

На правах рукописи

КУЧИЕВ ДАВИД ТАЙМУРАЗОВИЧ

**ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ
ИНФЕКЦИИ (COVID-19) У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

3.1.20. Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2026

Диссертационная работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН

Погосова Гоар-Нана Вачиковна

Официальные оппоненты:

Мацкеплишвили Симон Теймуразович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, руководитель отдела кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» обособленное подразделение МНОИ МГУ имени М.В. Ломоносова;

Брико Николай Иванович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России

Защита диссертации состоится « __ » _____ 2026 г. в __ часов на заседании диссертационного совета ПДС 0300.004 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» (117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61, Университетская клиническая больница им. В.В. Виноградова (Филиал) ФГАОУ ВО «РУДН им. Патриса Лумумбы»)

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале УНИБЦ (Научная библиотека) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Автореферат разослан « __ » _____ 2026г.

Ученый секретарь
диссертационного совета ПДС 0300.004
доктор медицинских наук, профессор

Сафарова Айтен Фуад кызы

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) – штамм коронавирусов, выявленный в конце 2019г. и вызывающий достаточно тяжелое инфекционное заболевание – новую коронавирусную инфекцию COVID-19 (COroNaVirus Disease 2019), которая очень быстро приобрела характер пандемии (Всемирная организация здравоохранения, март 2020г.) [Ghebreyesus T.A., 2020г.]. По состоянию на июнь 2023г. было инфицировано более 768 млн человек, из которых 7 млн умерли [WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard., 2023г.].

Любой инфекционный процесс, и COVID-19 в частности, сопровождается активацией системы иммунобиологической защиты и запуском воспалительной реакции. При этом важно отметить роль воспаления, как острого, так и вялотекущего, в механизмах становления и прогрессирования различных патогенетических континуумов, конечная точка которых – развитие острых или декомпенсация хронических сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В ряде исследований показано, что наличие ССЗ приводит к утяжелению течения COVID-19 и повышению риска неблагоприятных исходов [Бойцов С.А., 2021г.; Арутюнов Г.П., 2021г.; Погосова Н.В., 2022г.]. В смешанной китайской популяции пациентов с COVID-19 (n=1099) летальность составляла всего 1,4%, тогда как при наличии ССЗ она достигала 10,5% [Guan W.J. et al., 2020г.]. Эти данные подтверждаются результатами очень крупного метаанализа (203 исследования с включением более 24 млн пациентов), показавшего, что наличие ССЗ в анамнезе является независимым фактором риска, ассоциированным с неблагоприятными исходами у пациентов с COVID-19 [Xu J. et al., 2021г.].

Степень разработанности темы исследования

Современные представления о последствиях перенесенного COVID-19, наиболее часто выявляемых клинических симптомах и патологических находках, легли в основу рекомендаций по скринингу и обследованию пациентов в постковидном периоде. Тем не менее принятые в разных странах стратегии различаются. Во многих странах сплошного скрининга всех переболевших не проводится, и имеющиеся рекомендации сконцентрированы на отдельных категориях пациентов, например, перенесших осложнения в остром периоде, отмечающих сохраняющиеся симптомы, представителей опасных профессий или возвращающихся к тренировкам спортсменах.

Вместе с тем очевидно, что COVID-19 – это новая и недостаточно изученная патология. Несмотря на то, что заболевание появилось всего 3,5 года назад, Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19» Минздрава России пересматривались уже 18 раз (версия 18 от 26.10.2023). Каждый

пересмотр рекомендаций был связан с обобщением клинических наблюдений, интенсивным изучением и анализом различных аспектов диагностики, профилактики и лечения COVID-19. Что касается отдаленных последствий заболевания, то их наличие не вызывает сомнений, но на сегодняшний день они изучены недостаточно. Существует очень большой разброс в отношении частоты выявления отдаленных осложнений COVID-19, в том числе сердечно-сосудистых, по данным исследований, проведенных в разных странах [Rando Н.М., 2021г.], что может быть связано с различиями систем здравоохранения, принятыми алгоритмами профилактики, диагностики, лечения и реабилитации пациентов, а, возможно, и генетическими, и этническими различиями. В этой связи представляется целесообразным проведение отечественных исследований по отдаленному наблюдению за пациентами, перенесшими новую коронавирусную инфекцию COVID-19. Учитывая тот факт, что наличие ССЗ по данным большинства исследований ассоциировалось с неблагоприятным прогнозом в острой фазе заболевания, изучение отдаленных последствий COVID-19 у пациентов с ССЗ представляет значительный научный и практический интерес.

Цель исследования. Изучить отдаленные последствия новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и без них.

Задачи исследования

1. Оценить клиническое состояние на отдаленном этапе после COVID-19 у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и без них.
2. Оценить лабораторно-инструментальные показатели на отдаленном этапе после COVID-19 у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и без них.
3. Оценить частоту и характер сердечно-сосудистых и иных осложнений на отдаленном этапе после COVID-19 у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и без них.
4. Оценить психологическое состояние и качество жизни у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и без них на отдаленном этапе после COVID-19.

Научная новизна.

Впервые в нашей стране изучены отдаленные последствия перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 с использованием большого спектра клинических, лабораторных, инструментальных и иных методов обследования у пациентов с ССЗ и без ССЗ через 3-7 месяцев после индексной госпитализации.

Впервые в нашей стране в рамках настоящего исследования проведен сравнительный анализ клинических показателей, результатов лабораторных и инструментальных исследований, показателей психологического статуса, качества сна, когнитивных функций и качества жизни у

пациентов с ССЗ и без ССЗ на отдаленном этапе после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Проведенное исследование демонстрирует, что новая коронавирусная инфекция COVID-19 ассоциирована с долгосрочными негативными эффектами на здоровье, включая появление новых случаев ССЗ и утяжеление имеющихся ССЗ. Пациенты с перенесенным инфарктом миокарда (ИМ), хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и особенно с фибрилляцией предсердий (ФП) имеют очень высокие риски неблагоприятных исходов (в том числе госпитализаций и смерти) на отдаленном этапе после COVID-19, что подчеркивает важность особого внимания к этой группе пациентов и проведения активных мероприятий, направленных на профилактику осложнений, в рамках диспансерного наблюдения.

Теоретическая и практическая значимость работы

Определены отдаленные последствия COVID-19 у пациентов с ССЗ по данным оценки большого спектра клинических, клинико-инструментальных и лабораторных показателей, показателей психологического статуса, качества жизни, и разработаны практические рекомендации. Теоретическая значимость работы заключается в расширении представлений об отдаленных последствиях новой коронавирусной инфекции COVID-19 и ее влиянии на сердечно-сосудистые заболевания. Уточнены клинико-патофизиологические особенности поражения сердечно-сосудистой системы и факторы, определяющие неблагоприятный прогноз в постковидном периоде.

Практическая значимость исследования состоит в выявлении групп высокого риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов и определении клинико-лабораторных и инструментальных показателей, значимых для отдаленного наблюдения пациентов после COVID-19. Полученные результаты могут быть использованы для оптимизации диспансерного наблюдения, обследования и тактики ведения пациентов в постковидном периоде.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа выполнена на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России).

Дизайн исследования был одобрен на заседании независимого этического комитета ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России. Тема научной работы утверждена на заседании Ученого совета от 22.12.2020г. №10/380. Работа выполнена в рамках научной темы ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России №28 НИОКТР 12131199122-2.

Объектом исследования являлись пациенты, перенесшие новую коронавирусную инфекцию COVID-19, через 3-7 месяцев после индексной госпитализации в COVID-центр ФГБУ

«НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России. Набор пациентов осуществлялся на базе ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России.

Методология данного исследования выстроена согласно поставленным задачам. В связи с тем, что постковидный синдром по данным литературы характеризуется большой гетерогенностью клинических проявлений с вовлечением различных органов и систем, а также тем, что работа носила поисковый характер, в работе задействовано большое число клинических, лабораторных, инструментальных и иных методов обследования, включая методы оценки психологического статуса, когнитивного состояния, качества сна и качества жизни пациентов.

Все результаты, полученные в ходе работы, были проанализированы с использованием современных методов статистической обработки данных, отвечающих поставленной цели и задачам исследования.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Новая коронавирусная инфекция COVID-19, потребовавшая госпитализации пациентов, оказывает длительные негативные эффекты на здоровье, особенно у пациентов с ССЗ. Они в большей степени отягощены клиническими симптомами, в частности, имеют более низкие показатели функционального статуса.

2. За относительно короткий период (3-7 месяцев) отдаленного наблюдения за пациентами, ранее госпитализированными по поводу COVID-19, установлено утяжеление имеющихся ССЗ и появлении новых случаев ССЗ.

3. Проведенные инструментальные обследования выявили диастолическую дисфункцию ЛЖ у значительной части пациентов, перенесших COVID-19 (у 83% пациентов с ССЗ и 40,8% пациентов без ССЗ), что в сочетании с повышенными уровнями NT-pro-BNP (у 39,9% пациентов с ССЗ и 10,0% пациентов без ССЗ) может свидетельствовать о наличии скрытой сердечной недостаточности.

4. У госпитализированных пациентов с COVID-19 на отдаленном этапе после заболевания продолжают определяться повышенные уровни неспецифических маркеров воспаления, маркеров воспаления миокарда и маркеров тромбообразования, что в большей мере характерно для пациентов с ССЗ.

5. У пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, через 3-7 месяцев после заболевания в значительной части случаев обнаруживаются когнитивные нарушения, нарушения сна, повышенный уровень стресса, при этом у пациентов с ССЗ фиксируются существенно более низкие показатели качества жизни (как интегрального показателя, так и отдельных доменов).

6. Установлены ССЗ, которые по данным одномерного и многомерного регрессионного анализа ассоциированы с наиболее неблагоприятными исходами – смертью, комбинированной конечной точкой (ККТ) 1 (все случаи смерти и госпитализации), госпитализацией, ККТ 2 (все

случаи смерти, госпитализации, возобновления клиники стенокардии напряжения, новые случаи артериальной гипертензии (АГ), ИБС, острого нарушения мозгового кровообращения, переход пароксизмальной формы ФП в постоянную, декомпенсация ХСН (дХСН), новые чрескожные коронарные вмешательства) на отдаленном этапе после COVID-19.

Внедрение результатов в практику. Основные результаты диссертационной работы и практические рекомендации по ведению пациентов с ССЗ, перенесших COVID-19, на отдаленном этапе внедрены и широко используются на практике в Институте клинической кардиологии им. ак. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России. Результаты работы учитывались при составлении рекомендаций «Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19)».

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов, полученных в ходе диссертационной работы, обеспечена включением в исследование достаточного числа (более 200) пациентов, которым был проведен большой комплекс современных клиничко-лабораторных исследований, инструментальных методов диагностики, методов оценки психологического состояния, когнитивного статуса, качества сна и качества жизни с последующим проведением анализа полученных результатов и статистической обработкой данных. Выводы и практические рекомендации основаны на анализе полученных результатов и аргументированы.

Материалы диссертации были доложены на межотделенческой конференции по апробации кандидатских диссертаций Института клинической кардиологии им. ак. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России 20.10.2023г., протокол №106.

Материалы работы представлены на российских и международных конгрессах и конференциях: Ежегодной Всероссийской научно-практической конференции «КАРДИОЛОГИЯ НА МАРШЕ 2021» и 61-й сессии ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России; Российском национальном конгрессе кардиологов 2022; Заседании Бюро Отделения медицинских наук Российской Академии Наук от 23.03.2023г., Всероссийской конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики инфекционных и неинфекционных болезней: эпидемиологические, организационные и генетические аспекты» 2023г., Ежегодной Всероссийской научно-практической конференции «КАРДИОЛОГИЯ НА МАРШЕ 2023» и 63-й сессии ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России; The 27th ASEAN Federation of Cardiology Congress (AFCC 2023); VIII Междисциплинарной конференции «Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии» МОБИ-ХимФарма 2023.

Личный вклад автора. Личный вклад автора заключался во включении пациентов в исследование в соответствии с критериями включения и исключения. Автор устанавливал телефонный контакт с пациентами (или их родственниками), в ходе которого проводил оценку жизненного статуса, фиксировал повторные госпитализации и их причину, сердечно-сосудистые и иные заболевания и их осложнения, предлагал пройти комплексное амбулаторное обследование по программе «COVID-19 – отдаленное наблюдение» и непосредственно осуществлял прием и обследование пациентов. Автором был осуществлен поиск литературы по данной теме, сформирована база данных включенных пациентов, проведена статистическая обработка материала, анализ и интерпретация полученных результатов, которые изложены в настоящей диссертационной работе. Кроме того, результаты диссертационной работы были представлены в виде публикаций в журналах, включенных в перечень Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации, и научных докладов на российских и международных конгрессах и конференциях.

Соответствие паспорту специальности. Диссертация по поставленной цели, задачам и полученным результатам соответствует паспорту научной специальности 3.1.20. Кардиология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно – пунктам 14 (медикаментозная и немедикаментозная терапия, реабилитация и диспансеризация), 15 (исследование распространенности заболеваний кардиологического профиля. Профилактическая кардиология) и 18 (патология сердца и сосудов у больных с несердечно-сосудистыми заболеваниями) паспорта кардиологии.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, включая 3 статьи в рецензируемых медицинских журналах, индексируемых в международной библиометрической базе данных Scopus и 2 статьи в журналах RSCI.

Структура и объем диссертации. Материал диссертации изложен на 169 страницах машинописного текста на русском языке, иллюстрирован 10 приложениями, 43 таблицами и 2 рисунками. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы изложения материалов и методов исследования, описания результатов собственного исследования, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, списка сокращений, списка использованной литературы. Список используемой литературы включает 205 источников, из них 20 российских и 185 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования. В исследование включались пациенты, находившиеся на стационарном лечении в перепрофилированном COVID-центре ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России за период с апреля по июнь 2020г. Через 3-7

месяцев после индексной госпитализации со всеми успешно пролеченными и выписанными пациентами (n=700) устанавливался телефонный контакт, посредством которого они приглашались к участию в исследовании по программе «COVID-19 – отдаленное наблюдение». В ходе телефонного контакта с пациентами и/или их родственниками проводилась оценка жизненного статуса пациентов: фиксировались госпитализации, их причина, впервые выявленные сердечно-сосудистые и иные заболевания, осложнения сердечно-сосудистых заболеваний, летальные исходы и их причина. Телефонный контакт был установлен с 612 пациентами или их ближайшими родственниками (отклик – 87,4%). В ходе телефонного контакта было установлено, что 27 (4,4%) успешно пролеченных и выписанных пациентов умерли в течение 3-7 (6,8±1,6) месяцев после выписки, из них 26 (96,3%) страдали ССЗ. С 88 пациентами контакт установить не удалось (40 из них были жителями других регионов России). Дали согласие на участие в программе амбулаторного обследования «COVID-19 – отдаленное наблюдение» 213 человек (Рисунок 1А).

Критериями включения в исследование явились: возраст старше 18 лет; последовательные пациенты, находившиеся на стационарном лечении по поводу COVID-19 в ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России в апреле-июне 2020г.; согласие на участие в программе отдаленного наблюдения «COVID-19 – отдаленное наблюдение», подписанное пациентом; возможность заполнения опросников. Критериями невключения явились: отказ пациента от участия в исследовании; деменция и другие психические заболевания.

Дизайн исследования



Рисунок 1А – Дизайн исследования

Включенным в исследование пациентам проводился большой спектр клинических, лабораторных и инструментальных обследований, а также оценка психологического статуса, когнитивных функций, качества сна, качества жизни, приверженности к лечению (Рисунок 1Б).

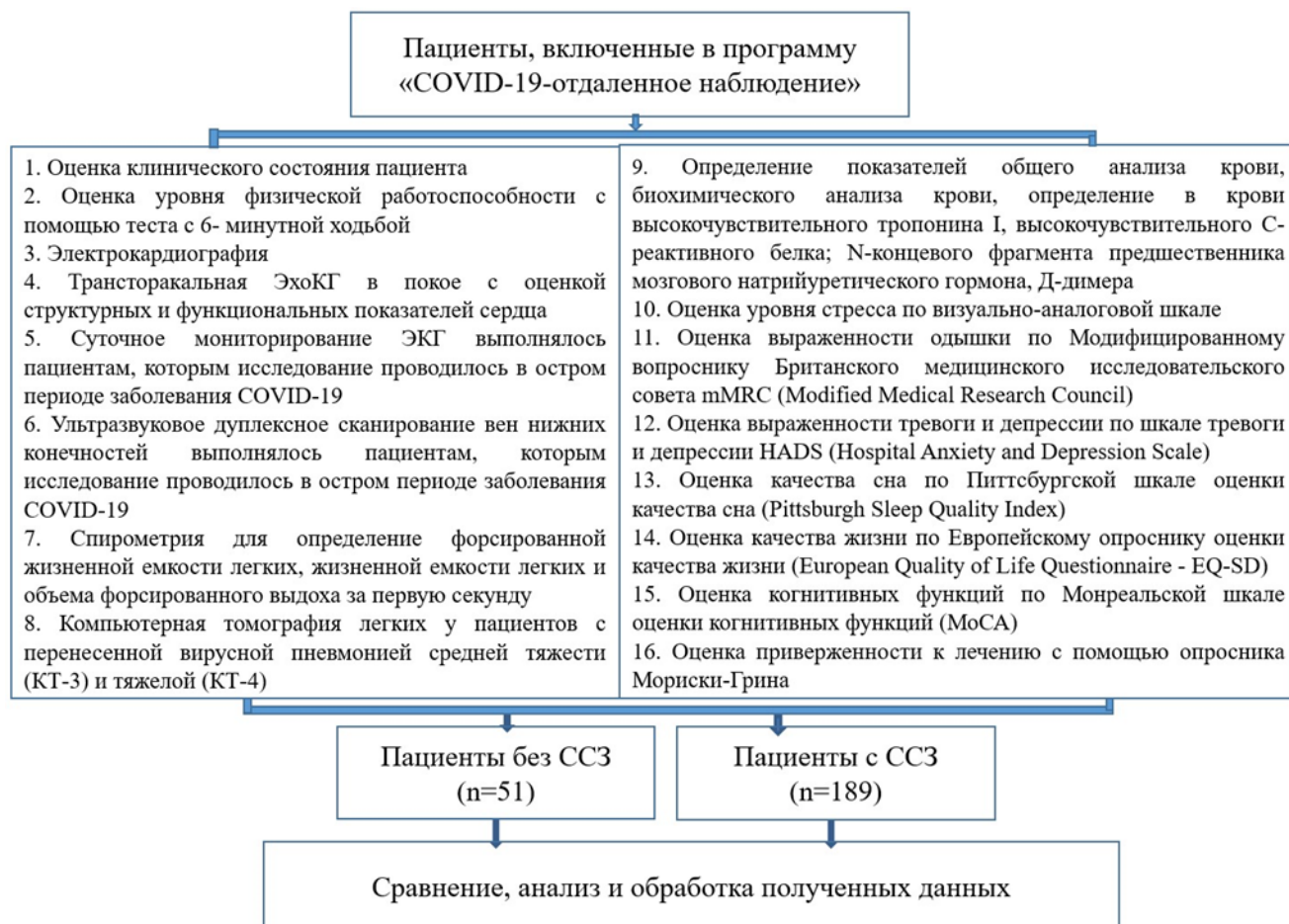


Рисунок 1Б – Дизайн исследования (продолжение)

При этом КТ легких выполняли пациентам с тяжелым поражением легких (КТ 3-4) в период госпитализации. Холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ХМ ЭКГ) и ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) вен нижних конечностей в остром периоде COVID-19 проводились только пациентам с соответствующими показаниями, этим же пациентам исследования проводились на отдаленном этапе. Лабораторные методы включали общий и биохимический анализ крови, в том числе определение уровней высокочувствительного тропонина I, высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ), Д-димера, N-концевого пептида натрийуретического гормона В-типа (NT-proBNP).

Статистическая обработка данных выполнена при помощи статистической программы SPSS 23.0 (SPSS Inc., США). Анализ соответствия вида распределения количественных и качественных порядковых переменных нормальному распределению не проводили, в связи с чем использовали непараметрические методы статистики. Пропущенные значения не восполняли. Количественные и качественные порядковые переменные представлены как Me (25%; 75%), где

Me – медиана, 25% – 25-й процентиль; 75% – 75-й процентиль. В ряде случаев для наглядности (при одинаковых значениях медианы) результаты представлены одновременно в виде Me (25%; 75%) и $M \pm SD$, где M – среднее значение; SD – стандартное отклонение. Для сравнения двух групп использовали критерий Манна-Уитни, χ^2 Пирсона и двусторонний точный тест Фишера (в случае, если ожидаемое значение в какой-либо из ячеек менее 5). Динамику количественных и качественных порядковых переменных внутри групп оценивали при помощи критерия Вилкоксона. Динамику количественных и качественных порядковых переменных также оценивали по показателю дельта-%, который вычисляли по формуле: $\Delta\% = [(N1-N0)/N0] \times 100\%$; где N0 – значение показателя исходно, N1 – значение показателя в динамике. Взаимосвязи между переменными анализировали при помощи бинарной логистической регрессии с вычислением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Многофакторный регрессионный анализ выполняли с поправкой на возраст и пол; возраст рассматривали как протяженную переменную; использовали метод прямого пошагового отбора переменных (критерии пошагового отбора: включение в модель при $p=0,05$; удаление из модели при $p=0,1$); пропущенные значения построчно удаляли. Статистически значимыми считали различия при двустороннем уровне $p < 0,05$.

Характеристика пациентов. В исследование включили 240 пациентов (из них 136 мужчин), перенесших COVID-19, в возрасте от 19 до 94 лет (медиана 58 лет), из них проспективное наблюдение завершили 212 человек, 27 – умерли, 1 – отказался от участия в исследовании. Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование представлена в Таблице 1.

ССЗ до госпитализации по поводу COVID-19 были диагностированы у 189 (78,8%) пациентов), их частота и структура представлены в Таблице 2. Группой сравнения являлась пациенты без ССЗ (n=51).

Таблица 1 – Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование (n=240)

Показатель	N*	Все пациенты (n=240)	Пациенты с ССЗ (n=189)	Пациенты без ССЗ (n=51)	P
Мужской пол, n (%)	240	136 (56,7%)	104 (55%)	32 (62,7%)	0,324
Возраст, годы [Me (25%; 75%)]	240	58 (50; 66)	61 (54; 69)	46 (39; 54)	<0,001
Возрастная подгруппа, n (%):	240				
<39 лет		18 (7,5%)	5 (2,6%)	13 (25,5%)	<0,001
40–64 года		157 (65,4%)	119 (63%)	38 (74,5%)	0,124
≥65 лет		65 (27,1%)	65 (34,4%)	0	<0,001

Продолжение Таблицы 1

Показатель	№*	Все пациенты (n=240)	Пациенты с ССЗ (n=189)	Пациенты без ССЗ (n=51)	P
Социально-трудовой статус, n (%):					
Работающий	189	128 (67,7%)	96 (62,3%)	32 (91,4%)	0,001
Неработающий	189	61 (32,3%)	58 (37,7%)	3 (8,6%)	0,001
Пенсионер	238	87 (36,6%)	85 (45,2%)	2 (4%)	<0,001
Статус курения, n (%):	212				0,894
Не курит		142 (67%)	108 (66,7%)	34 (68%)	
Курил, но бросил		54 (25,5%)	41 (25,3%)	13 (26%)	
Продолжает курить		16 (7,5%)	13 (8%)	3 (6%)	
Наследственная предрасположенность к ССЗ, n (%)	212	56 (26,4%)	42 (25,9%)	14 (28%)	0,771
Рост, м [Ме (25%; 75%)]	213	1,71 (1,64; 1,77)	1,70 (1,64; 1,76)	1,74 (1,68; 1,82)	0,007
Масса тела, кг [Ме (25%; 75%)]	213	87 (78; 97)	88 (77; 98)	86 (78; 93)	0,300
Индекс массы тела, кг/м ² [Ме (25%; 75%)]	213	29,4 (26,7; 33,6)	30,0 (27,2; 34,8)	28,3 (24,5; 30,2)	0,003
Масса тела, n (%):	213				
Нормальная		33 (15,5%)	20 (12,3%)	13 (26%)	0,019
Избыточная		84 (39,4%)	60 (36,8%)	24 (48%)	0,157
Ожирение		96 (45,1%)	83 (50,9%)	13 (26%)	0,002
Степени ожирения, n (%):	96				
I		54 (56,3%)	45 (54,2%)	9 (69,2%)	0,310
II		33 (34,4%)	30 (36,1%)	3 (23,1%)	0,532
III		9 (9,4%)	8 (9,6%)	1 (7,7%)	1,0
Окружность талии, см [Ме (25%; 75%)]	212	102 (95; 111)	104 (97; 112)	96 (88; 107)	<0,001
Окружность шеи, см [Ме (25%; 75%)]	212	41 (38; 43)	41 (38; 44)	39 (37; 42)	0,042
Абдоминальное ожирение, n (%)	212	175 (82,5%)	144 (88,9%)	31 (62%)	<0,001

Примечание: * Число пациентов с доступной информацией для анализа

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинические симптомы различного характера на отдаленном этапе после COVID-19 имели место у 114 (53,8%) пациентов, в число четырех наиболее частых вошли одышка (33%), слабость/утомляемость (27,4%), боль/сдавленность в грудной клетке (11,3%) и перебои в работе сердца (8,5%). Далее в порядке убывания следовали выпадение волос (6,1%), кашель (3,8%), снижение памяти (2,8%), отеки нижних конечностей (2,4%), снижение слуха (1,9%), снижение остроты зрения (1,4%), снижение концентрации внимания (0,6%) и аносмия (0,6%). Ожидаемо, что пациенты с ССЗ значительно (в 1,9 раза) чаще жаловались на одышку ($p < 0,025$), чем лица без

ССЗ. Однако по остальным клиническим симптомам достоверных различий между пациентами двух групп выявлено не было (Таблица 3).

Таблица 2 – Частота и структура ССЗ у пациентов, включенных в исследование (n=240)

Показатель	Все пациенты N	n (%)	Пациенты с ССЗ N	n (%)
Артериальная гипертония	240	177 (73,8%)	189	177 (93,6%)
1 степень		43 (24,3%)		43 (24,3%)
2 степень		70 (39,5%)		70 (39,5%)
3 степень		64 (36,2%)		64 (36,2%)
Ишемическая болезнь сердца	240	41 (17,1%)	189	41 (21,7%)
Стенокардия напряжения		18 (7,6%)		18 (9,6%)
Инфаркт миокарда в анамнезе	238	25 (10,5%)	187	25 (13,3%)
Реваскуляризация миокарда в анамнезе	239	19 (7,9%)	188	19 (10,1%)
ЧКВ	239	15 (79%)	188	15 (78,9%)
АКШ		6 (31,6%)		6 (31,6%)
Фибрилляция предсердий	239	38 (15,9%)	188	38 (20,2%)
Пароксизмальная форма		30 (78,9%)		30 (78,9%)
Постоянная форма		8 (21,1%)		8 (21,1%)
Хроническая сердечная недостаточность	236	23 (9,7%)	185	23 (12,4%)
Атеросклероз артерий нижних конечностей	236	19 (8,1%)	185	19 (10,3%)
Нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	240	17 (7,1%)	189	17 (9%)
Транзиторная ишемическая атака		5 (29,4%)		5 (29,4%)
Инсульт		12 (70,6%)		12 (70,6%)

Таблица 3 – Частота и структура клинических симптомов у пациентов на отдаленном этапе после COVID-19 (n=212)

Показатель	Все пациенты (n=212)	Пациенты с ССЗ (n=162)	Пациенты без ССЗ (n=50)	P
Одышка, n (%)	70 (33%)	60 (37%)	10 (20%)	0,025
Слабость/утомляемость, n (%)	58 (27,4%)	47 (29%)	11 (22%)	0,331
Боль/сдавленность в грудной клетке, n (%)	24 (11,3%)	19 (11,7%)	5 (10%)	0,736
Перебои в работе сердца, n (%)	18 (8,5%)	14 (8,6%)	4 (8%)	1,0
Выпадение волос, n (%)	13 (6,1%)	8 (4,9%)	5 (10%)	0,192
Кашель, n (%)	8 (3,8%)	6 (3,7%)	2 (4%)	1,0
Снижение памяти, n (%)	6 (2,8%)	4 (2,5%)	2 (4%)	0,628
Отеки нижних конечностей, n (%)	5 (2,4%)	5 (3,1%)	0	0,594
Снижение слуха, n (%)	4 (1,9%)	3 (1,9%)	1 (2%)	1,0
Снижение остроты зрения, n (%)	3 (1,4%)	3 (1,9%)	0	1,0
Снижение концентрации внимания, n (%)	2 (0,9%)	2 (1,2%)	0	1,0
Аносмия, n (%)	2 (0,9%)	1 (0,6%)	1 (2%)	0,417
Отсутствие вкуса, n (%)	0	0	0	–

По данным международного опросника тяжести одышки mMRC подтверждается более частое выявление одышки у пациентов с ССЗ (63% против 46%; $p=0,033$). При этом достоверных различий по степени выраженности одышки между пациентами с и без ССЗ не было ($p>0,05$), при этом у больных с ССЗ была отмечена тенденция к большей частоте одышки средней степени тяжести (10% против 2%; $p=0,081$). Пациенты обеих групп на отдаленном этапе после COVID-19 в основном отмечали одышку легкой степени тяжести (48,8% в группе пациентов с ССЗ и 42% в группе без ССЗ).

Медианы показателей сатурации кислорода и частоты сердечных сокращений (ЧСС) находились в основном в пределах нормативных показателей, то же можно сказать и в отношении АД (пациенты с АГ получали антигипертензивную терапию). Тем не менее у пациентов с ССЗ были значимо выше значения систолического АД. Различий по величине SpO₂, диастолического АД и ЧСС между пациентами с наличием и отсутствием ССЗ не было (Таблица 4).

У пациентов с ССЗ была меньше пройденная дистанция по данным теста с шестиминутной ходьбой (ТШХ), ниже величина SpO₂ до и после ТШХ, больше выраженность одышки после теста и меньше прирост значений ЧСС (что, скорее всего, связано с терапией бета-блокаторами у части пациентов) (Таблица 5).

Таблица 4 – Выборочные клинические данные пациентов на отдаленном этапе после COVID-19 (n=212)

Показатель	Все пациенты (n=212)	Пациенты с ССЗ (n=162)	Пациенты без ССЗ (n=50)	P
SpO ₂ , % [Me (25%; 75%)]	98 (97; 99)	98 (97; 99)	98 (97; 99)	0,110
Систолическое АД, мм рт. ст. [Me (25%; 75%)]	130 (120; 135)	130 (120; 140)	123 (120; 130)	0,005
Диастолическое АД, мм рт. ст. [Me (25%; 75%)]	80 (75; 80)	80 (75; 80)	80 (77; 80)	0,434
ЧСС, уд/мин [Me (25%; 75%)]	70 (66; 74)	70 (66; 74)	70 (66; 75)	0,635

Таблица 5 – Результаты ТШХ на отдаленном этапе после COVID-19 (n=212)

Показатель	N	Пациенты с ССЗ (n=162)	Пациенты без ССЗ (n=50)	P
Пройденная дистанция, м [Me (25%; 75%)]	212	460 (410; 490)	500 (480; 540)	<0,001
SpO ₂ , %:	212			
До ТШХ [Me (25%; 75%)]		98 (97;98)	98 (98; 99)	0,002
После ТШХ [Me (25%; 75%)]		98 (97;99)	99 (98; 99)	0,001
ЧСС, уд/мин [Me (25%; 75%)]:	212			
До ТШХ		70 (65; 79)	70 (65; 81)	0,788
После ТШХ		88 (79; 99)	91 (82; 102)	0,206
Дельта-%		24 (20; 33)	29 (20; 37)	0,036

Продолжение Таблицы 5

Показатель	N	Пациенты с ССЗ (n=162)	Пациенты без ССЗ (n=50)	P
Выраженность одышки, баллы [Me (25%; 75%)]: До ТШХ После ТШХ	212	0 (0; 0) 1 (0; 2)	0 (0; 0) 0 (0; 1)	0,263 0,014
Выраженность усталости, баллы (M ± SD): До ТШХ После ТШХ	212	0,53 ± 1,07 1,14 ± 1,65	0,77 ± 1,59 0,95 ± 1,74	0,817 0,108
Наличие симптомов после ТШХ, n (%)	212	16 (9,9%)	2 (4%)	0,254
Вид симптома, n (%): Одышка Боль в нижних конечностях Головокружение	18	6 (37,5%) 7 (43,8%) 3 (18,8%)	1 (50%) 1 (50%) 0	0,794

Повышенные уровни NT-proBNP выявлены на отдаленном этапе после COVID-19 у 32,9%, вч-СРБ у 16,4%, Д-димера у 15,1% и тропонина I у 6,6% пациентов обследованной выборки. Особо следует выделить показатели NT-proBNP. Они были закономерно выше в группе пациентов с ССЗ. При этом, хотя доля пациентов с ХСН в группе ССЗ составляла 12,4%, повышенные уровни NT-proBNP отмечались у 39,9% пациентов. Кроме того, повышенные уровни NT-proBNP выявлены у 10% пациентов в группе без ССЗ. У пациентов с ССЗ оказались выше уровни глюкозы и ЛДГ, ниже – показатели ХС ЛНП (за счет приема гиполипидемической терапии) и СКФ, а также имелась тенденция к более высокому усредненному уровню вч-СРБ (при этом доля лиц с повышенным уровнем вч-СРБ была практически одинаковой в обеих группах). Кроме того, частота выявления повышенного уровня Д-димера среди пациентов с ССЗ была выше в 2,9 раза. Обращают на себя внимание крайне низкие показатели достижения целевых уровней ХС ЛНП, как у пациентов с ССЗ (6,7%), так и без ССЗ (6%) (Таблица 6).

Таблица 6 – Показатели биохимического анализа крови на отдаленном этапе после COVID-19 (n=212)

Показатель	Нормы	Все пациенты (n=212)	Пациенты с ССЗ (n=162)	Пациенты без ССЗ (n=50)	P
NT-proBNP, пг/мл	<125,0	70,5 (34,8; 175,3)	102,3 (39,7; 224,0)	41,4 (20,2; 71,7)	<0,001
Повышенный уровень NT- proBNP, n (%)	>125,0	70 (32,9%)	65 (39,9%)	5 (10%)	<0,001
Вч-СРБ, мг/л	0,0-5,0	2,0 (1,0; 3,9)	2,2 (1,2; 3,9)	1,8 (0,8; 3,9)	0,068
Повышенный уровень вч-СРБ, n (%)	>5,0	35 (16,4%)	26 (16%)	9 (18%)	0,732
Глюкоза, ммоль/л	3,5-5,8	5,46 (5,01; 6,17)	5,59 (5,05; 6,36)	5,25 (4,78; 5,50)	0,002

Продолжение Таблицы 6

Показатель	Нормы	Все пациенты (n=212)	Пациенты с ССЗ (n=162)	Пациенты без ССЗ (n=50)	P
Креатинин, мкмоль/л	63,0-111,0	78 (68; 87)	79 (69; 87)	74 (66; 86)	0,111
СКФ по формуле СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73м ²	-	87 (77; 97)	84 (71; 94)	96 (87; 105)	<0,001
Снижение СКФ мл/мин/1,73м ² , n (%)	<60	16 (7,5%)	15 (9,2%)	1 (2%)	0,126
АСТ, ЕД/л	3,0-55,0	22 (18; 27)	22 (18; 27)	21 (17; 25)	0,468
АЛТ, ЕД/л	3,0-55,0	22 (17; 33)	23 (17; 33)	22 (16; 33)	0,528
ЛДГ, ЕД/л	125,0-220,0	193 (171; 218)	195 (174; 221)	184 (162; 207)	0,021
Общий холестерин, ммоль/л	3,5-5,2 ¹	5,65 (4,62; 6,46)	5,64 (4,53; 6,34)	5,80 (5,19; 6,72)	0,129
Триглицериды, ммоль/л	0,50-1,75	1,46 (0,98; 2,01)	1,47 (1,03; 2,07)	1,36 (0,89; 1,88)	0,188
ХС ЛНП, ммоль/л	0,08-3,0 ¹	3,59 (2,61; 4,11)	3,40 (2,53; 4,01)	3,78 (3,15; 4,45)	0,027
ХС ЛВП, ммоль/л	0,90-1,89	1,34 (1,17; 1,59)	1,33 (1,12; 1,58)	1,35 (1,24; 1,62)	0,228
Целевые значения ХС ЛНП, n (%)	-	14 (6,6%)	11 (6,7%)	3 (6%)	1,0
Повышенный уровень Д-димера, n (%) (>243 нг/мл либо >0,50 мкг/мл)	0,0- 43,0	32 (15,1%)	29 (17,8%)	3 (6,1%)	0,045
Повышенный уровень тропонина I, n (%) (>34,2 пг/мл у мужчин; >15,6 пг/мл у женщин)	0,0-34,2 у мужчин, 0,0-15,6 у женщин	14 (6,6%)	14 (8,6%)	0	0,044

При анализе данных электрокардиографии (ЭКГ) у пациентов с ССЗ значимо чаще выявляли признаки смещения сегмента ST (18,5% против 6%, p=0,033), а также имелась тенденция к более высокой частоте выявления удлинения интервала PQ (7,1% против 0%, p=0,069). По данным ЭХО-КГ у больных ССЗ отмечались достоверно более высокие значения СДЛА и в 2 раза чаще выявлялась диастолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ). При этом важно отметить, что если в первой группе диастолическая дисфункция ЛЖ может рассматриваться как следствие имеющихся у пациентов ССЗ, то у пациентов без ССЗ диастолическая дисфункция ЛЖ, выявленная в 40,8% случаев, возможно, является следствием перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 (Таблица 7).

Таблица 7 – Показатели ЭХО-КГ на отдаленном этапе после COVID-19 (n=211)

Показатель	N	Все пациенты (n=211)	Пациенты с ССЗ (n=162)	Пациенты без ССЗ (n=49)	P
ФВ ЛЖ, % Me (25%; 75%) M ± SD	211	60 (60; 60) 58,7 ± 5,1	60 (60; 60) 58,3 ± 5,7	60 (60; 60) 59,8 ± 1,5	0,124
Нарушение локальной сократимости, n (%)	211	12 (5,7%)	12 (7,4%)	0	0,073
СДЛА, мм рт. ст. [Me (25%; 75%)]	211	26 (20; 30)	27 (22; 30)	25 (10; 28)	0,005
Диастолическая дисфункция ЛЖ, n (%)	202	147 (72,8%)	127 (83%)	20 (40,8%)	<0,001
Тип диастолической дисфункции ЛЖ, n (%):	147				
Тип 1		107 (72,8%)	94 (74%)	13 (65%)	0,400
Тип 2		4 (2,7%)	3 (2,4%)	1 (5%)	0,447
Тип 3		1 (0,7%)	1 (0,8%)	0	1,0
По данным ТМД		35 (23,8%)	29 (22,8%)	6 (30%)	0,572

Наиболее частыми нарушениями ритма по данным ХМ ЭКГ на отдаленном этапе были пробежки наджелудочковой тахикардии (13/68,4%) и политопные желудочковые экстрасистолы (9/47,4%). Отмечались также частая (>10/час) желудочковая экстрасистолия (4/21,1%) и пробежки желудочковой тахикардии (4/21,1%). При проведении УЗДС вен нижних конечностей изменения на отдаленном этапе выявлены у 4 пациентов в группе ССЗ (в остром периоде у 7) и у 1 пациента в группе без ССЗ (впервые выявленные признаки тромбоза вен нижних конечностей). Необходимо отметить небольшое количество обследуемых, которым выполнены два вышеуказанных исследования.

По результатам спирометрии в группах с и без ССЗ не выявлено достоверных различий по всем исследуемым показателям (ОФВ₁, ФЖЕЛ, ЖЕЛ). У больных ССЗ отмечена тенденция к более высокой частоте умеренной степени бронхообструкции (n=12), однако стоит отметить небольшое число пациентов с бронхообструкцией в целом в обеих группах (n=16).

По данным КТ в отдаленном периоде у всех пациентов отмечалось уменьшение выраженности консолидаций (p<0,001), ретикулярных изменений (p<0,001) и общей суммы баллов (p<0,001). В то же время наблюдалось увеличение выраженности уплотнений (p<0,001) и фиброза тканей легких (p<0,001). Пациенты с наличием и отсутствием ССЗ не различались по всем изученным показателям КТ органов грудной клетки как в остром периоде COVID-19, так на отдаленном этапе.

По данным опросника Мориски-Грина пациенты с ССЗ на отдаленном этапе после COVID-19 продемонстрировали крайне низкую приверженность к лечению: 24,7% имели недостаточную приверженность к лечению, а 59,9% оказались неприверженными к лечению. Сообщили о высокой приверженности к лечению всего 15,4% пациентов с ССЗ.

Снижение когнитивных функций (MoCA <26 баллов) через 3-7 месяцев после COVID-19 выявлено у 38% пациентов как во всей обследованной выборке, так и в каждой из групп сравнения, несмотря на отягощенность первой группы ССЗ и гораздо больший возраст пациентов ($p=0,965$). Нарушения сна по данным опросника PSQI выявлены у более чем 60% из всех обследованных без достоверных различий в группах с и без ССЗ (61,1% против 68%, $p=0,378$). При изучении психологического статуса установлено, что почти две трети пациентов указали на повышенный уровень стресса (ВАШ ≥ 5 баллов), а около трети – на высокий уровень стресса (ВАШ ≥ 7 баллов), причем как в группе пациентов с ССЗ, так и без ССЗ (56% против 60%; $p=0,633$ и 31% против 22%, $p=0,226$, соответственно). По данным шкалы HADS 22,6% пациентов на отдаленном этапе имели тревожную симптоматику: у 13,7% носила субклинический характер, а у 8,9% – клинически значимый. Депрессивная симптоматика присутствовала у 17,9% пациентов, у 9,9% была субклинической, у 8% – клинически значимой. Частота выявления тревожной и депрессивной симптоматики в группах с и без ССЗ достоверно не отличалась. В то же время показатели качества жизни по данным опросника EQ5D в группе пациентов с ССЗ были существенно хуже – это касается и совокупного балла качества жизни (интегральный показатель качества жизни 70 против 80; $p=0,027$) и его отдельных доменов, таких как подвижность (40% против 24%; $p=0,038$), уход за собой (17% против 4%; $p=0,023$), повседневная деятельность (35% против 20%; $p=0,044$), боль/дискомфорт (45% против 28%; $p=0,032$).

За период наблюдения зафиксировано 17 госпитализаций, в том числе 10 (59%) – по причине ССЗ и 7 (41%) – по другим причинам. В 11 случаях (65%) они были плановыми, в 6 (35%) – экстренными. Кроме того, за относительно короткий отдаленный период (3-7 месяцев) пациенты группы ССЗ отметили отчетливое ухудшение течения своего состояния, послужившее причиной госпитализации каждого десятого пациента (17/10,5%), у 1 пациента отмечено утяжеление течения АГ, 3 пациентам понадобилась реваскуляризация миокарда. В группе ССЗ имели место впервые выявленные случаи ИБС (4/2,5%) и ОНМК (1/0,6%), случаи возобновления клиники стенокардии напряжения (6/3,7%), декомпенсации ХСН (10/6,2%), перехода пароксизмальной формы ФП в постоянную (1/0,6%) (Таблица 8).

Таблица 8 – Частота неблагоприятных событий на отдаленном этапе после COVID-19 (n=240)

Показатель	N	Все пациенты (n=240)	Пациенты с ССЗ (n=189)	Пациенты без ССЗ (n=51)	P
Смерть от всех причин, n (%)	240	27 (11,3%)	26 (13,8%)	1 (2%)	0,018
Госпитализации, n (%)	212	17 (8%)	17 (10,5%)	0	0,014
ККТ 1, n (%)	239	44 (18,4%)	43 (22,9%)	1 (2%)	0,001
АГ, n (%)	212	9 (4,2%)	1 (0,6%)	8 (16%)	<0,001
ИБС, n (%)	212	4 (1,9%)	4 (2,5%)	0	0,575
Возобновление клиники стенокардии напряжения, n (%)	212	6 (2,8%)	6 (3,7%)	0	0,339

Продолжение Таблицы 8

Показатель	N	Все пациенты (n=240)	Пациенты с ССЗ (n=189)	Пациенты без ССЗ (n=51)	P
ЧКВ, n (%)	212	3 (1,4%)	3 (1,9%)	0	1,0
дХСН, n (%)	212	10 (4,7%)	10 (6,2%)	0	0,122
ФП, n (%)	212	1 (0,5%)	1 (0,6%)	0	1,0
ОНМК n (%)	212	1 (0,5%)	1 (0,6%)	0	1,0
ККТ 2, n (%)	239	64 (26,8%)	55 (29,3%)	9 (17,6%)	0,097

По данным однофакторного регрессионного анализа наличие ССЗ повышало шансы смерти от всех причин на отдаленном этапе после COVID-19 в 7,9 раз, ККТ 1 в 14,8 раз, однако при внесении поправки на возраст и пол эти ассоциации утрачивали силу, поскольку возраст был значимо ассоциирован со всеми неблагоприятными исходами (Таблица 9). Проведенный анализ показал, что с увеличением возраста на каждый 1 год шансы смерти от всех причин повышались на 11% ($p < 0,001$), госпитализации – на 6% ($p = 0,004$), ККТ 1 – на 9% ($p < 0,001$), ККТ 2 – на 7% ($p < 0,001$).

Таблица 9 – Взаимосвязи между наличием ССЗ и неблагоприятными исходами на отдаленном этапе после COVID-19 по данным однофакторного анализа (n=240)

Показатель	N	Однофакторный анализ			Однофакторный анализ с поправкой на возраст и пол		
		ОШ	95% ДИ	P	ОШ	95% ДИ	p
Смерть	240	7,98	1,06–60,26	0,044	1,87	0,22–15,94	0,569
ККТ 1	239	14,83	1,99–110,50	0,009	5,14	0,65–40,89	0,122

Установлено, что наличие ИМ в анамнезе до госпитализации по поводу COVID-19 повышало шансы умереть на отдаленном этапе в 5,1 раз, шансы ККТ 1 в 4,4 раза, ККТ 2 в 5,2 раз, возобновления клиники стенокардии напряжения в 6,4 раз, дХСН в 9,7 раз, ЧКВ в 25,9 раз. При внесении поправки на возраст и пол все ассоциации сохраняли свою значимость (Таблица 10).

Таблица 10 – Взаимосвязи между наличием ИМ в анамнезе и неблагоприятными исходами на отдаленном этапе по данным однофакторного анализа (n=239)

Показатель	N	Однофакторный анализ			Однофакторный анализ с поправкой на возраст и пол		
		ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ	p
Смерть	239	5,12	1,94-13,51	0,001	3,33	1,09-10,16	0,034
ККТ 1	238	4,44	1,85-10,66	0,001	2,69	1,00-7,25	0,050
Возобновление стенокардии напряжения	212	6,37	1,08-37,64	0,041	4,36	0,64-29,78	0,133
ЧКВ	212	25,87	2,22-301,93	0,009	14,45	1,17-179,09	0,038
дХСН	212	9,69	2,43-38,69	0,001	6,59	1,53-28,33	0,011
ККТ 2	238	5,16	2,18-12,21	<0,001	3,10	1,21-7,94	0,018

Наличие ФП до госпитализации по поводу COVID-19 повышало шансы умереть на отдаленном этапе в 11,3 раз, госпитализаций в 5,7 раз, ККТ1 в 10 раз, ККТ 2 в 9,6 раз,

декомпенсации ХСН в 10,2 раз, ЧКВ почти в 18 раз. При внесении поправки на возраст и пол практически все ассоциации сохраняли свою значимость (Таблица 11).

Таблица 11 – Взаимосвязи между наличием ФП в анамнезе и неблагоприятными исходами на отдаленном этапе по данным однофакторного анализа (n=239)

Показатель	N	Однофакторный анализ			Однофакторный анализ с поправкой на возраст и пол		
		ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ	p
Смерть	239	11,27	4,63-27,44	<0,001	5,38	2,01-14,37	0,001
Госпитализации	212	5,71	1,88-17,37	0,002	3,32	0,99-11,00	0,05
ККТ 1	238	10,00	4,59-21,76	<0,001	5,07	2,16-11,90	<0,001
ЧКВ	212	17,91	1,56	0,021	18,21	1,09-305,64	0,044
дХСН	212	10,22	2,70-38,68	0,001	13,60	2,67-69,25	0,002
ККТ 2	238	9,55	4,41-20,65	<0,001	5,52	2,40-12,71	<0,001

Наличие ХСН до госпитализации по поводу COVID-19 повышало шансы умереть на отдаленном этапе в 9,5 раз, госпитализаций в 6,3 раз, ККТ1 в 9,8 раз, ККТ 2 в 10,2 раз, декомпенсации ХСН в 8,1 раз. При внесении поправки на возраст и пол практически все ассоциации сохраняли свою значимость.

Таблица 12 – Взаимосвязи между наличием ХСН до госпитализации по поводу COVID-19 и неблагоприятными исходами на отдаленном этапе по данным однофакторного анализа (n=236)

Показатель	N	Однофакторный анализ			Однофакторный анализ с поправкой на возраст и пол		
		ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ	p
Смерть	236	9,47	3,59-24,96	<0,001	3,45	1,15-10,35	0,027
Госпитализации	209	6,26	1,70-23,08	0,006	3,01	0,71-12,71	0,133
ККТ1	235	9,82	3,89-24,74	<0,001	4,02	1,42-11,37	0,009
дХСН	209	8,10	1,82-36,11	0,006	7,23	1,38-37,91	0,019
ККТ 2	235	10,23	3,81-27,42	<0,001	4,96	1,68-14,59	0,004

Таким образом, ИМ, ФП и ХСН в анамнезе явились независимыми предикторами неблагоприятных исходов на отдаленном этапе после COVID-19, сохраняющими свою значимость после внесения поправок на возраст. В то время как ассоциации ИБС, АГ, ОНМК, атеросклероза артерий нижних конечностей с изученными конечными точками были возраст-ассоциированными и утрачивали силу после корректировки по возрасту.

По данным многофакторного регрессионного анализа, наиболее неблагоприятным ССЗ в отношении прогноза на отдаленном этапе после COVID-19 является ФП, которая является независимым предиктором таких неблагоприятных исходов, как смерть от всех причин (ОШ 5,41; p=0,002), комбинированная конечная точка 1 (ОШ 4,92; p=0,001) и комбинированная конечная точка 2 (ОШ 6,05; p<0,001).

ВЫВОДЫ

1. В перечень четырех наиболее частых клинических симптомов на отдаленном этапе после COVID-19 вошли одышка (33%), слабость/утомляемость (27,4%), боль/сдавленность в

грудной клетке (11,3%) и перебои в работе сердца (8,5%). Пациенты с ССЗ значительно чаще отмечали одышку (37% против 20%; $p=0,025$), что подтверждалось данными опросника mMRC (54% против 37%; $p=0,033$). Однако достоверных различий между пациентами с и без ССЗ по остальным клиническим симптомам, часть из которых носит псевдокардиальный характер, не установлено, что может затруднять проведение диагностических и лечебных мероприятий.

2. Пациенты с ССЗ показали более низкую толерантность к физической нагрузке по результатам ТШХ (460 м против 500 м; $p < 0,001$), у них ниже величина SpO₂ до и после ТШХ, больше выраженность одышки после ТШХ и меньше прирост значений ЧСС.

3. За 3-7 месяцев после перенесенного COVID-19 в обследованной выборке зафиксированы случаи впервые выявленной АГ: в группе лиц без ССЗ у 8 (16%), в группе с ССЗ – у 1 (0,6%) пациента. Пациенты группы ССЗ отметили отчетливое ухудшение своего состояния, послужившее причиной госпитализации каждого десятого пациента (17/10,5%), установлено увеличение степени АГ (1/0,6%), декомпенсации ХСН (10/4,7%), переход пароксизмальной формы ФП в постоянную (1/0,6%), выявлены новые случаи ИБС (4/1,9%), ОНМК (1/0,6%), возобновление клиники стенокардии напряжения (6/2,8%), троим пациентам понадобилась реваскуляризация миокарда.

4. По данным ЭХО-КГ на отдаленном этапе после COVID-19 у пациентов с ССЗ отмечаются относительно более высокие значения СДЛА (27 против 25 мм рт. ст., $p=0,005$) и в 2 раза чаще (83,0% против 40,8%, $p < 0,001$) выявляется диастолическая дисфункция ЛЖ. При этом диастолическая дисфункция ЛЖ, выявленная у 40,8% пациентов без ССЗ, очевидно, является следствием перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19.

5. У пациентов с ССЗ в сравнении с лицами без ССЗ на отдаленном этапе после COVID-19 чаще отмечалось превышение референсных значений Д-димера (17,8% против 6,1%, $p=0,045$), тропонина I (8,6% против 0%, $p=0,044$) и NT-pro-BNP (39,9% против 10%, $p < 0,001$). Хотя ХСН отмечалась только у 12,4%, повышенные уровни NT-proBNP выявлены у 39,9% пациентов с ССЗ, что может указывать на наличие скрытой сердечной недостаточности, особенно с учетом выявления диастолической дисфункции ЛЖ у 83,0% пациентов этой группы.

6. У пациентов с ССЗ в сравнении с пациентами без ССЗ на отдаленном этапе после COVID-19 чаще выявлялись ЭКГ-признаки смещения сегмента ST (18,5% против 6%, $p=0,033$). Значимых различий между сравниваемыми группами по данным спирометрии и КТ грудной клетки не обнаружено.

7. Когнитивные нарушения (MoCA < 26 баллов) выявлены у 38% пациентов с и без ССЗ, нарушения сна по опроснику PSQI – у более 60% пациентов, без различий между группами.

8. На повышенный уровень стресса (ВАШ ≥ 5 баллов) указали 57%, на высокий уровень стресса (ВАШ ≥ 7 баллов) – 29% пациентов, без различий между группами с и без ССЗ. Тревожная

симптоматика выявлена у 22,6% (13,7% субклиническая и 9% клинически значимая), депрессивная симптоматика – у 17,9% пациентов (9,9% субклиническая и 8% клинически значимая). Частота выявления тревожной и депрессивной симптоматики в группах пациентов с и без ССЗ достоверно не отличалась. В то же время показатели качества жизни в группе пациентов с ССЗ были существенно хуже – это касается и совокупного балла качества жизни EQ5D ($p=0,027$), и его отдельных доменов, таких как подвижность, уход за собой, повседневная деятельность, боль/дискомфорт.

9. По данным однофакторного регрессионного анализа исходное наличие любых ССЗ ассоциировано с неблагоприятными исходами через 3-7 месяцев после COVID-19. Однако ассоциации были возраст-ассоциированными. В то же время ИМ, ФП и ХСН в анамнезе явились независимыми предикторами неблагоприятных исходов на отдаленном этапе – ИМ: смерть (ОШ 3,33; $p=0,03$); комбинированная конечная точка 2 (ОШ 3,10; $p=0,018$); ФП: смерть (ОШ 5,38; $p=0,001$), комбинированная конечная точка 1 (ОШ 5,07; $p<0,001$); комбинированная конечная точка 2 (ОШ 5,52; $p<0,001$); дХСН: смерть (ОШ 3,45; $p=0,027$), комбинированная конечная точка 1 (ОШ 4,02; $p=0,009$); комбинированная конечная точка 2 (ОШ 4,96; $p=0,004$). Значения даны с коррекцией по возрасту и полу.

10. По данным многофакторного регрессионного анализа, наиболее неблагоприятным ССЗ в отношении прогноза на отдаленном этапе после COVID-19 является ФП, которая является независимым предиктором таких неблагоприятных исходов, как смерть от всех причин (ОШ 5,41; $p=0,002$), комбинированная конечная точка 1 (ОШ 4,92; $p=0,001$), комбинированная конечная точка 2 (ОШ 6,05; $p<0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Любые инфекционные заболевания, вызывая быстрое распространение, создают большое напряжение для систем здравоохранения и общества в целом. В этой связи важно определить те категории пациентов, которые нуждаются в приоритетном внимании для предотвращения опасных для жизни последствий.

Результаты проведенного исследования целесообразно учитывать при оказании медицинской помощи пациентам с ССЗ, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19.

1. В связи с тем, что пациенты с ССЗ на отдаленном этапе после госпитализации по поводу COVID-19 отмечают больше клинических жалоб, в частности, на одышку, имеют сниженную толерантность к физической нагрузке, диастолическую дисфункцию миокарда по данным ЭХО-КГ (более чем в 80% случаев), а также повышенный уровень NT-pro-BNP (почти в 40% случаев), необходимо рекомендовать проведение скрининга с целью выявления сердечной недостаточности у данной категории пациентов и выбора соответствующей лечебной тактики.

2. Следует учитывать вероятность сохранения повышенных уровней неспецифических маркеров воспаления (вч-СРБ, ЛДГ), маркеров повреждения миокарда (тропонина I) и маркеров тромбообразования (Д-димер) на отдаленном этапе после COVID-19 у пациентов с ССЗ, что важно при проведении дифференциальной диагностики и принятии клинических решений.

3. В связи с тем, что по данным регрессионного анализа пациенты с ИМ, ФП, ХСН имели существенно худший отдаленный прогноз после COVID-19, этим категориям пациентов необходимо уделять особое внимание в рамках диспансерного наблюдения, особенно с учетом выявленных очень низких показателей достижения целевых уровней липидов и низких показателей приверженности к лечению.

4. В связи с большим числом клинических симптомов, худшими функциональными показателями в сравнении с пациентами без ССЗ, более низкими показателями качества жизни, пациенты, перенесшие COVID-19 и имеющие ССЗ, нуждаются в направлении на программы реабилитации.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

COVID-19 – COronaVirus Disease 2019
 SARS-CoV-2 – Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
 HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) – Госпитальная шкала тревоги и депрессии
 mMRC (Modified Medical Research council dyspnea Scale) – Шкала выраженности одышки
 MoCA (The Montreal Cognitive Assessment) – Монреальская шкала оценки когнитивных функций
 NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида В-типа
 NYHA (New-York Heart Association) – Нью-Йоркская ассоциация сердца
 PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index) – Питтсбургский опросник индекса качества сна
 SARS – острый респираторный дистресс-синдром
 АГ – артериальная гипертензия
 АД – артериальное давление
 ВАШ – визуально-аналоговая шкала
 вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок

ИБС – ишемическая болезнь сердца
 ИМ – инфаркт миокарда
 КТ – компьютерная томография
 ККТ – комбинированная конечная точка
 ЛДГ – лактатдегидрогеназа
 ЛЖ – левый желудочек
 ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
 ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
 ТШХ – тест с шестиминутной ходьбой
 УЗДС – ультразвуковое дуплексное сканирование
 ФВ – фракция выброса
 ФП – фибрилляция предсердий
 ХМ ЭКГ – холтеровское мониторирование электрокардиограммы
 ХСН – хроническая сердечная недостаточность
 дХСН – декомпенсация хронической сердечной недостаточности
 ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
 ЧСС – частота сердечных сокращений
 ЭКГ – электрокардиография
 ЭХО-КГ – эхокардиография

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Погосова Н.В. Последствия COVID-19 на отдаленном этапе после госпитализации. / Н.В. Погосова, Ф.Н. Палеев, А.К. Аушева, Д.Т. Кучиев и др. // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2022. – Т. 18. – №2. – С. 118–126. [Scopus]

2. Погосова Н.В. Последствия COVID-19 на отдаленном этапе после госпитализации по данным клинико-инструментальных и лабораторных методов исследования / Н.В. Погосова, **Д.Т. Кучиев**, А.Б. Попова, и др. // Кардиологический вестник. – 2023. – Т. 18. – №4. – С. 56–66. [Scopus]
3. Погосова Н.В. Связь сердечно-сосудистых заболеваний с госпитальной летальностью при COVID-19. / Н.В. Погосова, М.В. Ежов, И.В. Барина, А.К. Аушева, **Д.Т. Кучиев**, и др. // Кардиология. – 2023. – Т. 63. – №10. – С. 63-71. [RSCI]
4. **Кучиев Д.Т.** Гендерные отличия психологического статуса и качества сна у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19, на отдаленном этапе. / **Д.Т. Кучиев**, А.К. Аушева, И.В. Барина, и др. // Кардиологический вестник. – 2023. – Т. 18. – №2-2. – С. 37-38. [RSCI]
5. Коротаева А.А. Факторы интерлейкин-6-зависимой сигнализации при разной степени поражения легких у пациентов с COVID-19: пилотное исследование. / Коротаева А.А., Самойлова Е.В., Погосова Н.В., **Кучиев Д.Т.**, и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2023. – Т. 176. – №12. – С. 746-750. [Scopus]

Кучиев Давид Таймуразович (Российская Федерация)

Отдаленные последствия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

700 пациентов, находившихся на стационарном лечении в COVID-центре ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, за период с апреля по июнь 2020 г. были приглашены к участию в исследовании через 3-7 месяцев после индексной госпитализации. В ходе телефонного контакта производилась регистрация жизненного статуса, сердечно-сосудистых и иных заболеваний и их осложнений, госпитализаций за истекший период. Кроме того, пациенты приглашались на амбулаторный визит по программе «COVID-19 – отдаленное наблюдение», который включал общеклиническое, лабораторное и инструментальное обследование, в том числе, спирометрию, оценку выраженности одышки с помощью шкалы mMRC, оценку физической работоспособности по данным теста с шестиминутной ходьбой (ТШХ), компьютерную томографию легких (КТ). Представленные в настоящем исследовании данные свидетельствуют о наличии долговременных негативных последствий новой коронавирусной инфекции COVID-19 в отдаленном периоде наблюдения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Kuchiev David (Russian Federation)

Long-term consequences of coronavirus disease (COVID-19) in patients with cardiovascular diseases

The whole of 700 patients hospitalized to the temporary COVID-19 treatment center hosted by the Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center of Cardiology named after academician E.I. Chazov” of the Ministry of Health of Russia Federation from April to June 2020 were invited to participate in a follow-up study. At 3-7 months after the index hospitalization, patients or their proxies were contacted via telephone in order to obtain information on their vital status, cardiovascular and other conditions or their complications, and new hospitalizations. In addition, patients were invited to an outpatient visit under the "COVID-19-follow-up" program, encompassing physical examination and a comprehensive battery of laboratory and instrumental tests, including spirometry, chest computed tomography (CT) and the six minute walk test (6MWT). Further, dyspnea was assessed using the mMRC (Modified Medical Research Council) Dyspnea Scale. Conclusion. The data presented in this study demonstrate the presence of long-term adverse sequelae of COVID-19 during extended follow-up in patients with cardiovascular disease.