

На правах рукописи

ЯМОЛДИНОВ НАИЛЬ РАВИЛЕВИЧ

**КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
КАРДИОРЕНАЛЬНЫХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ
У БОЛЬНЫХ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19**

3.1.22. Инфекционные болезни

3.1.18. Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва, 2026

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ижевский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Научные руководители:

Малеев Виктор Васильевич – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

Дударев Михаил Валерьевич – доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Городин Владимир Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Моисеев Сергей Валентинович – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___»_____ 2026 года в ___ час. ___ мин. на заседании Диссертационного Совета 64.1.010.01 в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по адресу: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека и на сайте www.crie.ru

Автореферат разослан «___»_____ 2026 года

Ученый секретарь Диссертационного
Совета, доктор медицинских наук

Николаева Светлана Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

К марту 2026 года в мире было верифицировано около 779 млн. случаев заражения новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), из которых более 7,1 млн. завершились летальным исходом. Для Российской Федерации проблема коронавирусной инфекции также является актуальной: с 2020 по 2025 гг. в России диагностировано свыше 24,9 млн. случаев заболевания [Всемирная организация здравоохранения, 2026].

Определено, что возбудитель COVID-19 характеризуется наличием свойства тропизма к клеткам, на поверхности которых в большом количестве представлены рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 типа (АПФ2), в том числе — не только к альвеолоцитам, но и к кардиомиоцитам и нефротелиоцитам [Armentano G.M. et Carneiro-Ramos M.S., 2022]. Данное свойство SARS-CoV-2, наряду с несомненно существующей функциональной взаимосвязью системы кровообращения и почек, позволило ряду исследователей постулировать возможность формирования специфического COVID-опосредованного кардиоренального синдрома (КРС); тем не менее, некоторые аспекты его эпидемиологии и патогенеза пока остаются невыясненными. Так, в частности, в существующих систематических обзорах отсутствует информация о распространённости острого КРС (1 и 3 типов) при данном заболевании [Apetrii M. et al, 2020; Armentano G.M. et Carneiro-Ramos M.S, 2022; Guven G. et al, 2021; Kim J.A. et al, 2023; Li X.T. et al, 2021; Lin L. et al, 2022]. Показано, что коронавирусная инфекция может способствовать проявлению *de novo* или прогрессированию кардиоваскулярной патологии: у реконвалесцентов COVID-19 могут наблюдаться формирование либо дестабилизация/декомпенсация артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца, нарушений ритма и проводимости, хронической сердечной недостаточности (ХСН). Кроме того, имеются данные о возможности развития постковидного вирусно-иммунного миокардита и тромбознокардита и, как следствие, сохранения риска тромбоэмболических осложнений и в отдалённом периоде заболевания [Барбараш О.Л. с соавт., 2020; Бойцов С.А., 2021; Килин Д.А. с соавт., 2021; Кравцова А.В. с соавт., 2021; Petersen E.L et al, 2022].

С целью стратификации риска тяжёлого течения новой коронавирусной инфекции предлагается использовать такие маркёры, как сердечные тропонины, креатинфосфокиназу (КФК), N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида про-В типа (NT-proBNP), цистатин С, липокалин 2 (липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, *neutrophil gelatinase-associated lipocalin*, NGAL), однако большая часть данных исследований ограничивается определением предиктивного потенциала отдельных (кардиальных или ренальных) маркёров, что не позволяет сформировать целостного представления о специфике кардиоренальных взаимоотношений при COVID-19 [Araya S. et al, 2022; Bezerra G.F. et al, 2022; Diebold M. et al, 2021; Huang C. et al, 2020; Moledina D.G. et al, 2021; Pelayo J. et al, 2020; Qin J.-J. et al, 2020; Shi S. et al, 2020; Tanboğa I.H. et al, 2021; Yang Z. et al, 2020; Zahid U. et al, 2020; Zhou F. et al, 2020].

Таким образом, выявление особенностей патогенеза поражения сердечно-сосудистой системы и почек при коронавирусной инфекции как в остром периоде

заболевания, так и в периоде реконвалесценции представляется чрезвычайно актуальным и нуждается в дальнейшем изучении.

Степень разработанности темы исследования

Отдельные аспекты поражения сердца и почек при новой коронавирусной инфекции и подходы к прогнозированию осложнений заболевания ранее изучались российскими и зарубежными исследователями. Так, возможность определения концентрации цистатина С для ранней диагностики SARS-CoV-2-опосредованного острого повреждения почек (ОПП) оценивалась в диссертациях Ю.В. Хрулевой (2022) и М.О. Магомедалиева (2025), а потенциал использования тропонина I как предиктора летального исхода при COVID-19 рассматривался в диссертации Р.М. Гумерова (2023). Однако в свете концепции кардиоренальных взаимосвязей значительный научно-практический интерес представляет всесторонний анализ состояния системы кровообращения и почек у больных коронавирусной инфекцией. Для осуществления такого анализа целесообразно проведение одновременного исследования у пациентов с COVID-19 концентраций тропонина I, NT-proBNP, цистатина С в сыворотке крови и липокалина в моче; сведений о подобных исследованиях, отвечающих на вопросы о распространённости КРС и возможных предикторах его развития, в наукометрических базах не обнаружено. Кроме того, несмотря на наличие предположений о высокой значимости роли поражения лёгких и гипоксии в патогенезе КРС при коронавирусной инфекции, остаётся неясным, имеется ли зависимость риска его развития от степени выраженности респираторной дисфункции [Guven G. et al, 2021; Lin L. et al, 2022]. Также перспективным методом оценки функционального состояния почек, возможности которого в диагностике COVID-ассоциированных ОПП и КРС до настоящего момента не были рассмотрены, является исследование напряжения (парциального давления) кислорода (pO_2) в моче. Особого внимания заслуживает анализ возможности формирования дисфункции сердечно-сосудистой системы и почек у реконвалесцентов коронавирусной инфекции в отдалённом (более 1 года) периоде заболевания; так, в метаанализе L.W. Huang et al (2025) представлены сведения о распространённости кардиоваскулярной патологии только в течение 3-12 мес. реконвалесценции.

Цель работы

Оптимизация способов оценки тяжести течения и прогнозирования исходов новой коронавирусной инфекции (COVID-19) посредством выявления особенностей кардиоренальных взаимоотношений у больных и реконвалесцентов.

Задачи исследования

1. Установить клинико-функциональные особенности кардиоренального синдрома при коронавирусной инфекции COVID-19.
2. Оценить предиктивную способность современных маркёров поражения сердца и почек к диагностике кардиоренального синдрома и летального исхода у больных COVID-19.
3. Проанализировать кардиоренальные взаимоотношения при различных вариантах течения COVID-19.
4. Определить патоморфологические особенности поражения ткани сердца и почек в остром периоде COVID-19.
5. Охарактеризовать состояние кардиоваскулярной системы и почек у реконвалесцентов COVID-19.

Научная новизна исследования

В работе впервые представлена патогенетическая характеристика состояния системы кровообращения и почек (в их взаимосвязи) у больных коронавирусной инфекцией. С использованием современных диагностических подходов продемонстрировано, что тяжёлое течение COVID-19 ассоциировано с поражением сердца и почек. Установлено, что развитие COVID-ассоциированного миокардита, дисфункции миокарда и острого повреждения почек при COVID-19 происходит в рамках кардиоренального синдрома 1 и 3 типов. Показано, что особенностью кардиоренального синдрома при коронавирусной инфекции является его формирование на фоне выраженных структурно-функциональных нарушений респираторной системы, а к предикторам его развития относится повышение концентрации тропонина I, NT-proBNP, цистатина C в сыворотке крови и липокалина в моче.

Впервые произведена оценка диагностического потенциала метода исследования парциального давления кислорода в моче (pO_2) для выявления поражения почек и кардиоренального синдрома при коронавирусной инфекции. Установлено, что снижение pO_2 в моче является чувствительным маркёром глубины угнетения ренальной функции при COVID-19.

Продемонстрировано, что у реконвалесцентов коронавирусной инфекции спустя 24 месяца после перенесённого заболевания возможно развитие стойкой артериальной гипертензии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Выявлены отдельные патогенетические звенья, оказывающие влияние на развитие кардиоренального синдрома при коронавирусной инфекции.

Представлена характеристика клинических особенностей кардиоренального синдрома, повреждения миокарда, острого повреждения почек в остром периоде COVID-19.

Предложен научно обоснованный подход к прогнозированию тяжести течения и летального исхода COVID-19 на основе исследования маркёров повреждения и дисфункции сердца и почек.

Обоснована необходимость многолетнего диспансерного наблюдения за состоянием сердечно-сосудистой системы и почек у реконвалесцентов коронавирусной инфекции.

Методология и методы исследования

Планирование диссертационного исследования проводилось в соответствии с целью и задачами; его методологическую основу составили научные труды инфекционистов, терапевтов, кардиологов, нефрологов, пульмонологов. Исследование опирается на комплексный научный подход, основанный на системном анализе и включающий в себя такие методы, как наблюдение, описание, измерение, теоретическое осмысление и обобщение. В рамках проспективного исследования произведена комплексная оценка состояния сердечно-сосудистой системы, почек и лёгких в остром и реконвалесцентном периоде COVID-19 (распределение пациентов по подгруппам осуществлялось в зависимости от объёма поражения легочной ткани, а также от выявления у них сердечной недостаточности, острого повреждения почек и кардиоренального синдрома). В рамках ретроспективного анализа на основании данных протоколов

патологоанатомических исследований проводилась оценка патоморфологических особенностей поражения ткани сердца, лёгких и почек при COVID-19.

Дизайн исследования предполагал применение клинических, лабораторных, инструментальных, молекулярно-биологических, аналитических и статистических методов. Статистическая обработка и математический анализ результатов производился при помощи программы «IBM SPSS Statistics 22.0» с использованием параметрических и непараметрических методов, корреляционного и ROC-анализа.

Достоверность полученных в ходе исследования результатов обеспечивается объёмом выборки, количеством проанализированных статистических форм и низкой вероятностью ложноположительных результатов при проверке гипотез.

Полученные научные данные систематизированы, обработаны при помощи статистических методов анализа и изложены в главах собственных наблюдений. В соответствии с результатами работы сформулированы выводы и практические рекомендации, определены перспективы дальнейшей разработки темы.

Положения, выносимые на защиту

1. Развитие острого кардиоренального синдрома, определяющегося сочетанием сердечной недостаточности и острого повреждения почек, характерно для 12,5% больных коронавирусной инфекцией тяжёлой степени тяжести; у 71% диагностируется кардиоренальный синдром 1 типа, у 29% — 3 типа. Наличие сочетанного поражения сердца и почек при COVID-опосредованном кардиоренальном синдроме подтверждается данными гистологического исследования. Особенностью кардиоренального синдрома при COVID-19 является его формирование на фоне значительных структурно-функциональных нарушений респираторной системы.

2. Предикторами развития кардиоренального синдрома у больных COVID-19 являются повышение концентрации тропонина I, N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида про-B типа, цистатина C в сыворотке крови и липокалина в моче; предикторами летального исхода — повышение концентрации тропонина I и цистатина C в сыворотке крови и липокалина в моче.

3. Сочетанный и взаимообусловленный характер кардиоренальных осложнений у больных COVID-19 проявляется как при развитии сердечной недостаточности или острого повреждения почек, так и в отсутствие признаков тяжёлой кардио- и нефропатии.

4. У 26% реконвалесцентов COVID-19 спустя 24 месяца после перенесённого заболевания фиксируется стойкое повышение артериального давления, при этом наличие в анамнезе COVID-опосредованного кардиоренального синдрома ассоциировано с повышенным риском формирования длительной миокардиальной и ренальной дисфункции.

Внедрение результатов исследования

По результатам работы был получен патент на изобретение № RU 2796739 С1 «Способ прогнозирования состояния больных с заболеваниями, сопровождающимися острым повреждением почек, по определению парциального давления углекислого газа в моче».

Результаты выполненной диссертационной работы внедрены в практику здравоохранения Удмуртской Республики и изложены в информационном письме для врачей-инфекционистов, врачей-терапевтов, врачей общей практики (семейных врачей) на тему «Своевременная диагностика кардиоренальных осложнений

коронавирусной инфекции COVID-19» (утв. Министром здравоохранения Удмуртской республики С.А. Багиным 1 ноября 2025 г.).

Материалы диссертации используются в учебном процессе при чтении лекций и проведении практических занятий для студентов на кафедре инфекционных болезней и эпидемиологии, кафедре поликлинической терапии с курсами клинической фармакологии и профилактической медицины ФПК и ПП ФГБОУ ВО «Ижевский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автором лично сформулированы идея и цель исследования, разработан дизайн исследования, отобраны пациенты в соответствии с критериями включения и исключения (невключения), выполнено клиническое обследование пациентов, проанализированы результаты лабораторной и инструментальной диагностики, организовано проведение дифференциальной диагностики и лечения. Автором проведён обзор и анализ отечественной и зарубежной литературы, посвященной проблеме коронавирусной инфекции (COVID-19), кардиоренального синдрома и используемым методам исследования; собран, сгруппирован, статистически обработан и проанализирован фактический материал. По результатам работы автором сформулированы выводы, практические рекомендации, а также намечены перспективные направления дальнейшего изучения проблемы COVID-19.

Степень достоверности и апробация работы

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, основаны на анализе достаточного объема клинического материала. В работе использованы современные методы исследования, соответствующие поставленным задачам. Выводы аргументированы и вытекают из проведенных исследований.

Часть полученных в ходе работы результатов доложена и обсуждена в рамках:

1. Научно-практической конференции Российского научного медицинского общества терапевтов «Диалоги о внутренней медицине» (г. Ижевск, 28 октября 2022 г.),
2. Международной научно-практической конференции «Новое в диагностике, лечении и профилактике социально-значимых инфекций» (г. Уфа, 27-28 октября 2022 г.),
3. XV ежегодного всероссийского конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского (г. Москва, 27-29 марта 2023 г.),
4. XII межрегиональной межвузовской научно-практической конференции молодых ученых и студентов, посвященной 90-летию ИГМА «Современные аспекты медицины и биологии» (г. Ижевск, 17-21 апреля 2023 г.).

В окончательном виде диссертация апробирована и рекомендована к защите на заседании апробационного совета ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора» 10 февраля 2026 г., протокол №110.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Настоящее диссертационное исследование по своему содержанию соответствует паспорту научной специальности 3.1.22. Инфекционные болезни в следующих направлениях исследований: пп. №1, №2 и паспорту научной

специальности 3.1.18. Внутренние болезни в следующих направлениях исследований: пп. №1, №2, №3.

Публикации

Результаты исследования опубликованы в 15 печатных работах, в том числе 9 — в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных материалов диссертаций по специальностям 3.1.22. Инфекционные болезни и 3.1.18. Внутренние болезни.

Объем и структура работы

Материал исследования изложен на 170 страницах машинописного текста и представлен следующими разделами: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, пять глав собственных наблюдений, заключение, выводы, практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы. В тексте имеются 40 рисунков, 43 таблицы, 3 клинических примера. Список литературы включает 150 источников — 71 русскоязычный и 79 иноязычных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Диссертационное исследование проводилось на базе ФГБОУ ВО Ижевский ГМУ Минздрава России, ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, БУЗ УР «Республиканская клиническая инфекционная больница МЗ УР», БУЗ УР «Городская клиническая больница № 6» МЗ УР, БУЗ УР «Городская клиническая больница №2 МЗ УР», БУЗ УР «1 Республиканская клиническая больница МЗ УР» г. Ижевска в 2020-2025 гг. в рамках научно-исследовательской работы «Клинико-функциональная характеристика кардиоренальных взаимоотношений у больных коронавирусной инфекцией COVID-19» (№ И126021238801-4).

Диссертационное исследование проведено в соответствии с действующими в настоящее время этическими требованиями, предъявляемыми к медицинским исследованиям (Хельсинская декларация Всемирной медицинской ассоциации, руководство по надлежащей клинической практике — Good Clinical Practice); обследование проводилось на основании информированного согласия пациентов. Работа прошла экспертизу локального этического комитета при ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России (протокол заседания №747/1 от 9 декабря 2022 года).

Исследование было сплошным, в него включались все пациенты, соответствующие критериям включения при отсутствии критериев исключения, имело смешанный дизайн и на различных этапах было проспективным или ретроспективным.

На 1 этапе исследования было обследовано 112 пациентов, поступивших на стационарное лечение в БУЗ УР «РКИБ МЗ УР» с диагнозом «Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован методом полимеразной цепной реакции (ПЦР)» в 2020-21 гг. (период распространения альфа- и дельта-штаммов SARS-CoV-2). Они составили I группу исследуемых лиц; отбор производился с учетом представленных ниже критериев включения. За включёнными в исследование пациентами на время всего периода пребывания в стационаре устанавливалось регулярное наблюдение.

Критерии включения в I группу: 1. Определение РНК SARS-CoV-2 в материале мазков из носо- и ротоглотки. 2. Клинико-эпидемиологические признаки

тяжёлого течения новой коронавирусной инфекции при поступлении. 3. Госпитализация в первые 5 суток от начала заболевания. 4. Возраст 18-75 лет. 5. Отсутствие (по данным анамнеза и анализа медицинской документации) тяжёлой (3 степени) и неконтролируемой артериальной гипертензии и других хронических заболеваний системы кровообращения, лёгких, хронической болезни почек, сахарного диабета, ожирения. 6. Добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: выявление за время госпитализации в анамнезе (по данным медицинской документации) хронических заболеваний системы кровообращения.

В I группу были включены 51 мужчина (45,5%), 61 женщина (54,5%) с диагнозом «Коронавирусная инфекция COVID-19» и тяжёлым (включая крайне тяжёлое) течением заболевания. Возраст больных составил 56,5 [39,3; 64,0] лет.

Все наблюдаемые в остром периоде заболевания пациенты I группы были разделены на 3 подгруппы, сопоставимые по гендерному составу, возрасту и срокам госпитализации:

А. 37 пациентов с пневмонией, сопровождающейся поражением лёгочной ткани, не превышающим 50% её объёма (КТ-1 — минимальный, <25% (7 чел) и КТ-2 — средний, 25-50% (30 чел) в соответствии с адаптированной «эмпирической» визуальной шкалой);

В. 42 пациента с объёмом поражения лёгочной ткани 50-75% (КТ-3, значительный);

С. 33 пациента с объёмом поражения лёгочной ткани >75% (КТ-4, субтотальный).

С целью анализа кардиоренопультмональных взаимоотношений при различных вариантах течения COVID-19 в I группе пациентов выделялись следующие подгруппы:

К. Пациенты, у которых в течение госпитализации диагностировалось ОПП (согласно критериям KDIGO — нарастание сывороточного креатинина $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л) в течение 48 ч или в 1,5 раза от исходного в течение 7 суток и/или снижение темпа диуреза $< 0,5$ мл/кг/ч в течение 6 ч).

Л. Пациенты, у которых за время госпитализации ОПП не диагностировалось.

Ф. Пациенты, у которых в течение госпитализации диагностировалась сердечная недостаточность (СН; в соответствии с критериями острой СН согласно отечественным клиническим рекомендациям — появление периферических отёков, набухание шейных вен и/или повышение концентрации NT-proBNP в сыворотке крови > 450 пг/мл у пациентов до 55 лет и > 900 пг/мл у пациентов 55-75 лет).

Г. Пациенты, у которых за время госпитализации СН не диагностировалась.

С. Пациенты, у которых в течение госпитализации диагностировался КРС (согласно К.С. Нежданову и соавт. (2023) и J.A. Kim et al. (2023) — сочетание клинико-лабораторных признаков ОПП и СН).

Т. Пациенты, у которых за время госпитализации КРС не диагностировался.

М. Пациенты с летальным исходом госпитализации.

Н. Пациенты, выписанные из РКИБ в удовлетворительном состоянии.

Для оценки динамики исследуемых клинико-лабораторных показателей была сформирована группа сравнения (группа X) из 35 практически здоровых лиц в

возрасте 54,0 [48,0; 59,0] лет; из них 16 (45,7%) — мужского пола, 19 (54,3%) — женского. По возрасту группа сравнения была сопоставима с I группой ($p=0,643$).

Критериями включения в группу сравнения (X) являлись: 1. Возраст 18-75 лет. 2. Отсутствие клинико-эпидемиологических признаков COVID-19 на момент обследования. 3. Отсутствие в анамнезе указаний на перенесённую новую коронавирусную инфекцию, хронических заболеваний системы кровообращения, лёгких и почек, сахарного диабета, ожирения. 4. Добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

На 2 этапе исследования был осуществлён ретроспективный анализ 281 протокола патологоанатомических исследований, проведённых на базе патологоанатомического отделения БУЗ УР «ГКБ № 6» МЗ УР г. Ижевска в течение одного (2022) года.

Критерии включения протоколов в исследование: 1. Указание в протоколе патологоанатомического исследования на коронавирусную инфекцию COVID-19 в формулировке патологоанатомического заключительного диагноза в разделе диагноза основного заболевания. 2. Указание на COVID-19 как на непосредственную причину смерти в клинико-патологоанатомическом эпикризе. Определение патоморфологических явлений, сопутствующих непосредственно инфаркту миокарда и КРС при COVID-19 и анализ соответствующих микропрепаратов были осуществлены с применением критериев исключения: 1. Исключены пациенты с сахарным диабетом в анамнезе. 2. Исключены пациенты старше 70 лет. Итоговую выборку составили 32 протокола патологоанатомических исследований больных коронавирусной инфекцией (18 (56,25%) мужчин, 14 (43,75%) женщин), умерших в возрасте $58,3 \pm 11,4$ лет.

На 3 этапе исследования спустя 2 года после выписки было обследовано 72 реконвалесцента коронавирусной инфекции COVID-19, у которых в остром периоде заболевания была диагностирована пневмония. Данные пациенты составили II группу исследуемых лиц.

Критерии включения во II группу (реконвалесцентов): 1. Перенесённая коронавирусная инфекция тяжёлого течения в 2020-2021 гг. 2. Отсутствие (по данным анамнеза и анализа медицинской документации) тяжёлой (3 степени) и неконтролируемой АГ и других хронических заболеваний системы кровообращения, хронической болезни почек, сахарного диабета на момент госпитализации по поводу коронавирусной инфекции. 3. Возраст 18-75 лет. 4. Отсутствие на момент исследования острого заболевания или обострения хронического заболевания респираторной, сердечно-сосудистой системы, почек, злокачественного новообразования. 5. Добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Во II группу были включены 44 женщины (61,1%), 28 мужчин (38,9%); медианный возраст — 58,5 [52,8; 63,0] лет. Они были разделены на 2 подгруппы, сопоставимые по возрасту и гендерному составу:

Реконвалесценты COVID-19 и КРС: 30 пациентов, которым в период госпитализации по поводу тяжёлого течения коронавирусной инфекции в 2020-2021 гг. был выставлен диагноз «кардиоренальный синдром» или сочетание диагнозов «сердечная недостаточность» и «острое повреждение почек» (эквивалент диагноза «КРС»);

Реконвалесценты COVID-19 без КРС: 42 пациента без указаний на наличие

сочетанных СН и ОПП как осложнений COVID-19.

Для оценки лабораторно-инструментальных параметров состояния сердечно-сосудистой системы и почек реконвалесцентов производилось их сравнение с соответствующими параметрами лиц, включённых в группу сравнения X (n=31) сопоставимого возраста (55,0 [50,0; 59,0] лет, p=0,107).

Диссертационное исследование проведено с использованием широкого спектра клинических, лабораторных, молекулярно-биологических, инструментальных и статистических методов. Общий объём проведённых клинических, лабораторных и инструментальных исследований представлен в таблице 1.

Таблица 1. Методы и объём проведённых исследований

Методы исследования	Число обследованных, чел.		
	I группа n=112	II группа n=72	Группа X n=35
Общеклинические методы			
Сбор жалоб и анамнеза, осмотр, пальпация, аускультация, термометрия, определение артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), частоты дыхательных движений (ЧДД), сатурации (SpO ₂)	112	72	35
Лабораторные методы			
Исследование общеклинических показателей крови и мочи, биохимических показателей крови	112	72	35
Исследование концентрации натрия в моче	62	0	15
Исследование фракционной экскреции натрия (ФЭН) в моче	26	0	0
Исследование КФК (общей) в сыворотке крови	112	0	35
Исследование тропонина I в сыворотке крови	88	0	35
Исследование NT-proBNP в сыворотке крови	88	72	35
Исследование цистатина С в сыворотке крови	102	72	35
Исследование NGAL в моче	102	0	35
Исследование pO ₂ в моче	45	0	10
Исследование pCO ₂ в моче	24	0	10
Молекулярно-биологические методы			
Определение РНК SARS-CoV-2	112	0	35
Инструментальные методы			
КТ ОГК	112	1	0
Электрокардиография	112	72	35
Эхокардиография (ЭхоКГ) (показатели систолической и диастолической функции миокарда, структурно-геометрические показатели)	58	72	16
ЭхоКГ (показатели кровоснабжения и скорости движения миокарда)	58	0	0

Клинические методы исследования включали в себя сбор жалоб и анамнеза, осмотр, термометрию, измерение АД, ЧСС, ЧДД, SpO₂, пальпацию, аускультацию.

Лабораторные методы исследования. Проводилось исследование общеклинических показателей крови, мочи, рутинных биохимических показателей крови (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, глюкоза, холестерин, КФК, С-реактивный белок, ферритин, калий, натрий, прокальцитонин, мочевины, креатинин) у больных COVID-19 в остром периоде, реконвалесцентов заболевания и лиц, включённых в группу сравнения.

Исследование концентраций кардио- и нефроспецифичных маркеров — сердечного тропонина I, NT-proBNP, цистатина C в сыворотке крови и липокалина в моче производилось на иммуноферментном анализаторе. Исследование биоматериала пациентов, включённых в I группу, проводилось на 3-5 день госпитализации, реконвалесцентов (II группа) — спустя 2-2,5 года после выписки.

Оценка газового состава мочи производилась на 3-5 день госпитализации; при выявлении ОПП — в течение 7 дней с момента постановки данного диагноза.

Использовавшиеся аппаратура, наборы реактивов и соответствующие данным наборам референсные интервалы исследуемых маркеров представлены в таблице 2.

Таблица 2. Используемые в работе показатели повреждения и дисфункции миокарда и почек

Маркер	Референсный интервал	Используемые набор / аппаратура
КФК (общая) в сыворотке крови	0-167 Ед/л	Creatinine Kinase Kit, IFCC Method, Mindray (Китай)
Тропонин I в сыворотке крови	0-0,1 нг/мл	Тропонин I-ИФА-БЕСТ (Россия)
NT-proBNP в сыворотке крови	0-225 пг/мл	NtproBNP-ИФА-БЕСТ (Россия)
Цистатин C в сыворотке крови	0,5-1,6 мкг/мл	Цистатин C-ИФА-БЕСТ (Россия)
NGAL в моче	0,7-9,8 нг/мл	human NGAL ELISA, Hycult Biotechnology (Нидерланды)
pO ₂ в моче	>65 мм рт.ст.	Анализатор Easy Blood Gas,
pCO ₂ в моче	20-22 мм рт.ст.	Medica Corporation (США)

Молекулярно-биологические методы исследования. Определение РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) производилось с использованием биоматериала, полученного при заборе мазков из носо- и ротоглотки.

Инструментальные методы исследования. Методом компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) обследовано 112 (100% включённых в I группу) больных коронавирусной инфекцией. Обследование производилось при госпитализации пациента; при отрицательной динамике заболевания (усиление выраженности одышки и аускультативных изменений, снижение уровня SpO₂) проводилось повторное КТ ОГК.

Электрокардиографическое исследование всем 112 больным коронавирусной инфекцией выполняли при госпитализации, в дальнейшем — при наличии

показаний (появление ощущений перебоев в работе сердца, боль за грудиной).

Эхокардиографическое исследование осуществлялось на аппарате GE Vivid 7 (США), датчиком с дозированной решеткой частотой 3 МГц в соответствии с рекомендациями Американского эхокардиографического общества и отечественными методическими рекомендациями по трансторакальной эхокардиографии [Mitchell С. et al., 2019; Д.А. Дорошенко с соавт., 2019]. Обследование больных коронавирусной инфекцией в остром периоде (пациентов I группы) производилось на 3-5 день госпитализации, реконвалесцентов COVID-19 (пациентов II группы) — спустя 1,5-2 года после выписки.

Статистические методы исследования. Первичная регистрация и систематизация полученных данных производилась при помощи прилагаемой к Microsoft Windows 10 программе Microsoft Office Excel. Статистическая обработка и математический анализ результатов производился с помощью программы «IBM SPSS Statistics 22.0». Минимальный уровень значимости принимался при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Клинико-функциональные особенности кардиоренального синдрома при коронавирусной инфекции COVID-19

У включённых в исследование больных COVID-19 не выявлено достоверных различий частоты развития СН, повреждения миокарда (ПМ) и ОПП в зависимости от тяжести поражения лёгких (см. рис. 1).

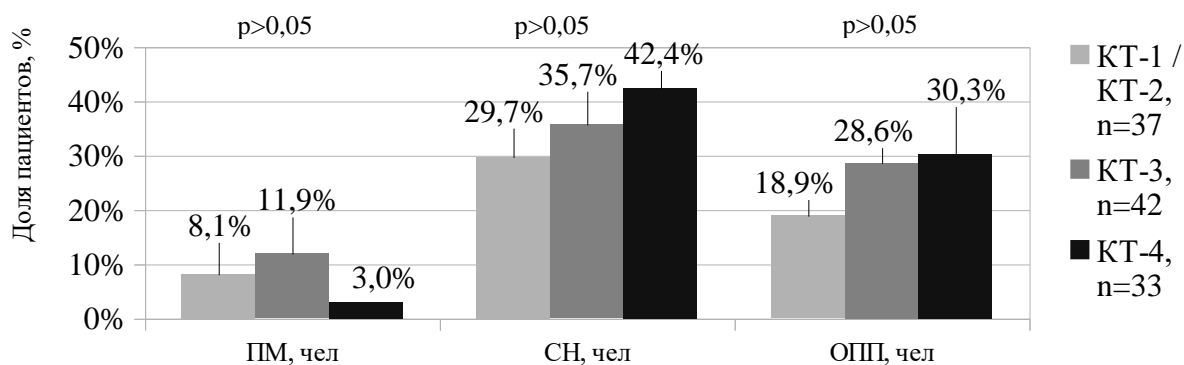


Рисунок 1. Частота развития сердечно-сосудистых и ренальных осложнений у пациентов с COVID-19 и поражением лёгких различной степени тяжести

В ходе работы была выявлена связь парциального давления в моче углекислого газа (pCO_2) с динамикой течения ОПП. У таких больных, по данным исследования, pCO_2 в моче в момент поступления в отделение реанимации составляло 47-70 мм рт.ст. (в норме у практически здоровых лиц — 20-22 мм рт.ст.), фиксировалась гиперкреатинемия 321-627 мкмоль/л, величина суточного диуреза — 300-400 мл. В ходе проведения терапии у пациентов отмечалось снижение парциального давления углекислого газа в моче до 20-40 мм рт.ст., при этом на следующие сутки наблюдалось снижение концентрации креатинина сыворотки до 276-524 мкмоль/л, увеличение диуреза до 700-1000 мл. Таким образом, pCO_2 в моче позволяет проводить динамическое наблюдение за состоянием больных с заболеваниями, сопровождающимися ОПП, и прогнозировать положительную динамику. На основании результатов данного исследования был получен патент на изобретение № RU 2796739 С1 «Способ прогнозирования состояния больных с

заболеваниями, сопровождающимися острым повреждением почек, по определению парциального давления углекислого газа в моче».

Наличие ренопультмональных связей при COVID-19 проявлялось также более высокими концентрациями цистатина С в сыворотке крови больных со значительной и субтотальной пневмонией по сравнению с теми, у кого объём поражения лёгких не превышал 50%. Так, при КТ-1/КТ-2 величина данного показателя составила 1,1 [1,0; 1,4] мкг/мл, в то время, как при КТ-3 — 1,8 [1,3; 2,8] мкг/мл ($p=0,001$), при КТ-4 — 1,6 [1,1; 2,4] мкг/мл ($p=0,006$).

Всего сочетание СН и ОПП (комбинированная сердечная и почечная дисфункция), которое может трактоваться как КРС, было диагностировано у 14 включённых в исследование пациентов (12,5%). Формирование КРС наблюдалось с нарастающей частотой при увеличении площади поражения лёгочной ткани. Так, при пневмонии КТ-4 стадии КРС наблюдался значимо чаще ($p=0,015$), чем при КТ-1/КТ-2 стадии, причём при поражении лёгких $<25\%$ КРС не фиксировался (см. рис. 2). Помимо этого, КРС ассоциировался с более выраженной десатурацией: медиана минимального зафиксированного уровня SpO_2 при КРС составила 85,5 [81,8; 89,3] %, в то время, как в группе лиц без тяжёлой сочетанной кардио- и нефропатии — 89,0 [85,0; 91,0] % ($p=0,029$; см. рис. 3). Полученные результаты подчёркивают, что в наиболее манифестной форме патологические кардиоренопультмональные взаимосвязи проявляются при COVID-19 в случае тяжёлого течения пневмонии.

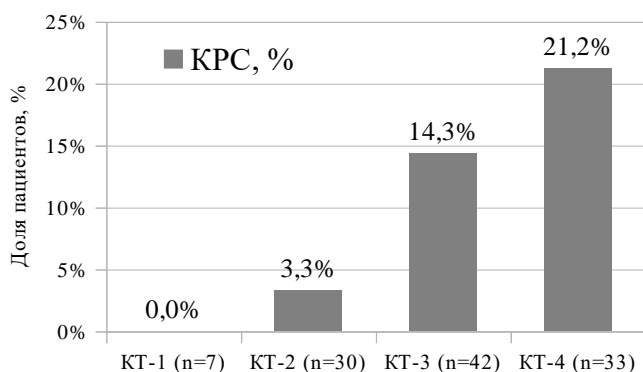


Рисунок 2. Наблюдаемая частота развития КРС при пневмонии КТ-1 — КТ-4 стадии

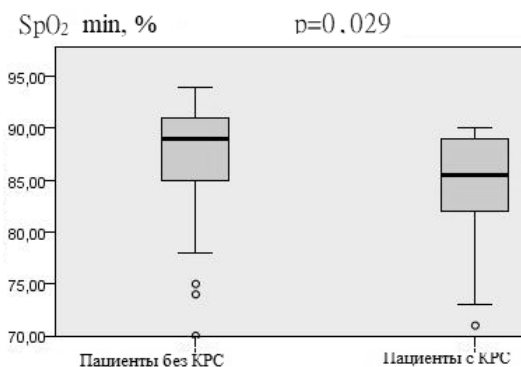


Рисунок 3. Десатурация у пациентов с КРС при COVID-19

Медианный возраст пациентов, у которых был зафиксирован КРС, составил 56,0 [47,3; 65,5] лет (у лиц без КРС — 56,5 [39,0; 64,0] лет; $p=0,631$). Развитие КРС при COVID-19 происходило в течение периода с 3 по 9 сутки госпитализации и, соответственно, на 5-14 день заболевания.

У 10 больных (71%) наблюдались клинико-лабораторные признаки КРС 1 типа; в частности, у всех 4 пациентов с сочетанием миокардита и ОПП первично развивалось именно поражение миокарда, сопровождавшееся формированием дисфункцией ЛЖ и снижением АД. У 4 больных с КРС (29%) были диагностированы признаки острого ренокардиального синдрома, или КРС 3 типа.

Летальный исход был диагностирован у единственного пациента с КРС и поражением лёгких КТ-2 стадии, у 4 из 6 (66,7%) пациентов с КРС и поражением лёгких КТ-3; при КРС и КТ-4 — у 3 из 7 (42,9%). Таким образом, всего он

наблюдался у 8 (57,1%) больных с КРС, что значимо превосходило уровень летальности у пациентов без сочетанных СН и ОПП (16,3%, $p < 0,001$), а также при ОПП без СН (20%, $p = 0,039$) и при СН без ОПП (23,1%, $p = 0,031$).

Предиктивная способность современных маркёров поражения сердца и почек к диагностике кардиоренального синдрома и летального исхода у больных COVID-19

Как следует из представленных данных (рис. 4), более высокие концентрации исследуемых маркёров миокардиальной и ренальной дисфункции были ассоциированы с последующим развитием КРС при COVID-19.

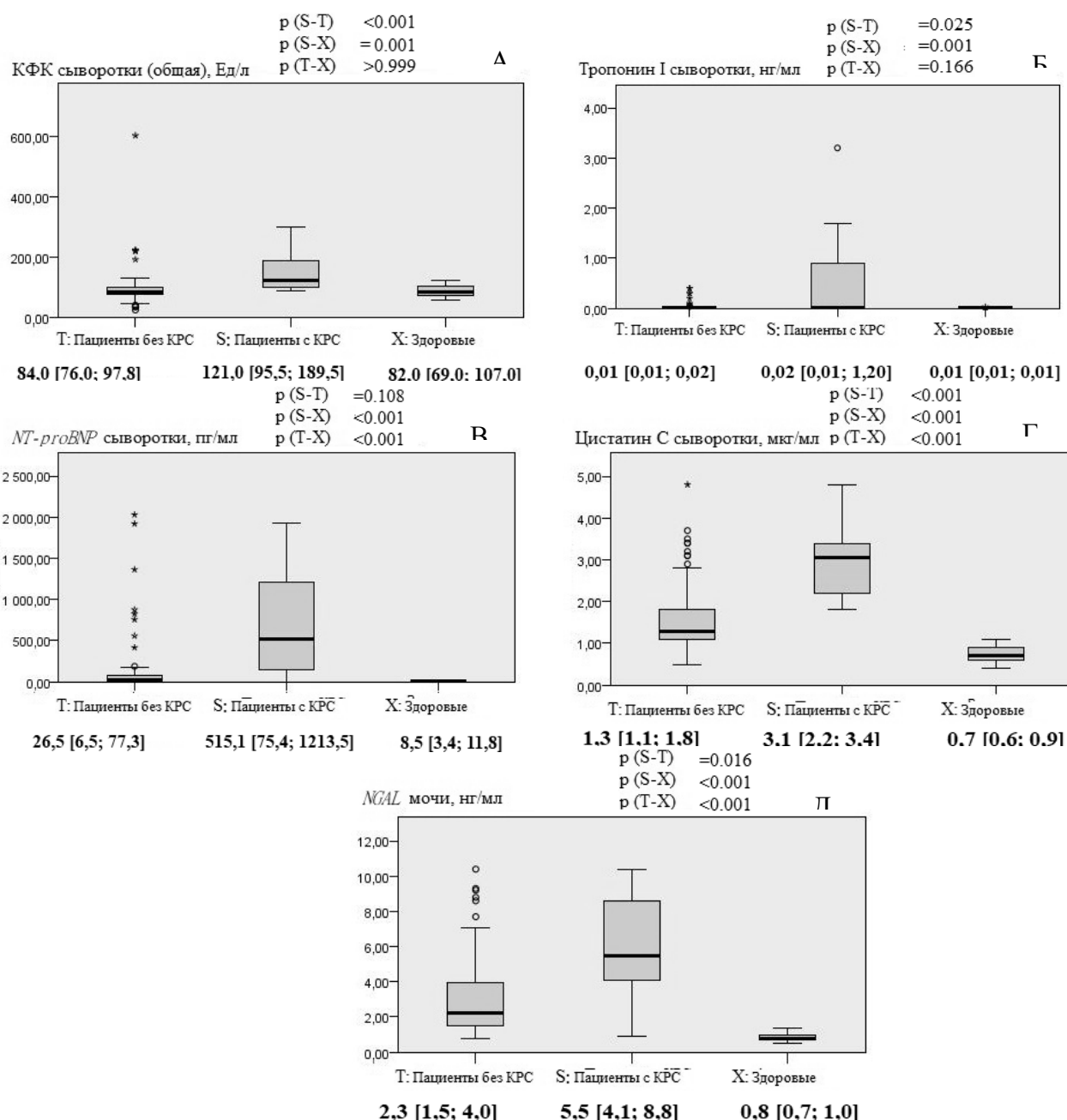


Рисунок 4А-Д. Концентрации маркёров кардио- и нефропатии (А - КФК, Б - тропонина I, В - NT-proBNP, Г - цистатина С, Д - NGAL) у пациентов с COVID-19 в сравнении со здоровыми лицами. Различия в выборках статистически достоверны (критерий Краскела-Уоллиса $p < 0,05$)

ROC-анализ подтвердил возможность их использования в качестве предикторов развития КРС при COVID-19. Для КФК площадь под кривой (AUC) составила 0,831; 95% ДИ: 0,730 – 0,931, $p < 0,001$; для тропонина I AUC=0,696; 95% ДИ: 0,522 – 0,870, $p = 0,030$; для NT-proBNP AUC=0,740; 95% ДИ: 0,543 – 0,938, $p = 0,008$; для цистатина С AUC=0,899; 95% ДИ: 0,837 – 0,960, $p < 0,001$; для NGAL AUC=0,802; 95% ДИ: 0,666 – 0,938, $p < 0,001$.

Наилучшую предиктивную способность продемонстрировали методы определения цистатина С (оптимальное пороговое значение — 1,75 мкг/мл, индекс Юдена — 0,727) и NT-proBNP в сыворотке крови (соответственно, 236,6 пг/мл и 0,645). Учитывая возможное начало формирования КРС с 5 дня заболевания, целесообразно производить оценку данных показателей в указанный срок.

Обращает на себя особое внимание (см. рис. 5), что развитие КРС при COVID-19 ассоциировалось со снижением ряда показателей кровоснабжения миокарда (скорость кровотока в диастолу в просвете дистального участка передней нисходящей артерии — ПНА_{dis} V max, скорость кровотока в диастолу в просвете сосуда перфоранта (ветви передней нисходящей артерии) — perf V max, интеграл скорости потока в диастолу в просвете сосуда перфоранта — perf FVI). Таким образом, в дебюте COVID-опосредованного КРС наблюдается снижение скорости кровотока в диастолу в просвете кровоснабжающих миокард артерий, что может опосредовать развитие диастолической дисфункции.

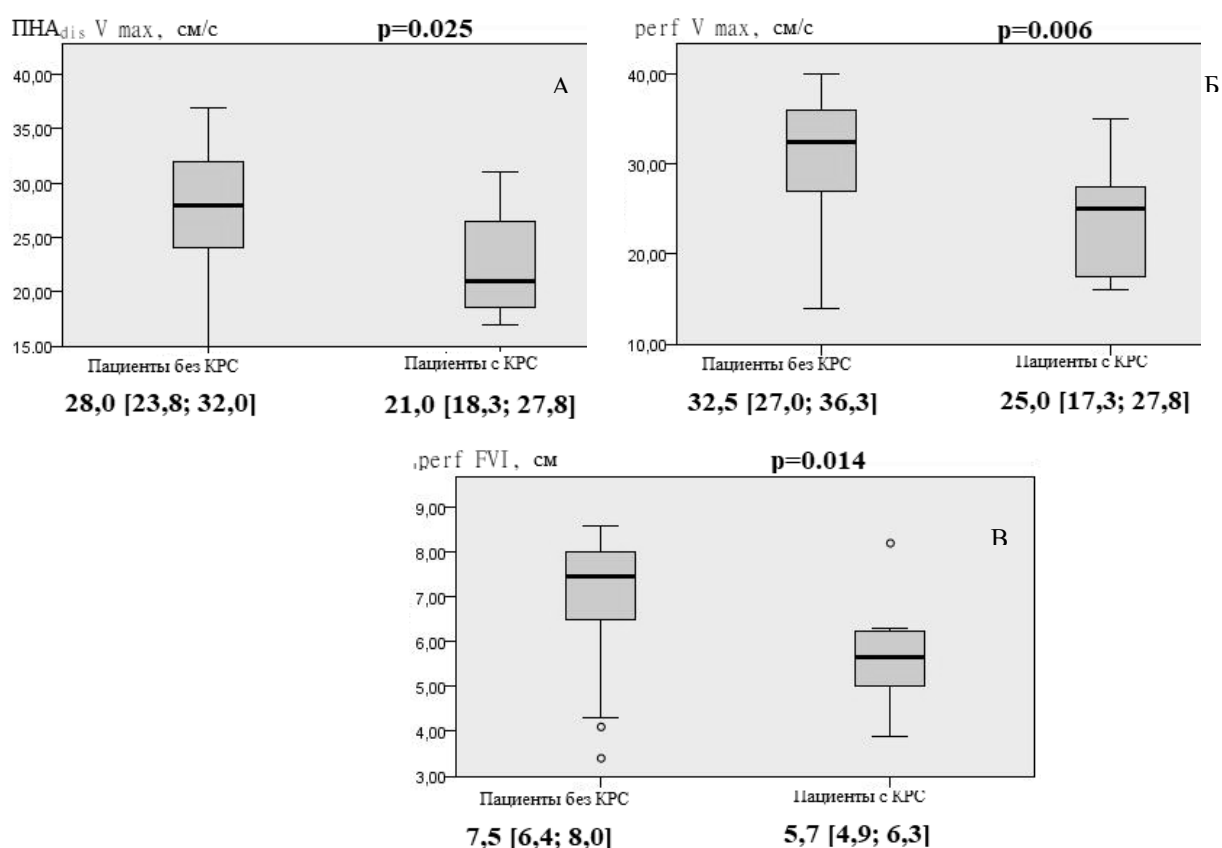


Рисунок 5А-В. Показатели кровоснабжения миокарда (А — ПНА_{dis}Vmax; Б - perfVmax; В - perfFVI) у пациентов с COVID-19

Парциальное давление кислорода (pO_2) в моче у пациентов с КРС было значительно ниже по сравнению с его показателями у лиц без КРС (44,6 [43,0; 46,3] мм рт.ст. против 65,6 [47,1; 70,8] мм рт.ст.; $p<0,001$).

За исключением общей КФК, более высокие медианные концентрации исследуемых биомаркёров и/или превышение их референсных значений были ассоциированы с последующим наступлением летального исхода. Кроме того, в случае развития КРС, медианные показатели цистатина С и липокалина у 8 умерших пациентов превосходили таковые у 6 выздоровевших (3,4 [2,9; 3,6] мкг/мл против 2,2 [2,0; 3,0] мкг/мл; $p=0,017$ и 8,2 [5,3; 9,3] нг/мл против 4,1 [1,9; 5,9] нг/мл; $p=0,023$ соответственно).

Результаты исследования возможности применения маркёров кардио- и нефропатии в качестве предикторов летального исхода при COVID-19 приведены в таблице 3.

Таблица 3. Результаты исследования биомаркёров ПМ, СН и ОПП у обследованных больных COVID-19 в сравнении со здоровыми лицами

Показатели	М — Умершие n=22	Н — Выздоровевшие n=66	Х — Здоровые n=35	p-value
Тропонин I сыворотки, нг/мл #	0,02 [0,01; 0,33]	0,01 [0,01; 0,02]	0,01 [0,01; 0,01]	М-Н — 0,012 М-Х — <0,001 Н-Х — 0,356
Тропонин I >0,1 нг/мл, чел	7 (31,8%)	2 (3%)	0	М-Н — <0,001
NT-proBNP сыворотки, пг/мл #	80,8 [10,0; 812,2]	29,2 [5,7; 85,6]	8,5 [3,4; 11,8]	М-Н — 0,292 М-Х — <0,001 Н-Х — <0,001
NT-proBNP >225 пг/мл, чел	8 (36,4%)	9 (13,6%)	0	М-Н — 0,019
	n=24	n=78	n=35	
Цистатин С сыворотки, мкг/мл #	2,2 [1,4; 3,3]	1,3 [1,1; 1,9]	0,7 [0,6; 0,9]	М-Н — 0,022 М-Х — <0,001 Н-Х — <0,001
Цистатин С >1,6 мкг/мл, чел	15 (62,5%)	25 (32,1%)	0	М-Н — 0,008
NGAL мочи, нг/мл #	4,4 [2,2; 8,4]	2,2 [1,5; 4,1]	0,8 [0,7; 1,0]	М-Н — 0,049 М-Х — <0,001 Н-Х — <0,001
NGAL >9,8 нг/мл, чел	1 (1,3%)	1 (4,2%)	0	М-Н — 0,373

Примечание: # - различия статистически достоверны (критерий Краскела-Уоллиса $p<0,05$).

За исключением NT-proBNP, данная предсказательная способность была подтверждена и в ходе ROC-анализа. Для тропонина I площадь под кривой (AUC) составила 0,673; 95% ДИ: 0,527 – 0,820, $p=0,015$; для цистатина С AUC=0,721; 95% ДИ: 0,607 – 0,835, $p=0,001$; для NGAL AUC=0,704; 95% ДИ: 0,582 – 0,825, $p=0,003$.

Наилучшие предиктивные свойства продемонстрировал метод определения цистатина С (оптимальное пороговое значение — 1,55 мкг/мл, индекс Юдена — 0,378).

Таким образом, по данным настоящей работы, предикторами развития КРС при COVID-19 являются повышение концентрации тропонина I, NT-proBNP, цистатина С в сыворотке крови и липокалина в моче; также подтверждена возможность использования перечисленных маркёров в качестве предикторов летального исхода. Наивысшую диагностическую значимость в отношении прогнозирования развития КРС продемонстрировал метод определения сывороточных цистатина С и NT-proBNP, в отношении прогнозирования летального исхода — цистатина С.

Тот факт, что КРС был ассоциирован не только с более выраженной десатурацией, но и с уменьшением скорости кровотока в просвете кровоснабжающих миокард артерий, а также со снижением парциального давления кислорода (pO_2) в моче свидетельствует о высокой значимости вклада респираторной дисфункции и ишемизации сердечной мышцы и почек в формирование комплекса кардиоренальных осложнений при коронавирусной инфекции.

Кардиоренальные взаимоотношения при различных вариантах течения COVID-19

У включённых в основную группу больных COVID-19 выявлено наличие положительных корреляционных связей между большинством маркёров кардиальной и почечной дисфункции (см. таблицу 4). При этом даже у больных коронавирусной инфекцией, не осложнённой СН и ОПП, зафиксированы более высокие (в сравнении с не инфицированными SARS-CoV-2) концентрации NT-proBNP и цистатина С в сыворотке крови и липокалина в моче (см. таблицу 5).

Таблица 4. Коэффициенты корреляции r_s между маркёрами кардио- и нефропатии у больных COVID-19

Показатели	КФК	Тропонин I	NT-proBNP	Цистатин С	NGAL	Альбуминурия
КФК		$r_s = -0,007$ $p = 0,947$	$r_s = 0,237$ $p = 0,030$	$r_s = 0,241$ $p = 0,018$	$r_s = 0,190$ $p = 0,063$	$r_s = 0,271$ $p = 0,005$
Тропонин I	—		$r_s = 0,111$ $p = 0,302$	$r_s = 0,321$ $p = 0,002$	$r_s = 0,210$ $p = 0,050$	$r_s = 0,235$ $p = 0,028$
NT-proBNP	+	—		$r_s = 0,230$ $p = 0,031$	$r_s = 0,315$ $p = 0,003$	$r_s = 0,055$ $p = 0,611$
Цистатин С	+	+	+		$r_s = 0,424$ $p < 0,001$	$r_s = 0,371$ $p < 0,001$
NGAL	—	+	+	+		$r_s = 0,166$ $p = 0,098$
Альбуминурия	+	+	—	+	—	

Примечание: + - корреляции статистически значимы ($p < 0,05$).

Таблица 5. Результаты исследования маркеров дисфункции сердца и почек у больных COVID-19 без кардиоренальных осложнений и у здоровых лиц

Показатели	Пациенты без СН и без ОПП (n=53)	Здоровые (n=21)	p-value
КФК (общая) сыворотки, Ед/л	82,0 [69,5; 92,0]	82,0 [69,0; 108,0]	0,294
Тропонин I сыворотки, нг/мл	0,01 [0,01; 0,02]	0,01 [0,01; 0,01]	0,300
NT-proBNP сыворотки, пг/мл	16,5 [3,9; 44,8]	8,5 [3,5; 12,0]	0,028
Цистатин С сыворотки, мкг/мл	1,2 [1,1; 1,5]	0,7 [0,6; 0,9]	<0,001
NGAL мочи, нг/мл	2,1 [1,4; 3,4]	0,8 [0,7; 1,1]	<0,001

Ренокардиопульмональные взаимоотношения у больных с ОПП. Развитие ОПП при COVID-19 было ассоциировано со значительным и субтотальным (>50%) поражением лёгких, наблюдавшимся у 27 (93,1%) таких больных (у индивидов без ОПП КТ-3/КТ-4 стадия пневмонии определялась в 42,2% случаев; $p=0,001$) и более выраженной десатурацией (87,0 [82,5; 89,5] % против 89,0 [85,0; 91,0] %; $p=0,016$). У лиц с минимальным поражением лёгких (КТ-1) ОПП не диагностировалось.

В подгруппе пациентов с коронавирусной инфекцией, осложнённой ОПП, фиксировались значимо более высокие концентрации маркёров ПМ (см. таблицу 6). В подгруппе пациентов с ОПП наблюдалась положительная корреляционная связь между концентрацией липокалина мочи и NT-proBNP ($r_s=0,549$; $p=0,034$).

Таблица 6. Результаты исследования биомаркёров ПМ, СН и ОПП у обследованных больных COVID-19 в сравнении со здоровыми лицами

Показатели	К — Пациенты с ОПП n=29	L — Пациенты без ОПП n=83	X — Здоровые n=35	p-value
КФК сыворотки (общая), Ед/л	104,5 [90,0; 163,5]	82,0 [72,0; 93,0]	82,0 [69,0; 107,0]	K-L — <0,001 K-X — 0,010 L-X — >0,999
#				
КФК (общая) >167 Ед/л, чел	6 (20,7%)	4 (4,8%)	0	K-L — 0,010
	n=15	n=73	n=35	
Тропонин I сыворотки, нг/мл	0,02 [0,01; 0,30]	0,01 [0,01; 0,02]	0,01 [0,01; 0,01]	K-L — 0,012 K-X — <0,001 L-X — 0,231
#				
Тропонин I >0,1 нг/мл, чел	4 (26,7%)	5 (6,8%)	0	K-L — 0,021

Примечание: # - различия статистически достоверны (критерий Краскела-Уоллиса $p<0,05$).

Кардиоренальные взаимоотношения у больных с дисфункцией миокарда. В подгруппе пациентов с СН фиксировались положительные корреляционные связи между тропонином I и цистатином С ($r_s=0,331$; $p=0,043$) и между NT-proBNP и NGAL ($r_s=0,47$; $p=0,003$). Кроме того, в подгруппе пациентов с миокардитом без ОПП регистрировались корреляционные связи между концентрациями NGAL и тропонина I ($r_s=0,949$; $p=0,014$), а также NGAL и NT-proBNP ($r_s=0,9$; $p=0,037$).

Таким образом, результаты настоящего исследования демонстрируют наличие у больных COVID-19, осложнённого ОПП, корреляций между концентрациями маркёров кардио- и нефропатии (NGAL и NT-proBNP), что указывает на наличие функциональной взаимосвязи между системами кровообращения и почек. Аналогично, выявление корреляционных связей между рядом показателей кардиальной и ренальной дисфункции при СН подчёркивает значимость функциональной сопряжённости сердечно-сосудистой системы и почек у больных коронавирусной инфекцией.

Обобщая полученные результаты, необходимо отметить, что рассмотренные в данной главе варианты течения заболевания сопровождаются сочетанным (как минимум, субклиническим, а в ряде случаев и манифестным) поражением сердца и почек, что позволяет предположить возможность развития системного «латентного» КРС у значительной части пациентов с тяжёлым течением коронавирусной инфекции.

Патоморфологические особенности поражения ткани сердца и почек в остром периоде COVID-19

В ходе изучения 281 протокола патологоанатомических исследований выявлено, что диагноз «острый инфаркт миокарда» (ОИМ) как осложнение коронавирусной инфекции указывается в 33,1% случаев. Практически у всех (97,8%) пациентов с ОИМ при COVID-19 выявлены признаки вирусной пневмонии: полнокровие капилляров межальвеолярных перегородок, ветвей легочных артерий и вен, свежие фибриновые и организующиеся тромбы.

Выявлены следующие характерные патоморфологические состояния, сопровождающие развитие ОИМ у больных COVID-19: 1. Тромбоэмболические явления (смешанные тромбы в просветах сосудов, фокусы микроинфарктов, спазм, неравномерное кровенаполнение артерий и артериол); 2. Тромбогеморрагический синдром (плазматическое пропитывание сосудистых стенок и периваскулярные микрогеморрагии из неизменённых эритроцитов). Тромбоэмболические и тромбогеморрагические явления диагностировались и в других органах и тканях.

Патоморфологическая характеристика кардиоренального синдрома при COVID-19. Комбинированная сердечная (на фоне ОИМ) и почечная недостаточность, которая может трактоваться как КРС, диагностировалась при жизни у 65,6% больных COVID-19. У всех этих пациентов, помимо вышеописанных тромбоэмболических и тромбогеморрагических явлений в ткани миокарда, наблюдалась патоморфологическая картина «шоковой почки» — набухание и некроз нефротелиоцитов, отёк интерстициальной ткани, неравномерность кровенаполнения сосудов коркового и мозгового слоёв, красные и фибриновые микротромбы в просветах капиллярных петель групп клубочков, периваскулярные микрогеморрагии из неизменённых эритроцитов в мозговом слое.

Таким образом, у умерших пациентов при COVID-19 по результатам патологоанатомических вскрытий и гистологического исследования фиксировались признаки тромбоэмболических и тромбогеморрагических признаков поражения как лёгких, так и сердца и почек, что является дополнительным доказательством сочетанного, взаимосвязанного характера кардиоренопульмональных патологических изменений при коронавирусной инфекции.

Состояние кардиоваскулярной системы и почек у реконвалесцентов COVID-19

У 26% обследованных реконвалесцентов наблюдалось развитие либо утяжеление течения артериальной гипертензии, потребовавшее для достижения контроля АД назначения/интенсификации антигипертензивной терапии.

Концентрации креатинина (83,6 [75,2; 91,0] мкмоль/л) и NT-proBNP (211,0 [173,3; 261,0] пг/мл) сыворотки крови у реконвалесцентов COVID-19 были значимо выше ($p < 0,001$), чем в группе сравнения (здоровых лиц) — 72,3 [69,9; 79,9] мкмоль/л и 8,5 [3,4; 11,8] пг/мл соответственно. Кроме того, у реконвалесцентов, у которых в остром периоде COVID-19 диагностировался КРС, наблюдались большая величина креатининемии и меньшая СКФ, рассчитанная по формуле СКД-ЕПІ — соответственно, 88,0 [85,3; 94,3] мкмоль/л против 76,8 [73,9; 83,1] мкмоль/л, $p < 0,001$ и 64,5 [59,0; 68,0] мл/мин/1,73м² против 77,0 [59,0; 87,0] мл/мин/1,73м², $p = 0,002$.

У 16,7% реконвалесцентов COVID-19 фиксировалось снижение рассчитанной по цистатину С СКФ менее 90 мл/мин/1,73м², а у 6,9% — менее 60 мл/мин/1,73м². Указанные явления чаще (для СКФ < 90 мл/мин/1,73м² $p = 0,01$, для СКФ < 60 мл/мин/1,73м² — с тенденцией к достоверности — $p = 0,071$) отмечались у лиц, перенесших в остром периоде заболевания КРС. Необходимо подчеркнуть наличие средней силы прямой ($r_s = 0,455$) значимой ($p < 0,001$) корреляционной связи между концентрациями NT-proBNP и цистатина С сыворотки крови.

Результаты эхокардиографического исследования спустя 1,5-2 года после выписки демонстрируют, что снижение параметра E/A < 1 , которое может свидетельствовать о вероятной диастолической дисфункции, наблюдалось у 56% обследованных реконвалесцентов.

Таким образом, полученные сведения указывают на повышенный риск формирования длительной миокардиальной и ренальной дисфункции и развития хронического КРС у реконвалесцентов коронавирусной инфекции, особенно — у тех, кто в остром её периоде перенёс КРС. Наличие прямой корреляционной связи между концентрациями NT-proBNP и цистатина С сыворотки крови свидетельствует о сохранении кардиоренальных взаимоотношений спустя 2 года после заболевания. Полученные результаты обосновывают необходимость длительного динамического наблюдения за перенесшими COVID-19, прежде всего, в случае, если в остром периоде инфекции её течение осложняла комбинированная сердечная и почечная дисфункция (КРС).

ВЫВОДЫ

1. Развитие кардиоренального синдрома (КРС) характерно для 12,5% больных коронавирусной инфекцией тяжёлой степени тяжести; у 71% диагностируется КРС 1 типа, у 29% — 3 типа; у 57% наблюдается летальный исход. Особенностью COVID-опосредованного КРС является его формирование на фоне значительных структурно-функциональных нарушений респираторной системы: вероятность развития КРС возрастает с увеличением объёма поражения легочной ткани (при пневмонии КТ-1 стадии — 0, при КТ-2 — 3,3%, при КТ-3 — 14,3% и при КТ-4 — 21,2%); также он ассоциирован с выраженной десатурацией.

2. Предиктором развития КРС у больных коронавирусной инфекцией является повышение концентрации тропонина I, NT-proBNP, цистатина С в

сыворотке крови и NGAL в моче; при этом методы определения уровня NT-proBNP и цистатина С обладают наивысшей предсказательной силой и могут быть рекомендованы для стратификации риска КРС. Развитие КРС при COVID-19 сопровождается ишемизацией почки, что проявляется значимым снижением парциального давления кислорода (pO_2) в моче. Высокие концентрации тропонина I, NT-proBNP, цистатина С в сыворотке крови и NGAL в моче отражают тяжесть течения заболевания и являются предикторами летального исхода; при этом наилучшей предсказательной способностью обладает метод определения уровня цистатина С.

3. Течение COVID-19, сопровождающееся ОПП, характеризуется повышением концентрации КФК, тропонина I и NT-proBNP, а при коронавирусной инфекции, осложнённой СН, отмечается наличие корреляционных связей между тропонином I и цистатином С, а также между NT-proBNP в сыворотке крови и NGAL в моче, что указывает на сочетанный и взаимообусловленный характер кардиоренальных осложнений при данных вариантах течения заболевания. У больных коронавирусной инфекции тяжёлой степени тяжести, не осложнённой СН и ОПП, в сравнении с не инфицированными SARS-CoV-2 лицами наблюдается повышение концентрации NT-proBNP и цистатина С в сыворотке крови и липокалина в моче, что свидетельствует о вероятном развитии латентного, субклинического КРС при данном заболевании.

4. Патоморфологическими и гистологическими проявлениями патологических кардиоренопальмональных взаимосвязей у умерших в остром периоде коронавирусной инфекции, осложнённой КРС, являются сочетанные признаки «шоковой почки», тромбоземболических и тромбогеморрагических явлений в ткани сердца и лёгких.

5. У 26% реконвалесцентов COVID-19 спустя 24 месяца после перенесённого заболевания фиксируется персистирующее повышение АД. Наличие в анамнезе COVID-опосредованного КРС ассоциировано с более высокими показателями NT-proBNP в сыворотке крови и более низкими значениями СКФ, что указывает на повышенный риск формирования длительной миокардиальной и ренальной дисфункции и развития хронического КРС у лиц, перенесших коронавирусную инфекцию, осложнённую тяжёлой сочетанной кардио- и нефропатией. Возможность формирования хронического КРС подчёркивает наличие средней силы прямой значимой корреляционной связи между сывороточными концентрациями NT-proBNP и цистатина С обследованных реконвалесцентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для своевременного выявления поражения почек и сердца при тяжёлом течении COVID-19 рекомендуется определение сывороточных концентраций цистатина С и NT-proBNP на 5 день заболевания и, в случае превышения оптимальных пороговых значений данных маркёров (соответственно 236,6 пг/мл и 1,75 мкг/мл) и отнесения пациента к группе высокого риска КРС, назначение превентивной кардио- и нефропротективной терапии ингибиторами АПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина.

2. В ходе диспансерного наблюдения за реконвалесцентами COVID-19 тяжёлого течения для своевременной диагностики кардиоренальных осложнений (АГ, ХСН, ХБП) рекомендуется спустя 60 дней после выздоровления в рамках

углублённой диспансеризации и далее ежегодно контролировать АД и функциональное состояние миокарда (ЭхоКГ-исследование, определение NT-proBNP в сыворотке крови) и почек (определение цистатина С в сыворотке крови).

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Учитывая высокую распространённость коронавирусной инфекции, а также значимость роли кардиоренальных осложнений в её клинической картине, перспективным направлением дальнейшей разработки темы представляется изучение как в остром периоде, так и у реконвалесцентов заболевания маркёров эндотелиальной дисфункции, повреждения миокарда и почек, а также провоспалительных цитокинов, что может способствовать лучшему пониманию патогенеза COVID-19 и выработке научно обоснованной тактики диагностики осложнённого течения инфекции и наблюдения за её реконвалесцентами.

2. Представляет научно-практический интерес проведение дальнейших исследований в направлении анализа значимости определения парциального давления не только кислорода, но и углекислого газа в моче при инфекционных заболеваниях, осложнённых ОПП и КРС.

3. Для уточнения генеза повреждения миокарда и улучшения диагностики миокардита у больных коронавирусной инфекцией целесообразно исследовать возможности применения более специфичных диагностических методик — магнитно-резонансной томографии сердца и анализа антикардиальных антител.

4. С учётом наличия описанного в литературе и нашедшего подтверждение в данной работе риска развития АГ у реконвалесцентов COVID-19 представляет интерес изучение вариабельности показателей АД у данных лиц при помощи методов его суточного мониторинга.

5. С целью углублённого исследования состояния почек в динамике реконвалесцентного периода целесообразной является оценка их осмо- и волюморегулирующей функции, канальцевого транспорта.

6. Важное научно-практическое значение имеет изучение динамики течения ранее имевшихся заболеваний системы кровообращения после перенесённого COVID-19.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. К вопросу о поражении системы кровообращения и почек при COVID-19. Ямолдинов Н.Р., Сарксян Д.С., Дударев М.В., Мурзабаева Р.Т., Ахтарова Л.Р. Медицинский вестник Башкортостана. 2022. Т. 17. № 4 (100). С. 54-59.

2. Общий антиоксидантный статус больных коронавирусной инфекцией COVID-19. Ямолдинов Н.Р., Сарксян Д.С., Дударев М.В., Гилева О.Г., Малинин О.В., Бородин Ж.И., Каменщикова Т.М., Малинина Г.А., Мотырева А.И. В сборнике: Труды Ижевской государственной медицинской академии. Сборник научных статей. Ижевск, 2023. С. 87-88.

3. Патоморфологическая характеристика инфаркта миокарда, развившегося на фоне COVID-19. Ямолдинов Н.Р., Сарксян Д.С., Дударев М.В., Гилева О.Г., Малинин О.В., Бородин Ж.И., Каменщикова Т.М., Кочнева О.В., Сергеева Е.К., Аникаев В.П., Обухова Е.В. Медицинский вестник Башкортостана. 2023. Т. 18. № 5 (107). С. 11-16.

4. Полиморфизм генов системы гемостаза при COVID-19. Ахтарова Л.Р.,

Сарксян Д.С., Ямолдинов Н.Р., Мурзабаева Р.Т., Аникаев В.П., Валишин Д.А. Медицинский вестник Башкортостана. 2023. Т. 18. № 2 (104). С. 79-84.

5. Влияние однонуклеотидных полиморфизмов генов свертывающей системы крови и фолатного цикла на тяжесть течения и исходы COVID-19. Ямолдинов Н.Р., Сарксян Д.С., Дударев М.В., Малинин О.В., Аникаев В.П., Малеев В.В., Миронов К.О., Мурзабаева Р.Т., Хасанова Г.М., Ахтарова Л.Р., Валишин Д.А. Инфекционные болезни. 2023. Т. 21. № 4. С. 5-11.

6. Влияние однонуклеотидных полиморфизмов генов свертывающей системы крови и фолатного цикла на тяжесть течения и исходы коронавирусной инфекции COVID-19. Сарксян Д.С., Ямолдинов Н.Р., Дударев М.В., Аникаев В.П. Кардиологический вестник. 2023. Т. 18. № 2-2. С. 23.

7. Значение исследования напряжения кислорода в моче в характеристике острого повреждения почек у больных коронавирусной инфекцией COVID-19. Сарксян Д.С., Дударев М.В., Ямолдинов Н.Р., Малинин О.В., Аникаев В.П., Малеев В.В., Ахтарова Л.Р., Малов В.А. Инфекционные болезни. 2023. Т. 21. № 3. С. 106-111.

8. Нарушения ритма сердца у лиц, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19. Ямолдинов Н.Р., Дударев М.В., Сарксян Д.С., Малеев В.В. Терапевтический архив. 2023. Т. 95. № 11. С. 991-995.

9. Фракционная экскреция натрия у больных коронавирусной инфекцией COVID-19. Ямолдинов Н.Р., Сарксян Д.С., Дударев М.В., Жарина М.В. В сборнике: Труды Ижевской государственной медицинской академии. Сборник научных статей. Ижевск, 2024. С. 53-54.

10. Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19. Ямолдинов Н.Р., Дударев М.В., Сарксян Д.С., Багаутдинова Л.И., Петухова Н.И. Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. 2024. № 3. С. 40-45.

11. Клинико-лабораторная характеристика кардиоренального синдрома у больных COVID-19. Ямолдинов Н.Р., Дударев М.В., Сарксян Д.С., Малеев В.В., Гилева О.Г. Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. 2024. № 1. С. 88-93.

12. Оценка концентрации натрия в моче у больных коронавирусной инфекцией COVID-19. Ямолдинов Н.Р., Сарксян Д.С., Дударев М.В., Гилева О.Г., Мурзабаева Р.Т., Ахтарова Л.Р. Медицинский вестник Башкортостана. 2025. Т. 20. № 1 (115). С. 25-30.

13. Кардиальные биомаркеры как предикторы летального исхода у больных коронавирусной инфекцией COVID-19. Ямолдинов Н.Р., Дударев М.В., Сарксян Д.С., Гилева О.Г. В сборнике: Труды Ижевской государственной медицинской академии. сборник научных статей. Ижевск, 2025. С. 96-97.

14. «Ренальные» биомаркеры как предикторы летального исхода у больных коронавирусной инфекцией COVID-19. Дударев М.В., Сарксян Д.С., Гилева О.Г., Ямолдинов Н.Р. Терапия. 2025. Т. 11. № S8. С. 190.

15. Состояние сердца и респираторной системы по прошествии 2,5 лет после тяжелой коронавирусной инфекции (COVID-19) со 100% поражением легких. Дударев М.В., Сарксян Д.С., Шкляев А.Е., Аникаев В.П., Ямолдинов Н.Р. Терапия. 2025. Т. 11. № S8. С. 191.