

Погосова Н. В., Ежов М. В., Барина И. В., Аушева А. К.,
Кучиев Д. Т., Попова А. Б., Арутюнов А. А., Бойцов С. А.
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии
им. акад. Е. И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

СВЯЗЬ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С ГОСПИТАЛЬНОЙ ЛЕТАЛЬНОСТЬЮ ПРИ COVID-19

Цель	Оценить связь госпитальной летальности пациентов с COVID-19 с наличием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в анамнезе по данным российского регистра пациентов с COVID-19.
Материал и методы	В исследование включены 758 пациентов с COVID-19 (403 мужчины, 355 женщин) в возрасте от 18 до 95 лет (медиана 61 год), последовательно госпитализированных в ковидный госпиталь ФГБУ «НМИЦК им. академика Е. И. Чазова» Минздрава России в апреле – июне 2020 г. Оценка предикторов смерти в стационаре проводилась с помощью одно- и многофакторного регрессионного анализа с использованием программы SPSS Statistics version 23.0.
Результаты	В период пребывания в стационаре 59 (7,8%) пациентов с COVID-19 умерли, 677 (89,3%) были выписаны, 22 (2,9%) переведены в другие стационары. Однофакторный регрессионный анализ показал, что увеличение возраста на каждую декаду ассоциируется с 92% увеличением риска смерти (относительный риск – ОР 1,92; 95% доверительный интервал – ДИ 1,58–2,34; $p < 0,001$), при этом с увеличением числа ССЗ риск смерти возрастает на 71% (ОР 1,71; 95% ДИ 1,42–2,07; $p < 0,001$). Наличие одного ССЗ или более, а также отдельных нозологий (фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность – ХСН, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, нарушения мозгового кровообращения в анамнезе), а также сахарный диабет, ассоциированы с более высоким риском летальных исходов за период пребывания в стационаре по поводу COVID-19. Наличие любого ССЗ повышало риск смерти в стационаре в 3,2 раза, однако при внесении в модель поправки на возраст и пол эта ассоциация утрачивала силу, и только наличие ХСН было ассоциировано с 3-кратным повышением риска смерти (ОР 3,16; 95% ДИ 1,64–6,09; $p = 0,001$). Еще одним независимым предиктором смерти был возраст (ОР 1,05; 95% ДИ 1,03–1,08; $p < 0,001$).
Заключение	Наличие в анамнезе ССЗ, их число и степень тяжести ассоциированы с более высоким риском смерти пациентов за период пребывания в стационаре по причине COVID-19, а независимыми предикторами смерти в стационаре являются возраст 80 лет и старше и ХСН.
Ключевые слова	COVID-19; сердечно-сосудистые заболевания; смерть; госпитальная летальность
Для цитирования	Pogosova N.V., Ezhov M.V., Barinova I.V., Ausheva A.K., Kuchiev D.T., Popova A.B. et al. Association of cardiovascular disease with hospital mortality in COVID-19 patients. <i>Kardiologiya</i> . 2023;63(10):63–71. [Russian: Погосова Н.В., Ежов М.В., Барина И.В., Аушева А.К., Кучиев Д.Т., Попова А.Б. и др. Связь сердечно-сосудистых заболеваний с госпитальной летальностью при COVID-19. <i>Кардиология</i> . 2023;63(10):63–71].
Автор для переписки	Барина Ириана Владимировна. E-mail: ndo-barinova@yandex.ru

Введение

Пандемия COVID-19 (COronaVIrus Disease-2019) поразила более 420 млн человек и стала причиной более 6 млн летальных случаев [1]. Во время первой волны пандемии в центре внимания как врачей, так и исследователей были главным образом подходы к этиотропному, патогенетическому лечению поражения легочной ткани и к коррекции функций дыхательной системы в условиях острого респираторного дистресс-синдрома. В последующем все чаще стала обсуждаться связь вирусной инфекции с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и их патофизиологическими механизмами, в частности, дисфункцией эндотелия [2], увеличением активности тром-

боцитов и высоким риском тромбообразования [3]. Высокая коморбидность COVID-19 с ССЗ и большая уязвимость пациентов с ССЗ в отношении тяжелого течения и смерти от COVID-19 была установлена в ряде обсервационных исследований, проведенных в разных странах мира [4–7]. Результаты, полученные в разных популяциях, демонстрируют гетерогенность, возможно, обусловленную среди прочих причин особенностями оказания медицинской помощи и социально-экономическими факторами. Научный поиск в данном направлении представляет существенный интерес, поскольку позволяет максимально широко изучить факторы, ассоциированные с неблагоприятными исходами COVID-19.

Цель

Оценка связи смерти в стационаре пациентов с COVID-19 с наличием ССЗ в анамнезе по данным российского регистра пациентов с COVID-19.

Материал и методы

В исследование были включены 758 пациентов (403 мужчины, 355 женщин, возраст составлял от 18 до 95 лет, медиана 61 год), последовательно госпитализированных в ковидный госпиталь ФГБУ «НМИЦК им. академика Е.И. Чазова» Минздрава России в связи с COVID-19 в апреле–июне 2020 г. Почти 40% госпитализированных были старше 65 лет (табл. 1). В возрастных группах 20–29, 30–39 и 40–49 лет преобладали мужчины ($p=0,043$, $p=0,045$ и $p=0,019$ соответственно), а в группе 80–89-летних оказалось больше женщин ($p=0,010$; рис. 1).

Статистический анализ данных выполнен с использованием программы SPSS Statistics version 23.0 («SPSS Inc.», США). Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – 25-го и 75-го процентилей (Me [25%; 75%]). Качественные порядковые переменные также представлены в виде Me [25%; 75%]; качественные номинальные – в виде частот. Для межгрупповых сравнений использовали критерии Манна–Уитни, хи-квадрат Пирсона и двусторонний точный критерий Фишера. Взаимосвязи между переменными анализировали при помощи бинарной логистической регрессии с вычислением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ) или модели пропорциональных рисков Кокса с вычислением отношения рисков (ОР) и 95% ДИ. С целью уточнения значимости ССЗ в качестве независимых предикторов смерти в стационаре проводили многофакторный регрессионный анализ (модель пропорциональных

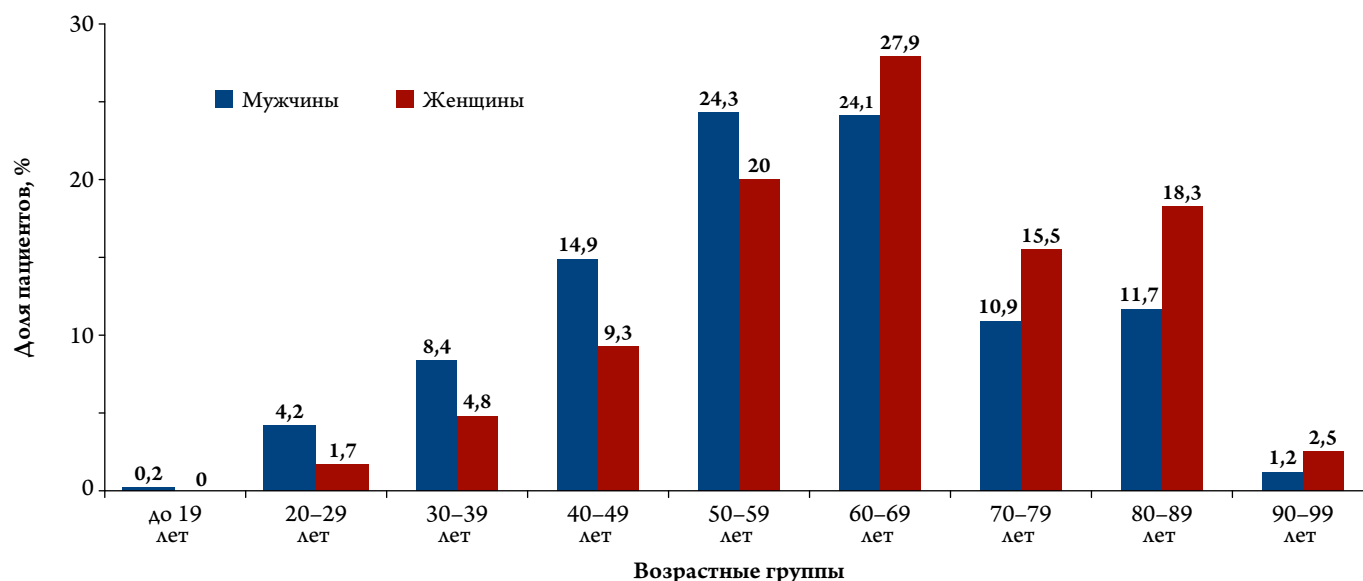
рисков Кокса). В анализ вошли возраст (как протяженная переменная); пол; ССЗ: артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца – ИБС (стенокардия напряжения, инфаркт миокарда – ИМ, реваскуляризация миокарда), фибрилляция предсердий (ФП), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), атеросклероз периферических артерий, нарушения мозгового кровообра-

Таблица 1. Характеристики пациентов, госпитализированных с COVID-19 (n=758)

Показатель	Число пациентов	Значение
Мужской пол, n (%)	758	403 (53,2)
Возраст, годы, Me [25%; 75%]	758	61 [51; 72]
Возрастная группа, n (%):	758	
• <39 лет		75 (9,9)
• 40–64 года		388 (51,2)
• ≥65 лет		295 (38,9)
Социально-трудовой статус, n (%)		
• Работающий	544	299 (55)
• Неработающий	544	244 (44,9)
• Учащийся	544	1 (0,2)
• Пенсионер	750	364 (48,5)
Курение в настоящее время, n (%)	655	68 (10,4)
ИМТ, кг/м ² , Me [25%; 75%]	710	28,4 [25,3; 33,1]
Градация по ИМТ, n (%):	710	
• дефицит (ИМТ <18,5 кг/м ²)		7 (1)
• норма (ИМТ 18,5–25,0 кг/м ²)		151 (21,3)
• избыток (ИМТ 25,0–29,9 кг/м ²)		268 (37,7)
• ожирение (ИМТ ≥30,0 кг/м ²)		284 (40)
Степень ожирения, n (%):	284	
• I (ИМТ 30–34,9 кг/м ²)		164 (57,7)
• II (ИМТ 35–39,9 кг/м ²)		88 (31)
• III (ИМТ ≥40 кг/м ²)		32 (11,3)

ИМТ – индекс массы тела.

Рисунок 1. Распределение госпитализированных пациентов с COVID-19 по возрасту и полу (n=758)



щения (НМК) в анамнезе; а также сахарный диабет (СД). При этом использовали метод прямого пошагового включения переменных; пропущенные значения построчно удаляли. Выполняли анализ выживаемости Каплана–Мейера. Для сравнения кривых выживаемости использовали логранговый критерий. Статистически значимыми считали различия при двустороннем $p < 0,05$.

Результаты

Длительность пребывания в стационаре пациентов с COVID-19 варьировала от нескольких часов до 46 дней, медиана 15 [2; 19] дней. Характеристики пациентов, госпитализированных с COVID-19, представлены в таблице 1.

Медиана индекса массы тела (ИМТ) соответствовала избыточной массе тела, а доля лиц с избыточной массой тела и ожирением среди госпитализированных с COVID-19 составляла почти 80%. Среди пациентов с ожирением преобладали лица с ожирением I степени.

За период пребывания в стационаре 59 (7,8%) пациентов с COVID-19 умерли, 677 (89,3%) были выписаны, 22 (2,9%) – переведены в другие стационары в связи с сопутствующей патологией. Продолжительность пребывания в стационаре у умерших пациентов была значительно короче, чем у выживших, выписанных и переведенных в другие стационары: 10 [7; 15] дней против 15 [12; 19] дней ($p < 0,001$).

Информация о наличии или отсутствии в анамнезе ССЗ была доступна у 745 (98,3%) из 758 госпитализированных. ССЗ в анамнезе имелись у 564 (75,7%) пациентов, при этом в структуре ССЗ лидировала АГ (табл. 2).

С увеличением возраста отмечено увеличение как частоты выявления ССЗ ($p < 0,001$), так и летальных исходов ($p < 0,001$; рис. 2). Однофакторный регрессионный анализ (бинарная логистическая регрессия) пока-

Таблица 2. Частота и структура ССЗ у пациентов, госпитализированных с COVID-19 (n=758)

Показатель	Значение, n (%)
Артериальная гипертензия	521 (68,7)
• I степень	127 (24,4)
• II степень	191 (36,6)
• III степень	190 (36,5)
Ишемическая болезнь сердца	131 (17,3)
• Стенокардия напряжения	63 (8,3)
• Инфаркт миокарда в анамнезе	89 (11,7)
• Реваскуляризация миокарда в анамнезе	57 (7,5)
Фибрилляция предсердий	136 (17,9)
• Пароксизмальная форма ФП	93 (68,4)
• Постоянная форма ФП	43 (31,6)
Хроническая сердечная недостаточность	86 (11,3)
Функциональный класс ХСН (по NYHA)	75 (9,9)
• I	10 (13,3)
• II	40 (53,3)
• III	22 (29,3)
• IV	3 (4)
Атеросклероз периферических артерий	46 (6,1)
Нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	56 (7,4)
• Тип НМК в анамнезе	
• Ишемический инсульт	49 (87,5)
• Транзиторная ишемическая атака	7 (12,5)
Сахарный диабет	100 (13,2)
• Сахарный диабет 1-го типа	2 (2)
• Сахарный диабет 2-го типа	98 (98)

НМК – нарушение мозгового кровообращения.

зал, что увеличение возраста на каждую декаду повышает шанс наличия ССЗ в 2,2 раза (ОШ 2,23; 95% ДИ 1,93–2,58; $p < 0,001$), а также ассоциируется с 92% повышением риска смерти в стационаре (ОР 1,92; 95% ДИ 1,58–

Рисунок 2. Доля пациентов с ССЗ и летальность в зависимости от возраста у пациентов, госпитализированных с COVID-19 (n=758)

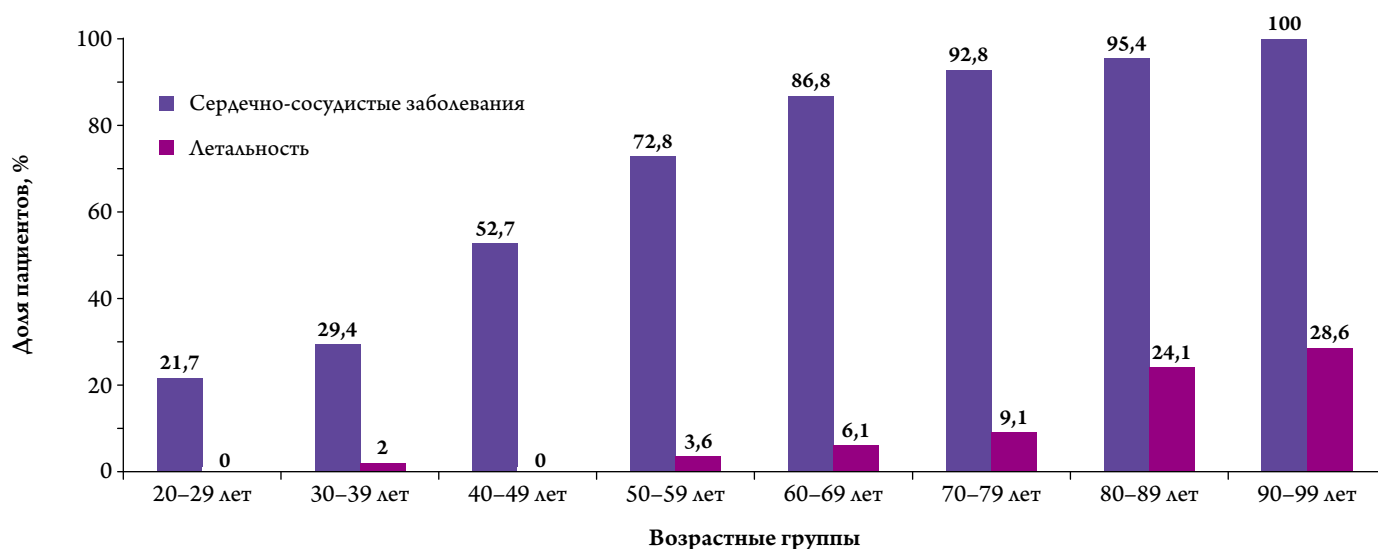
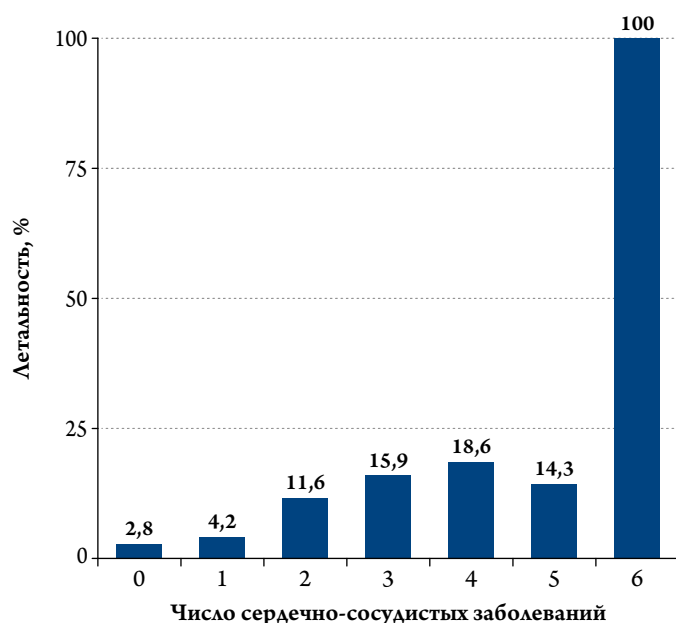


Рисунок 3. Частота смертельных исходов у госпитализированных пациентов с COVID-19 в зависимости от наличия и числа ССЗ (n=745)



Центральная иллюстрация:

Накопленный риск летальных исходов за период пребывания в стационаре у пациентов с COVID-19 в зависимости от наличия или отсутствия ССЗ (анализ выживаемости Каплана–Мейера; n=745)

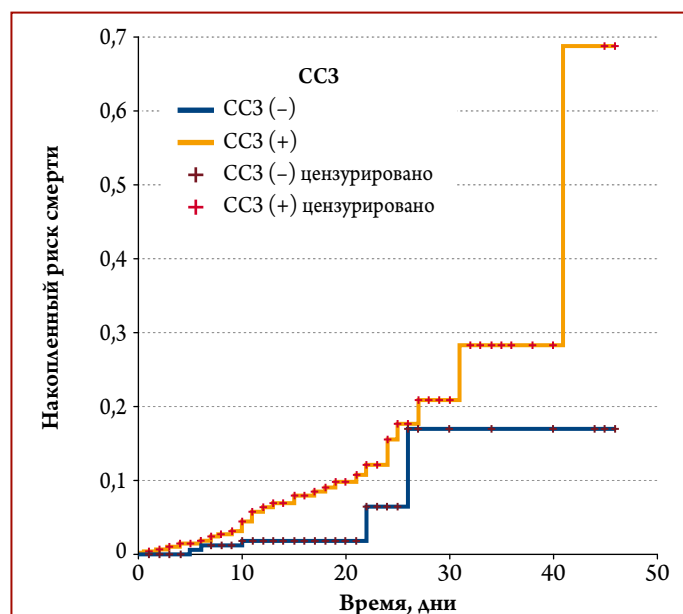


Таблица 3. Демографические характеристики и ССЗ в анамнезе, ассоциированные со смертельными исходами у госпитализированных пациентов с COVID-19 (n=758)

Показатель	Число пациентов	Умершие (n=59)	Выжившие (n=699)	p
Возраст, годы, Ме [25%; 75%]	758	80 [64; 84]	60 [50; 70]	<0,001
Мужской пол, n (%)	758	34 (57,6)	369 (52,8)	0,475
Любое ССЗ, n (%)	745	48 (90,6)	516 (74,6)	0,009
АГ, n (%)	740	40 (76,9)	481 (69,9)	0,286
ФП, n (%)	748	25 (44,6)	111 (16)	<0,001
ХСН, n (%)	720	19 (42,2)	67 (9,9)	<0,001
ИБС, n (%)	747	18 (33,3)	113 (16,3)	0,002
Стенокардия напряжения, n (%)	742	7 (14)	56 (8,1)	0,182
ИМ в анамнезе, n (%)	747	14 (25,5)	75 (10,8)	0,001
Реваскуляризация миокарда в анамнезе, n (%)	750	6 (10,7)	51 (7,3)	0,426
Периферический атеросклероз, n (%)	721	5 (11,4)	41 (6,1)	0,191
Нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, n (%)	750	9 (16,7)	47 (6,8)	0,014
Сахарный диабет, n (%)	750	14 (25)	86 (12,4)	0,008

2,34; $p < 0,001$) по данным однофакторного регрессионного анализа (модель пропорциональных рисков Кокса).

Число ССЗ у одного пациента варьировало от 1 до 6, медиана составила 1 [1; 2], и у умерших число ССЗ оказалось статистически значимо выше, чем у выживших – 2 [1; 3] против 1 [0; 2] ($p < 0,001$). С увеличением числа ССЗ отмечено повышение частоты смертельных исходов ($p < 0,001$; рис. 3). Однофакторный регрессионный анализ (модель пропорциональных рисков Кокса) показал, что с увеличением числа ССЗ риск смерти возрастает на 71% (ОР 1,71; 95% ДИ 1,42–2,07; $p < 0,001$).

Сравнительный анализ продемонстрировал, что умершие пациенты были в среднем на 20 лет старше выживших и не различались по гендерной принадлежности

(табл. 3). У умерших пациентов в анамнезе чаще отмечались ССЗ как в целом, так и по отдельным нозологиям: ФП, ХСН, ИБС (в целом и ИМ в анамнезе, в частности), НМК. У умерших пациентов также чаще отмечался СД.

Анализ выживаемости по Каплану–Мейеру показал, что у госпитализированных пациентов с COVID-19 наличие ССЗ в целом (Центральная иллюстрация), а также отдельных нозологий (ФП, ХСН, ИБС, стенокардия напряжения, ИМ, НМК в анамнезе, СД) ассоциировалось с более высоким риском летального исхода в стационаре (табл. 4).

Однофакторный анализ (модель пропорциональных рисков Кокса) показал, что наличие любого ССЗ повышало риск смерти за период пребывания в стационаре в 3,2 раза, однако при внесении в модель поправки на воз-

Таблица 4. Анализ выживаемости госпитализированных пациентов с COVID-19 в зависимости от наличия в анамнезе ССЗ и СД (метод Каплана–Мейера; n=758)

Показатель	Число пациентов	Выживаемость, %		Время дожития, дни*		Хи-квадрат	p
		ССЗ (+)	ССЗ (–)	ССЗ (+)	ССЗ (–)		
Любое ССЗ	745	91,5	97,2	38,6 (35,6–41,5)	42,4 (38,3–46,4)	6,7	0,010
ФП	748	81,6	94,9	32,8 (29,6–36,0)	41,3 (38,8–43,7)	23,3	<0,001
ИБС	747	86,3	94,2	33,6 (30,5–36,7)	40,4 (37,9–43,0)	13,5	<0,001
Стенокардия напряжения	742	88,9	93,7	23,7 (21,4–26,0)	40,5 (38,2–42,8)	4,9	0,027
ИМ в анамнезе	747	84,3	93,8	33,1 (29,6–36,6)	40,2 (37,7–42,8)	11,2	0,001
ХСН	720	77,9	95,6	30,6 (26,6–34,7)	41,6 (39,4–43,9)	41,1	<0,001
НМК в анамнезе	750	83,9	93,5	37,3 (32,4–42,2)	39,8 (37,2–42,3)	6,0	0,014
Сахарный диабет	750	86,0	93,5	37,1 (32,4–41,8)	40,4 (38,0–42,8)	4,1	0,044

* – данные представлены в виде среднего значения и 95% доверительного интервала; НМК – нарушение мозгового кровообращения.

Таблица 5. Демографические характеристики и ССЗ, ассоциированные со смертельными исходами за период госпитализации, у пациентов с COVID-19 (модель пропорциональных рисков Кокса; n=758)

Показатель	Число пациентов	Однофакторный анализ			Однофакторный анализ с поправкой на возраст и пол		
		ОР	95% ДИ	p	ОР	95% ДИ	p
Возраст ≥80 лет	758	5,56	3,32–9,34	<0,001	5,97	3,53–10,10	<0,001
Мужской пол	758	1,13	0,67–1,89	0,649	1,63	0,96–2,74	0,070
Любое ССЗ	745	3,17	1,26–7,99	0,014	1,14	0,43–2,98	0,793
ФП	748	3,42	2,01–5,81	<0,001	1,60	0,92–2,79	0,096
ИБС	747	2,78	1,57–4,91	<0,001	1,45	0,81–2,62	0,214
Стенокардия напряжения	742	2,40	1,08–5,38	0,033	1,43	0,64–3,23	0,385
Инфаркт миокарда в анамнезе	747	2,71	1,47–4,98	0,001	1,50	0,80–2,83	0,209
ХСН	720	5,58	3,08–10,09	<0,001	2,99	1,61–5,56	0,001
Инсульт/ТИА в анамнезе	750	2,39	1,16–4,91	0,018	1,63	0,79–3,35	0,187
Сахарный диабет	750	1,86	1,01–3,43	0,048	1,55	0,83–2,89	0,165

Зависимая переменная: смерть. ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; ТИА – транзиторная ишемическая атака.

раст и пол эта ассоциация утрачивала силу (табл. 5). Наличие отдельных ССЗ и СД также ассоциировалось с увеличением риска смерти в 1,9–5,6 раза. При внесении в модель поправки на возраст и пол только наличие ХСН по-прежнему было ассоциировано с 3-кратным повышением риска смерти, для остальных ССЗ и СД эта взаимосвязь утрачивала статистическую значимость.

Как следует из таблицы 5, после коррекции по возрасту и полу из всех ССЗ только ХСН сохраняла свое значение в качестве независимого предиктора смерти в стационаре у пациентов с COVID-19. По результатам многофакторного анализа (модель пропорциональных рисков Кокса) были идентифицированы 2 независимых предиктора смерти за период пребывания в стационаре: возраст (ОР 1,05; 95% ДИ 1,03–1,08; $p<0,001$) и ХСН (ОР 3,16; 95% ДИ 1,64–6,09; $p=0,001$). Установлено, что увеличение возраста на каждый год ассоциируется с увеличением риска смерти на 5%, а наличие ХСН – с увеличением риска смерти в 3 раза.

Исследование показало, что у пациентов с COVID-19 риск смерти за период пребывания в стационаре зависит не только от наличия ССЗ, но и от их числа и степени тяжести. Так, анализ выживаемости Каплана–Мейера про-

демонстрировал, что с увеличением числа ССЗ выживаемость пациентов существенно снижалась (табл. 6).

Для оценки влияния степени тяжести отдельных ССЗ на риск смерти в период пребывания в стационаре использовали модель пропорциональных рисков Кокса. Отсутствие заболевания рассматривали в качестве референсной категории с ОР=1,0, с которой сравнивали остальные показатели, характеризующие тяжесть ССЗ. Результаты показали, что с увеличением тяжести ССЗ риск смерти прогрессивно возрастает (табл. 7). Например, по сравнению с отсутствием ФП наличие пароксизмальной формы ФП ассоциируется с повышением риска смерти в 2,9 раза, а постоянной формы ФП – в 4,6 раза.

Обращает внимание, что медиана возраста умерших пациентов была 80 лет, а частота смертельных исходов у пациентов старше 80 лет существенно возрастала (рис. 2) и составила 24,6% против 4,4% у лиц моложе 80 лет ($p<0,001$). При этом, по данным однофакторного регрессионного анализа, возраст ≥80 лет ассоциировался с увеличением риска смерти в 5,6 раза (табл. 5). Поскольку ССЗ являются возраст-ассоциированными, их распространенность среди пациентов старше 80 лет также была закономерно выше, чем у лиц моложе 80 лет – 95,9% против 71,7% ($p<0,001$).

Таблица 6. Выживаемость пациентов с COVID-19 за период пребывания в стационаре в зависимости от наличия и числа ССЗ (анализ выживаемости Каплана–Мейера; n=745)

Число ССЗ	Число пациентов	Выживаемость, %	Время дожития, дни*	Хи-квадрат	P
0	181	97,2	42,4 (38,3–46,4)	65,2	<0,001
1	332	95,8	41,5 (37,6–45,4)		
2	112	88,4	37,0 (33,0–41,1)		
3	69	84,1	28,2 (25,6–30,8)		
4	43	81,4	30,9 (25,2–36,6)		
5	7	85,7	18,2 (14,9–21,4)		
6	1	0	9,0 (9,0–9,0)		

* – данные представлены в виде среднего значения и 95% доверительного интервала.

Таблица 7. Влияние тяжести отдельных ССЗ на риск смерти за период пребывания в стационаре у пациентов с COVID-19 (модель пропорциональных рисков Кокса; n=758)

Показатель	Число пациентов	ОР	95% ДИ	P
Фибрилляция предсердий				
Нет ФП	612	1,00*	—	—
Пароксизмальная форма	93	2,88	1,56–5,31	0,001
Постоянная форма	43	4,60	2,18–9,70	<0,001
Хроническая сердечная недостаточность				
Нет ХСН	634	1,00*	—	—
I ФК (НУНА)	10	2,15	0,29–15,96	0,456
II ФК (НУНА)	40	3,72	1,53–9,06	0,004
III ФК (НУНА)	22	5,75	2,20–15,08	<0,001
IV ФК (НУНА)	3	30,84	7,07–134,57	<0,001
Инфаркт миокарда в анамнезе				
Нет ИМ	658	1,00*	—	—
1 ИМ	83	2,16	1,11–4,21	0,023
2 ИМ и более	6	16,92	5,15–55,65	<0,001
Ишемическая болезнь сердца				
Нет ИБС	616	1,00*	—	—
Стенокардия напряжения	26	3,08	0,94–10,11	0,064
ИМ в анамнезе	36	2,56	1,08–6,10	0,033
ИМ в сочетании с реваскуляризацией миокарда в анамнезе	25	3,10	1,10–8,71	0,032
Стенокардия напряжения в сочетании с ИМ в анамнезе	12	6,16	1,88–20,14	0,003

* – референсная категория. Зависимая переменная: смерть.
ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал;

В связи с этим для уточнения прогностической значимости ССЗ и возраста в качестве предикторов смерти в стационаре при COVID-19 был дополнительно выполнен анализ в подгруппе пациентов моложе 80 лет. Однофакторный регрессионный анализ (бинарная логистическая регрессия) подтвердил, что увеличение возраста на каждую декаду ассоциируется с повышением шансов наличия ССЗ в 2,3 раза (ОШ 2,29; 95% ДИ 1,94–2,69; $p < 0,001$). Однофакторный регрессионный анализ (модель пропорциональных рисков Кокса) также показал, что увеличение возраста на каж-

дую декаду ассоциируется с повышением риска смерти на 85% (ОР 1,85; 95% ДИ 1,27–2,71; $p = 0,001$). По результатам многофакторного анализа, независимыми предикторами смерти в стационаре у пациентов с COVID-19 моложе 80 лет являются возраст (ОР 1,06; 95% ДИ 1,01–1,11; $p = 0,017$) и ХСН (ОР 4,34; 95% ДИ 1,70–11,08; $p = 0,002$), увеличение возраста на каждый год ассоциируется с увеличением риска смерти на 6%, а наличие ХСН повышает риск смерти в 4,3 раза. Результаты анализа у пациентов с COVID-19 моложе 80 лет в целом совпадают с данными, полученными для общей выборки.

Обсуждение

Наше исследование пополнило стремительно растущий объем информации относительно предикторов смерти при COVID-19, показав наличие ассоциаций между ССЗ и летальностью по данным госпитального регистра. По результатам однофакторного регрессионного анализа, как ССЗ в целом, так и отдельные нозологии (ИБС, ФП, ХСН, НМК, периферический атеросклероз) ассоциированы с летальными исходами в стационаре, однако, по данным многофакторного регрессионного анализа, независимыми предикторами смерти в стационаре при COVID-19 оказались только возраст и ХСН.

Несомненный интерес представляет сопоставление наших результатов с данными других исследований, в частности, крупного международного регистра АКТИВ (7 стран, 5808 госпитализированных и 1057 амбулаторных пациентов с COVID-19) [8]. Несмотря на несколько более молодой средний возраст (медиана 59 [50; 69] лет), исходные характеристики госпитализированных участников регистра были сопоставимы с таковыми у наших пациентов, а частота летальных исходов в стационаре оказалась одинаковой (7,6%), однако средний возраст умерших (70 лет) был на 10 лет меньше, чем в нашем исследовании. В регистре АКТИВ показано негативное влияние на прогноз ожирения, СД, заболеваний почек, легких, злокачественных новообразований, ССЗ, в частности АГ, при этом каждое из ССЗ ассоциировалось с увеличением риска смертельных исходов в 3–5 раз, а полиморбидность

повышала этот риск еще больше: для кластера из 4 заболеваний (АГ, ИБС, ХСН, СД) ОШ составило 4,22 (95% ДИ 2,78–6,38). Следует отметить, что в отличие от нашего исследования, в данной работе не использовался многофакторный регрессионный анализ. В связи с этим остается неясным, являются ли обнаруженные в нем предикторы летальных исходов независимыми.

Результаты международных исследований по рассматриваемой проблеме резюмированы в нескольких метаанализах. В один из первых метаанализов [9] были включены 49 исследований и почти 600 тыс. случаев, которые, как и в нашем исследовании, были зарегистрированы во время первой волны COVID-19. Было показано, что риск смертельного исхода во время пребывания в стационаре повышают пожилой возраст, мужской пол, сопутствующие ССЗ (ОШ 1,95; 95% ДИ 1,08–3,54), острое повреждение сердца или почек, лимфоцитопения и повышенный уровень D-димера. Несколько позже появился еще один метаанализ [10], который был направлен на изучение роли ССЗ при COVID-19. В него вошли 56 исследований (160 тыс. пациентов), также опубликованных до июня 2020 г. Авторы выявили статистически значимые ассоциации со смертельными исходами острого повреждения миокарда (ОШ 13,29; 95% ДИ 7,35–24,03), АГ (ОШ 2,60; 95% ДИ 2,11–3,19), ХСН (ОШ 6,72; 95% ДИ 3,34–13,52), ИБС (ОШ 3,78; 95% ДИ 2,42–5,90), нарушений ритма сердца (ОШ 2,75; 95% ДИ 1,43–5,25) и ССЗ в целом (ОШ 2,61; 95% ДИ 1,89–3,62).

Некоторые из ранних метаанализов имели методологические недостатки, например, включали несколько исследований, выполненных в одном и том же стационаре и в близкие сроки. В связи с этим представляет интерес метаанализ 20 исследований (15408 случаев COVID-19) [11], дизайн которого был направлен на преодоление этих ограничений. Было установлено, что с частотой летальных исходов в стационаре достоверно ассоциируются пожилой возраст, мужской пол, курение, а также ряд заболеваний – СД, ССЗ, в частности АГ, болезни органов дыхания и хроническая болезнь почек.

Результаты нашего исследования в отношении негативного влияния ССЗ на прогноз при COVID-19 согласуются с международным опытом, полученным приблизительно в то же время. При этом следует отметить, что большинство обнаруженных ассоциаций теряли статистическую значимость при внесении поправок на возраст. Потенциальная роль возраста как фактора, влияющего на взаимосвязь между ССЗ и неблагоприятным прогнозом при COVID-19, была в центре внимания метаанализа, обобщавшего данные 51 обсервационного исследования с участием 48317 стационарных пациентов, распределенных по возрасту (диапазоны: <50 лет, 50–60 лет и ≥60 лет) [12]. В целом относительный риск развития тяжелой формы COVID-19 или смерти был значи-

тельно выше у пациентов с факторами риска (ФР) ССЗ (АГ – ОШ 2,50; 95% ДИ 2,15–2,90; СД – ОШ 2,25; 95% ДИ 1,89–2,69) и при наличии ССЗ (ОШ 3,11; 95% ДИ 2,55–3,79). В отличие от нашего исследования, в этом метаанализе в подгруппах лиц с ССЗ или ФР относительный риск смерти был выше у молодых пациентов (<50 лет) по сравнению с более старшими возрастными категориями, хотя эти оценки имели достаточно широкие 95% ДИ. Авторы объяснили эту находку с точки зрения вероятности худшего контроля ФР и позднего обращения за медицинской помощью более молодых людей, недооценивших степень опасности инфекционного заболевания.

Аналогичные результаты были получены в когортном исследовании с участием более 1700 пациентов с тяжелой формой COVID-19 (средний возраст 71 год, 57% мужчин), госпитализированных в два британских стационара в марте–июне 2020 г. ССЗ независимо ассоциировались с летальными исходами среди пациентов в возрасте до 70 лет (ОР 2,43; 95% ДИ 1,16–5,07), в отличие от пациентов старше 70 лет (ОР 1,14; 95% ДИ 0,77–1,69). Напротив, ФР развития ССЗ, в частности АГ, не были связаны с летальностью ни в одной из возрастных групп (<70 лет: ОР 1,21; 95% ДИ 0,72–2,01; ≥70 лет: ОР 1,07; 95% ДИ 0,76–1,52) [13], что согласуется с нашими данными. Имеется также метаанализ [14], авторы которого пытались уточнить прогностическую значимость отдельных ФР развития ССЗ. В этой работе, включавшей 45 исследований и 18300 пациентов (летальность в стационаре составила 12%), однофакторный анализ показал достоверную связь летальности с возрастом, СД и АГ, при этом мужской пол и курение на летальность не влияли. При многофакторном регрессионном анализе с поправкой на возраст статистически значимая ассоциация сохранилась только для СД, а в отношении АГ была утрачена.

Таким образом, ФР развития ССЗ, за исключением возраста, демонстрируют разную прогностическую значимость в отношении тяжелого течения COVID-19 и летальных исходов при данной инфекции (вплоть до их отсутствия). Напротив, вся совокупность информации свидетельствует, что подтвержденные ССЗ увеличивают риск смертельных исходов.

Заключение

С учетом всего изложенного, наши данные подтверждают наличие взаимосвязи между ССЗ, их ФР и неблагоприятным прогнозом при COVID-19, при этом более тяжелые ССЗ демонстрируют более сильные ассоциации. Как отмечалось ранее, пациенты с ХСН могут рассматриваться как группа с наиболее тяжелой коморбидностью. По сути ХСН является интегральным показателем, отражающим состояние сердечно-сосудистой системы. Взаимосвязь между ХСН и COVID-19 может быть следстви-

ем усугубления в условиях системной инфекции имевшейся ранее ХСН, и/или следствием повреждения миокарда или миокардита в рамках самого инфекционного заболевания [15].

Ограничением исследования, по нашему мнению, является не столь большой объем выборки в сравнении с исследованиями, проведенными, в частности, китайскими и американскими коллегами, а также международными группами авторов. В то же время наше исследование отличает большее число анализируемых параметров, включение всех пациентов в регистр с момента их госпитализации, набор пациентов в одном учреждении, и в связи с этим схожие подходы к лечению, использовавшиеся в стационаре. Представленные в статье данные являются результатом применяющейся в то время терапевтической стратегии, принятой в период наибольшей агрессивности течения инфекционного заболевания и отсутствия вакцинопрофилактики.

В любом случае имеющаяся обширная доказательная база служит основанием для особого внимания к пациентам с COVID-19 и сопутствующими ССЗ, особенно с ХСН. Это группа очень высокого риска неблагоприятных исходов, нуждающаяся в проведении своевременной вакцинации с целью профилактики COVID-19, а в случае развития инфекционного заболевания – в проведении всего комплекса лечебно-реабилитационных мероприятий, включающего назначение современной кардиопротективной медикаментозной терапии и программ реабилитации с целью профилактики осложнений.

Финансирование не заявлено.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 25.01.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. [Internet] Available at: <https://covid19.who.int>
2. Vinciguerra M, Romiti S, Sangiorgi GM, Rose D, Miraldi F, Greco E. SARS-CoV-2 and Atherosclerosis: Should COVID-19 Be Recognized as a New Predisposing Cardiovascular Risk Factor? Journal of Cardiovascular Development and Disease. 2021;8(10):130. DOI: 10.3390/jcdd8100130
3. Theofilis P, Sagris M, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Tsioufis C, Tousoulis D. Inflammatory Mediators of Platelet Activation: Focus on Atherosclerosis and COVID-19. International Journal of Molecular Sciences. 2021;22(20):11170. DOI: 10.3390/ijms22011170
4. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. JAMA. 2020;323(16):1574–81. DOI: 10.1001/jama.2020.5394
5. Parohan M, Yaghoubi S, Seraji A, Javanbakht MH, Sarraf P, Djafari M. Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies. The Aging Male. 2020;23(5):1416–24. DOI: 10.1080/13685538.2020.1774748
6. Gallo Marin B, Aghagholi G, Lavine K, Yang L, Siff EJ, Chiang SS et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. Reviews in Medical Virology. 2021;31(1):1–10. DOI: 10.1002/rmv.2146
7. Boytsov S.A., Pogosova N.V., Paleev F.N., Ezhov M.V., Komarov A.L., Pevsner D.V. et al. Clinical Characteristics and Factors Associated with Poor Outcomes in Hospitalized Patients with Novel Coronavirus Infection COVID-19. Kardiologiia. 2021;61(2):4–14. [Russian: Бойцов С.А., Погосова Н.В., Палеев Ф.Н., Ежов М.В., Комаров А.Л., Певзнер Д.В. и др. Клиническая картина и факторы, ассоциированные с неблагоприятными исходами, у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Кардиология. 2021;61(2):4–14]. DOI: 10.18087/cardio.2021.2.n1532
8. Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G., Belenkov Yu.N., Konradi A.O., Lopatin Yu.M. et al. International register “Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors” (AKTIV SARS-CoV-2): analysis of predictors of short-term adverse outcomes in COVID-19. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(4):116–31. [Russian: Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Беленков Ю.Н., Конради А.О., Лопатин Ю.М. и др. Международный регистр «Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ SARS-CoV-2): анализ предикторов неблагоприятных исходов острой стадии новой коронавирусной инфекции. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):116–31]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4470
9. Figliozzi S, Masci PG, Ahmadi N, Tondi L, Koutli E, Aimo A et al. Predictors of adverse prognosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. European Journal of Clinical Investigation. 2020;50(10):e13362. DOI: 10.1111/eci.13362
10. Hessami A, Shamshirian A, Heydari K, Pourali F, Alizadeh-Navaei R, Moosazadeh M et al. Cardiovascular diseases burden in COVID-19: Systematic review and meta-analysis. The American Journal of Emergency Medicine. 2021;46:382–91. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.10.022
11. Xiang G, Xie L, Chen Z, Hao S, Fu C, Wu Q et al. Clinical risk factors for mortality of hospitalized patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis. Annals of Palliative Medicine. 2021;10(3):2723–35. DOI: 10.21037/apm-20-1278
12. Bae S, Kim SR, Kim M-N, Shim WJ, Park S-M. Impact of cardiovascular disease and risk factors on fatal outcomes in patients with COVID-19 according to age: a systematic review and meta-analysis. Heart. 2021;107(5):373–80. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-317901
13. O’Gallagher K, Shek A, Bean DM, Bendayan R, Papachristidis A, Teo JTH et al. Pre-existing cardiovascular disease rather than cardiovascular risk factors drives mortality in COVID-19. BMC Cardiovascular Disorders. 2021;21(1):327. DOI: 10.1186/s12872-021-02137-9
14. Silverio A, Di Maio M, Citro R, Esposito L, Iuliano G, Bellino M et al. Cardiovascular risk factors and mortality in hospitalized patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis of 45 studies and 18,300 patients. BMC Cardiovascular Disorders. 2021;21(1):23. DOI: 10.1186/s12872-020-01816-3
15. Tomasoni D, Italia L, Adamo M, Inciardi RM, Lombardi CM, Solomon SD et al. COVID-19 and heart failure: from infection to inflammation and angiotensin II stimulation. Searching for evidence from a new disease. European Journal of Heart Failure. 2020;22(6):957–66. DOI: 10.1002/ehf.1871