

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «КАБАРДИНО-БАЛКАРСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ им. Х.М. БЕРБЕКОВА»**

*На правах рукописи*

**АХКУБЕКОВА ЗУХРА АЗРЕТОВНА**

**КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ  
С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

3.1.22. Инфекционные болезни

**Диссертация**

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
**д.м.н. Камбачокова З.А.**

Нальчик, 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	12
1.1. Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний у больных COVID-19.....	12
1.2. Патогенетические механизмы поражения сердечно- сосудистой системы при COVID-19 .....	14
1.3. Особенности течения ССЗ при новой коронавирусной инфекции COVID-19 .....	16
1.3.1. Особенности течения АГ у больных COVID-19.....	16
1.3.2. Особенности течения ишемической болезни сердца на фоне COVID-19 .....	17
1.3.3. Хроническая сердечная недостаточность у больных COVID-19 .....	18
1.3.4. Миокардиты при COVID-19.....	20
1.3.5. Перикардиты у больных COVID-19.....	21
1.3.6. Нарушение ритма сердца у пациентов с COVID-19 .....	21
1.3.7. Тромбоэмболия легочной артерии у больных COVID-19.....	23
1.4. Коморбидные состояния у больных COVID-19 .....	26
1.5. Взаимодействие препаратов, применяемых для лечения COVID-19 на фоне ССЗ.....	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	31
2.1. Методы исследования.....	31
2.2. Лабораторные методы исследования .....	34
2.3. Инструментальные методы исследования.....	34
2.4. Методика расчета индекса коморбидности Charlson.....	35
2.5. Статистический анализ .....	35
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	37

3.1. Общая характеристика исследуемых групп .....	37
3.2. Частота и структура ССЗ среди больных коронавирусной инфекцией COVID-19 .....	37
3.3. Особенности течения коронавирусной инфекции COVID-19 в исследуемых группах.....	40
3.4. Ретроспективный анализ тяжести течения COVID-19 у пациентов с ССЗ (n = 182) .....	43
3.5. Структура и частота осложнений коронавирусной инфекции COVID-19.....	48
3.6. Вклад ССЗ в госпитальную смертность.....	54
3.7. Коморбидный статус у больных COVID-19 .....	58
3.8. Течение COVID-19 в зависимости от сроков госпитализации.....	63
3.9. Гендерные особенности течения COVID-19.....	64
3.10. Побочные эффекты противовирусных препаратов.....	66
3.11. Алгоритмы тактики ведения пациентов с COVID-19 и ССЗ.....	68
3.12. Ретроспективный анализ у пациентов COVID-19 и ССЗ после внедрения алгоритмов .....	72
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	75
ВЫВОДЫ .....	82
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	84
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	85
ЛИТЕРАТУРА .....	86

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы

На современном этапе COVID-19 остается актуальной медико-социальной проблемой здравоохранения во всем мире. За период пандемии было зарегистрировано свыше 765 млн случаев COVID-19, при этом 6,9 млн случаев закончилось летальным исходом. Летальность от инфекции широко варьирует в зависимости от региона проживания, возраста, сопутствующих состояний, доступности медицинской помощи, уровня охвата населения диагностикой и готовности системы к оказанию помощи большому числу пациентов с тяжелым течением и колеблется от 1 до 5% [24, 27]. Основными причинами летальности от коронавирусной инфекции являются сердечная и/или дыхательная недостаточность, а также их сочетание [12].

Заражение вирусом SARS-CoV-2 представляет особую опасность для лиц с любыми хроническими неинфекционными заболеваниями – из-за возможности декомпенсации имеющейся патологии. Наиболее высокий риск осложнений отмечается у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), которые остаются актуальной проблемой здравоохранения во всем мире, являясь наиболее распространенными в структуре заболеваемости и смертности населения [2, 3, 4, 17, 21, 25, 26] – ежегодно от ССЗ умирают около 17,5 млн человек [24, 37, 34, 38].

Исследования показали, что у каждого третьего пациента с COVID-19 имеется ССЗ, при этом риск госпитализации таких пациентов увеличивается в 6 раз, а риск смерти – в 12 раз [29, 30]. Данные исследования выживаемости пациентов при разных сопутствующих заболеваниях продемонстрировали, что ССЗ являются независимыми факторами риска смертности от COVID-19. Зарегистрированные показатели летальности для COVID-19 составляют 10,5% у пациентов с ССЗ, 7,3% и 6% у пациентов с АГ. Это выше, чем уровень летальности, наблюдаемый в целом в мире у пациентов без сопутствующих заболеваний, который составляет 3–4% [20]. Показано, что ССЗ вы-

ступает фактором риска тяжелого течения и летальности инфицированных, также возможно неблагоприятное влияние препаратов, применяемых для лечения инфекции, на сердечно-сосудистую систему [15, 70, 128]. Наличие ССЗ у больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 сопровождается сложностями тактики ведения таких пациентов [39].

По результатам исследований Европейского регионального бюро ВОЗ, 88% летальных исходов регистрируются у пациентов 65 лет и старше. При этом 95% всех умерших имели сопутствующие патологии, из них ССЗ составили 65% [45, 47, 53, 78]. Вместе с тем убедительных данных о повышении вероятности заражения вирусом SARS-CoV-2 больных ССЗ нет. Возможно, от ССЗ не зависит степень риска заражения COVID-19, но они определяют более тяжелое течение заболевания. В этой связи изучение особенностей течения коронавирусной инфекции у пациентов с ССЗ представляет важный научный и практический интерес.

### **Цель исследования**

Оптимизация тактики ведения госпитализированных больных COVID-19 с сердечно-сосудистой патологией на основании изучения клинико-лабораторных особенностей.

### **Задачи исследования**

1. Установить частоту и структуру сердечно-сосудистых заболеваний у госпитализированных пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19.
2. Выявить клинико-лабораторные особенности и охарактеризовать результаты инструментального обследования больных COVID-19 с сердечно-сосудистой патологией.
3. Установить частоту и структуру осложнений у больных COVID-19 с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

4. Определить характер мультиморбидных состояний у пациентов с COVID-19 и оценить их влияние на течение и прогноз коронавирусной инфекции.

5. Оценить значимость факторов, способствующих неблагоприятному течению COVID-19.

6. Разработать алгоритм тактики ведения больных COVID-19 с сердечно-сосудистой патологией.

### **Научная новизна**

Впервые у больных COVID-19 с коморбидной патологией определены структура сердечно-сосудистых заболеваний, особенности течения и осложнения коронавирусной инфекции. Показан наибольший удельный вес артериальной гипертонии, хронической сердечной недостаточности и аритмий в структуре сердечно-сосудистой патологии у больных коронавирусной инфекцией.

В клинике COVID-19 у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями преобладали тяжелые формы с развитием осложнений в 70,3% случаев и летальным исходом в 11,5%.

Показано, что наличие сердечно-сосудистой патологии у пациентов с COVID-19 не повышает риск развития миокардита.

Выявлено, что своевременная и адекватная антикоагулянтная терапия у больных COVID-19 с фибрилляцией предсердий значительно снижает риск развития осложнений и летального исхода.

Описаны наиболее значимые факторы, способствующие неблагоприятному течению COVID-19: возраст старше 70 лет, наличие сочетанной с артериальной гипертонией фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточности, а также поздние сроки госпитализации (на 7 и более сутки от начала заболевания).

### **Теоретическая и практическая значимость**

В работе впервые представлены особенности течения COVID-19 у больных с ССЗ и определены наиболее значимые факторы риска неблагоприятного исхода.

Предложен научно обоснованный алгоритм тактики ведения пациентов с COVID-19 и сердечно-сосудистыми заболеваниями на амбулаторном и стационарном этапах, внедрение которого позволяет своевременно прогнозировать неблагоприятное течение инфекции и улучшить качество оказания медицинской помощи пациентам из группы риска.

### **Методология и методы исследования**

Методология написания диссертационной работы основана на системном подходе и включает следующие методы исследования: наблюдение, описание, теоретический анализ, обобщение данных. В сравнительном исследовании в параллельных группах участники распределены в зависимости от наличия ССЗ.

Структура исследования включает применение клинических, лабораторных, инструментальных, аналитических и статистических методов. Полученные данные настоящей диссертации, систематизированы и изложены в главах.

На основании результатов работы сформулированы выводы и практические рекомендации, обозначены перспективы дальнейшей разработки исследования.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. У пациентов с COVID-19 в структуре сердечно-сосудистых заболеваний наибольший удельный вес имели: артериальная гипертония (93,4%) с преобладанием доли пациентов с 3 степенью; хроническая сердечная недостаточность (60,9%); нарушение ритма и проводимости сердца (40%), представ-

ленное чаще желудочковым нарушением ритма сердца и нарушением проводимости по типу блокады правой ножки пучка Гиса; ишемическая болезнь сердца (22%).

2. У больных COVID-19 с коморбидной сердечно-сосудистой патологией поражение нижних дыхательных путей сопровождалось развитием дыхательной недостаточности 2-3 степени в 60% случаев, повышением маркеров воспаления (ИЛ-6 > 18 норм, ферритина > 3 норм, D-димера > 5 норм), развитием осложнений в 70% случаев и летальным исходом в 11,5%.

3. В группе пациентов с COVID-19 с сердечно-сосудистыми заболеваниями достоверно чаще наблюдались нарушение проводимости (32%), ТЭЛА (10%), гидроперикард (13%). Вероятность развития миокардита у пациентов с COVID-19 не связана с сопутствующей кардиальной патологией (OR - 0,98). Летальный исход в 82% случаев регистрировался у больных COVID-19 с сердечно-сосудистыми заболеваниями, при этом в 38% случаев наблюдалась мультиморбидность в виде сочетания хронической сердечной недостаточности, фибрилляций предсердий и артериальной гипертензии.

4. У больных COVID-19 в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями индекс коморбидности Charlson равен 6, а в контрольной группе – 4. Достоверно чаще в группе больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями встречался сахарный диабет 2 типа (21,4%) и хроническая болезнь почек (11,5%). Значимыми факторами, способствующими неблагоприятному течению инфекции, являются: возраст старше 70 лет, мультиморбидный фон (фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность и артериальная гипертензия), поздняя госпитализация (на 7 и более сутки от начала заболевания).

5. У пациентов с COVID-19 в сочетании с фибрилляцией предсердий доказана зависимость тромбоэмболических осложнений и исхода от своевременного назначения антикоагулянтной терапии: шансы риска развития ОНМК в 4 раза (OR = 0,72), ТЭЛА в 4 раза (OR = 0,54), тромбоза в 2 раза (OR



= 0,36) и летального исхода в 5 (OR=0,86) выше, чем у пациентов без антикоагулянтной терапии.

6. Научно обоснованный и внедренный в практику алгоритм ведения пациентов с COVID-19 и сердечно-сосудистыми заболеваниями позволил снизить количество случаев летального исхода на 4,1%.

### **Внедрение результатов работы в практику**

С учетом результатов исследования, показавших зависимость течения инфекции от сроков госпитализации от начала болезни, на еженедельной видеоконференции по разбору летальных случаев в госпиталях особо опасных инфекций министерства здравоохранения Кабардино-Балкарской Республики (МЗ КБР) 29.03.21 г. диссертантом был предложен алгоритм тактики ведения пациентов с COVID-19 и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Алгоритм был внедрен и использован в клинической практике работы ГООИ № 2 на базе ГБУЗ ГКБ № 1 МЗ КБР с 01.04.2021 г. Материалы диссертации включены в учебный процесс и используются на лекционных и практических занятиях по дисциплинам «Инфекционные болезни», «Госпитальная терапия», «Поликлиническая терапия» для обучающихся 5–6 курсов по специальности «Лечебное дело», а также ординаторов и аспирантов по направлению «Кардиология», «Инфекционные болезни» на кафедрах инфекционных болезней и госпитальной терапии Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х.М. Бербекова.

### **Личный вклад автора**

Автором был разработан следующий алгоритм работы над диссертацией: планирование научной работы, сбор клинического материала, углубленный анализ отечественной и зарубежной научной литературы, анализ и интерпретация клинических, лабораторных и инструментальных данных, их систематизация, описание полученных результатов, написание и оформление рукописи диссертации, основных публикаций по теме исследования. На основании полу-

ченных данных автором разработан алгоритм маршрутизации пациентов с ССЗ и подозрением на COVID-19 в период пандемии.

### **Степень достоверности и апробация результатов работы**

Научные положения и практические рекомендации, приведенные в диссертационной работе, является результатом анализа достаточного объема клинико-лабораторного и инструментального материала. В работе были использованы современные методы исследования, соответствующие поставленным задачам. Выводы обоснованы и аргументированы анализом полученных данных.

Материалы диссертации докладывались на 11-й Всероссийской научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов Кавказа (Нальчик, 23.11.21 г. – 24.11.21 г.); межкафедральной научно-практической конференции «COVID-19: что мы знаем на сегодня», проведенной на базе кафедры пропедевтики внутренних болезней Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х.М. Бербекова (сентябрь 2022 г, г. Нальчик).

Апробация диссертации состоялась на межкафедральном заседании кафедр инфекционных болезней, госпитальной терапии, кафедры организации здравоохранения и профилактической медицины медицинского факультета КБГУ (07.06.2021 г.).

Результаты исследования доложены МЗ КБР. Алгоритм ведения пациентов с COVID-19 и ССЗ был внедрен в клиническую практику.

Материалы диссертации включены в учебный процесс и используются на лекционных и практических занятиях по дисциплинам «Инфекционные болезни», «Госпитальная терапия», «Поликлиническая терапия» для обучающихся 5–6 курсов по специальности «Лечебное дело», а также ординаторов и аспирантов по направлению «Кардиология», «Инфекционные болезни» на кафедрах инфекционных болезней и госпитальной терапии Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х.М. Бербекова.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационная работа соответствует шифру специальности 3.1.22. Инфекционные болезни – области клинической медицины, изучающей этиологию, клинико-иммунологические особенности, а также методы диагностики, лечения и прогнозирования факторов риска и исходов в частности новой коронавирусной инфекции.

### **Публикации по теме диссертации**

Материалы диссертации были опубликованы в 6 научных трудах, из них 2 – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации результатов кандидатских диссертаций.

### **Структура и объем диссертации**

Объем диссертации составляет 100 страниц машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, 3-х глав результатов собственных исследований, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, включающего 145 источника, 42 отечественных и 103 зарубежного автора. Текст иллюстрирован 15 таблицами и 35 рисунками.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний у больных COVID-19

Ведение пациентов с COVID-19 требует знаний клинических особенностей течения вирусной инфекции при сочетании с ССЗ. Сердечно-сосудистые заболевания являются распространенной коморбидной патологией в условиях вирусной пандемии, ухудшают прогноз [10, 11, 56, 57, 126]. Коронавирусная инфекция стала причиной значительного роста заболеваемости и смертности больных с ССЗ.

Анализ данных ( $n = 150$ ), полученных в 575 госпиталях Китая, у 25 % больных COVID-19 выявил сопутствующие ССЗ: АГ встречалась у 16,9% больных, другие ССЗ у 53,7% и СД у 8,2 %. В итальянской когорте больных COVID-19 ИБС была у 30 %, ФП у 24,5%, перенесенный инсульт у 9,6% и СД у 35,5% [70, 78].

Анализ исследований в 12 госпиталях Нью-Йорка показал наличие АГ у 56,6%, ИБС у 11,1 %, ожирение у 41,7 % и СД у 33,8% больных COVID-19 [79, 80]. Ретроспективный анализ клинико-демографических показателей 1 007 больных COVID-19, госпитализированных в стационары (в отделение реанимации и интенсивной терапии, ОРИТ) Российской Федерации с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), выявил ССЗ у 61,4%. Часто встречались АГ (у 56,3% больных) и ИБС (у 16,3%); реже – перенесенный инсульт (7,1%) и ФП (9,3 %), ожирение (26,1%) и СД 2-го типа (25 %). Частота ССЗ увеличивалась с возрастом, достигая 80 % в группе больных старше 60 лет [6, 11, 33].

Результаты проведенных за период пандемии исследований по всему миру выявили ухудшение исхода коронавирусной инфекции у пациентов с

ССЗ в анамнезе: тяжелое течение в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ)), неблагоприятный исход (искусственная вентиляция легких, летальный исход) [12, 91].

Согласно имеющимся данным исследований в Китае, США и Италии, у больных, госпитализированных с коронавирусной инфекцией, предикторами летальных исходов были пожилой возраст (75 лет) и цереброваскулярные заболевания (ЦВБ) [81, 82, 84, 88, 100, 116, 133]. Причины этих взаимосвязей не до конца ясны, но предполагаются следующие возможные варианты: высокая частота ССЗ, функциональные нарушения в иммунной системе у пациентов пожилого и старческого возраста, повышение уровня ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2) [18, 21, 35, 115].

Развитие впервые выявленного при COVID-19 повреждения миокарда также повышает уровень смертности. Так, смертность среди пациентов без ССЗ и нормальным уровнем тропонина составила 7,6%, среди пациентов с ССЗ и нормальным тропонином 13,3%, а среди пациентов с ССЗ и повышенным уровнем тропонина 69,4%, т.е. смертность была выше почти в 10 раз. Повышение уровня тропонина коррелировало с уровнем С-реактивного белка и предсказывало более высокую смертность [1, 88, 134].

Другое исследование показало, что острое повреждение миокарда было значимым фактором в ассоциации ССЗ и смертности [10, 124]. Среди 187 пациентов с подтвержденным COVID-19 в анамнезе ССЗ (ИБС, АГ, кардиомиопатия (КМП)) присутствовали у 35%, а уровень тропонина был повышен у 28%. Повышение тропонина чаще встречалось у пациентов с ССЗ (55%). Среди пациентов с ССЗ и повышенным тропонином уровень смертности составил 69 % [16, 104, 106, 120, 131].

При анализе 72 314 случаев коронавирусной инфекции ИБС в анамнезе регистрировалась в 4,2% всех случаев, в 22,7% случаев с летальным исходом [102, 103, 104, 109, 123]. Возможно, причиной столь высокой распространенности сочетания коронавирусной инфекции и ССЗ является наличие об-

щих ФР этих заболеваний. Например, возраст оказывает иммуносупрессивное влияние, повышает восприимчивость к вирусной инфекции предрасполагает к более тяжелому течению [110, 119, 130].

Другими факторами сердечно-сосудистого риска являются СД и дислипидемия в сочетании с нарушением иммунного ответа, повышая риск присоединения вирусной инфекции. Кроме того, ССЗ рассматривают в качестве показателя ускоренного иммунного старения с негативным влиянием на течение, прогноз при COVID-19 [59].

Результаты 6 исследований с общим числом пациентов более 1500 выявили, что у пациентов с тяжелым течением инфекции, требующим реанимационных мероприятий, ССЗ регистрировались в два и три раза чаще [63].

Таким образом, ССЗ могут быть ФР тяжелого течения COVID-19, однако все еще неясно, является ли осложнение заболеваний ССЗ прямым или косвенным следствием вирусной инфекции.

## **1.2. Механизмы поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19**

Этиопатогенетические механизмы формирования ССО при коронавирусной инфекции могут быть сочетанными. Механизмы поражения ССС включают прямое повреждение миокарда при проникновении вируса SARS-CoV-2 в клетки через АПФ2, накопление токсичных продуктов жизнедеятельности вируса в клетках [10, 18, 19, 35, 142].

Нарушение гемодинамики, гипоксемия, микрососудистая дисфункция или тромбоз вследствие гиперкоагуляции или цитокинового шторма могут привести к дестабилизации атеросклеротической бляшки в коронарных артериях [42, 49, 50]. По данным литературы, пневмония и гриппозные инфекции связаны с шестикратным повышением риска острого инфаркта миокарда

(ОИМ). Кроме того, тяжелое течение пневмонии сопровождается значительным увеличением работы сердца [39, 53, 54, 62].

Эндотелий сосудов играет важную роль в патофизиологии инфекции SARS-CoV-2. Вирус проникает в эндотелиальные клетки и вызывает их апоптоз. Эндотелиальная дисфункция может привести к повреждению миокарда. Повреждение миокарда проявляется повышением уровня тропонина в сыворотке крови и связано с ростом смертности [22, 23, 57].

Вирус оказывает прямое повреждающее действие на сосуды, что провоцирует формирование атеросклеротических бляшек (это особенно опасно на фоне нарушения реологических свойств крови и склонности к тромбозам); аутоиммунный воспалительный процесс; нарушение вазодилатации, повышение тонуса сосудистой стенки и, соответственно, АГ [68, 123].

Цитокиновый шторм – одна из основных причин тромбоэмболических осложнений и полиорганной недостаточности, в том числе и острой сердечной недостаточности. Стойкое повышение маркеров (С-реактивный белок, интерлейкин-6, ферритин, D-димер) ассоциировано с серьезными осложнениями и высокой смертностью. Избыточное воспаление приводит к сердечной дисфункции коагулопатии у пациентов с COVID-19, как следствие, быстро развивается острая сердечная недостаточность и миокардит [71, 124, 135].

Гипоксия ведет к накоплению в крови метаболитов и свободных радикалов, что повышает нагрузку на сердечно-сосудистую систему. Это способствует декомпенсации состояния пациентов с хроническими ССЗ, приводящей к тяжести течения инфекции [92]. Следствием стресс-индуцированного (в ответ на вирусную нагрузку) выброса в кровь катехоламинов могут быть также вазоспазм, аритмия, нарушение перфузии миокарда, внезапная сердечная смерть [93, 109, 137].

Кроме воспаления и дисфункции эндотелия, у больных COVID-19 отмечается повышенная частота развития гиперкоагуляции и (ДВС-синдрома), увеличивающих риск тромбоэмболических осложнений [141].

### **1.3. Особенности течения ССЗ при новой коронавирусной инфекции**

#### ***1.3.1. Особенности течения АГ у больных COVID-19***

За период пандемии появились сообщения о большей подверженности инфекции лиц с ССЗ (и в частности данные об особенностях течения инфекции у пациентов с АГ) и существенно более высоком уровне неблагоприятных исходов у этой группы пациентов. По разным данным, АГ регистрируется более чем у 30% пациентов с COVID-19 [6, 11, 78]. Однако высокая распространенность АГ при данной инфекции несвидетельствует о причинной связи между этими заболеваниями, т.к. распространенность АГ среди популяции достаточно высока и составляет до 45% [36, 37, 38].

Наиболее часто АГ подвержены люди пожилого возраста, и именно они имеют высокий риск инфицирования вирусом SARS-CoV-2. Данные многочисленных исследований подтверждают, что наличие АГ ухудшает прогноз пациентов с COVID-19 и повышает риск летального исхода более чем в 2 раза [20, 66, 141].

Основными факторами риска развития неблагоприятного прогноза у больных АГ с COVID-19 считаются пожилой возраст, нарушения в иммунной системе, повышение АПФ2 [13, 14]. Предметом дискуссий остается вопрос о влиянии приема ингибиторов (ИАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРАII) на увеличение риска инфицирования и более тяжелого течения COVID-19 [65, 67].

Сопутствующие заболевания, несомненно, существенно влияют на тяжесть COVID-19 и смертность от него. Выявлено, что пациенты с ССЗ, в



частности с АГ, имеют значительно более высокий уровень летальности по сравнению с пациентами без этих сопутствующих заболеваний (10,5 и 6% смертности, по сравнению с 0,9% смертности без сопутствующих заболеваний) [141]. В частности, зарегистрированные показатели летальности для COVID-19 составляют 10,5% у пациентов с ССЗ, 7,3% у пациентов с диабетом и 6,0% у пациентов с АГ. Это выше, чем уровень летальности, наблюдаемый в целом по миру у пациентов без сопутствующих заболеваний, который составляет 3–4% [138, 142].

Результаты проведенного мета-анализа (13 статей) для оценки связи между АГ и тяжестью течения инфекции COVID-19, показали, что наличие АГ независимо от других факторов, включая возраст, ассоциировано с 2,5-кратным риском развития тяжелого течения инфекции COVID-19, а также сопоставимо с риском развития смертельного исхода [129, 130].

Влияние приема ингибиторов ангиотензин повышающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина II на увеличение риска инфицирования и развитие более тяжелого течения инфекции все еще обсуждается.

Таким образом, предполагается, что наличие АГ способствует осложнению течения инфекции у пациентов с COVID-19 и повышению риска летального исхода.

### ***1.3.2. Особенности течения ишемической болезни сердца на фоне COVID-19***

Показатели распространенности ИБС среди пациентов, у которых диагностирован COVID-19, варьируются от 4,2 до 25% [6]. Среди пациентов, госпитализированных в отделения интенсивной терапии, или умерших процент еще выше и достигает до 28% [15, 137]. По данным разных авторов, летальность от ОИМ составляет 40% общей смертности пациентов с от коронавирусной инфекции [12, 97].

Особенностью течения ОКС у больных COVID-19 является отсутствие характерных клинических проявлений при повышенном уровне тропонина. Имеющиеся трудности диагностики связаны с поздней манифестацией, неспецифичностью симптомов, низкой диагностической ценностью ЭКГ и маркеров повреждения миокарда. Наиболее частым симптомом может быть тахикардия. Часть пациентов, госпитализированных с COVID-19, имели жалобы на нетипичные боли в груди [27,93]. У больных COVID-19 ОКС протекает с худшим прогнозом, высокой смертностью, достигающей 10,5%, также у них чаще развивается геморрагический инсульт (у 9 % пациентов) на фоне проведения тромболитика [40, 93].

Предполагаются следующие возможные причины повреждения сердечной мышцы: стрессовая кардиомиопатия, ишемия миокарда вследствие поражения макро- и микрососудистого русла миокарда, а также цитокинового шторма [36]. Патогенез развития ОКС включает гиперкоагуляцию с развитием тромбоза в коронарных артериях вследствие нестабильности атеросклеротической бляшки. Возможно поражение эндотелия и системное воспаление, развитие ИМ 2 типа на фоне гипоксии, гипотонии [49, 101].

Таким образом, развитие ОКС у больных COVID-19 может быть обусловлено тем, что любое острое инфекционное воспалительное заболевание может явиться ФР развития атеротромбоза в коронарных артериях. Кроме того, тяжелая интоксикация может провоцировать развитие ИМ по 2-му типу. Таким образом, у пожилых пациентов с COVID-19 в сочетании с ССЗ, ХСН существенно увеличивается риск развития ОКС [32, 42]. Рядом авторов показано, что у пациентов с тяжелой симптоматикой COVID-19 может развиваться классический атеротромботический ОКС с последующим летальным исходом [47, 6, 140, 141, 42].

### ***1.3.3. Хроническая сердечная недостаточность у больных COVID-19***

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) относится к наиболее тяжелым коморбидным состояниям у пациентов с COVID-19. Частота ХСН

среди госпитализированных пациентов с COVID-19 составляет в среднем 23%, при этом большая часть пациентов составляет группу риска тяжелого течения инфекции и ее осложнений. Среди умерших частота ХСН составляет 49–52%. [94].

Наиболее важными механизмами декомпенсации ХСН при инфицировании вирусом SARS-CoV-2 являются: негативное влияние лихорадки на водно-солевой обмен и увеличение нагрузки на сердце; повреждение миокарда, обусловленное избыточной активацией цитокинов; прямое действие вируса на миокард [17, 23, 95].

Клинические проявления ХСН у больных COVID-19 варьируются от классической ХСН с сохраненной фракцией выброса ЛЖ на более ранних стадиях до развития острой систолической СН [6, 22, 27].

Показано, что предиктором неблагоприятного течения COVID-19 и высокой смертности является повышение уровня ферментов миокарда (тропонин, АСТ, АЛТ, КФК), с развитием сердечной недостаточности и асистолии [44].

У заболевших COVID-19 в Ухани ХСН присутствовала у 1/3 госпитализированных пациентов и более чем у половины умерших. В США в ОРИТ клинически выраженную сердечную недостаточность имели 42% пациентов, большинству из которых в дальнейшем потребовалась вазопрессорная поддержка и искусственная вентиляция легких (ИВЛ) [22].

Схожесть респираторной и кардиальной симптоматики у пациентов с COVID-19 в сочетании с ХСН, проявляющейся одышкой, может создавать трудности диагностики. Особенно тяжело протекает инфекция у пациентов с отягощенным анамнезом по бронхолегочной и сердечно-сосудистой патологии [36].

Кроме того, поражение легких у больных COVID-19 может приводить к нарушениям газообмена, гипоксемии с развитием тяжелого ацидоза. Вследствие этого внутриклеточный ацидоз и свободные радикалы приводят к разрушению фосфолипидного слоя клеточных мембран, а приток ионов кальция – к повреждению и апоптозу кардиомиоцитов. Сочетание таких изменений у

пациента с ХСН приводит к высокому риску быстрой декомпенсации и развитию полиорганной недостаточности. Как правило, у таких пациентов имеется высокий риск летального исхода [27].

Таким образом, у больных COVID-19 в сочетании с ХСН отмечается неблагоприятное течение с высоким риском летального исхода. При лечении этой группы необходимо учитывать многофакторный риск снижения насосной функции миокарда, побочные эффекты противовирусной терапии, а также трудности диагностики и дифференциальной диагностики ввиду схожести клинических проявлений.

#### ***1.3.4. Миокардиты при COVID-19***

По данным исследований, частота миокардитов у больных COVID-19 составляет 8–12% [53]. Повреждение миокарда у больных COVID-19 может протекать бессимптомно и выявляться только при определении биомаркеров.

По данным большинства исследований, повышенный уровень тропонина играет прогностическую роль в отношении внутрибольничной летальности. Например, 112 пациентов с COVID-19, включенных в клиническое исследование, признаки миокардита были выявлены у 12,5% пациентов. У большинства из них во время пребывания в госпитале наблюдалось значительное увеличение уровня тропонина, особенно у умерших за неделю до смерти [54].

Диагноз миокардита должен ставиться на основании клинической картины, ЭКГ, ЭХО-КГ, повышения маркеров некроза миокарда [84].

В 33% случаев заражения COVID-19 повреждение миокарда способствовало ухудшению течения заболевания вплоть до летального исхода. Наряду с непосредственным кардиотропным действием вируса SARS-CoV-2 возможны и повреждающие эффекты на сердце противовирусных препаратов.

Описаны и молниеносные формы миокардита при высокой вирусной нагрузке.

Таким образом, развитие острого миокардита ухудшает прогноз течения и исхода у пациентов с COVID-19. Для диагностики миокардита рекомендуется определять уровень кардиоспецифических тропонинов (желательно, высокоспецифичных), оценивать в совокупности клиническую картину, результаты инструментальных исследований (ЭКГ, ЭХО-КГ). Высокий уровень тропонинов приводит к большой частоте осложнений, более высокой смертностью. У пациентов с повышенным тропонином риск смерти в дальнейшем в 4 раза выше.

### ***1.3.5. Перикардиты у больных COVID-19***

В работе писаны случаи развития острого перикардита у больных COVID-19, в некоторых случаях и с тампонадой сердца. В качестве дополнительного ФР перикардита при COVID-19 рассматривается наличие у пациента иммуновоспалительных заболеваний. Предполагается, что повреждение перикарда при COVID-19 наблюдается как вследствие прямого цитотоксического действия, так и вследствие иммунотерапии [5, 6].

Диагноз «перикардит» может быть поставлен по двум критериям: болевому синдрому (боль в груди в 85–90% случаев (обычно острая, подобная плевриту, ослабевающая в положении сидя с наклоном вперед); шуму трения перикарда ( $\leq 33\%$  случаев) – поверхностный скребущий или скрипящий звук, лучше всего слышимый по левой границе грудины.

Характерны изменения ЭКГ с подъемом сегмента ST или депрессией сегмента PR в острую фазу и выпот в полость перикарда определяемый инструментальными методами [10].

### ***1.3.6. Нарушение ритма сердца у пациентов с COVID-19***

В ранних отчетах из Китая сообщалось, что общая частота аритмий сердца у пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, составляет 17%. Более высокая частота аритмий (44%) наблюдалась у пациентов, госпи-

тализированных в ОРИТ. Показано, что даже при легком течении инфекции нарушение ритма сердца и проводимости отмечают у 14 % пациентов, а у госпитализированных больных этот показатель составляет порядка 55–60%.

Известны следующие проявления аритмий у больных COVID-19: нарушение метаболизма и гипоксия; гипокалиемия, нарушением внутрисердечной проводимости и желудочковыми аритмиями. Также некоторые препараты, применяемые в лечении COVID-19, могут приводить к удлинению интервала QT и повышать риск возникновения желудочковой тахикардии (ЖТ).

Наиболее часто регистрируемым нарушением сердечного ритма у больных COVID-19 является фибрилляция предсердий (ФП) [89], которая обусловлена гипоксемией, развивающейся (чаще встречается у пожилых людей и может сохраняться до выздоровления и нормализации дыхательных функций) [58].

В ряде исследований показано, что устойчивая желудочковая тахикардия (ЖТ) или фибрилляция желудочков (ФЖ) возникали у 5,9% из 187 госпитализированных пациентов, причем частота возникновения ЖТ/ФЖ прямо коррелировала со степенью повышения концентрации тропонина [104].

Злокачественные желудочковые аритмии (желудочковая тахикардия (ЖТ) или фибрилляция желудочков (ФЖ)) были зарегистрированы менее чем у 6 % пациентов с COVID-19. Они чаще встречались у пациентов с повышенным уровнем тропонина в сыворотке крови. Это указывает на то, что они были вторичными по отношению к острому повреждению сердца [94].

Таким образом, желудочковые аритмии являются одним из жизнеугрожающих сердечно-сосудистых осложнений при коронавирусной инфекции. Причинами аритмий сердца, помимо непосредственного кардиотоксического влияния вируса, могут быть гипертермия, электролитные и метаболические расстройства, гипоксия у пациентов как с сердечно-сосудистыми заболеваниями, так и без них в анамнезе.

### *1.3.7. Тромбоэмболические осложнения у больных COVID-19*

Опыт госпитального этапа ведения больных COVID-19 показал наличие у них высокого риска тромбоэмболических осложнений, частота которых колеблется от 8 до 27 %. Несмотря на применение антитромботических препаратов, сохраняется высокий риск венозной тромбоэмболии, особенно у пациентов в ОРИТ. Тромботические осложнения могут проявляться тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА), тромбозами глубоких вен, ишемическим инсультом, ОКС. Показано, что риск развития ТЭЛА у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) в 3 раза выше [61, 70].

Распространенность ДВС у больных, умерших в госпитальных условиях составляет 71,4. Факторами риска развития ТЭЛА являются пожилой возраст, длительное пребывание больного в отделении реанимации [62].

Наряду с традиционными ФР возникновения венозного тромбоза рассматривается роль локального внутрилегочного усиления тромбообразования вследствие развития ДВС-синдрома, повреждения эпителия респираторного тракта, дисфункции тромбоцитов и эндотелиальных клеток [68].

Диагностика ТЭЛА у пациентов с COVID-19 может быть затруднена ввиду схожести клинических симптомов, поэтому повышение уровня D-димера у пациентов с COVID-19 – не единственный фактор риска развития тромботических осложнений [7].

Легочная гипертензия при эхо-исследовании и признаки дисфункции правых отделов сердца могут наблюдаться у пациентов с пневмонией и в отсутствие ТЭЛА. Необходима комплексная интерпретация клинической картины и данных лабораторного обследования для оценки вероятности ТЭЛА. В диагностике ТЭЛА ведущая роль принадлежит компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки [73].

У госпитализированных больных венозные тромбоэмболии (ВТЭ) встречались от 5,5 до 23% случаев, у больных в ОРИТ – от 18,7 до 45,6%.

случаев. Концентрация маркеров гиперкоагуляции у тяжелых пациентов с COVID-19 выше, чем у тяжелых терапевтических пациентов или больных после плановых операций, которым назначают профилактические дозы гепарина.

Среди больных COVID-19 27% всех пациентов с инсультом составили лица младше 50 лет, увеличение числа инсультов с поражением крупных сосудов – молодые лица < 50 лет (в 7 раз). По некоторым данным, частота венозных и артериальных тромбозов и повышается в зависимости от тяжести COVID-19.

У 184 больных пневмонией в сочетании COVID-19, находившихся в ОРИТ 3-х стационаров в Дании, 13% из которых умерли, симптомный тромбоз глубоких вен (ТГВ), ТЭЛА, ишемический инсульт, ИМ или артериальная тромбоэмболия были отмечены в 31% случаев. При этом преобладали объективно подтвержденные венозные ТЭО (27%, у большинства – ТЭЛА). Частота артериальных тромбозов составляла только 3,7% [113].

По результатам ретроспективного исследования в Китае, у больных с тяжелой пневмонией в сочетании с COVID-19, находившихся в блоке интенсивной терапии, частота тромбоза вен нижних конечностей составляла 25%. При анализе 107 больных пневмонией при COVID-19, последовательно поступивших в блок интенсивной терапии (Франция), частота выявления ТЭЛА составила 20,6% [112].

На современном этапе активно обсуждаются причины возникновения этих нарушений. Одним из факторов, способствующих активации системы свертывания крови, является рост концентрации провоспалительных цитокинов, что объясняется взаимосвязью между воспалением и [92,139]. Существуют данные о ведущей роли имунотромбоза в прогрессировании дыхательной недостаточности при COVID-19 с поражением микрососудов легких.

Имеются также данные о больных COVID-19 в критическом состоянии со множественными церебральными инфарктами, у которых отмечался высо-



кий уровень в крови антифосфолипидных антител, что, скорее всего, является следствием выраженного воспаления [110, 139].

Изменение параметров, характеризующих состояние системы гемостаза и связанных с тяжестью заболевания и его прогнозом, при COVID-19 выражено повышением в крови уровня D-димера, увеличением протромбинового времени, а также тромбинового и активированного частичного тромбопластинового времени. Считается, что тромбоцитопения также связана с тяжестью и прогнозом заболевания [86].

При изучении прогностического значения изменений в системе гемостаза в ретроспективном исследовании 183 больных COVID-19, поступивших в университетский госпиталь Tongji г. Ухань (Китай), было отмечено, что при госпитализации у впоследствии умерших отмечались более высокие показатели D-димера и С-реактивного белка [108, 111], чем у выживших.

Международное общество тромбоза и гемостаза рекомендует при госпитализации определять в крови уровень D-димера, протромбиновое время, концентрацию фибриногена и выполнять развернутый общий анализ крови, включающий уровень тромбоцитов, с последующим регулярным контролем этих показателей ежедневно (или чаще при выраженном повышении D-димера, повышенном протромбиновом времени, уровне тромбоцитов в крови 1000 нг/мл). Известно, что увеличение концентрации D-димера в крови свидетельствует об активации процессов тромбообразования и фибринолиза [131, 136].

Таким образом, у пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, тромбоэмболические осложнения встречались с частотой от 13 до 21%. Более высокая частота наблюдалась у пациентов, госпитализированных в ОРИТ, по сравнению с терапевтическими пациентами. Летальность среди пациентов с COVID-19, у которых развились тромбоэмболические осложнения, была значительно выше по сравнению с пациентами, у которых этих осложнений не было.

#### 1.4. Коморбидные состояния у больных COVID-19

Проблема полиморбидности в настоящее время имеет важное клиническое значение. На практике чаще всего множественные заболевания у одного больного рассматриваются с позиции основной и сопутствующей патологии. Противоречивость данных по распространенности полиморбидности среди населения обусловлена отсутствием четких критериев полиморбидности [9].

Имеются данные об увеличении частоты полиморбидности в популяции. Доля пациентов с одним и более заболеваниями увеличилась с 12,1 до 23%. Распространенность полиморбидности увеличивается с возрастом с 10% в возрасте до 19 лет до 80% у лиц старше 80 лет. В пожилом возрасте происходит полиморбидность, которая составляет более 90% от всей соматической патологии и характеризуются наиболее высокими темпами роста заболеваемости и смертельными исходами [11].

По результатам российских исследований, индекс коморбидности возрастает от 60 к 85 годам с 5,1 до 5,8, составляет 4,7 в группе 86–90 лет и 2,9 в группе 91–95 лет [29, 30].

На выживаемость оказывает влияние конкретная комбинация болезней. При наличии полиморбидности главной причиной летальных исходов у подавляющего большинства (86,9%) больных является наличие кардиоваскулярной и цереброваскулярной патологии (19%), инсульта мозга (29,5%). Хронические формы ИБС как причина летального исхода выявлены в 22,7% случаях [9].

Наиболее частым сочетанием при комбинации из двух заболеваний явилось сочетание СД и АГ (17%), ИБС и АГ (17%). Наиболее распространенной комбинацией из трех заболеваний оказались АГ, СД и ИБС (30%) [81, 119, 130]. Следующими по распространенности сочетаниями из трех нозологий признаны две комбинации: АГ и ИБС, инсульт и АГ (20%). Наиболее распространенным сочетанием четырех заболеваний ока-

зались АГ, ИБС, инсульт и сердечная недостаточность по левожелудочковому типу (20%). У пациентов с 5–9 хроническими заболеваниями отмечено повышение риска смерти [8, 9].

Особенно важна роль коморбидности у больных COVID-19, так как отмечается зависимость тяжести течения и неблагоприятного течением. К состояниям, которые ассоциированы с неблагоприятным прогнозом COVID-19, относят ССЗ, сахарный диабет (СД), хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), хронические воспалительные заболевания кишечника, гепатит.

Сахарный диабет относят к ФР ухудшения течения и развития тяжелых форм COVID-19 и смертности от нее. Хроническая гипергликемия вызывает дисфункцию иммунной системы и увеличивает риск заболеваемости и смертности из-за любой инфекции, включая COVID-19. Клиническая картина проявляется высоким риском дегидратации, гипогликемии, вторичной бактериальной инфекции, тромбоэмболий и почечных осложнений, причем риск усугубляется при отказе от пищи и совместном приеме с противовирусными препаратами группы хлорохинов [69]. Риск смерти на фоне СД увеличен примерно в 2 раза. При наличии СД, особенно с сосудистыми осложнениями, увеличен риск почечных и сердечных осложнений [66].

Данные об особенностях течения COVID-19 у пациентов с коморбидной патологией, сложностях диагностики и лечения важны при выборе тактики лечения. Однако на сегодняшний день имеющаяся информация носит характер анализа, небольших наблюдательных исследований, рассуждений о возможных механизмах патологического воздействия, перспектив лечения и профилактики [76].

Таким образом, профилактические меры в период пандемии COVID-19 чрезвычайно важно проводить мероприятия по предотвращению инфицирования, а также по оптимальному контролю коморбидных состояний у пациентов.

## 1.5. Взаимодействие препаратов, применяемых для лечения COVID-19 и на фоне ССЗ

Опыт лечения больных с коронавирусной инфекцией в сочетании ССЗ выявил, что последствия взаимодействий препаратов может вызвать негативные, так как некоторые из них обладают нежелательным побочным воздействием на ССС, что может привести к ряду осложнений [72, 132]. Было выявлено, что не следует использовать комбинации антиагрегантов (клопидогрел и тикагрелор) и противовирусных препаратов (лопинавир, ритонавир) в виду из несочетаемости [89].

Было выявлено, что некоторые препараты, применяемые при лечении новой вирусной инфекции, могут оказывать аритмогенный эффект за счет способности удлинять интервал QT и вызывать развитие ЖТ. Медикаментозное увеличение продолжительности QT связано с повышенным риском аритмической и неаритмической смерти [104].

Имеются данные об удлинении интервала QT при приеме фавипиравира. Комбинация лопинавир/ритонавир также может вызывать удлинение интервала QT и интервала PQ/PR. Тщательный мониторинг интервала QT следует проводить также при добавлении к противовирусной терапии макролидов и фторхинолонов, таких как азитромицин, моксифлоксацин [56, 114]. Комбинация лопинавира с ритонавиром, азитромицином может увеличивать риск атриовентрикулярной блокады или блокады ножек пучка Гиса, причем этот эффект может проявиться только через несколько недель [117].

Умеренное удлинение интервала QT может вызывать хлорохин и его современное производное гидроксихлорохин, при применении которых может потребоваться снижение дозы бета-блокаторов и дигоксина. Лопинавир и ритонавир потенциально могут взаимодействовать с амлодипином, дилтиаземом, верапамилом, увеличивая концентрацию препаратов в крови. При

этом требуется контроль интервалов PQ и QT на ЭКГ. Доза амлодипина и дилтиазема должна быть снижена на 50% [91, 104, 118].

Выявлено, что предрасполагающими факторами развития медикаментозной желудочковой тахикардии являются женский пол, структурные заболевания сердца, врожденные синдромы удлиненного QT, электролитные нарушения, печеночная и почечная недостаточность, а также прием препаратов, удлиняющих интервал QT [82, 121].

Пациентам с нарушением функции почек не рекомендуется одновременное применение дабигатрана с ритонавиром. При необходимости одновременного применения показан клинический и лабораторный контроль, коррекция дозы дабигатрана, наблюдение за пациентами [76,122].

Неожидательно сочетание ривароксабана с ингибиторами Р-гликопротеина и СYP450 3A4. При приеме варфарина и ингибиторов протеазы показан частый контроль МНО с соответствующей коррекцией дозы варфарина, особенно в начале приема, после прекращения или изменения дозы ингибиторов протеазы [105].

Таким образом, при назначении комбинированной терапии по поводу COVID-19 у больных с ССЗ следует учитывать возможный аритмогенный эффект с развитием жизнеугрожающих аритмий сердца.

Опыт лечения COVID-19 выявил необходимость изучения воздействия коронавирусной инфекции на ССС как в госпитальном периоде заболевания, так и в отдаленном периоде. С учетом высокой воспалительной нагрузки COVID-19 и на основании проведенных клинических исследований ожидается рост сердечно-сосудистых осложнений при тяжелом течении коронавирусной инфекции.

Заболевания сердечно-сосудистой системы у больных с коронавирусной инфекцией могут быть как фоновыми заболеваниями, так и обусловлены поражением вирусом SARS-CoV-2. Наличие у больных сопутствующих ССЗ, ожирения и СД предрасполагает к повышенному риску тяжелого течения и

плохого прогноза. Кроме того, сочетание COVID-19 с ССЗ усложняет диагностику и определение методов лечения.

Таким образом, на современном этапе недостаточно объективной информации по данной проблеме. Результаты исследований носят противоречивый характер. Имеются особенности распространенности и течения COVID-19 у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, изучение которых позволит разработать систему профилактических и лечебных мероприятий..

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Методы исследования

Исследования проводились на базе медицинского факультета Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х.М. Бербекова в период с апреля 2020 г. по март 2021 г. От всех пациентов было получено добровольное согласие на участие в исследовании.

Исследованию предшествовало анкетирование пациентов от 18 лет и старше, находившихся на стационарном лечении в ГООИ № 2 в мае 2020 г. ( $n = 324$ ). Анкета выявляла пол, возраст, сопутствующую патологию, национальность, трудовую деятельность, наличие вредных привычек. По результатам опроса было выявлено, что пациенты с ССЗ встречались в возрастной категории от 35 лет и старше.

Под наблюдением находились 182 пациента (группа 1) с установленными ССЗ, госпитализированных в госпиталь особо опасных инфекций № 2 (главный врач Кумышев А.Н.) с диагнозом: новая коронавирусная инфекция. Из них 46,4 % мужчин и 53,5 % женщин. Средний возраст составил  $62,61 \pm 0,85$  у мужчин и  $64,21 \pm 1,34$  у женщин.

Характеристики и параметры всех пациентов соответствовали критериям включения в исследование.

Критерии включения:

- лабораторно подтвержденный диагноз;
- пациенты с установленным сердечно-сосудистым заболеванием, имеющие не менее 6 мес. диспансерного наблюдения по данному заболеванию;
- возраст пациентов (от 35 до 90 лет);
- согласие на обработку персональных данных и участие в обследовании.

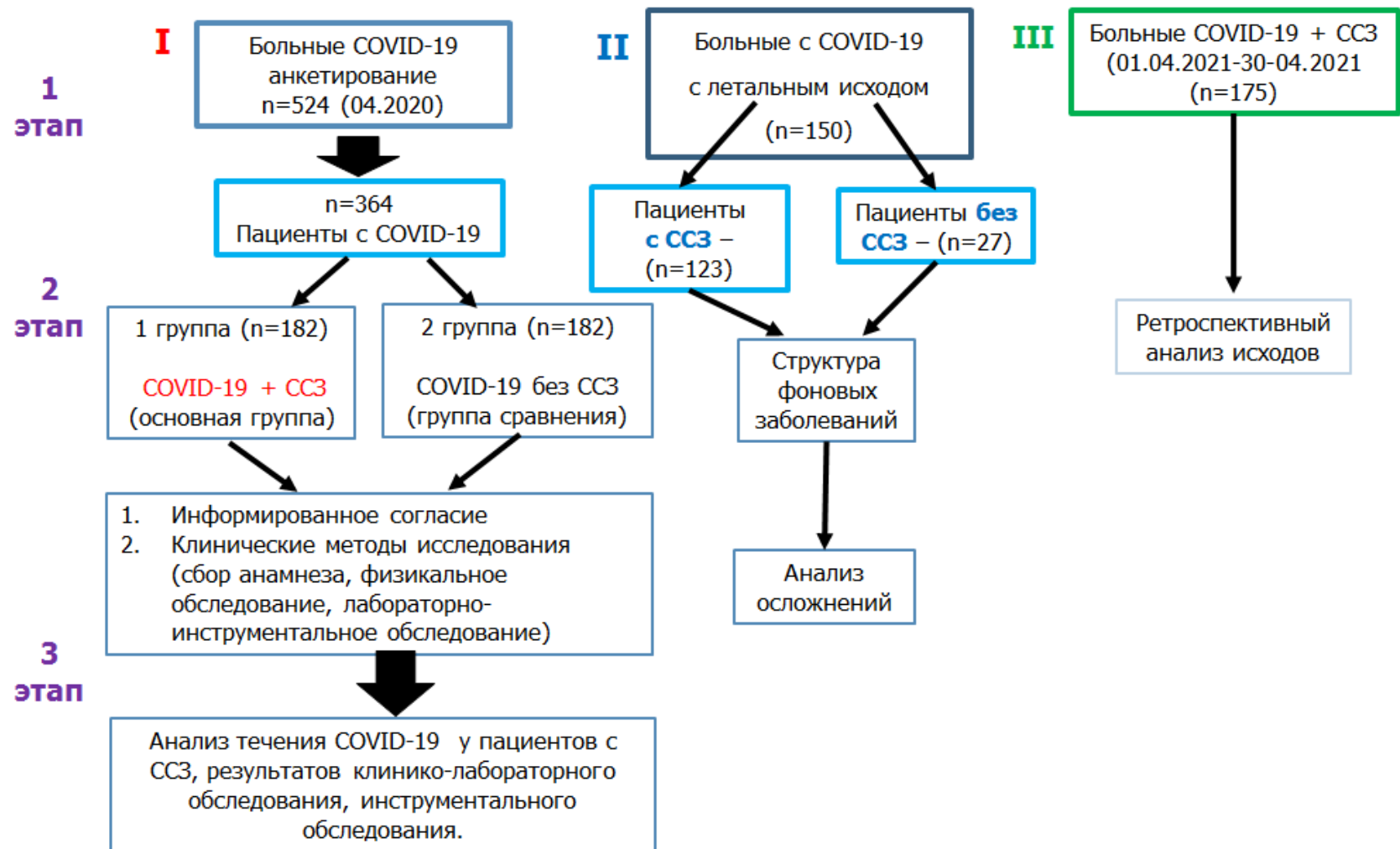


Рис. 1. Структура исследования



Критерии невключения:

- возраст пациентов (до 35 лет и старше 90 лет);
- отсутствие лабораторного подтверждения диагноза COVID-19;
- наличие аутоиммунных и онкологических заболеваний в стадии обострения;
- наличие ВИЧ-инфекции, беременность;
- отсутствие согласия на обработку персональных данных и участие в исследовании.

Также в исследовании участвовали 182 пациента (группа 2) по принципу случай-контроль, находившихся на лечении в инфекционном отделении ГБУЗ ГKB № 1, ГООИ № 2 без сопутствующей кардиальной патологии, (группа сравнения, сопоставимая по полу и возрасту).

Ретроспективно методом случайной выборки был проведен анализ 150 (31,4%) электронных историй болезней с летальным исходом ( $n = 477$ ).

В группе умерших от COVID-19 женщин было 66 (44%), мужчин 84 (56%). Средний возраст составил 64,4 у мужчин и 66,2 у женщин.

В ходе исследования выявлялись клиничко-anamнестические характеристики больных, особенности течения, сопутствующие заболевания, осложнения, а также следующие параметры: пол; возраст; время, прошедшее с момента появления симптомов до обращения за медицинской помощью. Оценивали температуру тела, сатурацию кислорода, уровень артериального давления и индекс массы тела (ИМТ), статус курения.

По наличию в семье больного случаев манифестации ИБС оценивалиотягощенную наследственность (у мужчин моложе 55 лет, у женщин моложе 65 лет).

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по формуле Кетле. В соответствии с рекомендациями ВОЗ за избыточную массу тела принимали 25–30 кг/м<sup>2</sup>, за ожирение I степени 30–35 кг/м<sup>2</sup>, ожирение II степени 35–40 кг/м<sup>2</sup>, ожирение III степени 40 кг/м<sup>2</sup> и более.

Критерии включения и исключения были сопоставимы с основной группой. Мужчин было 84, женщин 91. Средний возраст у мужчин составил  $62,18 \pm 0,85$  и  $63,21 \pm 1,34$  у женщин.

## 2.2. Лабораторные методы исследования

Клинико-лабораторное исследования проводились с помощью стандартных методик квалифицированными специалистами-лаборантами. Образцы сыворотки крови всех пациентов подвергались анализу по определению различных параметров: электролитов (К, Na, Ca), тропонина Т, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, общего белка, альбумина, билирубина, трансаминаз (АЛТ, АСТ, ЩФ), прокальцитонина, ферритина, глюкозы, фракции холестерина, высокочувствительного С-реактивного белка, этанолового теста, группы крови и резус-фактора.

При госпитализации определяли в крови уровень D-димера, протромбиновое время, фибриноген, АЧТВ, количество тромбоцитов с последующим регулярным контролем этих показателей. Также проводился анализ крови на ВИЧ, сифилис, гепатиты В и С.

К гиперхолестеринемии, учитывая очень высокий риск ССО у пациентов COVID-19, относили уровень общего холестерина  $> 4$  ммоль/л; к нарушению углеводного обмена – уровень глюкозы венозной плазмы крови  $> 6,1$  ммоль/л.

У госпитализированных больных кратность мониторинга составляла при легком течении 1 раз в 4–5 дней, при течении средней тяжести 1 раз в два дня, при тяжелом течении ежедневно. Внеочередной анализ проводили при усугублении тяжести течения COVID-19.

## 2.3. Инструментальные методы исследования

Во всех случаях подозрения инфицирования у пациентов и подтвержденной COVID-19 при поступлении и в динамике компьютерная томография легких проводилась на аппарате «ACTIVION 16-TS»; выполнялась базовая ЭКГ в 12 отведениях; документировалась исходная морфология QRS-T в случае появления у пациента признаков/симптомов, указывающих на миокардит или ОКС; анализировался и контролировался интервал QT, особенно в случае терапии, удлиняющей QT, (азитромицином, хлорохиноми др.), для снижения риска приобретенного синдрома удлиненного QT.

При анализе ЭКГ учитывали следующие параметры: ЧСС, наличие нарушений ритма и проводимости, признаков гипертрофии предсердий и желудочков, коронарной недостаточности, диффузных изменений миокарда, амплитуду зубцов Q, R, S и T. Оценивалось наличие документированных на ЭКГ нарушений ритма и проводимости сердца.

ЭКГ-признаки недостаточности коронарного кровообращения оценивали по наличию изменений конечной части желудочкового комплекса в виде депрессии сегмента ST, элевации сегмента ST и инверсии или сглаженности зубца T. Рубцовые изменения определяли по наличию патологического зубца Q, снижению амплитуды зубца R.

Эхокардиографическое исследование сердца с доплерографией проводилось в В- и М-режимах на аппарате «Алока 4000» по стандартной методике.

#### **2.4. Методика расчета индекса коморбидности Charlson**

Для комплексной оценки суммарной тяжести соматической патологии вследствие сопутствующих заболеваний был применен индекс коморбидности Charlson. В качестве факторов, влияющих на выживаемость, рассматривались демографические показатели (возраст, пол, место проживания), течение заболевания, параметры тяжести состояния больного к началу наблюдения (индекс коморбидности Charlson и наличие отдельных сопутствующих заболеваний), уровень АД, эхокардиографические показатели.

#### **2.5. Статистический анализ**

Полученные в ходе исследования результаты фиксировались в таблицах стандартного пакета компьютерных программ Microsoft Excel 10.0 и обрабатывались с помощью статистических функций указанного приложения.

Достоверность различий количественных параметров и их динамики определяли с помощью t-критерия Стьюдента для независимых и связанных выборок.

Таблица 1

## Объемы исследований

Направление исследования	Методы и материалы	Объем исследования
Сбор жалоб и анамнеза	Пациенты с COVID-19 и ССЗ	182 чел.
	Пациенты с COVID-19 без ССЗ	182 чел.
Физикальный осмотр	Общий осмотр, ИМТ	364 чел.
Работа с медицинской документацией	Медицинская карта стационарного больного	364 карт
	Анализ поданных медицинских карт стационарного больного	689
Общие лабораторные исследования	Клинический анализ крови	364/1092
	Биохимический анализ крови и цитокины (общий белок, ферритин, СРБ, глюкоза, холестерин, АЛТ, АСТ, ЛДГ, ЩФ, КФК, К, Na, Ca, ИЛ-6)	364 чел./920 проб
	Коагулограмма (АЧТВ, Фибриноген, протромбин, МНО) D-димер	364 чел./711 проб
	Маркеры повреждения миокарда, маркеры воспаления: (тропонин I, прокальцитонин)	54/67
Молекулярно-биологическое исследование	Методом полимеразной цепной реакции с помощью набора «CoV-2-Тест»	364 чел./364 проб
Инструментальные методы	Измерение АД, ЧСС, сатурации O <sub>2</sub>	364 чел./ 5096
	Компьютерная томография органов грудной клетки	406 чел./453 проб
	Измерение веса	364 чел.
	ЭКГ в 12 отведениях	364/728 чел.
	Трансторакальное ЭХО-КГ	364 чел.
Статистическая обработка материала	Статистическая обработка полученных данных осуществлялась на основании ГОСТ Р 50779.21-2004 с использованием лицензированной программы Microsoft Excel, с применением e-критерия Стьюдента	Все показатели
	Индекс коморбидности Charlson для комплексной оценки суммарной тяжести соматической патологии вследствие сопутствующих заболеваний	364/364

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### 3.1. Общая характеристика исследуемых групп

Данные о социально-демографической характеристике больных COVID-19 представлены в табл. 2.

Таблица 2

Социально-демографическая характеристика больных COVID-19 (n = 364)

Показатель	%
Кабардинцы	66,2
Балкарцы	19,2
Русские	14,6
Мужчины	46,4
Женщины	53,6
Городские	52,3
Сельские	47,7
Работающие	20,1
Неработающие	79,8

### 3.2. Частота и структура ССЗ среди больных коронавирусной инфекцией COVID-19

Структура ССЗ среди больных COVID-19 (n = 182) представлена на рис. 2.

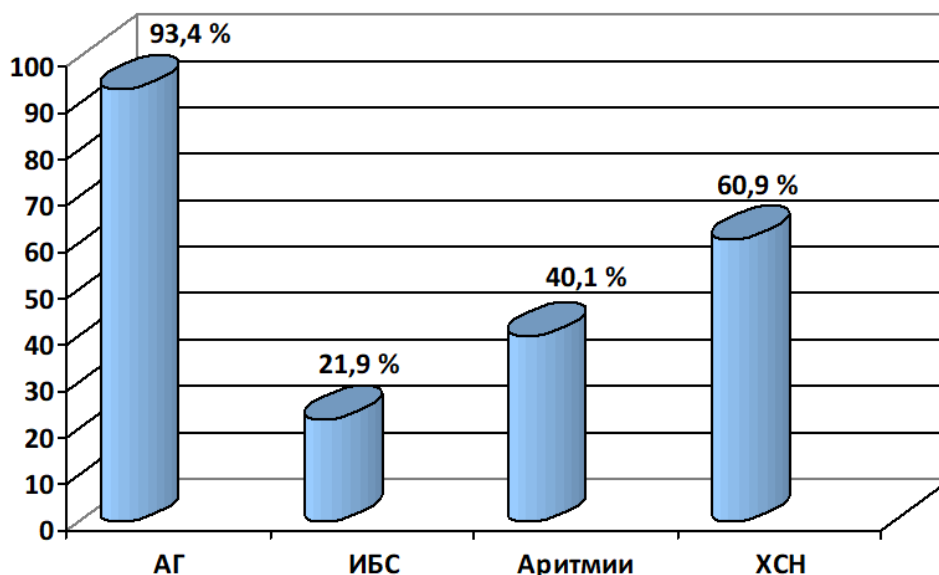


Рис. 2. Структура ССЗ у больных COVID

Самой распространенной патологией была АГ, которая регистрировалась у 93,4% больных COVID-19, на 2-м месте – ХСН (60,9%), на 3-м – аритмии сердца (40,1%). ИБС отмечалась у 21,9% больных.

На следующем рисунке представлены данные о структуре АГ по степени тяжести (рис. 3).

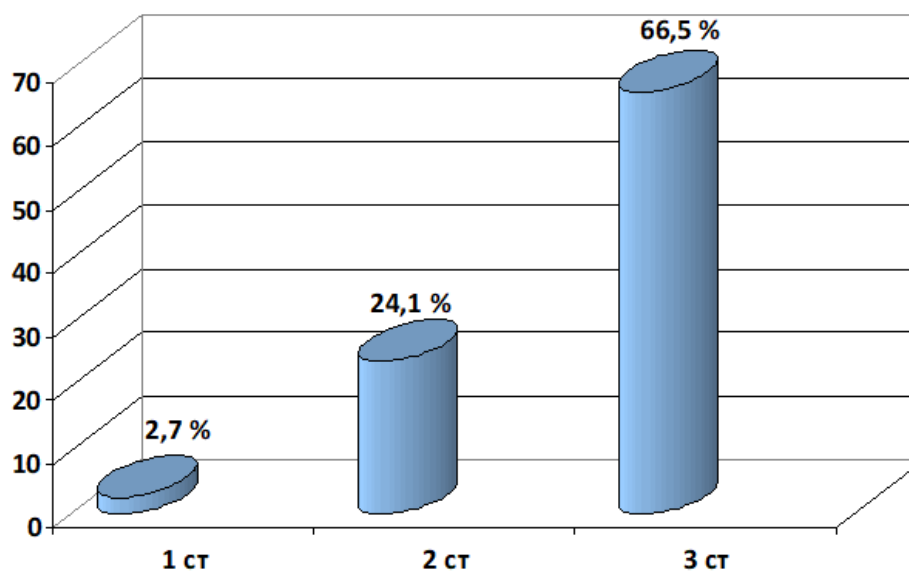


Рис. 3. Структура АГ (n = 182) по степени тяжести

У 66,5 % больных отмечалась 3 степень АГ.

Различные нарушения ритма и проводимости, зарегистрированные у пациентов анамнестически и на фоне COVID-19, представлены на рис. 4.

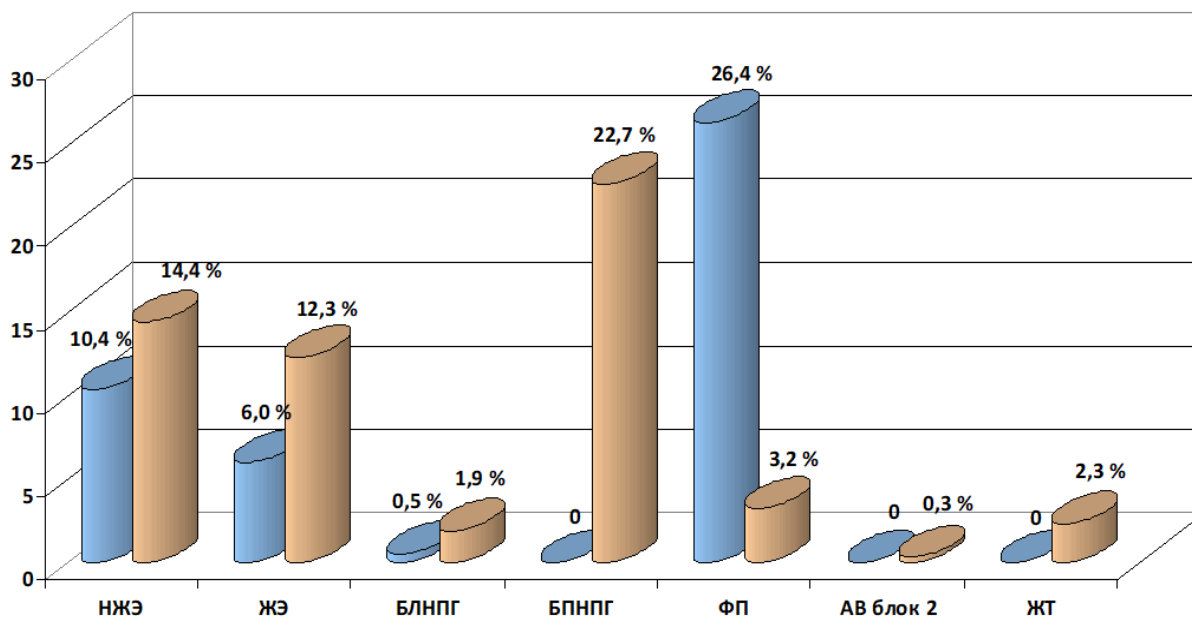


Рис. 4. Аритмии сердца анамнестически и в динамике

(\* – статистически значимые различия,  $p < 0,05$ )

Анализ структуры и частоты аритмий сердца в динамике выявил нарастающее распространение среди больных COVID-19 наджелудочковых экстрасистолий (10,4% исходно и 14,3% в динамике), желудочковых экстрасистолий более чем в 2 раза. Желудочковая тахикардия отсутствовала анамнестически и регистрировалась в динамике у 2,3% обследованных больных.

Сравнительный анализ нарушений ритма сердца в динамике в группах исследования представлен на рис. 5.

Данные сравнительного анализа свидетельствуют о достоверных различиях в частоте и структуре аритмий сердца у больных 1-й и 2-й групп исследования. Так, НЖЭ чаще имели место у больных 2-й группы, а желудочковые – у больных 1-й группы. Блокада правой ножки пучка Гиса, свидетельствующая о нагрузке на правые отделы сердца, достоверно чаще встречалась в 1-й группе. Желудочковая тахикардия имела место в 3,3% случаев среди больных 1-й группы и реже во 2-й группе (0,8%).

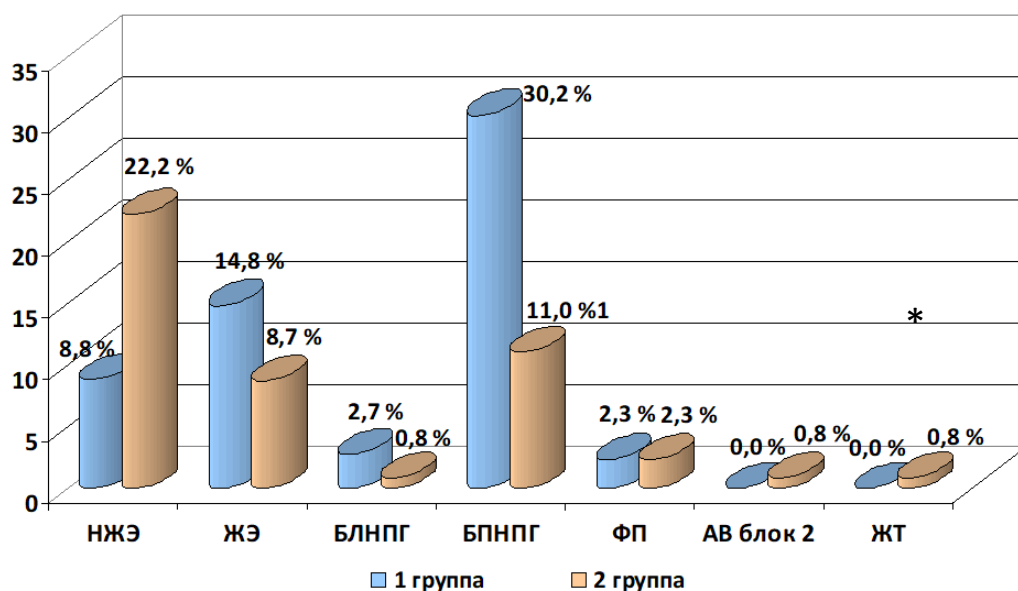


Рис. 5. Сравнение аритмий сердца в группах исследований

(\* – статистически значимые различия,  $p < 0,05$ )

Таким образом, у больных с ССЗ достоверно чаще отмечались более тяжелые нарушения сердечного ритма.

### 3.3. Особенности течения коронавирусной инфекции COVID-19 в исследуемых группах

У пациентов с ССЗ достоверные различия в цифрах САД, ДАД, ЧДД; SpO<sub>2</sub> (признаки ДН) выражены у пациентов с ССЗ (рис. 6).

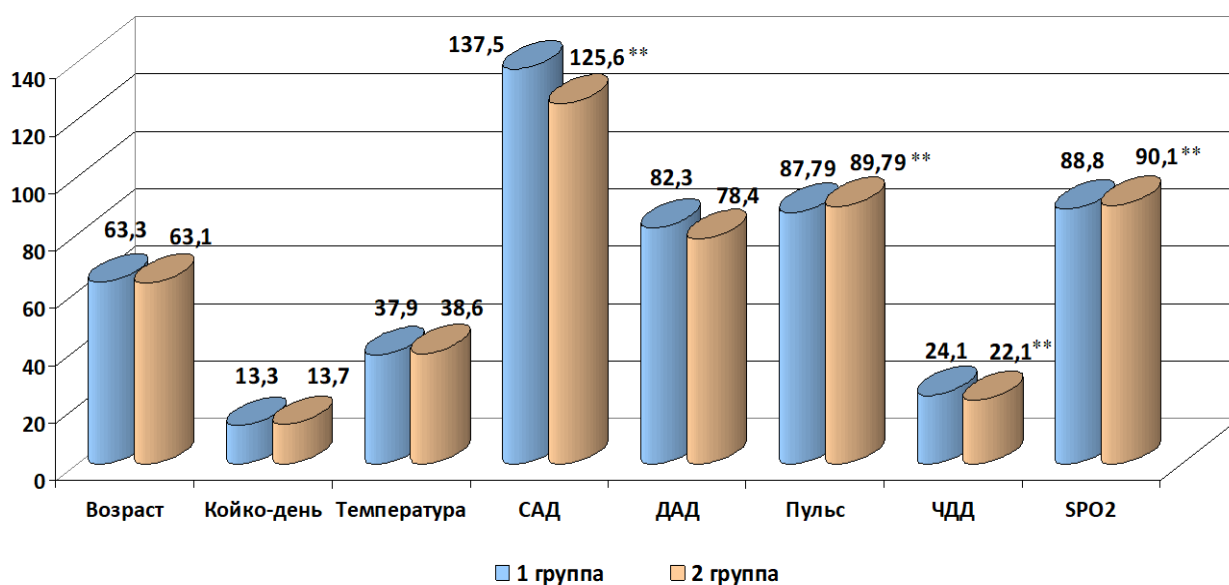


Рис. 6. Клинические особенности в исследуемых группах

(\* – статистически значимые различия,  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ )



Как показывает рис. 7, у больных 1-й группы все изучаемые маркеры воспаления были выше: ИЛ-6 больше 18 норм, ферритин больше 3 норм, ЛДГ больше 0,5 норм, а также прокальцитонин (10,4% против 3,9%) достоверно выше в группе с ССЗ. В табл. 3 приведен сравнительный анализ показателей свертывающей системы крови в группах исследования.

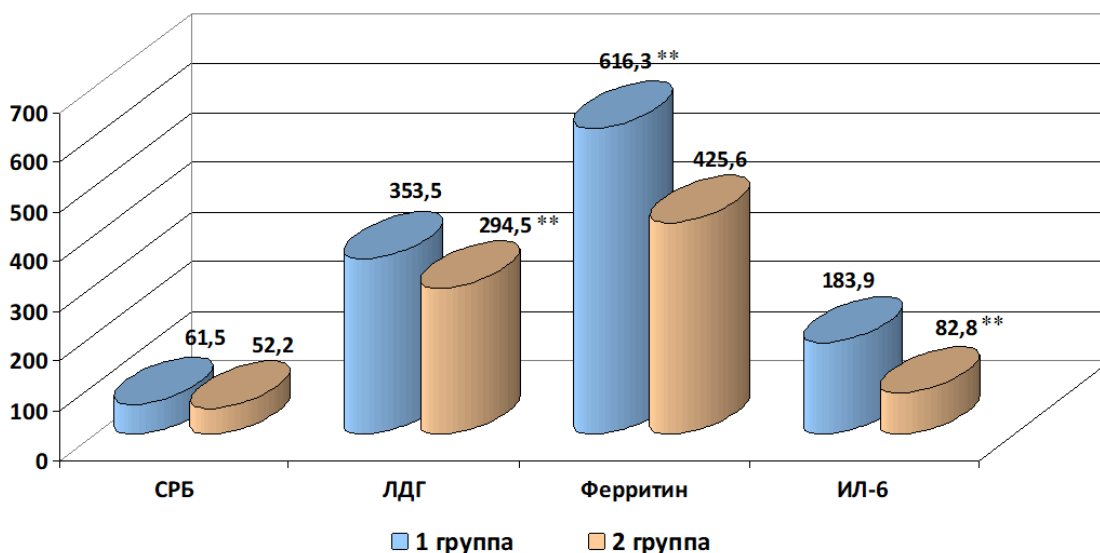


Рис. 7. Лабораторные показатели в исследуемых группах

(\* – статистически значимые различия,  $p < 0,05$ )

Таблица 3

Показатели	1 группа	2 группа	p
ПТИ	94,5 ± 4,8	92,7±1,1	
МНО	1,2 ± 0,03	3,5±1,4	< 0,05
АЧТВ	27,4 ± 0,7	23,9±0,6	
D-димер	341,3 ± 45,8	80,8±26,1	< 0,05
Фибриноген	519,9 ± 24,3	526,5±19,3	

Достоверные отличия параметров коагулограммы в исследуемых группах отмечены в отношении D-димера. Выявлено повышение уровня МНО в группе без ССЗ, вероятно, обусловленное антикоагулянтной терапией, применяемой в условиях стационара у пациентов со средней и тяжелой степенью тяжести течения коронавирусной инфекции COVID-19 согласно временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19, версия 6).

### Показатели КТ в исследуемых группах

При поступлении в стационар у пациентов с COVID-19 в сочетании ССЗ достоверно чаще регистрировалось поражение легочной паренхимы уровня КТ 3 и КТ 4 ( $p < 0,05$ ), в то время как у пациентов без сопутствующей кардиальной патологии чаще поражение легких соответствовало КТ1 ( $p < 0,05$ ).

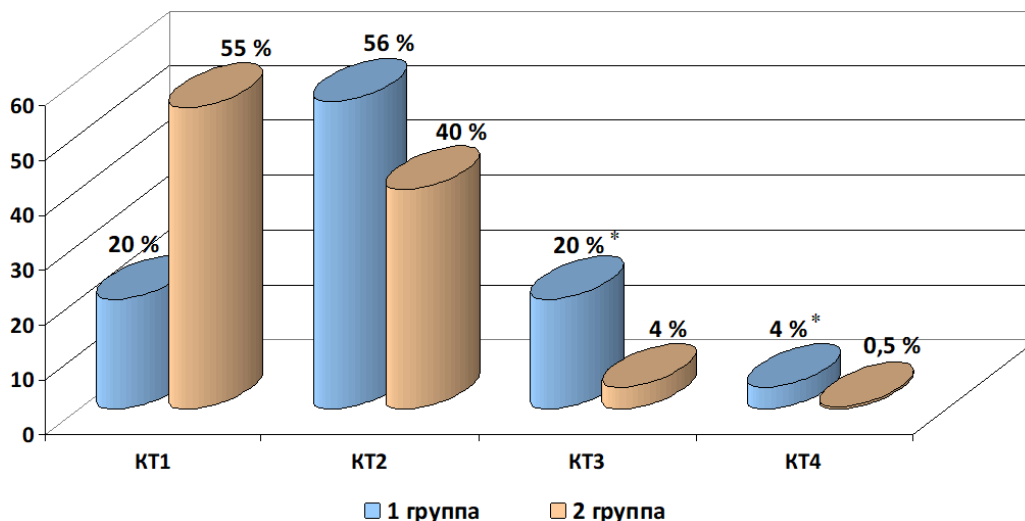


Рис. 8. Степень поражения нижних дыхательных путей в исследуемых группах по данным КТ при поступлении (\* – статистически значимые различия,  $p < 0,05$ )

### Показатели КТ в группах исследований в динамике

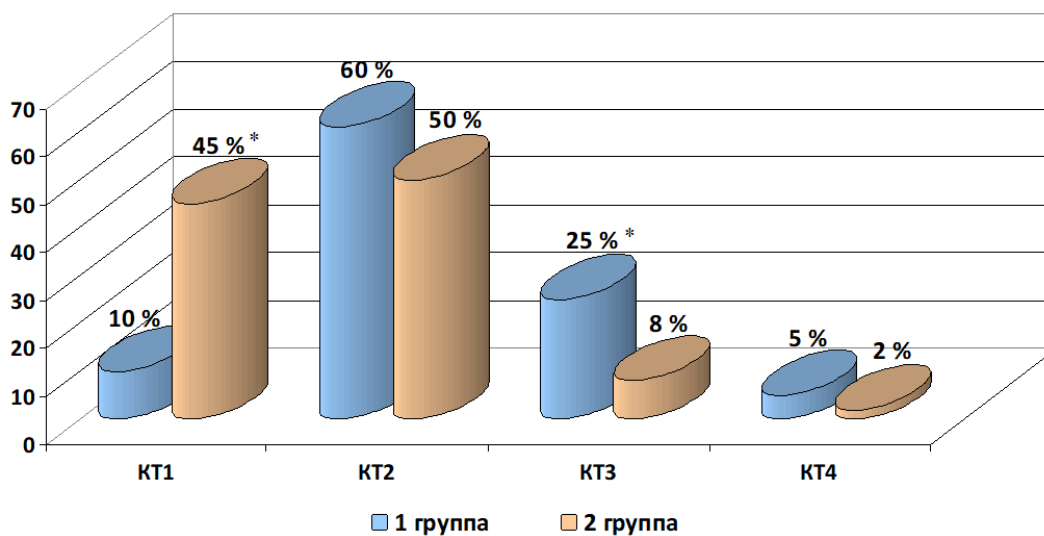


Рис. 9. Степень поражения нижних дыхательных путей в исследуемых группах по данным КТ в динамике (\* – статистически значимые различия,  $p < 0,05$ )

КТ легких в динамике показало достоверные различия у пациентов с ССЗ КТ 3 в 25%, когда в группе исследования 3 % ( $p < 0,05$ ). КТ 1 достоверно чаще встречалось в группе ранения 45% против 10% ( $p < 0,05$ ).

КТ 2 и КТ 4 без значимой достоверной разницы в группах исследования.

Сравнительный анализ исхода и осложнений в исследуемых группах приведен на рис. 10.

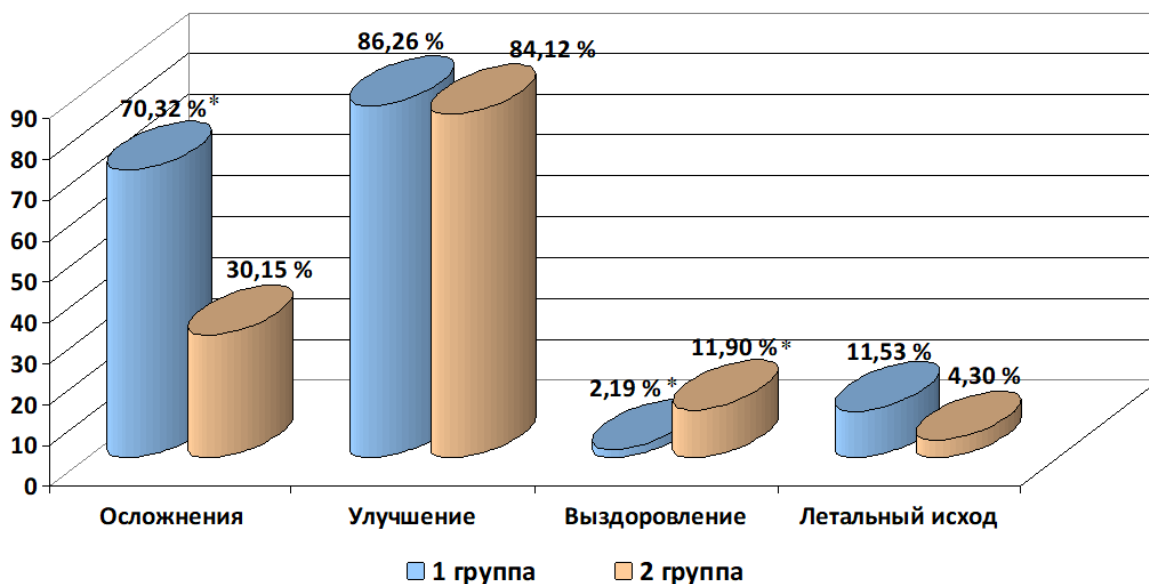


Рис. 10. Исход и осложнения в исследуемых группах

(\* – статистически значимые различия,  $p < 0,05$ )

У пациентов с ССЗ достоверно чаще развиваются осложнения, а также выше смертные случаи (11,53 против 4,30%).

### 3.4. Анализ тяжести течения COVID-19 у пациентов с ССЗ (n = 182)

У пациентов с COVID-19 и ССЗ средне-тяжелое течение отмечалось у 99 (32,1%), тяжелое – у 180 (58,4%) и крайне тяжелое – у 29 (9,4%) больных.

У пациентов с COVID-19 без ССЗ среднетяжелое течение отмечалось у 105 (34,1%), тяжелое – у 62 (34%) и крайне тяжелое – у 15 (8,2%) больных.

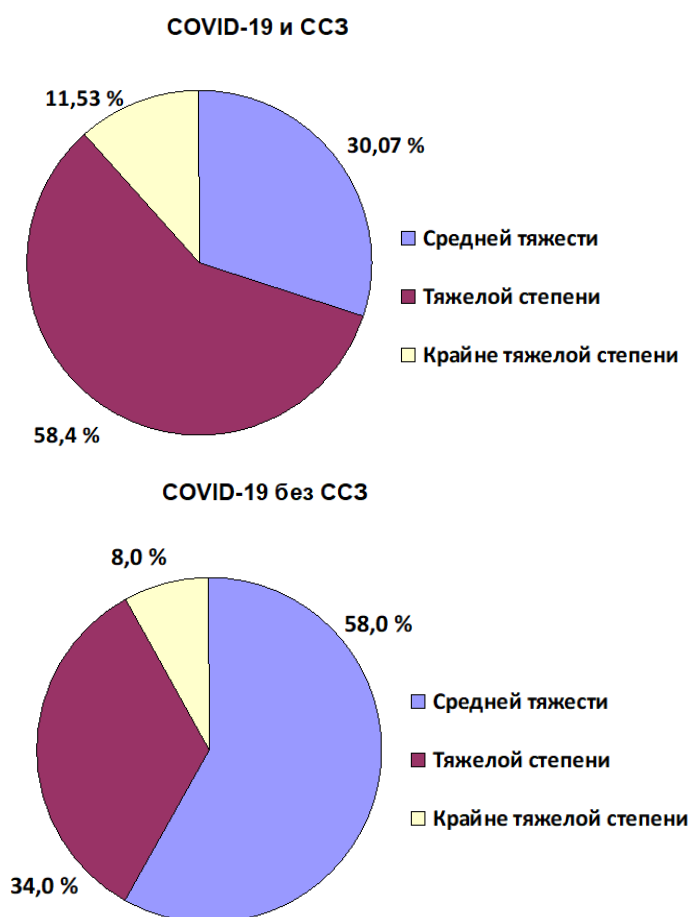


Рис. 11. Степени тяжести COVID-19 с ССЗ и без ССЗ в стационаре

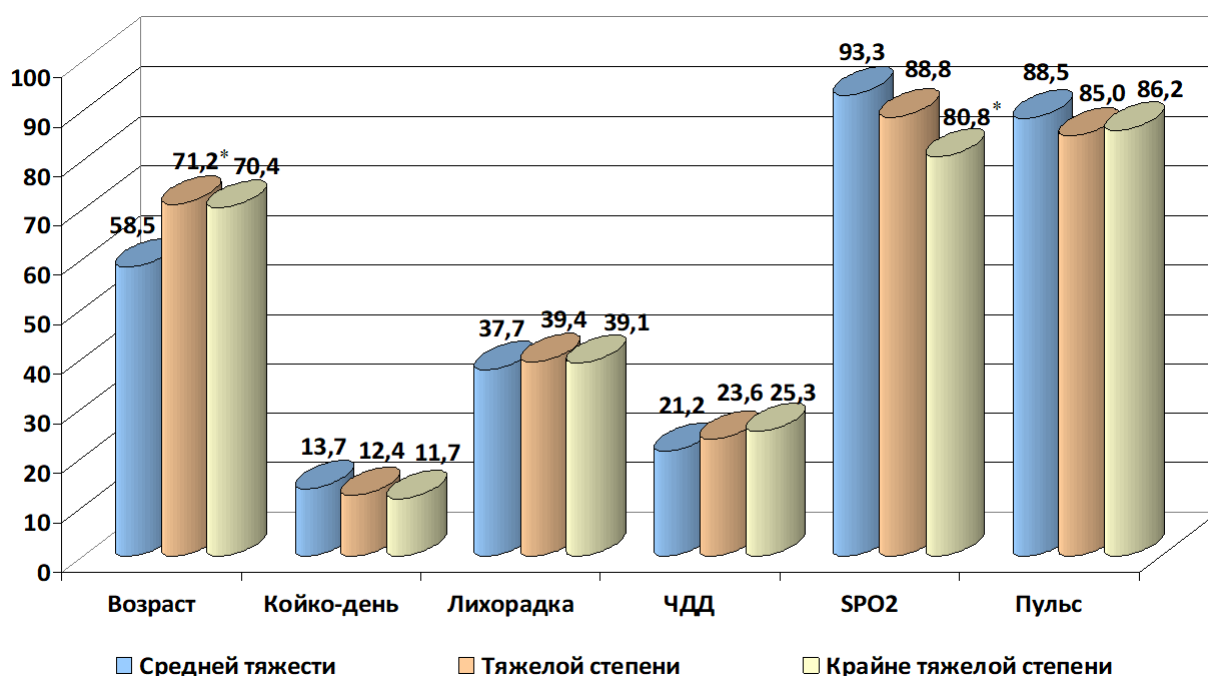


Рис. 12. Клинические особенности при различных степенях тяжести COVID-19 и ССЗ

(\* – статистически значимые различия,  $p < 0,05$ )

Согласно данным отмечаются достоверные различия по возрасту с преобладанием лиц среднего возраста у пациентов со средней тяжестью течения инфекции. Температурная реакция в виде субфебрильной лихорадки отмечается при средней тяжести и пиретической при тяжелом и крайне тяжелом течении инфекции. Признаки ДН выражены в большей степени у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением инфекции (рис. 13).

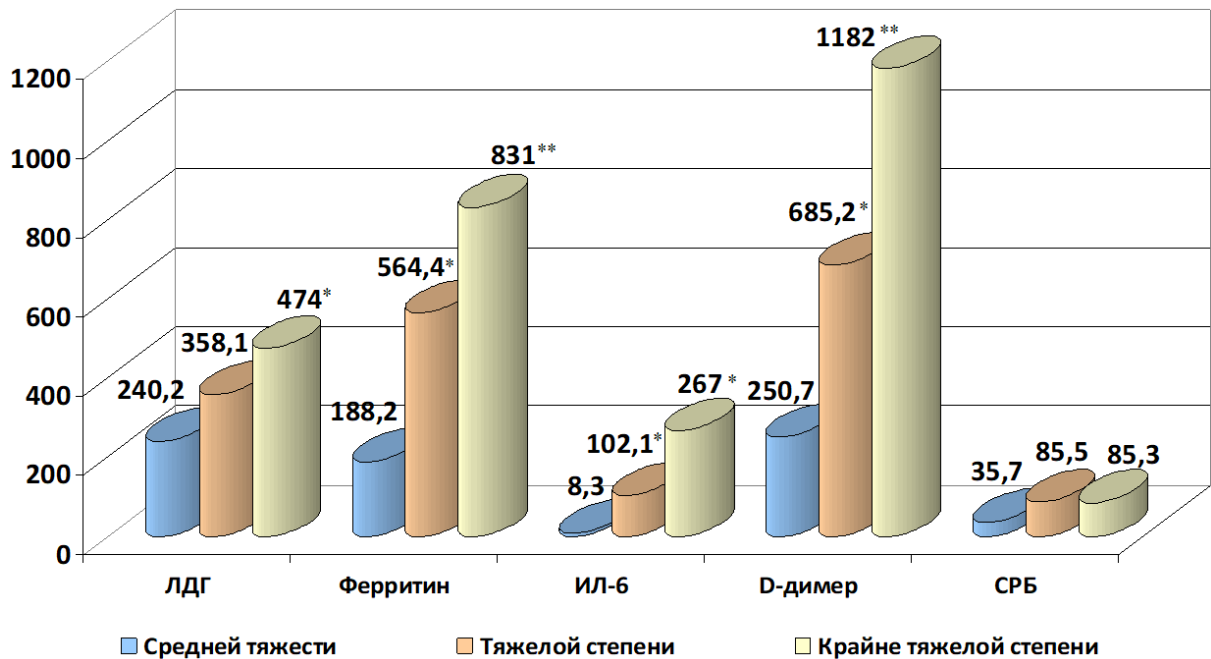


Рис. 13. Лабораторные особенности при различных степенях COVID-19

(\* – статистически значимые различия,  $p < 0,05$ ,  $P < 0,01$ )

У пациентов с тяжелой и крайне тяжелой степенью тяжести течения COVID-19 отмечается повышение уровня СРБ больше 7 норм, ЛДГ при тяжелом течении в 1,5 р больше нормы, при крайне тяжелом в два раза больше нормы, при средней тяжести – в рамках референсных значений. Ферритин при тяжелой степени больше 2,5 норм, при крайне тяжелом течении больше 4 норм. ИЛ-6 при тяжелом течении больше 10 норм, при крайне тяжелом больше 20 норм, при средне тяжелом течении больше 18 норм. Отмечается значимое повышение D-димера: больше 5 норм при крайне тяжелом течении и 3 норм при тяжелом течении, при средней степени тяжести – ближе к нормальным значениям.

КТ ОГК при различных степенях COVID-19 и ССЗ (рис. 14, табл. 4).

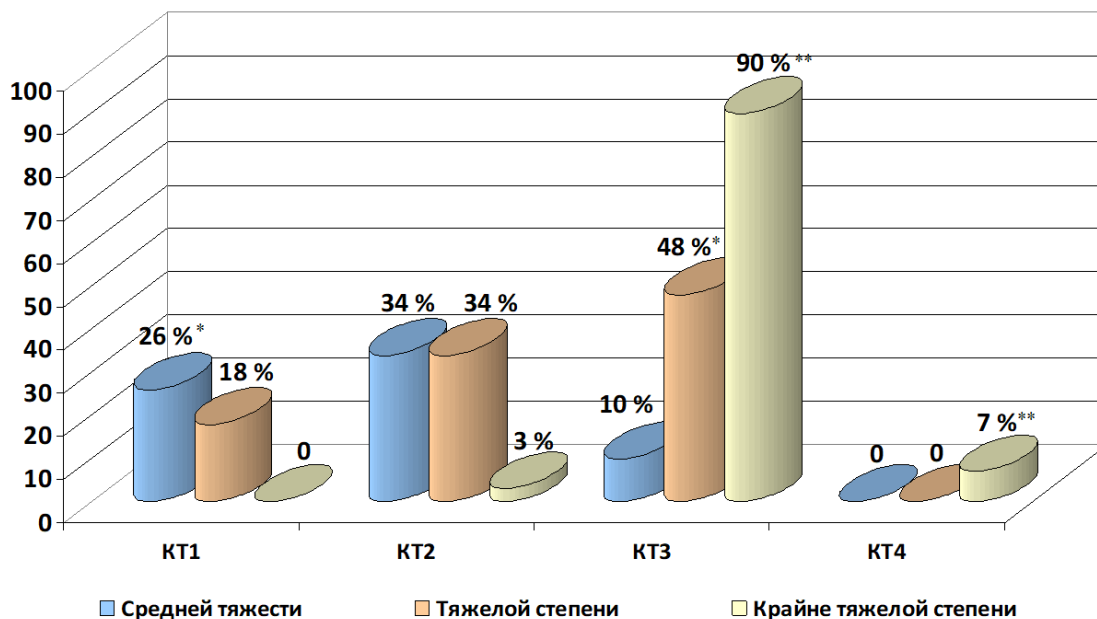


Рис. 14. Степень поражения нижних дыхательных путей по данным КТ

(\* – статистически значимые различия,  $p < 0,05; 0,01$ )

Таблица 4

Исходы при различных степенях тяжести COVID-19 и ССЗ (в %)

Степень тяжести	Средняя	Тяжелая	Крайне тяжелая	p
Выздоровление	10,1	0,5	0	< 0,01
Улучшение	89,9	99	9,09	< 0,01
Смертельный исход	0	0,5	90,2	< 0,001
Осложнения	46,6	55,5	100	< 0,01

У пациентов средней степени тяжести поражение легочной паренхимы наименьшее ( $p < 0,5$ ) КТ1 26%, КТ 310% против 48% при тяжелом и 90 % при крайне тяжелом течении.

У пациентов с тяжелым течением инфекции чаще поражение легких часто соответствовало КТ2.

При крайне тяжелом течении инфекции у пациентов с ССЗ поражение легочной паренхимы достоверно чаще уровня КТ 3 и КТ 4 ( $p < 0,01$ ).

У пациентов при крайне тяжелом течении наблюдалось развитие осложнений в 100% случаев и летальный исход в 90,2% ( $p < 0,001$ ). При средней степени тяжести осложнения развивались лишь в 46,6%, выздоровление составило 10,1 ( $p < 0,01$ ), смертельные случаи не регистрировались (табл. 5).

Таблица 5

Исходы при различных степенях тяжести COVID-19 без ССЗ (в %)

Степень тяжести	Средняя	Тяжелая	Крайне тяжелая	p
Выздоровление	17,6	4,8	0	< 0,01
Улучшение	82,4	95	47	< 0,01
Летальный исход	0	0	53	< 0,001
Осложнения	18	25	100	< 0,01

У пациентов с COVID-19 без ССЗ при крайне тяжелом течении наблюдалось развитие осложнений в 100% случаев и летальный исход в 53% ( $p < 0,001$ ). При средней степени тяжести осложнения развивались 18%, выздоровление наблюдалось в 17,6%, улучшение в 82%. Летальные исходы регистрировались лишь при крайне тяжелом течении инфекции.

Таким образом, наглядно видно, что у пациентов с COVID-19 в сочетании с ССЗ преобладают тяжелые формы инфекции с развитием осложнений при крайне тяжелом течении в 100%, при тяжелом в 56% и развитием летального исхода в 90,2 %, в то время как у пациентов с COVID-19 без ССЗ преобладает среднетяжелое течение инфекции. При крайне тяжелом течении осложнения также развивались в 100%, однако летальные исходы регистрировались лишь в 53%. При тяжелом течении осложнения развивались в 25% без случаев летального исхода.

### 3.5. Структура и частота осложнений коронавирусной инфекции COVID-19

Структура всех выявленных осложнений у пациентов в группе COVID с ССЗ представлена на рис. 15.

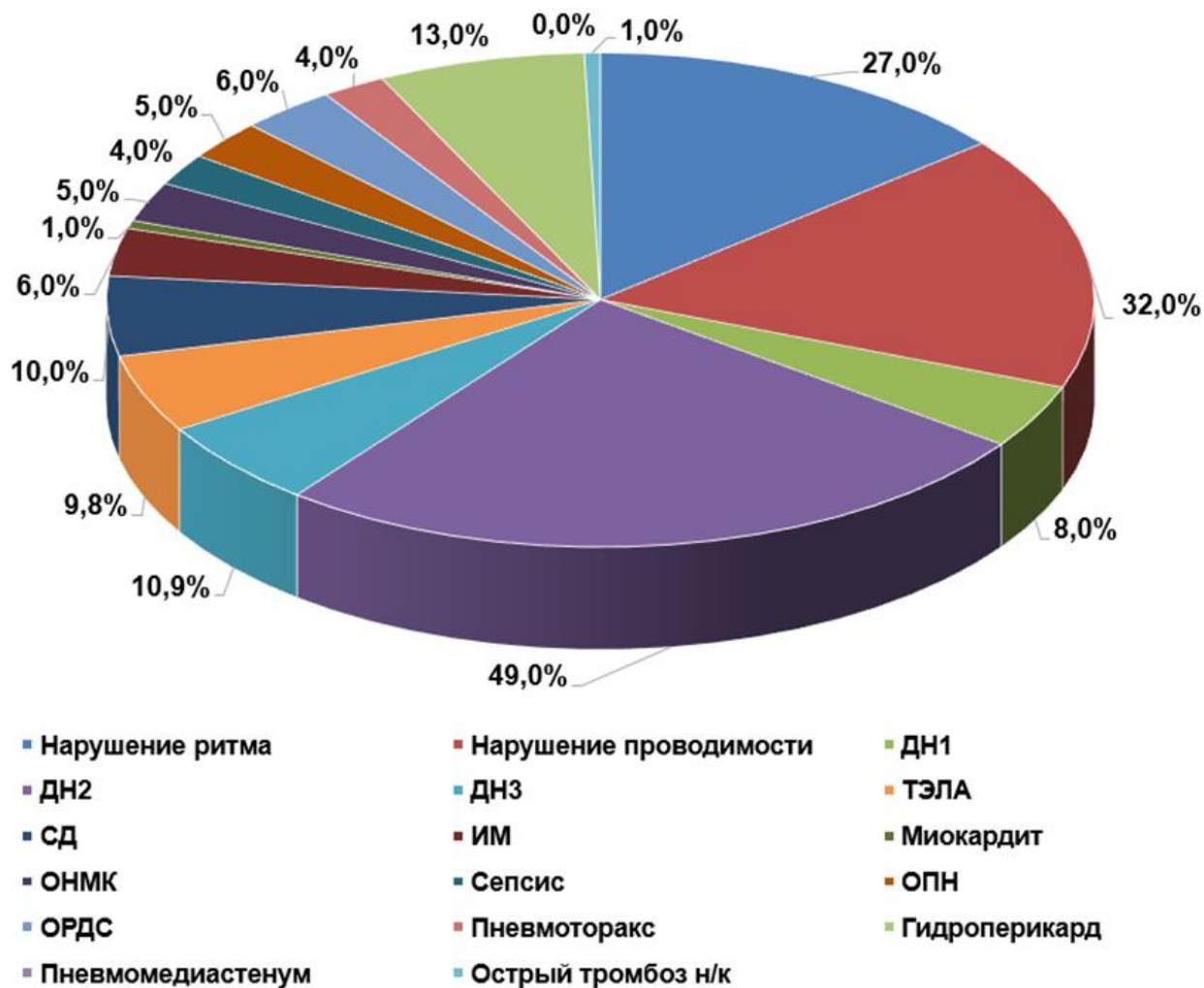


Рис. 15. Структура всех осложнений у больных COVID-19 и ССЗ

По результатам проведенного анализа всех осложнений, развившихся на фоне коронавирусной инфекции COVID-19, можно сделать вывод, что самыми частыми осложнениями являются ДН 2 ст (48,9%); нарушение ритма (26,9%); нарушение проводимости сердца (32,4%); сахарный диабет (10,4%); гидроперикард (12,6%); ДН 3 ст (10,9%) и ТЭЛА (9,8%).



Структура всех выявленных осложнений у пациентов в группе COVID-19 без ССЗ представлена на рис. 16.

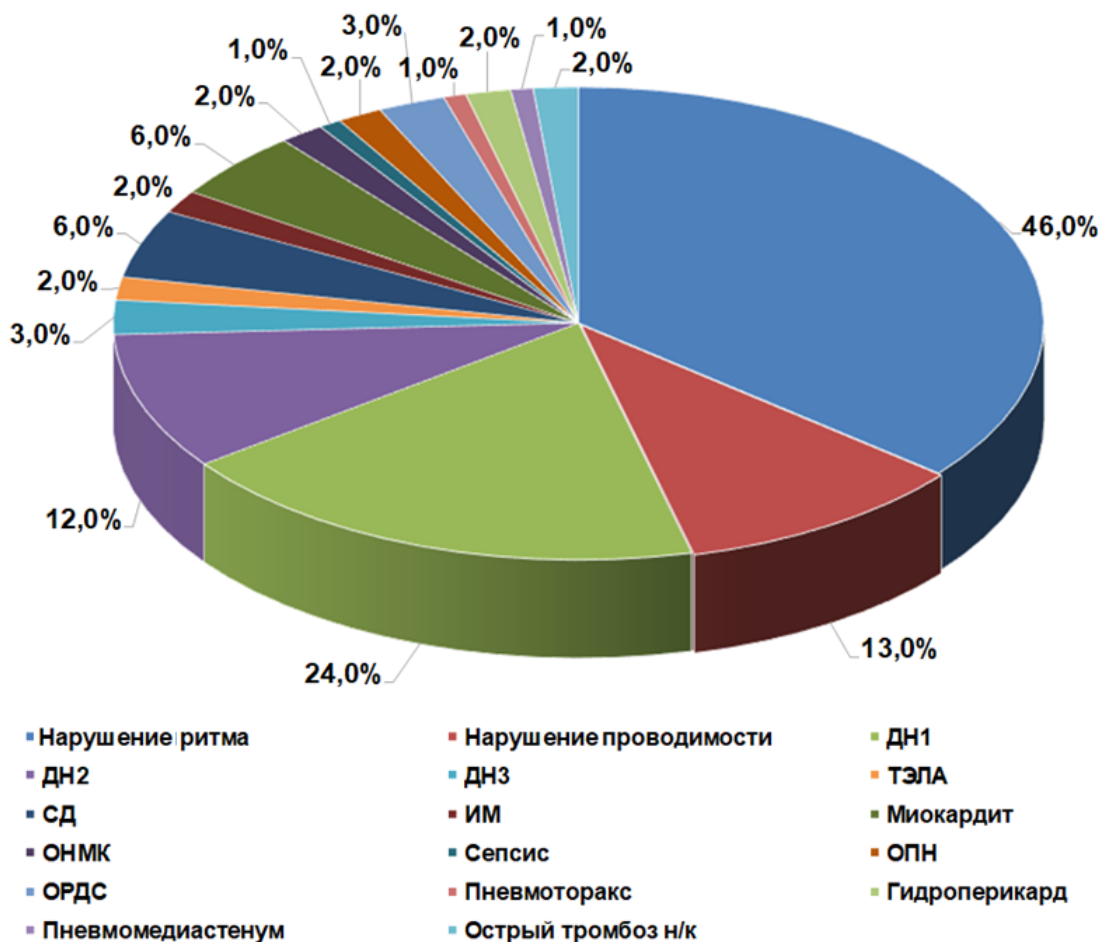


Рис. 16. Структура всех осложнений у больных COVID-19 без ССЗ

В группе без ССЗ, развившихся на фоне коронавирусной инфекции COVID-19, самыми частыми осложнениями являлись ДН 1 ст (24,6%); нарушение ритма (46%); ДН 2 ст (11,9%); миокардит (6,2%).

Результаты проведенного сравнительного анализа частоты и структуры осложнений в группах исследования представлены в табл. 6.

Из табл. 6 следует, что у больных 1-й группы достоверно чаще наблюдались более тяжелые осложнения (ДН 2 ст.; ДН 3 ст.; ТЭЛА; гидроперикард) по сравнению с таковыми во 2-й группе. Нарушение проводимости и ДН 3 ст. наблюдались в 3 раза чаще у больных 1-й группы; ТЭЛА более чем в 5 раз; ИМ в 3 раза; сепсис в 4 раза. Острый тромбоз нижних конечностей встречался одинаково в обеих группах наблюдения.

## Структура и частота осложнений COVID-19 (в %)

Осложнение	1 группа n = 182	2 группа n = 182	p
Нарушение ритма	26,9	46,0	< 0,05
Нарушение проводимости	32,4	12,7	< 0,01
ДН1	8,2	24,6	< 0,05
ДН2	48,9	11,9	< 0,02
ДН3	(0,9	2,3	< 0,05
ТЭЛА	9,8	1,58	< 0,05
СД	10,4	6,3	
ИМ	6,0	1,6	
Миокардит	1,0	6,3	
ОНМК	4,9	1,6	
Сепсис	4,3	0,79	
ОПН	4,9	2,3	
ОРДС	6,0	3,2	
Пневмоторакс	3,8	3,2	
Гидроперикард	12,6	2,4	< 0,05
Пневмомедиастенум	0	0,8	
Острый тромбоз н/к	1,1	1,6	

Установлено, что наличие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии не повышает риск развития миокардита. Процент развития миокардита в сравниваемых группах одинаков (OR-0,98).

В работе отдельно рассмотрены осложнения в зависимости от фонового ССЗ.

Осложнения у больных с АГ (n = 170) показаны на рис. 17.

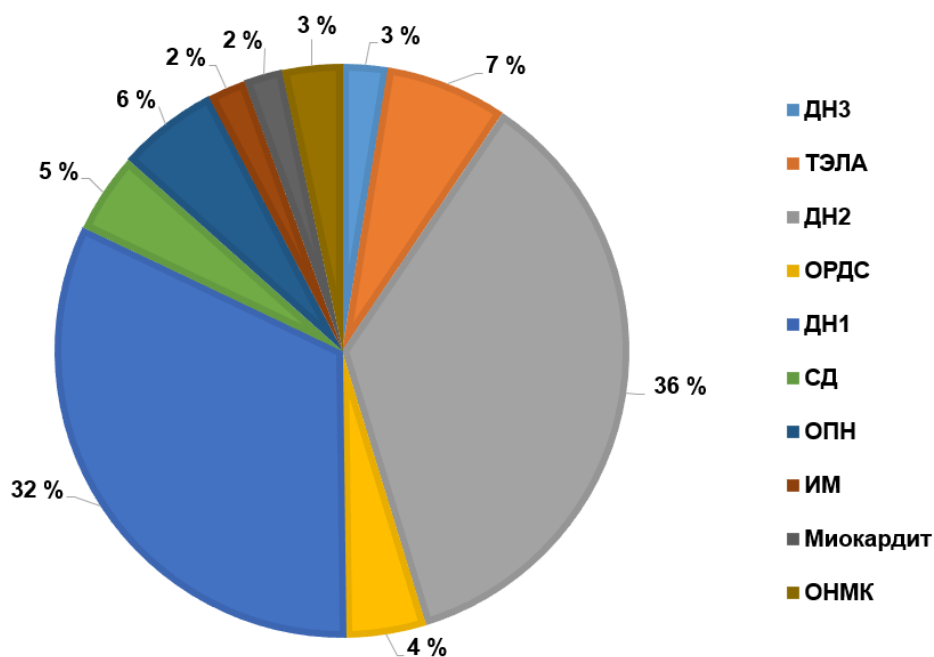


Рис. 17. Осложнения у пациентов с COVID-19 и АГ

У больных с артериальной гипертензией в 1,6% случаев отмечалась ДН 3 ст., ДН 2 ст 18,2%, ТЭЛА – 3,5%, ОПН – в 2,9%, миокардиты – в 1,1% случаев.

Осложнения в группе больных с COVID-19 и хронической сердечной недостаточностью представлены на рис. 18 (n=144).

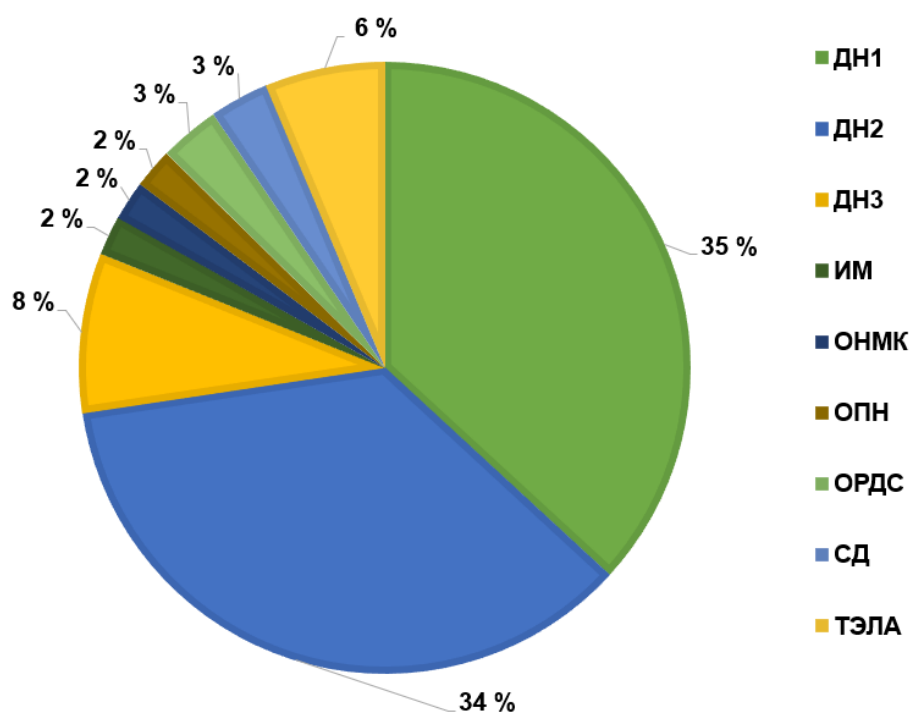


Рис. 18. Осложнения у пациентов с COVID-19 и ХСН

У больных с ХСН в 34,0% случаев регистрировалась ДН 2 ст, ИМ – в 2,0%, ДН 3 ст – в 7,6%, ОРДС – в 3,4%, ТЭЛА – в 6,2% случаев.

Самой многочисленной группой по осложнениям COVID-19 были больные с ишемической болезнью сердца. Осложнения в этой группе больных представлены на рис. 19.

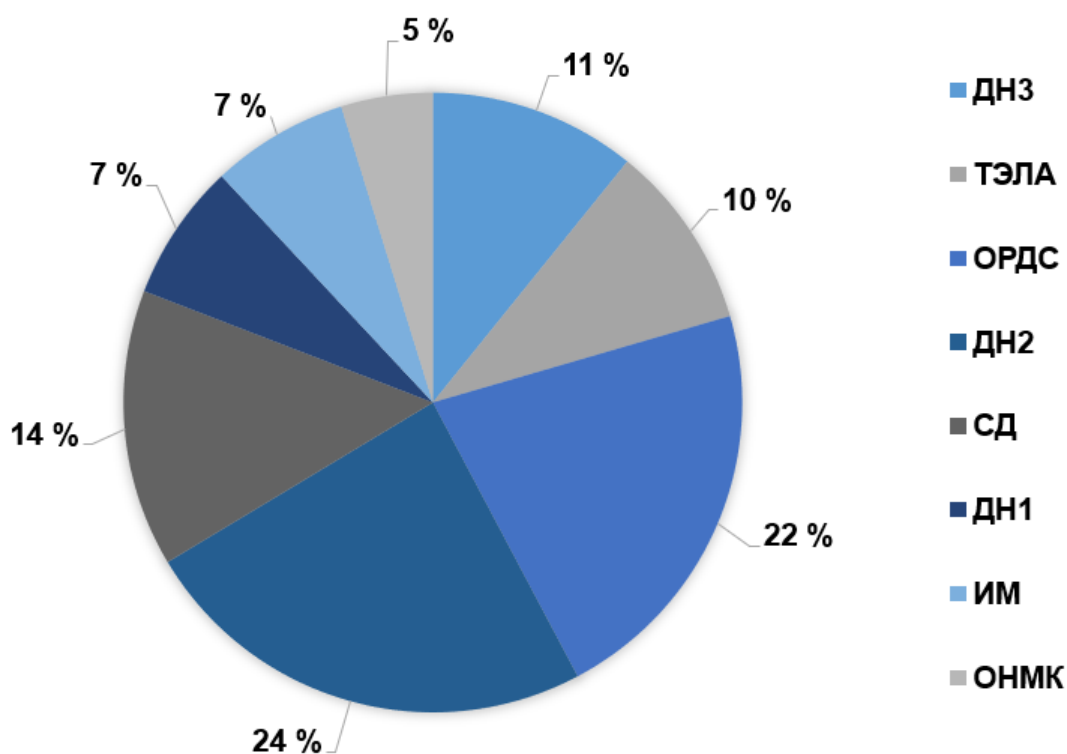


Рис. 19. Осложнения у пациентов с COVID-19 и ИБС

У больных с ИБС тяжелая степень дыхательной недостаточности регистрировалась в 11% случаев, ТЭЛА – в 10%, ОРДС – в 22%, СД – в 14%, ИМ – в 7%, ОНМК – в 4,6%.

Отдельно были рассмотрены осложнения у больных с фибрилляцией предсердий (n = 48).

У больных с ФП тяжелая степень дыхательной недостаточности регистрировалась в 23% случаев, ТЭЛА – в 17%, ОРДС – в 17%, ОНМК – в 9,0%, ОПП – в 9,0% случаев

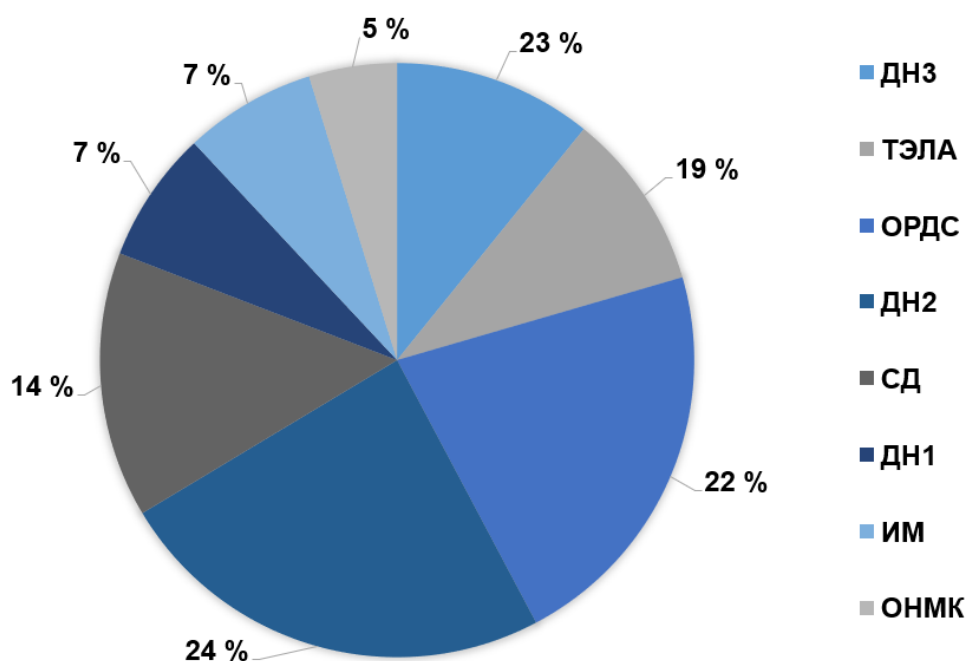


Рис. 20. Осложнения у пациентов с COVID-19 и ФП

С учетом многочисленных тромбоземболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий без предшествующей вторичной профилактики антикоагулянтами в начале пандемии к лечению были подключены инъекционные антикоагулянты в лечебных дозировках. В последующем был произведен анализ исхода COVID-19 в зависимости от вторичной профилактики ТЭО антикоагулянтами в стационаре.

Таблица 7

Зависимость исхода заболевания от приема антикоагулянтов  
больными с ФП на стационарном этапе

Осложнения	Принимали антикоагулянты (n = 38)	Не принимали антикоагулянты (n = 16)	p	Отношение шансов (OR)
ОНМК	1 (2,6%)	3 (18,7%)	< 0,001	0,72
ТЭЛА	2 (5,2%)	7 (43,7%)	< 0,05	0,54
Тромбоз	1 (2,6%)	2 (12,5%)		0,36
Исход				
Улучшение	(94%)			
Летальный исход	2 (5,2%)	(50%)	< 0,001	0,86

У пациентов COVID-19 и ФП на фоне инициации антикоагулянтной терапии шансы развития ОНМК < в 4 раза, ТЭЛА < в 4 раза, тромбоз < в 2 раза, летальный исход < в 5 раз, чем в группе пациентов COVID-19 и ССЗ без антикоагулянтной терапии.

Таким образом, доказана зависимость тромбозэмболических осложнений и исхода от своевременной антикоагуляции у пациентов COVID-19 с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

### **3.6. Вклад ССЗ в госпитальную смертность**

Летальный исход от новой коронавирусной инфекции широко варьируется в разных странах и даже в регионах внутри страны (в зависимости от возраста, сопутствующих состояний) и колеблется от 1 до 5%. Проведен ретроспективный анализ 150 электронных историй болезни умерших в госпитале особо опасных инфекций № 2 МЗ КБР для больных COVID-19 на базе городской клинической больницы № 1 г. Нальчик в 2020 г. Анализируемые показатели включали возраст, пол, структуру причин летального исхода, коморбидные состояния (ИБС, СН, АГ, ФП, СД, ХБП).

В исследуемой группе женщин, умерших от COVID-19, было 66 (44%), мужчин 84 (56%). Средний возраст составил у мужчин 64,4 и 66,2 у женщин.

Пациенты были разделены на группы по возрастным категориям: молодой возраст (14–44 лет), средний возраст (45–59), пожилой (60–74), старческий (74–90) (табл. 8).

В возрастной структуре умерших в когорте молодого и среднего возраста преобладали лица мужского пола. В возрастной группе пожилых пациентов женщины и мужчины встречались одинаково часто. В старческом возрасте преобладали лица женского пола (рис. 21).

## Возрастная структура умерших от COVID-19

Возраст	Мужчины (n = 84)		Женщины (n = 66)	
	абсолютная величина	%	абсолютная величина	%
18–44	7	8,3	3	4,5
45–59	6	7,1	3	4,5
60–74	34	40,4	29	43,9
75–90	22	26,1	21	31,8
90 и старше	15	17,8	10	15,1

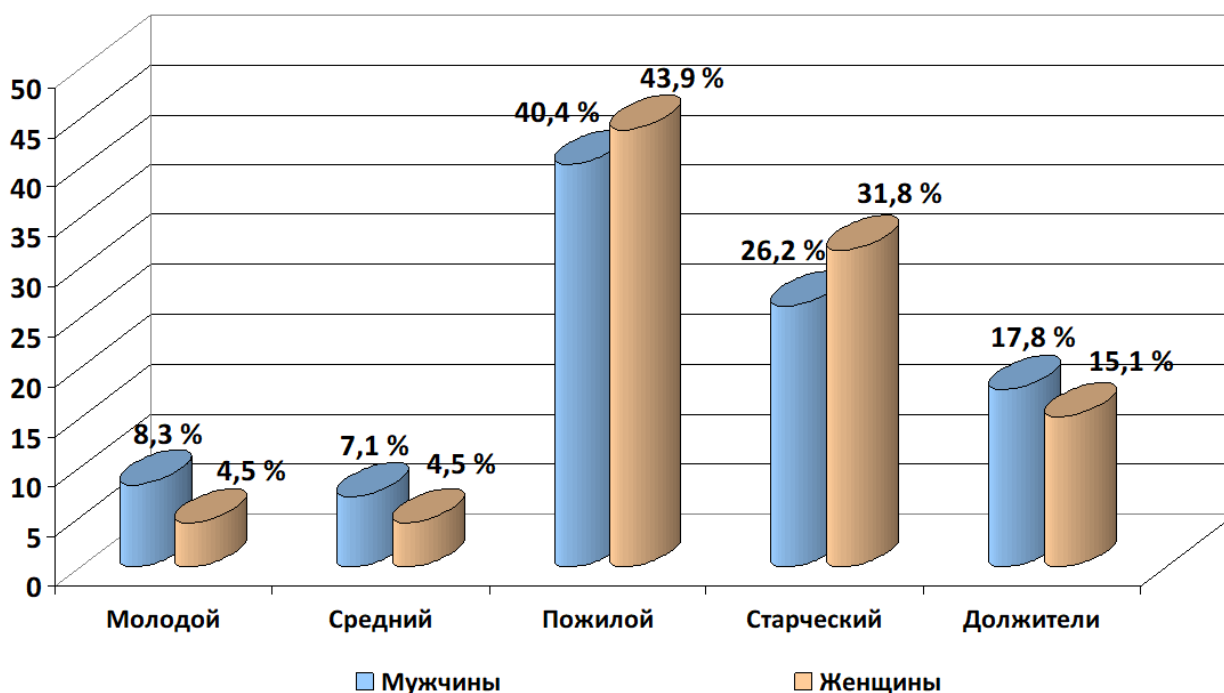


Рис. 21. Возрастная структура больных с летальным исходом COVID-19

Структура сопутствующих заболеваний у пациентов с летальным исходом следующая: АГ в анамнезе – в 77,3 % случаев; АГ в сочетании с СД и ХБП – в 24,7%; АГ+ХСН+ФП – в 38%; АГ+ИБС–14%, ИБС+ХСН – в 6%; болезни органов пищеварения – в 14%; онкологические заболевания – в 8% и болезни органов дыхания – в 8,7% случаев (рис. 22).

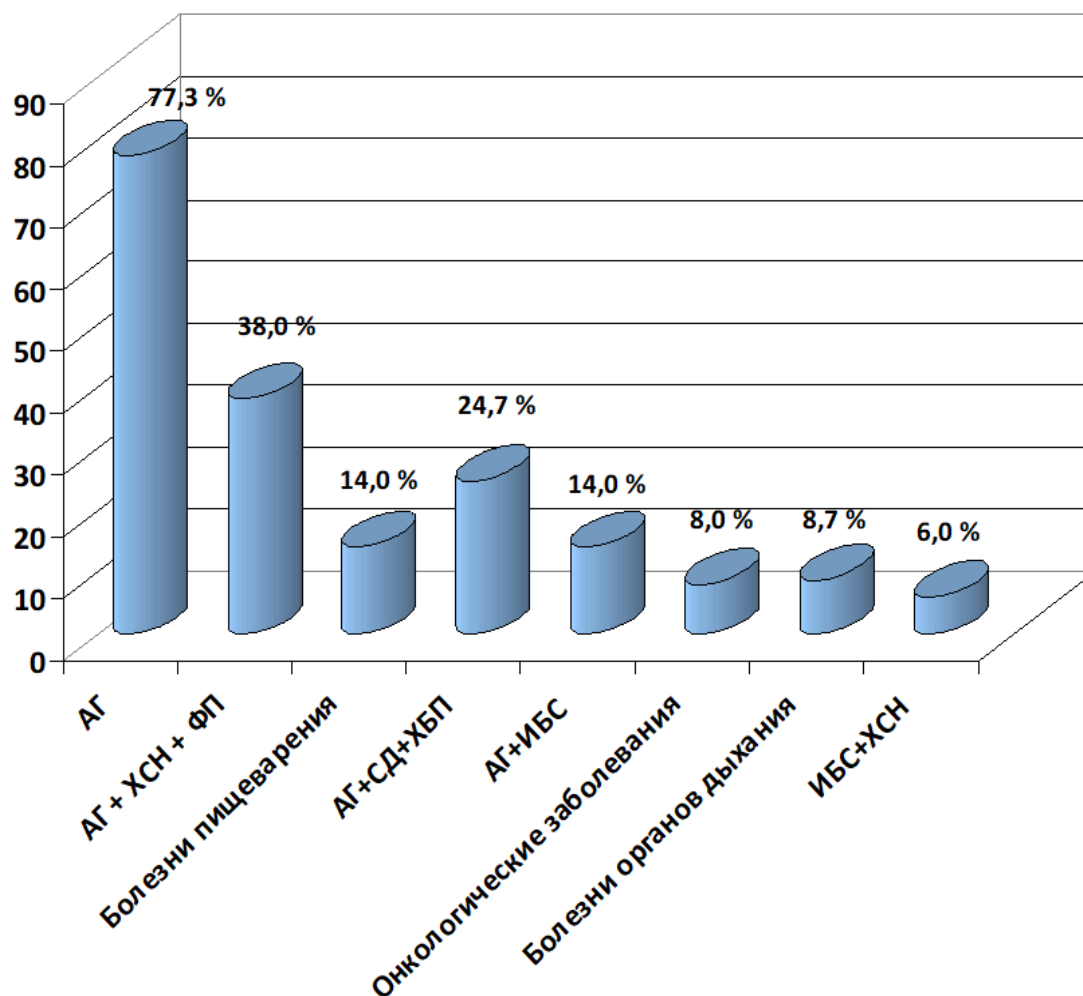


Рис. 22. Структура сопутствующих заболеваний и их сочетания

У пациентов с летальным исходом ССЗ встречались в преобладающем большинстве и составили 82%. В дальнейшем пациенты были разделены на две группы: 1 группа – пациенты с ССЗ, 2 группа – пациенты без сопутствующей кардиальной патологией.

Структура всех осложнений у пациентов с COVID-19 с летальным исходом (n = 150) приведена на рис. 23.

В структуре осложнений наибольший удельный вес имели ТЭЛА (47,3%), ОРДС (29,3%), ОПП (21,3%), сепсис (14,6%), гидроперикард (14%), а в структуре причин смерти ДН 3 ст, ТЭЛА, ОРДС, ОПП и сепсис.



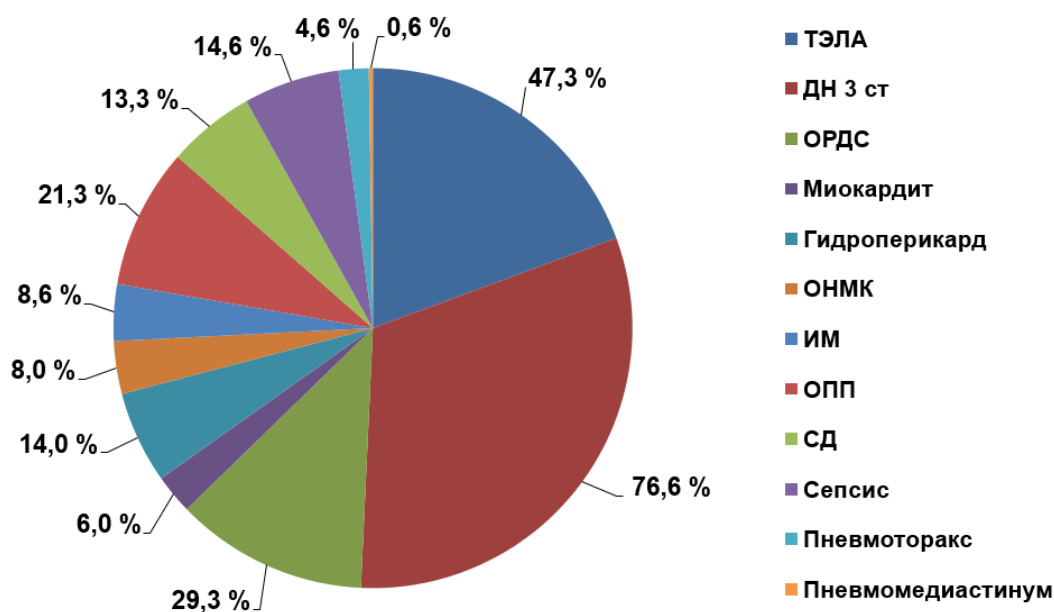


Рис. 23. Структура осложнений у пациентов с COVID-19 с летальным исходом

Осложнения COVID у больных 1 и 2 групп с летальным исходом (n = 150) приведены рис. 24.

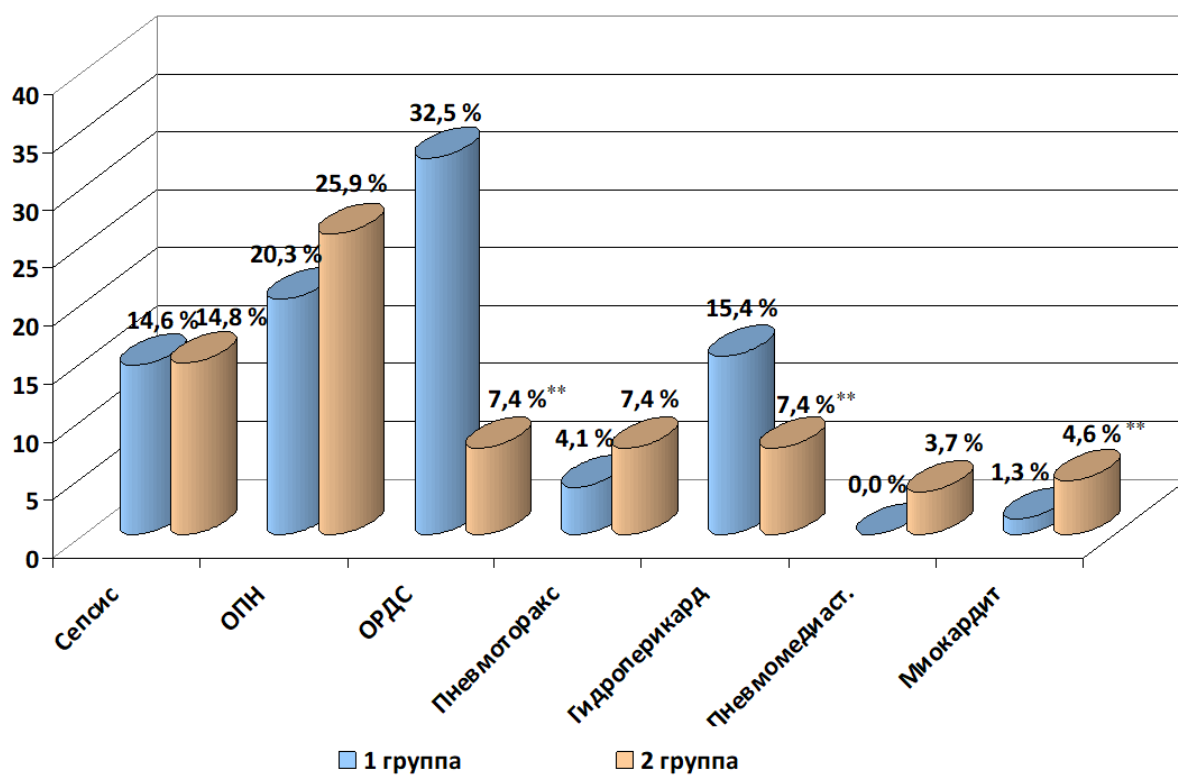


Рис. 24. Структура осложнений у пациентов с COVID-19 с летальным исходом с ССЗ и без ССЗ

(\* – статистически значимые различия,  $p < 0,05$ )

При сравнительном анализе осложнений среди больных с летальным исходом выявлено, что у пациентов с ССЗ достоверно чаще наблюдались такие осложнения, как ТЭЛА в 52 против 25,9%, ОРДС 32,5 в первой против 7,4% во второй группе, нарушение проводимости сердца в 40,7 против 25,9%, ИМ в 9,8 против 3,7%, гидроперикард в 15,4 против 7,4%, а во второй – миокардит 4,6 против 1,3%. Сепсис, ОПП регистрировались с одинаковой частотой.

### 3.7. Коморбидный статус у больных COVID-19

Коморбидный статус был достоверно выше у больных 1-й группы по сравнению с контрольной группой. В группе больных с ССЗ наиболее часто встречался СД 2 типа (21,4%), избыточная масса тела различной степени (12,6%). Обращает внимание и высокая частота хронической болезни почек на фоне АГ и СД. Индекс коморбидности у пациентов с ССЗ больше 6, тогда как у пациентов без ССЗ он равен либо меньше 4 (рис. 25).

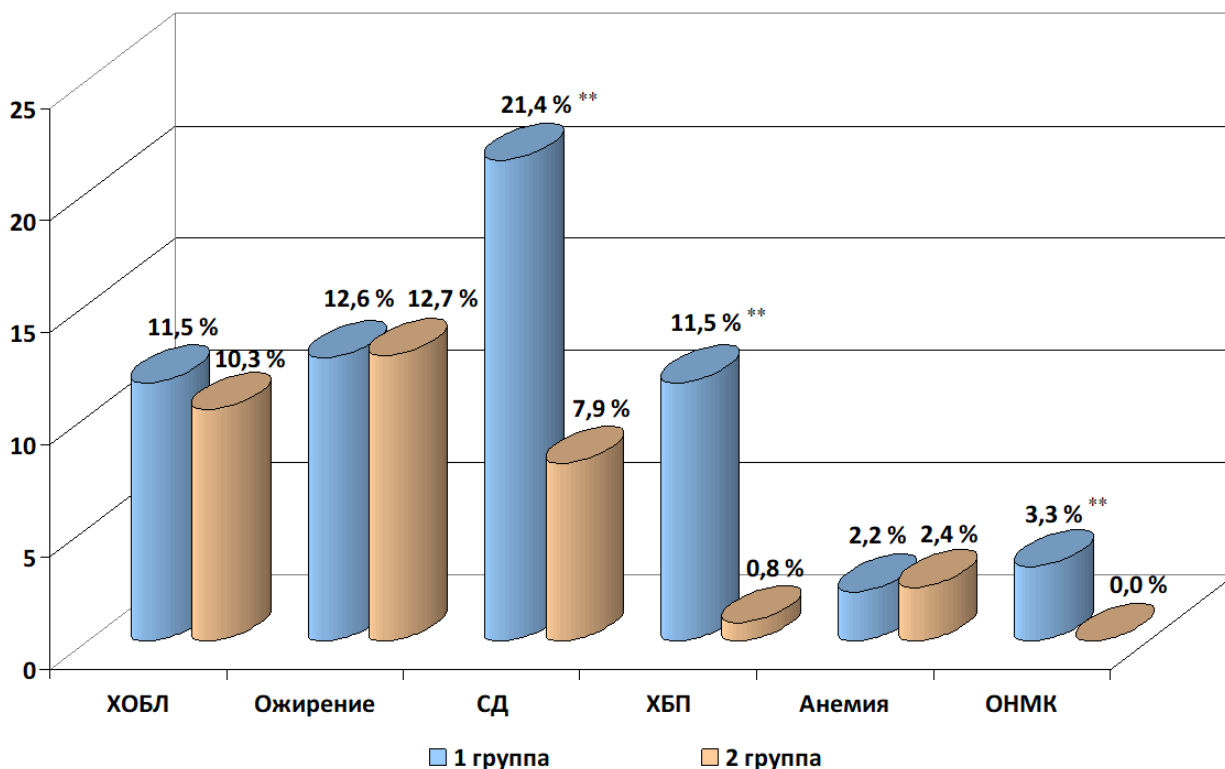


Рис. 25. Структура сопутствующих заболеваний среди больных с COVID-19 с ССЗ и без них (n = 364)

## Анализ зависимости тяжести течения COVID-19 от преморбидного фона

С учетом развития у пациентов тяжелых осложнений хронической сердечной недостаточностью, с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертонией и фибрилляцией предсердий были отобраны пациенты с сочетанием трех фоновых заболеваний : АГ+СД+ХБП (n = 58); АГ+ИБС+ХОБЛ (n = 24) и АГ+ФП+ХСН (n = 36).

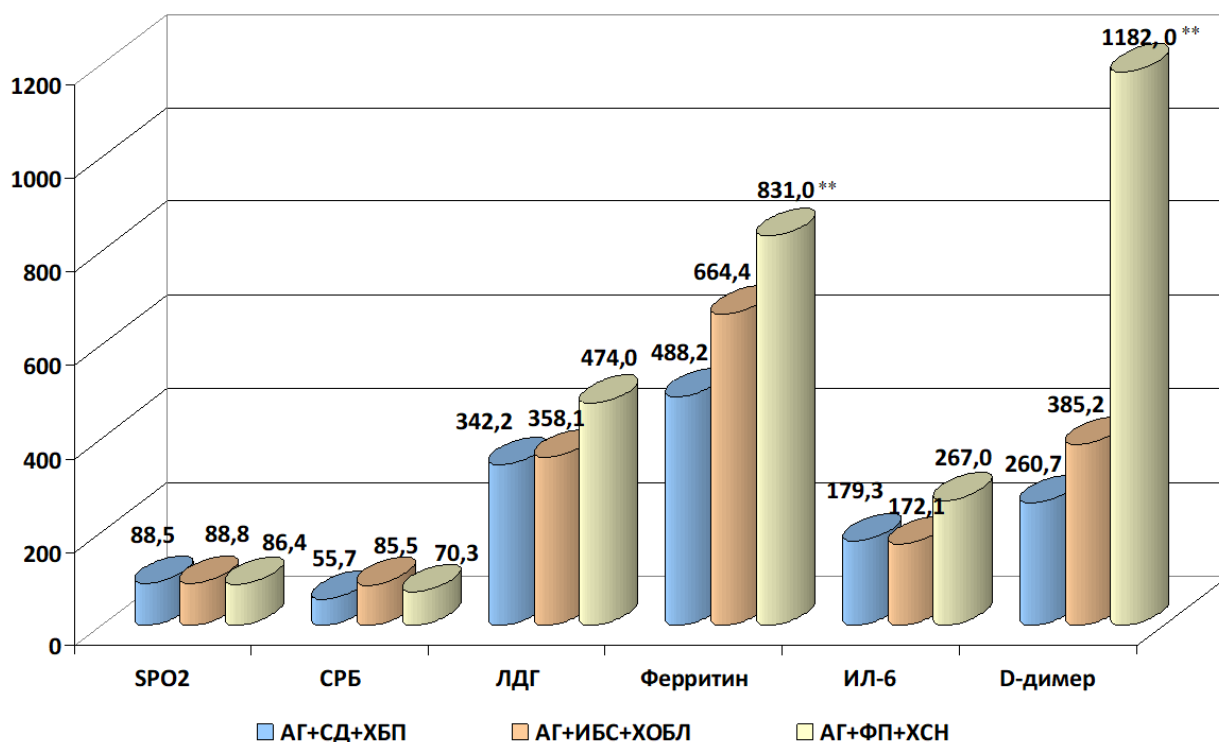


Рис. 26. Клинико-лабораторные особенности в зависимости от сопутствующей патологии

(\* – статистически значимые различия,  $p < 0,05$ ;  $0,01$ )

У пациентов с преморбидным фоном из трех заболеваний отмечается выраженное повышение маркеров воспаления и D-димера. Особенно у больных с АГ+ФП+ХСН ЛДГ больше 2 норм, ферритин больше 3,5 норм, ИЛ-6 больше 26 ном, D-димер больше 5 норм (рис. 27).

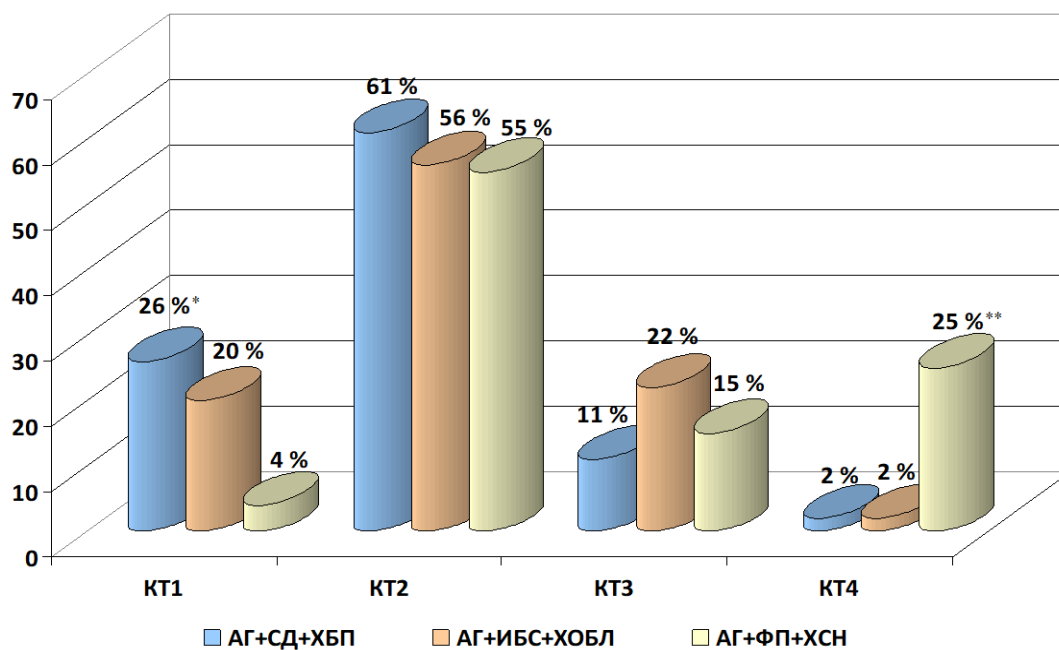


Рис. 27. Степень поражения нижних дыхательных путей по данным КТ у пациентов с преморбидным фоном (\* – статистически значимые различия,  $p < 0,05$ ;  $0,01$ )

У пациентов с АГ+ФП+ХСН достоверно чаще регистрируется КТ 4 в 25% против 2% ( $p < 0,01$ ).

Структура осложнений у больных с COVID-19 и мультиморбидным фоном (рис. 28).

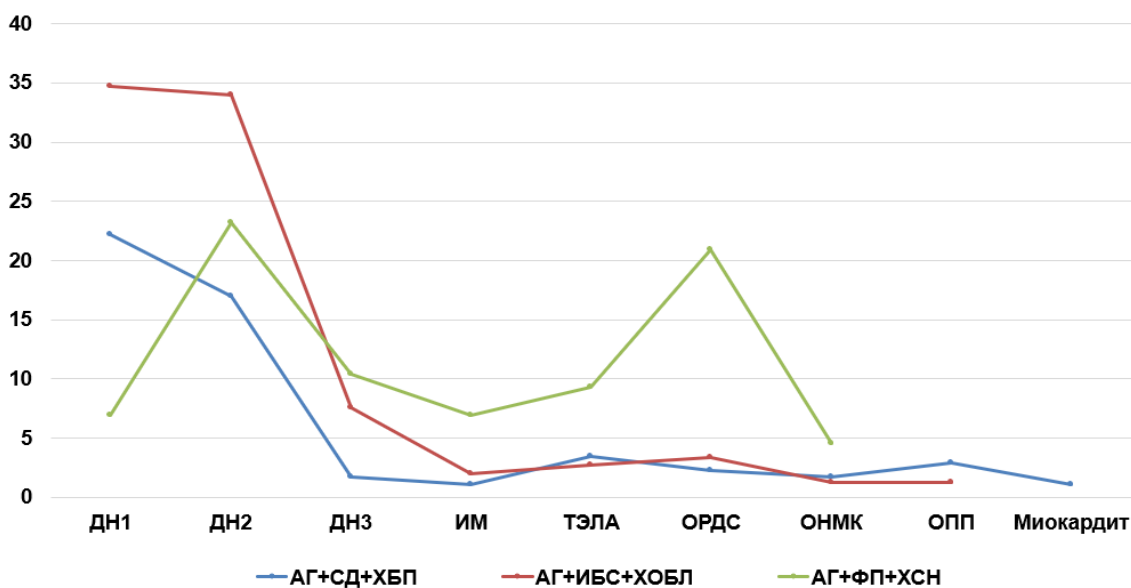


Рис. 28. Осложнения у больных с COVID-19 с мультиморбидным фоном

Как видно из графика, у пациентов с COVID-19 и полиморбидным фоном развиваются тяжелые осложнения, такие как: ДН 2 ст, ДН3 ст, ИМ, ОРДС, ОПП, причем у пациентов с COVID-19 в сочетании с АГ+ФП+ХСН с большей частотой (ОРДС 20,9%; ТЭЛА 9,3%; ДН 3 ст. 10,4%; ДН 2 ст. 23,2%; ОНМК в 4,6%).

У пациентов с сочетанием трех фоновых заболеваний отмечается неблагоприятное течение инфекции с высокой частотой летальных исходов. Особое внимание обращает сочетание таких заболеваний, как АГ+ФП+ХСН, где процент выздоровления равен 0, улучшение в 9,1 против 94,8 и 96,8% ( $p < 0,01$ ); осложнения развивались в 100% случаев с развитием летального исхода в 30,5 % ( $p < 0,05$ ) (рис. 29).

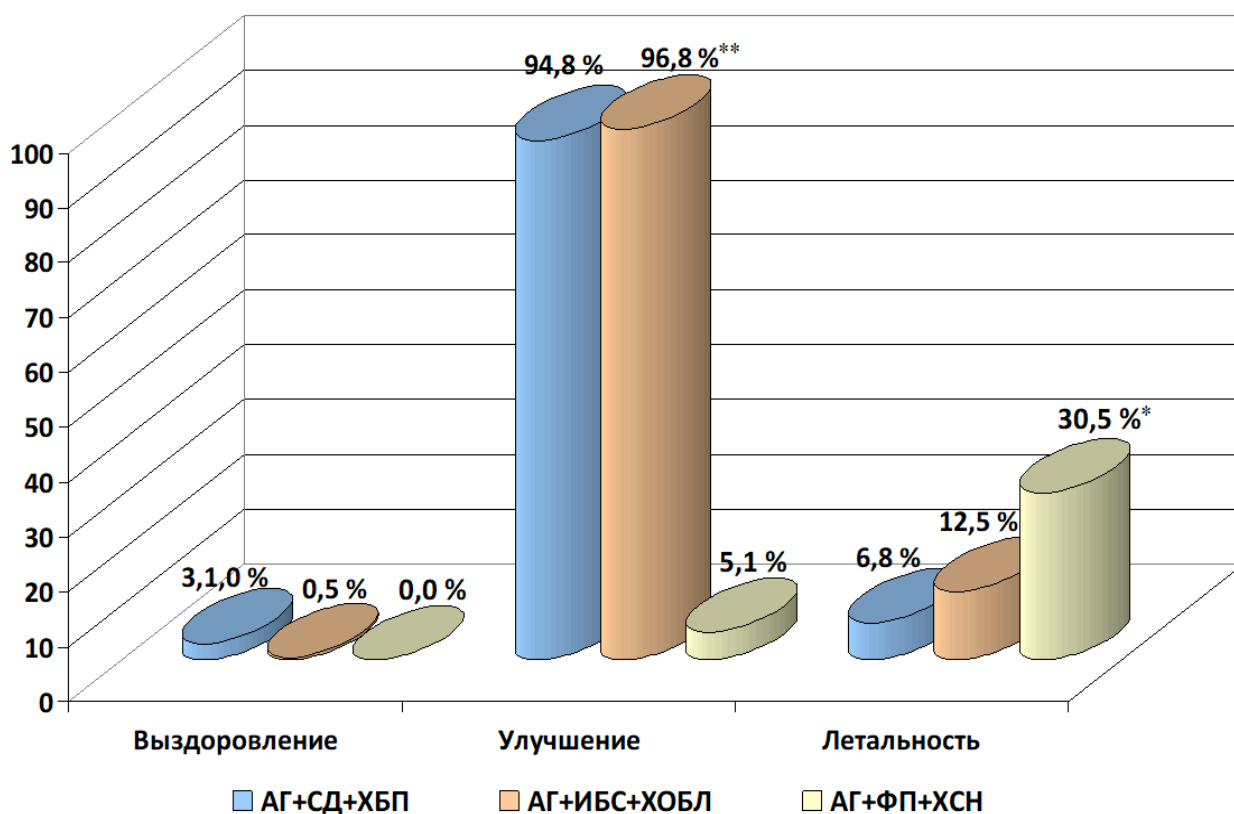


Рис. 29. Исходы у пациентов COVID-19 с преморбидным фоном

(\* – статистически значимые различия,  $p < 0,05$ ; 0,01).

С учетом полученных данных произведен многофакторный корреляционный анализ клинико-лабораторных показателей, сроков госпитализации, изменений на КТ ОГК, а также по исходам инфекции у пациентов с АГ в сочетании с фибрилляцией предсердий и хронической сердечной недостаточностью (табл. 9).

Таблица 9

Корреляционный анализ лабораторных показателей  
с поражением нижних дыхательных путей и исходом

Показатели	Койко- день	t	КТОГК	Исход	День заболевания	Возраст 70+
СРБ			0,44 (p < 0,05)	0,37 (p < 0,05)		0,49 (p < 0,01)
Прокальцитонин			0,34 (p < 0,05)	0,47 (p < 0,05)		0,36 (p < 0,05)
ЛДГ			0,39 (p < 0,05)	0,48 (p < 0,05)	0,56 (p < 0,01)	0,59 (p < 0,01)
Ферритин			0,64 (p < 0,05)	0,31 (p < 0,05)	0,41 (p < 0,05)	
ИЛ-6			0,64 (p < 0,05)	0,36 (p < 0,05)	0,42 (p < 0,05)	
D-димер			0,64 (p < 0,05)	0,59 (p < 0,05)	0,55 (p < 0,01)	0,64 (p < 0,01)

Выявлена положительная корреляция у пациентов старше 70 лет с преморбидным фоном в виде АГ в сочетании с фибрилляцией предсердий и хронической сердечной недостаточностью между уровнем маркеров воспаления ( $r = 0,39-0,64$ ) и D-димера ( $r = 0,64$ ) с поражением нижних дыхательных путей ( $r = 0,64$ ) с летальным исходом ( $r = 0,36-0,59$ ). Установлена достоверная корреляция между сроками госпитализации от начала заболевания и тяжестью течения инфекции. Смертность была выше у лиц, госпитализированных на 8 день заболевания ( $r = 0,44$ ).

Можно сделать вывод, что пациенты старше 70 лет с преморбидным фоном в виде АГ в сочетании с фибрилляцией предсердий и хронической сердечной недостаточностью являются группой повышенного риска по неблагоприятному течению инфекции, которые требуют своевременной госпитализации и повышенного внимания на стационарном этапе ведения пациентов.

### 3.8. Течение COVID-19 в зависимости от сроков госпитализации

Результаты исследования показали, что смертность была выше в группе больных, поступивших в госпиталь на 8 и более суток заболевания (6,1%). Среди пациентов, поступивших в более ранние сроки болезни, отмечалось благоприятное течение (выздоровление в 10,6%, улучшение в 63,8%). В структуре больных с осложнениями преобладали пациенты, госпитализированные в более поздние сроки заболевания (14,6 и 24% случаев).

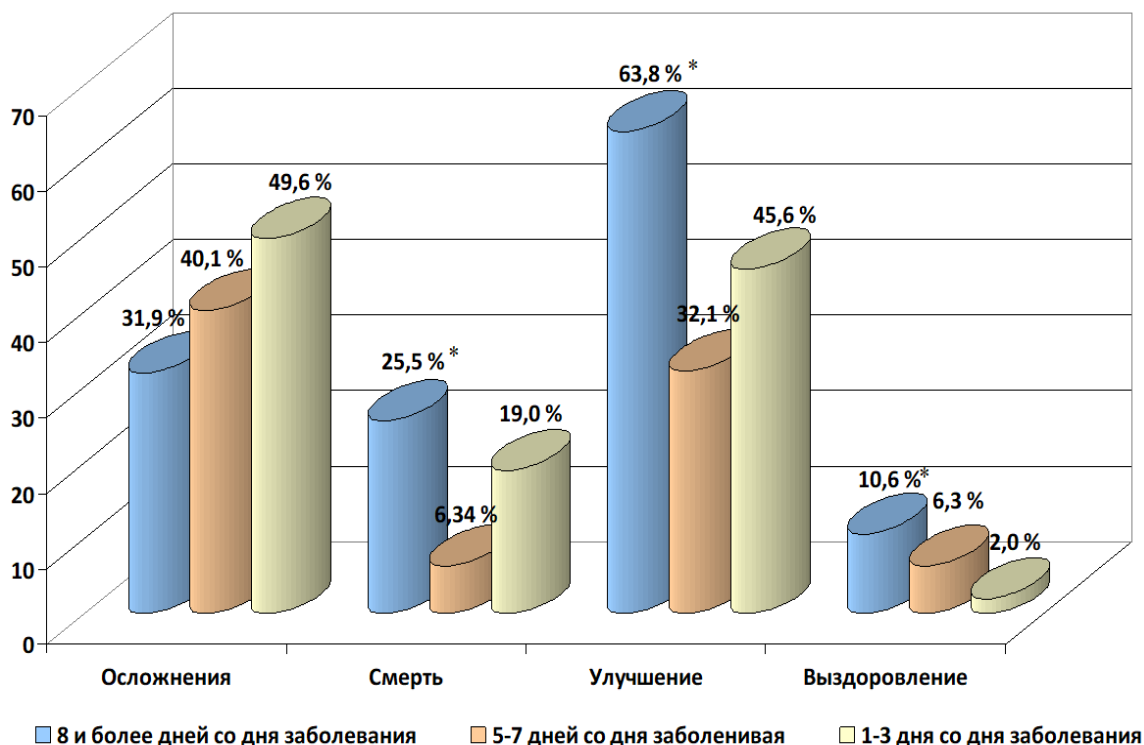


Рис. 30. Исходы COVID -19 в зависимости от сроков госпитализации

(\* – статистически значимые различия,  $p < 0,05$ )

### 3.9. Гендерные особенности течения коронавирусной инфекции COVID-19

В структуре больных преобладал женский пол. Результаты изучения гендерных особенностей течения COVID-19 представлены в табл. 10.

Таблица 10

Клинико-лабораторные и инструментальные особенности COVID-19  
у мужчин и женщин (n = 364)

Показатели	Мужчины (n = 169)	Женщины (n=195)	p
Возраст	62,6 ± 1,9	64,2 ± 1,2	
Койко-день	13,6 ± 0,6	13,5 ± 0,7	
Температура	38,2 ± 0,5	38,2 ± 0,5	
ЧДД	23,5 ± 0,6	23,0 ± 0,4	
САД	131,2 ± 23,1	133,9 ± 2,4	
ДАД	79,9 ± 11,9	81,3 ± 7,2	
SPO2	89,3 ± 0,5	89,3 ± 0,4	
Пульс	87,9 ± 1,1	89,2 ± 1,1	
СРБ	63,9 ± 5,0	56,0 ± 2,5	0,05
ЛДГ	333,9 ± 16,8	32,5 ± 14,6	
Ферритин	585,7 ± 9,5	49,7 ± 21,8	< 0,01
ИЛ-6	162,9 ± 14,1	124,9 ± 10,5	< 0,02
D-димер	360,3 ± 56,8	125,9 ± 23,7	< 0,01
Фибриноген	508,1 ± 16,6	534,9 ± 6,8	
КТ при поступлении	39,1 ± 1,5	41,9 ± 1,5	
КТ в динамике	59,3 ± 2,3	48,7 ± 2,3	< 0,001



Достоверных различий по возрасту, температуре тела, сатурации, ЧДД, койко-дням среди мужчин и женщин не было. Показатели маркеров воспаления (СРБ, ферритин, ИЛ-6) и D-димер были выше у мужчин. Достоверное ухудшение по показателям КТ легких отмечалось также среди лиц мужского пола.

Исходы у пациентов COVID-19 представлены на рис. 31.

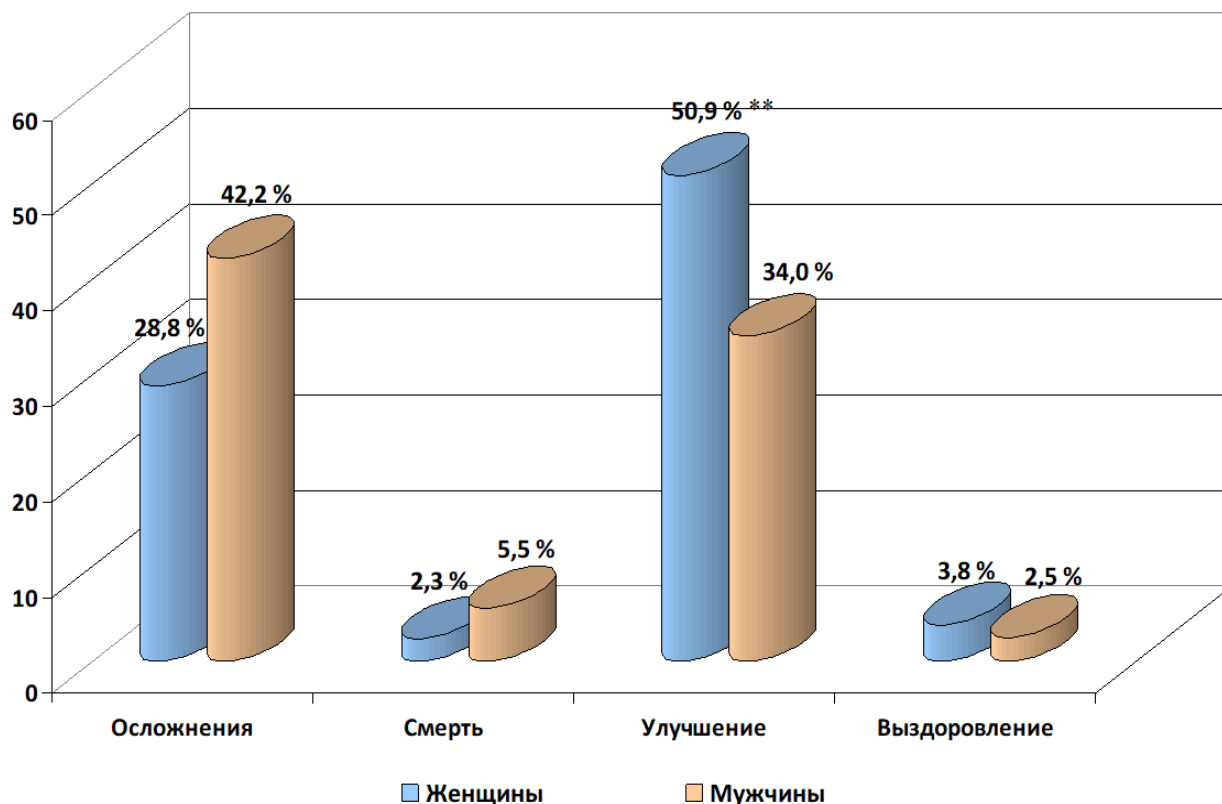


Рис. 31. Исходы у пациентов COVID-19 в зависимости от пола

(\* – статистически значимые различия,  $p < 0,05$ )

По количеству осложнений преобладали женщины, исходы были тяжелее среди мужчин (улучшение 34,0% среди мужчин, 50,9% среди женщин; летальность среди мужчин 5,5%, среди женщин 2,3%).

Таким образом, выявлены гендерные различия по течению и исходам COVID-19 с более тяжелым течением и более высокой смертностью среди лиц мужского пола.

### 3.10. Побочные эффекты противовирусных препаратов

Имеются многочисленные публикации, свидетельствующие о наличии побочных эффектов применяемых лекарственных средств при лечении больных коронавирусной инфекцией COVID-19, о влиянии применяемых препаратов, в частности гидроксихлорохина и лопинавир/рионавира, на ритм сердца.

Методом случайной выборки проведен ретроспективный анализ 76 электронных историй болезней пациентов в период с 01.05.2020 по 01.08.2020 гг. ( $n = 380$ ), получивших противовирусную терапию данными препаратами; пациенты на фоне лечения гидроксихлорохином ( $n = 38$ ), пациенты на фоне лечения лопинавир/ритонавиром ( $n = 38$ ).

Вторая группа была представлена из числа пациентов, госпитализированных в указанный период ( $n = 460$ ), не принимавших гидроксихлорохин и лопинавир/ритонавир ( $n = 38$ ).

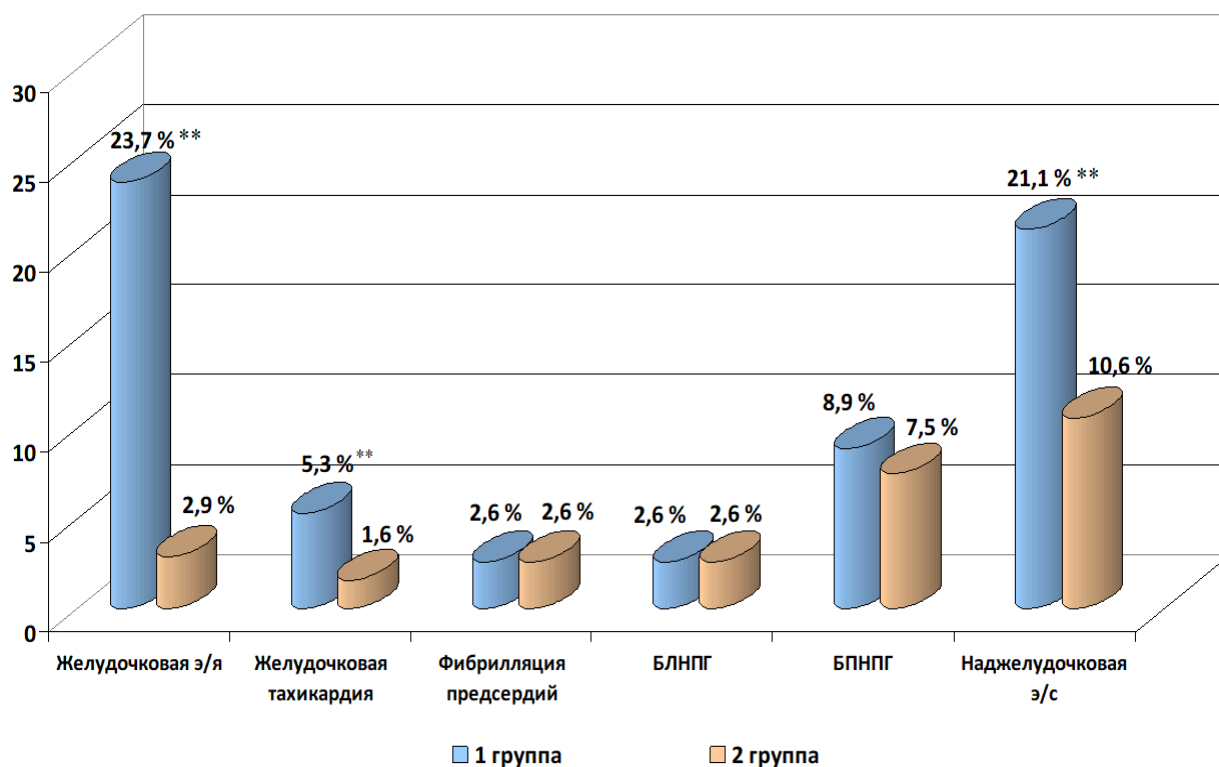


Рис. 33. Нарушение ритма и проводимости сердца при лечении гидроксихлорохином

(\* – статистически значимые различия,  $p < 0,05$ )

Сравнительный анализ распространенности аритмий сердца среди больных, леченных гидроксихлорохином в исследуемой популяции больных коронавирусной инфекцией COVID-19, показал, что при лечении данным препаратом достоверно чаще развиваются такие осложнения, как нарушение ритма сердца (23,7%), желудочковая полиморфная экстрасистолия; устойчивая желудочковая тахикардия (5,3%), в сравнении с группой пациентов, не принимавших гидроксихлорохин.

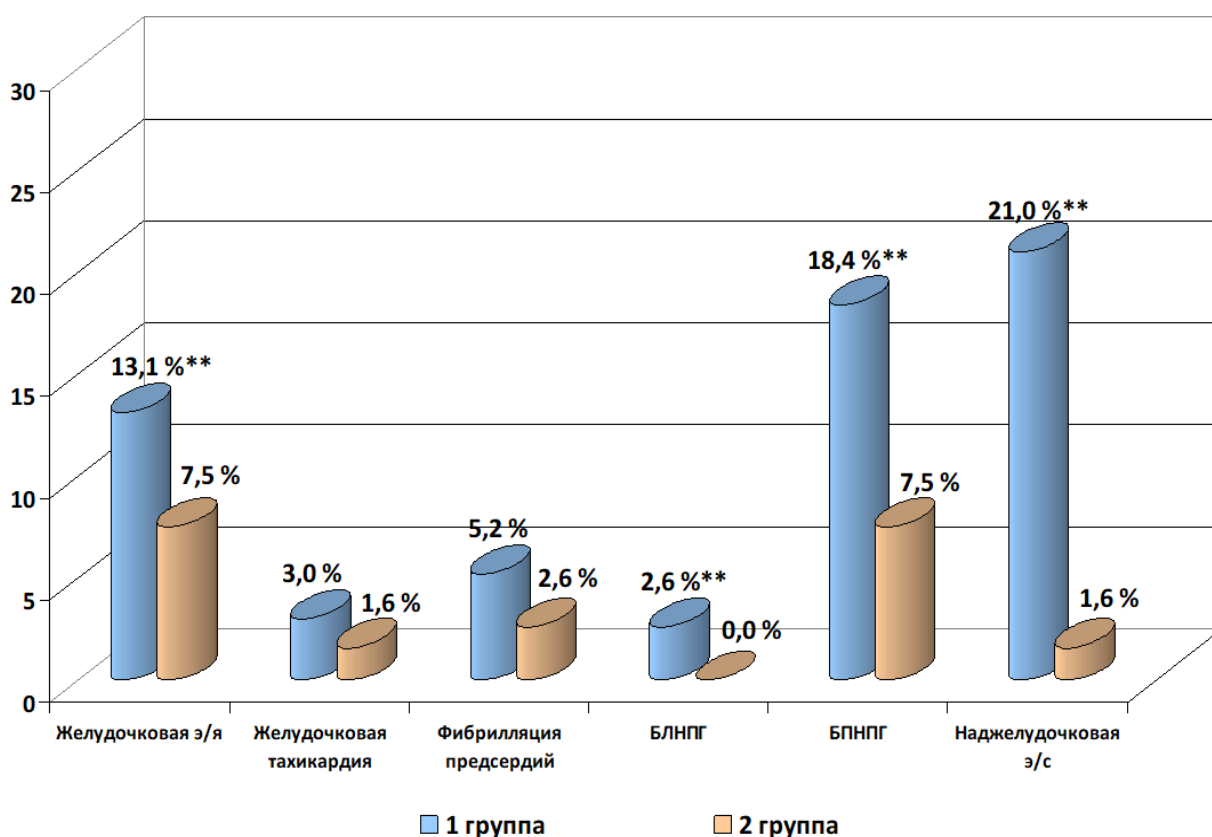


Рис. 34. Нарушение ритма и проводимости сердца при лечении лопинавир/ритонавиром (\* – статистически значимые различия,  $p < 0,05$ )

При лечении лопинавир/рионавиром также чаще регистрировалось нарушение ритма сердца по типу желудочковой и наджелудочковой экстрасистолии, однако реже отмечалось нарушение ритма сердца по типу полиморфной экстрасистолии. В преобладающем большинстве они были мономорфные (13,1%); желудочковая тахикардия встречалась в 2,6% случаев.

### **Клинический пример**

Пациентка А. 56 лет, страдающая гипертонической болезнью 2 ст, 3 степени, риска ССО 2, без предшествующих ранее в анамнезе нарушений ритма сердца и проводимости, поступила в инфекционное отделение на 4 сутки от начала заболевания. У пациентов регистрировался ЭКГ-синусовый ритм. ЭОС отклонена влево. Признаки Гипертрофии ЛЖ. QT 0,40 мс. Согласно временным методическим рекомендациям в качестве противовирусной терапии был назначен гидроксихлорохин. На вторые сутки пребывания в стационаре на фоне относительного благополучия развился эпизод синкопе. На мониторе была зафиксирована желудочковая тахикардия, купированная ЭИТ с последующей отменой противовирусной терапии.

Вероятнее всего, у данной пациентки пусковым механизмом послужило сочетание относительно удлиненного интервала QT на фоне гипертрофии миокарда левого желудочка в сочетании с приемом гидроксихлорохина, в связи с чем перед назначением препаратов необходимо учитывать преморбидный фон и возможное влияние их на сердечный ритм.

### **3.11. Алгоритмы тактики ведения пациентов с COVID-19 и сердечно-сосудистыми заболеваниями**

С учетом результатов исследований, показавших зависимость течения инфекции у пациентов с ССЗ от сроков госпитализации, от начала болезни, коморбидного фона, а также от предшествующей антикоагулянтной терапии на еженедельной видеоконференции по разбору летальных случаев в госпиталях особо опасных инфекций министерства здравоохранения Кабардино-Балкарской Республики (МЗ КБР) 28.03.21г. диссертантом был предложен алгоритм маршрутизации пациентов с подозрением на коронавирусную инфекцию; алгоритм тактики ведения пациентов с сочетанными заболеваниями (с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, фибрилляцией предсердий и хронической сердечной недостаточностью) в стационаре.

С 01.04.2021 г. данный факт учитывался в разработке алгоритмов маршрутизации пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 (рис. 34).

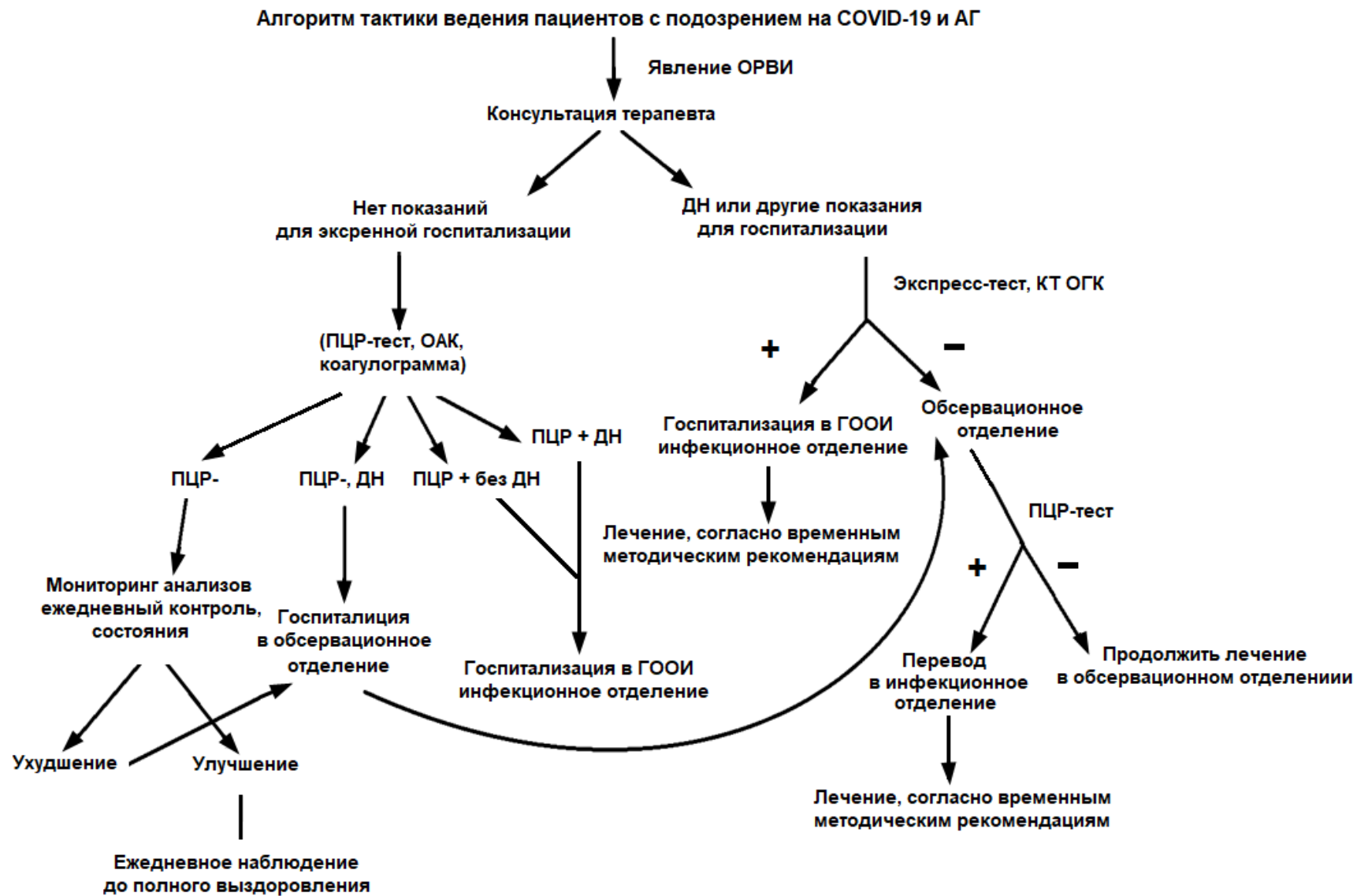


Рис. 34. Пример алгоритма у пациентов с COVID-19 и артериальной гипертензией

Таблица 11

Алгоритм тактики ведения пациентов с COVID-19  
и артериальной гипертонией в стационаре

План обследования	Тактика терапии
<p>Базовый протокол:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– ежедневный контроль АД; при дестабилизации цифр АД, контроль до 3–4 р/с в линейном отделении, прикроватное мониторирование в ОРИТ;</li> <li>– ЭКГ 12-канальное, ЭХО-КГ;</li> <li>– контроль и коррекция других жизненно-важных показателей согласно.</li> </ul> <p>Дополнительно:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– все необходимые методы диагностики по показаниям, при возникновении осложнений</li> </ul>	<p>Терапия:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– терапия, направленная на контроль цифр АД.</li> </ul> <p>Дополнительно:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– все необходимые лечебные мероприятия по показаниям, при возникновении осложнений</li> </ul>

Таблица 12

Алгоритм тактики ведения пациентов COVID-19  
и ишемической болезнью сердца в стационаре

План обследования	Тактика терапии
<p>Базовый протокол:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– ежедневный контроль АД, ЧСС, PS;</li> <li>– при тахи/брадикардии, дестабилизации цифр контроль АД до 3–4 р/с в линейном отделении;</li> <li>– прикроватное мониторирование в ОРИТ;</li> <li>– ЭКГ 12-канальное, тропониновый тест, ХС-ЛНП, ЭХО-КГ;</li> <li>– контроль и коррекция других жизненно важных показателей.</li> </ul> <p>Дополнительно:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– все необходимые методы диагностики по показаниям, при возникновении осложнений</li> </ul>	<p>Терапия:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– терапия, направленная на снижение риска ССО (базисная кардиопротективная терапия);</li> <li>– инициация ДАТТ(двойная антиромботическая терапия).</li> </ul> <p>Дополнительно:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– все необходимые лечебные мероприятия по показаниям, при возникновении осложнений</li> </ul>

Алгоритм тактики ведения пациентов  
с COVID-19 и ФП в стационаре

План обследования	Тактика терапии
<p>Базовый протокол:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– ежедневный контроль АД, ЧСС, PS;</li> <li>– при тахи/брадикардии контроль до 3–4 р/с в линейном отделении, прикроватное мониторирование в ОРИТ;</li> <li>– ОАК с подсчетом тромбоцитов, креатинина, СКФ, калия, натрия;</li> <li>– D-димер, гормоны щитовидной железы;</li> <li>– ЭКГ 12-канальное, ЭХО-КГ;</li> <li>– при пароксизме ФП или постоянной форме ЧП ЭХОКГ для исключения тромбов в полостях сердца;</li> <li>– дуплексное сканирование вен нижних конечностей. КТ ОГК с контрастированием при подозрении на ТЭЛА;</li> <li>– контроль и коррекция других жизненно важных показателей.</li> </ul> <p>Дополнительно:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– все необходимые методы диагностики по показаниям, при возникновении осложнений</li> </ul>	<p>Терапия:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– терапия, направленная на контроль сердечного ритма при пароксизмальной форме;</li> <li>– терапия, направленная на контроль ЧСС при постоянной форме;</li> <li>– при назначении антикоагулянтной терапии необходима оценка шкалы риска ТЭО CHA2DS2-VASC и шкалы кровотечений;</li> <li>– HAS-BLED;</li> <li>– рекомендованы лечебные дозировки по уровню СКФ.</li> </ul> <p>Дополнительно:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– все необходимые лечебные мероприятия по показаниям, при возникновении осложнений.</li> </ul>

**Алгоритм тактики ведения пациентов COVID-19  
и хронической сердечной недостаточностью в стационаре**

План обследования	Тактика терапии
<p>Базовый протокол:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– ежедневный контроль АД, ЧСС, PS, диуреза;</li> <li>– при тахи/брадикардии, дестабилизации цифр контроль АД до 3–4 р/с в линейном отделении;</li> <li>– прикроватное мониторирование в ОРИТ;</li> <li>– ЭКГ 12-канальное, тропониновый тест, натрийуретический пептид, ХС-ЛНП, креатинин, СКФ, АЛТ, АСТ, калий, натрий, ЭХОКГ;</li> <li>– контроль и коррекция других жизненно важных показателей.</li> </ul> <p>Дополнительно:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– все необходимые методы диагностики по показаниям, при возникновении осложнений</li> </ul>	<p>Терапия:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– терапия, направленная на снижение риска ССО и ремоделирование сердца (базисная кардиопротективная терапия);</li> <li>– при ХСН со сниженной ФВ квадритерапии (валсартан/сакубитрил до достижения целевых доз, дапаглифлазин 10 мг, бета-адреноблокаторы, антогонисты альдостерона);</li> <li>– инициация антикоагулянтной терапии.</li> </ul> <p>Дополнительно:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– все необходимые лечебные мероприятия по показаниям, при возникновении осложнений</li> </ul>

**3.12. Ретроспективный анализ исходов пациентов с COVID-19  
и ССЗ после внедрения алгоритмов**

С целью оценки результата внедрения алгоритмов ведения пациентов как на догоспитальном, так и стационарном этапе был проведен ретроспективный анализ 175 электронных историй болезни пациентов с COVID-19 и ССЗ, находившихся на лечении в ГООИ № 2 МЗ КБР с 01.04.2021 г.



по 30.04.2021 г. Критерии включения и исключения полностью сопоставимы с основной группой. Изучались исходы COVID-19 (рис. 35).

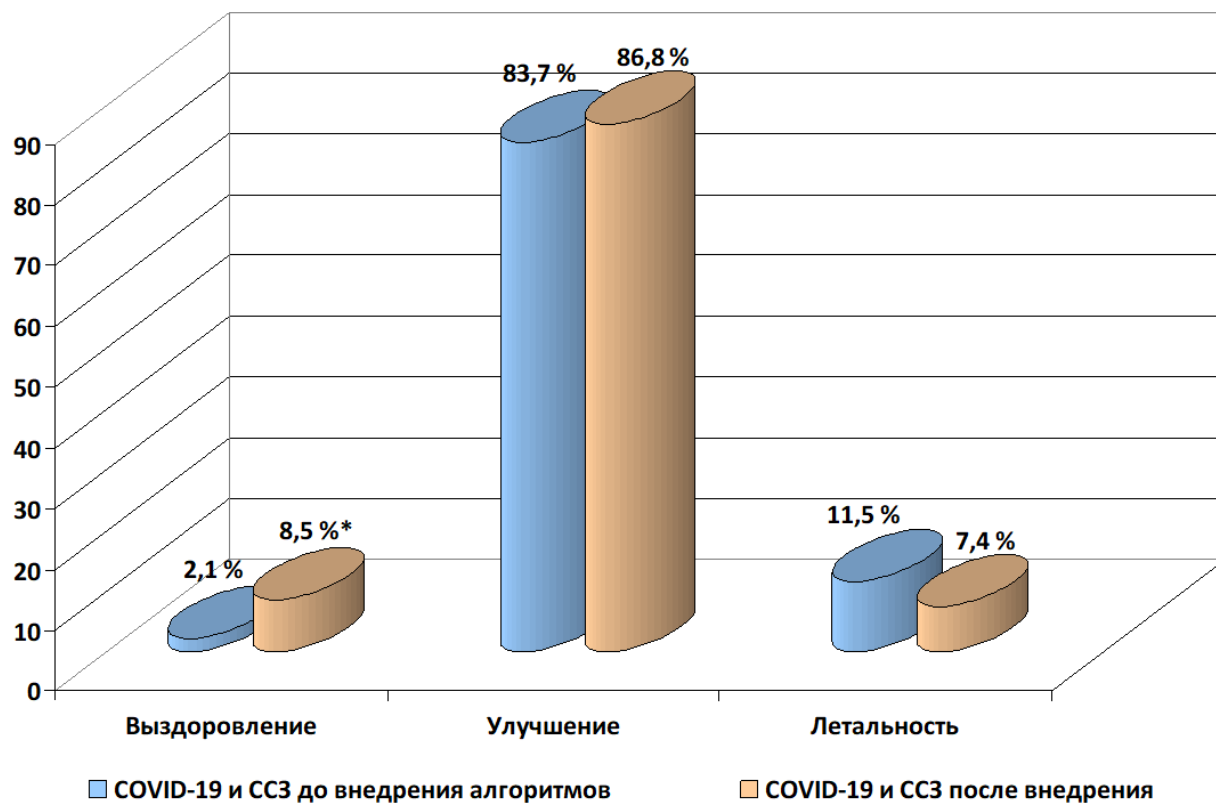


Рис. 35. Исходы у пациентов с COVID-19 и ССЗ после внедрения алгоритмов

На фоне использования алгоритма тактики ведения пациентов как на догоспитальном, так и стационарном этапе у пациентов с COVID-19 и ССЗ наблюдалось снижение летальных исходов на 4,1% (с 11,5 до 7,4%), а также достоверное увеличение доли пациентов с исходом выздоровления, что подтверждает положительное влияние разработанных в ходе исследования алгоритмов на лечение пациентов с COVID-19 и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

На основании анализа литературы и полученных результатов для выявления наиболее значимых факторов риска неблагоприятного течения инфекции, а также уменьшения нагрузки на первичное звено был разработан алгоритм тактики ведения пациентов с артериальной гипертонией, осложненной фибрилляцией предсердий и сердечной недостаточностью в постковидном периоде (табл. 15).

Алгоритм тактики ведения пациентов с COVID-19  
и артериальной гипертонией, фибрилляцией предсердий  
и хронической сердечной недостаточностью  
в период реконвалесценции

План обследования	Тактика терапии
<p>Базовый протокол:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– ОАК, СРБ, ферритин, ОАМ, глюкоза крови натощак, коагулограмма, D-димер, ЛДГ, СКФ, ЭКГ, ЭХО-КГ.</li> </ul> <p>Дополнительно:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– через 1 мес липидограмма, гликированный НВ;</li> <li>– холтеровское мониторирование ЭКГ;</li> <li>– дуплексное сканирование вен нижних конечностей.</li> </ul> <p>Наблюдение:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– консультация кардиолога 2 р в/мес первый месяц после выписки, затем 1 р в/м до 3 мес, 4–6 мес 1р/3 мес, через 6 мес. согласно диспансерной группе;</li> <li>– консультация терапевта через 6 мес. с последующим решением вопроса вакцинации от COVID-19</li> </ul>	<p>Терапия:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– оценить побочные эффекты применяемых препаратов в остром периоде COVID-19;</li> <li>– повышение доз препаратов, назначение фиксированных комбинаций до достижения целевых значений АД;</li> <li>– терапия, направленная на контроль сердечного ритма при пароксизмальной форме;</li> <li>– терапия, направленная на контроль ЧСС при постоянной форме;</li> <li>– антикоагулянтная терапия постоянного характера с учетом риска ТЭО по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC и шкале кровотечений;</li> <li>– HAS-BLED под контролем СКФ;</li> <li>– кардиопротективная терапия при всех стадиях ХСН; при ХСН со сниженной ФВ – квадритерапия (валсартан/сакубитрил до достижения целевых доз, дапаглифлазин 10 мг, бета-адреноблокаторы, антагонисты альдостерона)</li> </ul>

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заражение вирусом SARS-CoV-2 представляет особую опасность для пациентов с любыми хроническими неинфекционными заболеваниями, так как наблюдается декомпенсация имеющихся хронических заболеваний, а при тяжёлом течении имеется высокий риск неблагоприятного исхода [17, 21]. Результаты многочисленных наблюдений показали, что ССЗ являются самой частой сопутствующей патологией, встречающейся у каждого третьего пациента с COVID-19. Они увеличивают риск госпитализации в 6 раз, риск смерти в 12 раз при этом заболевании [29, 30].

Заболевания сердечно-сосудистой системы у больных с коронавирусной инфекцией могут быть как фоновыми заболеваниями, так и могут быть обусловлены поражением вирусом SARS-CoV-2. Опыт лечения COVID-19 показал необходимость изучения воздействия коронавирусной инфекции на ССС как в госпитальном периоде заболевания, так и после выздоровления.

С учетом высокой воспалительной нагрузки COVID-19 и на основании проведенных клинических исследований ожидается рост сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с тяжелым течением инфекции. Вместе с тем убедительных данных о повышении вероятности заражения больных ССЗ нет. Ведение пациентов с COVID-19 требует знания особенностей вирусной инфекции, ее клинических проявлений при сочетании с ССЗ. В этой связи изучение особенностей течения COVID-19 и структуры сердечно-сосудистых осложнений представляет важный научный и практический интерес.

Работа над диссертацией осуществлялась на базе кафедры госпитальной терапии медицинского факультета Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х.М. Бербекова. Исследование было начато в апреле 2020 г. и завершено в марте 2021 г.

В ходе исследований анализировались клиничко-anamнестические характеристики больных, особенности течения, сопутствующие заболевания, осложнения, а также основные исходы заболевания. Анализу были подверг-

нуты следующие параметры: пол; возраст; время, прошедшее с момента появления симптомов до обращения за медицинской помощью. Оценивали температуру тела, сатурацию кислорода, уровень АД и индекс массы тела (ИМТ), статус курения.

Клинико-лабораторные исследования проводились с помощью стандартных методик квалифицированными специалистами-лаборатории. Всем пациентам проводилось определение в образцах сыворотки крови различных параметров: содержание электролитов (К, Na, Са), тропонина Т, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, общего белка, альбумина, билирубина, трансаминаз (АЛТ, АСТ, ЩФ), прокальцитонина, ферритина, глюкозы, фракции холестерина, высокочувствительного С-реактивного белка, этанолевого теста, группы крови и резус-фактора.

При госпитализации определяли в крови уровень D-димера, протромбиновое время, фибриноген, АЧТВ, количество тромбоцитов с последующим регулярным контролем этих показателей. Также проводилось исследование крови на ВИЧ, сифилис, гепатиты В и С.

Кратность мониторингования у госпитализированных больных составила при легком течении 1 раз в 4–5 дней, при течении средней тяжести 1 раз в два дня; при тяжелом течении ежедневно; внеочередной анализ – при усугублении тяжести течения инфекции.

Компьютерная томография легких проводилась при подозрении на наличие инфицирования у пациентов и с подтвержденной COVID-19 при поступлении и в динамике на аппарате «ACTIVION 16-TS».

Всем пациентам при поступлении в госпиталь выполнялась базовая ЭКГ в 12 отведениях. Документировалась исходная морфология QRS-T в случае появления у пациента признаков/симптомов, указывающих на миокардит или ОКС; анализировался и контролировался интервал QT, особенно в случае терапии, удлиняющей QT (азитромицином, хлорохиноми др.) для снижения риска приобретенного синдрома удлиненного QT.

Диагностика тромботических осложнений проводилась согласно действующим рекомендациям. Трансторакальная Эхо-КГ проводилась по показаниям.

При анализе ЭКГ учитывали следующие параметры: ЧСС, наличие нарушений ритма и проводимости, признаков гипертрофии предсердий и желудочков, коронарной недостаточности, диффузных изменений в миокарде, амплитуду зубцов Q, R, S и T.

ЭКГ-признаки недостаточности коронарного кровообращения оценивали по наличию изменений конечной части желудочкового комплекса в виде депрессии сегмента ST, элевации сегмента ST и инверсии или сглаженности зубца T. Рубцовые изменения определяли по наличию патологического зубца Q, снижению амплитуды зубца R.

С подозрением пациентам выставлялся диагноз ОКС или подтверждением повреждения миокарда.

Для комплексной оценки суммарной тяжести соматической патологии вследствие сопутствующих заболеваний был применен индекс коморбидности Charlson. В качестве факторов, влияющих на выживаемость, рассматривались демографические показатели (возраст, пол, место проживания), течение заболевания, параметры тяжести состояния больного к началу наблюдения (индекс коморбидности Charlson и наличие отдельных сопутствующих заболеваний), уровень АД, эхокардиографические показатели.

Результаты исследований фиксировались в таблицах стандартного пакета компьютерных программ Microsoft Excel 10.0 и обрабатывались с помощью статистических функций указанного приложения. Достоверность различий количественных параметров и их динамики определяли с помощью t-критерия Стьюдента для независимых и связанных выборок. При  $p < 0,05$  отвергали нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей.

Также отдельно был произведен ретроспективный анализ 150 электронных историй болезней с летальным исходом методом случайной выбор-

ки и 175 электронных историй болезней пациентов с COVID-19, проходивших лечение в госпитале особо опасных инфекций № 2 МЗ КБР с 01.04.2021 г. по 30.01.2021 гг. Анализ социально-демографических характеристик исследуемых больных показал, что этнический состав был представлен в большинстве случаев кабардинцами (66,2%), балкарцами (19,2%) и русскими (14,6%). Городские жители составили 52,3%, сельские 47,7%. Неработающая часть больных составила 79,8%.

Изучение распределения больных COVID-19 и ССЗ по тяжести течения выявило, что среднетяжелое течение отмечалось у 30% больных с COVID-19, тяжелое – у 58,4% и крайне тяжелое – у 11,5%.

Сравнительный анализ уровня смертности в зависимости от сроков госпитализации показал, что летальность была выше в группе больных, поступивших в госпиталь на 7–8 день болезни. У пациентов, госпитализированных в более поздние сроки заболевания, развивались осложнения.

Результаты, проведенных за период пандемии исследований по всему миру выявили ухудшение исхода при коронавирусной инфекции у пациентов с ССЗ в анамнезе. Тяжелое течение инфекции наблюдалось у пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) с подключением к ИВЛ и летальным исходом [12, 91].

На основании результатов исследований разных авторов можно заключить, что у больных с COVID-19 имеется высокий риск тромбоэмболических осложнений, частота которых колеблется от 8 до 27 % (тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), тромбоз глубоких вен, ишемический инсульт, ОКС). Риск развития ТЭЛА у пациентов с ОРДС, вызванным COVID-19, в 3 раза выше [61, 70].

Рост концентрации провоспалительных цитокинов, обусловленный взаимосвязью между воспалением и тромбозом (так называемый «иммуно-тромбоз») – значимый фактор, способствующий активации системы свертывания крови [92, 139].

По нашим данным, у 70,3% больных 1-й группы отмечались различные сердечно-сосудистые осложнения. Смертность в группе ССЗ заболеваний также была достоверно выше.

Достоверные отличия параметров коагулограммы в исследуемых группах отмечены в отношении D-димера, который является предиктором тромбоэмболических осложнений. Сравнительный анализ уровня маркеров воспаления выявил достоверные различия в группах исследования: у больных с ССЗ все изучаемые маркеры воспаления были выше. Кроме того, КТ легких в динамике имела достоверное ухудшение у больных с ССЗ. У пациентов в группе с ССЗ достоверно чаще развивались такие осложнения, как ОРДС, ТЭЛА, ИМ.

Ретроспективный анализ клинико-демографических показателей 1 007 больных COVID-19, госпитализированных в стационары (в отделение реанимации и интенсивной терапии, ОРИТ) с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), выявил ССЗ у 61,4%. Часто встречались АГ (у 56,3% больных) и ИБС (у 16,3%); реже – перенесенный инсульт (7,1%) и ФП (9,3%), ожирение (26,1%) и СД 2-го типа (25%). Частота ССЗ увеличивалась с возрастом, достигая 80% у лиц в возрасте 60 лет и старше [6, 11, 33].

По нашим наблюдениям, самой распространенной патологией в структуре ССЗ была АГ, которая регистрировалась у 93,4% больных, на 2-м месте ХСН (60,9%), на 3-м – аритмии сердца (40,1%). ИБС отмечалась у 21,9% больных.

Спорным остается вопрос о влиянии ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) на повышение риска инфицирования.

Пациенты, получающие базисную гипотензивную терапию и АПФ, составили 57,3%. Блокаторы рецепторов ангиотензина II принимали лишь в 20,3% случаев с АГ. Исходы были следующие: улучшение наблюдалось в 89,5%, летальность составила 5,1%.

При изучении частоты полиморбидности в популяции было выявлено, что наиболее частым сочетанием для комбинации из 2 заболеваний явилось сочетание СД и АГ (17%), ИБС и АГ (17%). Самой распространенной комбинацией из 3-х заболеваний оказались АГ, СД и ИБС (30%) [81, 119, 130]. Следующие по распространенности сочетания – АГ и ИБС, инсульт (20%) и АГ. Наиболее распространенным сочетанием 4-х заболеваний оказались АГ, ИБС, инсульт и сердечная недостаточность левожелудочкового типа (20%). Выявлено, что у пациентов с 5–9 хроническими заболеваниями высок риск смерти [8, 9].

По нашим данным, изучение коморбидного статуса больных с инфекцией выявило более высокий индекс коморбидности у больных с ССЗ по сравнению с больными без ССЗ. Так, СД 21,4 против 7,9%, ХБП 11,5 против 0,8%, ОНМК 3,3 против 0%. Полученные данные свидетельствуют о том, что коморбидный статус был достоверно выше у больных с ССЗ по сравнению с контрольной.

Помимо непосредственного кардиотоксического влияния COVID-19, в основе аритмий сердца лежат гипертермия, электролитные и метаболические расстройства, гипоксия. Кроме того, противовирусные препараты приводят к удлинению интервала QT, что требует учета преморбидного фона перед инициацией противовирусной терапии регулярного ЭКГ-контроля.

Сравнительный анализ распространенности аритмий сердца среди больных COVID-19, леченных гидроксихлорохином/илопинавиром/ритонавиром показал, что при лечении данным препаратом развиваются такие осложнения, как нарушение ритма и проводимости сердца, в том числе и жизнеугрожающие тахиаритмии.

Анализ сопутствующих заболеваний у пациентов с летальным исходом показал наличие АГ в анамнезе в 77,3 %; АГ в сочетании с СД и ХБП в 24,7%; АГ+ХСН+ФП в 38%; АГ+ИБС в 14% случаев. Болезни системы пищеварения



встречались в 14%, онкологические заболевания в 8%, болезни органов дыхания в 9%, ИБС+ХСН в 6% случаев.

Результаты нашего исследования показали, что у больных с ФП ДН 3 ст. наблюдалась в 23%, ТЭЛА в 19%, ОРДС в 17%, ОПН и ОНМК в 9% случаев. Таким образом, тяжелые осложнения коронавирусной инфекции COVID-19 развивались чаще у больных с ФП.

Изучение анамнеза умерших показал, что пациенты с ФП в 39,3% случаев принимали антиагреганты и только в 4% случаев – антикоагулянты.

Полученные показатели еще раз подтверждают важность изучения особенностей течения COVID-19 у больных с ССЗ, у которых достоверно заболевание протекает тяжелее, с большим процентом осложнений и летальных исходов.

Полученные результаты позволили сформулировать ряд выводов.

## ВЫВОДЫ

1. Установлено, что у пациентов с COVID-19 из сердечно-сосудистых заболеваний самой распространенной патологией была артериальная гипертензия (93,4%) с преобладанием доли пациентов с 3 степенью (66,5%); также выявлена хроническая сердечная недостаточность (60,9%), нарушения ритма и проводимости сердца (40,1%) и ишемическая болезнь сердца (21,9%).
2. Выявлено, что у больных COVID-19 с сердечно-сосудистыми заболеваниями преобладали тяжелые формы инфекции с поражением легких 75–80% (по данным КТ), которые сопровождались развитием дыхательной недостаточности 2–3 ст. (в 60% случаев) и повышением маркеров воспаления (ИЛ-6 больше 18 норм, ферритина больше 3 норм, D-димера больше 5 норм).
3. Установлено, что у пациентов с COVID-19 и сердечно-сосудистыми заболеваниями осложнения развивались в 70% случаев, при этом 11,5% случаев закончились летальным исходом. В группе пациентов с COVID-19 и сердечно-сосудистыми заболеваниями регистрировали нарушение проводимости в 32,4% случаев, ДН 2 ст. – в 48,9%, ДН 3 ст. – в 11%, ТЭЛА – в 9,8%, сепсис – в 14,6%, гидроперикард – в 14% случаев. Вероятность развития миокардита у пациентов COVID-19 не связана с сопутствующей кардиальной патологией (OR-0,98).
4. У больных COVID-19 и сердечно-сосудистыми заболеваниями по сравнению с больными COVID-19 без ССЗ чаще выявляли СД (21,4% против 7,9%), хроническую болезнь почек (11,5% против 0,8%), ОНМК (3,3% против 0%). Индекс коморбидности у пациентов с COVID-19 и сердечно-сосудистыми заболеваниями составил 6, что ниже, чем у пациентов без ССЗ (4).
5. Выявлено, что у больных COVID-19 с сердечно-сосудистыми заболе-

ваниями летальный исход наблюдается достоверно чаще, чем у пациентов без ССЗ: ТЭЛА в 52% по сравнению с 25,9%, ОРДС (32,5% против 7,4%), нарушение проводимости сердца (в 40,7% против 25,9%).

6. У пациентов с COVID-19 с летальным исходом в 82 % случаев регистрировали сердечно-сосудистые заболевания, связанные с фибрилляцией предсердий, хронической сердечной недостаточностью и артериальной гипертонией.
7. Установлены наиболее значимые факторы риска, способствующие неблагоприятному течению COVID-19: возраст 70 лет и старше, полиморбидный фон (фибрилляция предсердий и хроническая сердечная недостаточность на фоне артериальной гипертонии), поздняя госпитализация (на 7 и более сутки от начала заболевания), развитию тяжелых форм пневмонии (КТЗ-4) и летальному исходу в 31% случаев.
8. Доказано, что у пациентов с COVID-19 в сочетании с фибрилляцией предсердий на фоне антикоагулянтной терапии шансы развития ОНМК в 4 раза, ТЭЛА в 4 раза, тромбоза в 2 раза, летального исхода в 5 раз меньше, чем в группе больных COVID-19 с ССЗ, не получавших антикоагулянтную терапию.
9. Научно обоснованный алгоритм ведения пациентов с COVID-19 позволил снизить число летальных исходов на 4,1% у больных коронавирусной инфекцией на фоне сердечно-сосудистой патологии.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Пациенты с COVID-19 в возрасте старше 70 лет с сопутствующей АГ в сочетании с фибрилляцией предсердий и хронической сердечной недостаточностью составляют группу риска по развитию тяжелой формы инфекции с неблагоприятным прогнозом и нуждаются в своевременной госпитализации, динамическом наблюдении в стационаре, а также в реабилитации после перенесенной коронавирусной инфекции согласно предложенному алгоритму.

2. Необходимо повысить эффективность диспансерного наблюдения пациентов с нарушениями ритма сердца с обязательным приемом антикоагулянтов при наличии фибрилляции предсердий во все периоды инфекционного процесса (острый период и период реконвалесценции COVID-19).

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Дальнейшее изучение особенностей течения респираторных инфекций (в том числе, COVID-19) у больных с коморбидным фоном как группы с высоким риском неблагоприятного течения и исхода болезни; поиск более эффективных организационных и лечебных мероприятий на разных этапах оказания медицинской помощи.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

ДИ – доверительный интервал

ЖТ – желудочковая тахикардия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИКЧ – индекс коморбидности Charlson

ИМ – инфаркт миокарда

НРС – нарушение ритма сердца

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОКС – острый коронарный синдром

ОР – относительный риск

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

СН – сердечная недостаточность

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССС – сердечно-сосудистая система

ССО – сердечно-сосудистые осложнения

ССР – сердечно-сосудистый риск

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ХС – холестерин

ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности

ФЖ – фибрилляция желудочков

ФП – фибрилляцией предсердий

ФР – факторы риска

ЧСС – число сердечных сокращений

ЭхоКГ – эхокардиография

## ЛИТЕРАТУРА

1. Амелюшкина В.А., Коткина Т.И., Титов В.Н. Биохимические маркеры пораженного миокарда // Клиническая медицина. – 2000. – Т. 78, № 5. – С. 9–13.
2. Антипова С.И., Антипов В.В. Болезни системы кровообращения: эпидемиологические и демографические сопоставления // Медицинские новости. – 2011. – № 12. – С. 37–43.
3. Аронов Д.М. Первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний интерполяция на Россию // Сердце. – 2002. – Т. 1, № 3(3). – С. 109–112.
4. Арутюнов Г.П. Терапевтические аспекты диагностики и лечения заболеваний сердца и сосудов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 424 с.
5. Баздырев Е.Д. Коронавирусная инфекция – актуальная проблема XXI века // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2020. – Т. 9, № 2. – С. 6–16.
6. Барбараш О.Л., Каретникова В.Н., Кашталап В.В. и др. Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и сердечно-сосудистые заболевания // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2020. – № 2. – С. 17–28.
7. Беленков Ю. Н., Снежицкий В. А., Ардашев А. В. И др. Рекомендации Евразийской Аритмологической Ассоциации (EURA) по диагностике и лечению пациентов с нарушениями ритма сердца и проводимости во время пандемии COVID-19 // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 5. – С. 4–8.
8. Беялов Ф.И. Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности: монография. – 8-е изд., перераб. и доп. – Иркутск: РИО ИГМАПО, 2012. – 286 с.
9. Верткин А.Л., Румянцев М.А., Скотников А.С. Коморбидность // Consilium Medicum Болезни сердца и сосудов. – 2011. – № 2. – С. 37–41.
10. Воробьева А.В., Ласточкин О.В. Патоморфологические изменения в органах при COVID-19 // Инфекция и иммунитет. – 2020. – Т. 10, № 3. – С. 587–590.

11. Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дощицин В.Л. и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, № 4. – С. 135–172.

12. Данилова И.А. Заболеваемость и смертность от COVID-19. Проблема сопоставимости данных // Демографическое обозрение. – 2020. – Т. 7. – С. 6–26.

13. Драпкина О.М., Васильева Л.Э. Спорные вопросы применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов рецепторов ангиотензина у пациентов с COVID-19 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 319–326.

14. Загидуллин Н.Ш., Гареева Д.Ф., Ишметов В.Ш. и др. Ренин-ангиотензиновая система при новой коронавирусной инфекции COVID-2019 // Артериальная гипертензия. – 2020. – Т. 26, № 3. – С. 240–247.

15. Клеркин К.Дж., Фрид Дж.А., Райхелкар Дж. и др. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания // Circulation. – 2020. – Т. 141, № 20. – С. 1648–1655.

16. Козлов И. А., Тюрин И. Н. Септическая кардиопатия: спорные вопросы и перспективы // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, №2 (2020), С. 49-58.

17. Козлов И.А., Тюрин А.Н. Сердечно-сосудистые осложнения COVID-19 // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 4. – С. 14–22.

18. Козлов К.В. Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы во взаимодействии с коронавирусом SARS-CoV-2 и в развитии стратегий профилактики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // Артериальная гипертензия. – 2020. – Т. 26, № 3. – С. 248–262.

19. Конради А.О., Недошивин А.О. Ангиотензин II и COVID-19: тайны взаимодействий // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 4. – С. 72–74.

20. Коростовцева Л.С., Ротарь О.П., Конради А.О. COVID-19: каковы риски пациентов с артериальной гипертензией? // Артериальная гипертензия. – 2020. – Т. 26, № 2. – С. 124–132.

21. Костенко Н.А., Камкин Е.Г., Авдеев С.Н. и др. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). – М., 2020. – С. 68.

22. Ларина В.Н., Головкин М.Г., Ларин В.Г. Влияние коронавирусной инфекции (сovid-19) на сердечно-сосудистую систему // Вестник РГМУ. – 2020. – № 2. – С. 5–13.

23. Михайловская Т.В., Яковлева Н.Д., Сафронов М.А. и др. Потенциальное влияние COVID-19 на сердечно-сосудистую систему // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. – 2020. – № 2. – С. 133–139.

24. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти / Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. и др. // Кардиология. – 2019. – Т. 7, № 1. – С. 64–88.

25. Оганов Р.Г. Смертность от сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2002. – Т. 1, № 3. – С. 4–8.

26. Ощепкова Е.В. Смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации и пути по ее снижению // Кардиология. – 2009. – Т. 2. – С. 267–272.

27. Полонская ЯВ., Каштанова Е.В., Стахнёва Е.М. и др. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания // Атеросклероз. – 2020. – Т. 16, № 2. – С. 73–79.

28. Рыбакова М.К. Эхокардиография от М.К. Рыбаковой. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: Видар-М, 2016. – 600 с.

29. Румянцева С.А., Ступин В.А., Оганов Р.Г. Теория и практика лечения больных с сосудистой коморбидностью. Клиническое руководство. – СПб.–М., 2013.



30. Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16, № 6. – С. 5–56.

31. Светлицкая О.И., Сирош Ю.А., Блатун В.П. и др. Риск развития острого респираторного дистресс-синдрома у пациентов с внегоспитальными вирусно-бактериальными пневмониями // Экстренная медицина. – 2018. – Т. 7, № 4. – С. 564–569.

32. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение / В.Ю. Мареев, И.В. Фомин, Ф.Т. Агеев [и др.] // Кардиология. – 2018. – № 58(S6).

33. Сердечно-сосудистые риски при сахарном диабете / А.С. Аметов [и др.] // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2013. – № 2. – С. 17–26.

34. Сравнительный анализ смертности населения от острых форм ишемической болезни сердца за пятнадцатилетний период в РФ и США и факторов, влияющих на ее формирование / С.А. Бойцов [и др.] // Терапевтический архив. – 2017. – № 9. – С. 53–59.

35. Фисун А.Я., Черкашин Д.В., Тыренко В.В. и др. Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы во взаимодействии с коронавирусом SARS-CoV-2 и в развитии стратегий профилактики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // Артериальная гипертензия. – 2020. – Т. 26, № 3. – С. 248–262.

36. Чазова И.Е., Миронова О.Ю. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания // Терапевтический архив. – 2020. – № 9. – С. 4–7.

37. Шальнова С.А. Тенденции смертности в России в начале XXI века (по данным официальной статистики) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – №6. – С. 5–10.

38. Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А. и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечнососудистых за-

болеваний в различных регионах России» // Российский кардиологический журнал. – 2012. – Т. 5, № 97. – С. 6–11.

39. Шляхто Е.В., Конради А.О. Виллевальде С.В. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения (БСК) в контексте пандемии COVID-19 // Российский кардиологический журнал. – 2020. – С. 129–148.

40. Шляхто Е.В., Пармон Е.В., Бернгардт Э.Р. и др. Особенности электрокардиографических изменений при некоронарогенных синдромах у пациентов с COVID-19 // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 7. – С. 194–200.

41. Явелов И. С. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2020. – Т. 8, № 27. – С. 4–13.

42. Явелов И.С. Драпкина О.М. COVID-19: Состояние системы гемостаза и особенностей антитромботической терапии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 310–318.

43. Aghagoli G., Gallo M. B., Soliman L.B. et al. Cardiac involvement in COVID-19 patients: Risk factors, predictors, and complications: A review // Journal of Cardiac Surgery. – Vol. 35. – Issue 6. – P. 1302–1305.

44. Akhmerov A., Marban E.: COVID-19 and the heart // Circulation Research. – 2020. – Vol. 126. – P. 1443–1455.

45. Arentz M., Yim E., Klaff L. et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State // JAMA. – 2020.

46. Azhar E.I., Hui D.S.C., Memish Z.A. et al. The Middle East respiratory syndrome (MERS) // Infect Dis.Clin. North Am. – 2019. – Vol. 33 (4). - P. 891–905.

47. Baldi E., Sechi G.M., Mare C. et al. Out-of-hospital cardiac arrest during the COVID-19 outbreak in Italy N Engl // J. Med. – 2020. – Vol. 383(5). – P. 496–498.

48. Bavishi C., Maddox T.M., Messerli F.H. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection and Renin Angiotensin System Blockers // JAMA Cardiol. JAMA Cardiol. – 2020. – Vol. 5(7). – P. 745–747.

49. Bikdeli B., Madhavan M.V., Jimenez D. et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up // *J. Am CollCardiol.* – 2020. – Vol. 75(23). – P. 2950–2973.

50. Booth C.M., Matukas L.M., Tomlinson G.A. et al. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area // *JA-MA.* – 2003. – № 289. – P. 2801–2809.

51. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A. Pulmonary post-mortem findings in a large series of COVID-19 cases from Northern Italy // *MedRxiv: the preprint server for health sciences.* – 2020. – P. 1–11.

52. Characteristics of COVID-19 patients dying in Italy Report based on available // *EpiCentro.* – 2020. – P. 1–5.

53. Chen C., Zhou Y., Wang D.W. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis // *Herz.* – 2020. – Vol. 45(3). – P. 230–232.

54. Chen C. et al. Analysis of myocardial injury in patients with COVID-19 and association between concomitant cardiovascular diseases and severity of COVID-19 // *Zhonghua Xin Xue Guan Bing ZaZhi.* – 2020. – Vol. 48(7). – P. 567–571.

55. Chen T., Wu D., Chen H. et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study // *Br. Med.* – 2020. – P. 368.

56. Chugh S.S., Reinier K., Singh T. et al. Determinants of prolonged QT interval and their contribution to sudden death risk in coronary artery disease: The Oregon Sudden Unexpected Death Study // *Circulation.* – 2009. – Vol. 119. – P. 663–670.

57. Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, et al. Microvascular COVID19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis // *Crit Care Resusc.* – 2020. – Vol. 22(2). – P. 95–97.

58. Colon C.M., Barrios J.G., Chiles J.W. et al. Atrial arrhythmias in COVID-19 patients // *JACC Clin Electrophysiol.* – 2020. – Sep. 6(9). – P. 1189–1190.

59. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey C.J. et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD // *European Heart Journal*. – 2020. – Vol. 41(2). – P. 255–323.

60. Creel-Bulos C., Hockstein M., Amin N. et al. Acute cor pulmonale in critically ill patients with COVID-19 // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – P. 382.

61. Cui S., Chen S., Li X., Liu S., Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2020. – Vol. 18. – Issue 6. – P. 1421–1424.

62. Dolhnikoff M., Duarte-Neto A.N., Monteiro R.A.A. et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19 // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2020. – Vol. 18. – Issue 6. – P. 1517–1519.

63. Du R.-H., Liang L.-R., Yang C.-Q. et al. Predictors of Mortality for Patients with COVID-19 Pneumonia Caused by SARS-CoV-2: A Prospective Cohort Study // *Eur Respir J*. – 2020. – P. 55.

64. Elkind M.S., Harrington R.A., Benjamin I.J. The Role of the American Heart Association in the Global COVID-19 Pandemic // *Circulation*. – 2020. – Vol. 141. – P. 743–745.

65. Epelman S., Tang W.H., Chen S.Y. Detection of soluble angiotensin-converting enzyme 2 in heart failure: insights into the endogenous counter regulatory path way of the renin-angiotensin-aldosterone system // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 52. – P. 750–754.

66. Fang L., Karakiulakis G., Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? // *Lancet Respir Med.* – 2020. – P. 21.

67. Ferrario C.M., Jessup J., Chappell M.C. и соавт.: Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2 // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111. – P. 2605–2610.

68. Flammer A.J., Anderson T., Celermajer D.S. и соавт.: The assessment of endothelial function // *Circulation*. – 2012. – Vol. 126. – P. 753–767.

69. Fossa A., Wisialowski T., Duncan J. et al. Azithromycin/chloroquine combination does not increase cardiac instability despite an increase in monophasic action potential duration in the anesthetized guinea pig // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2007. – Vol. 77(5). – P. 929–938.

70. Ganatra S., Hammond S.P., Nohria A. The Novel Coronavirus Disease (COVID-19) Threat for Patients with Cardiovascular Disease and Cancer // *JACC CardioOncol.* – 2020. – Vol. 2 (2). – P. 350–355.

71. Gao Y. Diagnostic Utility of Clinical Laboratory Data Determinations for Patients with the Severe COVID-19 // *J. Med. Virol.* – 2020. – Vol. 92(7). – P. 791–796.

72. Gautret P., Lagier J., Parola P. Hydroxy chloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial // *Int. J. Antimicrob Agents.* – 2020. – P. 105949.

73. Gibson CM, Spyropoulos AC, Cohen AT, et al. The improved DVT Risk Score: Incorporation of D-Dimer into the IMPROVE Score to Improve Venous Thromboembolism Risk Stratification // *TH Open.* – 2017. – Vol. 1. – P. 56–65.

74. Grasselli G. Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy. // *JAMA.* – 2020. – Vol. 92(7). – P. 391–396.

75. Guan W., Liang W., Zhao Y., Ni M., Liang H. et al. Comorbidity and its impact on 1,590 patients with COVID-19 in China: A Nationwide Analysis. *Eur Respir J.* March. – 2020. – Vol. 26. – P. 1–56.

76. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382. – P. 1708–1720.

77. Guo J., Huang Z., Lin L. et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease: A Viewpoint on the Potential Influence of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers on Onset and Severity of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection // *J. Am. Heart Assoc.* – 2020. – Vol. 9. – P. 16219.

78. Guo T., Fan Y., Chen M. et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *JAMA Cardiol.* – 2020. – Vol. 5(7). – P. 1–8.

79. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics // *Drug. Development Research.* – 2020. – P. 2–5.

80. Hedren N.S., Drazner M.H., Bozkurt B. Description and Proposed Management of the Acute COVID-19 Cardiovascular Syndrome // *Circulation.* – 2020. – Vol. 141. – P. 1903–1914.

81. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor // *Cell.* – 2020. – P. 271–280.

82. Hohnloser S.H., Klingenhoven T., Singh B.N. Amiodarone-associated proarrhythmic effects: a review with special reference to torsade de pointes tachycardia // *Ann. Intern. Med.* – 1994. – Vol. 121(7). – P. 529–535.

83. Holshue M.L., DeBolt C., Lindquist S. and the Washington State 2019-nCoV Case Investigation Team, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382 (10). – P. 929–936.

84. Hu H., Ma F., Wei X., Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin // *Eur. Heart. J.* – 2021. – Vol. 42(2). – P. 206.

85. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *The Lancet.* – 2020. – Vol. 395(10223). – P. 497–506.

86. Hui D.S.C., Zumla A. Severe acute respiratory syndrome: historical, epidemiologic, and clinical features // *Infect. Dis. Clin. North. Am.* – 2019. – Vol. 33(4). – P. 869–889.

87. Inciardi R.M., Lupi L., Zacccone G. et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *JAMA Cardiol.* – 2020. – Vol. 5(7). – P. 819–824.

88. Ishiyama Y., Gallagher P.E., Averill D.B. Upregulation of angiotensin-converting enzyme 2 after myocardial infarction by blockade of angiotensin II receptors // *Hypertension*. – 2004. – Vol. 43. – P. 970–976.

89. Itkonen M.K., Tornio A., Lapatto-Reiniluoto O. et al. Clopidogrel Increases Dasabuvir Exposure With or Without Ritonavir, and Ritonavir Inhibits the Bioactivation of Clopidogrel // *Clin. Pharmacol Ther.* – 2019. – Vol. 105. – P. 219–228.

90. Jia H.P., Look D.C., Shi L. et al. ACE2 receptor expression and severe acute respiratory syndrome coronavirus infection depend on differentiation of human airway epithelia // *J. Virol.* – 2005. – Vol. 79 (23). – P. 14614–14621.

91. Kim A., Sparks J., Liew J. et al. A rush to judgment? Rapid reporting and dissemination of results and dissonant sequences regarding the use of hydroxychloroquine for COVID-19 // *Ann. Intern. Med.* – 2020. – P. 1220–1223.

92. Klok F.A., Kruip M.J.H.A., van der Meer N.J.M. et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis // *Thromb Res.* – 2020. – Vol. 191. – P. 148–150.

93. Knuuti J., Wijns W., Achenbach S. et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes // *Eur. Heart. J.* – 2020. – Vol. 41(3). – P. 407–77.

94. Kochi A.N., Tagliari A.P., Forleo G.B. et al. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19 // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2020. – Vol. 31, № 5. – P. 1003–1008.

95. Li B., Yang J., Zhao F. et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China // *Clin. Res. Cardiol.* – 2020. – Vol. 109(5). – P. 531–538.

96. Lian J., Jin X., Hao S., et al. Analysis of epidemiological and clinical features in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) out of Wuhan // *Clin. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 71(15). – P. 740–747.

97. Lippi G., Lavie C.J., Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin in patients with coronavirus disease (COVID-19): Evidence from a meta-analysis // *Prog. Cardiovasc Dis.* – 2020. – Vol. 63(3). – P. 390–391.

98. Liu K., Fang Y.Y., Deng Y. et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province // *Chin. Med. J. (Engl)*. – 2020. – Vol. 133(9). – P. 1025–1031.
99. Long B., Brady W.J., Koyfman A. et al. Cardiovascular complications in COVID-19 // *Am. J. Emerg. Med.* – 2020. – P. 1–4.
100. Ma K.L., Liu Z.H., Cao C. et al. COVID-19 myocarditis and severity factors: an adult cohort study // *Med. Rxiv*. – 2020. – P. 1–60.
101. Mach F., Baigent C., Catapano A.L. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk // *Eur. Heart. J.* – 2020. – Vol. 41(1). – P. 111–118.
102. Madjid M., Safavi-Naeini P., Solomon S.D., Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review // *JAMA Cardiol.* – 2020. – P. 831–840.
103. Mancia G., Rea F., Ludergnani M., Apolone G., Corrao G. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of COVID-19 // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – P. 2431–2440.
104. Mehra M.R., Desai S.S., Ruschitzka F. et al. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis // *Lancet*. – 2020. – P. 6736(20)31180-6.
105. Mehra M.R., Desai S.S., Kuy S. и соавт.: Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in COVID-19 // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – P. e102.
106. Mehra MR, Ruschitzka F. COVID-19 Illness and Heart Failure: A Missing Link? // *J. ACC: Heart Failure*. – 2020. – P. 512–514.
107. Meng J., Xiao G., Zhang J., He X., Ou M., Bi J. et al. Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension // *Emerging Microbes Infections*. – 2020. – Vol. 9(1). – P. 757–760.
108. Mo P., Xing Y., Xiao Y. et al. Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China // *Clin. Infect. Dis.* – 2020. – P. 1–23.
109. Moore H.B., Barrett C.D., Moore E.E. et al. Is There a Role for Tissue Plasminogen Activator (tPA) as a Novel Treatment for Refractory COVID-19 As-



sociated Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)? // *J. Trauma and Acute Care Surgery*. – 2020. – P. 713–714.

110. Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID19) in China [Chinese] // *Zhonghua Liu Xing Bing Xue-ZaZhi*. – 2020. – № 2. – P. 49–58.

111. Onder G., Rezza G., Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy // *JAMA*. – 2020. – P. 1775–1776.

112. Petrilli C.M., Jones S.A., Yang J. et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study // *BMJ*. – 2020. – Vol. 369. – P. m1966.

113. Poissy J., Goutay J., Caplan M. et al. Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients: Awareness of an Increased Prevalence // *Circulation*. – 2020. – Vol. 142(2). – P. 184–186.

114. Ray W., Murray K., Hall K., Arbogast P., Stein M. Azithromycin and the risk of cardiovascular death // *New. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 366. – P. 1881–1890.

115. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M. et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area // *JAMA*. – 2020. – Vol. 323. – P. 2052–2059.

116. Rivar M.B., Bajwa E.K., Januzzi J.L. et al. Prognostic significance of elevated cardiac troponinT levels in acute respiratory distress syndrome patients // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7(7). – P. e40515.

117. Rock E.P., Finkle J., Fingert H.J. et al. Assessing 13 proarrhythmic potential of drugs when optimal studies 14 are infeasible // *Am. Heart. J.* – 2009. – Vol. 157(5). – P. 827–836.

118. Rosenberg E.S., Dufort E.M., Udo T. et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York state // *JAMA*. – 2020. – Vol. 323. – P. 2493–2502.

119. Ruan Q., Yang K., Wang W. et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China // *Intensive Care Med.* – 2020. – P. 846–848.

120. Shi S., Qin M., Shen B. et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China // *JAMA Cardiology.* – 2020. – P. 802–810.

121. Simpson T., Salazar J., Vittinghoff E. et al. Association of QT prolonging medications with risk of autopsy causes of sudden death // *JAMA Int. Med.* – 2020. – Vol. 180(5). – P. 1–9.

122. Tang N., Bai H., Chen X. et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy // *J. Thromb Haemost.* – 2020. – P. 1094–1099.

123. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cellinfection and endotheliitisin COVID-19 // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395. – P. 1417–1418.

124. Wadman B., Werner I. Thromboembolic complications during corticosteroid treatment of temporal arteritis // *Lancet.* – 1972. – Vol. 1(7756). – P. 907.

125. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China // *JAMA.* – 2020. – P. 1061–1069.

126. Wang L., He W., Yu X., Hu vD., Bao M., Liu Hetal. Coronavirus Disease 2019 in elderly patients: characteristics and prognostic factors basedon4-weekfollow-up // *J. Infection.* – 2020. – P. 639–645.

127. Wei J.F., Huang F.Y., Xiong T.Y. et al. Acutemyo cardialinjury is commonin patients with COVID-19 and impairs their prognosis // *Heart.* – 2020. – P. 1154–1159.

128. Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S. et al. Risk factors associated with acute respiratory distresssyndrome and death in patients with coronavirus dis-ease 2019 pneumonia in Wuhan, China // *JAMA Intern. Med.* – 2020. – P. 934–943.

129. Wu Z., Mc Googan J.M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention // *JAMA*. – 2020. – Vol. 323(13). – P. 1239–1242.

130. Xiong T.Y., Redwood S., Prendergast B., Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications // *European Heart Journal*. – 2020. – Vol. 41. – Issue 19. – P. 1798–1800.

131. Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome // *Lancet Respir Med*. – 2020. – P. 420–422.

132. Xue J., Moyer A., Peng B. Chloroqui neisazin cionophore // *PLoS ONE*. – 2014. – Vol. 9(10). – P. 1–6.

133. Yang J., Zheng Y., Gou X. et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2020. – P. 91–95.

134. Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study // *Lancet Respir Med*. – 2020. – P. 475–481.

135. Yingzhen Du, Lei Tu, Pingjun Zhu et al. Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan: A Retrospective Observational Study // *AJRCCM Articles in Press*. – 2020. – P. 1372–1379.

136. Yu C.M., Wong R.S., Wu E.B. et al. Cardiovascular complications of severe acute respiratory syndrome // *Postgrad. Med. J*. – 2006. – Vol. 82 (964). – P. 140–144.

137. Zeng J., Huang J., Pan L. How to balance acute myocardial infarction and COVID-19: the protocols from Sichuan Provincial People's Hospital // *Intensive Care Med*. – 2020. – P. 1111–1113.

138. Zhang J.J., Dong X., Cao Y.Y., et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China // *Allergy*. – 2020. – P. 1730–1741.

139. Zhang Y., Xiao M., Zhang S. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with COVID-19 // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – P. e38.

140. Zheng Y., Ma Y., Zhang J. et al. COVID-19 and the cardiovascular system // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2020. – P. 259–260.

141. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // *Lancet.* – 2020. – P. 1054–1062.

142. Zhu H., Rhee J.W., Cheng P. et al. Cardiovascular complications in patients with COVID-19: consequences of viral toxicities and host immune response // *Curr. Cardiol. Rep.* – 2020. – Vol. 22, № 5. – P. 32.

143. Zhu Z.W. et al. Comparison of heart failure and 2019 novel coronavirus pneumonia in chest CT features and clinical characteristics // *Zhonghua Xin Xue Guan Bing ZaZhi.* – 2020. – Vol. 48. – P. e007.

144. Rendeiro, A. F. et al. The spatial landscape of lung pathology during COVID-19 progression. *Nature* 593. – 2021. – P. 564-569.

145. Rentsch, C. T. et al. Early initiation of prophylactic anticoagulation for prevention of coronavirus disease 2019 mortality in patients admitted to hospital in the United States: cohort study. *BMJ* 372-2021. – P. 311.