузенко Д. В.

Распространенность венозных тромбозов (ВТЭ), а также смертность от данной патологии среди населения во всем мире занимает лидирующие позиции. Частота встречаемости, а также степень тяжести ВТЭ тем больше, чем старше пациент. Появление новой группы прямых оральных антикоагулянтов внесло существенные коррективы в схемы ведения данных групп пациентов. В статье затронута проблема выбора, эффективности и безопасности применения пероральных антикоагулянтов у пациентов пожилого и старческого возраста при ВТЭ, в частности, при тромбозах легочной артерии (ТЭЛА). Приводится анализ результатов рандомизированных клинических исследований и проспективных когортных наблюдений; даются рациональные, по мнению авторов, рекомендации по оптимальному выбору перорального антикоагулянта у данных категорий пациентов. Аписабан и ривароксабан являются высокоэффективными препаратами выбора с надежным профилем безопасности у пациентов старческой возрастной группы при профилактике и лечении ВТЭ, включая ТЭЛА, а аписабан имеет оптимальный профиль и класс безопасности — А, согласно мнению экспертов FORTA, среди всех остальных пероральных антикоагулянтов при применении у пациентов пожилого и старческого возраста.

Ключевые слова: тромбоз легочной артерии, лечение, вторичная профилактика, прямые оральные антикоагулянты, аписабан, пожилые пациенты.

Отношения и деятельность. Статья подготовлена при финансовой поддержке компании Пфайзер. В статье выражена позиция автора(ов), которая может отличаться от позиции компании Пфайзер.

ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия.

Романова М. В.* — к.м.н., ассистент кафедры сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: нет, Пузенко Д. В. — заведующий кафедрой сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: нет.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): mkiyutina@mail.ru

ABK — антагонисты витамина К, ВТЭ — венозные тромбозы, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, МНО — международное нормализованное отношение, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, НМГ — низкомолекулярный гепарин, НФГ — нефракционированный гепарин, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, ОР — отношение рисков, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЭЛА — тромбоз легочной артерии, ФР — фактор риска.

Рукопись получена 07.03.2022

Рецензия получена 14.03.2022

Принята к публикации 18.03.2022



Для цитирования: Романова М. В., Пузенко Д. В. Некоторые аспекты применения антикоагулянтов при венозных тромбозах, тромбозах легочной артерии. Фокус на пожилых пациентах. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(3):4944. doi:10.15829/1560-4071-2022-4944

Aspects of anticoagulant therapy in venous thromboembolism, pulmonary embolism. Focus on elderly patients

Romanova M. V., Puzenko D. V.

The prevalence and mortality due to venous thromboembolism (VTE) occupies a leading position among the population throughout the world. The incidence and severity of VTE increases the older the patient. The emergence of a new group of direct oral anticoagulants significantly changed the management of these groups of patients. The article touches upon the problem of choice, efficacy and safety of oral anticoagulants in elderly and senile patients with VTE, in particular in pulmonary embolism (PE). An analysis of randomized clinical trials and prospective cohort studies is given. In addition, rational recommendations are given on the optimal choice of oral anticoagulant in these categories of patients. Apixaban and rivaroxaban are highly effective drugs of choice with a reliable safety profile in patients of the senile age group in the prevention and treatment of VTE, including PE, and apixaban has the most optimal profile and safety class among all other oral anticoagulants when used in elderly and senile patients.

Keywords: pulmonary embolism, treatment, secondary prevention, direct oral anticoagulants, apixaban, elderly patients.

Relationships and Activities. The article was financially supported by Pfizer. The article expresses the position of the author(s), which may differ from the position of Pfizer.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

Romanova M. V.* ORCID: none, Puzenko D. V. ORCID: none.

*Corresponding author: mkiyutina@mail.ru

Received: 07.03.2022 **Revision Received:** 14.03.2022 **Accepted:** 18.03.2022

For citation: Romanova M. V., Puzenko D. V. Aspects of anticoagulant therapy in venous thromboembolism, pulmonary embolism. Focus on elderly patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(3):4944. doi:10.15829/1560-4071-2022-4944

Согласно данным эпидемиологических исследований, распространенность венозных тромбозов (ВТЭ), а также смертность от данной патологии среди населения во всем мире занимает одну из лидиру-

ющих позиций, вслед за инфарктом миокарда (ИМ) и инсультом. Если рассматривать структуру сердечно-сосудистой заболеваемости в странах ЕС и США, то ВТЭ находятся на третьем месте среди других не-

благоприятных сердечно-сосудистых событий [1]. Анализ данных литературы показывает, что диагноз тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) в США выставляется лишь в 40–53 случаях на 100 тыс. человек в год, однако при этом поражает факт, что суммарная статистика возникновения данного заболевания оценивается в 600 тыс. случаев в год, при ежегодной выявляемости ТЭЛА среди госпитализированных пациентов в этой стране лишь ~0,4%, в то же время соответствующие данные по Европе, а также по России, в литературе отсутствуют [1].

Понятие ВТЭ рассматривается как единый синдром, включающий в себя как тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей, так и ТЭЛА. По сути — ТЭЛА и ТГВ — это две клинические картины ВТЭ, имеющие одни и те же предрасполагающие факторы, при этом в большинстве случаев ТЭЛА является последствием ТГВ.

Порой оценка, интерпретация и сопоставление результатов осмотра пациента и клинических исследований для верификации ТЭЛА и ВТЭ бывает затруднительной. Так, например, среди пациентов с проксимальным ТГВ примерно у 50% при сканировании легких выявляется ассоциированная ТЭЛА, как правило, клинически асимптомная. Наряду с тем, что примерно у 70% пациентов с ТЭЛА в случае применения чувствительных методов диагностики можно обнаружить тромбы в венах нижних конечностей. Отдельно стоит отметить, что несмотря на то, что ТГВ и ТЭЛА являются проявлениями одного заболевания (а именно, ВТЭ), сама по себе ТЭЛА имеет ряд свойств, отличных от ТГВ [2].

С внедрением в клиническую практику новых методов диагностики, таких как мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), в течение последних двух десятилетий, мы видим неуклонный рост распространенности ТЭЛА при относительно стабильной частоте встречаемости ТГВ.

Пожилым возрастом является одним из важнейших факторов риска (ФР), способствующих развитию ВТЭ, в частности, ТЭЛА [3].

Данные статистики демонстрируют, что частота встречаемости, а также степень тяжести ВТЭ тем больше, чем старше пациент. При проведении некоторых метаанализов доказано различие распространенности ВТЭ между пятидесяти- и восьмидесятилетними пациентами, превосходящей данный показатель в последней группе в 8 раз [2]. По данным ряда авторов [4, 5] риск развития тромбоэмболических событий у лиц пожилого возраста по сравнению с группой молодых пациентов может повышаться в 4–8 раз, и, как показывает статистика, данные риски увеличиваются в 2 раза каждые последующие 10 лет жизни [3]. К тому же у лиц старше 75 лет значительно выше уровень летальности вследствие ТЭЛА и сопутствующих заболеваний [6]. Зачастую, как уже было отмечено вы-

ше, из-за отсутствия специфической симптоматики, наличия “стертой” клинической картины, постановка диагноза ВТЭ (в частности ТЭЛА) бывает затруднительной. Это может привести к неверному выбору первоначальной тактики ведения пациента, а также к несвоевременному началу проведения терапии и последующей профилактики ВТЭ, что приводит к худшим прогнозам и неблагоприятным исходам [7]. Помимо того, что пациенты пожилого и старческого возраста имеют повышенные риски развития ВТЭ, у лиц данной возрастной категории значительно возрастают риски кровотечений при назначении антикоагулянтной терапии [7–9].

Принципы лечения ТЭЛА в остром и отдаленном периоде

В развитие ТЭЛА большой вклад вносит наличие различных предрасполагающих ФР, которые, в свою очередь, принято разделять на модифицируемые или внешние — связанные с определенным клиническим случаем, и немодифицируемые — связанные с самим пациентом. Предрасполагающие факторы, связанные с пациентом, как правило, являются постоянными, в то время как внешние предрасполагающие факторы чаще бывают временными.

Выявление данных факторов важно не только для оценки рисков развития рецидивов ВТЭ, но и для определения прогнозов течения заболеваний, рисков развития летальных исходов, а также является ключевым моментом в принятии решения о продлении антикоагулянтной терапии.

Данные статистики свидетельствуют о взаимном влиянии, отягощении, а зачастую и о единстве ФР многих сердечно-сосудистых заболеваний, характерных как для ВТЭ, так и для развития ИМ, инсультов, сердечной недостаточности. Это и курение, и ожирение, и сахарный диабет, и дислипидемии, и артериальная гипертензия. Некоторые авторы предлагают рассматривать ТЭЛА как часть континуума сердечно-сосудистой патологии, поскольку существует прямая взаимосвязь между увеличением частоты ВТЭ у пациентов с ИМ и сердечной недостаточностью, и наоборот, у пациентов с легочными эмболиями повышены риски развития ИМ и инсультов [10–13].

С целью своевременного принятия решений и определения оптимальной тактики ведения пациента врачу необходимо придерживаться определенных диагностических и лечебных алгоритмов. Так, согласно рекомендациям Американского общества гематологов, первоочередной задачей является стратификация тяжести ВТЭ с целью выбора лечения пациента на дому (амбулаторное ведение) или в стационаре (стационарное ведение) [14]. При этом для пациентов, находящихся в стационаре, должна быть учтена возможность использования не только фибринолитической терапии и использования кава-фильтров,

ЭЛИКВИС®
апиксабан

Единственный ПОАК, который
приводил к снижению рисков по трем
показателям у пациентов с НФП^{1*}



↓ 21%

ИНСУЛЬТ /
СИСТЕМНАЯ ЭМБОЛИЯ



↓ 31%

БОЛЬШОЕ
КРОВОТЕЧЕНИЕ



↓ 11%

ОБЩАЯ
СМЕРТНОСТЬ

«Исследование ARISTOTLE – одно из 12 жизнеспасующих исследований, оказавших наиболее значимое влияние на клиническую практику за последние 19 лет»²

Д-р Дж. Дрезен, главный редактор «Медицинского журнала Новой Англии»

ARISTOTLE
10 ЛЕТ ЗАЩИЩАЕМ ПАЦИЕНТОВ С НФП

Эликвис® (апиксабан) – ОАК №1 в мире
по количеству дней назначенного лечения пациентам** по показаниям НФП и ВТЭ***

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЭЛИКВИС®. Торговое название: Эликвис®. МНН: апиксабан.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав:** одна таблетка содержит 2,5 мг или 5 мг апиксабана. **Показания к применению:** профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава; профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хронической сердечной недостаточности (функциональный класс II и выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца; лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбозомии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к апиксабану или любому другому компоненту препарата. Активное клинически значимое кровотечение. Заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений. Заболевания или состояния, характеризующиеся значимым риском большого кровотечения: существующее в настоящее время или недавнее обострение язвенной болезни желудочно-кишечного тракта; наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения; недавнее повреждение головного или спинного мозга; недавно перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге; а также на органе зрения; недавно перенесенный геморрагический инсульт; установленное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода; артериовенозная мальформация; аневризма сосудов или выраженные внутрисосудистые или внутримозговые изменения сосудов. Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе. Возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют). Беременность (данные о применении препарата отсутствуют). Период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют). Одновременное применение с любыми другими антикоагулянтными препаратами, включая нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), производные гепарина (фондапаринукс и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, дабигатран и др.), за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию или с терапии апиксабаном, или если нефракционированный гепарин назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера. Врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Побочное действие:** частыми нежелательными реакциями были кровотечения: различных локализаций (носовые, желудочно-кишечные, ректальное, кровотечение из десен, гематурия, кровоизлияния в ткани глазного яблока),

кровоподтек, носовое кровотечение и гематома, анемия, закрытая травма, тошнота. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной версии инструкции по медицинскому применению. **Способ применения и дозы:** препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, ее можно измельчить и развести (в воде, водной декстрозе, яблочном соке или поро) и немедленно принять внутрь. В качестве альтернативы таблетку можно измельчить и развести в воде или 5% водном растворе декстрозы и немедленно ввести полученную суспензию через назоглоточный зонд. Лекарственное вещество в измельченных таблетках сохраняет стабильность в воде, водной декстрозе, яблочном соке или поро до 4 ч. У пациентов с фибрилляцией предсердий: по 5 мг два раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг два раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик: возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л). У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин) и фибрилляцией предсердий следует применять дозу апиксабана 2,5 мг два раза в сутки. Не принимавшим ранее антикоагулянты пациентам с фибрилляцией предсердий, которым требуется проведение кардиоверсии, для достижения антикоагуляции возможно назначение по крайней мере 5 доз препарата по 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы) перед проведением процедуры. Если проведение кардиоверсии требуется до назначения 5 доз препарата Эликвис, возможно применение нагрузочной дозы апиксабана 10 мг по крайней мере за 2 часа до проведения процедуры с последующим приемом 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы). У пациентов с фибрилляцией предсердий нет необходимости прекращать терапию препаратом Эликвис® перед катетерной абляцией. У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней. Лечение тромбоза глубоких вен, тромбозомии легочной артерии (ТЭЛА): по 10 мг два раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбозомии легочной артерии (ТЭЛА): по 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. **Спускается по рецепту врача. Срок годности: 3 года. Регистрационное удостоверение:** ЛП-002007, ЛП-001475. Подробная информация содержится в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, перед применением необходимо ознакомиться со полным текстом Инструкции по применению препарата Эликвис®.

* По сравнению с варфарином¹. ** Дни назначенного лечения рассчитаны на основе данных аналитической платформы IQVIA MIDAS по реализации препаратов за 6 месяцев. III квартал 2020 года. Стандартные единицы рассчитаны по рекомендованной суточной дозе ПОАК (апиксабан 2 р/сут, дабигатран 1 р/сут, эдоксабан 1 р/сут, ривароксабан 1 р/сут). Дни назначенного лечения АВК основаны на стандартных единицах, рассчитанных на основе средней суточной дозы (апротинин, рассчитанный на основе данных медицинского аудита IQVIA и соответствующих кодов ВОЗ МКБ-10³⁻⁵).

1. Granger CB, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // N Engl J Med. 2011 Sep 15; 365 (11): 981–992. 2. Special Publication from New England Journal of Medicine. Edward L. Pratt Research Library. URL: <https://prattlibrary.chmc.org/content/special-publication-new-england-journal-medicine> (дата обращения – 22.12.2020). 3. IQVIA MIDAS Sales Data Q3 2020 Sell-In/Sell-Out data. 4. IQVIA MIDAS Summary and Detailed Medical Data Q3 2020. 5. NOAC recommended administration within 24-hour period (apixaban BID, dabigatran BID, edoxaban QD, rivaroxaban QD).

ОАК – оральный антикоагулянт; НФП – неклапанная фибрилляция предсердий; ВТЭ – венозная тромбоэмболия; ПОАК – прямой оральный антикоагулянт; АВК – антагонист витамина К.



Служба Медицинской Информации: MedInfo.Russia@Pfizer.com

Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer
на интернет-сайте www.pfizermedinfo.ru



ООО «Пфайзер Инновации»
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (блок С)
Тел.: +7 495 287 5000; факс: +7 495 287 5300
www.pfizer.com

PP-EU-RUS-1214 04.03.2021

но и возможности открытой или эндоваскулярной хирургической тромбэкстракции. Следующей практической задачей для клинициста становится выбор оптимальной схемы антикоагулянтной терапии, которая должна быть начата немедленно, даже при подозрении на ТЭЛА. Также одним из ключевых моментов антикоагулянтной терапии является решение вопроса о продолжительности её проведения, а наиболее важным вопросом вторичной профилактики ВТЭ является вопрос выбора антикоагулянтных препаратов и решение вопроса о прекращении или продолжении их приема, начиная с полной отмены, вплоть до пожизненного приема [14].

Острая ТЭЛА

Оценка наличия у пациента ФР острой ТЭЛА необходима практикующему врачу уже на этапе первичного осмотра пациента, еще до верификации диагноза легочной эмболии, т.к. для выбора правильной тактики ведения пациента и снижения частоты наступления летальных исходов необходимо как можно раньше идентифицировать пациентов с ТЭЛА высокого риска [15], при этом следует помнить, что для выбора тактики ведения пациента с ВТЭ зачастую необходима своевременная и правильная оценка прогноза в отношении возможного летального исхода.

Так, например, риск смерти, связанный с первоначальным острым эпизодом либо с рецидивом, выше у пациентов с ТЭЛА, чем у пациентов с ТГВ и по данным литературы показатель летальности в острых случаях ТЭЛА колеблется от 7 до 11%. Кроме того, эпизоды рецидива ТЭЛА примерно в 3 раза более вероятны после первичной ТЭЛА, чем после ТГВ (примерно 60% после ТЭЛА, 20% после ТГВ) [16, 17].

Для пациентов со стабильной гемодинамикой стратификация риска проводится в 2 этапа согласно алгоритму, предложенному Европейским обществом кардиологов. Оценка тяжести легочной эмболии на первом этапе рекомендовано производить с использованием шкал PESI или sPESI [16]. Второй этап диагностики рекомендуется проводить с целью идентификации больных промежуточного риска с использованием таких инструментальных методов диагностики, как: эхокардиография (оценка функции правого желудочка), МСКТ (оценка тяжести, степени, уровня и протяженности поражения сосудистого русла), а также некоторых лабораторных маркеров, таких как: сердечные тропонины, мозговой натрийуретический пептид и др. [17].

Антикоагулянты при ТЭЛА высокого риска

Стартовая антикоагулянтная терапия должна быть незамедлительно назначена всем пациентам в группах как с высокой, так и со средней степенью вероятности эмболии легочной артерии. При наличии у пациента ТЭЛА высокого риска летального исхода предпочте-

ние отдается низкомолекулярному гепарину (НМГ) или фондапаринуксу, применение которых не требует рутинного мониторинга анти-Ха, а также приводит к более низким рискам развития гепарин-индуцированных тромбоцитопений и развития больших кровотечений. Важно помнить, что, согласно рекомендациям, назначение нефракционированного гепарина (НФГ) показано только пациентам с нестабильной гемодинамикой, требующей проведения реперфузионной терапии [18-21].

Антикоагулянты при ТЭЛА промежуточного риска

По данным рандомизированного клинического исследования (РКИ) REITHO были сделаны выводы, что для пациентов с ТЭЛА промежуточного риска одинаково оправданными являются 2 различных подхода к терапии. Так, одной из оптимальных схем ведения является минимальный период терапии НМГ до стабилизации состояния, в течение первых нескольких дней с дальнейшим переводом пациента на прием пероральных антикоагулянтов (либо прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК): дабигатран (150 мг × 2 раза/сут.) или эдоксабан (60 мг × 1 раз/сут.), либо антагониста витамина К (АВК): варфарин с достижением целевых значений международного нормализованного отношения (МНО) [8, 22]. Второй подход, который является предпочтительным, заключается в изначальном назначении апиксабана или ривароксабана в более высоких стартовых дозировках (апиксабан 10 мг × 2 раза/сут. на 7 дней или ривароксабан 15 мг × 2 раза/сут. в течение 3 нед.), с дальнейшим переходом на более низкие лечебные дозы (апиксабан 5 мг × 2 раза/сут. и ривароксабан 20 мг × 1 раз/сут.) в течение нескольких мес. [22, 23].

Антикоагулянты при ТЭЛА низкого риска

При наличии у пациентов с ТЭЛА низких рисков летального исхода рекомендован выбор тактики ведения с ранней выпиской из стационара и продолжения антикоагулянтной терапии в амбулаторных условиях. Для возможности ранней выписки на амбулаторный этап рекомендовано наличие трех условий, сформулированных на основании выводов РКИ и проспективных когортных наблюдений пациентов с ТЭЛА. Во-первых, это отсутствие у пациента низкого риска ранних осложнений и смерти по прогностическим шкалам; во-вторых, отсутствие серьезных сопутствующих заболеваний и отягчающих состояний, требующих стационарного ведения; в-третьих, возможность адекватного ведения и наблюдения пациента на амбулаторном этапе, включая наличие социальной инфраструктуры, комплаентность пациента, а также возможности локальной системы здравоохранения.

Не следует забывать, что для практического решения вопроса о ранней выписке пациента на амбу-

латорный этап можно использовать такой критерий, как Hestia, а также индексы PESI или sPESI [14, 23].

Хроническая терапия

При продолжении антикоагулянтной терапии после острого эпизода ТЭЛА, перед клиницистом стоят следующие задачи: предотвратить рецидивы ВТЭ в долгосрочном периоде, а также завершить терапию острого периода. Данные метаанализов III фазы РКИ продемонстрировали преимущества терапии ПОАК в сравнении с АВК в виде снижения рисков больших кровотечений на 40% при приеме новых антикоагулянтов в первые 3–12 мес. после острого эпизода ВТЭ [9]. В то время как риски рецидивов ВТЭ после прекращения антикоагулянтной терапии напрямую связаны и зависят от причин первичного эпизода острой ТЭЛА. Также было доказано, что у пациентов, перенесших ВТЭ, антикоагулянтная терапия должна назначаться на срок не менее 3 мес. вплоть до пожизненного приема, в связи с тем, что пролонгированная терапия ПОАК приводит к снижению рисков ВТЭ (включая ТЭЛА) на 90% [9].

ПОАК в лечении острого периода ТЭЛА у возрастных пациентов

До появления в арсенале врачей ПОАК, длительное время для лечения и вторичной профилактики ВТЭ назначалась следующая схема лечения: на первые 5–7 дней прием парентерального антикоагулянта (подкожных инъекций НМГ или ингибитора Ха-фактора свертывания — фондапаринукса или внутривенной инфузии НФГ) с дальнейшим назначением перорального антикоагулянта (АВК под контролем МНО) с обеспечением уровня гипокоагуляции в целевом диапазоне, в течение дальнейших нескольких месяцев. Процесс перехода с парентеральной на пероральную форму приема антикоагулянта требовал соблюдения схемы “моста”, предусматривающую переходный промежуток времени одновременного подкожного применения НФГ, с приемом перорального антикоагулянта до тех пор, пока не наступит достижение целевых уровней МНО [24–27]. Несмотря на то, что данная терапия обеспечивает надежный уровень гипокоагуляции, использование такой схемы сопряжено с рядом ограничений в клинической практике. В частности, это касается применения АВК. Данные ограничения обусловлены наличием достаточно узкого окна терапевтических (целевых) значений МНО, сопряженного с высокой вариабельностью антикоагуляционного эффекта (вариабельностью МНО) в каждом клиническом случае, в зависимости не только от возраста, массы тела пациента, но и непосредственно от пищевых продуктов и дополнительных лекарственных препаратов, а также некоторых генетических факторов, таких, например, как наличие мутации в гене метилентетрагидрофолатредуктазы. Множество

ограничений и осложнений при приеме АВК делают врачей более настороженными при назначении этих препаратов у пожилых пациентов [7]. Пожилой возраст способствует увеличению сопутствующей патологии (коморбидности) пациентов, что влечет за собой назначение большего количества лекарственных средств. Учитывая высокую вариабельность МНО и высокую степень лекарственных взаимодействий (приводящих к повышению риска кровотечений или отсутствию достижения целевых значений гипокоагуляции), назначение АВК для пожилых пациентов с сопутствующей патологией становится неоправданной стратегией, при возможности выбора новых препаратов, ПОАК, лишенных данных недостатков [9, 27, 28]. Главным преимуществом новой группы прямых антикоагулянтов является отсутствие необходимости в мониторинге рутинных показателей коагулограммы, вследствие стабильности и предсказуемости их фармакологических свойств [25, 28].

Появление новой группы ПОАК внесло существенные коррективы в схемы ведения данных групп пациентов. Эффективность и безопасность данной группы препаратов была доказана по результатам крупных РКИ III фазы. Так, при сравнении новых оральных антикоагулянтов с традиционными схемами ведения пациентов на НМГ с переходом на АВК была показана не меньшая антитромботическая эффективность при лучшем профиле безопасности препаратов [29–35].

Свое название, ПОАК, данная группа получила исходя из механизма действия, т.к. данные препараты напрямую (без посредников — коферментов) блокируют факторы свертывания крови. Три препарата из данной группы, апиксабан, ривароксабан и эдоксабан, напрямую блокируют Ха-фактор свертывания крови. В то время как дабигатран блокирует II фактор свертывания крови (тромбин) уже на заключительном этапе коагуляционного процесса (каскада). Все эти препараты способствуют блокаде коагуляционного каскада и, таким образом, препятствуют образованию фибринового сгустка и тромба.

Эффективность и безопасность ПОАК в сравнении с “традиционной терапией” оценивалась в рамках РКИ III фазы при начальном лечении ВТЭ в исследованиях AMPLIFY — апиксабан [29], EINSTEIN DVT и PE — ривароксабан [30, 31], RE-COVER I и II — дабигатран [32–34] и HOKUSAI-VTE — эдоксабан [35]. А также изучалась эффективность и безопасность ПОАК и при продленном использовании для вторичной профилактики у пациентов с ВТЭ в исследованиях AMPLIFY Extension — апиксабан [36], EINSTEIN Extension и EINSTEIN CHOICE — ривароксабан [37, 38], RE-MEDY и RE-SONATE — дабигатран [37, 39].

Все без исключения результаты клинических исследований ПОАК показали не меньшую эффективность при лечении и вторичной профилактике ТЭЛА,

при лучшем профиле безопасности, особенно, пациентов пожилого и старческого возраста [29–35].

Учитывая первоначальные различия в дизайнах данных исследований (между собой), схемы использования различных ПОАК при ТЭЛА имеют свои особенности. Их можно подразделить на 2 группы. Так, при использовании апиксабана и ривароксабана для лечения ТЭЛА, препараты назначаются сразу же с момента постановки диагноза в увеличенной дозе, при этом полностью исключается необходимость применения парентеральных антикоагулянтов и АВК [29–31]. Два других антикоагулянта, дабигатран и эдоксабан, назначают после стартовой терапии НФГ, НМГ или фондапаринуксом (в лечебных дозах), используя данные новые оральные антикоагулянты вместо АВК [32–35].

Исследования с ривароксабаном, EINSTEIN DVT и PE, единственные РКИ среди ПОАК по лечению ВТЭ в остром периоде, имеющие открытый дизайн [30, 31]. Кроме того, в исследовании EINSTEIN PE изучалась эффективность и безопасность ривароксабана у пациентов с ТЭЛА (у части пациентов — в сочетании с ТГВ), тогда как в РКИ с дабигатраном, апиксабаном и эдоксабаном изучались пациенты с ВТЭ (имевшие ТЭЛА или ТГВ, или их сочетание) [29, 32–35]. В то же время результаты исследований EINSTEIN DVT и PE также были представлены в виде объединенных данных 8281 пациента, 18% из которых (1283 пациента) были старше 75 лет [30, 31]. Следует отметить, что дизайны исследований EINSTEIN DVT и PE исходно предполагали выделение подгрупп ослабленных пациентов, подразумевавшие возраст 75 лет и старше, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ≤ 50 мл/мин, массу тела < 50 кг и наличие критериев “хрупкости” с дальнейшим проведением анализа данных в этих подгруппах больных.

Так, в группе пациентов старческого возраста при сравнении эффективности варфарина (АВК) и ривароксабана (ПОАК) была выявлена четкая тенденция в пользу эффективности последнего (ривароксабана) (отношение рисков (ОР) 0,62; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,33–1,17). Однако выявленная разница не достигла достоверных различий.

Анализ по возрасту показал снижение эффективности терапии варфарином в старшей возрастной группе: так, у пациентов старше 75 лет риск рецидива ВТЭ увеличился до 3,7% по сравнению с 2,1% в группе у более молодых больных (ОР 1,79; 95% ДИ 1,13–2,83). В то же время в группе пациентов, принимавших ривароксабан, не наблюдалось аналогичной тенденции: так, частота рецидива ВТЭ составляла 2,3% у пациентов старше 75 лет vs 2,0% в группе больных моложе 75 лет (ОР 1,13; 95% ДИ 0,65–1,95). Также, в плане безопасности, назначение ривароксабана в общей выборке привело к снижению риска развития больших кровотечений на 45% по сравнению с пациента-

ми, получавшими АВК. При том, что возраст не оказал существенного влияния на данный показатель. На фоне терапии ривароксабаном, частота больших кровотечений достоверно не отличалась у больных старше и моложе 75 лет и составила 1,2% vs 0,9% (ОР 1,33; 95% ДИ 0,61–2,87). Напротив, на терапии варфарином частота больших геморрагий была в 3,6 раза выше у пациентов более старшей возрастной группы и составила 4,5% vs 1,3% (ОР 3,68; 95% ДИ 2,27–5,96). Следует отметить, что ривароксабан показал достоверные преимущества перед варфарином у пациентов 75 лет и старше, позволив снизить риск развития больших кровотечений на 73% (ОР 0,27; 95% ДИ 0,13–0,59) [31].

Эффективность и безопасность использования орального антикоагулянта апиксабана в отношении лечения острого ВТЭ изучались в исследовании AMPLIFY [29]. А применение апиксабана для продолженного лечения венозных эмболий изучалось в исследовании AMPLIFY Extension [36]. Оба данных исследования по своему дизайну относятся к двойным слепым исследованиям. Что касается AMPLIFY Extension — то это плацебо-контролируемое исследование, в то время как в исследовании AMPLIFY сопоставлялись эффективность и безопасность терапии апиксабаном в сравнении с группой с “традиционной терапией”. В исследованиях AMPLIFY анализ подгрупп пациентов в отношении критериев хрупкости изначально не планировался, в отличие от аналогичных исследований с участием ривароксабана и эдоксабана, однако при дальнейшем изучении был проведен субанализ пациентов старше 75 лет со сниженной функцией почек, избыточной массой тела, с онкологическими заболеваниями [29].

Дизайн исследования AMPLIFY изначально был спланирован таким образом, что пациенты с острым эпизодом ВТЭ сразу же после постановки диагноза получали высокую дозу апиксабана 10 мг $\times$ 2 раза/сут. в течение первых 7 дней, с последующим переходом на прием 5 мг $\times$ 2 раза/сут. в течение последующих 6 мес. Пациенты в контрольной группе получали “традиционную” на тот момент терапию в виде назначения парентерального НМГ с переходом на прием АВК с достижением целевых уровней гипокоагуляции.

В исследование AMPLIFY было включено 5395 пациентов с ВТЭ, из них лица старше 75 лет составили 14% (768 пациентов) от общего числа всех включенных в исследование участников [29].

При анализе полученных в этом исследовании данных были установлены очевидные преимущества (в отношении профиля безопасности) (ОР 0,23; 95% ДИ 0,08–0,65) у пациентов старше 75 лет на фоне приема апиксабана по сравнению с возрастными пациентами, получавшими варфарин (АВК). Результаты исследования наглядно показали, что у пациентов всех возрастных групп на фоне приема

апиксабана уменьшались риски развития больших кровотечений на 70% (в сравнении с группой пациентов, получавших АВК), при этом частота больших кровотечений у пациентов, получавших апиксабан, достоверно не зависела от возраста и составляла 0,5% у пациентов моложе 75 лет и 1,0% у лиц старше 75 лет (ОР 2,08; 95% ДИ 0,67–6,5). В то время как в группе, получавшей терапию НМГ+АВК, частота больших кровотечений напротив увеличилась в 3,1 раза, причем увеличилась она в зависимости от возраста, и составила 4,3% у пациентов старше 75 лет vs 1,4% у пациентов моложе 75 лет (ОР 3,13; 95% ДИ 1,71–5,76) [29].

При анализе эффективности вторичной профилактики ВТЭ в группе, получавшей варфарин, отмечалась тенденция к увеличению рисков рецидивов тромбоэмболий с увеличением возраста и составляла от 2,5% у более молодых пациентов до 3,6% у пациентов старческого возраста (ОР 1,42; 95% ДИ 0,78–2,56); в то время как в группе, получавшей апиксабан, такой тенденции не прослеживалось, и риски составляли 2,3% — у более молодых пациентов и 1,8% — в группе больных от 75 лет и старше, соответственно (ОР 0,77; 95% ДИ 0,35–1,68) [29]. При сравнении пациентов старческой возрастной группы эффективность терапии ВТЭ при применении апиксабана была сопоставима с таковой у больных, получавших варфарин (ОР 0,50; 95% ДИ 0,21–1,20) [29].

Возможности применения эдоксабана при ВТЭ изучались и в исследовании HOKUSAI-VTE, в котором участвовали 8240 пациентов с ВТЭ, из которых 1004 (12%) пациента относились к старческой возрастной категории, старше 75 лет. Надо отметить, что пациенты с острыми ВТЭ изначально получали терапию парентеральными гепаринами не менее 5 дней и лишь затем переходили на прием перорального антикоагулянта — либо эдоксабана¹ в дозе 60 мг 1 раз/сут., либо АВК — варфарина с достижением целевых значений гипокоагуляции, с длительностью антикоагулянтной терапии порядка 3–12 мес. Стоит подчеркнуть, что эдоксабан — единственный антикоагулянт, обоснованно требующий назначения сниженной дозы, 30 мг × 1 раз/сут., у пациентов при клиренсе креатинина от 30 до 50 мл/мин или массе тела <60 кг [35].

В исследовании HOKUSAI-VTE изначально было запланировано выделение особой подгруппы “хрупких” пациентов (возраст ≥75 лет, масса тела ≤60 кг и СКФ ≤50 мл/мин) для дальнейшего анализа [35].

При анализе эффективности было выявлено статистически значимое снижение частоты рецидивов ВТЭ на 50% у пациентов старческого возраста на фоне терапии эдоксабаном (2,5%) в сравнении с пациентами, получавшими варфарин (4,8%) (ОР 0,50; 95% ДИ 0,26–0,95) при том, что среди более молодых пациен-

тов статистически значимых различий получено не было (ОР 0,98; 95% ДИ 0,76–1,26).

В то же время при анализе безопасности по первичной конечной точке (комбинации больших и небольших клинически значимых кровотечений) в подгруппах пациентов старческого возраста на фоне терапии эдоксабаном и варфарином достоверных различий не отмечалось (11% vs 13,7%, соответственно) (ОР 0,83; 95% ДИ 0,62–1,12) [35].

Дабигатран — один из первых новых ПОАК, но в отличие от ривароксабана, апиксабана и эдоксабана, имеет несколько другой механизм действия. Дабигатран напрямую блокирует тромбин (II фактор) при заключительном этапе коагуляционного каскада. Эффективность и безопасность применения дабигатрана при острых ВТЭ на начальном этапе изучалась в исследованиях RE-COVER I и II [34], в то время как применение данного препарата при продленном использовании после ВТЭ и для вторичной профилактики тромбоэмболий изучалось в исследованиях RE-MEDY (в течение 18–36 мес.) и RE-SONATE (в течение 6 мес.) [37, 39]. Доказательная база по применению дабигатрана при острых ВТЭ суммарно насчитывает 5109 больных. В исследование RE-COVER I было включено 2564, а в RE-COVER II — 2545 пациентов. Данные два исследования по дизайну относятся к двойным слепым клиническим исследованиям. Оба исследования были схожи по замыслу и имели минимальные различия по критериям включения: в RE-COVER I включались пациенты с уровнем трансаминаз не более двух верхних границ нормы, а в RE-COVER II — допускалось включать пациентов с трансаминазами до трех верхних границ нормы, также в последнем исследовании участвовало больше пациентов азиатской расы. Дабигатран назначался после иницирующего курса терапии парентеральными антикоагулянтами, гепаринами, как эстафетный препарат в терапии, как альтернатива варфарину. Средняя длительность иницирующей терапии парентеральными антикоагулянтами составляла 9 дней как в группе пациентов, получавших дабигатран, так и в группе сравнения, получавшей АВК [32–34]. В исследованиях RE-COVER I и II изначально дизайн предусматривал анализ подгрупп по возрасту (≥75 лет), массе тела (≤50 кг) и почечной функции (СКФ <50 мл/мин, но более 30 мл/мин) [34]. Количество пациентов 75 лет и старше, старческого возраста, в исследованиях RE-COVER I и II составило всего 529 человек (10,4% от общей выборки) [34].

В отношении профиля безопасности дабигатран не смог продемонстрировать своих преимуществ перед варфарином в подгруппе пациентов 75 лет и старше (ОР 0,91; 95% ДИ 0,37–2,19). Хотя у пациентов в общей выборке на фоне терапии дабигатраном отмечалось снижение риска развития больших кровотечений в сравнении с АВК на 31% [32, 34]. Более того,

¹ На момент написания статьи, эдоксабан не зарегистрирован для применения в Российской Федерации.

при анализе подгруппы старческого возраста в сравнении с более молодыми пациентами отмечалось наличие достоверного увеличения частоты регистрации больших геморрагических осложнений как в группе дабигатрана (3,5% vs 0,7%; ОР 4,82; 95% ДИ 2,08-11,13), так и на фоне приема АВК (3,8% vs 1,4%; ОР 2,87; 95% ДИ 1,39-5,94) [34].

При анализе эффективности антикоагулянтной терапии в отношении частоты рецидивов ВТЭ при сравнении старческой возрастной группы с более молодыми пациентами не было установлено достоверной разницы как на фоне приема дабигатрана (1,2% vs 2,5%; ОР 0,48; 95% ДИ 0,15-1,52), так и на фоне терапии варфарином (1,8% vs 2,2%; ОР 0,83; 95% ДИ 0,33-2,05). Таким образом, у пациентов старческого возраста достоверных различий по эффективности применения дабигатрана и АВК обнаружено не было (ОР 0,65; 95% ДИ 0,17-2,45) [34].

Ввиду невозможности проведения прямого сравнения между собой ПОАК, интересными представляются данные проводимых проспективных когортных наблюдений, метаанализов. В частности, результаты сравнения эффективности и безопасности применения не-АВК пероральных антикоагулянтов у пожилых пациентов при ВТЭ, опубликованного в 2014г [40]. В рамках данной работы исследователи проанализировали и попытались обобщить данные исследований AMPLIFY, EINSTEIN DVT-PE, RE-COVER I-II и HOKUSAI-VTE [40]. Применение ПОАК в острой фазе ВТЭ и наличие контрольной группы пациентов, получавших варфарин, являлось общим во всех этих РКИ. Особое внимание в данной работе уделялось анализу подгрупп пациентов старше 75 лет, а также со сниженным клиренсом креатинина <50 мл/мин. То есть так называемым “ослабленным” больным. Было проанализировано порядка 27075 карт пациентов.

Первоначально при анализе данных в подгруппах пациентов старше 75 лет была доказана эффективность при применении ПОАК, их применение не повышало риски развития рецидивов ВТЭ (ОР 0,85; 95% ДИ 0,61-1,18). Однако при интегральном анализе данных о применении ПОАК у пациентов старческого возраста были получены данные, свидетельствовавшие об увеличении рисков больших геморрагических осложнений в 2,4 раза (ОР 2,37; 95% ДИ 1,03-5,44). Впоследствии был проведен дифференциальный анализ по вкладу в этот показатель каждого ПОАК в отдельности. Было установлено, что наибольший вклад в увеличение рисков развития больших геморрагических осложнений вносит дабигатран (увеличение риска в 5,8 раза), в то время как прием ривароксана и апиксана не выявил достоверного влияния на данный показатель.

Впоследствии, при дальнейшем анализе у пациентов 75 лет и старше, все ингибиторы Ха-фактора свертываемости показывали улучшенный профиль

безопасности и обеспечивали уменьшение рисков больших кровотечений на 73-77% в сравнении с варфарином [40].

Также по результатам данного метаанализа было продемонстрировано, что применение варфарина у пациентов старческого возраста приводит к повышению риска рецидивов ВТЭ в 1,5 раза (ОР 1,49; 95% ДИ 1,15-1,93) и увеличению опасности большого кровотечения в 3,3 раза (ОР 3,33; 95% ДИ 2,38-4,65) [40].

Таким образом, на фоне приема дабигатрана увеличиваются риски развития больших кровотечений у пациентов 75 лет и старше. Соответственно, в данном случае дабигатран теряет преимущества перед АВК. Можно сделать вывод, что для пациентов старческого возраста ривароксан и апиксан могут быть препаратами выбора, т.к. обеспечивают лучший профиль безопасности в сравнении с варфарином [40].

Также интересными представляются данные, опубликованные в 2020г в рамках проспективного многоцентрового исследования, в отношении сравнения профиля эффективность-безопасность у пожилых, ослабленных пациентов, получавших ривароксан или апиксан при острой ВТЭ, позволившие изучить результаты реальной клинической практики [38]. Для анализа данных использовали информацию о пациентах из международного регистра RIETE. Это многоцентровой международный проспективный регистр, в который заносятся данные о пациентах с острыми случаями ВТЭ. Из данного регистра были выбраны и проанализированы данные по пациентам, включившимся в регистр с января 2013г по октябрь 2019г, удовлетворяющим критериям хрупкости (возраст 75 лет и старше, сниженный клиренс креатинина 50 мл/мин и ниже, по формуле Кокрофта-Голта, а также масса тела 50 кг и менее). Как показали данные реальной клинической практики при анализе пациентов в данном регистре, значимая часть больных попадала под критерии хрупкости и составляла 40% (14831 человек) от общего числа из 36889 пациентов. Несмотря на то, что ривароксан и апиксан относятся к ПОАК, ранее рекомендованных к монотерапии ВТЭ в высоких дозах без применения парентеральных антикоагулянтов, в реальной клинической практике их прием в первые 48 ч заболевания был начат лишь у 15%, т.е. у 999 больных, относящихся к подгруппе “хрупких” пациентов, 882 (88,3%) из которых были старше 75 лет. Помимо анализа времени инициации антикоагулянтной терапии, был проведен субанализ адекватности выбора доз антикоагулянтов, число лиц, удовлетворявших последнему критерию, составило 705 (70,5%). Анализ приведенных данных показывает, что зачастую в реальной клинической практике антикоагулянтная терапия назначается несвоевременно; осуществляется выбор неадекватной терапевтической тактики; выбранные препараты назначаются в неадекватных терапевтических дозах. В результате это-

го развиваются различные осложнения течения заболевания и/или проводимой терапии, что приводит к неблагоприятным клиническим исходам. Помимо этого, авторы проанализировали данные пациентов, принимавших антикоагулянтную терапию в рекомендованных терапевтических дозах с первых 48 ч начала заболевания, оказалось, что количество пациентов, получавших апиксабан, составляло 174 (17,4%) человека, а ривароксабан — 531 (53,1%) человек. При этом апиксабан назначался по схеме: 10 мг 2 раза/сут. в течение 7 дней с переходом на поддерживающую дозу 5 мг 2 раза/сут., средняя продолжительность лечения при этом составила 181 (± 164) дней, медиана продолжительности 112 (92–192) дней. В то время как ривароксабан назначался в дозе 15 мг 2 раза/сут. на 3 нед. и далее с приемом поддерживающей дозы 20 мг 1 раз/сут., в среднем в течение 179 (± 175) дней, медиана продолжительности 113 (93–195) дней. При анализе данных подгрупп пациентов не было получено статистически значимых различий по рискам рецидивов ВТЭ (ОР 0,99; 95% ДИ 0,20–4,92), больших кровотечений (ОР 1,16; 95% ДИ 0,24–5,57), смерти от всех причин (ОР 0,99; 95% ДИ 0,32–3,08) и событий комбинированной конечной точки, включающей рецидивы ВТЭ или крупные кровотечения (ОР 1,08; 95% ДИ 0,35–3,30). Полученные данные демонстрируют сопоставимые профили эффективности и безопасности этих двух препаратов при своевременном их назначении в рекомендованных полных терапевтических дозах пожилым и хрупким пациентам.

Таким образом, авторами сделан вывод об имеющихся в реальной клинической практике преимуществах своевременного назначения адекватных терапевтических дозировок апиксабана, ривароксабана для лечения и вторичной профилактики ВТЭ у пожилых и ослабленных групп пациентов, с хорошей эффективностью и высоким классом безопасности [14, 40, 41].

В дополнение стоит отметить, что согласно мнению экспертов FORTA (“Fit for The Aged”), апиксабан имеет самый оптимальный профиль безопасности, а, соответственно, и высокий класс безопасности А, среди всех остальных пероральных антикоагулянтов для лечения пожилых больных [42]. И, соответственно, апиксабан может быть рекомендован в качестве выбора антикоагулянта для ведения ослабленных групп пациентов старческого возраста с ВТЭ.

Обсуждение

Распространённость ВТЭ, а также смертность от данной патологии, среди населения во всем мире занимает одну из лидирующих позиций, особенно среди лиц пожилого и старческого возраста, который является независимым предиктором развития ВТЭ, в частности ТЭЛА. Данные статистики показывают, что частота встречаемости и степень тяжести ВТЭ тем больше, чем старше пациент, в то же время поста-

новка диагноза ВТЭ (включая ТЭЛА) у пожилого пациента с наличием коморбидной патологии зачастую бывает затруднительной. Помимо того, что пациенты пожилого и старческого возраста с наличием низкого индекса мобильности и социальной активности, наличием сопутствующих заболеваний имеют повышенные риски развития ВТЭ, у лиц данной возрастной категории значительно возрастают риски фатальных кровотечений при назначении антикоагулянтной терапии, однако при подозрении на наличие ВТЭ, ТЭЛА, антикоагулянтная терапия должна быть начата немедленно. При этом одним из ключевых моментов антикоагулянтной терапии является решение вопроса о непосредственном выборе и продолжительности проведения первично выбранной антикоагулянтной терапии. Учитывая высокую вариабельность МНО, наличие интеркуррентной патологии и высокую степень лекарственных взаимодействий (приводящих к повышению риска кровотечений или отсутствию достижения целевых значений гипокоагуляции), назначение АВК у лиц пожилого и старческого возраста является зачастую неоправданной стратегией, при возможности выбора новых препаратов, ПОАК, лишенных многих вышеперечисленных недостатков. Появление новой группы ПОАК внесло существенные коррективы в схемы ведения данных групп пациентов. Эффективность и безопасность данной группы препаратов была доказана по результатам крупных РКИ III фазы. Так, при сравнении новых оральных антикоагулянтов с традиционными схемами ведения пациентов на НМГ с переходом на АВК была показана не меньшая антитромботическая эффективность при лучшем профиле безопасности данных препаратов. На основании результатов субанализов РКИ и данных реальной клинической практики можно сделать вывод о преимуществе ПОАК перед АВК при лечении ВТЭ у пожилых и ослабленных групп пациентов.

Заключение

Апиксабан или ривароксабан могут и должны быть использованы сразу же после постановки диагноза острой ВТЭ в качестве монотерапии, без смены различных видов антикоагулянтов и в процессе ведения пациента, являясь препаратами выбора с доказанным надежным профилем безопасности, у пациентов пожилого и старческого возраста при лечении и вторичной профилактике ВТЭ и ТЭЛА. Согласно мнению ряда ведущих экспертов FORTA, из всех существующих современных ПОАК апиксабан имеет оптимальный профиль и самый высокий класс безопасности — А. Таким образом, на наш взгляд, именно апиксабан не только должен являться препаратом выбора для своевременного первичного назначения пациентам пожилого и старческого возраста с подозрением на наличие ВТЭ или ТЭЛА, но и может быть рассмотрен как предпочтительный препарат в качестве по-

жизненной терапии у пациентов старших возрастных групп с тяжелой коморбидной патологией и без таковой, для вторичной профилактики и лечения ВТЭ и ТЭЛА.

Литература/References

- Mazzolai L, Abouyans V, Ageno W, et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur Heart J*. 2018;39(47):4208-4218. doi:10.1093/eurheartj/ehx003.
- Wendelboe AM, Raskob GE. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. *Circ Res*. 2016;118(9):1340-7. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306841.
- Barco S, Cheung YW, Eikelboom JW, et al. New oral anticoagulants in elderly patients. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2013;26:215-24. doi:10.1016/j.beha.2013.07.011.
- Stein PD, Hull RD, Kayali F, et al. Venous thromboembolism according to age: The impact of an aging population. *Archives of Internal Medicine*. 2004;164(20):2260-5. doi:10.1001/archinte.164.20.2260.
- Heit JA, Spencer FA, White RH, et al. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41:3-14. doi:10.1007/s11239-015-1311-6.
- Laporte S, Mismetti P, Décousus H, et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15 520 patients with venous thromboembolism: Findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) registry. *Circulation*. 2008;117(13):1711-6.
- Bauersachs RM. Use of anticoagulants in elderly patients. *Thromb. Res*. 2012;129(2):107-15. doi:10.1016/j.thromres.2011.09.013.
- Prandoni P. Major bleeding as a predictor of mortality in patients with venous thromboembolism: Findings from the RIETE Registry. *J. Thromb. Haemost.* 2010;8(11):2575-7. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.04039.x.
- Van der Hulle T, Kooiman J, Den Exter PL, et al. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants compared with vitamin K-antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism - a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2014;12:320-8. doi:10.1111/jth.12485.
- Wattanakit K, Lutsey PL, Bell EJ, et al. Association between cardiovascular disease risk factors and occurrence of venous thromboembolism. A time-dependent analysis. *Thromb Haemost*. 2012;108(3):508-15. doi:10.1160/TH11-10-0726.
- Enga KF, Braekkan SK, Hansen-Krone IJ, et al. Cigarette smoking and the risk of venous thromboembolism: the Tromsø Study. *J Thromb Haemost*. 2012;10(10):2068-74. doi:10.1111/j.1538-7836.2012.04880.x.
- Sørensen HT, Horvath-Puho E, Lash TL, et al. Heart disease may be a risk factor for pulmonary embolism without peripheral deep venous thrombosis. *Circulation* 2011;124(13):1435-41. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.025627.
- Prandoni P, Pesavento R, Sørensen HT, et al. Prevalence of heart diseases in patients with pulmonary embolism with and without peripheral venous thrombosis: findings from a cross-sectional survey. *Eur J Intern Med*. 2009;20(5):470-3. doi:10.1016/j.ejim.2009.06.001.
- Ortel ThL, Neumann I, Ageno W, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv*. 2020;4(19):4693-738. doi:10.1182/bloodadvances.2020001830.
- Coutance G, Cauderlier E, Ehtisham J, et al. The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Crit Care*. 2011;15(2):R103. doi:10.1186/cc10119.
- Jiménez D, Aujesky D, Moors L, et al. Combinations of prognostic tools for identification of high-risk normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Thorax*. 2011;66(1):75-8. doi:10.1136/thx.2010.150656.
- Jiménez D, Lobo JL, Barrios D, et al. Risk stratification of patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Intern. Emerg. Med*. 2016;11(1):11-8. doi:10.1007/s11739-015-1388-0.
- Cossette B, Pelletier ME, Carrier N, et al. Evaluation of bleeding risk in patients exposed to therapeutic unfractionated or low-molecular-weight heparin: a cohort study in the context of a quality improvement initiative. *Ann Pharmacother*. 2010;44:994-1002.
- Erkens PM, Prins MH. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;9:CD001100. doi:10.1002/14651858.CD001100.pub3.
- Stein PD, Hull RD, Matta F, et al. Incidence of thrombocytopenia in hospitalized patients with venous thromboembolism. *Am J Med*. 2009;122:919-30.
- Prandoni P, Siragusa S, Girolami B, et al. BELZONI Investigators Group. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients treated with low-molecular-weight heparin: a prospective cohort study. *Blood*. 2005;106:3049-54.
- Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al. PEITHO Investigators. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2014;370:1402-11.
- Zondag W, Mos IC, Creemers-Schild D, et al. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study. *J Thromb Haemost*. 2011;9:1500-7.
- Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, openlabel, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2011;378(9785):41-8. doi:10.1016/S0140-6736(11)60824-6.
- Blann AD, Lip GYH. Non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) for the management of venous thromboembolism. *Heart*. 2016;102(12):975-83.
- Gómez-Outes A. Direct-acting oral anticoagulants: Pharmacology, indications, management, and future perspectives. *Eur. J. Haematol*. 2015;95(5):389-404. doi:10.1111/ejh.12610.
- Hirschl M, Kundi M. New oral anticoagulants in the treatment of acute venous thromboembolism — a systematic review with indirect comparisons. *Vasa*. 2014;43(5):353-64. doi:10.1024/0301-1526/a000373.
- Finks SW. Management of Venous Thromboembolism: Recent Advances in Oral Anticoagulation Therapy. *Ann. Pharmacother*. 2016;50(6):486-501.
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. AMPLIFY investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369:799-808. doi:10.1056/NEJMoa1302507.
- Buller HR, Prins MH, Lensin AW, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012;366:1287-97. doi:10.1056/NEJMoa1113572.
- Prins MH, Lensing AW, Bauersachs R, et al. EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J*. 2013;11:21. doi:10.1186/1477-9560-11-21.
- Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al. RE-COVER II Trial Investigators. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation*. 2014;129:764-72. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004450.
- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;361:2342-52. doi:10.1056/NEJMoa0906598.
- Schulman S, Eriksson H, Goldhaber SZ, et al. Influence of age on the efficacy and safety of dabigatran versus warfarin for the treatment of acute venous thromboembolism: a pooled analysis of RE-COVER and RECOVER II. *Blood*. 2013;122:2375.
- Buller HR, Decousus H, Grosso MA, et al. Hokusai VTE Investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369:1406-15. doi:10.1056/NEJMoa1306638.
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al.; AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368(8):699-708. doi:10.1056/NEJMoa1207541.
- Alotaibi G, Alsaleh K, Wu C, et al. Dabigatran, rivaroxaban and apixaban for extended venous thromboembolism treatment: network meta-analysis. *Int Angiol*. 2014;33(4):301-8.
- Weitz JI, Lensing AW, Prins MH, et al. for the EINSTEIN CHOICE Investigators. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2017;376(13):1211-22. doi:10.1056/NEJMoa1700518.
- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. RE-MEDY Trial Investigators, RE-SONATE Trial Investigators. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368:709-18.
- Geldhof V, Vandenbriele C, Verhamme P, et al. Venous thromboembolism in the elderly: Efficacy and safety of non-VKA oral anticoagulants. *Thromb J*. 2014;12:21. doi:10.1186/1477-9560-12-21.
- Trujillo-Santos J, Beroiz P, Moustafa F, et al.; RIETE Investigators. Rivaroxaban or apixaban in fragile patients with acute venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2020;193:160-5. doi:10.1016/j.thromres.2020.06.035.
- Wehling M, Burkhardt H, Kuhn-Thiel AM, et al. VALFORTA — a randomized trial to validate the FORTA ("Fit FOR The Aged") classification. *Age Ageing*. 2016;45:262-7. doi:10.1093/ageing/afv200.



Минимальные дозы ионизирующей радиации, учащающие смертность от болезней системы кровообращения: существует ли риск от множественных компьютерных томографий на фоне пандемии COVID-19?

Котеров А. Н., Ушенкова Л. Н.

Целью обзора является ознакомление специалистов медико-биологического профиля с последними данными и официальными положениями из авторитетных источников о научно-обоснованной дозовой зависимости для смертности от болезней системы кровообращения (коды ICD-9: 390-459 и ICD-10: I00-I99) после воздействия редкоионизирующей радиации (рентгеновское, γ - и β -излучения), что особенно актуально в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), обуславливающей учащение компьютерных томографий (СТ) и рентгенодиагностики.

Представлены сведения об официально принятом диапазоне доз радиации (очень малые дозы — 0,001 Гр, малые дозы — 0,01-0,1 Гр, средние дозы — 0,1-1,0 Гр, большие дозы — свыше 1 Гр); обсуждается эволюция представлений об эффектах облучения на частоту болезней системы кровообращения: от больших и очень больших доз до декларации в последние годы возможного действия малых доз. Приведены положения из документов авторитетных организаций радиационного профиля (UNSCEAR, ICRP, NCRP, EPA и др.), согласно которым порог учащения смертности от болезней системы кровообращения составляет 0,5 Гр (диапазон средних доз), а эпидемиологические обоснования эффектов малых доз отсутствуют.

Согласно подборке данных для шести стран, максимальные кумулятивные дозы от множественных СТ по поводу диагностики COVID-19 меньше пороговой дозы на порядок, а средние кумулятивные дозы — на два порядка. Представлены также данные об отсутствии или исчезающе малом риске злокачественных новообразований после СТ по указанному поводу.

Ключевые слова: болезни системы кровообращения, облучение, редко-ионизирующая радиация, компьютерная томография, COVID-19.

Отношения и деятельность. Статья подготовлена в рамках бюджетной темы НИР ФМБА России и не поддерживалась никакими иными источниками финансирования.

ФГБУ Государственный научный Центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия.

Котеров А. Н.* — д.б.н., зав. лабораторией отдела радиационной эпидемиологии, ORCID: 0000-0001-8700-7624, Ушенкова Л. Н. — к.б.н., в.н.с. отдела радиационной эпидемиологии, ORCID: 0000-0001-8486-8007.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): govovilga@inbox.ru

БСК — болезни системы кровообращения, ЛПЭ — линейная передача энергии, СТ — компьютерная томография, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

Рукопись получена 28.02.2022

Рецензия получена 05.03.2022

Принята к публикации 09.03.2022



Для цитирования: Котеров А. Н., Ушенкова Л. Н. Минимальные дозы ионизирующей радиации, учащающие смертность от болезней системы кровообращения: существует ли риск от множественных компьютерных томографий на фоне пандемии COVID-19? *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(3):4905. doi:10.15829/1560-4071-2022-4905

Low-dose ionizing radiation as a factor increasing cardiovascular mortality: is there a risk from multiple computed tomographies in the context of COVID-19 pandemic?

Kotero A. N., Ushenkova L. N.

The review aim was to familiarize biomedical professionals with the latest evidence-based data on the effect of sparsely ionizing radiation (X-ray, γ - and β -radiation) on cardiovascular mortality (ICD-9: 390-459; ICD-10: I00-I99), which is especially important during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic due to the increased use of computed tomography (CT) and X-ray procedures.

Information is presented on the officially accepted range of radiation doses (very low doses — 0,001 Gy, low doses — 0,01-0,1 Gy, moderate doses — 0,1-1,0 Gy, high doses — over 1 Gy). The evolution of ideas about the effects of radiation on the prevalence of cardiovascular diseases is discussed: from high and very high doses to the declaration in recent years of the possible effect of low doses. The statements from the documents of authoritative radiation organizations (UNSCEAR, ICRP, NCRP, EPA, etc.) are given, according to which the threshold for increasing cardiovascular mortality is 0,5 Gy (range of moderate doses), and there are no epidemiological justifications for the effects of low doses.

According to a data for six countries, the maximum cumulative doses from multiple CT scans for COVID-19 diagnosis are one order less than the threshold dose, and the average cumulative doses are two orders less. Data on the absence or low risk of cancer after CT for this reason are also presented.

Keywords: cardiovascular diseases, exposure, sparsely ionizing radiation, computed tomography, COVID-19.

Relationships and Activities. The article was prepared within the budget theme of the research work of the Federal Medical-Biological Agency of Russia and was not supported by any other sources of funding.

Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia.

Kotero A. N.* ORCID: 0000-0001-8700-7624, Ushenkova L. N. ORCID: 0000-0001-8486-8007.

*Corresponding author: govovilga@inbox.ru

Received: 28.02.2022 **Revision Received:** 05.03.2022 **Accepted:** 09.03.2022

For citation: Kotero A. N., Ushenkova L. N. Low-dose ionizing radiation as a factor increasing cardiovascular mortality: is there a risk from multiple computed tomographies in the context of COVID-19 pandemic? *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(3):4905. doi:10.15829/1560-4071-2022-4905

Прошло 60 лет с тех пор, как отечественными авторами (из нашего учреждения) в журнале “Кардиология” впервые были опубликованы данные о влиянии радиации на сердечные патологии [1]. За прошедший период наблюдались значительные колебания в понимании мировой радиационной эпидемиологией (облучение популяции, населения) [2] и радиационной медициной (облучение пациентов в клинике) [3] дозовых зависимостей для смертности как для болезней системы кровообращения (БСК) *в целом* (коды 390-459 (ICD-9) и I00-I99 (ICD-10) [4, 5]), так и для их отдельных типов (ишемической болезни сердца, цереброваскулярных патологий и пр. [4]).

Целью представленного обзора является ознакомление специалистов медико-биологического профиля, не специализирующихся на радиационных эффектах, с последними данными и официальными положениями из авторитетных источников о реальной, научно-обоснованной дозовой зависимости для смертности от БСК после радиационного воздействия.

Эта информация особенно актуальна в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), обуславливающей учащение компьютерных томографий (СТ) и рентгенодиагностики [6]. Хотя наибольшую тревогу вызывает риск рака [7], индукция облучением БСК также не отходит на второй план. Как указано в документе о влиянии облучения на циркуляторные патологии, выполненном Advisory Group on Ionising Radiation (Health Protection Agency, Великобритания) [8]: “Любое воздействие на сердце или мозг во время таких диагностических процедур может способствовать риску сердечно-сосудистых заболеваний...”¹.

Оригинальная шкала диапазонов доз радиации: от очень малых до очень больших

По этому вопросу в последние порядка 15 лет существует консенсус международных и имеющих международный авторитет организаций, связанных с лучевым фактором:

- Научного комитета по действию атомной радиации ООН (НКДАР ООН; UNSCEAR; сообщения доступны на сайте <https://www.unscear.org>);
- Международной комиссии по радиационной защите (МКРЗ, ICRP);
- National Council on Radiation Protection and Measurements США (NCRP; национальная комиссия США по радиационной защите);
- Комитета АН США ‘Biological Effects of Ionizing Radiation’ (BEIR);
- Department of Energy США (DOE) и др.

Согласно этому консенсусу, ординальная шкала доз радиации с низкой линейной передачей энергии (ЛПЭ; синоним — редкоизионизирующая радиация: рентгеновское, γ - и β -излучения [3]) имеет следующий вид (подробно изложено в [9]):

Очень малые дозы — 0-0,01 Гр (или 10 мГр; грей — единица поглощенной дозы; при диагностическом облучении нередко используют единицы эффективной дозы — зиверты (мЗв), а эффективная доза равна эквивалентной дозе с учетом тканевого фактора взвешивания. В целом для радиации с низкой ЛПЭ можно принять, что мГр и мЗв это одно и то же [3]);

Малые дозы — 0,01-0,1 Гр;

Средние дозы — 0,1-1,0 Гр

Большие дозы — 1,0-10 Гр;

Очень большие дозы — свыше 10 Гр. Этот диапазон введен одним из нас для следования десятичной шкале и в связи с некоторыми особыми эффектами [9]; официальные организации ограничиваются только большими дозами — свыше 1,0 Гр.

Имеются градации и для мощности (интенсивности) дозы облучения (острое, хроническое, пролонгированное, фракционированное), но приведенные определения диапазонов доз в данном случае считаются универсальными [9].

Следует понимать, что все остальные градации и определения величины доз облучения (особенно “малых”), обычно самобытные, эндемичные или конъюнктурные, не имеют официального статуса. Исключений здесь нет [9], даже если что-то встретится в документах перечисленных выше организаций, поскольку в них не всегда координируются фрагменты, подготовленные разными авторами.

Эффекты радиации на частоту БСК: кажущаяся эволюция понятий от эффектов очень больших доз до эффектов малых доз

В течение 60 лет понятие о том, при каких уровнях доз учащается заболеваемость/смертность от БСК, имело тенденцию к ужесточению, причем на порядки. Так, согласно обзору от 2020г из технического доклада (и метаанализа) на тему от Electric Power Research Institute (EPRI) из США [10], а также данным из последнего сообщения UNSCEAR-2019, также опубликованном в 2020г [2] (подобные документы именуются по году начала их исполнения, но они могут быть изданы спустя годы работы над ними), в первоначальный период (UNSCEAR-1993 и ранее), речь шла о дозах в десятки грей: “40 Гр (фракционировано) как критическая (т.е. пороговая) доза для кардиомиопатии” [2]. Это очень большие дозы радиации.

В UNSCEAR-2006a (издано в 2008г) накопившиеся данные заставили снизить порог эффекта до просто “больших доз” [11]: “По мнению Комитета,

¹ ‘Any exposure of the heart or brain during such diagnostic procedures may be contributing to circulatory disease risk...’ [8].

учитывая противоречивые эпидемиологические данные и отсутствие биологически правдоподобного механизма, имеющих научные данные недостаточно для установления причинно-следственной связи между ионизирующим излучением и сердечно-сосудистыми заболеваниями при дозах менее 1-2 Гр².

Те же самые положения повторилось и в UNSCEAR-2010 (издано в 2011г) [12]: “Обзор Комитета не позволил сделать каких-либо выводов о прямой причинно-следственной связи между облучением в дозах ниже примерно 1-2 Гр и избыточной заболеваемостью сердечно-сосудистыми и другими нераковыми патологиями”³.

Однако с 2008г по 2021г ряд авторитетных исследователей во главе с Little MP опубликовали множество обзоров и метаанализов на тему, охватывающих все возможные облученные группы — от подвергавшихся рентгенодиагностике и радиотерапии (включая детей со стригущим лишаем и терапию язвы желудка) до работников ядерной индустрии, шахтеров урановых рудников, ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС, резидентов, проживающих на территориях с повышенным радиационным фоном, и пр. Из 10 соответствующих публикаций (2008-2021) и четырех метаанализов (2010-2016) мы приводим только две последние ссылки [13, 14]. Еще один метаанализ, от 2020г, был выполнен упомянутым выше институтом EPRI из США, вне Little MP [10].

Необходимо отметить авторитет одного из ведущих радиационных эпидемиологов США, Mark P. Little из Division of Cancer Epidemiology and Genetics at the National Cancer Institute, входящего или принимающего участие в работе множества международных и национальных организаций (UNSCEAR, ICRP, NCRP, AGIR, МАГАТЭ и др.) [15]. Но объективный взгляд на исследования не должен затемняться чьими-то авторитетами, как это было решено на заре становления доказательной медицины в начале 1990-х гг [16].

Все выборки работ, собранных в обзорах и метаанализах от 2008-2021г, практически одинаковы, объединяя для столь мультифакторных патологий, как БСК [2, 10, 11], перечисленные выше заведомо необъединяемые облученные группы. Распространенный научный мем при критике подобных “метаанализов” — “объединение яблок с апельсинами” [17]. В этих выборках практически отсутствуют контингенты, подвергавшиеся лучевому

воздействию только в диапазонах малых доз — верхние границы величины экспозиции почти всегда достигают средних и даже больших доз, а единичные исключения или характеризуются обратными эффектами, или просто не интерпретируемы [8, 13, 14] (и др.). Но в обзорах и метаанализах Little MP, et al. постоянно повторяются заключения об эффектах не только средних и больших, но также малых и неких “мало-средних” доз (‘low-moderate’: 0,1-0,5 Гр; самобытная конструкция из [14]).

Рассмотрение некорректностей в указанных работах, включая выводы, не является задачей настоящего обзора, и здесь мы не можем изложить всю фактологию критики (в настоящее время публикуется нами в профильном издании). Однако следует иметь в виду, что нередко встречающиеся в отечественных публикациях, на форумах и на симпозиумах утверждения об “эффекте малых доз радиации на смертность от болезней системы кровообращения” (или их отдельных типов) основываются преимущественно на положениях из работ Little MP, et al., с их упорно и почти аутентично воспроизводимыми в течение 13 лет алармистскими заключениями. Например, в опубликованном в журнале “Кардиология” в 2020г исследовании эндотелиальной дисфункции в когорте Сибирского химического комбината (работники ядерной индустрии) цитируются две работы Little MP, et al. и сказано, что: “В настоящее время сохраняется дефицит научного знания о механизмах атерогенеза и артериальной гипертензии при “малых” (<0,1 Зв) дозах и низкой мощности дозы ионизирующего излучения” [18]. Таких примеров наверняка можно найти массу в отечественных источниках, посвященных исследованию БСК для контингентов, облученных в малых дозах (работники АЭС, резиденты после аварии на Чернобыльской АЭС, дети с рентгенодиагностикой и той же СТ и пр.).

Но в указанных случаях для малых доз наблюдается не “дефицит научного знания” об эффектах, а отсутствие эпидемиологического обоснования их реальности и значимости, несмотря на массу исследований. Например, для эталонной применительно к оценке радиационно-эпидемиологических рисков когорте пострадавших от атомных бомбардировок в Японии (исследуется пожизненно) последние данные (модель от 2018г) свидетельствуют, что кривая “доза — эффект” для смертности от БСК ниже 0,5 Гр характеризуется значительной неопределенностью [2], причем для сердечных патологий порог составил 2,6 Гр, а для цереброваскулярных — 0,75 Гр [2, 19]. Это — средние и большие дозы.

Уместно привести здесь цитату из упомянутого технического доклада и метаанализа от 2020г группы авторов “вне М. Р. Little” из Electric Power Research Institute (EPRI), США [10], которые вычислили некое объединенное для всех “яблок с апельсина-

² ‘It is the judgement of the Committee that, given the inconsistent epidemiological data and the lack of a biologically plausible mechanism, the present scientific data are not sufficient to establish a causal relationship between ionizing radiation and cardiovascular disease at doses of less than about 1-2 Gy’ [11].

³ ‘The Committee’s review was not able to draw any conclusions about a direct causal relationship between irradiation at doses below about 1 to 2 Gy and excess incidence of cardiovascular and other non-cancer diseases’ [12].

ми” значение избыточного относительного риска в расчете на 1 Гр и сделали следующий вывод: “Существует вероятность небольшой, но статистически значимой положительной ассоциации между воздействием радиации и повышенным риском смертности от сердечно-сосудистых патологий, возможно, при дозах ниже, чем наблюдалось ранее (то есть не только при больших, но и при средних дозах, как в японской когорте). На риск кардиоваскулярных патологий влияют многие факторы, однако, для сравнения, увеличение риска этих заболеваний, при экстраполяции результатов метаанализа на среднегодовую экспозицию для работника АЭС, примерно в 3500 раз меньше, чем риск от пассивного курения дома или на работе”⁴.

Отклоняясь от темы, надо заметить, что риск пассивного курения, как по частоте рака легкого (учащение в 1,2-1,25 раза [20-22]), так и по смертности от БСК (учащение в 1,2-1,3 раза [20, 21]) был доказан с трудом. В течение десятков лет, путем значительных усилий и на основе множества работ, реализовавшихся в ряде метаанализов, удалось в конце концов показать данные риски для жен курильщиков, детей в семьях и пр. Но подобные величины относительного риска в классической эпидемиологии, согласно шкале Монсона (Richard R. Monson, США), считаются или незначительными (1,0-1,2) или слабыми (1,2-1,5); подробно такие градации рассмотрены в нашем обзоре [23].

В [22] указано, что это один из немногих примеров, когда сообществом эпидемиологов *столь слабая ассоциация была принята за реальную* (хотя абсолютный риск для БСК и может быть значительным, если относительный риск в 1,2-1,3 реален, поскольку фоновый уровень подобных заболеваний очень высок [20]).

А по результатам метаанализа [10] — годовой риск для среднего работника ядерной индустрии ниже соответствующего риска от пассивного курения в 3500 раз.

Положения о возможном пороге дозы для учащения смертности от сердечно-сосудистых патологий из наиболее авторитетных источников

Как сказано, здесь мы не можем дать свидетельства отсутствия эффектов малых доз, но можем привести положения о возможном пороге эффекта из наиболее весомых источников. Эти источники — документы упомянутых международных и имеющих

международный авторитет организаций, связанных с лучевым фактором. И хотя Little МР принимал участие в подготовке ряда таких документов (например, [11, 24]) или очень часто в них цитируется, выводы из его обзоров и метаанализов об опасности малых доз там не представлены.

Выше были приведены данные по эталонной для радиационной эпидемиологии когорте пострадавших от атомных бомбардировок, для контингента которой, накопившего дозы <0,5 Гр, учащения смертности от БСК не зафиксировано [2, 19]. Это и есть в настоящее время принятое значение, ниже которого не удастся показать наличие эффекта. Что касается молекулярных механизмов, то для диапазонов малых и средних доз, после воздействия на мышей излучения с низкой ЛПЭ, наблюдались как неблагоприятные, так и стимулирующие эффекты по защите сосудов от воспаления и от развития атеросклероза [25, 26].

Как следовало из цитаты выше, в UNSCEAR-2006a (2008) [11] сказано об отсутствии правдоподобного биологического механизма для индукции БСК после облучения в дозах <1-2 Гр. Ведь в отличие от стохастического (вероятностного) механизма индукции злокачественных новообразований (основная парадигма — мутации в единственной клетке-предшественнице), для тканевых эффектов, с которыми связывают БСК, имеется детерминированная причинность, обусловленная повреждением определенного числа клеток, что может быть критичным только начиная с некоторой дозы [2, 3, 9]. Отдельные авторы, правда, отмечают в последние годы трудность определения, за счет каких эффектов — детерминированных (тканевых) или стохастических, развиваются БСК после облучения [10], но это мнение не подкреплено никакими реальными эпидемиологическими данными (см. выше).

Последнее с материалом на тему сообщение UNSCEAR-2019 (2020) [2] обобщило новый материал по БСК после лучевого воздействия, накопившийся после публикаций UNSCEAR-2006a [11], UNSCEAR-2010 [12] и ICRP-118 (2012) [24], и был сделан следующий вывод: “Общепризнано, что высокие дозы [радиации] вызывают повреждение ткани циркуляторной системы, что приводит к повышенному риску сердечно-сосудистых заболеваний, в связи с чем выявление повышенного риска после высоких доз (в том числе после лучевой терапии) не является неожиданным. Но нельзя ожидать, что при малых дозах элиминация клеток будет серьезным феноменом, поэтому, если имеется какой-либо эффект малых доз, то он, вероятно, обусловлен иными механизмами”⁵.

⁴ ‘The results of this evaluation and meta-analysis from high-quality studies suggest that there is a likelihood of a slight, but statistically significant positive association between exposure to ionizing radiation and increased risk of CVD mortality, perhaps at doses lower than previously seen. Many factors influence CVD risks, but for comparison, the increase in CVD risk when extrapolated from the meta-analysis results to an average nuclear power plant worker’s annual exposure is about 3,500 times less than the increased risk from being exposed to secondhand smoke at home or at work’ [10].

⁵ ‘It is widely accepted that high doses cause circulatory tissue damage that leads to an increased risk of cardiovascular diseases, so the findings of increased risks following high doses (including after radiotherapy) are not unexpected. However, at low doses, cell killing is not expected to be a major phenomenon, so if there is any effect at low doses then it presumably occurs via a different mechanism’ [2].

Однако эти “иные механизмы” остаются гипотетическими [2, 10], причем придумать для них что-то вроде случайных мутаций (как для рака), явно невозможно. И практический порог эффекта для БСК считается равным 0,5 Гр. Ниже приведена подборка цитат из документов авторитетных организаций, посвященных данной проблеме.

United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation

- UNSCEAR-2006a (2008) [11] и UNSCEAR-2010 (2011) [12]: порог 1-2 Гр (см. выше цитаты).

- UNSCEAR-2013 (2013) [27]: “Не были доказаны эффекты по сердечным заболеваниям ниже дозы 0,5 Гр”⁶.

- UNSCEAR-2019 (2020) [2]: обзор данных; рассмотрение показателей для когорты пострадавших от атомной бомбардировки с указанием на неопределенность эффектов после воздействий в дозах менее 0,5 Гр. (Единичные эпидемиологические исследования, декларирующие эффекты при дозах менее 0,5 Гр, имеют внутренние противоречия и слабо учитывают вмешивающиеся факторы, что рассмотрено в [2]).

International Commission on Radiological Protection

- ICRP-118 (2012) [24]: “...порог поглощенной дозы для сердечно-сосудистых заболеваний может составлять всего 0,5 Гр, при этом примерно у 1% облученных людей развиваются сердечно-сосудистые или церебральные заболевания спустя более 10 лет после облучения. Поскольку не ясно, одинаков ли порог для острого, фракционированного и хронического облучения, в отсутствие соответствующих доказательств предполагается, что пороговая доза одинакова во всех случаях”⁷.

- Положения повторены в 2015г в публикации в Annals of ICRP [28].

National Council on Radiation Protection and Measurements (NCRP USA)

- NCRP Report No 171 (2012) [29]: “UNSCEAR (2008 [11]) пришел к выводу, что, учитывая противоречивые эпидемиологические данные о смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, доказательств недостаточно для установления причинно-следственной связи для облучения на сердце в дозах менее 1-2 Гр. К такому же выводу при-

водит наш обзор данных и последующие публикации”⁸.

- NCRP Commentary No 27 (2018) [30]: “В исследованиях на людях нет достаточных доказательств, что поглощенные дозы на сердце $\leq 0,5$ Гр вызывают сердечно-сосудистые заболевания” (цитировано по [10])⁹.

- NCRP Report No 180 (2018) [31]: “...хотя есть свидетельства того, что сердечно-сосудистые заболевания могут быть следствием воздействия облучения в более низких дозах, чем предполагалось ранее, эти доказательства недостаточны, чтобы можно было разработать подход к включению этих эффектов в оценку вреда от облучения в общей системе радиационной защиты” [31] (цитировано по [10])¹⁰. То есть указанный выше порог в 0,5 Гр остается, а фраза, вероятно, относится к величинам в 1-2 Гр, называемым в UNSCESR-2006 [11], UNSCEAR-2010 [12] и в NCRP Report No 171 (2012) [29].

U. S. Environmental Protection Agency (EPA)

- EPA 402-R-11-001 (2011) [32]: “Предложены различные биологические механизмы, которые могут увеличивать риск сердечно-сосудистых заболеваний при низких дозах... Хотя такие механизмы нельзя исключить, доказательства риска сердечно-сосудистых заболеваний при низких дозах ($< 0,5$ Гр) неубедительны и требуются дальнейшие исследования для понимания характера связи между сердечно-сосудистым риском и дозой облучения, наблюдаемой при средних дозах в эпидемиологических исследованиях”¹¹. В данном случае “средние дозы” рассматриваются как превышающие 0,5 Гр [32].

Advisory Group on Ionising Radiation, Great Britain

- AGIR-2010 [8]. Этот документ, включающий обзор и метаанализ на тему, уже рассматривался выше. В его разделе “Заключение” сделаны следующие выводы: “...статистически значимый избыточный риск может быть обнаружен примерно при [дозе] в 0,5 Гр.

⁶ ‘All structural and functional components of the heart including the pericardium, myocardium, valves, conduction system, and coronary arteries are susceptible to deterministic effects by irradiation although the thresholds are slightly different. No effects are evident at doses below 0.5 Gy’ [27].

⁷ ‘...the absorbed dose threshold for circulatory disease may be as low as 0.5 Gy, with approximately 1% of exposed individuals developing cardiovascular or cerebral diseases >10 years after exposure. However, it is unclear whether or not the threshold is the same for acute, fractionated, and chronic exposures, and in the absence of evidence, it is assumed that the threshold dose is the same in all cases’ [24].

⁸ ‘UNSCEAR (2008) concluded that given the inconsistent epidemiological data on cardiovascular mortality, the evidence was insufficient to establish a causal relation following heart doses < 1 to 2 Gy. Our review of the data and subsequent publications leads us to the same conclusion’ [29].

⁹ ‘There is not sufficient evidence in human studies that absorbed doses in the heart $\leq 0,5$ Gy cause CVDs [cardiovascular disease]’ [30].

¹⁰ ‘...although there is evidence that cardiovascular disease may be a factor in exposures lower than previously estimated, that evidence is not sufficiently developed to allow for development of an approach to including these effects within a radiation detriment calculation in the overall system of radiation protection’ [31].

¹¹ ‘Various biological mechanisms have been proposed that might increase the risk of cardiovascular disease at low doses... Although such mechanisms cannot be ruled out, the evidence for a low dose (< 0.5 Gy) risk of cardiovascular disease is not persuasive, and further research is required to understand the nature of the association between cardiovascular risk and radiation dose observed at moderate doses in epidemiological studies’ [32].

Таблица 1

Кумулятивные дозы облучения при СТ по поводу COVID-19

Источник и страна	Доза кумулятивная, мЗв
Маткевич Е. И., 2021 [34]; Россия	Mean: дети: 2,59; подростки: 3,23; взрослые: 3,43; пожилые: 3,28. В среднем по всем группам: 3,13*
Yurdaisik I, et al., 2021 [35]; США	Median (min-max): 6,02 (1,7-16,3)
Ghetti C, et al., 2020 [7]; Италия	Mean (min-max**): 4,4 (2,5-11); Median: 3,9
Thieb H-M, et al., 2022 [36]; Германия	Низкодозовая СТ. Median: 0,53
Zhou Y, et al., 2021 [37]; Китай	Median (min-max): 17,3 (2,1-53,4)
Bai L, et al. 2021 [6]; Китай	Mean (min-max): 5,25 (2,2-7,5)
Tabatabaei SMH, et al., 2020 [38]; Иран	Две дозовые группы, 'low' и 'standard'. Mean: 1,8 и 6,6. В среднем по двум группам: 4,2*

Примечание: * — наш расчет; ** — по гистограмме с рис. 3 из [7].

Однако известно, что существует множество сопутствующих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (например, курение сигарет, диета и употребление алкоголя), которые могут затруднить эти исследования... Маловероятно, что патологии кровообращения будут выявлены в исследованиях на людях в ближайшем будущем для облучения в дозах менее 0,5 Гр¹².

Таким образом, налицо консенсус различных организаций о наличии практического порога эффекта при дозах порядка 0,5 Гр. Точную величину его выяснить, понятно, невозможно, о чем указывается в также уже цитировавшемся здесь докладе от Electric Power Research Institute (EPRI-2020, USA) [10]. Но, как было видно выше из цитаты, EPRI оценивает для подобного уровня доз годовые риски даже для работников ядерной индустрии как в 3500 раз меньше, чем от пассивного курения.

Итак, практический порог — до 0,5 Гр редкоиницирующей радиации (рентгеновское, γ- или β-излучение) независимо от типа воздействия (острое, пролонгированное, хроническое или фракционированное) [24, 28].

Оценки кумулятивной дозы, накапливаемой за счет СТ по поводу диагностики заболевания COVID-19 в разных странах

Согласно PubMed, на февраль 2022г поиск на 'COVID-19' выдает порядка 230 тыс. публикаций, но число работ, связанных с оценкой лучевой нагрузки при диагностике этого заболевания, может быть несоизмеримо меньше:

'COVID-19&mSv' — 42 источника;

'COVID-19&mGy' — 10 источников.

¹² '...statistically significant excess risk can be detected at around 0.5 Gy. However, it is well known that there are many contributory risk factors to circulatory disease (eg cigarette smoking, diet and alcohol consumption) which may confound these studies... In broad terms, evidence for radiation causality of, or convincingly strong association with, circulatory disease below doses of 0.5 Gy is considered to be very unlikely to emerge from human population studies in the near future' [8].

Эти источники и охватывают диагностическое облучение (в связи с соответствующими размерностями доз). Поиск на сочетания 'COVID-19&Sv' и 'COVID-19&Gy' (т.е. на основные, недробные размерности доз) в сумме обеспечил порядка 300 статей, но почти все из них не имели отношения к радиационному воздействию *in vivo*, а оставшиеся являлись примерами радиотерапии COVID-19 путем общего облучения в средних и больших дозах (в радиотерапии, где дозы обычно "очень большие" (десятки грей), "стандартные" средние и даже большие дозы именуются часто как "low" (например, [33]), но радиотерапия — не предмет настоящего обзора).

В таблице 1 представлены данные исследований из шести стран по оценке кумулятивных доз от СТ по поводу диагностики COVID-19.

Как видно из таблицы 1, к сожалению, не во всех источниках были представлены максимальные кумулятивные дозы. Тем не менее выборка из работ, выполненных в шести странах, позволяет сделать заключение, что самая большая доза за счет множественных СТ, накопленная в одной китайской группе, составляет 53,4 мЗв, что почти в 10 раз (в 9,4 раза) меньше пороговой дозы в 0,5 Гр, учащающей БСК [2, 8, 19, 24, 27, 28, 30-32]. Для остальных исследований из таблицы 1 верхняя граница накопленных доз меньше — от 7,5 до 16,3 мЗв, т.е. почти в 31 раз меньше пороговой дозы.

Нами было рассчитано условное среднее для всех представленных в таблице 1 доз (как Mean, так и Median, если первая не была приведена). Два варианта (0,53 мЗв и 17,3 мЗв) выпали по критерию Шовене (Chauvenet's criterion) [39] и были удалены. Дальнейший анализ (Statistica, ver. 10) выявил следующие центральные тенденции:

Среднее: 4,60 мЗв (95% доверительные интервалы: 3,57 мЗв; 5,63 мЗв);

Медиана: 4,50 мЗв (25% и 75% процентиля: 4,2 мЗв; 5,25 мЗв).

Эти значения более чем на 2 порядка ниже пороговой дозы.

Отметим, что нашей целью была оценка эффектов от доз при СТ по поводу диагностики COVID-19, но если взять рентгенодиагностику в целом, то можно обнаружить отдельные случаи, когда появляется риск индукции БСК, равный “1% от облученной популяции” (т.е. для дозы в 0,5 Гр, см. выше цитату из ICRP-118 [24]). В исследовании Vano E, et al., 2015 (опубликовано в ‘Annals of ICRP’) [40] указано, что доза в 0,5 Гр достигается у некоторых пациентов во время процедур интервенционной кардиологии (10% могут накапливать дозы до 2,5 Гр) или нейрорадиологии (до 2,7 Гр на голову). Множественные СТ при коронарной ангиографии способны привести к экспозиции на сердце в дозах порядка 0,2 Гр [40].

Таким образом, никакие СТ, включая процедуру при диагностике COVID-19, не могут привести к риску учащения БСК или смертности от них.

Кратко о рисках

злокачественных новообразований после СТ

Вопрос о риске раков и лейкозов после СТ не является предметом настоящего обзора, но можно упомянуть, что для доз <100 мГр радиации с низкой ЛПЭ отсутствуют доказанные эпидемиологические данные об учащении злокачественных новообразований, за исключением облучения *in utero* и, возможно, рака щитовидной железы у детей (внешнее облучение, не ¹³¹I) [27]. Прдекларированные по результатам ряда исследований в последние 10 лет подобные эффекты после СТ в детском возрасте труднодоказуемы в связи с вероятным вкладом обратной причинности и являются предметом дискуссии [41–44]. Но даже если таковые риски и имеются, они очень малы. К примеру, линейная экстраполяция от эффектов больших доз к малым дает, согласно UNSCEAR-2006b (2008) [45], для периода всей жизни

ни риск в 4,3–7,2% и в 0,6–1,0% для лейкозов. В расчете на 1 Зв (т.е. на 1000 мЗв). Поделив эту прибавку приблизительно на 100–200 (согласно реальной дозе, см. выше), можно и получить формальный риск от СТ, который потом распространяют на миллионы человек, получая устрашающие величины “смертности от СТ в США за год” [46]. Хотя понятно, что, как сказано, для подобного уровня доз нет эпидемиологических данных об учащении злокачественных новообразований. И к тому же столь микроскопические флуктуации на фоновом уровне невозможно выявить/доказать ни для какого медико-биологического или эпидемиологического показателя.

Заключение

1. Согласно накопленным эпидемиологическим данным, а также положениям международных и имеющих международный авторитет организаций, связанных с лучевым фактором (UNSCEAR, ICRP, NCRP, EPA и др.), порогом дозы для излучения с низкой ЛПЭ, учащающей смертность от БСК (коды ICD-9: 390-459 и ICD-10: I00-I99), является доза в 0,5 Гр. По официально принятой ординальной шкале доз для радиации с низкой ЛПЭ эта величина находится в диапазоне не малых (до 0,1 Гр), а средних доз (0,1–1,0 Гр).

2. По данным для шести стран, максимальные кумулятивные дозы от множественных СТ по поводу диагностики COVID-19 меньше пороговой дозы на порядок, а средние кумулятивные дозы — на два порядка.

Отношения и деятельность. Статья подготовлена в рамках бюджетной темы НИР ФМБА России и не поддерживалась никакими иными источниками финансирования.

Литература/References

1. Gorizontov PD, Moroz BB. On the problem of the effect of ionizing radiations on the heart. *Kardiologiya*. 1962;2(4):3-9. (In Russ.) Горизонтов П.Д., Мороз Б.Б. К вопросу о действии ионизирующей радиации на сердце. *Кардиология*. 1962;2(4):3-9.
2. UNSCEAR 2019. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex A. Evaluation of selected health effects and inference of risk due to radiation exposure. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. New York. 2020:21-192.
3. Radiation Medicine. Ed. by LA. Il'yin. In four volumes. Volume 1. Theoretical Foundations of Radiation Medicine. Moscow: Izd. AT., 2004. 992 p. (In Russ.) Радиационная медицина. Под ред. акад. РАМН ЛА. Ильина. В четырех томах. Т. I. Теоретические основы радиационной медицины. М.: Изд. АТ. 2004. 992 с.
4. Manual of the International Statistical Classification of Diseases, Injuries, and Causes of Death: Based on the Recommendations of the Ninth Revision Conference, 1975, and Adopted by the Twenty-ninth World Health Assembly, 1975 revision. Volume I. World Health Organization: Geneva, 1977. 353 p. (In Russ.) Руководство по международной статистической классификации болезней, травм и причин смерти. Классификация основана на рекомендациях Конференции по Девятому пересмотру (1975 г.) и принята Двадцать девятой Всемирной ассамблеей здравоохранения. Том 1. ВОЗ, Женева. М.: Медицина, 1980. 758 с.
5. Classification of Diseases, Functioning, and Disability. CDC. Center for Disease Control and Prevention. NCHS. National Center for Health Statistics. World Health Organization (WHO). 2021. <https://www.cdc.gov/nchs/icd/index.htm> (address data 2022/02/18).
6. Bai L, Zhou J, Shen C, et al. Assessment of radiation doses and image quality of multiple low-dose CT exams in COVID-19 clinical management. *Chin J Acad Radiol*. 2021;1-5. doi:10.1007/s42058-021-00083-1. Online ahead of print.
7. Ghetti C, Ortenzia O, Maddalo M, et al. Dosimetric and radiation cancer risk evaluation of high resolution thorax CT during COVID-19 outbreak. *Phys Med*. 2020. 2020;80:119-24. doi:10.1016/j.ejmp.2020.10.018.
8. McMillan TJ, Bennett MR, Bridges BA, et al. AGIR-2010. Circulatory disease risk, subgroup on circulatory disease risk of the Advisory Group on Ionising Radiation. Report of the independent Advisory Group on Ionising Radiation. Chilton, Documents of the Health Protection Agency (RCE-16). Health Protection Agency, London, UK. 2010. 116 p. ISSN: 978-0-85951-676-1.
9. Koterov AN. From very low to very large doses of radiation: new data on ranges definitions and its experimental and epidemiological basing. *Medit. Radiologia Radiat. Bezopasnost* ('Medical Radiology and Radiation Safety'; Moscow). 2013;58(2):5-21. (In Russ.) Котеров А.Н. От очень малых до очень больших доз радиации: новые данные по установлению диапазонов и их экспериментально-эпидемиологические обоснования. *Мед. радиология и радиац. безопасность*. 2013;58(2):5-21.
10. Bernstein J, Dauer L, Dauer Z, et al. Cardiovascular risk from low dose radiation exposure. Review and scientific appraisal of the literature. 3002018408. Technical Report. Palo Alto (CA): Electric Power Research Institute (EPRI). Final Report, 2020. 144 p. <https://www.epri.com/research/products/000000003002018408> (address data 2022/02/18).
11. UNSCEAR 2006a. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Vol. I. Annex B. Epidemiological evaluation of cardiovascular disease and other non-cancer diseases

- following radiation exposure. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. New York. 2008:325-83.
12. UNSCEAR 2010. Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation 2010. Fifty-seventh session, includes Scientific Report: summary of low-dose radiation effects on health. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. New York. 2011. 106 p.
13. Little MP. Radiation and circulatory disease. *Mutat Res.* 2016;770(Pt B):299-318. doi:10.1016/j.mrrev.2016.07.008.
14. Little MP, Azizova TV, Hamada N. Low- and moderate-dose non-cancer effects of ionizing radiation in directly exposed individuals, especially circulatory and ocular diseases: a review of the epidemiology. *Int J Radiat Biol.* 2021;97(6):782-803. doi:10.1080/09553002.2021.1876955.
15. Info: Mark Little, D. Phil. Division of Cancer Epidemiology and Genetics at the National Cancer Institute. USA.gov. <https://dceg.cancer.gov/about/staff-directory/little-mark> (address data 2022/02/18).
16. Guzelian PS, Victoroff MS, Halmes NC, et al. Evidence-based toxicology: a comprehensive framework for causation. *Hum Exp Toxicol.* 2005;24(4):161-201. doi:10.1191/0960327105ht517oa.
17. Mahfoud F, Gotzinger F, Millenaar D. Meta-analysis in renal denervation — or how to compare apples with oranges? *Cardiovasc Revasc Med.* 2022;34:119-20. doi:10.1016/j.carrev.2021.10.013.
18. Semenova YV, Karpov AB, Takhauov RM, et al. Markers of endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension exposed to occupational irradiation of low intensity. *Kardiologiya.* 2020;60(10):73-9. (In Russ.) Семенова Ю.В., Карпов А.Б., Тахауов Р.М. и др. Маркеры эндотелиальной дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией, подвергавшихся профессиональному облучению низкой интенсивности. *Кардиология.* 2020;60(10):73-9. doi:10.18087/cardio.2020.10.n1236.
19. Schollnberger H, Eidemuller M, Cullings HM, et al. Dose-responses for mortality from cerebrovascular and heart diseases in atomic bomb survivors: 1950-2003. *Radiat Environ Biophys.* 2018;57(1):17-29. doi:10.1007/s00411-017-0722-5.
20. Smoking and Heart Disease and Stroke. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. NCHS. National Center for Health Statistics, Classification of Diseases, Functioning, and Disability. World Health Organization (WHO). 2021. <https://www.cdc.gov/tobacco/campaign/tips/diseases/heart-disease-stroke.html> (address data 2022/02/18).
21. Szklo M, Nieto FJ. Epidemiology. Beyond the Basics. 4th Edition. Burlington: Jones & Bartlett Learning. 2019. 577 p.
22. Boffetta P. Causation in the presence of weak associations. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition.* 2010;50(Suppl 1):13-6. doi:10.1080/10408398.2010.526842.
23. Koterov AN, Ushenkova LN, Zubenkova ES, et al. Strength of association. Report 1. Graduation of relative risk. *Medit. Radiologiya Radiat. Bezopasnost* ('Medical Radiology and Radiation Safety'; Moscow). 2019;64(4):5-17. (In Russ.) Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Зубенкова Э.С. и др. Сила связи. Сообщение 1. Градации относительного риска. *Мед. радиология и радиац. безопасность.* 2019;64(4):5-17. doi:10.12737/article_5d1adb2572502314868717.
24. International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 118. ICRP statement on tissue reactions and early and late effects of radiation in normal tissues and organs — threshold doses for tissue reactions in a radiation protection context. *Annals of the ICRP.* Ed. by CH. Clement. Amsterdam. New York: Elsevier, 2012. 325 p.
25. Mitchell REJ, Hasu M, Bugden M, et al. Low-dose radiation exposure and atherosclerosis in ApoE-/- mice. *Radiat Res.* 2011;175(5):665-76. doi:10.1667/RR2176.1.
26. Tapio S, Little MP, Kaiser JC, et al. Ionizing radiation-induced circulatory and metabolic diseases. *Environ. Int.* 2021;146:106235. 16 p. doi:10.1016/j.envint.2020.106235.
27. UNSCEAR 2013. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Vol. II. Annex B. Effects of radiation exposure of children. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. New York. 2013. 268 p.
28. Hendry JH. Threshold doses and circulatory disease risks. *Ann. ICRP.* 2015;44 (1, Suppl):69-75. doi:10.1177/0146645314560688.
29. NCRP Report No 171. Uncertainties in the estimation of radiation risks and probability of disease causation. National Council on Radiation Protection and Measurements: Bethesda, MD. 2012. 418 p.
30. NCRP Commentary No 27. Implications of recent epidemiologic studies for the linear-nonthreshold model and radiation protection. National Council on Radiation Protection and Measurements: Bethesda, MD, 2018.
31. NCRP Report No 180. NCRP Management of exposure to ionizing radiation: radiation protection guidance for the United States. National Council on Radiation Protection and Measurements: Bethesda, MD. 2018. 133 p.
32. EPA 402-R-11-001. EPA Radiogenic cancer risk models and projections for the U.S. population (Blue Book). U. S. Environmental Protection Agency. Washington, DC. 2011. 175 p.
33. Dunlap NE, van Berkel V, Lu C. COVID-19 and low-dose radiation therapy. *Radiat Med Prot.* 2021;2(4):139-45. doi:10.1016/j.radmp.2021.09.004.
34. Matkevich EI. Radiation Risk Assessment in Patients for Chest CT Diagnostics of COVID-19. *Medit. Radiologiya Radiat. Bezopasnost* ('Medical Radiology and Radiation Safety'; Moscow). 2021;66(2):59-66. (In Russ.) Маткевич Е.И. Оценка радиационного риска для пациентов при КТ-диагностике COVID-19 органов грудной клетки. *Мед. радиология и радиац. безопасность.* 2021;66(2):59-66. doi:10.12737/1024-6177-2021-66-2-59-66.
35. Yurdaisik I, Nurili F, Aksoy SH, et al. Ionizing radiation exposure in patients with COVID-19: more than needed. *Radiat Prot Dosimetry.* 2021;194(2-3):135-43. doi:10.1093/rpd/ncab092.
36. Thieb H-M, Bressemer KK, Adams L, et al. Do submillisievert-chest CT protocols impact diagnostic quality in suspected COVID-19 patients? *Acta Radiol Open.* 2022;11(1):20584601211073864. doi:10.1177/20584601211073864.
37. Zhou Y, Zheng Y, Wen Y, et al. Radiation dose levels in chest computed tomography scans of coronavirus disease 2019 pneumonia. A survey of 2119 patients in Chongqing, southwest China. *Medicine* (Baltimore). 2021;100(31):e26692. doi:10.1097/MD.00000000000026692.
38. Tabatabaei SMH, Talari H, Gholamrezaeizhad A, et al. A low-dose chest CT protocol for the diagnosis of COVID-19 pneumonia: a prospective study. *Emerg Radiol.* 2020;27(6):607-15. doi:10.1007/s10140-020-01838-6.
39. Kokunin VA. Statistical processing of data from a small number of experiments. *Ukr. Biokhim. Zh.* (Ukrainian Journal of Biochemistry; Kiev). 1975;47(6):776-91. (In Russ.) Кокунин В.А. Статистическая обработка данных при малом числе опытов. *Укр. биохим. журн.* 1975;47(6):776-90.
40. Vano E, Miller DL, Dauer L. Implications in medical imaging of the new ICRP thresholds for tissue reactions. *Ann ICRP.* 2015;44(1 Suppl): 118-28. doi:10.1177/0146645314562322.
41. Boice JD Jr. Radiation epidemiology and recent paediatric computed tomography studies. *Ann ICRP.* 2015;44(1, Suppl):236-48. doi:10.1177/0146645315575877.
42. Schultz CH, Fairley R, Suk-Ling Murphy L, Doss M. The risk of cancer from CT scans and other sources of low-dose radiation: a critical appraisal of methodologic quality. *Prehosp Disaster Med.* 2020;35(1):3-16. doi:10.1017/S1049023X1900520X.
43. Smoll NR, Mathews JD, Scurrah KJ. CT scans in childhood predict subsequent brain cancer: finite mixture modelling can help separate reverse causation scans from those that may be causal. *Cancer Epidemiol.* 2020;67:101732. 7 p. doi:10.1016/j.canep.2020.101732.
44. Koterov AN, Ushenkova LN, Biryukov AP. Hill's Temporality criterion: reverse causation and its radiation aspect. *Biol. Bull. (Moscow).* 2020;47(12):1577-609. doi:10.1134/S1062359020120031.
45. UNSCEAR 2006b. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Volume I. Annex A. Epidemiological studies of radiation and cancer. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. New York. 2008:17-322.
46. Journy N, Ancelet S, Rehel J-L, et al. Journy Predicted cancer risks induced by computed tomography examinations during childhood, by a quantitative risk assessment approach. *Radiat Environ Biophys.* 2014;53(1):39-54. doi:10.1007/s00411-013-0491-8.



ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)
ISSN 2782-2257 (online)

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ. ОБРАЗОВАНИЕ

Russian Journal of Cardiology. EDUCATION

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО



Председатель редакционного
совета

Шляхто
Евгений Владимирович



Главный
редактор

Дупляков
Дмитрий Викторович





Российское
кардиологическое
общество

РЕГИОНАЛЬНЫЕ КОНГРЕССЫ РКО



25 МАРТА 2022 ГОДА | БЕЛГОРОД

27–28 МАЯ 2022 ГОДА | РЯЗАНЬ

10 ИЮНЯ 2022 ГОДА | ИРКУТСК

7–8 ОКТЯБРЯ 2022 ГОДА | ЕКАТЕРИНБУРГ