Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:

академик РАН, профессор, д.м.н. В.В. Малеев,

профессор, д.м.н. М.В. Дударев

Ижевск - 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ…….. 4

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ…….. 15

1.1. Характеристика коронавирусной инфекции (COVID-19) на современном этапе……... 15

1.2. Общие представления о кардиоренальном синдроме……... 24

1.3. Кардиоренальный синдром при коронавирусной инфекции…… 30

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ……. 40

2.1. Материалы и дизайн исследования……. 40

2.2. Методы исследования……... 48

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ И ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КАРДИОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ COVID-19…….. 55

3.1. Общая характеристика госпитализированных больных COVID-19… 55

3.2. Особенности кардиоренального синдрома у больных COVID-19…... 71

ГЛАВА 4. ПРЕДИКТОРЫ КАРДИОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА И ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА У БОЛЬНЫХ COVID-19……. 79

4.1. Предикторы развития кардиоренального синдрома у больных COVID-19…….. 79

4.2. Показатели ишемии миокарда и почек при кардиоренальном синдроме у больных COVID-19…….. 86

4.3. Биомаркёры кардио- и нефропатии как предикторы летального исхода у больных COVID-19……... 92

ГЛАВА 5. ОСОБЕННОСТИ КАРДИОРЕНОПУЛЬМОНАЛЬНЫХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ТЕЧЕНИЯ COVID-19…….. 97

5.1. Общая характеристика кардиоренальных взаимоотношений у больных COVID-19…….. 97

5.2. Ренокардиопульмональные взаимоотношения при остром повреждении почек у больных COVID-19…… 98

5.3. Кардиоренопульмональные взаимоотношения при сердечной недостаточности у больных COVID-19……. 104

ГЛАВА 6. ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЦА И ПОЧЕК ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ 109

ГЛАВА 7. СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И ПОЧЕК У РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ COVID-19…….. 116

ЗАКЛЮЧЕНИЕ…… 127

ВЫВОДЫ……. 148

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ…….. 150

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ…….. 151

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ…….. 153

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ……. 156

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В конце 2019 г. в Китайской Народной Республике произошла вспышка новой коронавирусной инфекции с эпицентром в городе Ухань, получившей название «COVID-19». Высокая контагиозность данного вируса (SARS-CoV-2) обусловила его быстрое распространение: 11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о начале пандемии COVID-19. Несмотря на то, что к началу мая 2023 года эпидемическая ситуация была оценена ВОЗ как благоприятная, что позволило 5 мая 2023 г. объявить о завершении пандемии, новые случаи заболевания коронавирусной инфекцией продолжали и продолжают фиксироваться в течение 2023-2026 гг. [8, 14, 15, 141, 142].

К марту 2026 года в мире было верифицировано около 779 млн. случаев заражения COVID-19, из которых более 7,1 млн. завершились летальным исходом [142]. Для Российской Федерации (РФ) проблема коронавирусной инфекции также является актуальной: с 2020 по 2025 гг. в России диагностировано свыше 24,9 млн. случаев заболевания [142]. Помимо этого, в сентябре 2024 г. появились сведения о распространении в РФ нового подварианта SARS-CoV-2 — XEC; высказываются опасения, что данный штамм, обладая значительной способностью к ускользанию от иммунного ответа, может не только стать доминирующим в мире, но и способствовать более тяжёлому, осложнённому течению заболевания [11, 138]. В 2025 г. в России участились случаи инфицирования ещё одним вариантом SARS-CoV-2 — «Стратус» (Stratus, XFG), ранее получившим распространение в Юго-Восточной Азии, Великобритании и Северной Америке [43].

Известно, что основной морфологический субстрат COVID-19 представляет собой диффузное альвеолярное повреждение, которое проявляется интерстициальной пневмонией и острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС); однако в отличии от большинства других острых респираторных

вирусных инфекций (ОРВИ), SARS-CoV-2 способен также провоцировать развитие тяжёлой сочетанной патологии различных органов, в частности — сердечно-сосудистой системы и почек; так, показана возможность формирования у данных больных миокардита, перикардита и тромбэндокардита, а среди наиболее распространённых непосредственных причин смерти от коронавирусной инфекции указываются острый инфаркт миокарда (ОИМ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), тромбоэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА) и острое повреждение почек (ОПП) [1, 3, 13, 14, 15, 18, 21, 24, 32].

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 [15, 24, 79]. 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; вышеизложенное указывает на необходимость углублённого поиска маркёров осложнённого течения COVID-19 [77, 79, 97, 109, 113, 114].

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), а также ОНМК [3, 6, 21, 32, 44]. Кроме того, имеются данные о возможности развития постковидного вирусно-иммунного миокардита и тромбоэндокардита и, как следствие, сохранения риска тромбоэмболических осложнений и в отдалённом

периоде заболевания [4]. Это подтверждается и статистическими сведениями: так, по данным Федеральной службы государственной статистики (Росстата), с 2020 по 2022 гг. наблюдался рост как общей, так и первичной заболеваемости сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе — стенокардией и гипертонической болезнью, а в структуре смертности кардиоваскулярная патология по-прежнему занимает лидирующее положение [19]. Как указывают С.А. Бойцов с соавт. (2023), пандемия коронавирусной инфекции прервала 18-летнюю (с 2003 по 2021 гг.) тенденцию к снижению общего коэффициента смертности от болезней системы кровообращения и способствовала росту так называемой «отсроченной» сердечно-сосудистой смертности, обусловленной как временным снижением доступности медицинской помощи, так и вышеозначенными долгосрочными кардиоваскулярными эффектами заболевания [6, 7]. Вместе с тем, данные Росстата свидетельствуют и о росте заболеваемости болезнями мочеполовой системы, что в совокупности с имеющимися сведениями о возможности формирования не только острого, но и хронического КРС усиливает научную и практическую значимость изучения состояния сердца и почек у реконвалесцентов COVID-19 [19, 28, 29].

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; кроме того, приведённые в них результаты характеризуются некоторой разнонаправленностью [5, 48, 62, 78, 81, 89, 93, 104, 108, 113, 121, 124, 128, 133, 134, 145, 146, 148].

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 [5, 48, 62, 78, 81, 89, 93, 104, 108, 111, 121, 124, 128, 133, 134, 145, 146, 148]. Так, возможность определения концентрации цистатина С для ранней диагностики SARS-CoV-2-опосредованного 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) [16, 34, 65]. 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 [98, 114]. 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 [105].

Таким образом, несмотря на наличие отдельных работ, посвящённых анализу диагностического потенциала различных маркёров дисфункции сердца и почек, целесообразным является проведение их системного, комплексного исследования, которое позволило бы пролить свет на кардиоренальные взаимоотношения у больных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) как в остром, так и в отдалённом периоде заболевания.

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

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-В типа, цистатина С в сыворотке крови и липокалина в моче; предикторами летального исхода — повышение концентрации тропонина I и цистатина С 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 C1 «Способ прогнозирования состояния больных с заболеваниями, сопровождающимися острым повреждением почек, по определению парциального давления углекислого газа в моче» [58].

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 проведённых 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Характеристика коронавирусной инфекции (COVID-19) на современном этапе

Коронавирусы (*Coronaviridae*) — это семейство РНК-содержащих вирусов, насчитывающее четыре рода и 45 видов [70, 71].

История изучения коронавирусов. Как указывают М.Ю. Щелканов с соавт. (2020), история изучения коронавирусов ведёт свой отчёт с 1931 г., когда американскими ветеринарами A.F. Schalk и M.C. Hawn был описан «инфекционный бронхит кур»; в 2009 г. этиологический агент этого заболевания, ранее обозначавшийся как «вирус инфекционного бронхита» (IBV — *Infectious bronchitis virus*), получил название «коронавирус птиц» (ACoV — *Avian coronavirus*) [70]. В 1946 г. был открыт поражающий млекопитающих вирус трансмиссивного гастроэнтерита свиней (TGEV — *Transmissible gastroenteritis virus*); в дальнейшем, по свидетельству М.Ю. Щелканова с соавт. (2020), были выделены и другие коронавирусы, поражающие кошек, собак, грызунов, рукокрылых и т.д. [70, 71].

Коронавирус человека (HCoV — *Human coronavirus*) был впервые выделен D.A. Tyrrell и M.L. Bynoe из носоглотки больных ОРВИ в 1965 г. [137]. Само название «коронавирусы» (coronaviruses) предложено в 1968 г. и обусловлено характерным внешним видом при электронной микроскопии — наличием коронообразного зубчатого обрамления округлых плейоморфных частиц размером 120-160 нм [76].

Окончательно в отдельный род коронавирусы были вынесены Международным комитетом по таксономии вирусов (ICTV — International Committee on Taxonomy of Viruses) в 1971 г.; статус семейства им был присвоен той же организацией в 1976 г. [70].

Эпидемиология. К 2020 г. было открыто 7 видов коронавирусов, поражающих человека:

1. HCoV-229E (*Alphacoronavirus, Duvinacovirus*), получен в 1965 г. D.A. Tyrrell и M.L. Bynoe;

2. HCoV-NL63 (*Alphacoronavirus, Duvinacovirus*), выявлен в Нидерландах в 2004 г.;

3. HCoV-OC43 (*Betacoronavirus, Embecovirus*), выявлен в 1967 г.;

4. HCoV-HKU1 (*Betacoronavirus, Hibecovirus*), выделен сотрудниками Гонконгского университета в 2005 г.;

5. SARS-CoV (*Betacoronavirus, Sarbecovirus*), возбудитель тяжёлого острого респираторного синдрома, выделен в 2002 г.;

6. MERS-CoV (*Betacoronavirus, Merbecovirus*), вирус ближневосточного респираторного синдрома, получен в 2012 г.;

7. SARS-CoV-2 (*Betacoronavirus, Sarbecovirus*), выявлен в конце 2019 г., спровоцировал развитие пандемии COVID-19 [70, 71].

До 2020 г. считалось, что в структуре ОРВИ среди госпитализированных пациентов коронавирусная инфекция составляет 12,4% (с колебаниями в отдельные годы от 6,8% до 28,6%); при этом 80% населения уже имели антитела к вирусу, свидетельствующие о встрече с возбудителем в прошлом. Показано, однако, что иммунитет после перенесённого заболевания непродолжительный и не защищает от реинфекции [33, 36, 59].

Как отмечает В.В. Сущевич (2020), в течение длительного периода коронавирусы и вызываемые ими заболевания находились вне поля зрения учёных, пока в 2002 г. в Китае не произошла вспышка «тяжёлого острого респираторного синдрома» (ТОРС, SARS), вызванного, как оказалось впоследствии, вирусом SARS-CoV (SARS-CoV-1). В результате заболели 8273 человека, 775 — погибли (летальность — 9,6%), однако с 2004 г. новых случаев атипичной пневмонии, вызванной SARS-CoV, не регистрировалось [59, 70].

В 2012 г. на Аравийским полуострове было описано развитие так называемого «ближневосточного респираторного синдрома» (MERS), в течение 13

лет повлекшего за собой 955 летальных исходов. По состоянию на 2025 г. MERS-CoV продолжал циркулировать и вызывать новые случаи заболевания [15, 42].

В декабре 2019 года в г. Ухань (провинция Хубэй, Китайская Народная Республика) произошла вспышка пневмонии, вызванная вирусом SARS-CoV-2. Вскоре она распространилась по всему миру; 11 марта 2020 г. ВОЗ объявила о начале пандемии. Несмотря на то, что к началу мая 2023 года эпидемическая ситуация по COVID-19 была расценена ВОЗ как благоприятная, что позволило 5 мая 2023 г. объявить о завершении пандемии, новые случаи заболевания продолжали фиксироваться в течение 2023-2025 гг.; указывается, что повторные вспышки инфекции связаны, в первую очередь, с появлением мутантных вариантов вируса [11, 15, 43, 84, 138, 142].

На 50% геном SARS-CoV-2 оказался гомологичен MERS-CoV, на 79% — SARS-CoV. Исходный штамм вируса, выделенный из материала пациентов, госпитализированных в Ухане в декабре 2019 г., является референсным геномом. Количество вариантов SARS-CoV-2 превышает 1000 различных генетических линий, однако большинство зарегистрированных мутаций не имеет функционального (эпидемиологического) значения [14, 15, 42, 70, 84].

В 2020-2021 гг. были выявлены 5 вызывающих озабоченность штаммов новой коронавирусной инфекции [84]:

1. Альфа (B.1.1.7): зарегистрирован в Великобритании в декабре 2020 г.;
2. Бета (B.1.351): выявлен в ЮАР в декабре 2020 г.;
3. Гамма (P.1): зарегистрирован в Бразилии в январе 2021 г.;
4. Дельта (B.1.617.2): выявлен в Индии в декабре 2020 г.;
5. Омикрон (B.1.1.529): зарегистрирован в ЮАР в ноябре 2021 г. [84].

В 2023 г. наибольшее клинико-эпидемиологическое значение приобрёл штамм «омикрон», широко распространившийся в 2022 г. не только в США и Европе, но и в России. Он характеризуется наличием более 30 мутаций в спайковом белке и наивысшей контагиозностью среди всех вариантов SARS-CoV-2, а также высокой устойчивостью к антителам. Во второй половине 2022 г. во

ряде стран начал распространяться новый штамм BQ1 («цербер»), относящийся к подварианту BA.5 варианта «омикрон». BQ1, как и генетически близкородственные ему штаммы (BQ.1.1, BQ.1.2 и другие), не имеет значимых клинических особенностей, но характеризуется более высокой контагиозностью по сравнению с подвариантом BA.5 [12, 14, 54].

В сентябре 2024 г. появились сведения о проникновении на территорию Российской Федерации нового подварианта SARS-CoV-2 — XEC [11]. Высказываются опасения, что данный штамм может обладать значительной способностью к ускользанию от иммунного ответа и вызывать более тяжёлое, осложнённое течение заболевания [138].

В Удмуртской Республике в 2024 г. по данным Государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Удмуртской Республике в 2024 году» зарегистрировано более 25 тыс. случаев COVID-19; показатель заболеваемости составил 1703,8 на 100 тыс. населения, что превышает среднероссийский уровень (765,29 на 100 тыс. населения) в 2,2 раза [45]. Отдельные случаи заболевания продолжали фиксироваться в регионе и в 2025 г. [8].

В 2025 г. в России распространился ещё один вариант SARS-CoV-2 — «Стратус» (*Stratus*, XFG) [43]. Несмотря на растущую долю случаев инфицирования данным штаммом, ВОЗ оценивает дополнительные связанные с XFG риски для общественного здравоохранения как невысокие; ожидается, что имеющиеся вакцины сохранят против него эффективность. ВОЗ подчёркивает, что пока не располагает сведениями о способности указанного варианта SARS-CoV-2 провоцировать развитие более тяжёлых форм заболевания по сравнению с прочими циркулирующими штаммами — в настоящее время организация обозначает статус XFG как «вариант под наблюдением» (variant under monitoring, VUM) [141]. В то же время, по некоторым оценкам, *Stratus* может демонстрировать выраженное уклонение от иммунного ответа [97].

Таким образом, несмотря на то, что частота осложнений, вызываемых наиболее распространёнными на 2025 г. штаммами SARS-CoV-2 (омикрон и его рекомбинантные субварианты), ниже, чем при инфицировании альфа- и дельта-штаммами, регистрировавшимися в 2020-2021 гг., в настоящее время нельзя полностью исключить вероятность развития респираторной дисфункции при COVID-19; в свете вышеизложенного, а также вероятности появления новых высокопатогенных штаммов вируса, изучение кардиоренопульмональных осложнений заболевания не теряет своей актуальности [8, 15, 43, 54, 84, 97, 138].

Патогенетические особенности COVID-19. Известно, что проникновение SARS-CoV-2 в клетку-мишень начинается со специфического взаимодействия рецептор-связывающего домена первой субъединицы спайкового гликопротеина вируса с пептидазным доменом клеточного рецептора — АПФ2. Рецепторы АПФ2 обильно экспрессированы на альвеолоцитах II типа, что делает их главной и первоочередной мишенью для вируса, определяя развитие диффузного альвеолярного повреждения [14, 15]. Представлены они и на поверхности эндотелиальных клеток артерий и вен, а также клеток миокарда и нефротелиоцитов, что, наряду с существованием тесной функциональной взаимосвязи сердечно-сосудистой системы и почек, поспособствовало выдвижению гипотезы о выделении специфического COVID-опосредованного кардиоренального синдрома (КРС) [14, 73, 77, 79, 84, 98, 109, 114, 129].

Показано, что критическая форма COVID-19 представляет собой разновидность так называемого «цитокинового шторма», который характеризуется патологической активацией врождённого и приобретённого иммунитета, дисрегуляцией синтеза провоспалительных цитокинов и хемокинов (интерлейкинов (ИЛ), интерферонов (ИФН), фактора некроза опухоли α (ФНО-а) и т.п.) и других «белков острой фазы воспаления» (С-реактивный белок (СРБ), ферритин) [14, 15]. Гиперактивация иммунного ответа при этом зачастую ограничивается легочной паренхимой, прилегающей бронхиальной и альвеолярной лимфоидной тканью и ассоциируется с развитием ОРДС [14, 15, 24].

Специфическое вирусное, цитокин-индуцированное, а в более отдалённом периоде, вероятно, и аутоиммунное повреждение эндотелия получило название «SARS-CoV-2-ассоциированная эндотелиальная дисфункция». Она, наряду с эндотелиитом и синдромом гиперкоагуляции, лежит в основе характерных для COVID-19 тромботической микроангиопатии лёгких, миокарда, головного мозга, почек, а также тромбозов и тромбоэмболии крупных кровеносных сосудов [14, 15]. Так, исследование О.В. Заратьянц и соавт. (2020) показало, что тромботические и тромбоэмболические осложнения, не всегда являющиеся непосредственной причиной смерти, несмотря на проводимую антикоагуляционную терапию фиксируются у 16,5% умерших; чаще всего при этом наблюдается развитие тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и тромбозов легочных артерий (в 11,9% случаев). Авторы постулируют особенность COVID-индуцированной интерстициальной пневмонии — её характеризует наличие не только непосредственно диффузного альвеолярного повреждения, но и развитие патологии сосудов лёгких — микроангиопатии с повреждением эндотелия, потенциально — васкулита с тромбозами сосудов разного калибра, а также уже упомянутой ТЭЛА и инфарктов лёгких. При этом ишемические и гипоксические явления наблюдаются и в других органах и тканях, в частности — в миокарде и почках, поражение которых в ряде случаев преобладает над патологоанатомическими изменениями в лёгких [18].

Указанные поражения респираторной и сердечно-сосудистой систем и почек являются основной причиной смерти больных COVID-19 в отсутствии присоединения бактериальной или микотической инфекции, частота которой, по разным оценкам, варьируется от 1% до 50%; её развитие характерно, в первую очередь, для пациентов, длительно находящихся на искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ), а также получающих иммуносупрессивную терапию, а среди наиболее распространённых бактериальных и грибковых агентов указываются *Klebsiella spp, Acinetobacter baumannii, Staphylococcus aureus, Streptococcus*

pneumoniae, Haemophilus influenzae, Mycoplasma pneumoniae, Pseudomonas spp, Candida spp и т.д. [1, 14, 15, 20].

Клиническая картина COVID-19. Согласно отечественным рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению коронавирусной инфекции, с учётом особенностей клинической картины заболевания и танатогенеза определяются следующие клинические и морфологические маски COVID-19: сердечная, мозговая, кишечная, почечная, печеночная, диабетическая, тромбоэмболическая (при ТЭЛА), кожная и септическая; развитие пневмонии при этом во всех случаях является обязательным [14, 15].

Преимущественно именно проявления респираторной дисфункции лежат в основе принятой в России классификации COVID-19 по степени тяжести. Так, согласно вышеозначенным рекомендациям, лёгкое течение заболевания как таковое характеризуется клиническими проявлениями «обычной», неосложнённой ОРВИ — субфебрилитетом, кашлем (сухим или с небольшим количеством отделяемой мокроты), слабостью, утомляемостью, болью в горле; возможны также конъюнктивит, ринорея, гипосмия и дисгевзия [14, 15]. К критериям среднетяжёлого течения COVID-19 относят нарастание частоты дыхательных движений (ЧДД) свыше 22/мин, одышку при физических нагрузках, появление типичных признаков вирусного поражения лёгких, определяемых по результатам лучевой диагностики (компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) или рентгенографии) — участков уплотнения по типу «матового стекла» с консолидацией или без неё, снижение SpO_2 <95%. Для тяжёлого течения коронавирусной инфекции характерными являются ещё более выраженная одышка (ЧДД >30/мин, SpO_2 ≤93%), снижение индекса оксигенации PaO_2/FiO_2 ≤300 мм рт.ст.; кроме того, у таких пациентов могут проявляться симптомы кардиоренальной дисфункции — нестабильность гемодинамики (систолическое артериальное давление (АД) менее 90 мм рт.ст. или диастолическое АД менее 60 мм рт.ст., а также уменьшение скорости диуреза <20 мл/час). Полиорганная недостаточность при COVID-19 (ОРДС и острая дыхательная недостаточность

(ДН), септический шок) ассоциирована с крайне тяжёлым течением заболевания [14, 15].

Таким образом, фундаментальный морфологический субстрат коронавирусной инфекции (в случае её как минимум среднетяжёлого течения) представляет собой диффузное альвеолярное повреждение. Клиническими её проявлениями могут являться не только интерстициальная пневмония и ОРДС, но и комбинированное поражение других органов и систем, и в особенности — сердца и почек [14, 15, 18, 42, 84].

Поражение кардиоваскулярной системы у больных COVID-19 может определяться мио-, пери- и/или эндокардитом, коронариитом и тромбэндокардитом [3, 13, 21, 32]. Помимо этого, в структуру непосредственных причин смерти значительный вклад вносят ТЭЛА, ОИМ, ОНМК, а также острое повреждение почек (ОПП) [1, 21].

Под ОПП подразумевают (согласно рекомендациям ассоциации «Kidney Disease: Improving Global Outcomes» — KDIGO) состояние, удовлетворяющее хотя бы одному из следующих критериев: нарастание сывороточного креатинина ≥0,3 мг/дл (≥26,5 мкмоль/л) в течение 48 ч.; произошедшее в течение 7 суток нарастание креатинина ≥1,5 раза от исходного; темп диуреза <0,5 мл/кг/ч в течение 6 ч [25, 55, 96, 136].

По данным литературы, частота ОПП при COVID-19 варьируется от 5 до 40%, а по некоторым оценкам — достигает 80% [15, 49, 73]. При этом механизмы формирования нефропатии у больных коронавирусной инфекцией могут различаться. В частности, формирование ОПП может происходить на фоне миокардиальной дисфункции, гиповолемии, системной гипотензии при сепсисе, что является причиной развития ренальной гипоперфузии; однако весомый вклад в патогенез COVID-обусловленной нефропатии могут вносить и прямое цитопатическое, сепсис- и цитокин-опосредованное воздействие вируса на почечные канальцы, а также тромботическая микроангиопатия [49, 67, 73, 82, 101, 117]. A. Werion et al. (2020) указывают, что наиболее частым

патоморфологическим проявлением COVID-опосредованной нефропатии является диффузное повреждение проксимальных канальцев [140].

Отмечается, что структурное повреждение почек может произойти до манифестации определяемых в соответствии с критериями KDIGO функциональных нарушений. В этом случае говорят о субклиническом ОПП, причиной которого чаще всего является острый тубулярный некроз (ТН); имеются сведения о возможности его развития и при коронавирусной инфекции [40, 136].

Показано, что большинство госпитализаций по поводу ОПП обусловлены преренальными причинами (гипоперфузией почек — в 21-60% случаев) и острым ТН [96, 136]. Вместе с тем, механизмы формирования ОПП и снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) при повреждении различных компартментов почки (сосудов, клубочков, канальцев, интерстиция) могут пересекаться: так, например, преренальное ОПП способно привести к развитию ишемического ТН и «преобразоваться» в ренальное, поэтому не всегда удаётся провести чёткую границу между различными патогенетическими вариантами ОПП [25, 55, 96, 136].

Таким образом, не подлежит сомнению принципиальная возможность развития сочетанного и взаимно обусловленного поражения сердечно-сосудистой системы и почек, в том числе — при коронавирусной инфекции. Однако, несмотря на наличие ряда опубликованных в зарубежной литературе свидетельств о рисках формирования COVID-опосредованного КРС и его высокой потенциальной опасности в отношении развития тяжёлых и пролонгированных форм заболевания (а также летального исхода), актуальная (утверждённая в 2025 г.) версия отечественных клинических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 не рассматривает вышеперечисленные проявления кардио- и нефропатии сквозь призму кардиоренальных взаимосвязей — понятие о КРС в них отсутствует [24, 76, 78, 97, 108, 113]. Следовательно, выявление клинико-функциональных особенностей кардиоренальных взаимоотношений в остром периоде COVID-19 представляется чрезвычайно актуальным.

1.2. Общие представления о кардиоренальном синдроме

Дефиниция. С патофизиологической точки зрения кардиоренальный синдром (КРС) рассматривается как комбинированная (острая или хроническая) сердечная и почечная дисфункция, прогрессивно усугубляющая недостаточность обоих органов [31, 41]. В то же время, по данным J.A. Kim et al. (2023) КРС может быть описан и клинически и определяться как состояние, при котором возможности терапии, применяемой для облегчения застойных симптомов декомпенсированной СН, ограничены нарушением функции почек, проявляющимся снижением СКФ [109].

История изучения кардиоренальных взаимоотношений. Активное изучение патологии сердца и почек началось в Новое время; в XIX веке вклад в развитие понятия о кардиоренальных взаимоотношениях внесли R. Bright (1789–1858) и W.S. Kirkes (1822–1864), изучавшие взаимосвязь артериальной гипертензии (АГ), развития гипертрофии миокарда и повреждения почек, однако сам термин «кардиоренальный синдром» впервые появляется в литературе только в 1903 г. в работе французского патолога F.J. Collet (1870-1966), описавшего развитие застойных явлений в почке при СН [41, 83, 150].

Отмечается, что активное обсуждение вопросов патогенеза, клиники, диагностики и терапии КРС, а также внедрение в практику терминов «кардиоренальный синдром», «кардиоренальный континуум» началось в России в 2000-х гг. (В.С. Моисеев, Н.А. Мухин, Л.В. Козловская, Ю.С. Милованов); тем не менее, описание сочетанных структурных и функциональных нарушений сердца и почек (а также лёгких) при различных инфекционных, в частности, вирусных заболеваниях описано во многих трудах отечественных учёных не только XXI, но и XX века [41]. Так, например, было показано, что клинико-функциональные и патоморфологические признаки миокардитов и нефропатий могут наблюдаться при геморрагической лихорадке с почечным синдромом (Ш.И. Ратнер, 1962; К.М. Манахов, 2021), гриппе (М.В. Даль, 1938; приводится по А.А. Смородинцеву,

1984), гепатитах В и С (В.В. Малеев, И.Г. Ситников, М.С. Бохонов, 2014) [35, 37, 50, 56].

Классификация КРС. КРС традиционно подразделяется на 5 клинических фенотипов в зависимости от этиологии, хронологического порядка и остроты развития симптомов сердечной и почечной недостаточности [29, 30, 31, 41, 107, 109]:

1. КРС 1 типа характеризуется острой СН, провоцирующей развитие ОПП;

2. КРС 2 типа представляет собой хроническую СН, на фоне которой наблюдается развитие и прогрессирование ХБП;

3. КРС 3 типа, или острый ренокардиальный синдром, проявляется ОПП, которая провоцирует развитие острой СН;

4. КРС 4 типа, или хронический ренокардиальный синдром, определяется ХБП, способствующей появлению и прогрессированию хронической СН;

5. КРС 5 типа, или вторичный (системный) КРС, характеризуется одновременным развитием СН и поражения почек, как острых, так и хронических. Причинами его формирования являются иные коморбидные, изначально — некардиальные и неренальные патологии, которые запускают каскад опосредующих поражение миокарда и почек патофизиологических механизмов (нейрогуморальная активация, гемодинамические изменения, нарушения метаболизма, иммунологические реакции). Примерами таких патологий являются сепсис, сахарный диабет, а также системные заболевания — амилоидоз, саркоидоз, системная красная волчанка, васкулиты и т.д. [29, 30, 41, 107, 109].

Данная классификация была принята на конференции ADQI (Acute Dialysis Quality Initiation) в Венеции в 2008 г. — задолго до начала пандемии COVID-19 [29, 30, 31]. Необходимо отметить, что в рамках этой классификации, как при острых, так и при хронических вариантах КРС, установить непосредственно кардиоренальный или ренокардиальный характер синдрома, то есть, выяснить, какой орган (сердце или почки) был вовлечён в патологический процесс первично,

в ряде случаев представляется затруднительным. Кроме того, ряд авторов указывает на некорректность употребления термина «кардиоренальный синдром» применительно к КРС 5 типа [69]. Предпринимаются попытки разработать иные подходы к классификации КРС, однако, несмотря на некоторые перечисленные методологические несовершенства стандартной её вариации, она остаётся общепринятой [41].

Патогенез острого КРС. До начала пандемии COVID-19 к причинам острой СН при КРС 1 типа относили острую декомпенсацию ХСН, острый коронарный синдром, осложнения при проведении кардиохирургических вмешательств, нарушения ритма сердца. По некоторым данным, частота ОПП и, соответственно, КРС 1 типа при остром коронарном синдроме составляет 9-19%, достигая в случае развития кардиогенного шока 70% [29, 30, 31].

Среди причин ОПП при КРС 3 типа выделяют острые гломерулонефрит, пиелонефрит, канальцевый некроз, обструкцию мочевыводящих путей, стеноз почечных артерий; распространённость его характеризуется значительной вариабельностью ввиду различий исходного риска развития острой сердечной дисфункции [29, 30, 31].

Основными патогенетическими механизмами формирования КРС 1 типа считаются снижение сердечного выброса, повышение венозного давления, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), симпатической нервной системы (СНС), иммунное повреждение и оксидативный стресс. Факторы, опосредующие развитие КРС 1 и 3 типа, во многом пересекаются: к последним, наряду с перегрузкой объёмом и электролитным дисбалансом, также относят активацию РААС и оксидативный стресс [29, 30, 107, 109] (см. рис. 1). Вместе с тем, отмечается, что патогенез КРС при COVID-19 может иметь и ряд отличительных особенностей — звеньев, не характерных для «классического», неинфекционного КРС, которые требуют отдельного, дополнительного изучения [79].

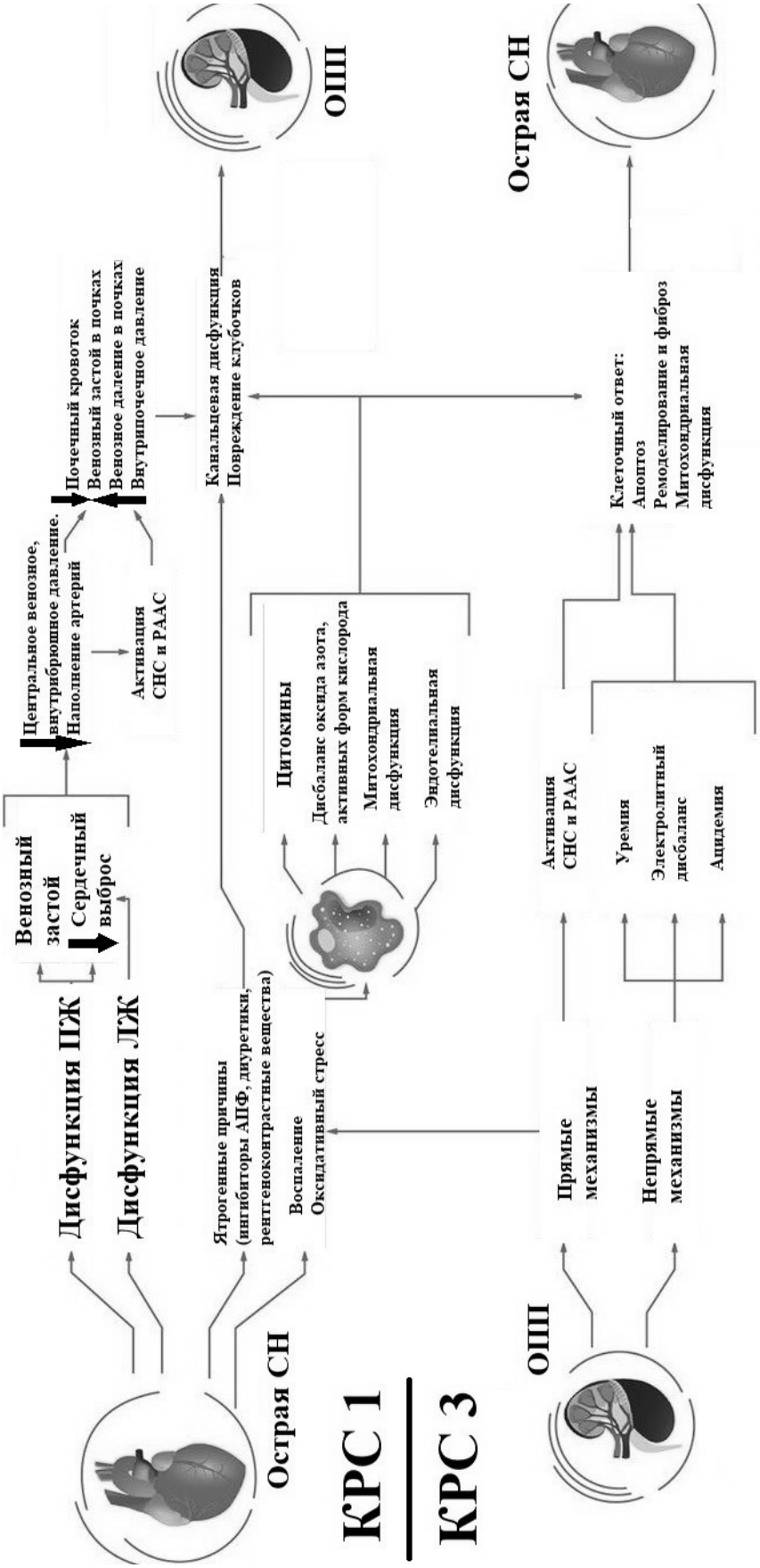


Рисунок 1. Патогенез КРС 1 и 3 типа (по J.C. Jentzer et al (2022), с изменениями)

Методы диагностики КРС. Для диагностики КРС традиционно используются маркёры повреждения миокарда в сочетании с СН, а также маркёры поражения почек и ренальной дисфункции (таблица 1) [31].

Таблица 1. Биомаркёры, применяемые для диагностики КРС (по А.А. Мельнику (2017), с сокращениями)

№	Биомаркёр	Биологические и патофизиологические свойства	Материал; метод измерения
1	Сердечный тропонин I	Белок, являющийся ингибиторным компонентом тропонинового комплекса и контролирующий сокращение мышц. Высвобождается в кровь после травмы миокарда (некроз и апоптоз)	Сыворотка; иммуноанализ
2	Сердечный тропонин T	Белок, присоединяющийся к тропомиозиновому комплексу. Высвобождается в кровь при травме миокарда (некроз и апоптоз)	Сыворотка; иммуноанализ
3	Высокочувствительный тропонин T	Уровень высокочувствительного тропонина T повышается у пациентов с хронической почечной недостаточностью вследствие инфаркта миокарда, ишемии, кардиального стресса, гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), воспаления, эндотелиальной дисфункции и других повреждений сердца	Сыворотка; иммуноанализ
4	Креатинкиназа MB	Изофермент креатинкиназы, высвобождается из поврежденного миокарда	Сыворотка; колометрический
5	Натрийуретический пептид B-типа (P-BNP)	Секретируется желудочками сердца в ответ на чрезмерное растяжение кардиомиоцитов. Высвобождается у больных с острой СН	Сыворотка; иммуноанализ
6	Мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP)	Секретируется при миокардиальном поражении. Применяется для диагностики дисфункции ЛЖ, идентификации пациентов с коронарной недостаточностью, оценки риска возникновения вторичного острого инфаркта миокарда	Сыворотка; иммуноанализ
7	Натрийуретический пептид C-типа	Супрессирует пролиферацию фибробластов и выработку коллагена. Его продуцирование стимулируют гипоксия, цитокины и факторы фиброзного роста. Отражает почечное ремоделирование, определяется у пациентов с острым повреждением сердца	Сыворотка; иммуноанализ

Продолжение таблицы 1

8	Альбумин	Экскреция альбумина возрастает при изменениях свойств почечного фильтра, приводящих к снижению селективности в фильтрации заряженных молекул, а также при патологии канальцев. Увеличение экскреции альбумина с мочой более характерно для патологии клубочков, чем канальцев почек	Кровь, моча; колориметрический, иммунотурбидиметрический
9	Общий белок мочи	Увеличение общего белка в моче связано с гломерулярной фильтрацией и тубулярной реабсорбцией. Экскреция повышается при поражении почечных канальцев, лекарственно-индуцированной нефротоксичности	Моча; колориметрический
10	Цистатин С	Белок, который свободно фильтруется через клубочковую мембрану. Высокочувствительный маркёр КРС 1-го типа; маркёр сердечно-сосудистых событий, независимый от иных кардиомаркёров (кардиальных тропонинов и натрийуретических пептидов)	Сыворотка; иммунотурбидиметрический
11	Молекула повреждения почек 1 (KIM-1 — kidney injury molecule 1)	Гликопротеин, принимающий участие в клеточном взаимодействии. Концентрация KIM-1 увеличивается в проксимальных отделах нефрона при ОПП разного генеза. KIM-1 активируется при повреждении нефроцитов	Моча; иммуноанализ
12	Липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL)	Белок, накапливающийся в гранулах нейтрофилов, его синтез, в т.ч. и в проксимальных канальцах, стимулируется при воспалении. Рост концентрации NGAL в моче наблюдается при ОПП, остром ТН, тубулоинтерстициальной нефропатии	Моча; иммуноанализ
13	Интерлейкин-6 (ИЛ-6)	Гликопротеид, цитокин воспаления. Маркёр КРС 1 типа	Сыворотка; иммуноанализ
14	Ангиотензиноген	Сывороточный белок альфа-глобулиновой фракции, часть РААС, играющей ключевую роль в регуляции кровяного давления, ренальной гемодинамики. Специфический маркёр ОПП	Сыворотка; иммуноанализ [31]

Вышеперечисленные «кардиальные» и «ренальные» биомаркёры активно применялись для выявления КРС до начала пандемии COVID-19 [29, 30, 31]. Имеются отдельные сведения об их использовании для выявления повреждения

миокарда, СН и ОПП при коронавирусной инфекции, однако результатов комплексных, всесторонних исследований данных показателей, позволяющих ответить на вопрос об их применимости в ранней диагностике COVID-опосредованного КРС, в литературных источниках обнаружить не удалось [5, 28, 48, 62, 78, 81, 89, 93, 104, 108, 111, 121, 124, 128, 133, 134, 145, 146, 148].

Инструментальная диагностика КРС. Как отмечают Ж.Д. Кобалава с соавт. (2011), несмотря на то, что современные методы визуализации способны производить оценку, в том числе, и функционального статуса почек, их использование зачастую бывает затруднено вследствие значимого риска контраст-индуцированного ОПП; авторы указывают, что к наиболее перспективным неинвазивным методам можно отнести мультифотонную микроскопию и фазовоконтрастную магнитно-резонансную томографию почек; вместе с тем, рутинное их применение представляется менее доступным по сравнению с биохимическим маркёрами [29, 30].

1.3. Кардиоренальный синдром при коронавирусной инфекции

Патогенез КРС при коронавирусной инфекции. Как было рассмотрено выше, в патогенезе КРС 1 и 3 типов значительную роль играют снижение сердечного выброса, активация РААС и СНС, перегрузка объёмом, дисбаланс электролитов и оксидативный стресс [29, 30, 107, 109]. Вышеозначенные механизмы могут способствовать и осложнённому, пролонгированному течению коронавирусной инфекции, а также, наряду с прямым цитопатическим действием вируса, поражением лёгких и гипоксией, цитокиновым штормом и тромботической микроангиопатией, опосредовать развитие COVID-ассоциированного КРС (см. рис. 2) [85, 106].

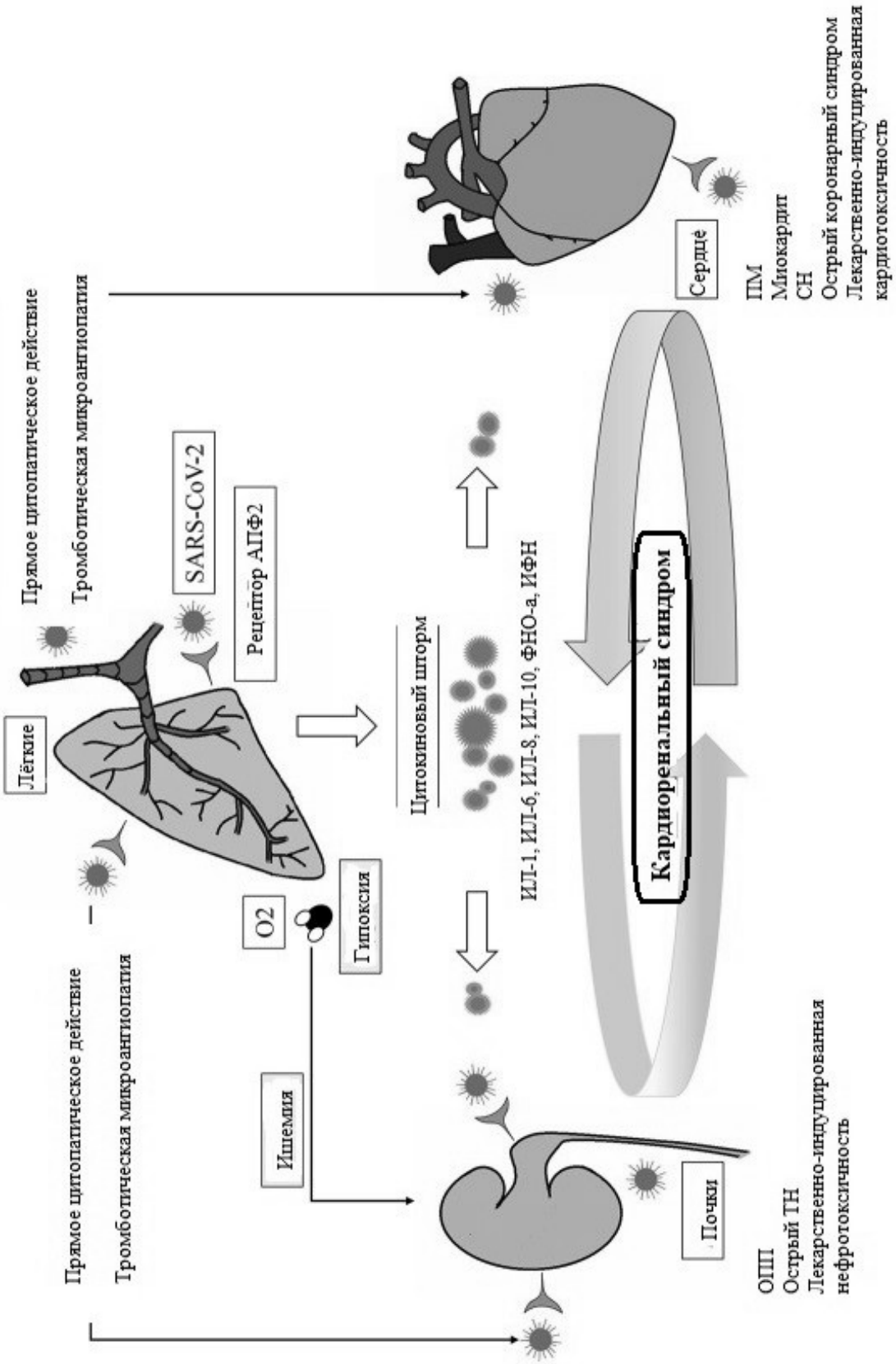


Рисунок 2. Патогенез SARS-CoV-2-ассоциированного КРС (по L. Lin et al. (2022), M. Apetrii et al. (2020), с изменениями)

В литературе приводятся противоречивые сведения о том, какой тип КРС наиболее характерен для COVID-опосредованной кардио- и нефропатии. Так, I. Rudhani et al. (2023) постулируют, что COVID-19 является одним из факторов риска развития КРС, однако не типируют его в соответствии со стандартной классификацией [129]. J.A. Kim et al. (2023) и M. Apetrii et al. (2020) однозначно указывают, что при коронавирусной инфекции наблюдается КРС 5 типа, обусловленный системным действием вируса [77, 109].

В то же время, G. Guven et al. (2021) и G.M. Armentano et al. (2022) подчёркивают, что сочетанные и взаимно усугубляющие поражения лёгких, сердца и почек при COVID-19 могут быть рассмотрены в рамках всего спектра КРС, включая его хронические варианты [79, 98]. L. Lin et al. (2022) подтверждают, что как ОПП при коронавирусной инфекции может приводить к перегрузке объёмом и, соответственно, СН, так и SARS-CoV-2-опосредованное поражение миокарда способно индуцировать развитие гипотензии, что ведёт к ренальной гипоперфузии, застою и, как следствие, к дисфункции почек [114].

По некоторым данным, частота развития КРС 5 типа при COVID-19 может достигать 28%, однако сведений о распространённости КРС 1 и 3 типа в наукометрических базах обнаружить не удалось [109].

Отмечается, что развитие КРС при коронавирусной инфекции способно оказывать существенное влияние на тяжесть заболевания и смертность, что обусловливает необходимость своевременной и тщательной оценки риска потенциальных кардиоренальных осложнений; вместе с тем, рядом зарубежных авторов подчёркивается необходимость проведения дополнительных исследований, посвящённых проблемам выделения особенностей патофизиологических механизмов и ранней диагностике COVID-опосредованного КРС [79, 108, 114]. Стоит добавить, что в отечественных Временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 №19 от 27.05.2025 г. также постулировалась необходимость дальнейшего

комплексного изучения различных аспектов патогенеза и патоморфологии коронавирусной инфекции с использованием современных методов [15].

Диагностика КРС при COVID-19. Как было указано выше, до начала пандемии коронавирусной инфекции в диагностике КРС, в числе прочих, применялись такие биомаркёры поражения сердца и почек, как кардиальные тропонины, креатинфосфокиназа, NT-proBNP, цистатин C и NGAL; вместе с тем, по свидетельству ряда авторов, не теряют своей актуальности вопросы диагностики КРС на доклинической стадии и выявление факторов риска его развития [29, 30, 31].

Предиктивные возможности вышеозначенных маркёров у больных COVID-19 по отдельности уже становились предметом изучения как отечественных, так и зарубежных учёных [5, 48, 62, 78, 81, 89, 93, 104, 108, 111, 121, 122, 128, 133, 134, 145, 146, 148]. Так, например, J.-J. Qin et al. (2020) исследовали у данной группы пациентов предикторы четырёхнедельной выживаемости — тропонин I, NT-proBNP, MB-фракцию креатинфосфокиназы (КФК-MB) и креатинин — и продемонстрировали, что повышение каждого из них ассоциировано с наступлением летального исхода в течение означенного периода; при этом наибольшим коэффициентом риска летальности характеризовался тропонин I (7,12; $p<0,001$). Авторы подчёркивают, что пригодные для использования с предиктивной целью референсные значения данных маркёров намного (в 2-5 раз) ниже стандартных, рутинно применяемых в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний [128].

F. Zhou et al. (2020) также показали, что нарастание сывороточной концентрации тропонина I у больных COVID-19 ассоциировалось с увеличением вероятности наступления летального исхода более чем в 1,5 раз; при этом и повышение уровня КФК-MB являлось значимым его предиктором [148].

Схожие результаты были получены и в исследовании S. Shi et al. (2020); авторы определили, что увеличение концентрации тропонина I в сыворотке крови связано с риском неблагоприятного исхода заболевания; кроме того, в группе

пациентов с признаками повреждения миокарда зафиксированы более высокие сывороточные уровни КФК-МВ, миоглобина, NT-proBNP и креатинина [133].

A. Lala et al. (2020) продемонстрировали, что даже незначительное повышение сывороточной концентрации кардиального тропонина I (0,03-0,09 нг/мл) ассоциируется с развитием фатальных осложнений при COVID-19 [111].

Указания на возможность применения методов определения уровня тропонина I для оценки вероятности наступления летального исхода заболевания присутствуют также и в работах I.H. Tanboga et al. (2021), C. Huang et al. (2020), C. Frank et al. (2020), C.W. Kim и W.S. Aronow (2022), Т.В. Клыпы с соавт. (2020) [28, 93, 104, 108, 134].

Z. Yang et al. (2020) в своём исследовании продемонстрировали, что маркёры повреждения и дисфункции почек также могут использоваться для стратификации риска тяжёлого течения COVID-19. Так, авторы показали, что концентрации мочевины, креатинина, гомоцистеина и цистатина С в сыворотке крови положительно коррелировали со степенью тяжести интерстициального поражения лёгких [145].

По данным G.F. Bezerra et al. (2022), повышение концентрации биомаркёров повреждения нефротелиоцитов (NGAL и молекулы повреждения почек KIM-1) достоверно ассоциировано с риском летального исхода при SARS-CoV-2-опосредованном ОПП — так же, как и гиперкреатининемия ($p<0,05$) [81].

В рамках выполненных диссертационных работ, возможность определения концентрации цистатина С для ранней диагностики SARS-CoV-2-опосредованного ОПП была положительно оценена в исследованиях Ю.В. Хрулевой (2022) и М.О. Магомедалиева (2025), а потенциал применения тропонина I как предиктора летального исхода при COVID-19 — в работе Р.М. Гумерова (2023) [16, 33, 64]. Однако сведений о проведении комплексного анализа данных маркёров (в частности, в сочетании с исследованием концентраций NT-proBNP и NGAL), который позволил бы рассмотреть сердечно-сосудистую систему и почки как единую функциональную систему и мог бы пролить свет на

распространённость не только дисфункции миокарда и ОПП по отдельности, но и КРС, выявить особенности его патогенеза при коронавирусной инфекции и предикторы развития, в отечественной литературе обнаружено не было.

Наряду с перечисленными выше «классическими» кардиоренальными маркёрами, в лабораторной диагностике ОПП могут использоваться так называемые «мочевые индексы», такие как концентрация натрия в моче (КНМ) и фракционная экскреция натрия (ФЭН) [25, 55]. Несмотря на то, что их диагностическая значимость подвергается критике, по данным А.В. Смирнова и А.Ш. Румянцева (2020), мочевые индексы могут применяться для дифференциальной диагностики преренального ОПП и олигурической формы острого ишемического ТН [55]. Ранее было показано, что снижение КНМ может определяться в 38-66% случаях COVID-индуцированного ОПП, однако авторы означенных исследований не подвергали анализу дифференциально-диагностический потенциал данного индекса для разграничения преренальной (в том числе при КРС 1 типа) и ренальной нефропатии [102, 120].

Как указывают L. Lin et al. (2022) и G. Guven et al. (2021), важнейшими звеньями в патогенезе COVID-индуцированного КРС могут являться пневмония и опосредованная ей гипоксия (гипоксемия). Авторы отмечают, что сопутствующее поражение лёгких может быть отличительной особенностью КРС при коронавирусной инфекции; тем не менее, остаётся неясным, существуют ли зависимость риска его развития от степени тяжести пневмонии и, соответственно, возможность применения адаптированной «эмпирической» визуальной шкалы при КТ ОГК для расчёта кардиоренальных рисков [24, 98, 114]. Подчеркнём, что в ранних, опубликованных до начала пандемии литературных обзорах, упоминания о перспективах оценивания тех или иных параметров респираторной дисфункции для стратификации риска КРС отсутствуют [30, 31].

Одним из многообещающих методов оценки функционального состояния почек, значимость которого в диагностике COVID-ассоциированной нефропатии и КРС пока не изучена, является исследование напряжения, или парциального

давления кислорода (pO_2) в моче. Как было теоретически обосновано и практически продемонстрировано В.В. Малеевым (2012), кислород в норме поступает в мочу исключительно из проходящей через паренхиму почки артериальной крови [57]. Таким образом, концентрация кислорода в моче оказывается в прямой зависимости от объёмной скорости кровотока, и любое патологическое состояние, которое обусловливает снижение этой скорости, провоцирует уменьшение pO_2 в моче, в то время, как в ходе разрешения такого состояния происходит восстановление ренальной перфузии, и pO_2 в моче возвращается к нормальным (>65 мм рт.ст.) значениям [57]. Диагностическая и прогностическая ценность данной методики в клинике инфекционных заболеваний уже нашла своё подтверждение в ходе ряда клинических испытаний [37, 103, 122]. Метод определения pO_2 в моче характеризуется не только простотой исполнения, но и большей чувствительностью (в сравнении с определением величины креатининемии) при оценке динамики эффективного почечного кровотока [57, 122]. Поскольку гипоксия, как было указано выше, может являться фактором риска не только непосредственно ОПП, но и КРС, исследование предиктивного потенциала данного метода к своевременной диагностике сочетанной COVID-опосредованной кардио- и нефропатии представляется важным как с научной, так и практической точек зрения [85, 106, 107].

Кардиоренальные осложнения у реконвалесцентов COVID-19. Как уже было отмечено, при коронавирусной инфекции могут наблюдаться как острые, так и хронические варианты КРС [79, 98]. Так, по сведениям E.L. Petersen et al (2022), даже у тех реконвалесцентов заболевания, у которых диагностировалось лёгкое или среднетяжёлое течение инфекции, спустя 9 месяцев по завершении его острой фазы могут обнаруживаться признаки субклинического полиорганного (легочного, сердечно-сосудистого и ренального) поражения [125].

В патогенезе ренокардиоваскулярной составляющей так называемого постковидного, или long-COVID-19, синдрома, предполагается участие следующих факторов: длительная персистенция SARS-CoV-2, подавление АПФ2

с угнетением кардиопротективной функции, эндотелиальная дисфункция, тромбозы, продукция провоспалительных цитокинов, хроническая гипоксия и воздействие лекарственных средств [4, 9, 44, 77, 90, 105, 125, 128, 133, 148].

По данным мета-анализа T. Zhang et al (2025), у реконвалесцентов COVID-19 возрастает риск развития АГ, ишемической болезни сердца, нарушений сердечного ритма, миокардита и кардиомиопатии и, как следствие, сердечной недостаточности, а также ОНМК; следует, однако, отметить, что авторы анализировали результаты исследований, дизайн которых предполагал оценку вероятности развития кардиоваскулярных осложнений в течение только 12 месяцев по завершении острого периода заболевания [147].

Данные Федеральной службы государственной статистики (Росстата) также подтверждают наличие роста с 2020 по 2022 гг. как общей, так и первичной заболеваемости сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе — стенокардией и гипертонической болезнью [19]. Как указывают С.А. Бойцов с соавт. (2023), пандемия коронавирусной инфекции прервала 18-летнюю (с 2003 по 2021 гг.) тенденцию к снижению общего коэффициента смертности от болезней системы кровообращения и способствовала росту так называемой «отсроченной» сердечно-сосудистой смертности, обусловленной, в том числе, долгосрочными кардиоваскулярными эффектами COVID-19 [6, 7].

Имеются несколько противоречивые сведения о возможности длительного снижения функции почек у реконвалесцентов коронавирусной инфекции. Так, спустя 30 дней от начала заболевания у них сохраняется повышенная вероятность формирования ОПП и серьёзных неблагоприятных событий со стороны почек, при этом риск развития терминальной стадии почечной недостаточности увеличивается в зависимости от тяжести COVID-19 и имеется даже у тех пациентов, которым диагноз «ОПП» в острой фазе инфекции не был выставлен. Кроме того, у лиц с диагностированной тяжёлой нефропатией при коронавирусной инфекции в течение года могут наблюдаться пониженные

значения СКФ по сравнению с реконвалесцентами заболевания, не осложнённого ОПП [80].

Влияние перенесённого COVID-19 на ускоренное угнетение СКФ показано также в исследовании V. Mahalingasivam et al (2024); авторы постулируют необходимость тщательного и длительного наблюдения за его реконвалесцентами, включающего оценку ренальной функции [116]. В то же время, A.M. Aklilu et al (2024) обращают внимание на то, что риск прогрессирующего нарушения функции почек, критического снижения СКФ и летального исхода у лиц, перенесших COVID-ассоциированное ОПП, в течение 2 лет после выписки существенно ниже по сравнению с реконвалесцентами ОПП, ассоциированного с другими заболеваниями (в том числе, с гриппом) [74]. Следует указать, однако, что расчёт СКФ в данном исследовании проводился авторами по формуле CKD-EPI и, соответственно, клиренсу креатинина; применение для указанной цели цистатина С может способствовать получению более точных результатов [23, 74].

Таким образом, коронавирусная инфекция, вызываемая вирусом SARS-CoV-2, характеризуется высокими показателями контагиозности и риска летального исхода при развитии поражения лёгких (интерстициальной пневмонии): так, в РФ с 2020 по 2025 гг. диагностировано свыше 24,9 млн. случаев инфицирования, из которых более 400 тыс. завершились трагически [14, 15, 142]. Однако, наряду с ОРДС, весомый вклад в летальность при COVID-19 вносят кардиоваскулярные (СН) и ренальные (ОПП) осложнения; есть основания предполагать, что их развитие может быть обусловлено формированием патологических кардиоренальных взаимосвязей и укладываться в картину специфического COVID-ассоциированного кардиоренального синдрома (КРС), клинические и патогенетические особенности которого по состоянию на настоящее время изучены недостаточно подробно. Так, отсутствие всестороннего, комплексного анализа состояния сердечно-сосудистой системы и почек с привлечением данных патоморфологических, инструментальных и лабораторных методов исследования,

включающих определение концентраций маркёров как кардио-, так и нефропатии, не позволяет сформировать целостного представления об особенностях кардиоренальных взаимоотношений при коронавирусной инфекции.

С практической точки зрения чрезвычайно важным является выделение предикторов КРС, которое может послужить разработке научно обоснованных рекомендаций по его ранней диагностике и уменьшить риски летального исхода при COVID-19. Поскольку (исходя из патогенеза), диффузное альвеолярное повреждение является основным субстратом коронавирусной инфекции и, вероятно, вносит весомый вклад в развитие тяжёлого течения заболевания, сопровождающегося дисфункцией сердца и почек, оценка тяжести поражения лёгких может оказаться важной для стратификации кардиоренальных рисков [14, 15, 24]. При этом и определение предиктивного потенциала прежде (до объявления пандемии) использовавшихся для ранней диагностики КРС маркёров (тропонин I, КФК, NT-proBNP, цистатин C, NGAL) у больных COVID-19 также может и должно стать предметом пристального изучения.

Особого внимания заслуживает вопрос о долгосрочных последствиях коронавирусной инфекции. Литературные данные указывают на наличие повышенного риска развития сердечно-сосудистой патологии у реконвалесцентов COVID-19, однако имеющиеся исследования по означенной теме, как правило, ограничиваются периодом наблюдения в 12 месяцев от начала заболевания. При этом сведения о рисках прогрессирующего нарушения функции почек у лиц, перенесших коронавирусную инфекцию, несколько противоречивы; таким образом, оценка вероятности отдалённых кардиоренальных осложнений у реконвалесцентов COVID-19 также является предметом научно-практического интереса.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы и дизайн 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 осуществлено в соответствии с актуальными 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. Всего обследовано 184 пациента (112 — в остром периоде и 72 реконвалесцента COVID-19) и 35 практически здоровых лиц; ретроспективно был рассмотрен 281 протокол патологоанатомических исследований. В работе применялся широкий комплекс клинических, лабораторных, инструментальных, молекулярно-биологических, статистических методов.

На 1 этапе исследования было обследовано 112 пациентов, госпитализировавшихся 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) [84]. 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, полученном при заборе мазка 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 I-III степени.

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:

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) [13, 14, 15, 24];

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

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

Подгруппы были сопоставимы по гендерному составу, возрасту и срокам госпитализации (см. таблицу 2).

Таблица 2. Распределение подгрупп обследованных больных COVID-19 в остром периоде (пациентов I группы) по возрасту, полу и срокам госпитализации

Подгруппы в соответствии со степенью поражения лёгких по данным КТ (n=112)	Пол, абс (%)		Возраст, лет	Срок госпитализации, день болезни
	М	Ж		
A (КТ-1/КТ-2), чел (n=37)	16 (43,2%)	21 (56,8%)	56,0 [40,5; 61,0]	4,0 [3,0; 5,0]
B (КТ-3), чел (n=42)	19 (45,2%)	23 (54,8%)	55,0 [32,8; 62,5]	4,0 [3,0; 5,0]
C (КТ-4), чел (n=33)	16 (48,5%)	17 (51,5%)	59,0 [50,0; 66,0]	4,0 [2,5; 5,0]
p-value	A-B: 0,859 | A-C: 0,660 | B-C: 0,780		0,213	0,734

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 I-III степени.

4. Добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

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

K. Пациенты, у которых в течение госпитализации диагностировалось ОПП (согласно критериям KDIGO — нарастание сывороточного креатинина ≥0,3 мг/дл (≥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) [25, 55, 96].

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

F. Пациенты, у которых в течение госпитализации диагностировалась 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) [27].

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

S. 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) [41, 109].

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

M. Пациенты с летальным исходом госпитализации.

H. Пациенты, выписанные из РКИБ в удовлетворительном состоянии.

В течение периода с момента развития симптомов коронавирусной инфекции до госпитализации включённые в I группу пациенты принимали неспецифические противовирусные препараты, антипиретические, муколитические средства и назальные антиконгестанты. Антибактериальные и противомалярийные препараты не назначались и самостоятельно пациентами не применялись. В условиях стационара БУЗ УР «РКИБ МЗ УР» лечение осуществлялось согласно актуальным на момент проведения исследования Временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и

лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версии №№7-11. Оно включало в себя противовирусные препараты (специфические — ремдесивир, молнупиравир, а также умифеновир, имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты), назначаемые по показаниям стандартные противовоспалительные, муколитические, антибактериальные, антимикотические, антигипертензивные, антикоагуляционные, антиаритмические, диуретические, инотропные, анксиолитические, наркозные лекарственные средства, инсулинотерапию и оксигенотерапию. В 34% случаев пациентам в качестве иммуносупрессивной терапии ко глюкокортикостероидам (ГКС) добавлялись иммунобиологические препараты (барицитиниб, тоцилизумаб, олокизумаб, левилимаб). В проведении искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) нуждались 67%; только 1 пациенту была назначена экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО).

На 2 этапе исследования был осуществлён ретроспективный анализ 281 протокола патологоанатомических исследований, которые были выполнены в патологоанатомическом отделении БУЗ УР «ГКБ № 6» МЗ УР г. Ижевска в течение одного (2022) года.

Критерии включения:

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.

Для снижения искажающего влияния геронтологически и метаболически обусловленных изменений ткани сердца, почек и лёгких, определение конкретных 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±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:

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, не осложнённого КРС: 42 пациента без указаний на наличие сочетанных СН и ОПП как осложнений COVID-19.

Подгруппы были сопоставимы по возрасту и гендерному составу (см. таблицу 3).

Таблица 3. Распределение подгрупп обследованных реконвалесцентов (пациентов II группы) по возрасту и полу

Подгруппы реконвалесцентов COVID-19 (n=72)	Пол, абс (%)		Возраст, лет
	М	Ж	
Реконвалесценты с КРС, чел (n=30)	10 (33,3%)	20 (66,7%)	58,5 [49,0; 63,3]
Реконвалесценты без КРС, чел (n=42)	18 (42,9%)	24 (57,1%)	58,5 [54,5; 63,0]
p-value	0,414		0,606

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). Ряд этих параметров также оценивался в зависимости от тяжести поражения лёгких (КТ-3/КТ-4 и КТ-1/КТ-2) в остром периоде заболевания (в 2020-2021 гг.); подгруппы были сопоставимы по возрасту и гендерному составу (см. таблицу 4).

Таблица 4. Распределение подгрупп обследованных реконвалесцентов (пациентов II группы) по возрасту и полу в зависимости от КТ-стадии перенесённой пневмонии

Подгруппы реконвалесцентов COVID-19 (n=72)	Пол, абс (%)		Возраст, лет
	М	Ж	
Реконвалесценты КТ-3/КТ-4, чел (n=40)	16 (40,0%)	24 (60,0%)	57,0 [52,0; 63,0]
Реконвалесценты КТ-1/КТ-2, чел (n=32)	12 (37,5%)	20 (62,5%)	60,0 [55,5; 63,8]
p-value	0,829		0,481

Дизайн исследования представлен на рисунке 3.

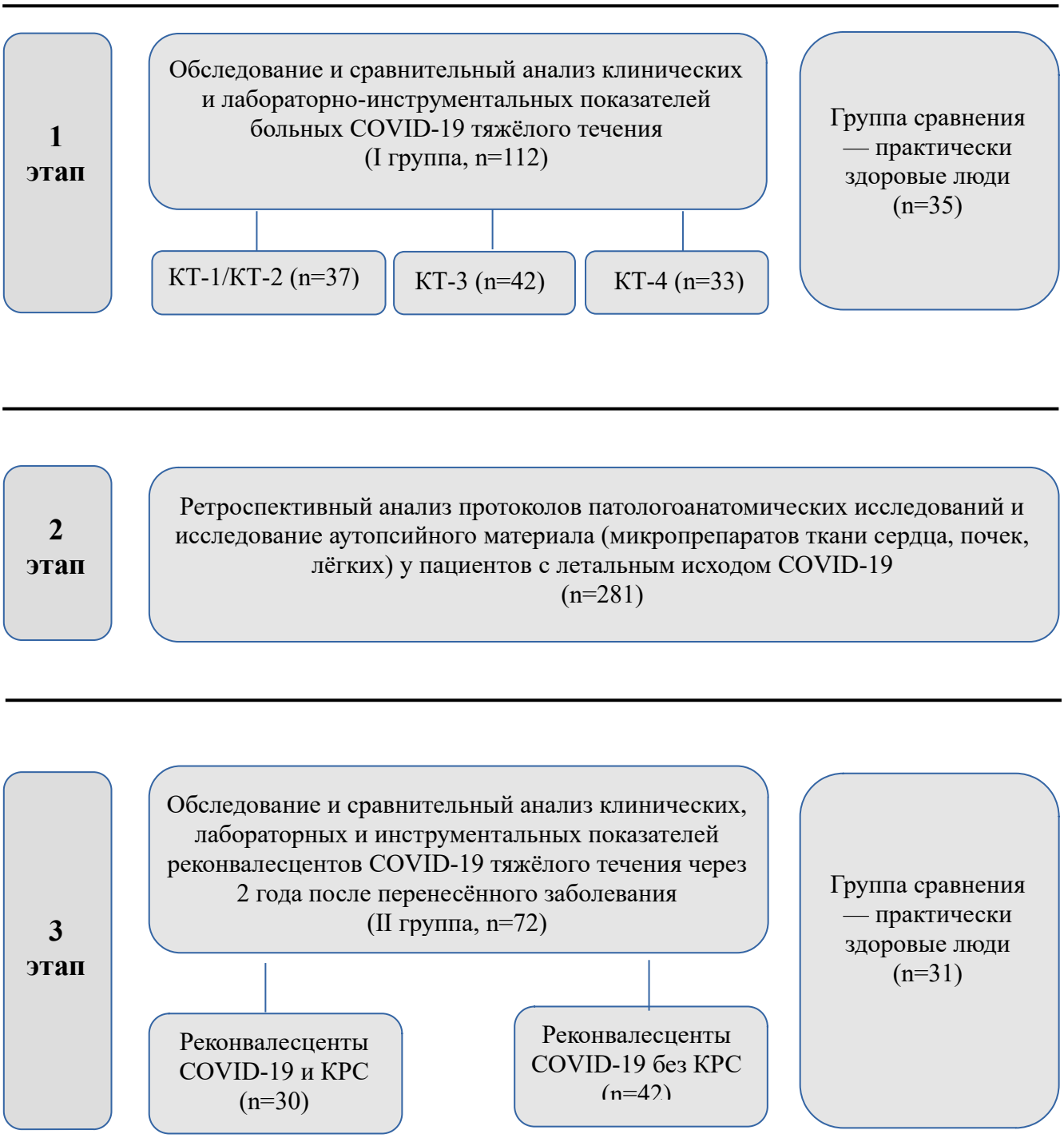


Рисунок 3. Дизайн проведённого исследования

2.2. Методы исследования

Клинические методы исследования. В работе использованы стандартные клинические методы исследования (сбор жалоб и анамнеза, осмотр, термометрия, измерение АД, ЧСС, ЧДД, сатурации (SpO_2), пальпация, аускультация).

Лабораторные методы исследования. Исследование общеклинических показателей крови, мочи, рутинных биохимических показателей крови (АЛТ, АСТ, глюкоза, холестерин, КФК, СРБ, ферритин, калий, натрий, прокальцитонин, мочевина, креатинин и т.д.) у больных COVID-19 в остром периоде производилось в клинической и биохимической лабораториях РКИБ г. Ижевска; у реконвалесцентов заболевания и лиц, включённых в группу сравнения — в клинико-диагностической лаборатории Многопрофильного медицинского центра «ИГМА-Доктор» г. Ижевска (зав. лабораторией — к.б.н. Гилева О.Г.).

Определение фракционной экскреции натрия (ФЭН) проводилась по формуле $ФЭН = \frac{UNa \times PCr}{PNa \times UCr} \times 100\%$, где UNa – концентрация натрия в моче, PNa – концентрация натрия в плазме крови, PCr – концентрация креатинина в крови, UCr – концентрация креатинина в моче [55]. Всего обследовано 26 включённых в I группу человек; исследование производилось на 3-5 день госпитализации в клинико-диагностической лаборатории ММЦ «ИГМА-Доктор».

Исследование концентраций кардио- и нефроспецифичных маркеров — сердечного тропонина I, N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида про-В типа (NT-proBNP), цистатина С в сыворотке крови и липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL) в моче производилось на иммуноферментном анализаторе в клинико-диагностической лаборатории ММЦ «ИГМА-Доктор». Исследование биоматериала пациентов, включённых в I группу, проводилось на 3-5 день госпитализации, реконвалесцентов (II группа) — спустя 2-2,5 года после выписки.

Исследование газового состава мочи осуществлялось при помощи анализатора Easy Blood Gas (Medica Corporation, США), позволяющего определять парциальное давление кислорода в моче в диапазоне 45-250 мм рт.ст.; в течении 1 минуты после забора проба помещалась в газоанализатор; содержащие видимые пузырьки воздуха образцы браковались. Исследования производились в лаборатории РКИБ 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 маркёров кардио- и нефропатии представлены в таблице 5.

Таблица 5. 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 С в сыворотке крови	0,5-1,6 мкг/мл	Цистатин С-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. [57]	Анализатор Easy Blood Gas, Medica Corporation (США)
pCO_2 в моче	20-22 мм рт.ст. [58]	

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. Забор материала производился в соответствии с Методическими рекомендациями № МР 3.1.0169-20 «Лабораторная диагностика COVID-19» [39]. Исследования лиц с целью включения в I группу производились в лаборатории РКИБ г. Ижевска.

Инструментальные методы исследования. Компьютерная томография органов грудной клетки. Методом 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 сатурации крови) проводилось повторное КТ ОГК. Интерпретация результатов томографии проводилась в соответствии с представленной во Временных методических рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) адаптированной «эмпирической» визуальной шкалой (КТ-1 — <25% объёма уплотнённой лёгочной ткани, КТ-2 — 25-50%, КТ-3 — 50-75%, КТ-4 — >75%) [13, 14, 15, 24].

Электрокардиографическое исследование всем 112 больным коронавирусной инфекцией (100% включённых в I группу) 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) при помощи датчика с дозированной решеткой частотой 3 МГц в соответствии с рекомендациями по проведению трансторакального эхокардиографического обследования Американского эхокардиографического общества (American Society of Echocardiography, 2019 г.) и отечественными методическими рекомендациями по трансторакальной эхокардиографии [60, 119]. Исследуемые ЭхоКГ-параметры приведены в таблице 6. 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.

Таблица 6. Основные эхокардиографические показатели, используемые в работе

Показатель	Интерпретация
Показатели диастолической функции миокарда	
E, см/с	Пиковая скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка (ЛЖ)
A, см/с	Пиковая скорость позднего диастолического наполнения ЛЖ
E/A	Отношение E к A
DTE, мс	Время замедления раннего диастолического трансмитрального потока
IVRT, мс	Время изоволюмического расслабления ЛЖ
Показатели систолической функции миокарда	
ФИ, %	Фракция изгнания ЛЖ в систолу (расчёт по Teichholz)
КСО ЛЖ, мл	Конечный систолический объём ЛЖ
КДО ЛЖ, мл	Конечный диастолический объём ЛЖ
УО, мл	Ударный объем ЛЖ
ФУ ЛЖ, %	Фракция укорочения ЛЖ
Структурно-геометрические показатели	
КСР ЛЖ, мм	Конечный систолический размер ЛЖ
КДР ЛЖ, мм	Конечный диастолический размер ЛЖ
Об ЛП, мл	Объём левого предсердия
Об ПП, мл	Объём правого предсердия
ПЖ, мм	Размер правого желудочка
ОТС ЛЖ	Относительная толщина стенки ЛЖ
Показатели кровоснабжения и скорости движения миокарда	
$ПНА_{dist}$ V max, см/сек	Скорость кровотока в диастолу в просвете дистального участка передней нисходящей артерии
$ПНА_{dist}$ FVI, см	Интеграл скорости потока в диастолу в просвете передней нисходящей артерии
perf V max, см/сек	Скорость кровотока в диастолу в просвете сосуда перфоранта — ветви передней нисходящей артерии
perf FVI, см	Интеграл скорости потока в диастолу в просвете сосуда перфоранта
IMG_{sis} *	Интрамуральный градиент ЛЖ в систолу
IMG_{diast} *	Интрамуральный градиент ЛЖ в диастолу

*Примечание: * - показатели равны разности скорости движения эндокарда и эпикарда соответственно в систолу и диастолу.*

Общий объём проведённых клинических, лабораторных, молекулярно-биологических и инструментальных исследований представлен в таблице 7.

Таблица 7. Методы и объём проведённых исследований

Методы исследования	Число обследованных, чел.		
	I группа (больные COVID-19 в остром периоде) n=112	II группа (реконвалесценты COVID-19) n=72	X (группа сравнения — практически здоровые) n=35
Общеклинические методы			
Сбор жалоб и анамнеза	112	72	35
Осмотр, пальпация, аускультация	112	72	35
Термометрия, определение АД, ЧСС, ЧДД, сатурации (SpO_2)	112	72	35
Лабораторные методы			
Исследование общеклинических показателей крови	112	72	35
Исследование рутинных биохимических показателей крови (АЛТ, АСТ, глюкоза, холестерин, калий, натрий, СРБ, ферритин, прокальцитонин, мочевина, креатинин)	112	72	35
Исследование общеклинических показателей мочи	112	72	35
Исследование концентрации натрия в моче	62	0	15
Исследование 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

Продолжение таблицы 7

Молекулярно-биологические методы			
Определение РНК SARS-CoV-2 в материале, полученном при заборе мазка из носо- и ротоглотки	112	0	35
Инструментальные методы			
КТ ОГК	112	1	0
ЭКГ	112	72	35
ЭхоКГ (показатели систолической и диастолической функции миокарда, структурно-геометрические показатели)	58	72	16
ЭхоКГ (показатели кровоснабжения и скорости движения миокарда)	58	0	0

Статистические методы исследования. Первичная регистрация и систематизация полученных данных производилась на персональном компьютере 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».

Нормальность распределения показателей в группах пациентов оценивалась по критерию Колмогорова-Смирнова.

При параметрическом (нормальном) распределении признака в выборке интервал, в пределах которого находятся подлинные величины изучаемого явления, описывался как средняя арифметическая M±δ (стандартное отклонение). Отличия между величинами оценивались по критерию Стьюдента t.

При непараметрическом (отличном от нормального) распределении выборочная совокупность описывалась как медиана Me и [интерквартильный интервал], в котором залегают 50% полученных величин. Отличия между величинами в двух группах оценивались по критерию Манна-Уитни U, в случае множественных межгрупповых сравнений — с помощью критерия Краскела-Уоллиса H; при обнаружении различия нескольких выборок дополнительно (post

hoc) применялся критерий Данна Q. Для оценки динамики количественных показателей использовался Т-критерий Уилкоксона.

Для оценки предиктивной ценности показателей при прогнозировании исходов применялся ROC-анализ, позволяющий определить оптимальные пороговые значения с наилучшим сочетанием чувствительности и специфичности в соответствии с критерием (индексом) Юдена J. Качество модели оценивалось по величине площади под ROC-кривой (Area Under Curve, AUC) с указанием 95% доверительного интервала и уровня статистической значимости.

Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена r_S.

При изучении отличий между относительно (в процентах) представленными величинами использовался критерий согласия χ^2. В случае качественного выражения переменных связь между группами изучалась при помощи непараметрического критерия χ^2.

Минимальный уровень значимости принимался при $p<0,05$.

В некоторых разделах работы допускалось округление полученных величин до целого значения.

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ И ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КАРДИОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ COVID-19

3.1. Общая характеристика госпитализированных больных COVID-19

Анамнестические сведения о включённых в исследование пациентах I группы. Данные о распределении пациентов исследуемых подгрупп по полу изложены в главе 2.1 (таблица 2). Возрастная структура подгрупп больных коронавирусной инфекцией приведена на рис. 4; несмотря на преобладание среди пациентов с субтотальной (КТ-4) пневмонией лиц старше 45 лет, достоверных различий по возрасту между пациентами исследуемых подгрупп выявлено не было (критерий Краскела-Уоллиса p=0,213).

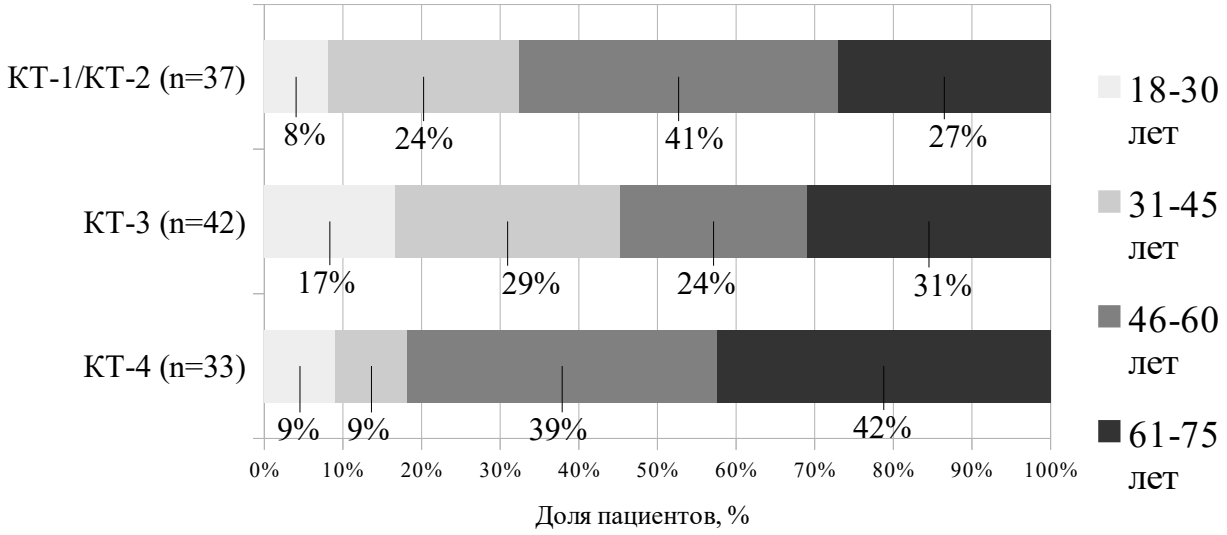


Рисунок 4. Возрастная структура подгрупп больных COVID-19

В соответствии с критериями включения в I группу (см. главу 2.1) пациенты не имели зарегистрированных хронических заболеваний системы кровообращения и лёгких, ХБП, сахарного диабета, ожирения и до появления признаков заболевания COVID-19 не получали регулярной медикаментозной терапии.

Включённые в исследование пациенты были госпитализированы на 4 [3; 5] день заболевания. В течение периода с момента развития симптомов коронавирусной инфекции до госпитализации они принимали неспецифические противовирусные препараты, антипиретические, муколитические средства и назальные антиконгестанты. Антибактериальные и противомалярийные препараты не назначались и самостоятельно пациентами не применялись.

Клиническая характеристика. У включённых в исследование пациентов отмечалось типичное течение коронавирусной инфекции. Так, при госпитализации в РКИБ у всех обследованных лиц закономерно наблюдалось повышение температуры тела >38 °С, при этом большая выраженность лихорадочного синдрома была ассоциирована с более значительным поражением лёгких (см. рис. 5). Максимальное значение температуры тела составило: при КТ-1/КТ-2 — 38,4 [38,1; 39,0], при КТ-3 — 39,0 [38,7; 39,3], при КТ-4 — 39,2 [38,7; 39,4] °С. Длительность лихорадки ⩾38°С отмечалось: при КТ-1/КТ-2 — в течение 2,0 [2,0; 2,0], при КТ-3 — в течение 4,0 [3,0; 4,0], при КТ-4 — в течение 4,0 [3,0; 4,0] дней. Течение лихорадки сопровождалось головной болью (у 76%), миалгиями и артралгиями (у 51%), ознобом (у 72%), потливостью (у 71%). На высоте лихорадки 51% больных отмечали тошноту, у 29% наблюдалась рвота.

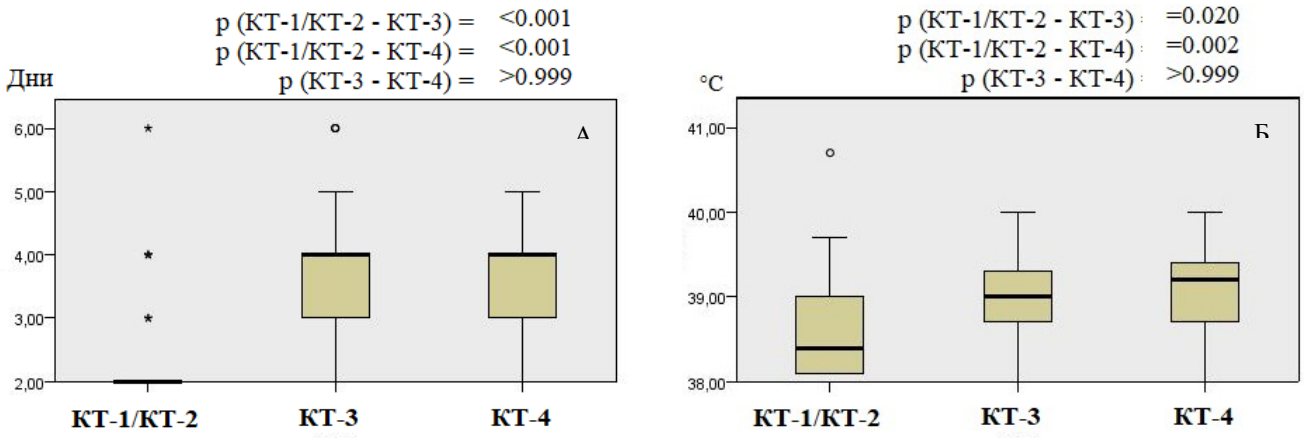


Рисунок 5А-Б. Характеристика лихорадочного синдрома (А — длительность лихорадки ⩾38°С; Б — максимальное значение температуры тела) у пациентов с COVID-19 и поражением лёгких различной степени тяжести. Различия в выборках статистически достоверны (критерий Краскела-Уоллиса p<0,05)

Все пациенты при поступлении в РКИБ предъявляли жалобы на сухой кашель, который за время госпитализации трансформировался во влажный, малопродуктивный. Аускультативно в периоде госпитализации у всех больных COVID-19 определялось ослабленное везикулярное дыхание, у 55% — жёсткое, в течение 3-7 дней у большинства (92%) пациентов фиксировалось появление хрипов, преимущественно в нижних отделах лёгких. При поступлении и в первые дни пребывания в стационаре у всех больных также наблюдались проявления ДН — одышка, тахипноэ, снижение сатурации (SpO_2) от 93% до 70%, которые в большей степени закономерно проявлялись при массивном поражении лёгких.

Минимально зафиксированное значение сатурации на воздухе составило: при КТ-1/КТ-2 — 91,0 [90,0; 92,0], при КТ-3 — 88,0 [86,0; 90,0], при КТ-4 — 84,0 [81,0; 85,0] %. ЧДД — при КТ-1/КТ-2 составила 20,0 [19,0; 21,0], при КТ-3 — 21,5 [21,0; 23,0], при КТ-4 — 22,0 [21,0; 23,0] /мин.

Характеристика поражения лёгких и проявления ДН у пациентов I группы представлена на рис. 6-7.

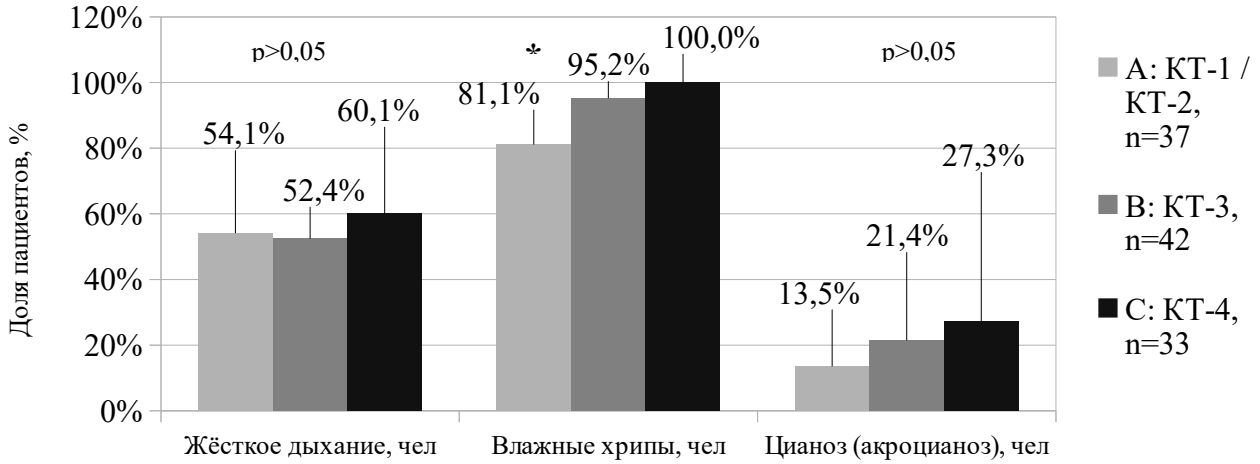


Рисунок 6. Характеристика поражения лёгких и проявления ДН у пациентов с COVID-19 и поражением лёгких различной степени тяжести. * - различия статистически достоверны между подгруппами А и В (p=0,048) и А и С (p=0,008)

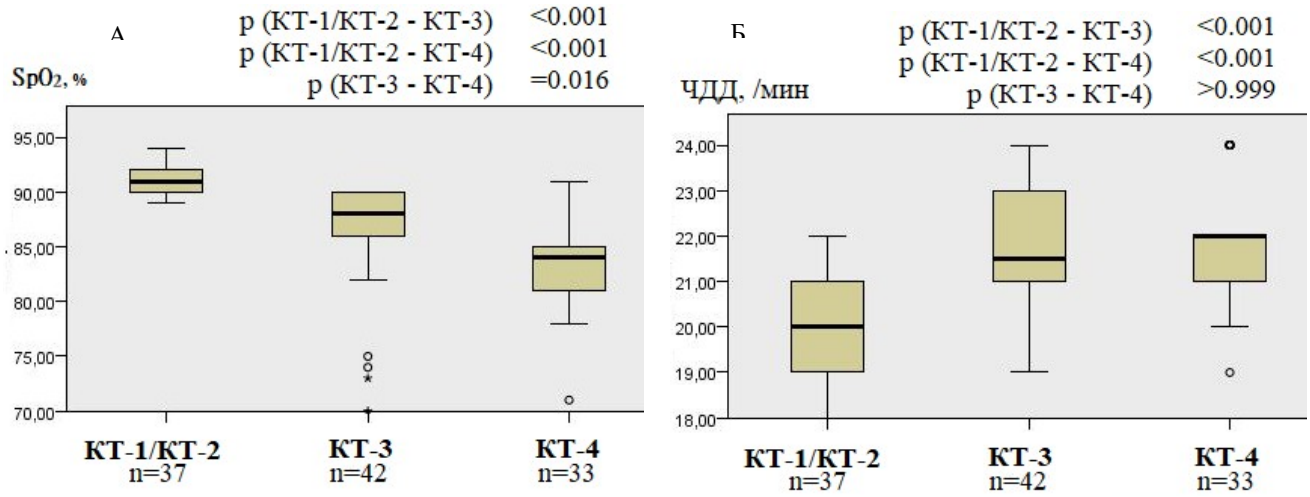


Рисунок 7А-Б. Характеристика поражения лёгких и проявления ДН (А — сатурация на воздухе (min), Б — ЧДД) у пациентов с COVID-19 и поражением лёгких различной степени тяжести. Различия в выборках статистически достоверны (критерий Краскела-Уоллиса p<0,05)

Жалобы на сердцебиение и перебои в работе сердца пациенты с пневмонией КТ-1/КТ-2 стадии предъявляли реже (p<0,05), чем больные с поражением лёгких >50%. Появление систолического шума в I точке, свидетельствующее о потенциальном развитии митральной недостаточности, также отмечалось чаще (p=0,017) у пациентов с пневмонией КТ-3 стадии, чем при КТ-1/КТ-2 (у больных этой подгруппы данный симптом не определялся). При этом достоверных различий в распространённости этих и других оцениваемых признаков СН между подгруппами лиц с поражением лёгких КТ-3 и КТ-4 стадии выявлено не было.

На момент госпитализации у большинства пациентов определялось нормальное или высокое нормальное АД, которое затем у 39% пациентов имело тенденцию к повышению. В то же время, у больных коронавирусной инфекцией, осложнённой СВР и сепсисом, наблюдалось развитие СН, которая сопровождалась падением АД, что чаще отмечалось у лиц с поражением лёгких КТ-3 (у 19%) и особенно — КТ-4 стадии (у 45,5%).

Характеристика проявлений поражения системы кровообращения в зависимости от объёма уплотнённой легочной ткани представлена в таблице 8.

Таблица 8. Характеристика поражения системы кровообращения и проявления СН у пациентов с COVID-19 и поражением лёгких различной степени тяжести

Показатель	A — КТ-1/КТ-2 ст. (n=37)	B — КТ-3 ст. (n=42)	C — КТ-4 ст. (n=33)	p-value
Сердцебиение и перебои в работе сердца, чел	3 (8,1%)	10 (23,8%)	12 (36,4%)	A-B — 0,060 A-C — 0,004 B-C — 0,236
Тяжесть за грудиной, чел	9 (24,3%)	15 (35,7%)	14 (42,4%)	A-B — 0,272 A-C — 0,108 B-C — 0,554
Отеки нижних конечностей, чел	8 (21,6%)	11 (26,2%)	6 (18,2%)	A-B — 0,635 A-C — 0,719 B-C — 0,411
Набухание шейных вен, чел	5 (13,5%)	9 (21,4%)	4 (12,1%)	A-B — 0,358 A-C — 0,862 B-C — 0,291
Систолический шум в 1 точке, чел	0	6 (14,3%)	2 (6,1%)	A-B — 0,017 A-C — 0,129 B-C — 0,252
АД на момент госпитализации				
Систолическое АД, мм рт.ст.	125,0 [110,0; 130,0]	122,5 [115,0; 136,3]	120,0 [115,0; 140,0]	0,729
Диастолическое АД, мм рт.ст.	75,0 [65,0; 80,0]	70,0 [65,0; 80,0]	70,0 [67,5; 90,0]	0,460
Динамика АД в течение пребывания в стационаре				
Повышение АД более, чем на 20%, чел	20 (54,1%)	20 (47,6%)	4 (12,1%)	A-B — 0,568 A-C — <0,001 B-C — 0,001
Снижение АД более, чем на 20%, чел	4 (10,8%)	8 (19,0%)	15 (45,5%)	A-B — 0,309 A-C — 0,001 B-C — 0,014

Примечания: # - различия в выборках статистически достоверны (критерий Краскела-Уоллиса p<0,05).

Боль либо тяжесть в поясничной области также чаще (p=0,007) сопутствовала значительному либо субтотальному поражению лёгких по сравнению с минимальным или средним его объёмами, однако различий в распространённости клинических признаков нефропатии среди пациентов с

COVID-19 и пневмонией КТ-3 и КТ-4 стадии определено не было (см. таблицу 9).

Таблица 9. Характеристика поражения почек и проявления ОПП у пациентов с COVID-19 и поражением лёгких различной степени тяжести

Показатель	A — КТ-1/КТ-2 ст. (n=37)	B — КТ-3 ст. (n=42)	C — КТ-4 ст. (n=33)	p-value
Боль / тяжесть в поясничной области, чел	1 (2,7%)	10 (23,8%)	8 (24,2%)	A-B — 0,007 A-C — 0,007 B-C — 0,965
Симптом поколачивания, чел	1 (2,7%)	5 (11,9%)	4 (12,1%)	A-B — 0,123 A-C — 0,127 B-C — 0,977
Суточный диурез (min), мл	1400,0 [1145,0; 1520,0]	1300,0 [955,0; 1520,0]	1320,0 [1135,0; 1560,0]	0,488

Лабораторная характеристика. По данным общего и биохимического анализов крови (за исключением концентраций маркёров системной воспалительной реакции (СВР) и сепсиса, о которых будет сказано особо) не было выявлено достоверных различий между его показателями в подгруппах больных COVID-19 с пневмонией КТ-3 и КТ-4 стадии. Тем не менее, по результатам исследования лейкоцитарной формулы у данных пациентов чаще, чем при поражении лёгких <50%, отмечались «палочкоядерный сдвиг» и уменьшение относительного числа лимфоцитов, а также — снижение уровня тромбоцитов (PLT).

По результатам биохимического анализа крови не зафиксировано значимых различий между большинством исследуемых параметров, однако у пациентов с тяжёлой (>50% поражения легочной ткани) пневмонией наблюдались повышенные ($p<0,001$) концентрации аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ).

Данные общего и биохимического анализа крови у включённых в исследование пациентов I группы приведены в таблицах 10-11.

Таблица 10. Данные общего анализа крови пациентов с COVID-19 и поражением лёгких различной степени тяжести

Показатели	A — КТ-1/КТ-2 ст. (n=37)	B — КТ-3 ст. (n=42)	C — КТ-4 ст. (n=33)	p-value
RBC, $*10^{12}$ /л	4,7 [4,5; 5,0]	4,8 [4,1; 5,1]	4,8 [4,3; 5,0]	0,845
Гемоглобин, г/л	140,5 [127,8; 150,0]	140,5 [127,8; 154,0]	140,0 [130,0; 149,5]	0,818
WBC, $*10^{9}$ /л	8,3 [6,0; 10,8]	7,4 [4,4; 10,0]	7,5 [4,3; 9,0]	0,294
Палочкоядерные, % #	1,0 [0; 3,0]	7,0 [2,0; 10,8]	4,0 [0,0; 11,0]	A-B — <0,001 A-C — 0,014 B-C — 0,424
Лимфоциты, % #	25,0 [18,0; 32,5]	14,0 [8,0; 24,8]	18,0 [14,0; 25,0]	A-B — 0,001 A-C — 0,038 B-C — 0,903
Моноциты, %	6,0 [3,0; 8,5]	7,0 [4,3; 8,0]	6,0 [4,5; 9,0]	0,838
PLT, $*10^{9}$ /л #	242,0 [190,0; 281,5]	158,0 [118,3; 200,5]	157,0 [129,0; 204,5]	A-B — <0,001 A-C — <0,001 B-C — >0,999
СОЭ, мм/ч	18,0 [13,3; 22,0]	14,5 [11,0; 23,0]	15,0 [9,5; 20,5]	0,143

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

Таблица 11. Данные биохимического анализа крови пациентов с COVID-19 и поражением лёгких различной степени тяжести

Показатели	A — КТ-1/КТ-2 ст. (n=37)	B — КТ-3 ст. (n=42)	C — КТ-4 ст. (n=33)	p-value
АЛТ, Ел/л #	21,0 [15,0; 28,5]	40,4 [32,0; 56,5]	45,0 [34,2; 76,2]	A-B — <0,001 A-C — <0,001 B-C — 0,943
АСТ, Ед/л #	20,0 [17,0; 28,0]	40,5 [27,8; 56,0]	45,0 [34,2; 76,2]	A-B — <0,001 A-C — <0,001 B-C — >0,999
Натрий, ммоль/л	140,0 [136,0; 145,0]	139,5 [132,0; 142,3]	141,0 [136,0; 144,8]	0,651
Калий, ммоль/л	4,6 [3,9; 5,2]	4,3 [3,7; 4,9]	4,2 [3,7; 4,6]	0,217
Мочевина, ммоль/л	5,7 [4,9; 11,7]	7,4 [5,3; 18,8]	7,0 [5,5; 19,6]	0,145
Креатинин, мкмоль/л	84,3 [76,4; 123,1]	88,2 [75,2; 287,0]	83,5 [68,8; 205,0]	0,501

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

У пациентов с пневмонией КТ-3 и КТ-4 стадии фиксировались значимо более высокие концентрации белков «острой фазы» воспаления — ферритина (в подгруппе КТ-1/КТ-2 — 190,0 [105,0; 275,0], КТ-3 — 205,0 [117,5; 333,3], КТ-4 — 350,0 [250,0; 700,0] нг/мл; критерий Краскела-Уоллиса $p<0,001$) и СРБ (в подгруппе КТ-1/КТ-2 — 80,0 [65,0; 90,0], КТ-3 — 90,0 [80,0; 100,0], КТ-4 — 100,0 [90,0; 110,0] мг/л; $p<0,001$). Кроме того, с более значительными объёмами поражения лёгких была ассоциирована и большая выраженность гиперпрокальцитонинемии (при КТ-1/КТ-2 — 1,0 [0,0; 2,0], при КТ-3 — 1,0 [0,0; 3,3], при КТ-4 — 8,0 [3,0; 11,0] нг/мл; $p<0,001$), что указывает на роль сепсиса в развитии тяжёлой пневмонии.

Выраженной СВР и сепсисом, обусловливающим развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания (ДВС-синдрома), может объясняться и описанное выше некоторое снижение уровня тромбоцитов у больных коронавирусной инфекцией с пневмонией КТ-3/КТ-4 стадии (157,0 [124,5; 202,5] $*10^9$ /л) по сравнению с КТ-1/КТ-2 стадии (242,0 [190,0; 281,5] $*10^9$ /л; $p<0,001$); вероятно, он же является причиной повышения активности аминотрансфераз у пациентов рассматриваемых подгрупп (уровень АЛТ при КТ-3/КТ-4 — 43,0 [34,0; 72,5], при КТ-1/КТ-2 — 21,0 [15,0; 28,5] Ед/л; $p<0,001$; уровень АСТ при КТ-3/КТ-4 — 39,1 [28,0; 58,0], при КТ-1/КТ-2 — 20,0 [17,0; 28,0] Ед/л; $p<0,001$). Тем не менее, следует указать, что и у пациентов с поражением лёгких <50% сопутствующая тяжёлой СВР и сепсису гиперпрокальцитонинемия ≥2 нг/мл наблюдалась в 27% случаев.

Результаты определения концентраций маркёров СВР и сепсиса (ферритина, СРБ и прокальцитонина) у включённых в исследование пациентов I группы отражены на рис. 8.

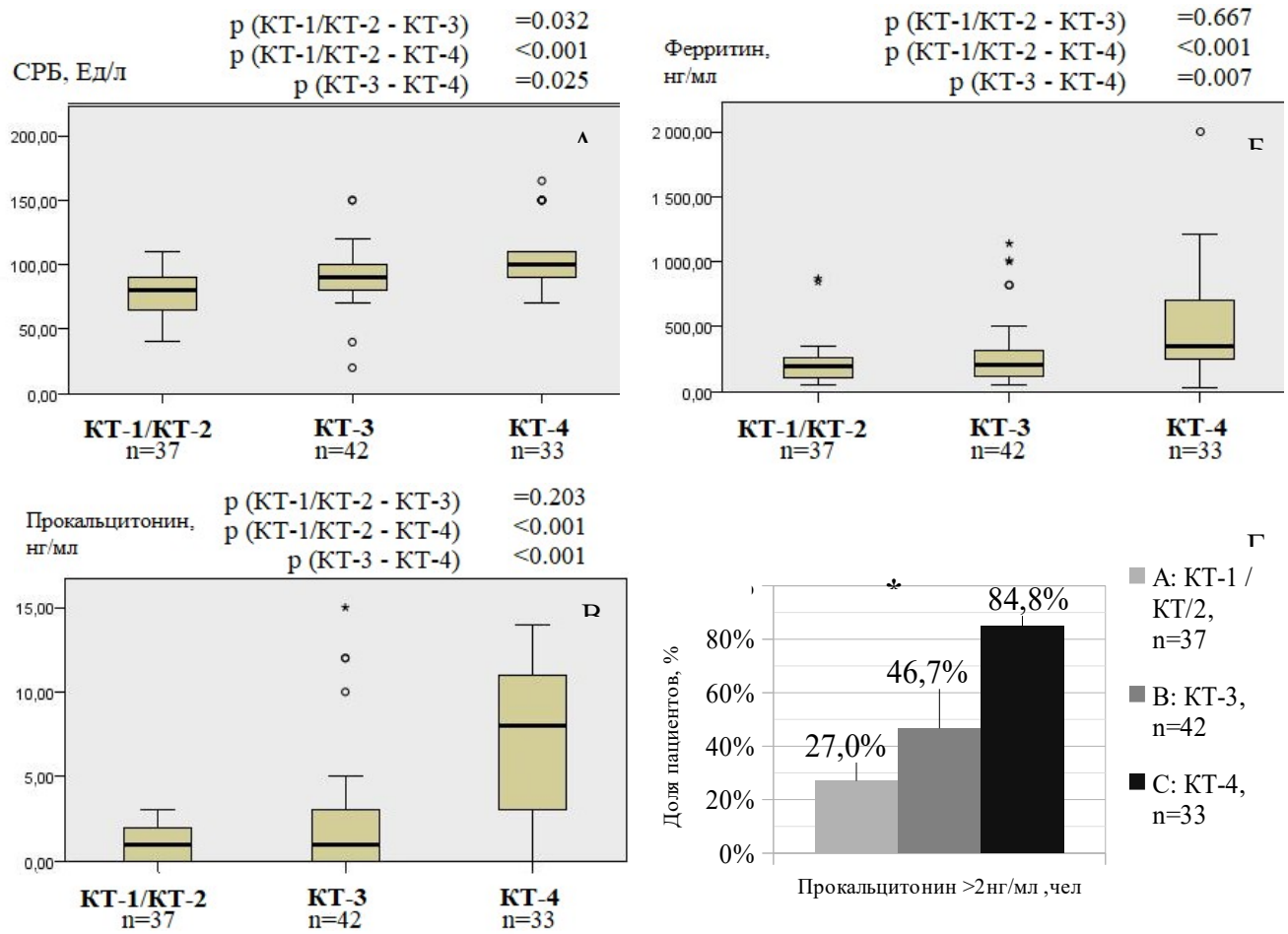


Рисунок 8А-Г. Концентрации маркёров СВР (А - СРБ, Б - ферритина, В, Г - прокальцитонина) у пациентов с COVID-19 и поражением лёгких различной степени тяжести. Различия в выборках статистически достоверны (критерий Краскела-Уоллиса p<0,05). * - различия статистически достоверны между подгруппами А и С (p<0,001) и В и С (p=0,001) и приближены к границам достоверности между подгруппами А и В (p=0,06)

Для включённых в исследование пациентов было характерно проявление ренопульмональных взаимосвязей. Так, альбуминурия (при КТ-1/КТ-2 — 0,0 [0,0; 10,0], при КТ-3/КТ-4 — 75,0 [0,0; 211,3] мг/л; p<0,001), лейкоцитурия (при КТ-1/КТ-2 — 27,0%, при КТ-3/КТ-4 — 58,7%; p<0,001), эритроцитурия (при КТ-1/КТ-2 — 18,2%, при КТ-3/КТ-4 — 49,3%; p<0,001) и появление в осадке мочи почечного эпителия (при КТ-1/КТ-2 — 10,8%, при КТ-3/КТ-4 — 50,7%; p<0,001) фиксировались и при поражении лёгких до 50%, однако чаще наблюдались у больных COVID-19 со значительной и субтотальной/тотальной пневмонией (см. таблицу 12 и рис. 9).

Таблица 12. Величина альбуминурии у пациентов с COVID-19 и поражением лёгких различной степени тяжести

Показатели	A — КТ-1/КТ-2 ст. (n=37)	B — КТ-3 ст. (n=42)	C — КТ-4 ст. (n=33)	p-value
Альбуминурия, мг/л #	0,0 [0,0; 10,0]	85,5 [4,5; 215,0]	56,0 [0,0; 191,0]	A-B — <0,001 A-C — <0,001 B-C — >0,999

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

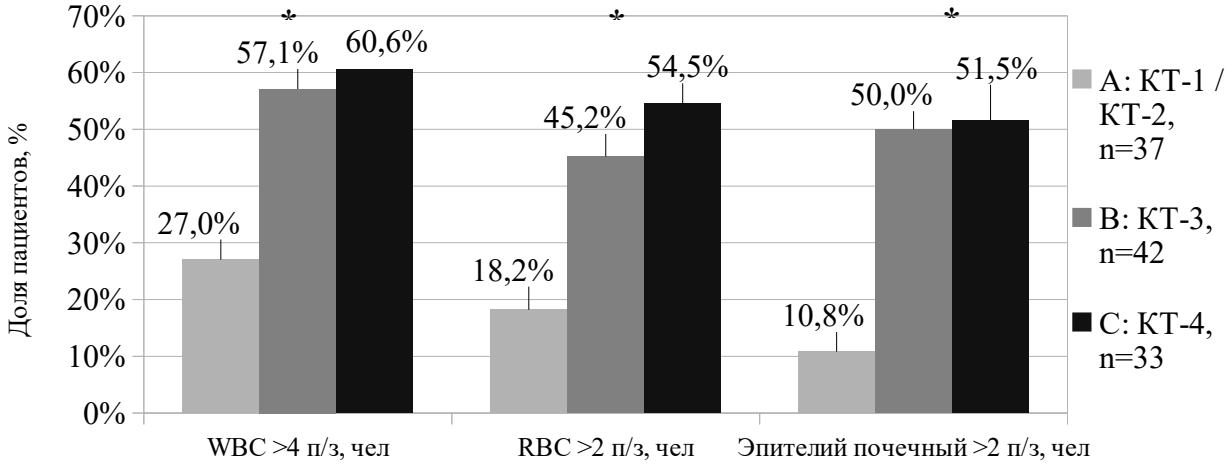


Рисунок 9. Показатели общего анализа мочи у пациентов с *COVID-19* и поражением лёгких различной степени тяжести. * - различия статистически достоверны между подгруппами A и B (p<0,05) и A и C (p<0,05) и недостоверны между подгруппами B и C (p>0,05)

За исключением тропонина I, более высокие медианные концентрации исследуемых кардиальных и ренальных биомаркёров и/или превышение их референсных значений также были в большей степени ассоциированы с массивным поражением лёгочной ткани (см. таблицу 13). Тем не менее, превышение их пороговых (в соответствии с используемыми наборами реактивов) интервалов регистрировалось при COVID-19 и у пациентов с минимальным (КТ-1) и средним (КТ-2) поражением лёгких.

Таблица 13. Результаты исследования биомаркёров ПМ, СН и ОПП у обследованных пациентов с COVID-19 и поражением лёгких разной степени тяжести

Показатели	A — КТ-1/КТ-2 ст.	B — КТ-3 ст.	C — КТ-4 ст.	p-value
	n=37	n=42	n=33	
КФК сыворотки (общая), Ед/л	82,0 [76,0; 92,0]	92,0 [78,5; 115,5]	90,0 [76,0; 107,0]	0,078
КФК (общая) >167 Ед/л, чел	0	6 (14,3%)	4 (12,1%)	A-B — 0,017 A-C — 0,029 B-C — 0,784
	n=30	n=33	n=25	
Тропонин I сыворотки, нг/мл	0,01 [0,01; 0,01]	0,01 [0,01; 0,03]	0,01 [0,01; 0,02]	0,243
Тропонин I >0,1 нг/мл, чел	3 (10%)	5 (15,2%)	1 (4%)	A-B — 0,540 A-C — 0,394 B-C — 0,167
NT-proBNP сыворотки, пг/мл	26,5 [6,1; 116,7]	29,5 [4,6; 426,4]	40,9 [11,4; 113,9]	0,628
NT-proBNP >225 пг/мл, чел	2 (6,7%)	10 (30,3%)	5 (20%)	A-B — 0,017 A-C — 0,140 B-C — 0,375
	n=31	n=39	n=32	
Цистатин C >1,6 мкг/мл, чел	4 (12,9%)	21 (53,8%)	15 (46,9%)	A-B — <0,001 A-C — 0,003 B-C — 0,559
NGAL >9,8 нг/мл, чел	0	0	2 (6,3%)	A-B — Ø A-C — 0,157 B-C — 0,113

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

Наиболее значимые различия отмечались между подгруппами пациентов с поражением лёгких до 50% и свыше 50%. Существенных отличий между подгруппами больных со значительной (КТ-3) и субтотальной (КТ-4) пневмонией не наблюдалось, в том числе — по результатам исследования цистатина С в сыворотке крови и липокалина в моче — единственных биомаркёров, для которых была показана достоверность различий их медианных концентраций (рис. 10).

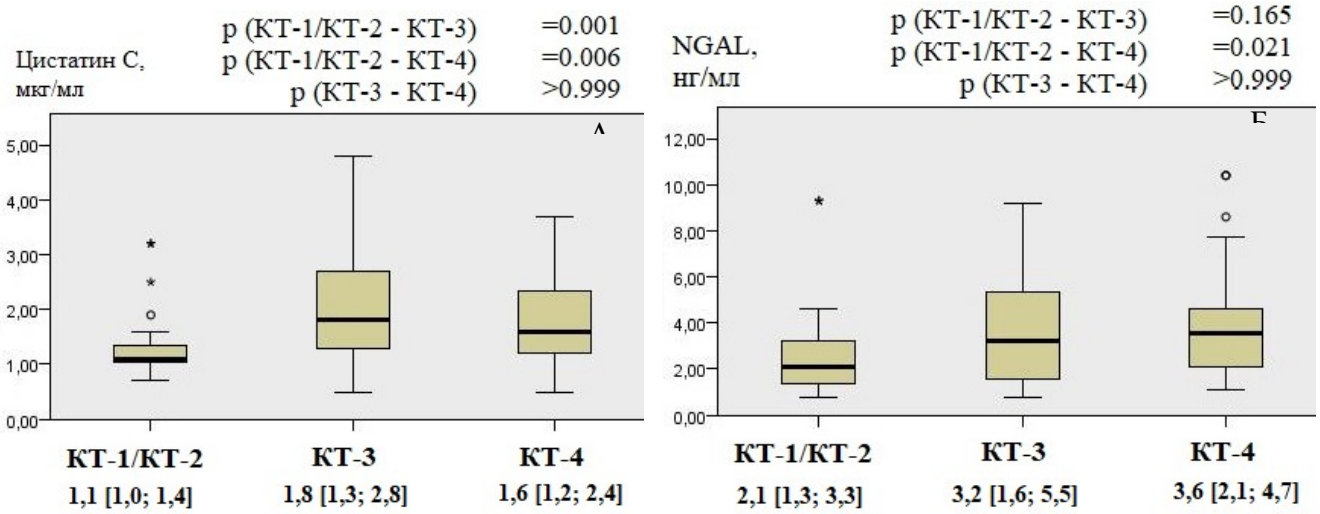


Рисунок 10А-Б. Концентрации маркёров нефропатии (А - цистатина, Б - NGAL) у пациентов с COVID-19 и поражением лёгких различной степени тяжести. Различия в выборках статистически достоверны (критерий Краскела-Уоллиса $p<0,05$)

Тем не менее, именно при субтотальном и тотальном (КТ-4) поражении лёгких была зафиксирована наибольшая выраженность патологических кардиоренальных взаимоотношений, проявлявшихся наличием значительного числа положительных корреляционных связей между концентрациями исследуемых маркёров повреждения и дисфункции сердца и почек (таблица 14).

Таблица 14. Коэффициенты корреляции r_S между маркёрами кардио- и нефропатии у больных COVID-19 при субтотальном/тотальном поражении лёгких (КТ-4 стадии)

Показатели	КФК	Тропонин I	NT-proBNP	Цистатин С	NGAL	Альбуминурия
КФК		$r_S = 0,191$ $p = 0,360$	$r_S = 0,404$ $p = 0,045$	$r_S = 0,533$ $p = 0,002$	$r_S = 0,321$ $p = 0,084$	$r_S = 0,281$ $p = 0,125$
Тропонин I	—		$r_S = 0,250$ $p = 0,229$	$r_S = 0,460$ $p = 0,021$	$r_S = 0,168$ $p = 0,422$	$r_S = 0,317$ $p = 0,122$
NT-proBNP	+	—		$r_S = 0,502$ $p = 0,011$	$r_S = 0,164$ $p = 0,433$	$r_S = 0,418$ $p = 0,037$
Цистатин С	+	+	+		$r_S = 0,412$ $p = 0,019$	$r_S = 0,442$ $p = 0,013$
NGAL	—	—	—	+		$r_S = 0,287$ $p = 0,117$
Альбуминурия	—	—	+	+	—	

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

Необходимо отметить, что у пациентов с пневмонией КТ-3 стадии указанные связи наблюдались лишь между концентрациями NT-proBNP и липокалина (r_S=0,404, p=0,02), а также — цистатина С и липокалина (r_S=0,477, p=0,002); при минимальном и среднем поражении лёгких (<50%, КТ-1/КТ-2 стадии) положительных корреляционных связей выявлено не было.

Говоря о значимости ренопульмональных взаимоотношений, необходимо подчеркнуть наличие у включённых в исследование больных COVID-19 значимых отрицательных корреляционных связей между минимальным зафиксированным уровнем сатурации (SpO_2 min) и концентрациями маркёров повреждения и дисфункции почек (для NGAL — r_S=-0,273, p=0,006; для альбуминурии — r_S=-0,407, p<0,001; для цистатина С — r_S=-0,274, p=0,005).

Помимо этого, парциальное давление кислорода (pO_2) в моче, определённое на 3-5 день пребывания в стационаре, с тенденцией к достоверности было снижено у пациентов с массивным (>50%) поражением лёгких (см. таблицу 15).

Таблица 15. Показатели парциального давления кислорода в моче у больных COVID-19

Показатели	А — КТ-1/КТ-2 ст. (n=10)	В — КТ-3 ст. (n=18)	С — КТ-4 ст. (n=17)	p-value
pO_2, мм рт.ст.	67,2 [60,4; 71,7]	47,3 [45,7; 54,8]	47,1 [43,6; 69,2]	0,072

Следует также указать на выявленную в ходе работы связь парциального давления в моче углекислого газа (pCO_2) с динамикой течения повреждения почек при пневмонии. 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 гиперкреатининемия 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 крови до 276-524

мкмоль/л, увеличение диуреза до 700-1000 мл.

Таким образом, pCO_2 в моче, полученной при катетеризации мочевого пузыря, 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 C1 «Способ прогнозирования состояния больных с заболеваниями, сопровождающимися острым повреждением почек, по определению парциального давления углекислого газа в моче» [58].

Эхокардиографические параметры у больных коронавирусной инфекцией представлены в таблице 16. Систолической дисфункции (падения величины фракции изгнания (ФИ) левого желудочка (ЛЖ) менее 50%) не было выявлено ни у одного больного, однако пациенты с пневмонией КТ-3/КТ-4 стадии характеризовались несколько пониженной величиной фракции укорочения (ФУ). Кроме того, уменьшение параметра соотношения пиковой скорости раннего диастолического наполнения и пиковой скорости позднего диастолического наполнения ЛЖ E/A<1, которое может свидетельствовать о вероятном развитии диастолической дисфункции, наблюдалось только у пациентов с поражением лёгких >50%; также для указанной подгруппы больных коронавирусной инфекцией было характерно снижение (по сравнению с пациентами с пневмонией КТ-1/КТ-2 стадии) времени замедления раннего диастолического трансмитрального потока (DTE) и времени изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT) [60, 68].

Следует также указать на выявленные в ходе настоящего исследования увеличенные объёмы правого предсердия (ПП) при пневмонии КТ-3/КТ-4 стадии по сравнению с подгруппой больных COVID-19 с минимальным и средним поражением лёгких.

Таблица 16. ЭхоКГ-параметры у обследованных больных COVID-19

Показатели	A — КТ-1/КТ-2 ст. (n=20)	B — КТ-3 ст. (n=20)	C — КТ-4 ст. (n=18)	p-value
Оценка диастолической функции ЛЖ				
E/A	1,07 [1,05; 1,11]	1,07 [0,89; 1,10]	1,00 [0,89; 1,11]	0,315
E/A<1, чел	0	7 (35,0%)	9 (50,0%)	A-B — 0,004 A-C — <0,001 B-C — 0,350
DTE, мс #	186,0 [183,0; 193,8]	168,0 [163,0; 175,8]	170,0 [165,8; 203,5]	A-B — 0,009 A-C — 0,254 B-C — 0,713
IVRT, мс #	94,5 [91,0; 95,0]	84,0 [80,0; 90,5]	83,5 [80,0; 99,3]	A-B — 0,003 A-C — 0,039 B-C — >0,999
Оценка систолической функции ЛЖ				
ФИ, %	65,0 [63,0; 67,0]	65,0 [63,0; 66,0]	65,0 [63,0; 66,3]	0,678
ФУ, % #	40,8 [39,3; 41,8]	37,8 [37,3; 39,0]	37,0 [36,8; 38,0]	A-B — <0,001 A-C — <0,001 B-C — 0,227
Структурно-геометрические параметры сердца				
Об ЛП, мл	49,0 [46,3; 51,8]	48,5 [45,3; 51,5]	47,5 [44,8; 50,5]	0,697
Об ПП, мл #	34,0 [33,3; 35,0]	39,0 [38,0; 39,0]	38,0 [38,0; 40,0]	A-B — <0,001 A-C — <0,001 B-C — >0,999

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

Кроме того, тяжёлая пневмония при COVID-19 ассоциировалась со снижением ряда показателей кровоснабжения миокарда — скорости кровотока в диастолу в просвете сосуда перфоранта (perf V max) и интеграла скорости потока в диастолу в просвете сосуда перфоранта (perf FVI), что представлено в таблице 17.

Таблица 17. Показатели кровоснабжения миокарда у обследованных больных COVID-19

Показатели	A — КТ-1/КТ-2 ст. (n=20)	B — КТ-3 ст. (n=20)	C — КТ-4 ст. (n=18)	p-value
perf V max, см/с #	33,5 [32,3; 36,8]	27,0 [19,3; 36,3]	29,5 [25,8; 32,8]	A-B — 0,015 A-C — 0,063 B-C — >0,999
perf FVI, см #	8,0 [7,3; 8,2]	6,1 [4,6; 7,7]	6,2 [6,1; 7,6]	A-B — 0,002 A-C — 0,036 B-C — >0,999

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

Осложнения и исходы COVID-19. Бактериальная пневмония диагностировалась у 64,3% больных рентгенологически и/или по данным анализа мокроты; в качестве бактериального агента определялись *Acinetobacter baumannii, Klebsiella pneumoniae, Streptococcus spp, Staphylococcus spp, Proteus spp*. У 2 пациентов (1,8%) при микробиологическом исследовании мокроты были выявлены грибы рода *Candida* (диагностировано микотическое поражение лёгких).

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%). При этом в ходе исследования выявлено (см. таблицу 18 и рис. 11), что в отличие от прочих сердечно-сосудистых осложнений, а также ОПП, развитие КРС при COVID-19 было ассоциировано с тяжёлым поражением лёгких, превышающим 50% объёма паренхимы.

Летальный исход был зафиксирован у 24 (21,4%) пациентов I группы, чаще — при значительной (КТ-3) и субтотальной (КТ-4) пневмонии, чем при минимальном (КТ-1) и среднем (КТ-2) поражении лёгких (28,0% против 2,7%, p=0,016). 88 (78,6%) были выписаны из РКИБ в удовлетворительном состоянии.

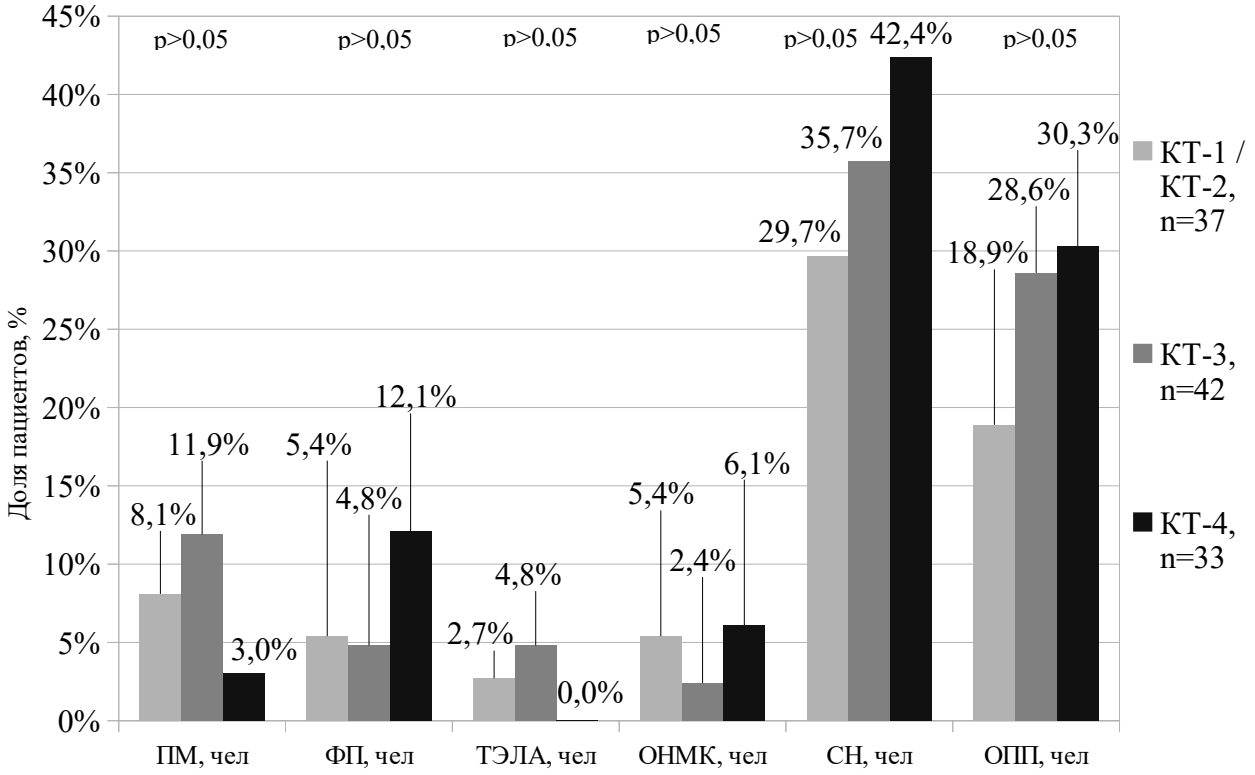


Рисунок 11. Частота развития сердечно-сосудистых и ренальных осложнений у пациентов с COVID-19 и поражением лёгких различной степени тяжести

Таблица 18. Частота развития КРС и летального исхода госпитализации в зависимости от объёма поражения лёгких у пациентов с COVID-19 и поражением лёгких различной степени тяжести

Показатели	A — КТ-1/КТ-2 ст. (n=37)	B — КТ-3 ст. (n=42)	C — КТ-4 ст. (n=33)	p-value
КРС, чел	1 (2,7%)	6 (14,3%)	7 (21,2%)	A-B — 0,071 A-C — 0,015 B-C — 0,432
Летальный исход, чел	3 (8,1%)	14 (33,3%)	7 (21,2%)	A-B — 0,006 A-C — 0,118 B-C — 0,246

3.2. Особенности кардиоренального синдрома у больных COVID-19

КРС и поражение лёгких. Формирование КРС наблюдалось с нарастающей частотой при увеличении площади поражения лёгочной ткани (см. рис. 12). 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. 13). Полученные результаты подчёркивают, что в наиболее манифестной форме патологические кардиоренопульмональные взаимосвязи проявляются при COVID-19 в случае тяжёлого течения пневмонии.

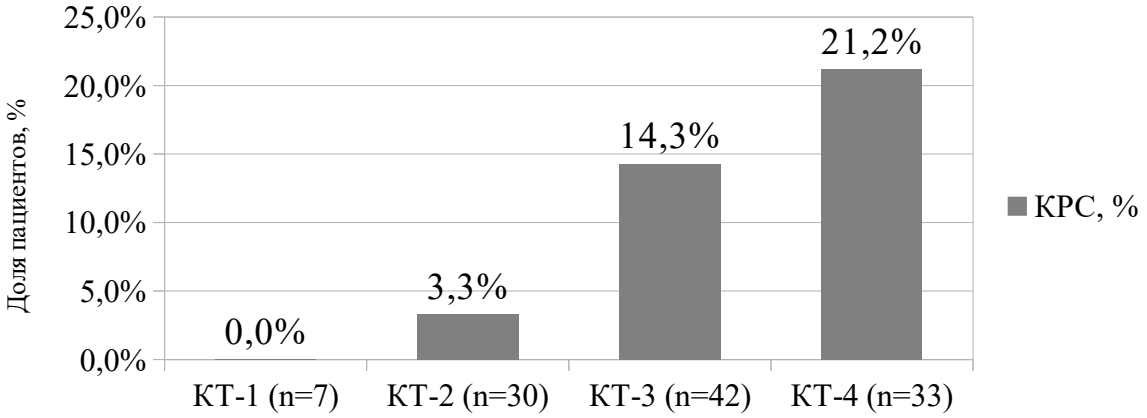


Рисунок 12. Наблюдаемая частота развития КРС при пневмонии КТ-1 — КТ-4 стадии

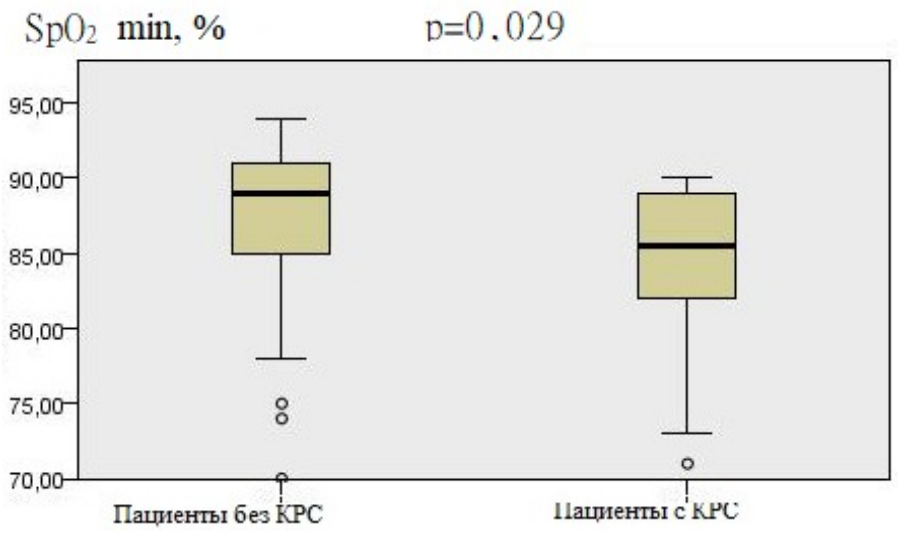


Рисунок 13. Десатурация у пациентов с КРС при COVID-19

Фенотипы КРС при коронавирусной инфекции. У 10 больных (71%) наблюдались клинико-лабораторные признаки КРС 1 типа; в частности, у всех 4 пациентов с сочетанием ПМ и ОПП, развитие миокардита, сопровождавшееся манифестацией дисфункции ЛЖ и снижением АД, предвосхищало формирование

нефропатии. Вместе с тем, у 4 больных с КРС (29%) были диагностированы признаки острого ренокардиального синдрома, или КРС 3 типа (см. рис. 14).

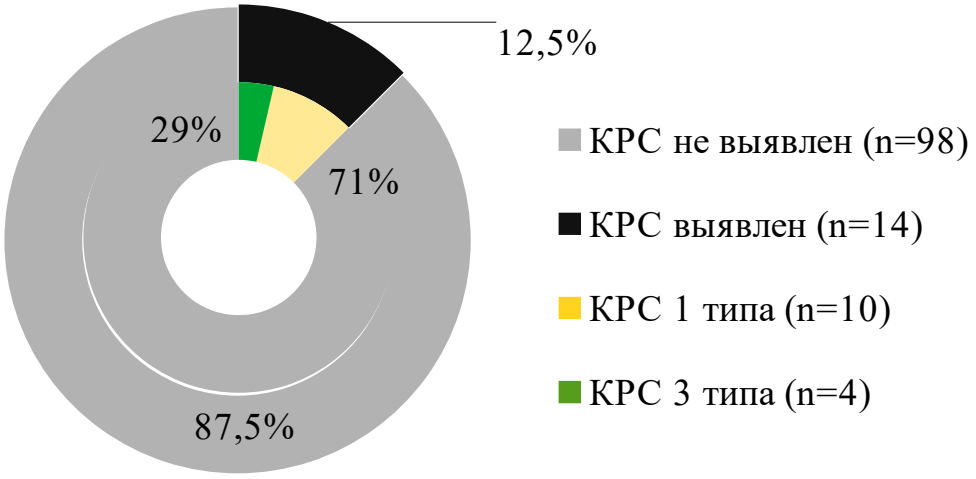


Рисунок 14. Частота развития и фенотипы КРС при COVID-19

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 пациентов с минимальным (КТ-1) поражением лёгких при COVID-19 КРС не диагностировался, а при пневмонии КТ-2 стадии был зарегистрирован единственный эпизод развития сочетанной сердечной и почечной дисфункции, расценённый как КРС 1 типа. Он наблюдался у женщины 58 лет на фоне первичного ПМ и левожелудочковой недостаточности, при этом сывороточные концентрации тропонина I на 3 день госпитализации повышались до 1,5 нг/мл, NT-proBNP — до 1516 пг/мл, цистатина С — до 3,2 мкг/мл. В дальнейшем у данной пациентки было диагностировано не только бактериальное, но и микотическое (кандидозное) поражение лёгких, что, наряду с КРС, вероятно, обусловило наступление летального исхода.

При поражении лёгких КТ-3 стадии КРС 1 типа был зарегистрирован в 3 случаях из 6; у 2 пациентов развитие первичной СН наблюдалось на фоне ПМ, у 1 — на фоне ФП; указанные состояния проявились на 5 день госпитализации, после чего у данных больных COVID-19 в течение 2 суток отмечалась гиперкреатининемия с превышением исходных показателей более чем на 26,5 мкмоль/л (критерий почечной недостаточности). Диагноз «КРС 3 типа» 3 пациентам был выставлен на фоне развития тяжёлой нефропатии — уже на 3-4 день госпитализации у них диагностировалось ОПП, при этом концентрации NT-proBNP в указанный период находились в диапазоне 2,3-5,5 пг/мл, а появление клинических признаков и симптомов СН (периферических отёков, набухания вен шеи, систолического шума в 1 точке аускультации) наблюдалось ещё в течение 3 суток.

В случае субтотальной и тотальной пневмонии (КТ-4) КРС 3 типа был выявлен у 1 пациента — первичное ОПП зафиксировано на 6 день пребывания в стационаре, вторичная дисфункция ЛЖ — на 9. КРС 1 типа отмечался у 6 пациентов: СН развивалась на фоне ПМ и ФП у 1 больного, на фоне тяжёлого сепсиса (уровень прокальцитонина — 3-12 нг/мл) и ДН — у 5 человек. Так, КРС диагностировался у единственного наблюдаемого в настоящем исследовании пациента со 100% поражением лёгких (см. клинический пример №1).

Клинический пример №1. COVID-19, крайне тяжёлое, осложнённое течение. Двусторонняя полисегментарная вирусно-бактериальная пневмония, тяжёлой степени тяжести, КТ-4 (100% поражения лёгких), ДН 3 ст. Синдром системного воспалительного ответа, кардиоренальный синдром. Гемолитико-уремический синдром.

Больной С. 34 лет поступил в РКИБ в экстренном порядке 01.07.2021г. на 3 день от начала заболевания с типичными проявлениями тяжёлого течения коронавирусной инфекции — фебрильной лихорадкой и острой ДН 2 стадии (сатурация SpO_2 при дыхании воздухом — 88%). По данным ЭКГ – ритм синусовый, правильный с ЧСС 125 уд/мин (рис. 15). Данные лабораторных методов исследования соответствовали критериям тяжёлого течения COVID-19 (СРБ — 108,1 мг/л, ЛДГ — 671 Ед/л). С 01.07 по 04.07 наблюдалась отрицательная динамика

— нарастание признаков ДН, снижение SpO_2 до 85% (при дотации кислорода через маску со скоростью потока 5 л/мин), уровень ЛДГ возрос до 1`777 Ед/л, площадь поражения лёгких по данным спиральной КТ составила 82%. По данным ЭхоКГ определялись дилатация ПП и лёгочная гипертензия (СДЛА — 65 мм рт.ст). 04.07.2021г. больной был переведён в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), где начата процедура неинвазивной ИВЛ.

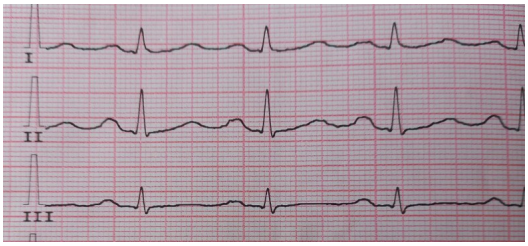
С 04.07 по 05.07 ДН прогрессировала — SpO_2 на неинвазивной ИВЛ снизилась до 75%. Креатинин крови составил 110 мкмоль/л, ЛДГ — 1777 Ед/л, фибриноген — 5,86 г/л, протеинурия — 2,17 г/л. Концентрации маркёров поражения системы кровообращения и почек: КФК — 302 Ед/л, тропонин I — 0,02 нг/мл, NT-proBNP — 597,4 пг/мл, цистатин С сыворотки крови — 2,2 мкг/мл, липокалин мочи — 4,1 мкг/мл. По данным КТ от 05.07 (рис. 16) площадь поражения лёгких увеличилась до 100% (определялось тотальное гетерогенное снижение пневматизации легочной паренхимы по типу «матового стекла»); больной введён в искусственную кому, переведён на традиционную ИВЛ с тотальной миоплегией. С 05.07 по 08.07 состояние оставалось стабильно тяжелым, протективные параметры ИВЛ не позволяли добиться адекватной оксигенации. 08.07.2021г. начата процедура вено-венозной ЭКМО. Медикаментозная терапия производилась согласно Временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) №11. Особенностью фармакотерапии явился отказ от использования генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП); иммуносупрессия была достигнута назначением метилпреднизолона в дозировках, рекомендованных для пульс-терапии.

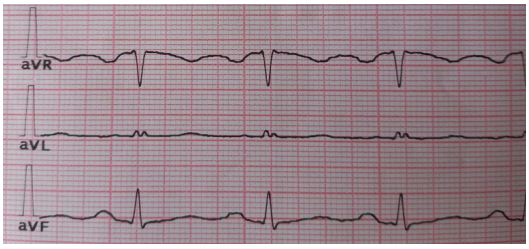
Состояние больного оставалось стабильно тяжёлым на протяжении 21 дня, в течение которых фиксировались повышение концентрации Д-димера до 16`245 нг/мл, прокальцитонина до 6 нг/мл, ферритина до 593 нг/мл, СРБ до 144,6 мг/л, мочевины до 29,8 ммоль/л, снижение уровня гемоглобина до 100 г/л, тромбоцитов до $72*10^9$ /л; при УЗИ внутренних органов выявлены признаки диффузных изменений паренхимы обеих почек с явлениями отёка мозгового вещества (диагностирован гемолитико-уремический синдром); по данным ЭКГ — ритм синусовый с ЧСС 88-120 мин; по данным ЭхоКГ определялись дилатация ПП и лёгочная гипертензия (СДЛА — 45 мм рт.ст., ФИ — 73%); по данным УЗИ плевральных полостей — гидроторакс.

С 28.07 наметилась положительная динамика, пациент отлучён от ЭКМО и ИВЛ, 06.08.2021г. — переведён из ОРИТ в лечебное отделение. Уровень креатинина сыворотки крови снизился до 63 мкмоль/л, мочевины — до 4 ммоль/л, прокальцитонина — до 0,7 нг/мл, СРБ и протеинурии — до 0. 18.08.2021г. пациент выписан на дальнейшее санаторно-курортной лечение. Общий срок временной нетрудоспособности составил 85 дней.

Диагноз при выписке: Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, вирус идентифицирован методом ПЦР 02.07.2021г., крайне тяжёлое, осложнённое течение. Осложнения: Двусторонняя полисегментарная вирусно-бактериальная (SARS-CoV-2 + Acinetobacter baumannii) пневмония тяжёлой степени тяжести, КТ-4, острая ДН 3 ст. Синдром системного воспалительного ответа; кардиоренальный синдром. Закрытый пневмоторакс справа. Двусторонний гидроторакс. Гемолитико-уремический синдром. Миопатия критических состояний.

А

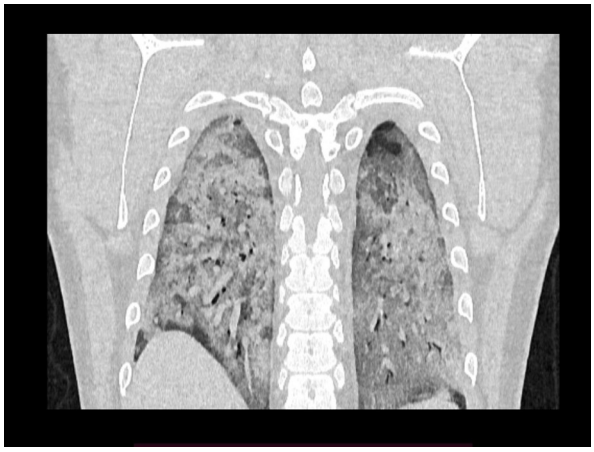


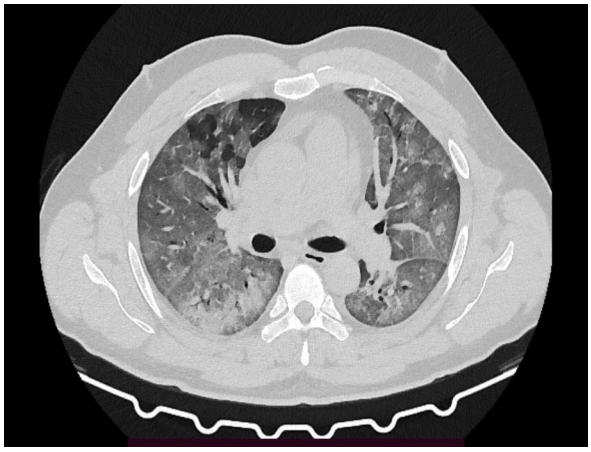


Б

Рисунок 15А-Б. Фрагменты электрокардиограммы от 01.07.2021г. Больной С. 34 года, 3 день заболевания. Коронавирусная инфекция *COVID-19*, крайне тяжелое течение. Ритм синусовый, правильный с ЧСС – 125 уд/мин.

А





Б

Рисунок 16А-Б. Компьютерная томограмма легких, фронтальная (А) / аксиальная (Б) проекции от 05.07.21г. Больной С. 34 года, 8 день заболевания. Коронавирусная инфекция *COVID-19*, крайне тяжёлое течение. На томограмме определяется тотальное гетерогенное снижение пневматизации легочной паренхимы по типу «матового стекла» с наличием единичных интактных участков в периферических отделах и формированием линейных фиброзных тяжей в паренхиме обоих легких

Исходы КРС при коронавирусной инфекции. Летальный исход был диагностирован 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).

6 из 14 (42,9%) случаев КРС при COVID-19 завершились выздоровлением, при этом определяемые перед выпиской концентрации мочевины в сыворотке крови у лиц, перенесших КРС, были значимо, а креатинина — с тенденцией к достоверности выше, чем у больных без тяжёлой комбинированной сердечной и почечной недостаточности (9,4 [6,2; 10,5] против 5,8 [4,8; 7,2] ммоль/л, p=0,009 и 109,0 [72,1; 116,5] против 78,2 [71,0; 85,0] мкмоль/л, p=0,071 соответственно).

Таким образом, тяжёлое течение коронавирусной инфекции, сопровождавшееся значительным (КТ-3) и субтотальным (КТ-4 стадии) поражением лёгких, ассоциировалось с повышенными (по сравнению с подгруппой больных с пневмонией КТ-1/КТ-2 стадии) концентрациями белков «острой фазы» и прокальцитонина. Более высокие медианные концентрации КФК, NT-proBNP, цистатина С в сыворотке крови и липокалина в моче и/или превышение референсных значений данных показателей при COVID-19 также были преимущественно ассоциированы с массивным поражением лёгочной ткани. Кроме того, как показало настоящее исследование, у пациентов с пневмонией, осложнённой ОПП, парциальное давление углекислого газа в моче значительно повышается (по сравнению со здоровыми лицами), а при разрешении нефропатии снижается до границ нормы.

Наибольшая выраженность у больных коронавирусной инфекцией патологических кардиоренальных взаимоотношений, проявляющих себя наличием положительных корреляционных связей между маркёрами сердечной и почечной дисфункции, отмечалась при поражении лёгких КТ-3 и особенно — КТ-

4 стадий. Клиническим следствием манифестации означенных взаимосвязей являлось повышение частоты развития КРС именно при тяжёлом течении пневмонии. Формирование КРС наблюдалось при пневмонии КТ-2 стадии в 3,3% случаев, при КТ-3 — в 14,3%, при КТ-4 — в 21,2%; у пациентов с КТ-1 стадией пневмонии КРС не фиксировался.

Всего сочетание СН и ОПП, которое может трактоваться как острый КРС, было диагностировано у 14 включённых в исследование больных COVID-19 (12,5%). У 71% пациентов с КРС первично диагностировалась СН и определялся КРС 1 типа, у 29% — ОПП, что указывает на КРС 3 типа.

Развитие КРС при COVID-19 происходило в течение периода с 3 по 9 сутки госпитализации и, соответственно, 5-14 дня заболевания. По возрасту больные коронавирусной инфекцией, осложнённой КРС, не отличались от пациентов, у которых КРС не был диагностирован.

Развитие КРС при COVID-19 было ассоциировано с повышенным риском летального исхода, зафиксированного при данном осложнении в 57% случаев; учитывая изложенное, представляется чрезвычайно важным определение маркёров — предикторов КРС, исследование которых могло бы способствовать возможно более ранней диагностики данного патологического состояния у больных коронавирусной инфекцией.

ГЛАВА 4. ПРЕДИКТОРЫ КАРДИОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА И ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА У БОЛЬНЫХ COVID-19

4.1. Предикторы развития кардиоренального синдрома у больных COVID-19

Маркёры системной воспалительной реакции и сепсиса. Результаты исследования маркёров СВР и сепсиса у пациентов с КРС при COVID-19 представлены на рис. 17.

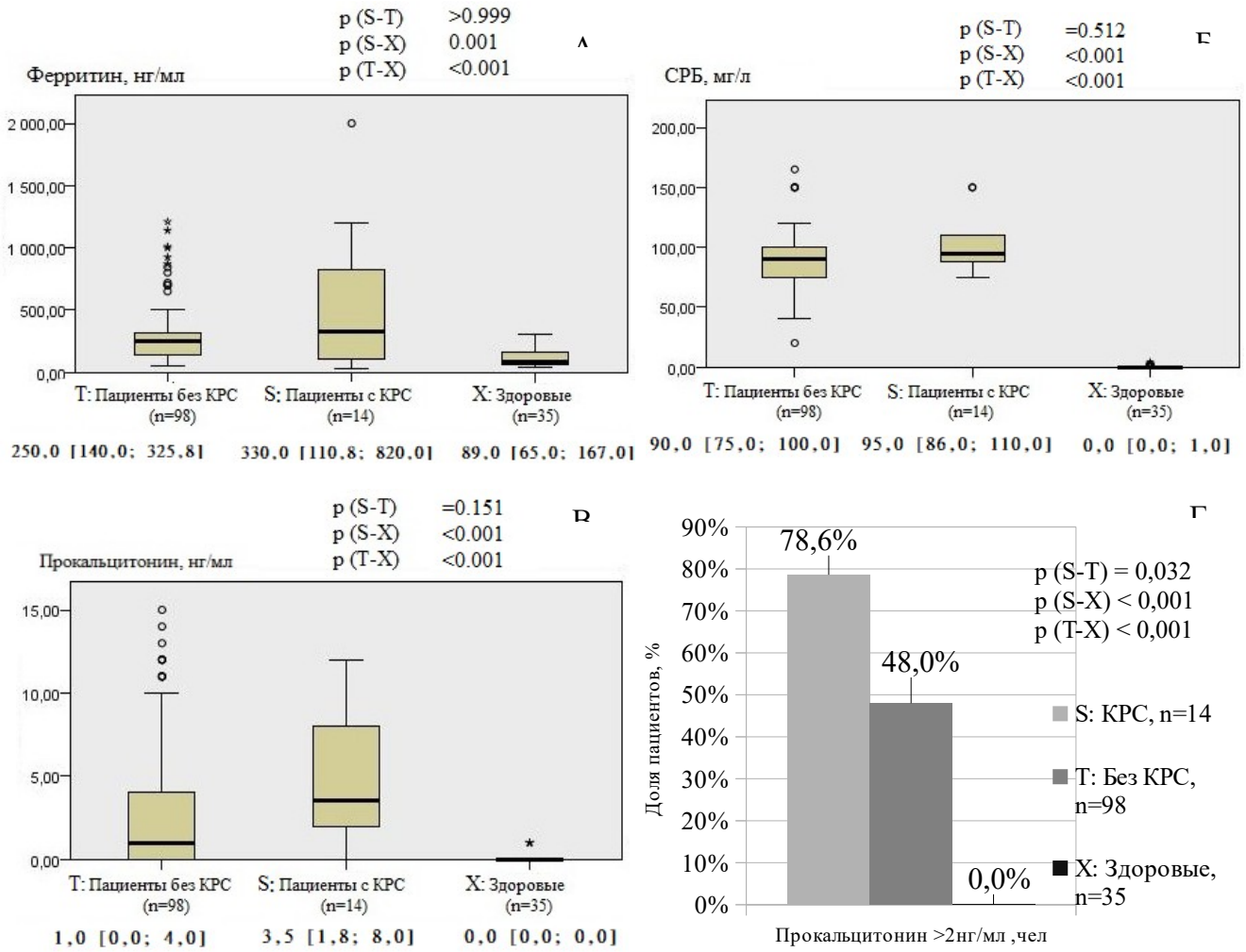


Рисунок 17А-Г. Концентрации маркёров СВР (А - ферритина, Б - СРБ, В-Г - прокальцитонина) у пациентов с COVID-19 в сравнении со здоровыми лицами. Различия в выборках статистически достоверны (критерий Краскела-Уоллиса p<0,05)

Ранее в главе 3 было показано, что повышенные концентрации маркёров СВР и сепсиса ассоциировались с более значительными объёмами поражения ткани лёгких, при которых, в свою очередь, чаще наблюдалось развитие КРС. Тем не менее, как следует из данных исследования, концентрации ферритина, СРБ и прокальцитонина у больных COVID-19 превышали соответствующие показатели у здоровых лиц (группы сравнения), однако в подгруппах пациентов с КРС и без признаков сочетанной тяжёлой кардио- и нефропатии значимо не различались, хотя сепсис и сопутствующая ему гиперпрокальцитонинемия ≥2 нг/мл чаще фиксировались при КРС.

ROC-анализ также не продемонстрировал высокой предиктивной способности означенных маркёров для оценки риска развития КРС (см. рис. 18): для ферритина площадь под кривой (AUC) составила 0,554; 95% ДИ: 0,348 – 0,760, p=0,515; для СРБ AUC=0,648; 95% ДИ: 0,511 – 0,785, p=0,074; для прокальцитонина AUC=0,656; 95% ДИ: 0,518 – 0,794, p=0,060.

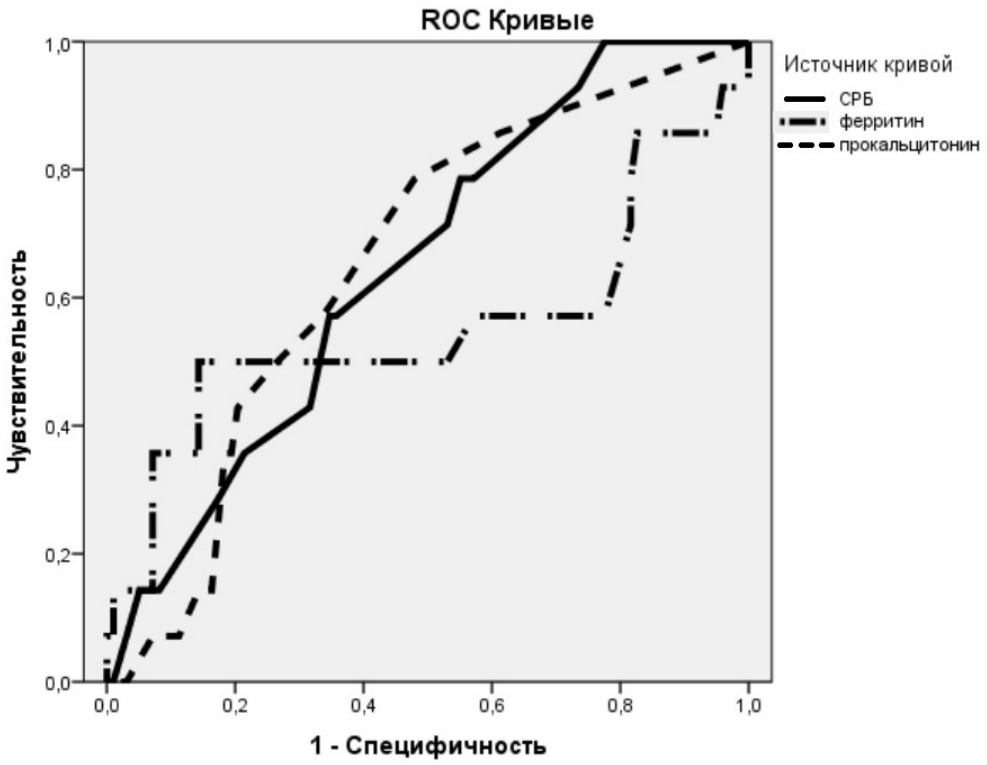


Рисунок 18. ROC-кривые, характеризующие способность СРБ, ферритина и прокальцитонина прогнозировать развитие КРС при COVID-19

Маркёры кардио- и нефропатии как предикторы кардиоренального синдрома. Как следует из представленных данных (таблица 19, рис. 19), более высокие концентрации исследуемых маркёров миокардиальной и ренальной дисфункции были ассоциированы с последующим развитием КРС при COVID-19. Следует указать, что превышение их референсных значений наблюдалось и в отсутствии сочетанной тяжёлой кардио- и нефропатии при «изолированных» ОПП или ПМ и СН.

Примечательно, что нормальные (≤1,6 мкг/мл) показатели цистатина С у больных коронавирусной инфекцией исключали последующее развитие КРС.

Необходимо оговориться, что на момент проведения исследования у 2 пациентов с КРС ПМ и сопутствующая ему СН уже были диагностированы клинически; определение высоких значений тропонина I (1,7 и 1,5 нг/мл) и NT-proBNP (соответственно 1922 и 1516 пг/мл) лишь дополнительно подтвердило наличие указанных осложнений.

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

Показатели	S — Больные с КРС	T — Больные без КРС	p-value
	n=14	n=98	
КФК (общая) >167 Ед/л, чел	5 (35,7%)	5 (5,1%)	<0,001
	n=12	n=76	
Тропонин I >0,1 нг/мл, чел	4 (33,3%)	5 (6,6%)	0,004
NT-proBNP >225 пг/мл, чел	9 (75%)	8 (10,5%)	<0,001
	n=14	n=88	
Цистатин С >1,6 мкг/мл, чел	14 (100%)	26 (29,5%)	<0,001
NGAL >9,8 нг/мл, чел	1 (7,1%)	1 (1,1%)	0,132

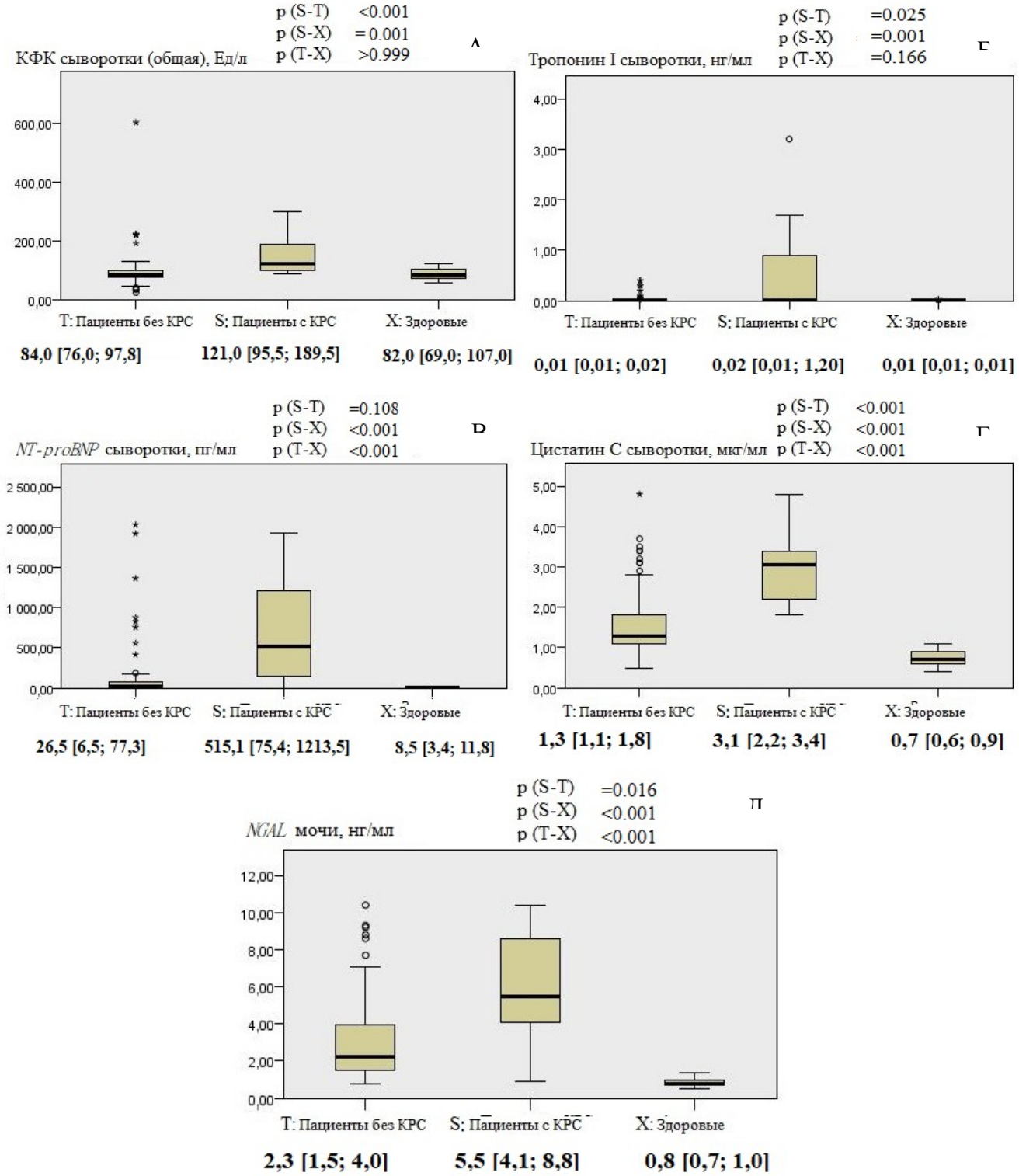


Рисунок 19А-Д. Концентрации маркёров кардио- и нефропатии (А - КФК, Б - тропонина I, В - NT-proBNP, Г - цистатина С, Д - NGAL) у пациентов с COVID-19 в сравнении со здоровыми лицами. Различия в выборках статистически достоверны (критерий Краскела-Уоллиса $p<0,05$)

Стоит добавить, что медианный уровень КФК у лиц с зарегистрированным КРС при коронавирусной инфекции был значительно выше аналогичного показателя у пациентов с «изолированным» ОПП, не сопровождавшимся развитием СН (97,0 [81,0; 108,5] Ед/л, p=0,022). Помимо этого, зафиксированы различия концентраций большей части исследуемых маркёров (КФК, NT-proBNP, цистатин С в сыворотке крови, липокалин в моче) между подгруппами больных с КРС и СН в отсутствии ОПП (см. таблицу 20).

Таблица 20. Результаты исследования биомаркёров ПМ, СН и ОПП у обследованных больных COVID-19

Показатели	Больные с КРС	Больные с СН (без ОПП)	p-value
	n=14	n=26	
КФК сыворотки (общая), Ед/л	121,0 [95,5; 189,5]	85,0 [76,0; 105,0]	0,005
КФК (общая) >167 Ед/л, чел	5 (35,7%)	4 (15,4%)	0,142
	n=12	n=26	
Тропонин I сыворотки, нг/мл	0,02 [0,01; 1,20]	0,01 [0,01; 0,06]	0,125
Тропонин I >0,1 нг/мл, чел	4 (33,3%)	5 (19,2%)	0,342
NT-proBNP сыворотки, пг/мл	515,1 [75,4; 1213,5]	42,1 [10,2; 608,4]	0,198
NT-proBNP >225 пг/мл, чел	9 (75%)	8 (30,8%)	0,011
	n=14	n=26	
Цистатин С сыворотки, мкг/мл	3,1 [2,2; 3,4]	1,3 [1,0; 1,6]	<0,001
Цистатин С >1,6 мкг/мл, чел	14 (100%)	5 (19,2%)	<0,001
NGAL мочи, нг/мл	5,5 [4,1; 8,8]	2,4 [1,6; 4,3]	0,003
NGAL >9,8 нг/мл, чел	1 (7,1%)	0	0,168

На рис. 20 представлен ROC-анализ возможности использования маркёров повреждения и дисфункции миокарда 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.

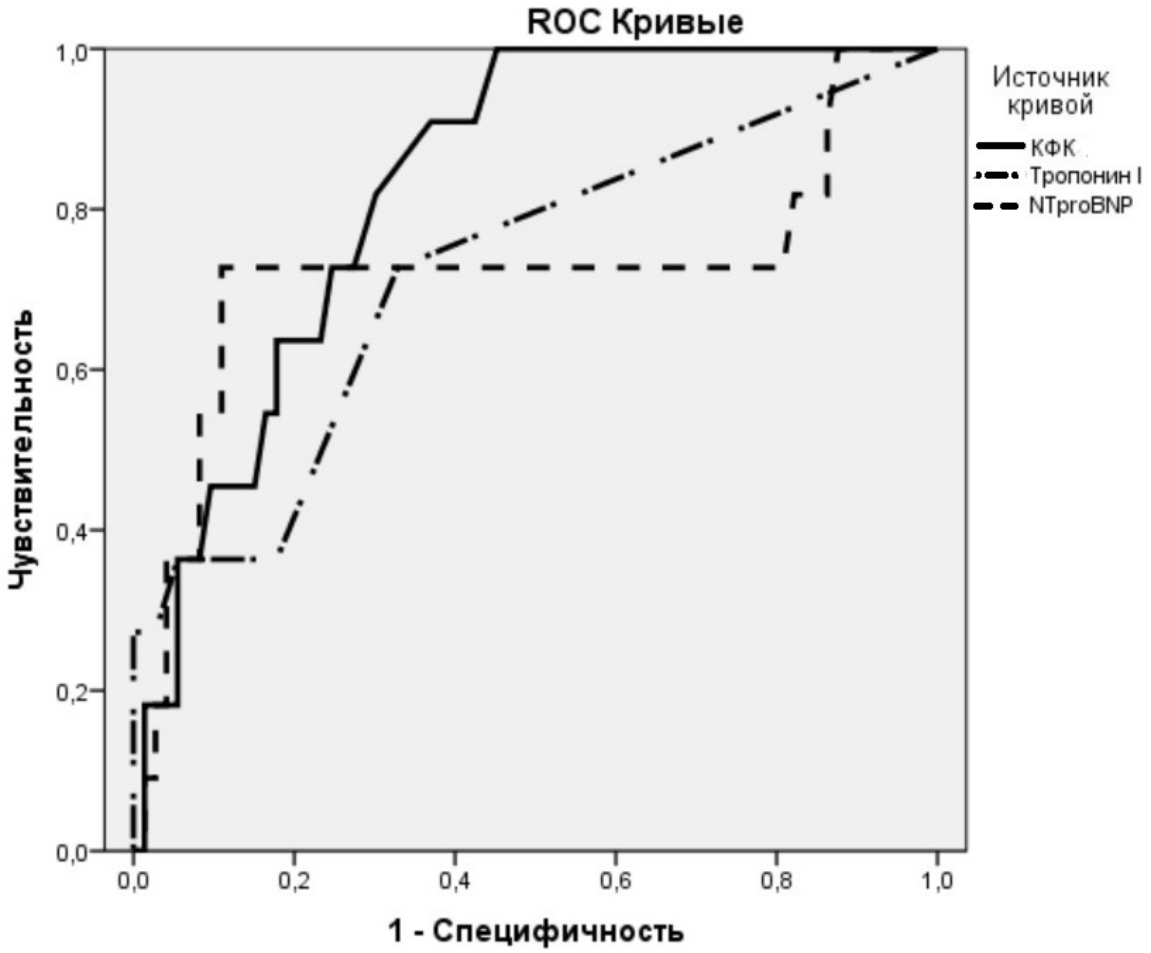


Рисунок 20. ROC-кривые, характеризующие способность КФК, тропонина I и NT-proBNP прогнозировать развитие КРС при COVID-19

На рис. 21 представлен ROC-анализ возможности использования маркёров повреждения и дисфункции почек в качестве предикторов развития КРС при COVID-19. Для цистатина С площадь под кривой (AUC) составила 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.

Оптимальные для использования в рамках прогностической модели развития COVID-опосредованного КРС пороговые значения исследуемых биомаркёров кардиальной и ренальной дисфункции представлены ниже в таблице 21.

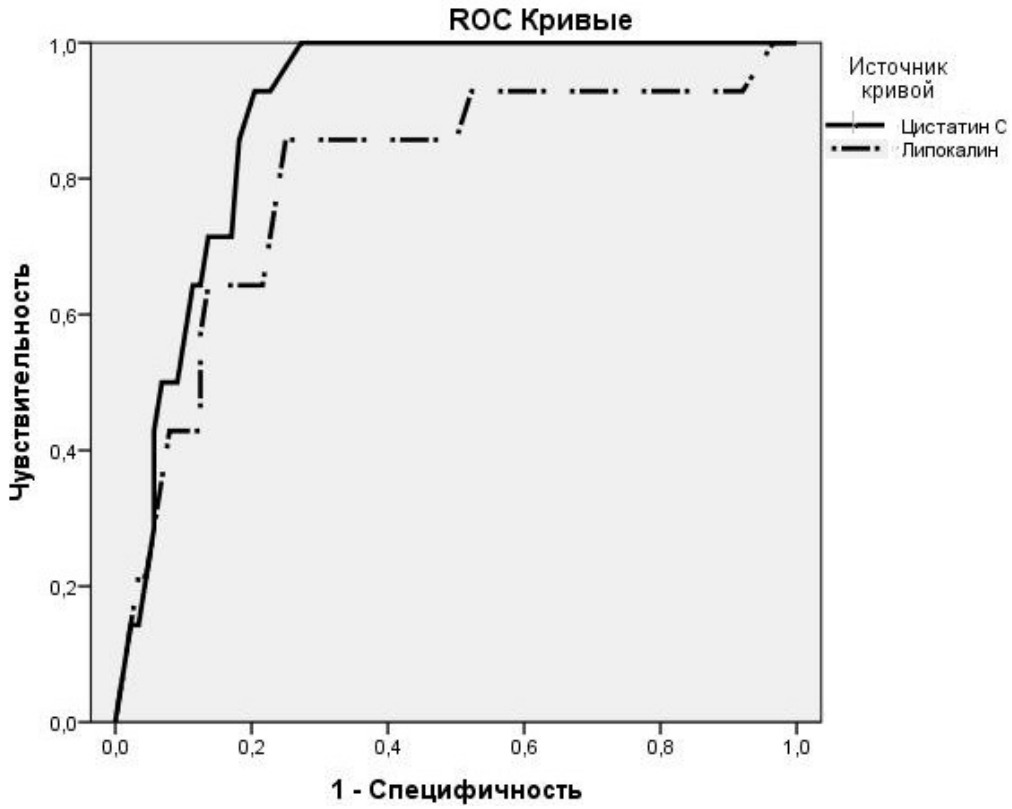


Рисунок 21. ROC-кривые, характеризующие способность цистатина С в сыворотке крови и NGAL в моче прогнозировать развитие КРС при COVID-19

Таблица 21. Оптимальные для использования в прогностической модели развития КРС пороговые значения биомаркёров повреждения и дисфункции миокарда и почек

Маркер	Оптимальное пороговое значение	Чувствительность, %	Специфичность, %	Критерий Юдена (J)
КФК (общая) в сыворотке крови	91,5 Ед/л	100	56,5	0,565
Тропонин I в сыворотке крови	0,015 нг/мл	66,7	68,4	0,351
NT-proBNP в сыворотке крови	236,6 пг/мл	75,0	89,5	0,645
Цистатин С в сыворотке крови	1,75 мкг/мл	100	72,7	0,727
NGAL в моче	3,95 нг/мл	85,7	75,0	0,607

Таким образом, наилучшую предиктивную способность продемонстрировали методы определения цистатина С и NT-proBNP в сыворотке крови; учитывая возможное начало формирования КРС с 5 дня заболевания, целесообразно производить оценку данных показателей в указанный срок.

4.2. Показатели ишемии миокарда и почек при кардиоренальном синдроме у больных COVID-19

Сатурация. Как было указано в главе 3, КРС при COVID-19 был ассоциирован со значительным поражением лёгких и выраженной десатурацией: (показатели SpO_2 на атмосферном воздухе — 85,5 [81,8; 89,3] % при КРС против 89,0 [85,0; 91,0] % без КРС, p=0,029). Площадь под ROC-кривой для SpO_2 составила 0,680; 95% ДИ: 0,547 – 0,812, p=0,030 (см. рис. 22). Тем не менее, прогностическая способность данной модели оказалась ниже, чем при использовании маркёров кардио- и нефропатии: для оптимального порогового значения (84,5%) чувствительность составила 50,0%, специфичность — 77,6% (индекс Юдена — 0,276).

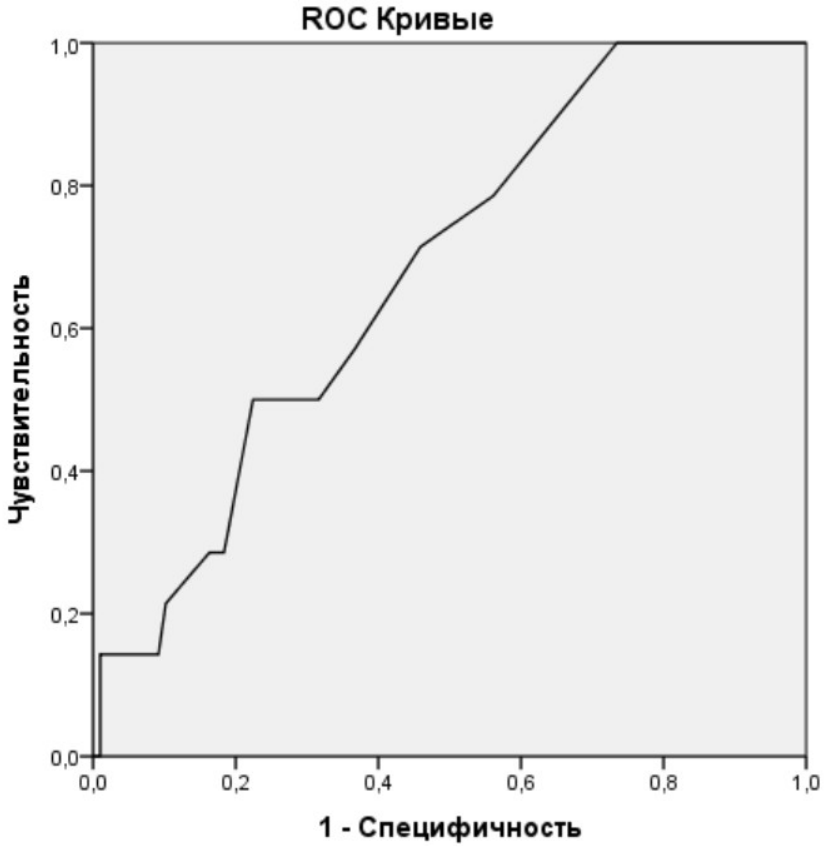


Рисунок 22. ROC-кривая, характеризующая способность снижения SpO_2 прогнозировать развитие КРС при COVID-19

Рутинные эхокардиографические показатели и параметры ишемии миокарда у больных коронавирусной инфекцией, осложнённой КРС, представлены в таблицах 22-23 и на рис. 23-24.

Таблица 22. Рутинные ЭхоКГ-параметры у обследованных больных *COVID-19* в сравнении со здоровыми лицами

Показатели	S — Больные с КРС (n=8)	T — Больные без КРС (n=50)	X — Здоровые (n=16)	p-value
Оценка систолической функции ЛЖ				
ФИ, % #	65,5 [56,5; 68,0]	67,0 [65,0; 69,0]	71,5 [66,0; 77,0]	S-T — 0,374 S-X — 0,014 T-X — 0,074
ФУ, %	38,0 [38,0; 38,8]	39,0 [37,0; 41,0]	41,0 [36,0; 45,8]	0,383
Структурно-геометрические параметры сердца				
Об ЛП, мл #	52,0 [47,8; 53,8]	48,0 [45,0; 50,0]	41,0 [33,8; 50,5]	S-T — 0,110 S-X — 0,004 T-X — 0,120
Об ПП, мл	38,0 [34,3; 39,5]	38,0 [34,0; 39,0]	38,0 [30,5; 44,8]	0,932

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

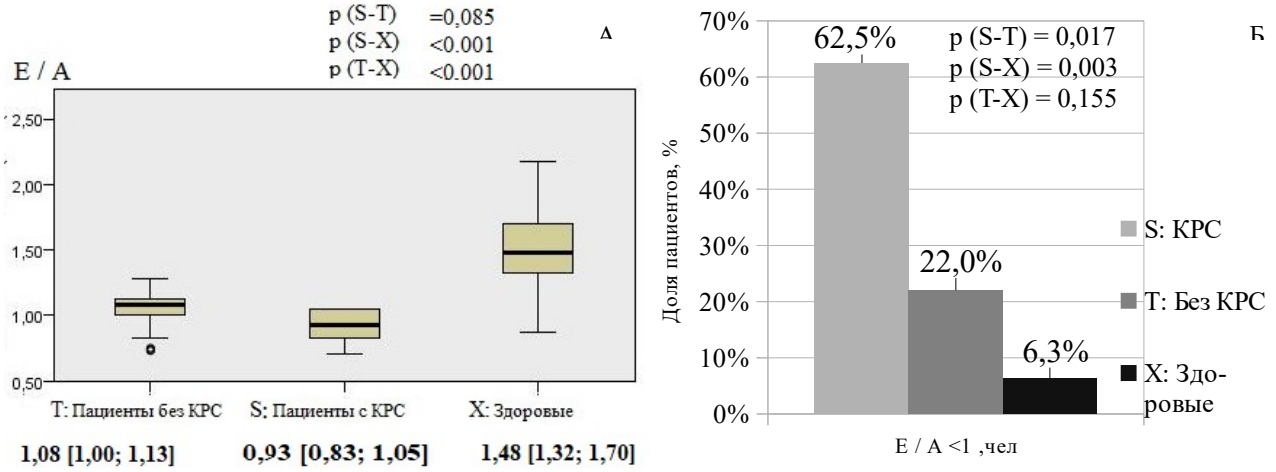


Рисунок 23А-Б. Оценка величины параметра E/A у пациентов с COVID-19 в сравнении со здоровыми лицами (А - абс, Б - <1, чел)

Таблица 23. Показатели кровоснабжения и скорости движения миокарда у обследованных больных COVID-19

Показатели	Больные с КРС (n=8)	Больные без КРС (n=50)	p-value
IMG_{sis} *	2,7 [2,4; 3,9]	3,3 [2,9; 4,1]	0,071
IMG_{diast} *	2,8 [2,6; 3,3]	3,7 [3,2; 4,4]	0,007
$ПНА_{dist}$ FVI, см	4,8 [4,4; 5,9]	5,6 [5,0; 6,4]	0,073

*Примечание: * - показатели равны разности скорости движения эндокарда и эпикарда соответственно в систолу и диастолу.*

Несмотря на то, что ни у одного пациента не было выявлено систолической дисфункции (ФИ<50%), значение данного показателя у больных осложнённой КРС коронавирусной инфекцией было достоверно ниже, чем у здоровых лиц. При этом снижение соотношения пиковых скоростей раннего и позднего наполнения ЛЖ в диастолу E/A<1, которое может свидетельствовать о вероятной диастолической дисфункции, наблюдалось у большинства таких пациентов; также на её развитие может указывать некоторое увеличение объёма ЛП по сравнению со здоровыми лицами [60, 68].

Отдельное, особое внимание обращает на себя тот факт, 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) и скорости движения миокарда (интрамуральный градиент ЛЖ в диастолу — IMG_{diast}). Таким образом, в дебюте COVID-опосредованного КРС наблюдается снижение скорости кровотока в диастолу в просвете кровоснабжающих миокард артерий, что может опосредовать развитие диастолической дисфункции.

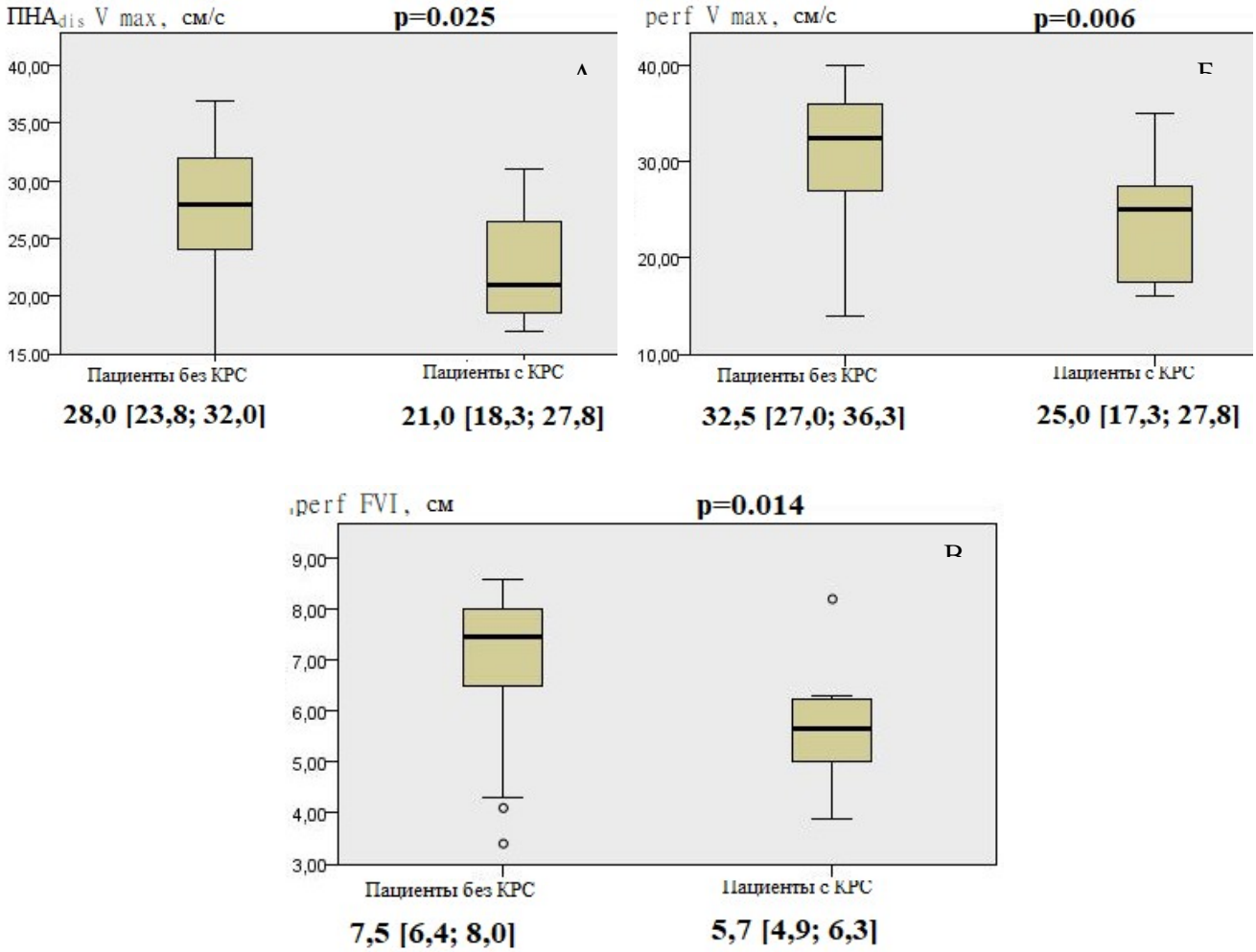


Рисунок 24А-В. Показатели кровоснабжения миокарда (А — ПНАdisVmax; Б - perfVmax; В - perfFVI) у пациентов с COVID-19

Парциальное давление кислорода в моче. Парциальное давление кислорода в моче у пациентов с COVID-19, у которых был диагностирован 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.; $p<0,001$; см. рис. 25). При этом значение pO_2 в моче у больных с изолированным ОПП с тенденцией к достоверности превосходило таковое у больных с КРС (см. таблицу 24). Следует добавить, что у всех пациентов с диагностированной нефропатией pO_2 в моче определялось ниже референсных показателей, в то время, как лишь у одного больного COVID-19 в отсутствие ОПП значение данного параметра находилось на их границе и составляло 65 мм рт.ст. (норма — >65 мм рт.ст.) [57].

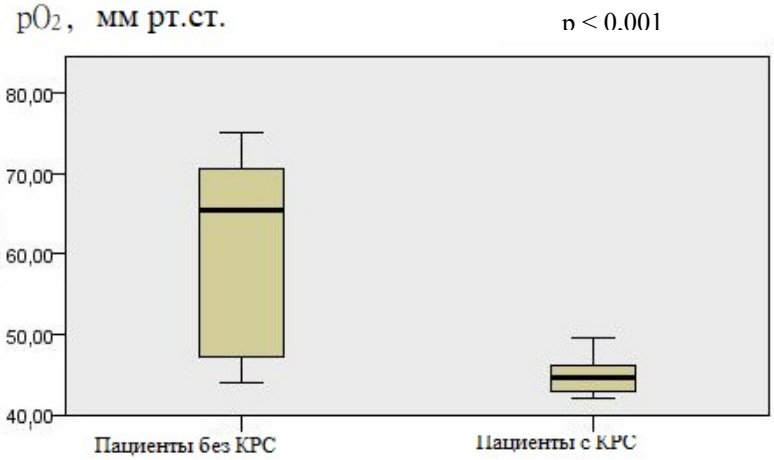


Рисунок 25. Показатели парциального давления кислорода в моче у больных COVID-19

Таблица 24. Показатели парциального давления кислорода в моче у больных COVID-19

Показатели	L – пациенты без ОПП (n=17)	K– пациенты с ОПП (n=14)	S – пациенты с КРС (n=14)	p-value
pO_2, мм рт.ст. #	70,4 [67,0; 73,0]	47,1 [46,0; 48,5]	44,6 [43,0; 46,3]	L-K: <0,001 L-S: <0,001 K-S: 0,095

Примечание: # - различия в выборках статистически достоверны (критерий Краскела-Уоллиса p<0,001).

В процессе восстановления почечной функции отмечалось и закономерное увеличение pO_2 в моче, что подтверждалось и при проведении корреляционного анализа. Так, в течение 7 дней наблюдения за пациентами с диагностированным ОПП значения коэффициентов корреляции между парциальным давлением кислорода в моче и сывороточными уровнями мочевины и креатинина составили r_S=-0,67 и r_S=-0,71 соответственно ($p<0,05$). Кроме того, было установлено, что увеличение pO_2 в моче на 20% от минимального зафиксированного значения данного показателя может являться предиктором клинико-лабораторного улучшения состояния пациента: с вероятностью 95% ($p<0,05$) оно сопровождается последующим достоверным снижением уровня мочевины и креатинина в течение 72 ч, в том числе, и у пациентов с КРС (см. клинический пример №2).

Клинический пример №2. COVID-19, тяжёлое течение. Двусторонняя полисегментарная пневмония, тяжёлое течение, КТ-3 (75% поражения лёгких). КРС.

Пациент М., 58 лет, неработающий житель В-го района Удмуртской Республики, поступил во 2 отделение РКИБ (г. Ижевск) 15.07.2020г., спустя 5 дней от начала заболевания с диагнозом: Коронавирусная инфекция (COVID-19, вирус идентифицирован 14.07.20г.), тяжёлое течение, осложнённое двусторонней полисегментарной пневмонией с поражением 30% объёма лёгочной ткани (спиральная КТ от 14.07).

Жалобы при поступлении: немотивированная, выраженная общая слабость, подъемы температуры тела в течение дня до 39°С, головная боль, «ломота в теле», одышка при умеренной физической активности. При клиническом обследовании – умеренный акроцианоз, гиперемия слизистой задней стенки глотки, в лёгких – дыхание везикулярное с удлинённым выдохом, функциональный систолический шум при аускультации сердца в 1 и 5 точках; SpO_2 – 92% без дотации кислорода, ЧДД – 20 /мин, ЧСС – 103 /мин, АД – 144/89 мм рт.ст.

Анамнез заболевания: заболел остро 10.07.2020г., через 5 дней после бытового контакта с больным COVID-19, появились боли в горле, озноб, повышение температуры тела до 39°С, слабость, головная боль. В течение 3 дней принимал парацетамол, состояние оставалось без существенной динамики. 14.07 обратился в В-ую центральную районную больницу, где методом иммунохроматографического анализа выявлен антиген SARS-CoV-2. Направлен в РКИБ.

В анализе крови: лейкоциты – $3,1*10^9$ /л, палочкоядерные нейтрофилы – 2%, сегментоядерные – 66%, лимфоциты – 24%, моноциты – 8%; СОЭ – 14 мм/ч; тромбоциты – $118*10^9$ /л, СРБ – 88 мг/л, ЛДГ – 134 Ед/л, Д-димер – 521 нг/мл; другие показатели крови, оцененные в соответствии с Временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции №7 – без патологических отклонений. В анализе мочи: удельный вес – 1021; белок – 0; эритроциты – 0, лейкоциты – 0, эпителий – 0.

Назначено лечение в соответствии с клиническими рекомендациями: умифеновир, парацетамол, амброксол, цефтриаксон, дексаметазон, гепарин, дотация кислорода через лицевую маску.

В период с 16.07 по 19.07 отмечалась отрицательная динамика: у пациента появилась одышка в покое, тахипноэ (ЧДД до 25 /мин), эпизоды снижения SpO_2 – до 88%. ЧСС – 134 /мин., АД – 160/105 мм рт.ст. Сывороточный уровень СРБ – 128 мг/л. По данным контрольной спиральной КТ (от 19.07) зарегистрировано увеличение площади поражения легких до 75%. Больной переведён в ОРИТ, где начата процедура неинвазивной ИВЛ.

С 19.07 по 23.07 состояние оставалось стабильно тяжёлым: SpO_2 – 93% с эпизодами снижения до 90%, креатинин крови – 350-420 мкмоль/л, мочевина – 19-25 ммоль/л, протеинурия – 1,8 г/л, эритроциты и лейкоциты в моче – в большом количестве. В этот период напряжение кислорода в моче находилось в интервале 42-46 мм рт.ст. 24.07, на фоне стабильно тяжёлого состояния, напряжение кислорода в моче впервые увеличилось до 52 мм рт.ст., а 25.07 – до 63 мм рт.ст. С 25.07 фиксировалась положительная клиническая динамика (уменьшение выраженности одышки, снижение ЧДД до 21 /мин, ЧСС – до 110 /мин, АД – до 140/85 мм рт.ст.), снизилась сывороточная концентрация креатинина и мочевины (157 мкмоль/л и 12 ммоль/л соответственно). 26.07 – увеличение SpO_2 до 96%, рост показателя pO_2 в моче до 67 мм рт.ст., нормализация креатинина и мочевины крови (105 мкмоль/л и 8,4 ммоль/л соответственно); пациент переведён в профильное отделение. Выписан 09.08.2020г. в удовлетворительном состоянии.

4.3. Биомаркёры кардио- и нефропатии как предикторы летального исхода у больных COVID-19

Всего летальный исход был зафиксирован у 24 (21%) больных COVID-19.

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 25, данные ROC-анализа тропонина I и NT-proBNP — на рис. 26, цистатина С и NGAL — на рис. 27. Их предсказательная сила в отношении летального исхода оказалась ниже, чем для КРС: для тропонина I площадь под кривой (AUC) составила 0,673; 95% ДИ: 0,527 – 0,820, p=0,015; для NT-proBNP AUC=0,628; 95% ДИ: 0,483 – 0,773, p=0,074 (приближено к границам достоверности; таким образом, предиктивная способность NT-proBNP оказалась

сомнительной). Прогностическая сила маркёров нефропатии была более существенной: для цистатина С площадь под кривой (AUC) составила 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.

Таблица 25. Результаты исследования биомаркёров ПМ, СН и ОПП у обследованных больных COVID-19 в сравнении со здоровыми лицами

Показатели	М — Умершие	Н — Выздоровевшие	Х — Здоровые	p-value
	n=24	n=88	n=35	
КФК сыворотки (общая), Ед/л	92,5 [79,8; 110,0]	85,0 [76,0; 101,0]	82,0 [69,0; 107,0]	0,536
КФК (общая) >167 Ед/л, чел	2 (8,3%)	8 (9,1%)	0	М-Н — 0,908
	n=22	n=66	n=35	
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 в выборках статистически достоверны (критерий Краскела-Уоллиса p<0,05).

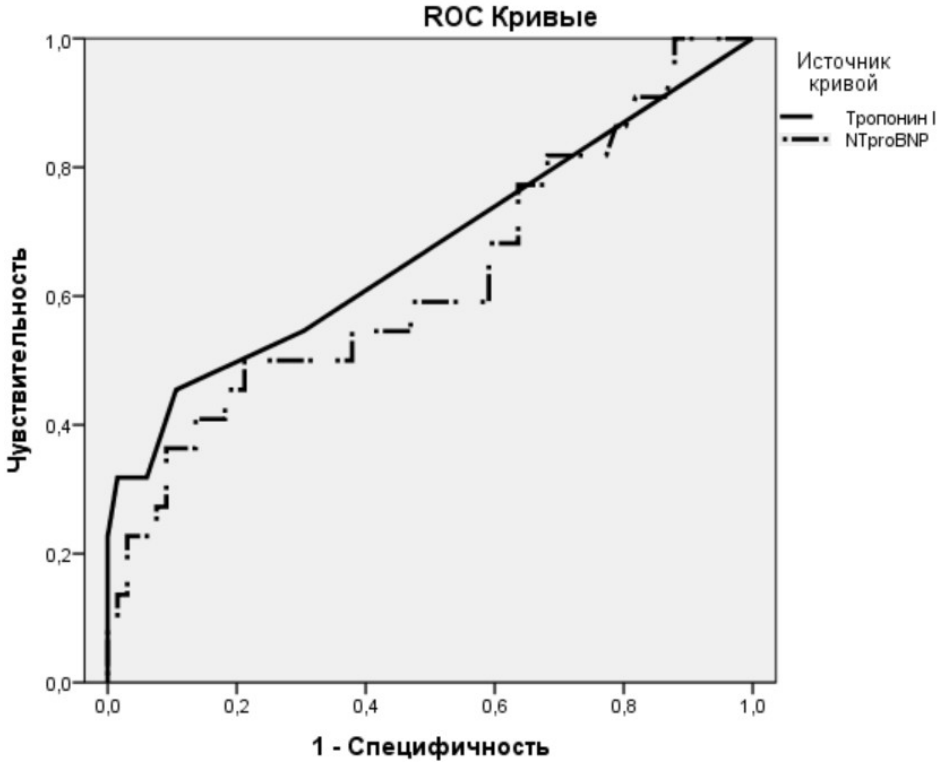


Рисунок 26. ROC-кривые, характеризующие способность тропонина I и NT-proBNP прогнозировать развитие летального исхода при COVID-19

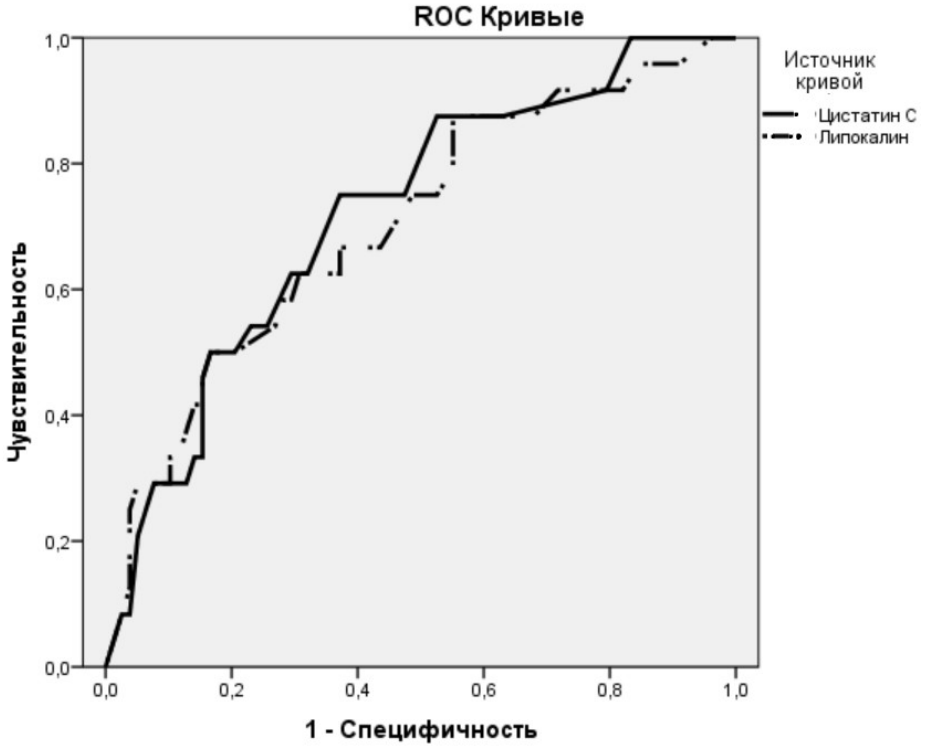


Рисунок 27. ROC-кривые, характеризующие способность цистатина С и NGAL прогнозировать развитие летального исхода при COVID-19

В таблице 26 представлены оптимальные для использования в рамках прогностической модели развития летального исхода коронавирусной инфекции пороговые значения исследуемых биомаркёров.

Таблица 26. Оптимальные для использования в прогностической модели развития летального исхода пороговые значения маркёров повреждения и дисфункции миокарда и почек

Маркер	Оптимальное пороговое значение	Чувствительность, %	Специфичность, %	Критерий Юдена (J)
Тропонин I в сыворотке крови	0,025 нг/мл	45,5	89,4	0,348
Цистатин С в сыворотке крови	1,55 мкг/мл	75,0	62,8	0,378
NGAL в моче	4,55 нг/мл	50,0	83,3	0,333

Как следует из представленных данных, наилучшую предиктивную способность в отношении прогнозирования летального исхода COVID-19 продемонстрировало исследование концентрации цистатина С в сыворотке крови.

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 концентраций цистатина С и NT-proBNP, в отношении прогнозирования летального исхода — цистатина С.

Тот факт, что КРС достоверно чаще диагностировался при массивном вовлечении в патологический процесс лёгочной ткани, а также был ассоциирован с более выраженной десатурацией, свидетельствует о высокой значимости роли респираторной дисфункции в патогенезе КРС при коронавирусной инфекции.

Парциальное давление кислорода в моче является чувствительным маркёром глубины угнетения ренальной функции у больных с КРС при COVID-19. Кроме того, развитие КРС ассоциировано и со снижением показателей кровоснабжения миокарда по данным ЭхоКГ; полученные сведения могут дополнительно свидетельствовать о важности вклада ишемизации сердечной мышцы и почек в формирование комплекса кардиоренальных осложнений при коронавирусной инфекции.

ГЛАВА 5. ОСОБЕННОСТИ КАРДИОРЕНОПУЛЬМОНАЛЬНЫХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ТЕЧЕНИЯ COVID-19

5.1. Общая характеристика кардиоренальных взаимоотношений у больных COVID-19

У включённых в группу больных COVID-19 в остром периоде заболевания выявлено наличие положительных корреляционных связей между большинством маркёров кардиальной и почечной дисфункции (таблица 27).

Таблица 27. 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).

Следует отметить, что даже у тех больных коронавирусной инфекцией, у которых не было диагностировано таких осложнений, как СН и ОПП, зафиксированы достоверно более высокие (в сравнении с не инфицированными SARS-CoV-2 индивидами) концентрации NT-proBNP и цистатина С в сыворотке крови, а также липокалина в моче (см. таблицу 28).

Таблица 28. 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=35)	p-value
КФК (общая) сыворотки, Ед/л	82,0 [69,5; 92,0]	82,0 [69,0; 107,0]	0,666
Тропонин I сыворотки, нг/мл	0,01 [0,01; 0,02]	0,01 [0,01; 0,01]	0,110
NT-proBNP сыворотки, пг/мл	16,5 [3,9; 44,8]	8,5 [3,4; 11,8]	0,002
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; 1,0]	<0,001

5.2. Ренокардиопульмональные взаимоотношения при остром повреждении почек у больных COVID-19

Общая характеристика ОПП у больных COVID-19. Всего ОПП диагностировалось у 29 (26%) больных коронавирусной инфекцией на 3-8 день пребывания в стационаре РКИБ. Медианный возраст пациентов, у которых было выявлено ОПП, составил 56,0 [39,0; 60,5] лет (у лиц без тяжёлой нефропатии — 57,0 [40,0; 65,0] лет; p=0,548). Температурная реакция у больных с ОПП характеризовалась несколько большей длительностью фебрилитета (4,0 [3,0; 5,0] дней против 3,0 [2,0; 4,0] дней; p=0,007).

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). При этом у лиц с минимальным поражением лёгких (КТ-1) ОПП не диагностировалось.

Наличие ОПП было закономерно ассоциировано с риском летального исхода, который наблюдался у 11 (37,9%) таких пациентов (в отсутствие ОПП летальность составляла 15,7%; p=0,012). Развитие ОПП на фоне ранее диагностированного миокардита во всех 4 случаях оказалось фатальным.

ОПП закономерно сопровождалось снижением величины суточного диуреза (у 21 больного — менее 1000 мл/сут, у 7 из них определялась олигурия <500

мл/сут), а также нарастанием концентрации мочевины и креатинина сыворотки крови: у 4 человек (14%) тяжесть повреждения почек соответствовала 1 ст. по классификации KDIGO («risk» по классификации RIFLE), у 5 (17%) — 2 ст. («injury»), у 20 (69%) — 3 ст. («failure») [25, 55]. Результаты анализа рутинных сывороточных показателей синдрома СВР у обследованных больных COVID-19 приведены в таблице 29.

Таблица 29. Результаты биохимического анализа крови у обследованных больных COVID-19 в сравнении со здоровыми лицами

Показатели	K — Пациенты с ОПП (n=29)	L — Пациенты без ОПП (n=83)	X — Здоровые (n=35)	p-value
Ферритин, нг/мл #	300,0 [120,0; 600,0]	210,0 [140,0; 320,0]	89,0 [65,0; 167,0]	K-L — >0,999 K-X — <0,001 L-X — <0,001
СРБ, мг/л #	90,0 [80,0; 100,0]	90,0 [70,0; 100,0]	0,0 [0,0; 1,0]	K-L — 0,896 K-X — <0,001 L-X — <0,001
Прокальцитонин, нг/мл #	2,0 [0; 8,0]	1,0 [0; 4,0]	0,0 [0,0; 0,0]	K-L — 0,509 K-X — <0,001 L-X — <0,001
Прокальцитонин ≥2 нг/мл, чел	20 (69,0%)	38 (45,8%)	0	K-L — 0,032

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

ОПП было ассоциировано с развитием мочевого синдрома — появлением почечного эпителия, лейкоцитурией, микрогематурией, альбуминурией (≥20 мг/л у 76%). Различий в КНМ в зависимости от наличия/отсутствия ОПП выявлено не было, однако повышение КНМ по сравнению с группой сравнения здоровых лиц зарегистрировано как в целом у больных COVID-19 (92,5 [73,6; 138,2] ммоль/л; p<0,001), так и у пациентов без манифестного поражения почек (p<0,001). ФЭН при ОПП составила 0,97 [0,75; 1,43] % и оказалась выше (p=0,047), чем у больных COVID-19 без признаков тяжёлой нефропатии (0,66 [0,45; 0,88] %). Результаты исследования состояния почек у обследованных больных приведены в таблице 30.

Таблица 30. Результаты исследования состояния почек у обследованных больных COVID-19 в сравнении со здоровыми лицами

Показатели	K — Пациенты с ОПП (n=29)	L — Пациенты без ОПП (n=83)	X — Здоровые (n=35)	p-value
Данные биохимического анализа крови				
Мочевина, ммоль/л #	19,1 [10,5; 27,6]	6,0 [4,9; 8,0]	5,3 [4,2; 7,0]	K-L — <0,001 K-X — <0,001 L-X — 0,293
Креатинин, мкмоль/л #	287,0 [113,7; 334,0]	82,8 [74,2; 91,5]	72,3 [69,9; 79,9]	K-L — <0,001 K-X — <0,001 L-X — 0,014
Данные анализа мочи				
Диурез, мл	1080,0 [630,0; 1250,0]	1440,0 [1220,0; 1600,0]	—	K-L — <0,001
Плотность (min), г/л	1015,0 [1010,5; 1019,5]	1016,0 [1010,0; 1021,0]	1018,0 [1012,0; 1020,0]	0,648
WBC >4 п/зр, чел	19 (65,5%)	35 (42,2%)	0	K-L — 0,030
RBC >2 п/зр, чел	16 (55,2%)	27 (32,5%)	0	K-L — 0,031
Эпителий почечный >2 п/зр, чел	16 (55,2%)	26 (31,3%)	0	K-L — 0,022
Альбуминурия, мг/л #	207,5 [20,0; 251,0]	0 [0; 75,0]	0,0 [0,0; 10,0]	K-L — <0,001 K-X — <0,001 L-X — 0,003
Натрий (КНМ), ммоль/л #	89,0 [65,0; 177,5]	92,5 [74,5; 113,4]	52,9 [26,5; 75,7]	K-L — >0,999 K-X — 0,001 L-X — 0,001

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

Ренокардиальные взаимоотношения у больных с ОПП. Представляет интерес (см. таблицу 31), что в подгруппе пациентов с коронавирусной инфекцией, осложнённой ОПП, фиксировались значимо (p<0,05) более высокие концентрации маркёров не только нефропатии (цистатин C, NGAL), но и ПМ (КФК, тропонин I) и — с тенденцией к достоверности (p=0,071) по сравнению с подгруппой больных COVID-19 без ОПП — СН (NT-proBNP). При этом в

подгруппе пациентов с ОПП наблюдалась положительная корреляционная связь между концентрацией липокалина мочи и NT-proBNP (r_S=0,549; p=0,034).

Таблица 31. Результаты исследования биомаркёров ПМ, СН и ОПП у обследованных больных COVID-19 в сравнении со здоровыми лицами

Показатели	K — Пациенты с ОПП	L — Пациенты без ОПП	X — Здоровые	p-value
	n=29	n=83	n=35	
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
NT-proBNP сыворотки, пг/мл #	342,0 [12,1; 1206,0]	24,2 [6,0; 92,7]	8,4 [3,5; 11,8]	K-L — 0,071 K-X — <0,001 L-X — <0,001
NT-proBNP >225 пг/мл, чел	9 (60%)	8 (11%)	0	K-L — <0,001
	n=29	n=73	n=35	
Цистатин C сыворотки, мкг/мл #	2,9 [2,1; 3,4]	1,2 [1,1; 1,6]	0,7 [0,6; 0,9]	K-L — <0,001 K-X — <0,001 L-X — <0,001
Цистатин C >1,6 мкг/мл, чел	29 (100%)	11 (15,1%)	0	K-L — <0,001
NGAL мочи, нг/мл #	5,2 [1,7; 8,6]	2,3 [1,5; 3,7]	0,8 [0,7; 1,0]	K-L — 0,039 K-X — <0,001 L-X — <0,001
NGAL >9,8 нг/мл, чел	2 (6,9%)	0	0	K-L — 0,023

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

Необходимо подчеркнуть, что превышение концентрации цистатина С >1,6 мкг/мл было выявлено у 40 пациентов, из них у 29 человек (72,5%) оно было ассоциировано с развитием ОПП в течение ближайших 4 суток; таким образом, чувствительность данного метода диагностики ОПП составила 100%. ROC-анализ подтверждает возможность применения данного маркёра для раннего выявления ОПП при COVID-19: для цистатина С площадь под кривой (AUC) составила 0,949; 95% ДИ: 0,910 – 0,988, p<0,001, что превосходило соответствующие показатели для NGAL (AUC=0,705; 95% ДИ: 0,575 – 0,834, p=0,001; см. рис. 28).

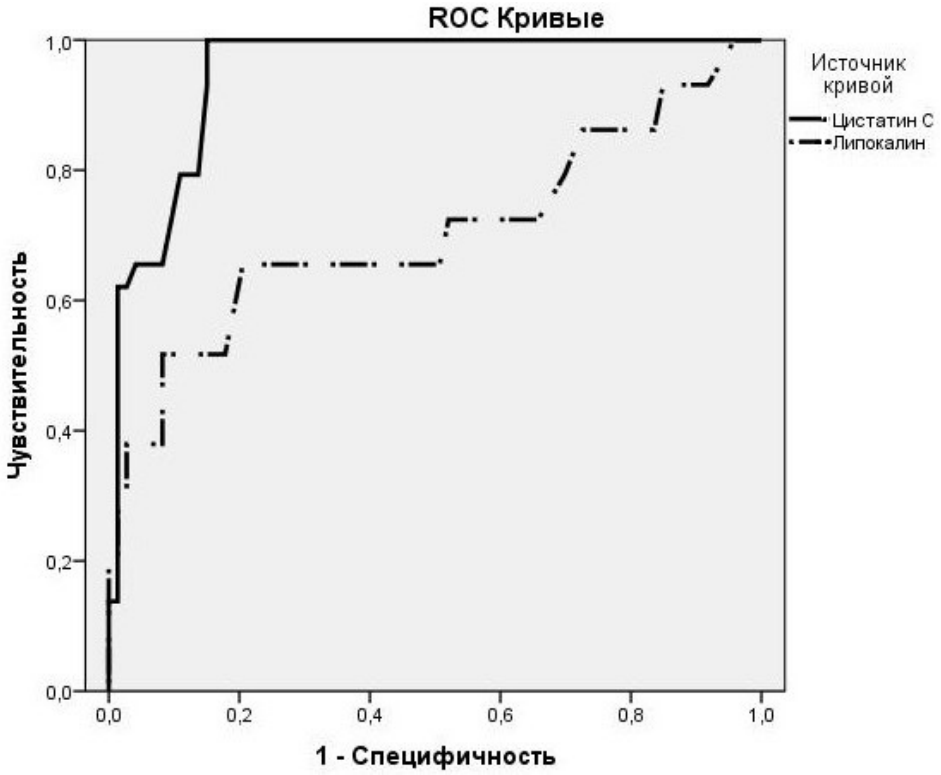


Рисунок 28. ROC-кривые, характеризующие способность цистатина С и NGAL прогнозировать развитие ОПП при COVID-19

Обращает на себя внимание, что в отсутствие миокардита у пациентов с ОПП регистрировались прямые корреляционные связи между концентрациями NT-proBNP и цистатина С (r_S=0,697; p=0,017), NT-proBNP и NGAL (r_S=0,843; p=0,001) и тропонина I и альбуминурией (r_S=0,623; p=0,041), а также — цистатина С и NGAL (r_S=0,863; p=0,001).

Эхокардиографические параметры у больных коронавирусной инфекцией, осложнённой ОПП, представлены в таблицах 32-33.

Таблица 32. Рутинные ЭхоКГ-параметры у обследованных больных COVID-19 в сравнении со здоровыми лицами

Показатели	K — Пациенты с ОПП (n=12)	L — Пациенты без ОПП (n=46)	X — Здоровые (n=16)	p-value
Оценка диастолической функции ЛЖ				
E/A #	0,94 [0,84; 1,05]	1,08 [1,01; 1,13]	1,48 [1,32; 1,70]	K-L — 0,074 K-X — <0,001 L-X — <0,001
E/A <1, чел	7 (58,3%)	9 (19,6%)	1 (6,3%)	K-L — 0,007 K-X — 0,212 L-X — 0,003
Оценка систолической функции ЛЖ				
ФИ, % #	63,5 [57,0; 66,0]	65,0 [63,0; 67,0]	71,5 [66,0; 77,0]	K-L — 0,430 K-X — 0,004 L-X — 0,022
ФУ ЛЖ, %	38,0 [37,3; 39,0]	39,0 [37,0; 41,0]	41,0 [36,0; 45,8]	0,376
Структурно-геометрические параметры сердца				
ОТС ЛЖ	0,35 [0,29; 0,41]	0,39 [0,34; 0,41]	0,36 [0,34; 0,38]	0,151
Об ЛП, мл #	52,0 [46,3; 52,8]	48,0 [45,0; 50,0]	41,0 [33,8; 50,5]	K-L — 0,414 K-X — 0,014 L-X — 0,117
Об ПП, мл	38,0 [33,8; 39,0]	38,0 [34,0; 39,0]	38,0 [30,5; 44,8]	0,942

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

На формирование диастолической дисфункции при ОПП может указывать снижение более чем у половины больных COVID-19 с тяжёлой нефропатией медианы соотношения E/A<1, а также некоторое увеличение Об ЛП [60, 68]. Необходимо добавить, что соотношение E/A значимо (p<0,001) отрицательно коррелировало с концентрациями креатинина (r_S=-0,518) и мочевины (r_S=-0,358) сыворотки крови.

Хотя величина ФИ ЛЖ у больных COVID-19 оказалась значимо ниже, чем у здоровых лиц, достоверных различий данного показателя в подгруппах пациентов с наличием и отсутствием ОПП в исследовании не выявлено.

Таблица 33. Показатели кровоснабжения и интрамурального градиента миокарда у обследованных больных COVID-19

Показатели	Больные с ОПП (n=12)	Больные без ОПП (n=46)	p-value
IMG_{sis} *	2,8 [2,4; 3,0]	3,5 [2,9; 4,1]	0,012
IMG_{diast} *	2,9 [2,7; 3,3]	3,8 [3,3; 4,4]	0,001
$ПНА_{dis}$ V max, см/с	22,5 [19,3; 26,3]	28,5 [24,0; 32,3]	0,006
$ПНА_{dist}$ FVI, см	4,7 [4,4; 5,1]	5,7 [5,2; 6,6]	0,003
perf V max, см/с	25,5 [19,8; 28,8]	33,0 [27,8; 37,0]	0,002
perf FVI, см	6,05 [5,3; 6,3]	7,6 [6,8; 8,0]	0,004

*Примечание: * - показатели равны разности скорости движения эндокарда и эпикарда соответственно в систолу и диастолу.*

Как следует из представленных данных, развитие ОПП при коронавирусной инфекции было ассоциировано, в первую очередь, со снижением показателей кровоснабжения миокарда ($ПНА_{dis}$ V, $ПНА_{dist}$ FVI, perf V max, perf FVI) и скорости движения миокарда (IMG_{sis}, IMG_{diast}).

5.3. Кардиоренопульмональные взаимоотношения при сердечной недостаточности у больных *COVID-19*

Общая характеристика миокардиальной дисфункции у больных COVID-19. Проявления дисфункции миокарда (клинические — периферические отёки, набухание шейных вен, систолический шум в 1 точке аускультации, лабораторные — нарастание концентрации NT-proBNP, инструментальные — снижение соотношения E/A, увеличение размеров камер сердца) регистрировались у 40 (35,7%) пациентов к 3-10 дню госпитализации.

Развитие СН при COVID-19 не было ассоциировано со значительной (>50%) площадью поражения лёгких, наблюдавшейся у 29 (72,5%) таких больных (у

индивидов без СН пневмония КТ-3/КТ-4 стадии определялась в 63,9% случаев; p=0,353) и более выраженной десатурацией (88,0 [84,0; 90,0] % против 89,0 [85,3; 90,8] % соответственно; p=0,267).

У 9 пациентов на 5-10 день госпитализации диагностировалось ПМ (в 6 случаях — у пациентов с объёмом поражения лёгких более 50%, в 3 — менее 50%). Клинически для пациентов с ПМ было характерно прогрессирование одышки, появление чувства тяжести либо боли давящего или сжимающего характера за грудиной; 4 человека предъявляли жалобы на сердцебиение. У 3 больных в 1 точке аускультации определялся систолический шум, что может свидетельствовать о развитии относительной митральной недостаточности. У всех означенных пациентов при проведении ЭКГ регистрировались стойкие ишемические изменения (депрессия сегмента ST более 0,05 мВ) как минимум в двух смежных отведениях, что вкупе с наличием очевидной хронологической связи с инфекционным заболеванием и повышением концентрации кардиального тропонина I (≥0,2 нг/мл) соответствует «большим» критериям острого миокардита, достаточным для постановки данного диагноза [10].

У 4 больных в течение 2-4 дней после развития ПМ диагностировалось ОПП (3,6% от всех обследованных пациентов). Летальный исход наблюдался у 7 (77,8%) больных с миокардитом (у больных COVID-19 без ПМ — у 16,5%; p<0,001).

Кардиоренальные взаимоотношения у больных с дисфункцией миокарда. Результаты исследования состояния почек у пациентов с СН при COVID-19 (таблица 34) демонстрируют повышенные по сравнению со здоровыми лицами концентрации мочевины и креатинина сыворотки крови и альбумина и натрия мочи, при этом выраженность альбуминурии в данной подгруппе с тенденцией к достоверности (p=0,076) превосходила таковую у больных без признаков дисфункции ЛЖ. Статистически значимых различий исследуемых показателей в подгруппах больных коронавирусной инфекцией получено не было.

Таблица 34. Результаты исследования состояния почек у обследованных больных COVID-19 в сравнении со здоровыми лицами

Показатели	F — Пациенты с СН (n=40)	G — Пациенты без СН (n=72)	X — Здоровые (n=35)	p-value
Данные биохимического анализа крови				
Мочевина, ммоль/л #	7,7 [5,6; 19,8]	6,8 [4,9; 13,0]	5,3 [4,2; 7,0]	F-G — 0,394 F-X — 0,002 G-X — 0,041
Креатинин, мкмоль/л #	99,4 [96,3; 287,5]	84,3 [74,2; 150,0]	72,3 [69,9; 79,9]	F-G — 0,752 F-X — <0,001 G-X — 0,001
Данные анализа мочи				
Диурез, мл	1080,0 [630,0; 1250,0]	1440,0 [1220,0; 1600,0]	—	F-G — 0,117
Плотность (min), г/л	1250,0 [865,0; 1490,0]	1395,0 [1127,5; 1520,0]	1018,0 [1012,0; 1020,0]	0,561
WBC >4 п/зр, чел	20 (50,0%)	34 (47,2%)	0	F-G — 0,778
RBC >2 п/зр, чел	14 (35,0%)	29 (40,3%)	0	F-G — 0,582
Эпителий почечный >2 п/зр, чел	14 (35,0%)	28 (38,9%)	0	F-G — 0,684
Альбуминурия, мг/л #	75,5 [0,0; 220,3]	10,0 [0,0; 80,0]	0,0 [0,0; 10,0]	F-G — 0,076 F-X — <0,001 G-X — 0,001
Натрий, ммоль/л #	93,3 [73,3; 162,0]	92,5 [72,8; 125,4]	52,9 [26,5; 75,7]	F-G — >0,999 F-X — <0,001 G-X — <0,001

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

В подгруппе пациентов с СН наблюдались закономерно более высокие уровни специфичных показателей миокардиальной дисфункции, однако концентрации маркёров повреждения почек у данных больных коронавирусной инфекцией были лишь незначительно выше, чем у пациентов без СН (см. таблицу 35).

Примечательно, что в подгруппе пациентов с СН фиксировались положительные корреляционные связи между тропонином I и цистатином C (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 значимые высокие прямые 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).

Таблица 35. Результаты исследования маркёров ПМ, СН и ОПП у обследованных больных COVID-19 в сравнении со здоровыми лицами

Показатели	F — Пациенты с СН	G — Пациенты без СН	X — Здоровые	p-value
	n=40	n=72	n=35	
КФК сыворотки (общая), Ед/л #	93,0 [81,0; 158,0]	83,0 [72,8; 94,8]	82,0 [69,0; 107,0]	F-G — 0,009 F-X — 0,133 G-X — >0,999
КФК (общая) >167 Ед/л, чел	9 (22,5%)	1 (1,4%)	0	F-G — <0,001
	n=38	n=50	n=35	
Тропонин I сыворотки, нг/мл #	0,01 [0,01; 0,13]	0,01 [0,01; 0,02]	0,01 [0,01; 0,01]	F-G — 0,038 F-X — 0,002 G-X — 0,654
Тропонин I >0,1 нг/мл, чел	9 (23,7%)	0	0	F-G — <0,001
NT-proBNP сыворотки, пг/мл #	87,9 [10,2; 773,9]	17,3 [5,1; 48,2]	8,5 [3,4; 11,8]	F-G — 0,009 F-X — <0,001 G-X — 0,016
NT-proBNP >225 пг/мл, чел	17 (44,7%)	0	0	F-G — <0,001
	n=40	n=62	n=35	
Цистатин С сыворотки, мкг/мл #	1,6 [1,1; 2,6]	1,3 [1,1; 1,9]	0,7 [0,6; 0,9]	F-G — 0,770 F-X — <0,001 G-X — <0,001
Цистатин С >1,6 мкг/мл, чел	19 (47,5%)	21 (33,9%)	0	F-G — 0,169
NGAL мочи, нг/мл #	3,7 [1,8; 5,7]	2,2 [1,5; 3,9]	0,8 [0,7; 1,0]	F-G — 0,233 F-X — <0,001 G-X — <0,001
NGAL >9,8 нг/мл, чел	1 (2,5%)	1 (1,6%)	0	F-G — 0,752

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

Таким образом, у включённых в исследование пациентов с COVID-19 выявлено наличие положительных корреляционных связей между большинством маркёров кардиальной и почечной дисфункции, при этом даже у больных коронавирусной инфекцией, не осложнённой СН и ОПП, зафиксированы достоверно более высокие (в сравнении с не инфицированными SARS-CoV-2 индивидами) концентрации NT-proBNP и цистатина С в сыворотке крови, а также липокалина в моче.

Результаты настоящего исследования подтверждают возможность применения КФК, тропонина I, NT-proBNP, цистатина С и NGAL для ранней диагностики ОПП при коронавирусной инфекции, а наличие корреляционных связей между вышеозначенными маркёрами кардио- и нефропатии, а также ЭхоКГ-параметрами и показателями азотвыделительной функции почек дополнительно указывает на формирование функциональной взаимосвязи между системами кровообращения и почек у больных COVID-19.

Аналогично, полученные результаты подтверждают возможность применения КФК, тропонина I и NT-proBNP в диагностике миокардиальной дисфункции при коронавирусной инфекции, а выявление ряда корреляционных связей между данными показателями и маркёрами нефропатии (цистатин С, NGAL) при СН ещё раз подчёркивает значимость функциональной сопряжённости сердечно-сосудистой системы и почек у больных COVID-19.

Обобщая вышеизложенное, необходимо отметить, что все 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.

ГЛАВА 6. ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЦА И ПОЧЕК ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Патоморфологическая характеристика инфаркта миокарда при COVID-19. В ходе изучения 281 протокола патологоанатомических исследований выявлено, что диагноз ОИМ как осложнение коронавирусной инфекции указывается в 93 из них; таким образом, у лиц, умерших от COVID-19 и его осложнений, инфаркт миокарда встречается в 33,1% случаев.

Макроскопические признаки ОИМ определялись непосредственно при патологоанатомическом исследовании у 54 пациентов (58,1%); по результатам гистологического исследования микроинфаркт диагностирован у 39 (41,9%). Клинико-патоморфологическая характеристика пациентов данных подгрупп представлена в таблице 36.

Таблица 36. Клинико-патоморфологическая характеристика ОИМ при COVID-19

Показатель	Все пациенты (n=93)	Пациенты с ОИМ, выявленным макроскопически (n=54)	Пациенты с микроинфарктом (n=39)	p-value
Возраст, лет	72,0±14,7	73,1±12,8	70,5±16,9	0,390
Пол, М / Ж, чел (%)	39 / 54 (41,9% / 58,1%)	20 / 34 (58,8% / 41,2%)	19 / 20 (48,7% / 51,3%)	0,260
АГ в анамнезе, чел	88 (94,6%)	53 (98,1%)	35 (89,7%)	0,076
Сахарный диабет в анамнезе, чел	19 (20,4%)	13 (24,1%)	6 (15,4%)	0,305
Вирусная пневмония, чел	91 (97,8%)	53 (98,1%)	38 (97,4%)	0,815
Бактериальная пневмония, чел	54 (58,1%)	20 (37%)	34 (87,2%)	<0,001
Грибковая пневмония, чел	12 (12,9%)	3 (5,6%)	9 (23,1%)	0,013
Пневмоцистная пневмония, чел	6 (6,5%)	0	6 (15,4%)	0,003
Сепсис, чел	23 (24,7%)	8 (14,8%)	15 (38,5%)	0,009
Миокардит, чел	5 (5,4%)	0	5 (12,8%)	0,007

Практически у всех пациентов с ОИМ при COVID-19 отмечались признаки вирусной пневмонии: полнокровие капилляров межальвеолярных перегородок, ветвей легочных артерий и вен, десквамация эпителия, свежие фибриновые и организующиеся тромбы, внутриальвеолярный отёк (рис. 29).

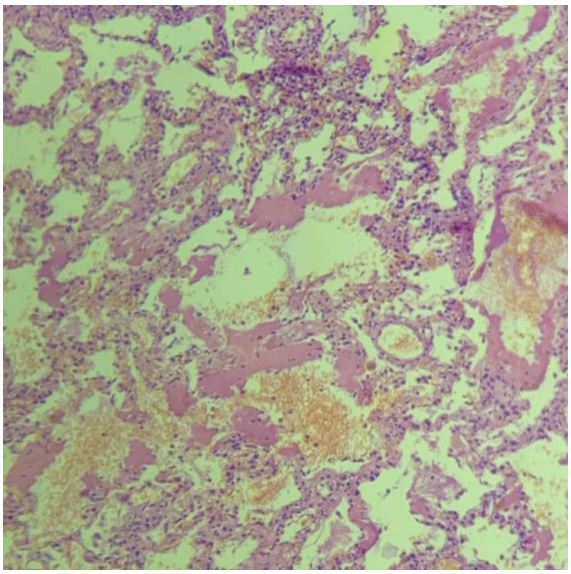


Рисунок 29. Вирусная пневмония при ОИМ у больных COVID-19 (пояснения в тексте). Окраска гематоксилином и эозином, 10х/0,25

У 15,4% мелкоочаговый инфаркт (микроинфаркт) не сопровождался бляшками, гемодинамичски значимыми стенозами и атеротромбозами; при жизни он был диагностирован лишь у 12,8% больных. Среди пациентов, у которых ОИМ определялся макроскопически, преобладало поражение задней (53,7%) и передней (50%) стенок миокарда. У 42,6% выявлен ОИМ межжелудочковой перегородки, у 20,4% — боковой стенки, у 11,1% — верхушки. У 29,6% в патологический процесс были вовлечены 2 стенки миокарда, у 16,7% — 3 и более. У 1 пациента (1,9%) зафиксирован ОИМ правого желудочка.

Дальнейший анализ патоморфологических явлений, сопутствующих ОИМ при COVID-19, был осуществлён с исключением пациентов с сахарным диабетом в анамнезе, а также лиц старше 70 лет; итоговую выборку составили 32 протокола

больных коронавирусной инфекцией (18 (56,25%) мужчин, 14 (43,75%) женщин), умерших в возрасте 58,3±11,4 лет. У указанных лиц были диагностированы следующие патоморфологические синдромы:

1. Тромбоэмболические явления. Для больных как с макро-, так и с микроскопически выявленным ОИМ было характерно наличие в ткани миокарда признаков тромбоэмболического синдрома (смешанные тромбы в просветах сосудов, фокусы микроинфарктов, по периферии которых — стаз и сладж эритроцитов в сосудах микроциркуляторного русла; спазм, дистония, неравномерное кровенаполнение артерий и артериол, лейкостазы; рис. 30).

2. Тромбогеморрагический синдром. Тромбогеморрагический, или ДВС-синдром при COVID-19 также был характерен для пациентов как с крупно-, так и с мелкоочаговым инфарктом и проявлялся в ткани миокарда плазматическим пропитыванием сосудистых стенок и периваскулярными микрогеморрагиями из неизменённых эритроцитов (рис. 30).

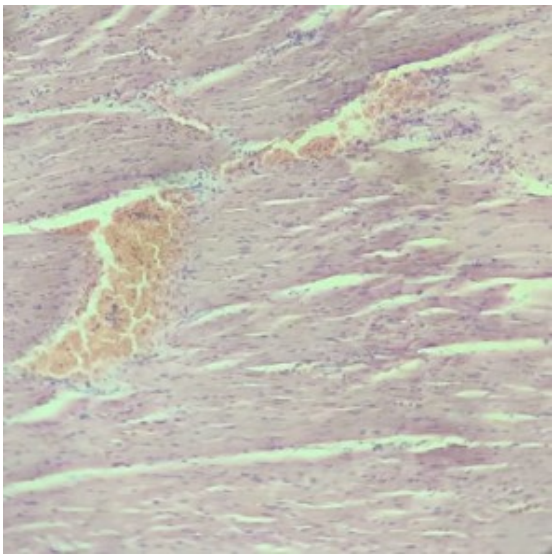


Рисунок 30. Тромбоэмболические и тромбогеморрагические явления при ОИМ у больных COVID-19 (пояснения в тексте). Окраска гематоксилином и эозином, 10х/0,25

Тромбоэмболические и тромбогеморрагические явления диагностировались и в других органах и тканях. Так, практически у всех пациентов были выявлены

мелкоочаговые периваскулярные геморрагии и/или тромбы в просветах сосудов головного мозга, лёгких, селезёнки и почек; отмечались также такие проявления ДВС-синдрома, как множественные кровоизлияния в мягкие ткани головы, под висцеральную плевру, в париетальную брюшину, в слизистую оболочку языка и серозно-геморрагический трехеобронхит. Грозным осложнением являлся геморрагический некроз тонкой кишки, диагностированный у 15,6% умерших. Значимых различий в распространённости перечисленных проявлений ДВС-синдрома в рассматриваемых подгруппах не зафиксировано.

3. Миокардит. У 1 больного COVID-19 (мужчины 38 лет), гистологическое исследование позволило (помимо микроинфаркта) диагностировать межуточный миокардит. Его характерными проявлениями являются фокусы волнообразной деформации миоцитов с пикнозом их ядер, выраженный интерстициальный отек и рассеянная полиморфноклеточная инфильтрация стромы миокарда (рис. 31). Развитие миокардита сопровождали сепсис, бактериальная и грибковая (рис. 32) пневмония.

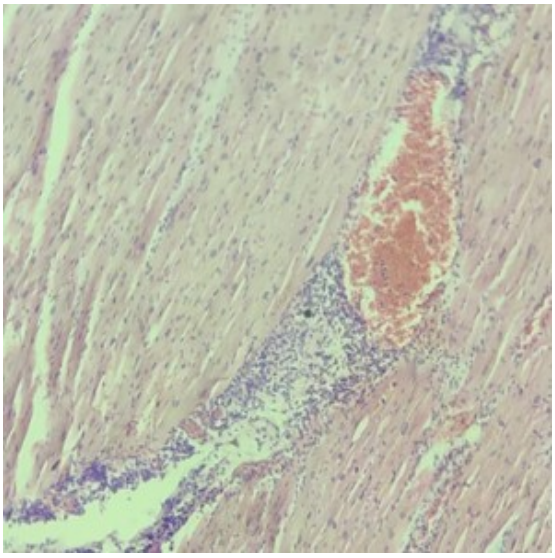


Рисунок 31. Межуточный миокардит при микроинфаркте миокарда у больного COVID-19 (пояснения в тексте). Окраска гематоксилином и эозином, 10х/0,25

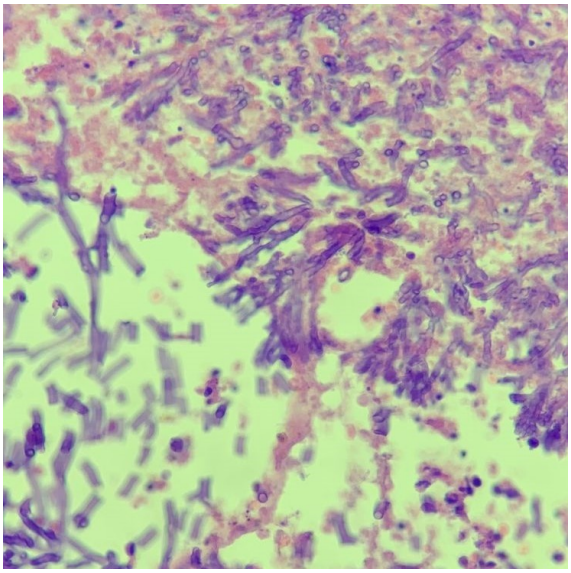


Рисунок 32 Элементы мицелия в ткани лёгких у больного COVID-19. Окраска гематоксилином и эозином, 40х/0,25

Таким образом, по данным протоколов патологоанатомических вскрытий, у большинства больных коронавирусной инфекцией инфаркт миокарда развивался на фоне широко описанного одновременного тяжёлого поражения сосудистого русла различных органов и тканей, в том числе — почек [14, 15, 18, 24, 64, 66]. Кроме того, представляется клинически значимой вероятность развития межуточного (интерстициального) миокардита у пациентов с микроинфарктом и сепсисом, при этом необходимо отметить, что по результатам данного ретроспективного анализа диагноз «миокардит» при жизни пациенту выставлен не был.

Патоморфологическая характеристика кардиоренального синдрома при COVID-19. Комбинированная сердечная (на фоне ОИМ) и почечная недостаточность, которая может трактоваться как КРС, диагностировалась при жизни у 21 из 32 больных COVID-19 (65,6%). У всех этих пациентов, помимо вышеописанных тромбоэмболических и тромбогеморрагических явлений в ткани миокарда, наблюдалась патоморфологическая картина «шоковой почки» — набухание и некроз нефротелиоцитов, отек интерстициальной ткани, неравномерность кровенаполнения сосудов коркового и мозгового слоёв, стаз

эритроцитов в сосудах пирамид, красные и фибриновые микротромбы в просветах капиллярных петель групп клубочков, множественные периваскулярные микрогеморрагии из неизменённых эритроцитов в мозговом слое, наличие гиалиновых и зернистых цилиндров в просветах канальцев (рис. 33). В ряде случаев фиксировались очаги ишемического инфаркта в корковом слое почки с некрозом как минимум 20-40% проксимальных извитых почечных канальцев.

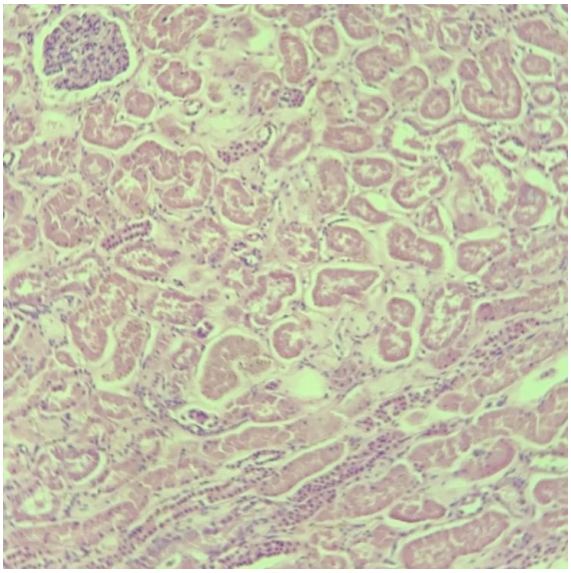


Рисунок 33. «Шоковая почка» у больных COVID-19 (пояснения в тексте). Окраска гематоксилином и эозином, 10х/0,25.

Помимо этого, на гистологических срезах выявлялась перифокальная лимфоцитарная инфильтрация групп сосудистых почечных клубочков.

Следует отметить, что картина «шоковой почки» и повреждения миокарда при COVID-19 сочеталась с вышеозначенными изменениями и в лёгочной ткани — респираторная составляющая тромбоэмболического и тромбогеморрагического синдрома проявлялась микрогеморрагиями в паренхиму лёгкого, наличием в просветах групп альвеол преимущественно пристеночно расположенных гиалиновых мембран, лимфоцитов и макрофагов, полнокровием сосудов легочной паренхимы на фоне спазма и малокровия артерий, стазом эритроцитов в капиллярах межальвеолярных перегородок, смешанными тромбами в просветах

сосудов; в ряде случаев наблюдался гнойный экссудат в просветах альвеол.

Стоит добавить, что описанные в данной главе тромбоэмболические и тромбогеморрагические патоморфологические явления в тканях лёгких, сердца и почек наблюдались, в том числе, и у 8 умерших пациентов с КРС, включённых в I группу (клинико-лабораторная характеристика которых представлена в главах 3-4).

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. Кроме того, полученные данные подтверждают возможность развития COVID-ассоциированного миокардита.

ГЛАВА 7. СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И ПОЧЕК У РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ COVID-19

Клиническая характеристика. У 19 (26%) обследованных реконвалесцентов в течение 2-летнего периода после госпитализации по поводу COVID-19 было диагностировано возникновение либо утяжеление (эпизоды дестабилизации и неконтролируемого течения) АГ, потребовавшее для достижения контроля АД назначения антигипертензивной терапии либо её интенсификации (назначения дополнительных антигипертензивных препаратов); при этом тенденции к гипотонии не отмечалось ни у одного пациента. Уровень систолического АД составил 133,5 [124,3; 141,8] мм рт.ст., диастолического — 88,5 [82,3; 94,0] мм рт.ст. 8 (11%) реконвалесцентов предъявляли жалобы на периодически возникающие отёки нижних конечностей, при этом жалоб на отёки век, лица, боли в поясничной области не отмечалось. Суправентрикулярная и/или желудочковая тахикардия фиксировались по данным холтеровского мониторирования ЭКГ у 6 (8%), ФП — у 8 (11%) человек. Распределение перечисленных осложнений в зависимости от тяжести предшествующего поражения лёгких и наличия в анамнезе перенесённого КРС представлено на рис. 34-35 — выявлено, что прогрессирование АГ с тенденцией к достоверности чаще наблюдалось у реконвалесцентов КРС и значимо чаще — после пневмонии КТ-3/КТ-4 стадии.

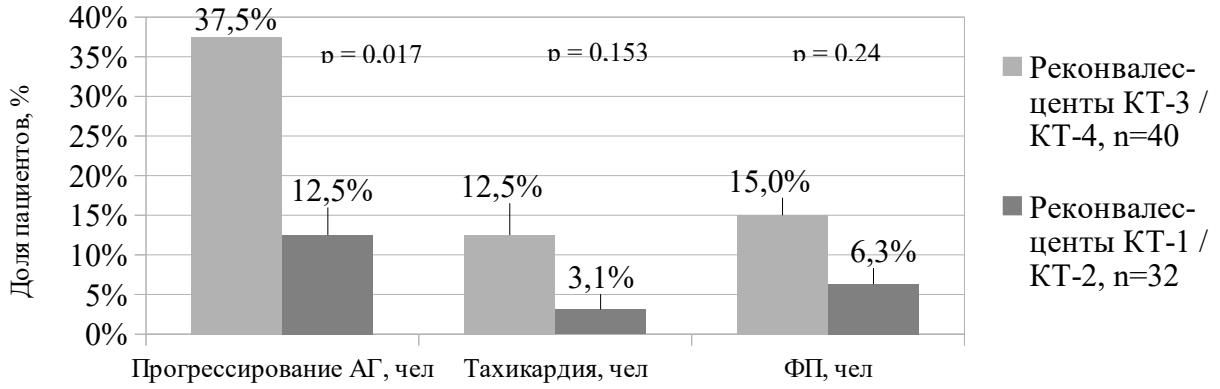


Рисунок 34. Сердечно-сосудистые осложнения у обследованных реконвалесцентов COVID-19 в зависимости от тяжести предшествующего поражения лёгких

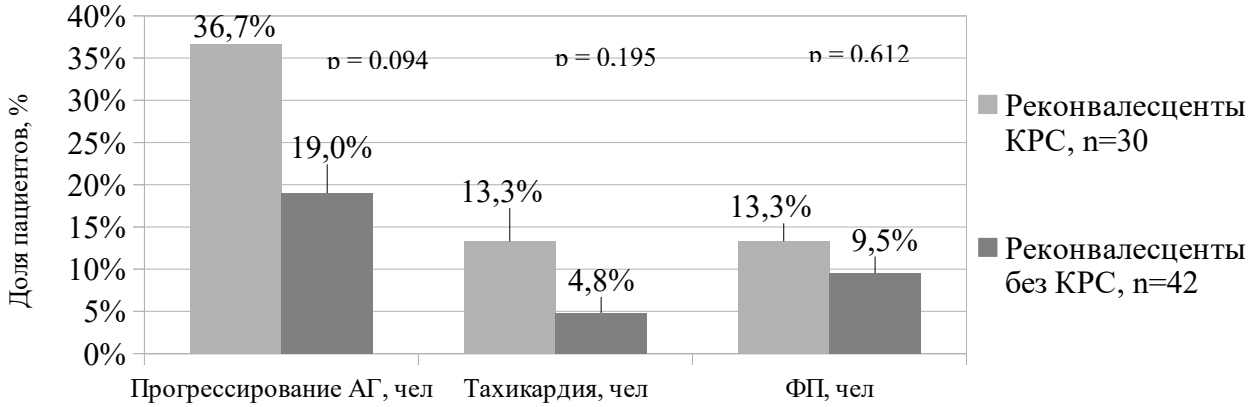


Рисунок 35. Сердечно-сосудистые осложнения у обследованных реконвалесцентов COVID-19 в зависимости от от наличия в анамнезе КРС

Оценка состояния кардиоваскулярной системы и почек по данным лабораторных исследований. Результаты исследования маркёров кардио- и нефропатии у обследованных реконвалесцентов COVID-19 представлены в таблицах 37-40 и на рис. 36-38.

Таблица 37. Результаты исследования маркёров кардио- и нефропатии у обследованных реконвалесцентов *COVID-19* в сравнении со здоровыми лицами

Показатели	Реконвалесценты (n=72)	Здоровые (n=31)	p-value
NT-proBNP, пг/мл	211,0 [173,3; 261,0]	8,5 [3,4; 11,8]	<0,001
NT-proBNP >225 пг/мл, чел	32 (44%)	0	<0,001
Цистатин С, мкг/мл	0,8 [0,6; 1,0]	0,7 [0,6; 0,9]	0,348
Цистатин С >1,6 мкг/мл, чел	0	0	—
СКФ по цистатину С, мл/мин/1,73м^2	108,5 [98,5; 115,8]	105,0 [93,0; 129,5]	0,380
Креатинин, мкмоль/л	83,6 [75,2; 91,0]	72,3 [69,9; 79,9]	<0,001
СКФ по CKD-EPI, мл/мин/1,73м^2	69,5 [59,0; 81,8]	75,0 [65,0; 89,5]	0,120
Альбуминурия >20 мг/л, чел	0	0	—

У реконвалесцентов COVID-19 концентрация NT-proBNP сохранялась повышенной по сравнению со здоровыми лицами. В то же время, не было выявлено различий в концентрации высокоспецифичного маркёра нефропатии —

цистатина С между исследуемыми группами; альбуминурия также не была диагностирована ни у одного обследованного, что указывает на преимущественно преходящий характер поражения почек при коронавирусной инфекции.

Таблица 38. Результаты исследования сывороточных маркёров кардио- и нефропатии в разгаре COVID-19 и у реконвалесцентов заболевания

Показатели	Больные в разгаре заболевания (n=102)	Реконвалесценты (n=72)	p-value
NT-proBNP, пг/мл	31,1 [6,5; 148,2]	211,0 [173,3; 261,0]	<0,001
Цистатин С, мкг/мл	1,5 [1,1; 2,2]	0,8 [0,6; 1,0]	<0,001

В то время, как уровень цистатина С сыворотки крови у реконвалесцентов коронавирусной инфекции был закономерно ниже, чем в остром периоде заболевания, через 2 года после выписки из стационара наблюдались значительно более высокие концентрации NT-proBNP.

Таблица 39. Результаты исследования маркёров кардио- и нефропатии у обследованных реконвалесцентов COVID-19 в зависимости от наличия в анамнезе КРС

Показатели	Реконвалесценты КРС (n=30)	Реконвалесценты без КРС (n=42)	p-value
NT-proBNP >225 пг/мл, чел	15 (50,0%)	17 (40,5%)	0,423
СКФ по цистатину С, мл/мин/1,73м^2	107,0 [67,0; 116,5]	110,0 [107,0; 112,0]	0,438

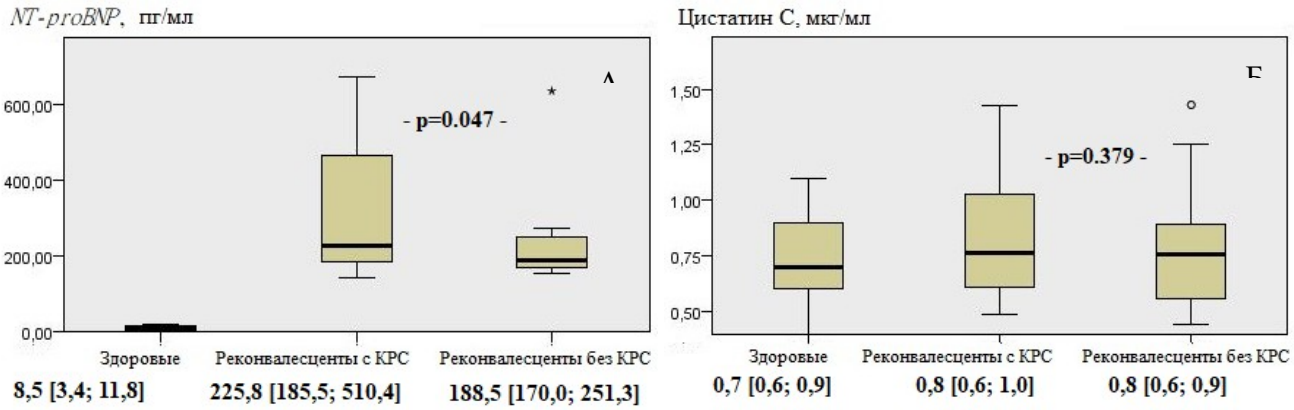


Рисунок 36А-Б. Результаты исследования маркёров кардио- и нефропатии (А - NT-proBNP, Б - цистатина С) у обследованных реконвалесцентов COVID-19

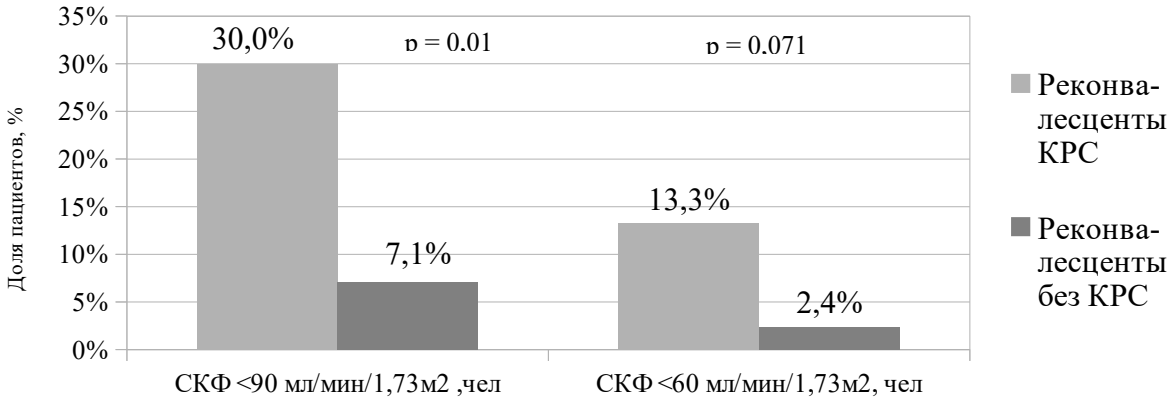


Рисунок 37. Результаты расчёта СКФ по цистатину С у реконвалесцентов COVID-19

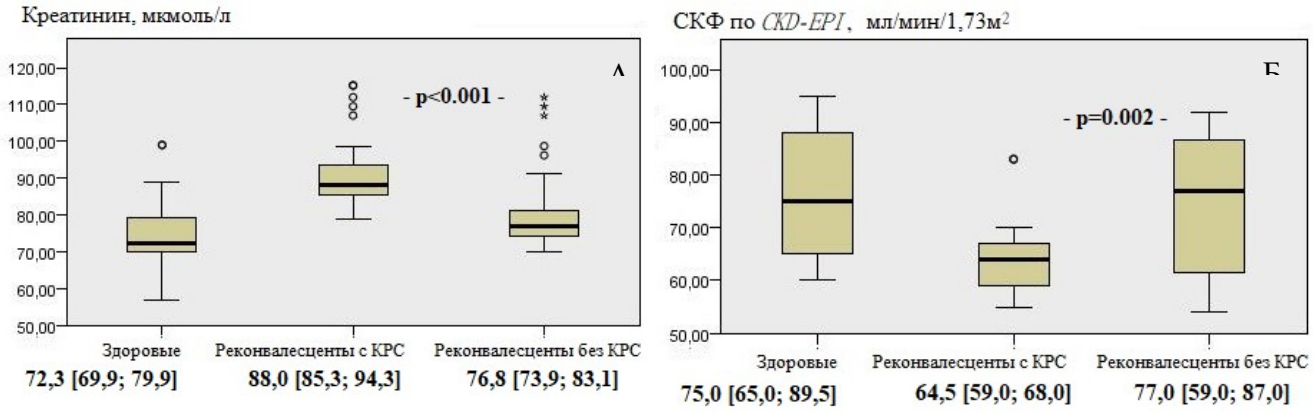


Рисунок 38А-Б. Результаты исследования креатинина (А) и СКФ, рассчитанной по формуле CKD-EPI (Б), у обследованных реконвалесцентов COVID-19

У 12 реконвалесцентов COVID-19 (16,7%) фиксировалось снижение рассчитанной по цистатину С СКФ менее 90 мл/мин/1,73м^2, а у 5 (6,9%) — менее 60 мл/мин/1,73м^2. Указанные явления чаще (для СКФ <60 мл/мин/1,73м^2 — с тенденцией к достоверности) 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 обследованных реконвалесцентов.

У реконвалесцентов осложнённого КРС COVID-19 наблюдаются более высокие концентрации сывороточного NT-proBNP и более низкие значения СКФ; таким образом, полученные сведения указывают на повышенный риск

формирования длительной, как минимум латентной миокардиальной и ренальной дисфункции и развития хронического КРС в означенной подгруппе.

Таблица 40. Результаты исследования маркёров кардио- и нефропатии у обследованных реконвалесцентов COVID-19 в зависимости от тяжести предшествующего поражения лёгких

Показатели	Реконвалесценты КТ-3/КТ-4 (n=40)	Реконвалесценты КТ-1/КТ-2 (n=32)	p-value
NT-proBNP, пг/мл	215,3 [175,4; 273,5]	197,8 [171,0; 255,3]	0,297
NT-proBNP >225 пг/мл, чел	19 (47,5%)	13 (40,6%)	0,560
Цистатин С, мкг/мл	0,9 [0,6; 1,0]	0,7 [0,6; 0,8]	0,006
СКФ по цистатину С, мл/мин/1,73м^2	107,0 [69,0; 115,5]	111,0 [107,0; 117,0]	0,062
СКФ по цистатину С <90 мл/мин/1,73м^2, чел	10 (25,0%)	2 (6,3%)	0,034
СКФ по цистатину С <60 мл/мин/1,73м^2, чел	4 (10,0%)	1 (3,1%)	0,254
Креатинин, мкмоль/л	88,0 [83,5; 91,1]	75,1 [72,5; 79,9]	<0,001
СКФ по CKD-EPI, мл/мин/1,73м^2	65,0 [59,0; 73,0]	77,0 [59,0; 87,0]	0,028

Представляет интерес, что наличие в анамнезе пневмонии с поражением лёгких, превышающим 50%, было ассоциировано с более высокими концентрациями креатинина и цистатина С и более низкими — СКФ, что указывает на вероятное сохранение патологических ренопульмональных связей у реконвалесцентов COVID-19.

Результаты эхокардиографического исследования спустя 1,5-2 года после выписки приведены в таблицах 41-43. Несмотря на то, что ни у одного реконвалесцента коронавирусной инфекции не было выявлено систолической дисфункции (ФИ<50%), значение данного показателя определялось достоверно более низким, чем у здоровых лиц. При этом снижение Е/А<1, которое может свидетельствовать о вероятной диастолической дисфункции, наблюдалось более чем у половины обследованных и фиксировалось как при наличии, так и в отсутствие КРС в анамнезе [60, 68].

Таблица 41. Эхокардиографические параметры у реконвалесцентов COVID-19 в сравнении со здоровыми лицами

Показатели	Реконвалесценты (n=72)	Здоровые (n=16)	p-value
Оценка диастолической функции ЛЖ			
E/A	0,67 [0,62; 1,00]	1,48 [1,32; 1,70]	<0,001
E/A <1, чел	40 (56%)	1 (6%)	<0,001
DTE, мс	172,5 [167,3; 194,5]	148,0 [133,0; 166,3]	<0,001
Оценка систолической функции ЛЖ			
КСО, мл	35,0 [30,5; 41,0]	31,0 [24,8; 41,3]	0,084
КДО, мл	108,0 [93,0; 124,0]	109,5 [99,0; 123,3]	0,566
УО, мл	67,5 [58,3; 79,5]	78,0 [70,0; 82,0]	0,012
ФИ, %	65,0 [60,3; 68,0]	71,5 [66,0; 77,0]	<0,001
Структурно-геометрические параметры сердца			
КСР ЛЖ, мм	30,0 [28,0; 32,8]	28,5 [26,3; 31,8]	0,072
КДР ЛЖ, мм	48,0 [45,3; 51,8]	48,0 [46,0; 51,0]	0,845
ПЖ, мм	37,0 [34,0; 40,0]	30,5 [29,0; 32,8]	<0,001

Таблица 42. Эхокардиографические параметры у реконвалесцентов COVID-19 в зависимости от наличия в анамнезе КРС

Показатели	Реконвалесценты КРС (n=30)	Реконвалесценты без КРС (n=42)	p-value
Оценка диастолической функции ЛЖ			
E/A	0,69 [0,64; 1,01]	0,67 [0,60; 0,83]	0,350
E/A <1, чел	15 (50,0%)	25 (59,5%)	0,423
DTE, мс	169,5 [165,3; 172,8]	176,0 [167,8; 205,0]	0,202
Оценка систолической функции ЛЖ			
КСО, мл	35,0 [32,3; 41,0]	35,0 [30,0; 41,5]	0,765
КДО, мл	110,5 [95,8; 125,5]	108,0 [88,0; 118,0]	0,297
УО, мл	73,0 [61,8; 83,0]	67,0 [54,8; 75,8]	0,036
ФИ, %	67,0 [61,3; 68,0]	63,5 [60,0; 67,0]	0,136
Структурно-геометрические параметры сердца			
КСР ЛЖ, мм	30,0 [29,5; 32,3]	30,0 [27,8; 34,3]	0,721
КДР ЛЖ, мм	48,5 [45,8; 52,0]	48,0 [44,0; 51,3]	0,614
ПЖ, мм	37,0 [34,8; 39,0]	38,0 [34,0; 40,0]	0,272

Таблица 43. Эхокардиографические параметры у реконвалесцентов COVID-19 в зависимости от тяжести предшествующего поражения лёгких

Показатели	Реконвалесценты КТ-3/КТ-4 (n=40)	Реконвалесценты КТ-1/КТ-2 (n=32)	p-value
Оценка диастолической функции ЛЖ			
E/A	0,67 [0,67; 1,00]	0,67 [0,57; 0,90]	0,165
E/A <1, чел	21 (52,5%)	19 (59,4%)	0,560
Оценка систолической функции ЛЖ			
КСО, мл	35,0 [30,0; 41,0]	36,5 [32,5; 43,8]	0,240
КДО, мл	108,0 [97,0; 122,5]	109,0 [88,0; 128,5]	0,742
УО, мл	68,5 [61,0; 80,0]	67,0 [56,5; 78,0]	0,433
ФИ, %	66,5 [62,0; 68,0]	62,0 [57,5; 66,8]	0,044
Структурно-геометрические параметры сердца			
КСР ЛЖ, мм	30,0 [28,3; 32,0]	30,5 [27,3; 35,0]	0,647
КДР ЛЖ, мм	48,0 [46,0; 51,0]	48,5 [44,0; 56,0]	0,357
ПЖ, мм	37,0 [35,0; 39,8]	38,0 [34,0; 40,0]	0,445

За исключением показателей ФИ у реконвалесцентов пневмонии с поражением лёгких КТ-1/КТ-2 и КТ-3/КТ-4 (не выходящих, однако, за границы нормы — >50%), достоверных различий ЭхоКГ-параметров между исследуемыми подгруппами перенесших COVID-19 лиц выявлено не было.

Помимо вышеизложенного, у 20 реконвалесцентов (28%) определялись признаки ЛГ (СДЛА ≥25 мм рт.ст.); у 5 человек (7%) — гиперэхогенные образования на створках клапанов.

Обращает на себя внимание, что в ходе корреляционного анализа у включённых в исследование реконвалесцентов была выявлена прямая связь NT-proBNP сыворотки крови с КДО ЛЖ (r_S=0,242, p=0,041).

Постинфарктный кардиосклероз. Необходимо особо отметить, что у пациента, перенёсшего COVID-19 с КРС и тотальным (100%) поражением лёгких, зарегистрированы ЭКГ-признаки перенесённого инфаркта миокарда (см. клинический пример).

Клинический пример (оценка состояния здоровья через 2,5 года после острого периода COVID-19). Постинфарктный кардиосклероз. Легочный фиброз с минимальными изменениями. Субклиническая рестриктивная ДН.

Пациент С. 37 лет находился на стационарном обследовании в пульмонологическом отделении БУЗ УР «1РКБ МЗ УР» г. Ижевска с 13.02.2024г. по 17.02.2024г. Предъявляет жалобы на умеренную одышку смешанного характера при значительной физической нагрузке (подъём по лестнице на 3 этаж), при этом активно занимается спортом (боксом) без каких-либо затруднений. Приступов одышки в ночные часы, нет, кашля нет. Боли в грудной клетке отрицает.

Данные физикального обследования: Границы легких в норме, перкуторный звук легочный. Дыхание везикулярное, проводится по всем отделам, хрипов нет. ЧДД — 17 /мин, SpO_2 — 98% на атмосферном воздухе в покое. Перкуторно границы сердца не изменены; аускультативно тоны сердца ясные, ритмичные, патологических шумов не определяется. ЧСС — 74 /мин, АД — 120/80 мм рт.ст. Печень не выступает из-под края рёберной дуги. Симптом поколачивания с обеих сторон отрицательный. Периферических отёков нет. Индекс массы тела — 29 кг/м^2.

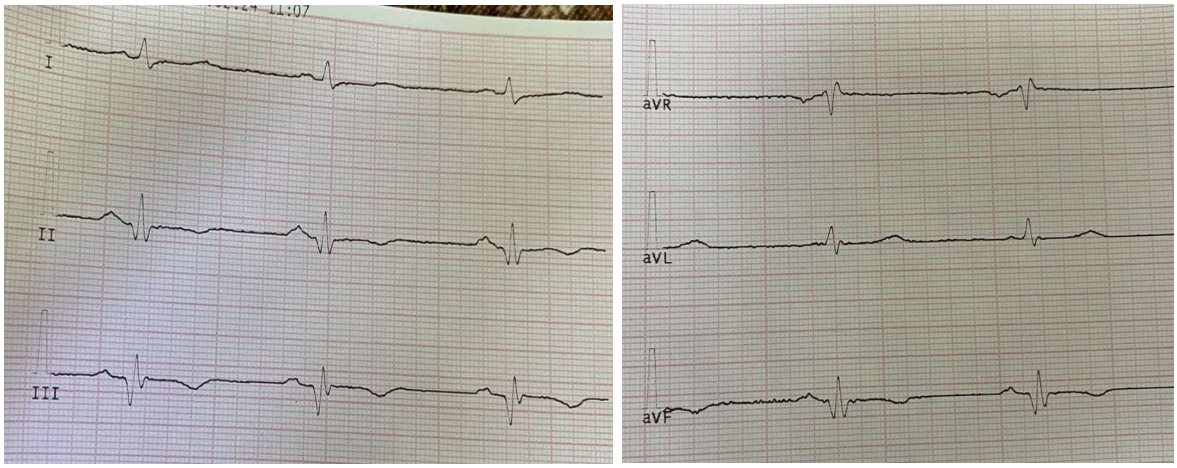
*Общий анализ крови от 14.02.2024г.: RBC — 5,57*10^{12} /л, гемоглобин — 154 г/л, гематокрит — 47%, WBC — 5,89*10^9 /л, PLT — 247*10^9 /л, СОЭ — 4 мм/ч.*

Биохимический анализ крови от 14.02.2024г.: Глюкоза — 5,18 ммоль/л, холестерин — 5,8 ммоль/л, мочевина — 4,93 ммоль/л, креатинин — 115,21 мкмоль/л, СКФ по CKD-EPI — 69 мл/мин/1,73м^2, СРБ — 0,64 мг/л, показатели прочих рутинных биохимических маркеров в пределах нормы. Цистатин С — 0,75 мкг/мл, СКФ по цистатину С — 118 мл/мин/1,73м^2, NT-proBNP — 675 пг/мл, IgG к SARS-CoV-2 — 225 BAU/мл. Показатели коагулограммы в пределах нормы, Д-димер — 150 нг/мл.

Анализ мочи от 14.02.2024г.: Плотность — 1023, pH — 6,0; без патологии.

Результаты эхокардиографического исследования от 13.02.2024г.: створки митрального клапана не изменены, регургитация незначительная. E/A — 1,05; DTE — 171 мс, ДЗЛА — 11 мм рт.ст. Состояние аорты, лёгочной артерии и их клапанов, трикуспидального клапана — без патологии. ИММЛЖ — 109 г/м^2. КДО ЛЖ — 150 мл, КСО ЛЖ — 77 мл, ФИ по Simpson — 51%. Заключение: НМК 1 ст.

На ЭКГ от 15.02.2024г. ритм синусовый, правильный с ЧСС 70 уд/мин. Отклонение электрической оси сердца влево. Рубцовые изменения нижней области (рис. 39).

А 

Б

Рисунок 39А-Б. Фрагмент электрокардиограммы от 15.02.2024г. Больной С. 37 лет, спустя 2,5 года после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 (пояснения в тексте)

Данные холтеровского мониторирования ЭКГ от 15.03.2024г. Заключение: Ритм синусовый с ЧСС 45-171 уд/мин. ЧСС средняя днем 81 уд/мин, ночью 64 уд/мин. Циркадный индекс — 1,34 (норма). В течение суток регистрировались: одиночные наджелудочковые экстрасистолы – 7, максимальная частота экстрасистол — 2 в час; одиночные полиморфные желудочковые экстрасистолы — 12, максимальная частота экстрасистол — 4 в час. Отклонения сегмента ST-T не выявлено. Вариабельность ритма умеренно снижена. Максимальная продолжительность интервала QT — 0,46 сек при ЧСС 57 уд/мин. Субмаксимальная ЧСС достигнута (87% от максимально возможной ЧСС).

Комплексное функциональное исследование внешнего дыхания от 14.02.2024г. Заключение: ЖЕЛ по данным бодиплетизмографии в пределах возрастной нормы (4,9 л, 95% от должного), ОЕЛ умеренно снижена (5,61 л). Отмечается резкое снижение функциональной остаточной емкости лёгких (ФОЕ): ООЛ – 0,79 л, 37% от должного; ВГО — 2,07 л, 61% от должного — значительно снижен. По результатам спирографии ФЖЕЛ — 94%, ОФВ$_1$ — 100%, ОФВ$_1$/ФЖЕЛ — 81%. Сопротивление дыхательных путей не увеличено. Диффузионная способность легких в пределах нормы (88% от должного при задержке дыхания).

По результатам компьютерной томографии головного мозга от 13.02.2024г. данных за патологические изменения вещества мозга не выявлено.

По данным СКТ органов грудной полости от 13.02.2024г. (рис. 40) в паренхиме обоих легких субплеврально визуализируются ретикулярные изменения в виде единичных мелких воздушных кист, единичных фиброзных тяжей.

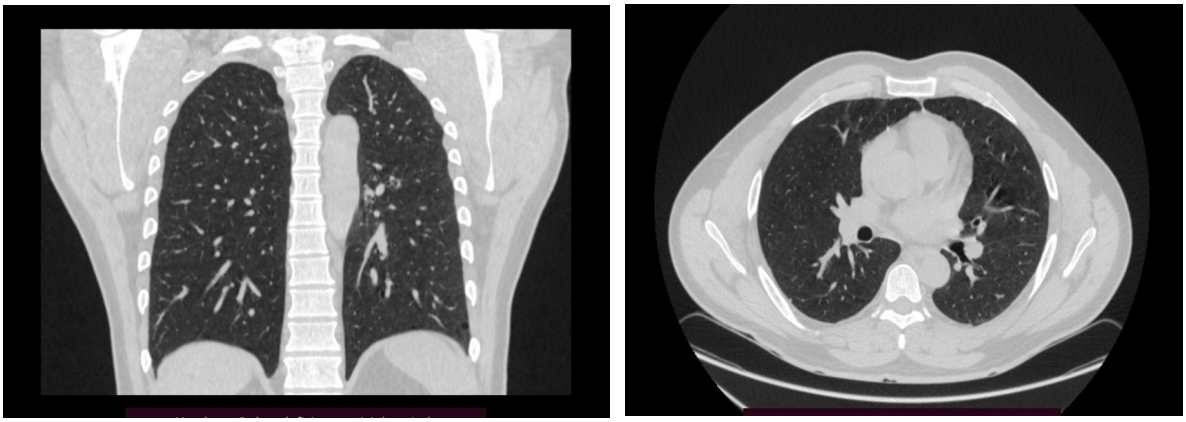
А  Б

Рисунок 40А-Б. КТ лёгких, фронтальная (А) / аксиальная (Б) проекции от 13.02.24г. Больной С. 37 лет, спустя 2,5 года после перенесенной коронавирусной инфекции (пояснения в тексте)

Таким образом, совокупность выявленных изменений может быть описана диагнозом: Ишемическая болезнь сердца. Постинфарктный кардиосклероз (инфаркт миокарда нижней стенки ЛЖ неизвестной давности). НМК 1 ст. Предстадия ХСН с сохранённой фракцией выброса ЛЖ. Легочный фиброз с минимальными изменениями. Субклиническая рестриктивная ДН. Избыточная масса тела.

Приведённый клинический пример демонстрирует возможность практически полного клинического (функционального) восстановления не только сердца и почек, но и легочной ткани в исходе COVID-19 крайне тяжёлой степени тяжести. Следует, однако, отметить, что при углублённом лабораторно-инструментальном исследовании у данного рековалесцента были выявлены признаки субклинической рестриктивной ДН, а также перенесённого ПМ (инфаркта миокарда неизвестной давности, не диагностированного при госпитализации в РКИБ) и ХСН.

Таким образом, у 26% лиц, перенесших COVID-19, спустя 24 мес. после завершения острого периода заболевания диагностируется стабильное повышение АД в пределах 1 степени артериальной гипертензии либо фиксируется её дестабилизация (эпизоды неконтролируемого течения). Наблюдаемые у 56% реконвалесцентов снижение E/A<1 и у 44% — превышение референсных

значений NT-proBNP сыворотки крови могут указывать на вероятное формирование ХСН, сопровождаемой диастолической дисфункцией.

У реконвалесцентов коронавирусной инфекции, осложнённой КРС, с тенденцией к достоверности чаще фиксируется прогрессирование АГ, кроме того, у них наблюдаются более высокие концентрации сывороточного NT-proBNP и более низкие значения СКФ, что указывает на повышенный риск формирования хронического КРС. Наличие прямой корреляционной связи между концентрациями NT-proBNP и цистатина С сыворотки крови обследованных реконвалесцентов свидетельствует о сохранении кардиоренальных взаимоотношений спустя 2 года после перенесённого заболевания.

Полученные в настоящей работе результаты обосновывают необходимость длительного динамического наблюдения за лицами, перенесшими COVID-19, особенно — в случае, если в остром периоде инфекции её течение осложняла комбинированная сердечная и почечная дисфункция (КРС).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коронавирусная инфекция COVID-19 характеризуется широким спектром клинических проявлений: наряду с малосимптомным течением, у ряда пациентов может развиваться интерстициальная пневмония и ОРДС [10, 14, 15, 24, 88, 126]. Вместе с тем, особенностью COVID-19 является вероятное генерализованное поражение внутренних органов, в первую очередь, сердечно-сосудистой системы и почек. Ранее была продемонстрирована общность патогенетических механизмов SARS-CoV-2-индуцированных кардио- и нефропатии; более того, формирование данных патологических состояний может протекать взаимосвязано, что позволило ряду исследователей выдвинуть гипотезу о возможности развития у больных коронавирусной инфекцией специфического кардиоренального синдрома (КРС) [73, 77, 79, 98, 114, 129].

Основная цель работы заключалась в оптимизации способов оценки тяжести течения и прогнозирования исходов коронавирусной инфекции посредством выявления особенностей кардиоренальных взаимоотношений у больных и реконвалесцентов COVID-19.

Анализ клинической картины заболевания был выполнен на базе БУЗ УР «Республиканская клиническая инфекционная больница» (РКИБ) г. Ижевска. Было обследовано 112 больных коронавирусной инфекцией тяжёлого и крайне тяжёлого течения, не имевших в анамнезе тяжёлых заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек, из них мужчин — 51 (46%), женщин — 61 (54%); возраст — 56,5 [39,3; 64,0] лет. По данным спиральной КТ ОГК пневмония КТ-1 стадии была диагностирована у 7 (6%) пациентов, КТ-2 — у 30 (27%), КТ-3 — у 42 (38%), КТ-4 — у 33 (29%) человек.

ДН, сопровождавшаяся снижением SpO_2 от 93% до 70% на атмосферном воздухе, наблюдалась у всех включённых в исследование больных COVID-19. Со стороны других органов и систем, наиболее частым (40 чел, 36%) осложнением являлась дисфункция ЛЖ, проявления которой варьировали от усиления одышки

и развития отёков до (при ПМ) критического падения АД, нарушения периферического кровообращения и летального исхода. Развитие СН происходило у 4 человек (10% случаев) на фоне ОПП; у 9 пациентов (22,5%) её формированию предшествовало ПМ, у 21 (52,5%) — бактериальная суперинфекция и сепсис, у 6 (15%) — ФП. Всего ФП впервые была выявлена у 8 (7%) пациентов (в том числе как осложнение ПМ — у 2 человек). ТЭЛА была диагностирована у 3 (3%), ОНМК — у 5 (4%) больных COVID-19; данные осложнения оказались для пациентов фатальными. Летальный исход был диагностирован у 24 (21%) больных.

Для включённых в исследование пациентов было характерно наличие кардиоренопульмональных взаимосвязей. Лейкоцитурия, эритроцитурия и почечный эпителий в осадке мочи чаще обнаруживались при COVID-19 с пневмонией, сопровождавшейся повреждением >50% легочной ткани. Повышенные концентрации альбумина в моче также выявлялись преимущественно у больных коронавирусной инфекцией с массивным поражением лёгких, что может объясняться развитием у них генерализованной эндотелиальной дисфункции, ассоциированной с увеличением кардиоренальных рисков [17, 132].

Концентрации цистатина С в сыворотке крови и липокалина в моче были значимо ($p<0,05$) увеличены в группе пациентов с субтотальной (КТ-4) пневмонией по сравнению с группой лиц с объёмом поражением лёгких до 50%. Только у 2 (1,8%) больных COVID-19 (в обоих случаях — при КТ-4) зафиксирован уровень NGAL, превышающий границы референсных значений, в то время как высокие (>1,6 мкг/мл) концентрации цистатина С были выявлены у 21 (53,8%) пациента с пневмонией КТ-3 стадии, у 15 (46,9%) пациентов с пневмонией КТ-4 стадии и лишь у 4 (12,9%) — при пневмонии КТ-1/КТ-2 стадии. Необходимо подчеркнуть наличие у включённых в исследование больных COVID-19 значимых отрицательных корреляционных связей между минимальным зафиксированным уровнем сатурации (SpO_2 min) и концентрациями маркёров

повреждения и дисфункции почек — цистатином С в сыворотке крови (r_s=-0,274, p=0,005), NGAL (r_s=-0,273, p=0,006) и альбумином в моче (r_s=-0,407, p<0,001). Полученные результаты согласуются с литературными данными: в частности, в метаанализе A. Zinellu et A.A. Mangoni (2022) также продемонстрировано наличие связи между концентрацией цистатина С и тяжестью течения коронавирусной инфекции [149]. L. He et al. (2021) подтверждают, что более высокие уровни липокалина мочи наряду с объёмом поражения лёгочной ткани ассоциированы у больных COVID-19 с неблагоприятным прогнозом, однако авторы не анализировали наличие непосредственной связи между данными показателями; сведений о подобного рода исследованиях в литературе не обнаружено [100].

Систолической дисфункции (ФИ<50%) в настоящем исследовании не было выявлено ни у одного пациента, однако снижение соотношения пиковых скоростей раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ E/A<1, которое может свидетельствовать о вероятной диастолической дисфункции, чаще наблюдалось у больных COVID-19 с поражением лёгких >50% [47, 60, 68]. Следует также указать на увеличенные объёмы ПП при пневмонии КТ-3 и КТ-4 стадии по сравнению с подгруппой больных коронавирусной инфекцией с поражением лёгких, не превышающим 50% легочной ткани. Кроме того, тяжёлая пневмония при COVID-19 ассоциировалась со снижением ряда показателей кровоснабжения миокарда — скорости кровотока в диастолу в просвете сосуда перфоранта (perf V max) и интеграла скорости потока в диастолу в просвете сосуда перфоранта (perf FVI).

Вышеозначенные динамические нарушения кровоснабжения сердечной мышцы, по всей видимости, способствуют ухудшению активной релаксации ЛЖ в диастолу и инициируют описанное в настоящей работе развитие диастолической СН при коронавирусной инфекции, осложнённой тяжёлой пневмонией. Полученные результаты имеют под собой и теоретическое обоснование: как показывают ряд современных авторов, анатомо-физиологические особенности работы сердца объясняются теорией «спиральной ленты» F. Torrent-Guasp,

согласно которой фазность сердечного цикла обусловливается последовательным сокращением расположенных под углом друг к другу витков мышечной спирали, обеспечивающей систолическое скручивание и диастолическое раскручивание ЛЖ [38, 46, 61]. Таким образом, как систола, так и диастола представляют собой активные процессы, причём наиболее энергетически затратной фазой является диастолическое наполнение ЛЖ [52, 61, 63]. Ранее было определено, что пик его диастолического раскручивания предшествует пику E, и любое состояние, влияющее на скорость раскручивания (в том числе — ишемия мышечных волокон), способно существенно ослабить заполнение ЛЖ [2, 52, 63]. Стоит отметить, что сходные проявления диастолической дисфункции могут наблюдаться у больных иксодовым клещевым боррелиозом, а также у реконвалесцентов геморрагической лихорадки с почечным синдромом [2, 38, 52].

Острый КРС при COVID-19. Всего сочетание миокардиальной дисфункции и ОПП, которое может трактоваться как КРС, было диагностировано у 14 включённых в исследование больных коронавирусной инфекцией (12,5%). Формирование КРС происходило на 3-9 сутки госпитализации и, соответственно, на 5-14 день заболевания и не зависело от возраста пациента.

Вероятность развития КРС возрастала с увеличением объёма поражения легочной ткани — КРС определялся при пневмонии КТ-1 стадии у 0, при КТ-2 — у 3,3%, при КТ-3 — у 14,3% и при КТ-4 — у 21,2% больных COVID-19. Помимо этого, КРС был ассоциирован и 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). ROC-анализ также продемонстрировал способность снижения SpO_2 прогнозировать развитие КРС при COVID-19 — площадь под ROC-кривой (AUC) для данного показателя составила 0,68 (95% ДИ: 0,547 – 0,812, p=0,03). Таким образом, в настоящей работе определено, что особенностью COVID-опосредованного КРС является его формирование на фоне значительных структурно-функциональных нарушений респираторной системы, что развивает

тезисы L. Lin et al (2022) и G. Guven et al (2021) о важности роли пневмонии и опосредованной ею гипоксии в патогенезе кардиоренальных осложнений при данном заболевании [98, 114].

У больных с КРС при COVID-19 в настоящем исследовании чаще фиксировалась концентрация прокальцитонина 2 нг/мл и более — она выявлена у 11 (78,6%) таких пациентов (в отсутствие КРС — у 48%; p=0,032). Полученные данные свидетельствуют о важности вклада системного воспаления в развитие COVID-опосредованного КРС, что согласуется с мнением J.A. Kim et al (2023) и M. Apetrii et al (2020) [77, 109]. Также ранее было показано, что высокие уровни прокальцитонина у пациентов с коронавирусной инфекцией ассоциированы с развитием как ПМ, так и ОПП [110, 139, 144].

Фенотипы COVID-опосредованного КРС. В настоящей работе у 10 больных COVID-19 с КРС (71%) был диагностирован КРС I типа: на 3-5 сутки госпитализации у них проявлялись признаки дисфункции миокарда (набухание вен шеи, периферические отёки), концентрация NT-proBNP сыворотки крови превышала референсную границу (225 пг/мл), при этом у 7 из них она достигала значений свыше 500 пг/мл; формирование ОПП у указанной группы лиц происходило ещё через 1-3 суток. Кроме того, у всех 4 пациентов с сочетанием COVID-ассоциированного миокардита и ОПП первично развивалось именно поражение миокарда, сопровождавшееся формированием острой СН и снижением АД.

У 4 больных COVID-19 с КРС (29%) были определены признаки КРС 3 типа (острого ренокардиального синдрома): ОПП у данных пациентов диагностировалось уже на 3-4 сутки пребывания в стационаре, при этом концентрация NT-proBNP сыворотки крови в этот период находилась в диапазоне от 2,3 до 5,5 пг/мл, а клинические признаки дисфункции миокарда (отёки, набухание вен шеи, систолический шум) проявлялись позднее.

Полученные результаты согласуются с теоретическими предположениями — ранее высказывались гипотезы о наличии различных механизмов развития КРС у пациентов с коронавирусной инфекцией. Так, острая СН и кардиогенный шок могут способствовать снижению ренальной перфузии, что ведёт к канальцевой дисфункции и, как следствие, к острому ТН, что характерно для КРС 1 типа [79]. Тот факт, что сердечная мышца (вследствие более высокой, чем в других органах и тканях, экспрессии рецепторов к АПФ2) более восприимчива к патогенному действию SARS-CoV-2 (что обусловливает первичное поражение миокарда при коронавирусной инфекции), также свидетельствует в пользу вероятности развития ОПП на фоне вторичной гипотензии и системной гипоксии [115]. Тем не менее, была показана и принципиальная возможность развития при COVID-19 КРС 3 типа, характеризующегося поражением сердца на фоне тяжёлой нефропатии вследствие активации РААС, симпатической нервной системы, перегрузки объёмом [79].

Вместе с тем, в ходе исследования было выявлено наличие положительных корреляционных связей между большинством исследуемых маркёров кардиальной и почечной дисфункции, что позволяет сформулировать тезис о возможности развития системного «латентного» КРС у значительной части пациентов с коронавирусной инфекцией, осложнённой поражением лёгких. Ряд авторов также утверждают, что развитие поражения миокарда и почек при COVID-19 носит системный характер и обусловлено общими кардио- и нефропатогенными факторами, такими как вирусная активация РААС, а также опосредуемый SARS-CoV-2 цитокиновый шторм и, в некоторых случаях, сепсис, что предполагает формирование острого вторичного КРС (КРС 5 типа) вне зависимости от времени манифестации левожелудочковой дисфункции и ОПП [77, 109].

«Кардиальные» и «ренальные» биомаркёры как предикторы КРС при COVID-19. С последующим развитием КРС при коронавирусной инфекции были ассоциированы повышенные ($p<0,05$), в сравнении с лицами без тяжёлой сочетанной кардио- и нефропатии, концентрации КФК, тропонина I и цистатина С

в сыворотке крови и NGAL в моче. При этом превышение референсных значений указанных маркёров (за исключением NGAL, однако, включая сывороточный NT-proBNP) также наблюдалось достоверно чаще (p<0,01) у пациентов с COVID-19, осложнённым КРС. Примечательно, что наиболее высокие показатели цистатина С и липокалина отмечались у тех больных с КРС, у которых впоследствии был зафиксирован летальный исход (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).

Данные проведённого ROC-анализа также свидетельствуют, что повышение концентраций КФК, тропонина I, NT-proBNP и цистатина С в сыворотке крови, а также NGAL в моче на 3-5 сутки госпитализации является значимым предиктором развития КРС. Так, 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. При этом наилучшую предсказательную способность продемонстрировали методы определения цистатина С (оптимальное пороговое значение — 1,75 мкг/мл, чувствительность — 100%, специфичность — 72,7%) и NT-proBNP (оптимальное пороговое значение — 236,6 пг/мл, чувствительность — 75%, специфичность — 89,5%).

Полученные в работе результаты подтверждают, что традиционно (до начала пандемии) использовавшиеся для выявления КРС кардио- и нефроспецифичные биомаркёры не теряют своей актуальности и в ранней диагностике COVID-опосредованного КРС [30, 31].

Алгоритм ранней диагностики и упреждающей терапии КРС при COVID-19. Учитывая возможное начало формирования КРС с 5 дня заболевания, целесообразно проводить оценку сывороточных концентраций цистатина С и NT-proBNP в указанный срок. При превышении вышеуказанных пороговых значений и, соответственно, определении высокого риска развития КРС, можно рекомендовать инициирование терапии ингибиторами АПФ. Известно, что SARS-

CoV-2 обладает свойством тропизма к клеткам, имеющим рецепторы к АПФ2 — альвеолоцитам, кардиомиоцитам, эндотелиоцитам, а дисрегуляция РААС вызывает вазоконстрикцию, усиливает оксидативный стресс, увеличивает выработку провоспалительных цитокинов (в частности, ИЛ-6), что приводит к гиперкоагуляции, развитию более тяжёлого ОРДС и повреждению других органов (сердца, почек) [15, 79, 94, 118, 130]. В то же время, как показали M. Rurua et al. (2023), ингибиторы АПФ подавляют синтез провоспалительных цитокинов и хемокинов, что способствует достижению контроля над системным воспалением и состоянием свёртывающей системы крови и ведёт к снижению риска тромботических осложнений у пациентов с COVID-19 и ОРДС [130]. Следует отметить, что сами по себе ингибиторы АПФ хорошо известны благодаря своим кардио- и нефропротективным эффектам, а высказываемые в начале пандемии опасения относительно их потенциально неблагоприятного влияния на исходы заболевания были опровергнуты в мета-анализе M.E. Flacco et al. (2020) [23, 26, 92]. Кроме того, в ряде исследований продемонстрировано, что и обладающие сходным с ингибиторами АПФ механизмом действия блокаторы рецепторов ангиотензина также могут улучшать прогноз при коронавирусной инфекции, в том числе — у пациентов, ранее не получавших подобной терапии [118].

Таким образом, у больных COVID-19 тяжёлого течения можно рекомендовать определение сывороточных концентраций NT-proBNP и цистатина С на 5 день заболевания и — в случае превышения оптимальных пороговых значений (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 (при отсутствии противопоказаний — индивидуальной непереносимости, ангионевротического отёка в анамнезе, беременности, гиперкалиемии >5,5 ммоль/л, двустороннего стеноза почечных артерий, системной гипотензии) [23].

«Кардиальные» и «ренальные» биомаркёры как предикторы летального исхода при COVID-19. Выявлено, что с летальным исходом были ассоциированы более высокие концентрации тропонина I и цистатина C в сыворотке крови, а также NGAL в моче ($p<0,05$). Доля пациентов с высокими (>225 пг/мл) показателями сывороточного уровня NT-proBNP в подгруппе умерших также была существенно выше (36,4% против 13,6% у выживших, $p=0,019$), тем не менее, по данным ROC-анализа предсказательная способность данного маркёра оказалась сомнительной (AUC=0,628; $p=0,074$). В то же время, было определено, что значимыми предикторами летального исхода являются повышение концентрации тропонина I (AUC=0,673; 95% ДИ: 0,527 – 0,820, $p=0,015$), липокалина (AUC=0,704; 95% ДИ: 0,582 – 0,825, $p=0,003$) и цистатина C (AUC=0,721; 95% ДИ: 0,607 – 0,835, $p=0,001$). Расчёты показали, что наибольшей предсказательной силой в отношении развития летального исхода обладает повышение уровня сывороточного цистатина C (оптимальное пороговое значение — 1,55 мкг/мл, чувствительность — 75%, специфичность — 62,8%), что усиливает значимость предложенных рекомендаций по своевременному определению концентрации указанного маркёра.

Полученные в настоящей работе результаты также подтверждают ранее обозначенные возможности применения в качестве предикторов летального исхода коронавирусной инфекции тропонина I [128, 133, 148], цистатина C [34] и липокалина [81].

Парциальное давление (напряжение) кислорода в моче как маркёр угнетения ренальной функции. Установлен факт снижения парциального давления кислорода в моче у пациентов с COVID-19 и КРС по сравнению со значением pO_2 в моче у лиц в отсутствии КРС (44,6 [43,0; 46,3] мм рт.ст. против 65,6 [47,1; 70,8] мм рт.ст.; $p<0,001$). Таким образом, в ходе исследования было получено дополнительное практическое доказательство наличия связи ОПП с отрицательной динамикой данного параметра — расстройство ренальной гемодинамики (ишемизация почки) не только негативно влияет на её метаболизм

и, соответственно, функциональный статус, но и закономерно способствует снижению pO_2 в моче [57]. Ранее уже было продемонстрировано, что данный показатель является чувствительным маркером глубины угнетения и степени восстановления функции почек у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом [37].

Развитие КРС при коронавирусной инфекции ассоциировалось и со снижением показателей кровоснабжения миокарда ($ПНА_{dis}$ V, $ПНА_{dist}$ FVI, perf V max, perf FVI). Это ещё раз подчёркивает особенность COVID-опосредованного КРС — значимым механизмом его патогенеза представляется ишемизация, как сердечной мышцы, так и почек. Роль индуцирующих данное состояние факторов (тромботические нарушения при синдроме СВР и сепсисе, эндотелиальная дисфункция, гипоксия/гипоксемия) в развитии ОПП и СН при COVID-19 патогенетически обоснована и описана в литературе [14, 15, 72, 112, 131]. Их ассоциированность с КРС, проявляющаяся наблюдаемыми у означенных пациентов гиперпрокальцитонинемией, альбуминурией, массивным поражением легочной ткани и выраженной десатурацией, продемонстрирована и в настоящей работе.

Ренокардиальные взаимоотношения у больных с ОПП при COVID-19. Всего ОПП было зафиксировано у 29 больных (25,9%) коронавирусной инфекцией. У них закономерно наблюдалось снижение величины суточного диуреза, развитие мочевого синдрома — появление в осадке почечного эпителия, лейкоцитурия, микрогематурия, альбуминурия, а также нарастание концентрации мочевины и креатинина сыворотки крови. Необходимо подчеркнуть, что превышение концентрации цистатина С >1,6 мкг/мл было выявлено у 40 пациентов, из них у 29 человек (72,5%) оно было ассоциировано с развитием ОПП в течение ближайших 4 суток; таким образом, чувствительность данного метода диагностики ОПП составила 100%.

Повышение КНМ по сравнению с группой сравнения (не инфицированных SARS-CoV-2 лиц) наблюдалось не только при ОПП (и в том числе — при КРС), но

и у пациентов с COVID-19 без манифестного поражения почек. Известно, что реабсорбция натрия осуществляется преимущественно в проксимальных канальцах, поэтому гипернатрийурия может указывать на развитие субклинической тубулопатии у значительной части больных COVID-19 [87, 101]. В ряде работ пониженная КНМ определялась у 38-66% больных с COVID-ассоциированным ОПП, однако в них не указана распространённость септических осложнений в рассматривавшейся выборке [102, 120].

В настоящем исследовании преимущественное влияние на КНМ у пациентов с COVID-19, вероятно, оказало поражение непосредственно тубулоинтерстиция, как мультифакторное SARS-CoV-2-опосредованное, так и (у ряда пациентов) септическое. Полученные результаты согласуются с данными A. Werion et al. (2020), которые установили, что диффузное повреждение проксимальных канальцев является наиболее частым патоморфологическим проявлением COVID-ассоциированной нефропатии; авторы указывают, что их дисфункция развивается в дебюте заболевания и не зависит от величины вирусной нагрузки, наличия сопутствующей кардиоренальной патологии и применения потенциально нефротоксичных препаратов [140].

У пациентов с коронавирусной инфекцией, осложнённой ОПП, наблюдались значимо ($p<0,05$) более высокие (чем у лиц без тяжёлой нефропатии) концентрации маркёров не только повреждения и дисфункции почек (цистатин C, NGAL), но и ПМ (КФК, тропонин I) и (с тенденцией к достоверности, $p=0,071$) СН (NT-proBNP), что подтверждает данные ряда исследований о возможности использования рассматриваемых показателей в качестве предикторов развития повреждения почек при COVID-19 [109, 123]. При этом была зафиксирована положительная корреляционная связь между концентрацией липокалина мочи и NT-proBNP ($r_S=0,549$; $p=0,034$). Ранее A. Nowak et al. (2013), изучая возможность определения натрийуретических пептидов для стратификации риска поражения почек у больных с пневмонией, установили, что NT-proBNP является независимым предиктором ОПП; авторы отмечают, что его секрецию способны

индуцировать провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-а), а также бактериальные эндотоксины при сепсисе [123]. Вероятно, эти же факторы играют роль в повышении уровня NT-proBNP и при COVID-19-опосредованном ОПП.

Значимые прямые корреляционные связи регистрировались в настоящем исследовании и у больных COVID-19 с ОПП в отсутствие ПМ — между концентрациями NT-proBNP и цистатина С (r_S=0,697 p=0,017), NT-proBNP и NGAL (r_S=0,843 p=0,001) и тропонина I и альбуминурией (r_S=0,623 p=0,041).

По данным ЭхоКГ, развитие ОПП при коронавирусной инфекции было ассоциировано (p<0,05) со снижением показателя соотношения E/A (медианное значение которого у больных COVID-19 с тяжёлой нефропатией составило <1), параметров кровоснабжения ($ПНА_{dis}$ V, $ПНА_{dist}$FVI, perf V, perf FVI) и скорости движения миокарда (IMG_{sis}, IMG_{diast}). Таким образом, субклиническое ПМ, диастолическая дисфункция и формирование латентного ренокардиального синдрома у пациентов с COVID-ассоциированной тяжёлой нефропатией представляются вероятными. Помимо этого, в разгаре заболевания соотношение E/A значимо (p<0,001) отрицательно коррелировало с концентрациями креатинина (r_S=-0,518) и мочевины (r_S=-0,358) сыворотки крови, что подчёркивает наличие при COVID-19 функциональной взаимосвязи почек и системы кровообращения, проявляющей себя в момент развития ОПП и левожелудочковой дисфункции. Ранее было продемонстрировано, что вышеописанные ЭхоКГ-признаки ишемии миокарда отмечаются и при других инфекционных заболеваниях, сопровождающихся развитием нефропатии, например, при иксодовом клещевом боррелиозе [2, 52].

Стоит добавить, что на значимость ишемических явлений при ассоциированном с пневмонией ОПП указывают не только ЭхоКГ-признаки снижения кровоснабжения миокарда, но и нарастание у таких пациентов pCO_2 и уменьшение pO_2 в моче, также описанные в настоящей работе.

Кардиоренальные взаимоотношения у больных с повреждением и дисфункцией миокарда при COVID-19. Классические проявления миокардиальной

дисфункции (клинические — периферические отёки, набухание шейных вен, систолический шум в 1 точке аускультации, лабораторные — нарастание концентрации NT-proBNP, инструментальные — снижение параметра E/A, увеличение размеров камер сердца) регистрировались у 40 пациентов с коронавирусной инфекцией (35,7%) к 3-10 дню госпитализации.

ПМ диагностировалось у 9 (8%) пациентов на 5-10 день заболевания. Вероятнее всего, оно было ассоциировано с развитием COVID-опосредованного миокардита: несмотря на то, что такие высокоспецифичные методы его диагностики как эндомиокардиальная биопсия, магнитно-резонансная томография сердца и определение антикардиальных антител не были доступны при проведении исследования и не освещены в данной работе, состояние этих больных соответствовало клиническим диагностическим критериям миокардита Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association — NYHA). В частности, у них фиксировались очевидная хронологическая связь с инфекционным заболеванием — важнейший признак, позволяющий провести дифференциальную диагностику миокардита с ОИМ, а также повышение концентрации кардиального тропонина I и признаки ишемии миокарда (депрессия сегмента ST более 0,05 мВ в двух смежных отведениях) по данным ЭКГ, что соответствует «большим» критериям острого миокардита, достаточным для постановки данного диагноза [10, 51, 53].

У 4 больных в течение 2-4 дней после развития ПМ диагностировалось ОПП. 7 из 9 случаев миокардита (78%) завершились летальным исходом.

У пациентов с СН при коронавирусной инфекции наблюдались более высокие концентрации не только показателей миокардиальной дисфункции, но и (с тенденцией к достоверности) альбуминурии. Кроме того, в подгруппе больных с дисфункцией ЛЖ фиксировались положительные корреляционные связи между тропонином I и цистатином C (r_S=0,331; p=0,043), а также между NT-proBNP и NGAL (r_S=0,47; p=0,003). Значимые высокие прямые корреляционные связи регистрировались также между концентрациями NGAL и тропонина I (r_S=0,949;

p=0,014) и NGAL и NT-proBNP (r_S=0,9; p=0,037) в подгруппе пациентов с миокардитом в отсутствии ОПП.

Полученные результаты подчёркивают значение функциональной сопряжённости системы кровообращения и почек у больных COVID-19 и позволяют предположить возможность развития скрытого не только ренокардиального (при ОПП), но и кардиоренального (при дисфункции миокарда) синдрома при данном заболевании.

Кардиоренальные взаимоотношения у больных COVID-19 в отсутствие ОПП и СН. У включённых в исследование больных COVID-19 отмечается наличие (p<0,05) положительных корреляционных связей между большинством исследуемых маркёров кардио- и нефропатии (КФК и цистатин С, КФК и альбуминурия, тропонин I и цистатин С, тропонин I и NGAL, тропонин I и альбуминурия, NT-proBNP и цистатин С, NT-proBNP и NGAL). Кроме того, даже у больных коронавирусной инфекцией без кардиоренальных осложнений зафиксированы достоверно (p<0,001) более высокие, в сравнении со здоровыми лицами, концентрации сывороточного цистатина С и липокалина мочи (а также, как указывалось выше, КНМ), что позволяет предположить развитие субклинического COVID-опосредованного поражения почек в том числе у тех пациентов, у которых не отмечено явных клинико-лабораторных признаков ОПП (в соответствии с критериями KDIGO) [25]. Полученные результаты согласуются с данными исследования И.Т. Муркамилова и соавт. (2021), которые зафиксировали повышение уровня цистатина С у пациентов с COVID-19 в отсутствии таких характерных проявлений повреждения почек, как периферические отёки, гиперкреатининемия и протеинурия; авторы полагают, что инвазия SARS-CoV-2, гипоксическое и токсическое поражение клубочков способствуют развитию расстройства микроциркуляции и скрытого замедления клубочковой фильтрации [40].

Аналогично, достоверное (p=0,002) повышение концентрации NT-proBNP в подгруппе больных без кардиоренальных осложнений может свидетельствовать о

вероятном вовлечении сердца в патологический процесс у значительной части пациентов; таким образом, при COVID-19 представляется возможным развитие скрытого системного КРС. В то же время, не было зафиксировано значимых различий в концентрации тропонина I и КФК между подгруппой больных коронавирусной инфекцией без кардиоренальных осложнений и группой сравнения (здоровыми индивидами), что, вероятно, обусловлено высокой специфичностью данных маркёров по отношению именно к ПМ [135].

Патоморфологическая характеристика поражения сердца и почек при COVID-19. По данным ретроспективного анализа, у лиц, умерших от COVID-19 и его осложнений, инфаркт миокарда встречается в 33,1% случаев. У 58,1% признаки ОИМ определялись при патологоанатомическом вскрытии макроскопически, у 41,9% по данным гистологического исследования выявлен микроинфаркт, который в 15,4% случаев развивался на фоне отсутствия бляшек в коронарных артериях (что подтверждает возможность формирования при коронавирусной инфекции ОИМ не только I, но и II типа), а при жизни пациента был диагностирован лишь у 12,8% больных [18, 66].

Определены характерные патоморфологические состояния, сопровождающие развитие ОИМ у больных COVID-19 не старше 70 (58,3±11,4) лет, а именно — тромбоэмболические и тромбогеморрагические явления (диагностировавшиеся не только в миокарде, но и в других органах и тканях — в просветах сосудов головного мозга, лёгких, селезёнки, почек). Также подтверждена возможность развития при коронавирусной инфекции межуточного миокардита, выявленного при гистологическом исследовании у пациента с микроинфарктом, бактериальной пневмонией и сепсисом. Данная вероятность представляется клинически значимой, так как миокардит, по-видимому, представляет трудности для прижизненной диагностики — в данном ретроспективном анализе в условиях стационара он выявлен не был. Ранее было определено, что при сепсисе миокардит развивается в 27% случаев, и, несмотря на его относительно невысокую распространённость среди больных COVID-19 (1,4-

7,2%), он может оказаться для них фатальным [91, 99]. Таким образом, определение сывороточных маркёров некроза миокарда у пациентов с COVID-19, бактериальной пневмонией и/или сепсисом представляется ещё более целесообразным.

Комбинированная сердечная (на фоне ОИМ) и почечная недостаточность, которая может трактоваться как КРС, диагностировалась у 21 из 32 умерших (65,6%). У данных пациентов обнаруживалась характерная для ОПП ишемического генеза патоморфологическая картина «шоковой почки» (неравномерность кровенаполнения сосудов коркового и мозгового слоёв, стаз эритроцитов в сосудах пирамид, периваскулярные микрогеморрагии в мозговом слое, красные и фибриновые микротромбы в просветах капиллярных петель групп клубочков, отёк интерстициальной ткани). При этом она сочеталась с характерными тромбоэмболическими и тромбогеморрагическими изменениями в ткани миокарда (неравномерное кровенаполнение артерий и артериол, парез, дистония, полнокровие вен, стаз, сладж эритроцитов в сосудах микроциркуляторного русла) и в легочной ткани — респираторная составляющая тромбоэмболического и тромбогеморрагического синдрома проявлялась микрогеморрагиями в паренхиму лёгкого, наличием в просветах групп альвеол лимфоцитов и макрофагов, полнокровием сосудов легочной паренхимы на фоне спазма артерий, стазом эритроцитов в капиллярах межальвеолярных перегородок, смешанными тромбами в просветах сосудов.

Таким образом, по данным гистологического и патоморфологического исследования при осложнённом КРС COVID-19 выявляется широко описанное в литературе одновременное тяжёлое поражение сосудистого русла различных органов и тканей, в том числе — сердца, почек и лёгких, что подтверждает сочетанный, взаимосвязанный характер кардиоренопульмональных патологических изменений при коронавирусной инфекции [14, 15, 19, 63, 66]. Стоит отметить, что данные вышеозначенные тромбоэмболические и тромбогеморрагические патоморфологические явления фиксировались в тканях

лёгких, сердца и почек и у 8 умерших больных COVID-19, включённых в I группу пациентов с КРС.

Состояние сердечно-сосудистой системы и почек у реконвалесцентов COVID-19. У 19 реконвалесцентов коронавирусной инфекции (26%) в течение 2 лет после госпитализации отмечено развитие либо утяжеление (эпизоды дестабилизации и неконтролируемого течения) АГ, при этом её прогрессирование несколько чаще наблюдалось у лиц, перенесших COVID-19, осложнённый КРС (36,7% против 19,0% в отсутствии КРС, p=0,094). У реконвалесцента коронавирусной инфекции с тотальным поражением лёгких зарегистрированы ЭКГ-признаки постинфарктного кардиосклероза (перенесённого инфаркта миокарда неизвестной давности). Суправентрикулярная и/или желудочковая тахикардия фиксировались по данным холтеровского мониторирования ЭКГ у 8%, ФП — у 11%.

M. Akpek (2022) спустя 31,6±5,0 дней с момента диагностирования COVID-19 наблюдал развитие впервые возникшей АГ у 18 из 153 (11,8%) реконвалесцентов заболевания, при этом лишь 5% включённых в исследование пациентов были госпитализированы [75]. Результаты систематических обзоров и мета-анализов подтверждают возможность формирования стойкой АГ в исходе коронавирусной инфекции: так, по данным T. Zhang et al (2025), риск развития гипертонии при так называемом «long COVID-19» (в случае сохранения или появления симптомов заболевания через 3 и более месяца после инфицирования) в 1,7 раз выше, чем у здоровых лиц (95% ДИ: 1,56 - 1,85), а L.W. Huang et al (2025) указывают, что в периоде 3-12 мес. реконвалесценции АГ наблюдается в 19% случаев (95% ДИ: 12% - 31%) [105, 143, 147].

У реконвалесцентов COVID-19 по сравнению с группой сравнения через 2 года после выписки наблюдалось значительное (p<0,001) увеличение концентрации NT-proBNP (превысившее границы референсных значений в 44% случаев), что может свидетельствовать о наличии у лиц, перенесших осложнённую пневмонией коронавирусную инфекцию, повышенного риска

дисфункции ЛЖ. Ранее в мультицентровом исследовании R.A. Evans et al (2021) спустя 5 месяцев после перенесённого заболевания высокие уровни NT-proBNP наблюдались лишь у 7,4% реконвалесцентов [90].

В то же время, не выявлено различий в концентрации высокоспецифичного маркёра нарушения клубочковой фильтрации цистатина С между реконвалесцентами и лицами, не инфицированными SARS-CoV-2; кроме того, ни у одного из реконвалесцентов не было диагностировано альбуминурии, что указывает на преимущественно преходящий характер нефропатии при коронавирусной инфекции. Полученные результаты косвенно подтверждают данные A.M. Aklilu et al (2024) об относительно невысоком риске развития прогрессирующего нарушения фильтрационной способности почек в отдалённом (спустя 2 года после инфицирования) периоде реконвалесценции COVID-19 [74].

Несмотря на вышесказанное, у 30% реконвалесцентов осложнённой КРС коронавирусной инфекции наблюдалось снижение рассчитанной по цистатину С СКФ менее 90 мл/мин/1,73м^2, в то время, как при отсутствии перенесённого КРС — лишь у 7,1% (p=0,01). Более того, у 13,3% реконвалесцентов COVID-опосредованного КРС отмечалось замедление СКФ менее 60 мл/мин/1,73м^2, а концентрация NT-proBNP у них значимо (p=0,047) превышала таковую у лиц без КРС в анамнезе, что указывает на повышенный риск персистирования длительной, как минимум латентной миокардиальной (ХСН) и ренальной (ХБП) дисфункции и формирования хронического КРС в означенной подгруппе. Возможность его развития подчёркивает и то, что в ходе работы была выявлена средней силы прямая (r_S=0,455) значимая (p<0,001) корреляционная связь между концентрациями NT-proBNP и цистатина С в сыворотке крови обследованных реконвалесцентов.

Результаты эхокардиографического исследования спустя 1,5-2 года после выписки не выявили уменьшения ФИ<50% и, соответственно, систолической дисфункции у реконвалесцентов COVID-19, хотя значение данного показателя и было несколько снижено по сравнению с таковым у здоровых людей. Тем не

менее, параметр соотношения E/A<1, который может свидетельствовать о вероятной диастолической дисфункции, наблюдался у 56% обследованных [60, 68]. Необходимо добавить, что в ходе корреляционного анализа у включённых в исследование реконвалесцентов была выявлена прямая связь КДО ЛЖ с NT-proBNP сыворотки крови (r_S=0,242, p=0,041).

У 5 реконвалесцентов COVID-19 были выявлены гиперэхогенные образования на створках клапанов. Учитывая имеющиеся сведения о риске отсроченных тромботических и тромбоэмболических осложнениях у реконвалесентов коронавирусной инфекции (4,4% при тяжёлом течении заболевания), вероятно, необходимо уделять особое внимание ЭхоКГ-диагностике тромбэндокардитов в данной группе пациентов [4, 9, 44].

Описаны различные факторы, обусловливающие формирование кардиоваскулярной составляющей постковидного, или long-COVID-19, синдрома, как-то: персистенция SARS-CoV-2 в миокарде, подавление АПФ2 с угнетением кардиопротективной функции, эндотелиальная дисфункция, тромбозы, продукция провоспалительных цитокинов, хроническая гипоксия и воздействие лекарственных средств; имеются многочисленные свидетельства возможности длительной (как минимум, в течение 1-1,5 года после инфицирования) активности указанных патогенетических механизмов. Они могут провоцировать гибель кардиомиоцитов и с течением времени всё больше снижать резервные функции миокарда и потенциировать развитие дисфункции ЛЖ и ХСН, чем, вероятно, и объясняются полученные в настоящей работе результаты [4, 9, 44, 75, 90, 105, 128, 133, 148].

Таким образом, несмотря на, по-видимому, достаточно высокий потенциал восстановления фильтрационной способности почек в отдалённом периоде COVID-19, нельзя исключить вероятность формирования у перенесших коронавирусную инфекцию лиц хронического КРС, особенно — у реконвалесцентов заболевания, осложнённого КРС в остром периоде. Для более точной оценки этой вероятности требуется дальнейшее длительное наблюдение за

реконвалесцентами коронавирусной инфекции, включающее определение в динамике активности не только NT-proBNP и цистатина С, но и, возможно, других маркёров сердечной и почечной недостаточности [44, 86].

Диспансерное наблюдение за реконвалесцентами COVID-индуцированного КРС. Учитывая риск развития АГ и ХСН у реконвалесцентов коронавирусной инфекции тяжёлого течения (особенно — при перенесённом КРС), целесообразно рекомендовать определение АД, оценивать концентрацию NT-proBNP в сыворотке крови и проводить ЭхоКГ-исследование в рамках углублённой диспансеризации спустя 60 дней после выздоровления, а в дальнейшем — при выявлении признаков гипертонической болезни и/или ХСН — согласно соответствующим клиническим рекомендациям или (в отсутствии таких признаков) через 1 год в рамках профилактического медицинского осмотра [15, 23, 27].

В соответствии с клиническими рекомендациями Национальной ассоциации нефрологов РФ, у лиц с факторами риска ХБП рекомендуется проводить её предиктивную диагностику не реже 1 раза в 2 года [26]. Учитывая сказанное, целесообразным является расчёт СКФ у реконвалесцентов COVID-19 в рамках углублённой диспансеризации спустя 60 дней после выздоровления (предпочтительно — для более точной оценки ренальной функции — с использованием сывороточного цистатина С); при снижении СКФ <60 мл/мин/1,73м^2 — повторная её оценка через 3 месяца (для верификации диагноза ХБП), при нормальных её значениях — контроль данного параметра не позднее чем через 2 года (рационально — через 1 год в рамках вышеозначенного периодического медицинского осмотра) [15, 22, 26].

Таким образом, диспансерное наблюдение за перенесшими COVID-19 тяжёлого течения лицами должно быть направлено на своевременное выявление кардиоренальных осложнений и включать в себя ежегодное определение АД, концентраций NT-proBNP и цистатина С в сыворотке крови, а также ЭхоКГ.

Подводя итог настоящему исследованию, необходимо отметить, что его результаты не только подтвердили возможность развития специфического COVID-индуцированного КРС в остром периоде заболевания, но и выявили его патогенетические особенности (связь с тяжёлой респираторной дисфункцией), структуру (возможность формирования КРС как (преимущественно) 1 типа, так и 3 типа), клиническую значимость (ассоциированность с повышенной вероятностью наступления летального исхода) и предикторы (маркёры кардио- и нефропатии — сывороточные тропонин I, NT-proBNP, цистатин С и липокалин в моче); определение наиболее чувствительных и специфичных из них (NT-proBNP и цистатин С в сыворотке крови) может быть рекомендовано для прогнозирования и ранней диагностики КРС у больных коронавирусной инфекцией тяжёлого и крайне тяжёлого течения.

Кроме того, в ходе работы показана возможность формирования кардиальной и ренальной дисфункции в отдалённом (2 года после «выздоровления») периоде реконвалесценции COVID-19, что вкупе с имеющимися сведениями о высокой распространённости заболевания свидетельствует о необходимости активного диспансерного наблюдения за лицами, перенесшими коронавирусную инфекцию.

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 C в сыворотке крови и NGAL в моче; при этом методы определения уровня NT-proBNP и цистатина C 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 C 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 C.

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 C, 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 кардиоренопульмональных взаимосвязей у умерших в остром периоде коронавирусной инфекции, осложнённой КРС, являются сочетанные признаки «шоковой почки», тромбоэмболических 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 (эндотелин, фактор роста эндотелия сосудов, гомоцистеин, изменение морфологических и тинкториальных свойств эндотелиоцитов), повреждения миокарда (кардиопротеин, связывающий жирные кислоты — FABP) и почек (молекула повреждения почек 1 — KIM-1), а также провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6 и др.), 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 (патент RU 2796739 C1 — В.В. Малеев с соавт.) [58].

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 мониторирования.

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 (стабильная ишемическая болезнь сердца, нарушения ритма и проводимости и т.д.) после перенесённого COVID-19.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ — артериальная гипертензия

АД — артериальное давление

АЛТ — аланинаминотрансфераза

АПФ2 — ангиотензинпреваящающий фермент 2 типа

АСТ — аспартатаминотрансфераза

ВГО — внутригрудной объём

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения

ГИБП — генно-инженерные биологические препараты

ГКС — глюкокортикостероиды

ДЗЛА — давление заклинивания лёгочной артерии

ДИ — доверительный интервал

ДН — дыхательная недостаточность

ЖЕЛ — жизненная ёмкость легких

ЗПТ — заместительная почечная терапия

ИВЛ — искусственная вентиляция лёгких

ИГМА — Ижевская государственная медицинская академия (с 01.12.2025 г. — Ижевский государственный медицинский университет — Ижевский ГМУ)

ИЛ — интерлейкин

ИФН — интерферон

КДР — конечный диастолический размер

КРС — кардиоренальный синдром

КСР — конечный систолический размер

КТ ОГК — компьютерная томография органов грудной клетки

КФК — креатинфосфокиназа

КФК-МВ — МВ-фракция креатинфосфокиназы

ЛГ — лёгочная гипертензия

ЛДГ — лактатдегидрогеназа

ЛЖ — левый желудочек

ЛП — левое предсердие

ЛПВП — липопротеиды высокой плотности

ЛПНП — липопротеиды низкой плотности

ММЦ — многопрофильный медицинский центр

НМК — недостаточность митрального клапана

НПВС — нестероидные противовоспалительные препараты

ОЕЛ — общая ёмкость лёгких

ОИМ — острый инфаркт миокарда

ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения

ООЛ — остаточный объём лёгких

ОПП — острое повреждение почек

ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция

ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром

ОТС — относительная толщина стенки

$ОФВ_1$ — объём форсированного выдоха за первую секунду

ПЖ — правый желудочек

ПМ — повреждение миокарда

$ПНА_{dist}$ FVI — интеграл скорости потока в диастолу в просвете передней нисходящей артерии

$ПНА_{dist}$ V max — скорость кровотока в диастолу в просвете дистального участка передней нисходящей артерии

ПП — правое предсердие

ПЦР — полимеразная цепная реакция

РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система

РКИБ — Республиканская клиническая инфекционная больница (г. Ижевск)

РНК — рибонуклеиновая кислота

СВР — системная воспалительная реакция

СДЛА — систолическое давление в лёгочной артерии

СКФ — скорость клубочковой фильтрации

СН — сердечная недостаточность

СНС — симпатическая нервная система

СОЭ — скорость оседания эритроцитов

ТН — тубулярный некроз

ТЭЛА — тромбоэмболия лёгочной артерии

УЗИ — ультразвуковое исследование

УО — ударный объём

ФЖЕЛ — форсированная жизненная ёмкость легких

ФИ — фракция изгнания

ФНО-а — фактор некроза опухоли альфа

ФП — фибрилляция предсердий

ФУ — фракция укорочения

ФЭН — фракционная экскреция натрия

ХБП — хроническая болезнь почек

ХСН — хроническая сердечная недостаточность

ЧДД — частота дыхательных движений

ЧСС — частота сердечных сокращений

ЭКГ — электрокардиография

ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация

ЭхоКГ — эхокардиография

СРБ — С-реактивный белок

DTE — время замедления раннего диастолического трансмитрального потока (deceleration time of peak E)

KIM-1 — молекула повреждения почек 1 (kidney injury molecule 1)

IMG_{diast} — интрамуральный градиент (intramural gradient) ЛЖ в диастолу

IMG_{sis} — интрамуральный градиент (intramural gradient) ЛЖ в систолу

IVRT — время изоволюмического расслабления ЛЖ (isovolumetric relaxation time)

NGAL — липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (neutrophil gelatinase-associated lipocalin)

NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида про-В типа (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide)

perf FVI — интеграл скорости потока в диастолу в просвете сосуда перфоранта

perf V max — скорость кровотока в диастолу в просвете сосуда перфоранта — ветви передней нисходящей артерии

PLT — тромбоциты (platelets)

pCO_2 — парциальное давление (напряжение) углекислого газа

pO_2 — парциальное давление (напряжение) кислорода

RBC — эритроциты (red blood cells)

SpO_2 — сатурация

WBC — лейкоциты (white blood cells)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ахкубекова, З.А. Анализ госпитальной смертности от COVID-19 среди жителей Кабардино-Балкарской республики. / З.А. Ахкубекова, Р.М. Арамисова, Л.А. Тиммоева [и др.] // Трудный пациент. – 2021. – Т.19. – №6. – С. 18-21. doi:10.224412/2074-1005-2021-6-18-21.

2. Багаутдинова, Л.И. Катамнез больных иксодовыми клещевыми боррелиозами, вызванными Borrelia miyamotoi или Borrelia burgdorferi sensu lato. / Багаутдинова Л.И., Платонов А.Е., Саркисян Д.С. [и др.] // Терапевтический архив. – 2016. – Т.88. – №11. – С. 43-54. doi: 10.17116/terarkh2016881143-54.

3. Барбараш, О.Л. Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и сердечно-сосудистые заболевания / О.Л. Барбараш, В.Н. Каретникова, В.В. Кашталап [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2020. – Т.9. – №2. – С. 17-28.

4. Благова, О.В. Инфекционный и небактериальный тромбоэндокардит у больных с постковидным вирусно-иммунным миокардитом. / О.В. Благова, Д.Х. Айнетдинова, Е.А. Коган [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т.27. – №9. – С. 105-117.

5. Благова, О.В. Оценка уровня антикардиальных антител у больных с тяжелым и среднетяжелым течением COVID-19 (корреляции с клинической картиной и прогнозом). / О.В. Благова, Н.В. Вариончик, В.А. Зайденов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т.25. – №11. – С. 85-97. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4054.

6. Бойцов, С.А. Грипп, новая коронавирусная инфекция и сердечно-сосудистые заболевания. / С.А. Бойцов // Кардиологический вестник. – 2021. – Т.16. – №1. – С. 5-9.

7. Бойцов, С.А. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. / С.А. Бойцов, Н.В. Погосова, А.А. Аншелес [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т.28. – №5. – 5452. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5452.

8. В Удмуртии в 2,5 раза сократилась заболеваемость коронавирусом. – URL: https://udm-info.ru/news/2025-01-09/v-udmurtii-v-2-5-raza-sokratilas-zabolevaemost-koronavirusom-5293516 (дата обращения: 29.09.2025).

9. Вахненко, Ю.В. Кардиоваскулярная составляющая постковидного синдрома. / Ю.В. Вахненко, И.Е. Доровских, А.П. Домке // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2022. – Т.87. – №1. – С. 56-64.

10. Вахненко, Ю.В. Некоронарогенные заболевания миокарда. Учебное пособие. / Ю.В. Вахненко. – Благовещенск. – 2019. – 48 с.

11. В Роспотребнадзоре заявили о схожести симптомов нового коронавируса ХЕС с предыдущим. – URL: https://объясняем.рф/stopkoronavirus/v-rospotrebnadzore-zayavili-o-skhozhesti-simptomov-novogo-koronavirusa-khes-s-predydushchim/ (дата обращения: 26.01.2025).

12. Волынкина, А.С. Проблема ДНК (РНК)-контаминации в лаборатории при проведении диагностики COVID-19 методом ПЦР. / А.С. Волынкина, А.Г. Рязанова, Д.В. Русанова [и др.] // Здоровье населения и среда обитания. – 2021. – Т.29. – №7. – С. 76-81. doi: 10.35627/2219-5238/2021-29-7-76-81.

13. Временные методические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15 (22.02.2022). – URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/ original/%D0%92%D0%9C %D0%A0_COVID-19_V15.pdf (дата обращения: 15.05.2022).

14. Временные методические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 17 (14.12.2022). – URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/254/original/%D0%92%D0%9C %D0%A0_COVID-19_V17.pdf (дата обращения: 26.01.2025).

15. Временные методические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 19 (27.05.2025). – URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/075/182/original/%D0%92%D0%9C %D0%A0_COVID-19_V19.pdf (дата обращения: 15.12.2025).

16. Гумеров Р.М. Прогнозирование неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов, госпитализированных с COVID-19- ассоциированной пневмонией с помощью кардиоваскулярных биомаркеров : спец. 3.1.20. «Кардиология» : автореф. дис. … канд. мед. наук. / Гумеров Руслан Мансурович. – М. – 2023. – 23 с.

17. Добронравов, В.А. Многогранная альбуминурия: аспекты клинического значения. / В.А. Добронравов, А.В. Смирнов, И.Г. Каюков // Нефрология. – 2009. – Т.13. – №3. – С. 33-39.

18. Зайратьянц, О.В. Патологическая анатомия COVID-19: опыт 2000 аутопсий. / О.В. Зайратьянц, М.В. Самсонова, А.Л. Черняев [и др.] // Судебная медицина. – 2020. – Т.6. – №4. – С. 10-23. doi: 10.19048/fm340.

19. Здравоохранение в России. 2023: Стат.сб./Росстат. – М., 2023. – 179 с.

20. Кароли, Н.А. Частота и характер бактериальной инфекции у больных COVID-19. / Кароли Н.А., Ребров А.П. // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2023. – Т.4. – №1. – С. 28-39. doi: 10.21886/2712-8156-2023-4-1-28-39.

21. Килин, Д.А. Структурно-функциональные особенности острого повреждения миокарда при поражении новой коронавирусной инфекцией. / Д.А. Килин, М.В. Дударев, О.В. Малинин [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2021. – Т.16. – №3(93). – С. 80-85.

22. Кирпатовский, В.И. Значимость динамического определения концентрации цистатина С в крови как маркера риска перехода острого повреждения почек в хроническую почечную недостаточность и эффективности нефропротективной терапии // В.И. Кирпатовский, Е.В. Орлова, Л.А. Харламова [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2021. – №4. – С. 20-29.

23. Клинические рекомендации: Артериальная гипертензия у взрослых / Министерство Здравоохранения Российской Федерации. – 2024. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/62_3 (дата обращения: 08.12.2025).

24. Клинические рекомендации: Коронавирусная инфекция COVID-19 / Министерство Здравоохранения Российской Федерации. – 2025. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/1024_1 (дата обращения: 09.02.2026).

25. Клинические рекомендации: Острое повреждение почек (ОПП) / Ассоциация нефрологов, научное общество нефрологов России, ассоциация анестезиологов-реаниматологов России, национальное общество специалистов в области гемафереза и экстракорпоральной гемокоррекции. – 2020. – URL: https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/AKI_final.pdf (дата обращения: 26.01.2024).

26. Клинические рекомендации: Хроническая болезнь почек (ХБП) / Министерство Здравоохранения Российской Федерации. – 2024. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/469_3 (дата обращения: 08.12.2025).

27. Клинические рекомендации: Хроническая сердечная недостаточность / Министерство Здравоохранения Российской Федерации. – 2024. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/156_2 (дата обращения: 08.12.2025).

28. Клыпа, Т.В. Клиническая характеристика пациентов с COVID-19, поступающих в отделение интенсивной терапии. Предикторы тяжелого течения / Т.В. Клыпа, М.В. Бычинин, И.А. Мандель [и др.] // Клиническая практика. – 2020. – Т.11. – №2. – С. 6-20. doi:10.17816/clinpract34182.

29. Кобалава, Ж.Д. Кардиоренальные синдромы / Ж.Д. Кобалава, М.А. Ефремовцева, С.В. Виллевальде // Клиническая нефрология. – 2011. – №6. – С. 9-15.

30. Кобалава, Ж.Д. Кардиоренальные синдромы: классификация, патофизиологические механизмы, принципы диагностики / Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевальде, М.А. Ефремовцева и др. // Врач. - 2011. – №5. – С. 2-6.

31. Мельник, А.А. Кардиоренальный синдром: диагностика и лечение. / А.А. Мельник // Почки. – 2017. – Т.6. – №1. – С. 2-14.

32. Кравцива, А.В. Поражение сердечно-сосудистой системы при COVID-19. / А.В. Кравцива, А.А. Гуляева, Е.Д. Голованова [и др.] // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2021. – Т.20. – №4. – С. 59-65. doi: 10.37903/vsgma.2021.4.8.

33. Львов, Д.К. Коронавирусная инфекция. Тяжелый острый респираторный синдром. / Д.К. Львов, Л.В. Колобухина, П.Г. Дерябин // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. – 2015. – Т.13. – №4. – С. 35-42.

34. Магомедалиев М.О. Цистатин С в прогнозировании развития острого повреждения почек и летального исхода при пневмониях тяжелого течения, ассоциированных с новой коронавирусной инфекцией : спец. 3.1.18 «Внутренние болезни» : автореф. дис. … канд. мед. наук. / Магомедалиев Магомедали Омарасхабович. – М. – 2024. – 27 с.

35. Малеев, В.В. Актуальные вопросы современной гепатологии: Монография / В.В. Малеев, И.Г. Ситников, М.С. Бохонов. – Москва-Ярославль : Изд-во ИПК «Индиго», 2014. – 510 с.

36. Малинникова, Е.Ю. Новая коронавирусная инфекция. Сегодняшний взгляд на пандемию XXI века. / Е.Ю. Малинникова // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т.9. – №2. – С. 18-32. doi: 10.33029/2305-3496-2020-9-2-18-32.

37. Манахов, К.М. Поражение почек и ренокардиальный синдром при геморрагической лихорадке с почечным синдромом : спец. 3.1.22 «Инфекционные болезни», 3.1.18 «Внутренние болезни» : автореф. дис. … канд. мед. наук. / Ижевск. – 2021. – 23 с.

38. Манахов, К.М. Состояние сердца у реконвалесцентов геморрагической лихорадки с почечным синдромом по данным эхокардиографии. / Манахов К.М., Царенко О.Е., Чевплянская О.Н. [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2021. – Т.17. – №3. – С. 450-455. doi:10.20996/1819-6446-2021-06-16.

39. Методические рекомендации № МР 3.1.0169-20 "Лабораторная диагностика COVID-19" (утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 30 марта 2020 г.). – М., 2020. – 11 с.

40. Муркамилов, И.Т. Клинико-функциональные проявления COVID-19 у лиц молодого возраста: в фокусе субклиническое поражение почек. / И.Т. Муркамилов, И.С. Сабиров, В.В. Фомин [и др.] // The Scientific Heritage. – 2021. – №70-2. – С. 26-34. doi: 10.24412/9215-0365-2021-70-2-26-34.

41. Нежданов, К.С. Кардиоренальные синдромы: история и современность. / К.С. Нежданов, Л.Ю. Милованова, Л.А. Стрижаков и др. // Терапевтический архив. – 2023. – Т.95. – №6. – С. 521-525.

42. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика. / В.В. Никифоров, Т.Г. Суранова, А.Ю. Миронов, Ф.Г. Забозлаев. – М. – 2020. – 48 с. URL: https://medprofedu.ru/upload-files/koronoviruc20.pdf (дата обращения: 31.05.2025).

43. Новый штамм коронавируса "Стратус": признаки, симптомы, лечение. – URL: https://www.interfax-russia.ru/kaleidoscope/novyy-shtamm-koronavirusa-stratus-priznaki-simptomy-lechenie (дата обращения: 29.09.2025).

44. Нуриллаева, Н.М. Дайджест научных исследований по хронической сердечной недостаточности в постковидном периоде. / Н.М. Нуриллаева, Д.О. Насреденова // Journal of cardiorespiratory research. – 2022. – Т.3. – №4. – С. 26-29. doi: 10.5281/zenodo.7366132.

45. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Удмуртской Республике в 2024 году: Государственный доклад – Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Удмуртской Республике, 2025 — 140 с.

46. Павлюкова, Е.Н. Ротация, скручивание и раскручивание левого желудочка: физиологическая роль и значение в клинической практике. / Павлюкова Е.Н., Кужель Д.А., Матюшин Г.В. [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – Т.11. – №1. – С. 68-78. doi: 10.20996/1819-6446-2015-11-1-68-78.

47. Павлюкова, Е.Н. Функция левого предсердия: современные методы оценки и клиническое значение. / Павлюкова Е.Н., Кужель Д.А., Матюшин Г.В. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т.13. – №5. – С. 675-683. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-675-683.

48. Полушин, Ю.С. Катастрофический антифосфолипидный синдром при COVID-19. / Полушин Ю.С., Гаврилова Е.Г., Шлык И.В [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т.18. – №1. – С. 17-26. doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-1-17-26.

49. Полушин, Ю.С. Острая дисфункция почек у больных новой коронавирусной инфекцией. / Ю.С. Полушин, Р.В. Акмалова, И.В. Бовкун [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т.18. – №3. – С. 7-14.

50. Ратнер, Ш.И. Геморрагический нефрозо-нефрит (Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом). / Ш.И. Ратнер. – Хабаровск : Кн. изд-во, 1962. – 319 с. : ил.

51. Руководство по кардиологии : в 3-х т. – М.: ГЭОТАР-Медиа. Т. 2 : учебное пособие для вузов / под ред. Г. И. Сторожакова, А. А. Горбаченкова. – 2008. – 512 с. : ил. – ISBN 978-5-9704-0965-7.

52. Сарксян, Д.С. Характеристика поражения миокарда при иксодовом клещевом боррелиозе. / Сарксян Д.С., Малеев В.В., Платонов А.Е. // Инфекционные болезни. – 2011. – №S1(9). – С. 333-334.

53. Скворцов, В.В. Миокардиты. / Скворцов В.В, Тумаренко А.В., Одинцов В.В. [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2009. – Т.75. – №1. – С. 87-96.

54. Скляров, Б.А. Исследовательские данные и выводы, относящиеся к омикрон-штамму коронавируса (COVID-19) / Б.А. Скляров // Международный журнал гуманитарных и естественных наук. – 2022. – Т.68. –№5-1. – С. 102-105. doi: 10.24412/2500-1000-2022-5-1-102-105.

55. Смирнов, А.В. Острое повреждение почек. Часть I (проект, 2019 г.). / А.В. Смирнов, А.Ш. Румянцев // Нефрология. – 2020. – Т.24. – №1. – С. 67-95.

56. Смородинцев, А.А. Грипп и его профилактика: (Руководство для врачей). / АМН СССР. – Л.: Медицина, 1984. – 384 с. : ил.

57. Способ определения динамики состояния больного по содержанию кислорода в моче / Малеев В.В., Малинин О.В., Дьяченко И.И., Сарксян Д.С., Малинин И.Е., Шахов В.И. // Патент РФ 2011107907/15, 2011.03.01 // Патент № 2453847. 2012 г.

58. Способ прогнозирования состояния больных с заболеваниями, сопровождающимися острым повреждением почек, по определению парциального давления углекислого газа в моче / Малеев В.В., Платонов А.Е., Дударев М.В. Сарксян Д.С., Манахов К.М., Гилева О.Г., Ямолдинов Н.Р., Дедков В.Г., Арбузова Т.В., Шкляев А.Е. // Патент РФ 2022124346, 2022.14.09 // Патент № 2796739. 2023 г.

59. Сущевич, В.В. Эпидемиологические аспекты динамики распространенности коронавирусной инфекции (2019-nCoV). / В.В. Сущевич // Медицинские новости. – 2020. – Т.306. – №3. – С. 56-59.

60. Трансторакальная эхокардиография у взрослых : методические рекомендации / сост. Д.А. Дорошенко, М.А. Беневская, Н.Н. Ветшева // Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». – Вып. 54. – М. : ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ», 2020. – 40 с.

61. Фатенков, В.Н. Новое в фазовой структуре сердечного цикла. / Фатенков В.Н., Щукин Ю.В., Фатенков О.В. // Российский кардиологический журнал. – 2001. – №2. – С. 85-89.

62. Хавкина, Д.А. Лабораторные особенности поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19 и других острых респираторных вирусных инфекциях. / Д.А. Хавкина, П.В.

Чухляев, Т.А. Руженцова. // Академия медицины и спорта. – 2021. – Т.2. – №3. – С. 5-7. doi: 10.15829/2712-7567-2021-32.

63. Хадзегова, А.Б. Возможности тканевой допплер-эхокардиографии в оценке функционального состояния левого желудочка при артериальной гипертензии (по материалам XXII-XXV конгрессов Европейского общества кардиологов). / Хадзегова А.Б., Иванова С.В., Герасимова Н.И. [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – Т.3. – №6-2. – С. 97-100.

64. Хохлова, З.А. Поражение сосудов при COVID-19 инфекции у пациентов с летальными исходами. / Хохлова З.А., Гилева Р.А., Середа Т.В. [и др.] // Медицина в Кузбассе. – 2022. – Т.21. – №3. – С. 41-47. doi: 10.24412/2687-0053-2022-3-41-47.

65. Хрулева, Ю.В. Распространенность, предикторы, прогностическое значение острого повреждения почек при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) : спец. 14.01.04 «Внутренние болезни» : автореф. дис. … канд. мед. наук. / Хрулева Юлия Викторовна. – М. – 2022. – 22 с.

66. Чащин, М.Г. Особенности патогенеза и течения инфаркта миокарда на фоне COVID-19: описательный обзор. / Чащин М.Г., Горшков А.Ю., Стрелкова А.В. [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т.21. – №7. – С. 88-94. doi: 10.15829/1728-8800-2022-3270.

67. Шамхалова М.Ш. COVID-19 и почки. / М.Ш. Шамхалова, Н.Г. Мокрышева, М.В. Шестакова // Сахарный диабет. – 2020. – Т.23. – №3. – С. 235-241.

68. Шахнович, П.Г. Диастолическая дисфункция миокарда: эхокардиографический феномен или вид сердечной недостаточности? / П.Г. Шахнович, А.И. Захарова, Д.В. Черкашин [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2015. – Т.51. – №3. – С. 54-57.

69. Шутов, А.М. Кардиоренальный и ренокардиальный синдромы. / А.М. Шутов, В.А. Серов // Нефрология. – 2009. – Т.13. – №4. – С. 59-63.

70. Щелканов, М.Ю. История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae). / М.Ю. Щелканов, А.Ю. Попова, В.Г. Дедков [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2020. - Т.10. – №2. – С. 221-246. doi: 10.15789/2220-7619-HOI-1412.

71. Щелканов, М.Ю. COVID-19: этиология, клиника, лечение. / М.Ю. Щелканов, Л.В. Колобухина, О.А Бургасова [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2020. - Т.10. – №3. – С. 421-445. doi: 10.15789/2220-7619-CEC-1473.

72. Adeghate, E.A. Mechanisms of COVID-19-induced heart failure: a short review. / E.A. Adeghate, N. Eid, J. Singh // Heart Fail Rev. – 2021. – Vol.26. – №2. – P. 363-369. doi: 10.1007/s10741-020-10037-x.

73. Ahmadian, E. Covid-19 and kidney injury: Pathophysiology and molecular mechanisms. / E. Ahmadian, S.M. Hosseiniyan Khatibi, S. Razi Soofiyani [et al.] // Rev Med Virol. – 2021. – Vol.31. – №3. – e2176. doi: 10.1002/rmv.2176.

74. Aklilu, A.M. COVID-19-Associated Acute Kidney Injury and Longitudinal Kidney Outcomes. / A.M. Aklilu, S. Kumar, J. Nugent [et al.] // JAMA Intern Med. – 2024. – Vol.184. – №4. – P. 414-423. doi: 10.1001/jamainternmed.2023.8225.

75. Akpek M. Does COVID-19 Cause Hypertension? / Akpek M. // Angiology. – 2022. – Vol.73. – №7. – P. 682-687. doi: 10.1177/00033197211053903.

76. Almeida, J.D. Virology: Coronaviruses. / J.D. Almeida, D.M. Berry, C.H. Cunningham [et al.] // Nature. – 1968. – Vol.220. – P. 650. doi: 10.1038/220650b0.

77. Apetrii, M. A brand-new cardiorenal syndrome in the COVID-19 setting. / M. Apetrii, S. Enache, D. Siriopol [et al.] // Clin Kidney J. – 2020. – Vol.13. – №3. – P. 291-296. doi: 10.1093/ckj/sfaa082.

78. Araya, S. Organ function biomarker abnormalities, associated factors and disease outcome among hospitalized patients with COVID-19. / S. Araya, Y.G. Tsegay, A. Atlaw [et al.] // Biomark Med. – 2022. – Vol.16. – №6. – P. 417-426. doi: 10.2217/bmm-2021-0681.

79. Armentano, G.M. Effect of COVID-19 on cardiorenal axis: known or unknown universe? / G.M. Armentano, M.S Carneiro-Ramos // Braz J Med Biol Res. – 2022. – Vol. 55. – e11932. doi: 10.1590/1414-431X2022e11932

80. Bell, S. COVID and the Kidney: An Update. / S. Bell, G.B. Perkins, U. Anandh [et al.] // Semin Nephrol. 2023. – Vol.43. – №5. – 151471. doi: 10.1016/j.semnephrol.2023.151471.

81. Bezerra, G.F. Urinary tubular biomarkers as predictors of death in critically ill patients with COVID-19. / G.F. Bezerra, G.C. Meneses, P.L. Albuquerque [et al.] // Biomarkers in medicine. – 2022. – Vol.16. – №9. – P. 681-692. doi: 10.2217/bmm-2021-0631.

82. Brogan, M. COVID-19 and Kidney Disease. / M. Brogan, M.J. Ross // Annual review of medicine. – 2023. – Vol.74. – P. 1-13.

83. Cameron, J.S. High blood pressure and the kidney: the forgotten contribution of William Senhouse Kirkes. / J.S. Cameron, J. Hicks // Kidney Int. – 2000. – Vol.57. – №2. – P. 724-734. doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00895.x.

84. Cascella, M. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). / M. Cascella, M. Rajnik, A. Aleem et al. // In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. PMID: 32150360.

85. Chernyak, B.V. COVID-19 and Oxidative Stress. / B.V. Chernyak, E.N. Popova, A.S. Prikhodko [et al.] // Biochemistry (Mosc). – 2020. – Vol.85. – №12. – P. 1543-1553. doi: 10.1134/S0006297920120068.

86. Copur, S. Post-acute COVID-19 syndrome and kidney diseases: what do we know? Copur S, Berkkan M, Basile C [et al.] // J Nephrol. – 2022. – Vol.35. – №3. – P. 795-805. doi: 10.1007/s40620-022-01296-y.

87. Dantzler, W.H. Regulation of renal proximal and distal tubule transport: sodium, chloride and organic anions. / W.H. Dantzler // Comparative biochemistry and physiology. Part A, Molecular & integrative physiology. – 2003. – Vol.136. – №3. – P. 453-478.

88. Del Prete, A. COVID-19, Acute Myocardial Injury, and Infarction / A. Del Prete, F. Conway, D.G. Della Rocca [et al.] // Cardiac electrophysiology clinics. – 2022. – Vol.14. – №1. – P. 29-39. doi: 10.1016/j.ccep.2021.10.004.

89. Diebold, M. Acute kidney injury in patients with COVID-19: a retrospective cohort study from Switzerland. / M. Diebold, S. Schaub, E. Landmann [et al.] // Swiss Med Wkly. – 2021. – Vol.151. – w20482. doi: 10.4414/smw.2021.20482.

90. Evans, R.A. Physical, cognitive, and mental health impacts of COVID-19 after hospitalisation (PHOSP-COVID): a UK multicentre, prospective cohort study. / R.A. Evans, H. McAuley, E.M. Harrison [et al.] // Lancet Respir Med. – 2021. – Vol.9. – №11. – P. 1275-1287. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00383-0. Erratum in: Lancet Respir Med. – 2022. – Vol.10. – №1. – e9. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00540-3. Erratum in: Lancet Respir Med. – 2024. – Vol.12. – №6. – e41. doi: 10.1016/S2213-2600(24)00142-5.

91. Fernandes Júnior, C.J. Interstitial myocarditis in sepsis. / C.J. Fernandes Júnior, M. Iervolino, R.A. Neves [et al.] // Am J Cardiol. – 1994. – Vol.74. – №9. – P. 958. doi: 10.1016/00029149(94)90597-5.

92. Flacco, M.E. Treatment with ACE inhibitors or ARBs and risk of severe/lethal COVID-19: a meta-analysis. / M.E. Flacco, C. Acuti Martellucci, F. Bravi [et al.] // Heart. – 2020. – Vol.106. – №19. – P. 1519-1524. doi: 10.1136/heartjnl-2020-317336.

93. Franks, C.E. Elevated Cardiac Troponin I Is Associated with Poor Outcomes in COVID-19 Patients at an Academic Medical Center in Midwestern USA. / C.E. Franks, M.G. Scott, C.W. Farnsworth // J Appl Lab Med. – 2020. – Vol.5. – №5. – P. 1137-1139. doi: 10.1093/jalm/jfaa092.

94. Gerard, L. Increased Angiotensin-Converting Enzyme 2 and Loss of Alveolar Type II Cells in COVID-19-related Acute Respiratory Distress Syndrome. / L. Gerard, M. Lecocq, C. Bouzin [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 2021. – Vol.204. – №9. – P. 1024-1034. doi: 10.1164/rccm.202012-4461OC.

95. Ghasemzadeh, N. Review of ST-Elevation Myocardial Infarction in Patients with COVID-19. / N. Ghasemzadeh, N. Kim, S. Amlani [et al.] // Cardiol Clin. – 2022. – Vol.40. – №3. – P. 321-328. doi: 10.1016/j.ccl.2022.03.007.

96. Goyal, A. Acute Kidney Injury / A. Goyal, P. Daneshpajouhnejad, M.F. Hashmi [et al.] // In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. PMID: 28722925.

97. Guo, C. Antigenic and virological characteristics of SARS-CoV-2 variants BA.3.2, XFG, and NB.1.8.1. / C. Guo, Y. Yu, J. Liu, [et al.] // Lancet Infect Dis. – 2025. – Vol.25. – №7. – e374-e377. doi:10.1016/S1473-3099(25)00308-1.

98. Guven, G. Cardio-Pulmonary-Renal Consequences of Severe COVID-19. / G. Guven, C. Ince, A. Topeli [et al.] // Cardiorenal Med. – 2021. – Vol.11. – №3. – P. 133-139. doi: 10.1159/000516740.

99. Halushka, M.K. Myocarditis is rare in COVID-19 autopsies: cardiovascular findings across 277 postmortem examinations. / M.K. Halushka, R.S. Vander Heide // Cardiovasc Pathol. – 2021. – Vol. 50. – 107300. doi: 10.1016/j.carpath.2020.107300.

100. He, L. Incorporation of Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Computed Tomography Quantification to Predict Acute Kidney Injury and In-Hospital Death in COVID-19 Patients. / L. He, Q. Zhang, Z. Li [et al.] // Kidney Dis (Basel). – 2021. – Vol.7. – №2. – P. 120-130. doi: 10.1159/000511403.

101. Hilton, J. COVID-19 and Acute Kidney Injury. / J. Hilton, N. Boyer, M.K. Nadim [et al.] // Critical care clinics. – 2022. – Vol.38. – №3. – P. 473-489.

102. Hirsch, J.S. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. / J.S. Hirsch, J.H. Ng, D.W. Ross [et al.] // Kidney international. – 2020. – Vol.98. – №1. – P. 209-218. doi: 10.1016/j.kint.2020.05.006.

103. Hu, R.T. Continuous bladder urinary oxygen tension as a new tool to monitor medullary oxygenation in the critically ill. / R.T. Hu, Y.R. Lankadeva, F. Yanase [et al.] // Crit Care. – 2022. – Vol.26. – №1. – 389. doi: 10.1186/s13054-02204230-7.

104. Huang, C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.] // Lancet. – 2020. – Vol.395(10223). – P. 497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

105. Huang, L.W. Prevalence of cardiovascular symptoms in post-acute COVID-19 syndrome: a meta-analysis. / L.W. Huang, H.M. Li, B. He [et al.] // BMC Med. – 2025. – Vol.23. – №1. – 70. doi: 10.1186/s12916-025-03908-3.

106. Jasiczek, J. Role of the RAAS in mediating the pathophysiology of COVID-19. / J. Jasiczek, A. Doroszko, T. Trocha, [et al.] // Pharmacol Rep. – 2024. – Vol.76. – №3. – P. 475-486. doi: 10.1007/s43440-024-00596-3.

107. Jentzer, J.C. Contemporary Management of Severe Acute Kidney Injury and Refractory Cardiorenal Syndrome: JACC Council Perspectives. / J.C. Jentzer, A. Bihorac, S.B. Brusca [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2020. – Vol.76. – №9. – P. 1084-1101. – doi: 10.1016/j.jacc.2020.06.070. Erratum in: J Am Coll Cardiol. – 2021. – Vol.77. – №1. – P. 107-109.

108. Kim, C.W. COVID-19, cardiovascular diseases and cardiac troponins. / C.W. Kim, W.S. Aronow. // Future Cardiol. – 2022. – Vol.18. – №2. – P. 135-142. doi: 10.2217/fca-2021-0054.

109. Kim, J.A. Recent Developments in the Evaluation and Management of Cardiorenal Syndrome: A Comprehensive Review / J.A. Kim, L. Wu, M. Rodriguez [et al.] // Curr Probl Cardiol. – 2023. – Vol.48. – №3. – 101509. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101509.

110. La Porta, E. The role of kidney dysfunction in COVID-19 and the influence of age. / E. La Porta, P. Baiardi, L. Fassina [et al.] // Sci Rep. – 2022. – Vol.12. – №1. –8650. doi: 10.1038/s41598-022-12652-0.

111. Lala, A. Prevalence and Impact of Myocardial Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection. / A. Lala, K.W. Johnson, J. Januzzi [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2020. – Vol.76. – №5. – P. 533-546. doi:10.1016/j.jacc.2020.06.007.

112. Legrand, M. Pathophysiology of COVID-19-associated acute kidney injury. / M. Legrand, S. Bell, L. Forni [et al.] // Nat Rev Nephrol. – 2021. – Vol.17. – №11. – P. 751-764. doi: 10.1038/s41581-021-00452-0.

113. Li, X.T. Abnormal apelin-ACE2 and SGLT2 signaling contribute to adverse cardiorenal injury in patients with COVID-19. / X.T. Li, M.W. Zhang, Z.Z. Zhang [et al.] // Int J Cardiol. – 2021. – Vol. 336. – P. 123-129. doi:10.1016/j.ijcard.2021.05.029

114. Lin, L. Cardiorenal Syndrome in COVID-19 Patients: A Systematic Review. / L. Lin, Y. Chen, D. Han [et al.] // Front Cardiovasc Med. – 2022. – Vol.9. – 915533. doi: 10.3389/fcvm.2022.915533.

115. Lu, J.Y. Outcomes of Hospitalized Patients With COVID-19 With Acute Kidney Injury and Acute Cardiac Injury. / J.Y. Lu, A. Buczek, R. Fleysher [et al.] // Frontiers in cardiovascular medicine. – 2022. – Vol.8. – 798897. doi: 10.3389/fcvm.2021.798897.

116. Mahalingasivam, V. Kidney Function Decline After COVID-19 Infection. / V. Mahalingasivam, A.L. Faucon, A. Sjölander [et al.] // JAMA Netw Open. – 2024. – Vol.7. – №12. – e2450014. Doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.50014.

117. Manrique-Caballero, C.L. Sepsis-Associated Acute Kidney Injury. / C.L. Manrique-Caballero, G. Del Rio-Pertuz, H. Gomez // Critical care clinics. – 2021. – Vol.37. – №2. – P. 279-301. doi: 10.1016/j.ccc.2020.11.010.

118. Matsuzawa, Y. Impact of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors on COVID-19. / Y. Matsuzawa, K. Kimura, H. Ogawa [et al.] // Hypertens Res. – 2022. – Vol.45. – №7. – P. 1147-1153. doi: 10.1038/s41440-022-00922-3.

119. Mitchell, C. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. / C. Mitchell, P.S. Rahko, L.A. Blauwet [et al.] // J Am Soc Echocardiogr. – 2019. – Vol.32. – №1. – P. 1-64. doi: 10.1016/j.echo.2018.06.004.

120. Mohamed, M.M.B. Acute Kidney Injury Associated with Coronavirus Disease 2019 in Urban New Orleans. / M.M.B. Mohamed, I. Lukitsch, A.E. Torres Ortiz [et al.] // Kidney360. – 2020. – Vol.1. – №7. – P. 614-622. doi: 10.34067/KID.0002652020.

121. Moledina, D.G. The Association of COVID-19 With Acute Kidney Injury Independent of Severity of Illness: A Multicenter Cohort Study. / D.G. Moledina, M. Simonov, Y. Yamamoto [et al.] // Am J Kidney Dis. – 2021. – Vol.77. – №4. – P. 490-499. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.12.007.

122. Noe, K.M. Intra-operative and early post-operative prediction of cardiac surgery-associated acute kidney injury: Urinary oxygen tension compared with plasma and urinary biomarkers. / K.M. Noe, J.P. Ngo, A. Martin [et al.] // Clin Exp Pharmacol Physiol. – 2022. – Vol.49. – №2. – P. 228-241. doi: 10.1111/1440-1681.13603.

123. Nowak, A. Natriuretic peptides for early prediction of acute kidney injury in community-acquired pneumonia. / A. Nowak, T. Breidthardt, S. Dejung [et al.] // Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry. – 2013. – Vol.419. – P. 67-72. doi: 10.1016/j.cca.2013.01.014.

124. Pelayo, J. Clinical Characteristics and Outcomes of Community- and Hospital-Acquired Acute Kidney Injury with COVID-19 in a US Inner City Hospital System. / J. Pelayo, K.B. Lo, R. Bhargav [et al.] // Cardiorenal Med. – 2020. – Vol.10. – №4. – P. 223-231. doi: 10.1159/000509182.

125. Petersen, E.L. Multi-organ assessment in mainly non-hospitalized individuals after SARS-CoV-2 infection: The Hamburg City Health Study COVID programme. / E.L. Petersen, A. Goßling, G. Adam [et al.] // Eur Heart J. – 2022. – Vol.43. – №11. – P. 1124-1137. doi: 10.1093/eurheartj/ehab914

126. Ponti, G. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression / G. Ponti, M. Maccaferri, C. Ruini [et al.] // Critical reviews in clinical laboratory sciences. – 2020. – Vol.57. – №6. – P. 389-399. doi: 10.1080/10408363.2020.1770685.

127. Poyatos, P. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk in post-COVID-19 patients after 6- and 12-months SARS-CoV-2 infection. / P. Poyatos, N. Luque, G. Sabater [et al.] // Infection. – 2024. – Vol.52. – №4. – P. 1269-1285. doi: 10.1007/s15010-024-02173-5.

128. Qin, J.-J. Redefining Cardiac Biomarkers in Predicting Mortality of Inpatients With COVID-19. / J.-J. Qin, X. Cheng, F. Zhou [et al.] // Hypertension. – 2020. – Vol.76. – №4. – P. 1104-1112. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15528.

129. Rudhani, I. Cardiorenal syndrome and COVID-19. / I. Rudhani, N. Morina, L. Spahiu [et al.] // Georgian Med News. – 2023. – Vol.342. – P. 54-57.

130. Rurua, M. Impact of the Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Inhibitors on the Course of the Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Developed During COVID-19 and Other Severe Respiratory Infections Under Hyperferritinemia Conditions: A Cohort Study. / M. Rurua, E. Pachkoria, T. Sanikidze [et al.] // Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med. – 2023. – Vol.17. – 11795484231180391. doi: 10.1177/11795484231180391.

131. Salabei, J.K. COVID-19 and the cardiovascular system: an update. / J.K. Salabei, Z.T. Asnake, Z.H. Ismail [et al.] // Am J Med Sci. – 2022. – Vol.364. – №2. – P. 139-147. doi: 10.1016/j.amjms.2022.01.022.

132. Seliger, S.L. Microvascular endothelial dysfunction is associated with albuminuria and CKD in older adults. / S.L. Seliger, S. Salimi, V. Pierre [et al.] // BMC Nephrol. – 2016. – Vol.17. – №1. – 82. doi: 10.1186/s12882-016-0303-x.

133. Shi, S. Association of Cardiac Injury with Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China. / S. Shi, M. Qin, B. Shen [et al.] // JAMA Cardiol. – 2020. – Vol.5. – №7. – P. 802-810. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950.

134. Tanboğa, I.H. The prognostic role of cardiac troponin in hospitalized COVID-19 patients. / I.H. Tanboğa, U. Canpolat, E.H. Özcan Çetin [et al.] // Atherosclerosis. – 2021. – Vol.325. – P. 83-88. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2021.04.006.

135. Thygesen, K. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). / K. Thygesen, J.S. Alpert, A.S. Jaffe [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2019. – Vol.40. – №3. – P. 237-269. doi: 10.1093/eurheartj/ehy462.

136. Turgut, F. Acute Kidney Injury: Medical Causes and Pathogenesis. / F. Turgut, A.S. Awad, E.M. Abdel-Rahman // J Clin Med. – 2023. – Vol.12. – №1. – 375. doi: 10.3390/jcm12010375

137. Tyrrell, D.A. Cultivation of a novel type of common-cold virus in organ cultures. / D.A. Tyrrell, M.L. Bynoe // Br. Med. J. – 1965. – Vol.1. – P. 1467-1470. doi: 10.1136/bmj.1.5448.1467.

138. Waafira, A. A new and more contagious XEC subvariant of SARS-CoV-2 may lead to massive increase in COVID-19 cases. / A. Waafira, K. Subbaram, R. Faiz [et al.]. // New Microbes New Infect. – 2024. – Vol.62. – 101517. doi: 10.1016/j.nmni.2024.101517.

139. Wang, R.R. A risk score based on procalcitonin for predicting acute kidney injury in COVID-19 patients. / R.R. Wang, M. He, Y. Kang. // J Clin Lab Anal. – 2021. – Vol.35. – №6. – e23805. doi: 10.1002/jcla.23805.

140. Werion, A. SARS-CoV-2 causes a specific dysfunction of the kidney proximal tubule. / A. Werion, L. Belkhir, M. Perrot [et al.] // Kidney international. – 2020. – Vol.98. – №5. – P. 1296-1307. doi: 10.1016/j.kint.2020.07.019.

141. WHO TAG-VE Risk Evaluation for SARS-CoV-2 Variant Under Monitoring: XFG. – URL: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/25062025_xfg_ire.pdf (дата обращения: 29.09.2025).

142. World Health Organization COVID-19 dashboard. – URL: https://covid19.who.int/ (дата обращения: 02.04.2026).

143. Wrona, M. New-Onset Diabetes Mellitus, Hypertension, Dyslipidaemia as Sequelae of COVID-19 Infection-Systematic Review. / M. Wrona, D. Skrypnik // Int J Environ Res Public Health. – 2022. – Vol.19. – №20. – 13280. doi: 10.3390/ijerph192013280.

144. Yan, X. Cardiac injury is associated with inflammation in geriatric COVID-19 patients. / X. Yan, S. Wang, P. Ma [et al.] // J Clin Lab Anal. – 2021. – Vol.35. – №1. – e23654. doi: 10.1002/jcla.23654.

145. Yang, Z. Predictors for imaging progression on chest CT from coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. / Z. Yang, J. Shi, Z. He [et al.] // Aging (Albany NY). – 2020. – Vol.12. – №7. – P. 6037-6048. doi: 10.18632/aging.102999.

146. Zahid, U. Acute Kidney Injury in COVID-19 Patients: An Inner City Hospital Experience and Policy Implications. / U. Zahid, P. Ramachandran, S. Spitalewitz [et al.] // Am J Nephrol. – 2020. – Vol.51. – №10. – P. 786-796. doi: 10.1159/000511160.

147. Zhang, T. Cardiovascular outcomes in long COVID-19: a systematic review and meta-analysis. / T. Zhang, Z. Li, Q. Mei [et al.] // Front Cardiovasc Med. – 2025. – Vol.12. – 1450470. doi: 10.3389/fcvm.2025.1450470.

148. Zhou, F. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. / F. Zhou, T. Yu, R. Du [et al.] // Lancet. – 2020. – Vol.395(10229). – P. 1054-1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

149. Zinellu, A. Cystatin C, COVID-19 severity and mortality: a systematic review and meta-analysis. / A. Zinellu, A.A. Mangoni // J Nephrol. – 2022. – Vol.35. – №1. – P. 59-68. doi: 10.1007/s40620-021-01139-2.

150. Zununi Vahed, S. Rein cardiaque: Historical Notes on Cardiorenal Syndrome. / S. Zununi Vahed, M. Ardalan, C. Ronco // Cardiorenal Med. – 2019. – Vol.9. – №6. – P. 337-340. doi: 10.1159/000503222.