

Сопутствующие заболевания при COVID-19 и степень их влияния на риск неблагоприятных исходов

Наталья Владимировна Иванова^{1*}, Владимир Семёнович Белов¹,
Александр Иванович Самаркин¹, Зоя Николаевна Третьякевич¹,
Владимир Михайлович Микушев², Юлия Викторовна Бруттан¹

¹Псковский государственный университет, г. Псков, Россия;

²Санкт-Петербургский государственный университет,
г. Санкт-Петербург, Россия

Реферат

Цель. Анализ сопутствующих COVID-19 заболеваний, степени их влияния на течение заболевания и риск его неблагоприятного исхода.

Методы. В исследовании рассмотрена группа из 110 пациентов в возрасте от 32 до 97 лет, средний возраст 65 лет, поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии Псковской областной инфекционной больницы в срок с 07.10.2020 по 23.03.2021. 51% (56 человек) пациентов — мужчины. Регистрировали возраст, сопутствующие заболевания по бинарной шкале (да — нет), характер течения заболевания, степень поражения лёгких, срок пребывания в лечебном учреждении и исход лечения. С помощью регрессионного анализа с применением логистической регрессии исследовали влияние коморбидных заболеваний на тяжесть течения и исходы болезни.

Результаты. Показано, что региональная выборка пациентов демонстрирует повышенную госпитальную летальность по сравнению с данными регистра АКТИВ (33,5% против 7,6%). Хронические респираторные заболевания у пациентов с COVID-19 региональной когорты влияют на фатальный исход в 2,7 раза слабее, чем у зарегистрированных в российском регистре. Наличие эндокринных и тромбоэмболических заболеваний в анамнезе пациентов в целом близко к данным регистра. Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания у пациентов региональной когорты влияют на летальность исходов COVID-19 в 2 раза слабее (у пациентов региона риск летальности повышается в 2,066 раза), чем у зарегистрированных в регистре. Достоверность выводов подтверждается путём проверки статистических гипотез и значениями коэффициентов достоверности ниже 5% уровня.

Вывод. Исследование демонстрирует статистически значимое влияние сопутствующих заболеваний на характер течения и исход COVID-19; отмечается специфика результатов, связанная с особенностями выборки и региональным компонентом.

Ключевые слова: COVID-19, коморбидные заболевания, тяжесть течения болезни, статистический анализ.

Для цитирования: Иванова Н.В., Белов В.С., Самаркин А.И., Третьякевич З.Н., Микушев В.М., Бруттан Ю.В. Сопутствующие заболевания при COVID-19 и степень их влияния на риск неблагоприятных исходов. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (6): 843–854. DOI: 10.17816/KMJ2021-843.

Concomitant diseases in COVID-19 and their impact on the risks of adverse outcomes

N.V. Ivanova¹, V.S. Belov¹, A.I. Samarkin¹, Z.N. Tretyakevich¹, V.M. Mikushev², Yu.V. Bruttan¹

¹Pskov State University, Pskov, Russia;

²Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

Abstract

Aim. To analyze COVID-19 comorbidities and their impact on disease course and the risk for unfavorable outcomes.

Methods. This study examined a group of 110 patients aged 32 to 97 who were admitted to the intensive care unit of the Pskov Regional Infectious Diseases Hospital in the period from October 7, 2020 to March 23, 2021. The mean

age of patients was 65 years, 51% (56 people) were male. The study recorded age, comorbidities on a binary scale (yes — no), course of the disease, the degree of lung injury, hospital length of stay, treatment outcome. The impact of comorbidities on the disease severity and outcomes was assessed by using logistic regression analysis.

Results. It was shown that a regional sample of patients showed an increased hospital mortality rate compared with the data of the ACTIV registry (33.5 versus 7.6%). Chronic respiratory diseases in patients with COVID-19 regional cohorts affected the fatal outcome 2.7 times less than those registered in the Russian register. The presence of endocrine and thrombotic circulatory system diseases was generally close to the register. Concomitant cardiovascular diseases in patients of the regional cohort affected the mortality of COVID-19 outcomes two times less (in patients of the region, the risk of mortality increased by 2.066 times) than in the registry. The reliability of the conclusions is confirmed by testing statistical hypotheses and reliability coefficients below 5%.

Conclusion. The study shows the statistically significant effect of comorbidities on the COVID-19 outcomes; the specificity of the results related to the sampling characteristics and the regional component.

Keywords: COVID-19, comorbid diseases, disease severity, statistical analysis.

For citation: Ivanova N.V., Belov V.S., Samarkin A.I., Tretyakevich Z.N., Mikushev V.M., Bruttan Yu.V. Concomitant diseases in COVID-19 and their impact on the risks of adverse outcomes. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (6): 843–854. DOI: 10.17816/KMJ2021-843.

Актуальность. Последние два года в мире быстро распространяется острое респираторное заболевание, вызванное вирусом SARS-CoV-2 (от англ. Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2), или COVID-19 (от англ. COronaVirus Disease 2019), сопровождающееся поражением дыхательных путей с проявлениями от бессимптомной до клинически тяжёлой пневмонии с развитием острой дыхательной недостаточности или острого респираторного дистресс-синдрома [1, 2].

Заболевание COVID-19 протекает существенно тяжелее при сопутствующей патологии [3]. Наличие у пациентов с COVID-19 коморбидности приводит к повышению негативного воздействия вируса, в результате чего активизируются хронические виды патологии и, как следствие, развиваются осложнения [4].

Так, по данным российского регистра АКТИВ [5], в котором зарегистрирован 4751 госпитализированный пациент с COVID-19, уровень летальных исходов у больных, имевших в анамнезе коморбидные или полиморбидные хронические заболевания, возрос в 9,5 раза в сравнении с пациентами без таковых, при этом увеличение летальности произошло во всех возрастных группах [6]. Внутрибольничная летальность при этом составила 7,6%.

Вместе с тем выявлено [7], что уровень летальности был существенно выше у пациентов старших возрастных групп. Так, по данным из Китая, уровень смертности у госпитализированных пациентов с COVID-19 составлял [8, 9]: для пациентов до 50 лет — до 0,4%; от 50 до 60 лет — 1,3%; от 60 до 69 лет — 3,6%; для старшего поколения (80 лет и более) — 14,3%. В Италии также зарегистрирована более высокая летальность от COVID-19 у больных стар-

ших возрастных групп [10, 11]: 31% умерших имели возраст от 70 до 79 лет, а 58% были старше 80 лет.

Можно отметить, что риск тяжёлого и крайне тяжёлого течения коронавирусного заболевания и неблагоприятных исходов у пациентов старших возрастных групп связан со снижением у старшего поколения функций иммунной системы и физиологических резервов [7], а также с наличием у таких больных полиморбидности и коморбидности [5]. Обнаружено, что, несмотря на тропность к эпителию дыхательных путей, вирус атакует также различные системы организма человека, приводя к развитию различных расстройств [12]. Таким образом, наличие сопутствующей патологии у больных COVID-19 значительно повышает риск неблагоприятных исходов, особенно у пациентов старшего возраста.

Этот факт подтверждается данными ряда клинических исследований [13–18], в которых отражаются многочисленные факты сильной взаимосвязи и взаимовлияния коронавирусной инфекции и коморбидных заболеваний. Таким образом, вопросы оценки уровня внутрибольничной выживаемости пациентов с коронавирусной инфекцией и хроническими коморбидными или полиморбидными заболеваниями актуальны и необходимы для получения адекватной и достоверной картины течения вирусного заболевания COVID-19.

Цель исследования — анализ сопутствующих COVID-19 заболеваний, степени их влияния на течение заболевания и риск его неблагоприятного исхода.

Материал и методы исследования. Статистическому исследованию была подвергнута группа из 110 пациентов в возрасте от 32 до

97 лет, средний возраст 65 лет, поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии Псковской областной инфекционной больницы в срок с 07.10.2020 по 23.03.2021. 51% (56 человек) пациентов составляли мужчины.

Для ретроспективного исследования был произведён отбор пациентов по критерию наличия хотя бы одного хронического неинфекционного сопутствующего заболевания методом сплошного отбора из обезличенных историй болезней. Период исследования определён запросом органов управления здравоохранения Псковской области (6 мес) с целью получения оперативных данных по госпитализации и движению пациентов с COVID-19.

Для исследования регистрировали возраст, сопутствующие заболевания по бинарной шкале (да — нет), характер течения заболевания (среднетяжёлый или тяжёлый), степень поражения лёгких в процентах, срок пребывания в лечебном учреждении и исход лечения, а также основной и сопутствующий диагнозы по Международной классификации болезней 10-го пересмотра. По первичным данным был сформирован набор данных, который исследовали с применением специализированного программного обеспечения, включая язык программирования Python.

Материал исследования основан также на сведениях, приведённых в русско- и англоязычных научных статьях, посвящённых изучению особенностей течения коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, у пациентов с хроническими сопутствующими, коморбидными и полиморбидными заболеваниями. При этом основное внимание уделяли систематическим обзорам и метаанализам. В качестве источников клинических данных использовали общероссийский регистр АКТИВ SARS-CoV-2 [5] и аналогичные национальные регистры США [19], Китая [20], Испании [21], Италии [22]; публикации, посвящённые описанию специфики обострения сопутствующих, коморбидных и полиморбидных заболеваний пациентов с COVID-19.

В качестве аналитического инструментария в работе использованы методы систематизации и агрегирования информации, технологии ретроспективного когортного анализа, контент-анализа и структуризации клинической и научно-аналитической информации.

Статистический анализ включает построение моделей логит-регрессии, коэффициенты которой трактуются как повышающие или понижающие шансы летального исхода или тяжёлого/среднетяжёлого течения болезни.

Расчёты производили с применением специализированного программного обеспечения на языках R и Python с открытым исходным кодом. Для моделей оценивали адекватность. Коэффициенты модели проверяли на значимость путём проверки нулевой гипотезы о равенстве соответствующего коэффициента 0 при доверительной вероятности 95% и критическом значении коэффициента достоверности (p-value) 5%. Ввиду ограниченного объёма статьи в полной мере статистические выкладки не приведены.

Результаты. Для изучения региональных аспектов влияния сопутствующих заболеваний на тяжесть течения и исходы COVID-19 была сформирована когорта пациентов с коронавирусной инфекцией, поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии Псковской областной инфекционной больницы за период с 07.10.2020 по 23.03.2021. Всего в когорту были включены 110 пациентов, имевших указания в анамнезе на наличие сопутствующих заболеваний. Выполняли оценку соответствия распределения пациентов выборки возрастному и гендерному составу населения Псковской области. Гипотеза о значимых различиях по гендерному признаку не принята. Возрастной состав когорты соответствует возрастному составу пациентов доминирующей группы 40–60 лет, следовательно, полученные авторами данные не позволяют исключить неблагоприятное прогностическое значение наличия коморбидных заболеваний для всех пациентов с COVID-19 в регионе.

Госпитальная летальность составила 33,55% (38 пациентов). Средний срок пребывания в стационаре рассматриваемой когорты 10,1 дня, 95% доверительный интервал 8,9–11,2, при этом средний срок пребывания выживших пациентов 10,5 [10,2; 12,8] против 7,4 [5,2; 9,5] у умерших. У 94 (85%) пациентов были сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), у 39 (35%) — эндокринная патология, 20 (18%) страдали хроническими респираторными заболеваниями, а 17 (15%) и 13 (12%) — болезнями нервной системы и желудочно-кишечного тракта соответственно. В среднем каждый пациент страдал двумя сопутствующими заболеваниями.

Поскольку в исследуемую выборку были включены только пациенты, которые в анамнезе имели сопутствующие заболевания, была проведена оценка степени связи между различными хроническими сопутствующими болезнями и упомянутыми видами выявленных осложнений от COVID-19. Были получены модели регрессии, характеризующие тяжесть те-

Таблица 1. Коэффициенты переменной z модели логит-регрессии госпитальной смертности

Заболевания	Константа, B_0	Эндокринная патология, B_1	Хронические респираторные заболевания, B_2	Заболевания нервной системы, B_3	Заболевания мочеполовой системы, B_4	Болезни системы кровообращения, B_5
Значение	–3,590	1,89308	1,282604	2,814009	–1,398384	1,688544

Таблица 2. Коэффициенты переменной z модели логит-регрессии тяжести течения заболевания

Заболевания	Константа, B_0	Эндокринная патология, B_1	Хронические респираторные заболевания, B_2	Заболевания нервной системы, B_3	Заболевания мочеполовой системы, B_4	Болезни системы кровообращения, B_5
Значение	–1,688	1,066561	0,34032	1,753548	–1,402984	0,5017507

чения заболевания и прогноз исхода такого течения, причём модель имеет вид логит-регрессии в обоих случаях, а вспомогательные переменные z равны (табл. 1 и 2).

Далее рассматриваются только результаты, оценивающие смертность в когорте пациентов. Если пациент до госпитализации имел хронические респираторные заболевания, риск летального исхода у него повышался незначительно — только в 1,302 раза (отношение шансов 1,302; 95% доверительный интервал 0,438–3,872; $p < 0,01$). Наличие в анамнезе пациента эндокринных заболеваний (сахарный диабет 2-го типа, ожирение) повышало риск неблагоприятного исхода в 3,111 раза (отношение шансов 3,111; 95% доверительный интервал 1,263–4,665; $p < 0,01$). Наличие в анамнезе COVID-больного коморбидного кластера заболеваний сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность) увеличивало риск летальности в 2,066 раза (отношение шансов 2,066; 95% доверительный интервал 0,422–10,121; $p < 0,01$).

Обсуждение. Сопоставление данных регистров госпитализированных пациентов с подтверждённым инфицированием вирусом SARS-CoV-2 России [5] и аналогичных регистров других стран, таких как США [19], Китай [20], Испания [21], Италия [22], с результатами исследований, выполненных в настоящей работе, позволяет отметить риск повышения смертности в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний. Результаты сведены ниже в таблицы. Везде приведены только статистически значимые коэффициенты моделей логит-регрессии.

Неосложнённое течение коронавирусной инфекции можно представить в виде трёх фаз, соответствующих типичным клиническим стадиям развития и течения заболевания, — инкубационной стадии, стадии клинических проявлений и стадии иммунизации [23, 24].

У пациентов (в первую очередь людей пожилого возраста), имеющих сопутствующие, коморбидные и полиморбидные заболевания (хронические лёгочные расстройства, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, коагулопатии, сахарный диабет, хронические заболевания почек и печени), иммунная система не в состоянии эффективно реагировать на репликацию вируса в острой фазе, и вирусное заболевание приобретает urgentный характер [25].

COVID-19 и сопутствующие лёгочные заболевания. Изучение патогенеза при поражении вирусом SARS-CoV-2 Консенсусом экспертов Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики, Российского кардиологического общества, Российского респираторного общества, Союза реабилитологов России, Российского союза нутрициологов, диетологов и специалистов пищевой индустрии, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний [12] показало, что основной мишенью вируса становятся альвеолоциты II типа в лёгких. Вирусная инфекция, поражающая эти клетки, выполняет функцию триггера, запуская процесс высвобождения провоспалительных цитокинов из активированных макрофагов, который в последующем трансформируется в «цитокиновый шторм» на фоне гиперактивации иммунной системы организма, что способствует поражению лёгочной ткани, а также других органов пациента с COVID-19 [26].

Риск повышения смертности пациентов при сопутствующих лёгочных заболеваниях представлен в табл. 3.

COVID-19 и ССЗ. Основные негативные реакции у пациентов с COVID-19 и сопутствующими ССЗ [30–39] — прямое вирусное повреждение кардиомиоцитов, нарушение регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, патологический ответ миокарда на «цитокиновый шторм», взаимно потенцирую-

Таблица 3. Риск повышения смертности пациентов при сопутствующих лёгочных заболеваниях

Сопутствующие заболевания	Рост летальности	95% доверительный интервал	Источник
Острый респираторный дистресс-синдром	36,667	27,668–48,556; $p < 0,01$	[5, 27, 28]
Хроническая обструктивная болезнь лёгких	3,53	1,79–6,96; $p < 0,001$	[29]

Таблица 4. Риск повышения смертности пациентов от сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний

Сопутствующие заболевания	Рост летальности	95% доверительный интервал	Источник
Острый инфаркт миокарда	1,40	1,112–1,763; $p < 0,001$	[3]
Артериальная гипертензия	3,123	12,324–4,198; $p < 0,001$	[5]
Ишемическая болезнь сердца	3,829	3,032–4,836; $p < 0,001$	[5]
Фибрилляция предсердий	4,239	3,17–5,669; $p < 0,001$	[5]
Нарушение сердечного ритма	2,75	1,43–5,25; $p < 0,001$	[35]
Хроническая сердечная недостаточность	6,72	3,34–13,52; $p < 0,001$	[35]
Тромбоз глубоких вен	2,305	0,668–7,953; $p = 0,17$	[5]
Инсульт	12,665	5,643–28,425; $p < 0,01$	[5]
Тромбоэмболия лёгочной артерии	17,877	8,877–36,832; $p < 0,01$	[5]
Сочетание «Артериальная гипертензия — хроническая сердечная недостаточность»	3,963	3,022–5,197; $p < 0,01$	[5]
Сочетание «Артериальная гипертензия — ишемическая болезнь сердца — хроническая сердечная недостаточность»	4,082	3,054–5,455; $p < 0,01$	[5]
Сочетание «Артериальная гипертензия — ишемическая болезнь сердца — хроническая сердечная недостаточность — ожирение»	3,869	2,578–5,806; $p < 0,01$	[5]

ций иммунологический ответ, гиперкоагуляция вследствие эндотелиальной дисфункции, повышения активности тромбоцитов и фактора Виллебранда. Реагирование сердечно-сосудистой системы на инвазию вируса SARS-CoV-2 в клетки организма человека вызывает в конечном итоге нарушение структурной целостности миокарда, перикарда и проводящей системы, сопровождается ростом уровней тропонина и N-концевого пропептида натрийуретического гормона, служащих лабораторными маркерами кардиологической патологии [33, 34].

Риск повышения смертности пациентов от сопутствующих ССЗ представлен в табл. 4.

COVID-19 и сопутствующие заболевания эндокринной системы. Расстройства эндокринной системы выявляют в среднем у 30% инфицированных SARS-CoV-2 [23, 40]. В публикациях [18, 41] отмечают, что повышенный риск развития COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом обусловлен нарушениями иммунитета в связи с гипергликемией и резким нарушением углеводного обмена. Иммунная система пациентов, страдающих ожирением, постоянно активна и, как следствие, хуже справляется с коронавирусной инфекцией, особенно при

формировании системного воспалительного ответа. Это приводит к существенному повышению тяжести протекания COVID-19 [42].

Риск повышения смертности пациентов от сопутствующих ССЗ представлен в табл. 5.

COVID-19 и сопутствующие заболевания почек. Распространённость дисфункции почек среди населения составляет около 10%, что обусловлено, высокой распространённостью артериальной гипертензии и сахарного диабета 2-го типа [18, 43]. Риск повышения смертности пациентов от сопутствующих заболеваний почек представлен в табл. 6.

COVID-19 и сопутствующие заболевания печени. По данным исследований [46, 47], у многих пациентов с COVID-19 (у 14–53%) возникает нарушение функций печени. Установлено, что поражение печени развивается преимущественно у мужчин старшего возраста с повышенным индексом массы тела и при наличии в анамнезе фоновых болезней печени [48]. У пациентов, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, печёночная дисфункция может быть обусловлена [48] прямым цитопатическим эффектом от воздействия вируса, неконтролируемой иммунной реакцией инфицированно-

Таблица 5. Риск повышения смертности пациентов от сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний

Сопутствующие заболевания	Рост летальности	95% доверительный интервал	Источник
Сахарный диабет	2,85	Не указан	[40]
Сахарный диабет 1-го типа	3,79	1,228–11,691; $p < 0,001$	[5]
Сахарный диабет 2-го типа	2,659	2,089–3,386; $p < 0,001$	[5]
Сахарный диабет + ожирение + сердечно-сосудистые заболевания	2,242	1,595–3,151; $p < 0,01$	[5]
Сахарный диабет + артериальная гипертензия + ишемическая болезнь сердца + хроническая сердечная недостаточность	4,215	2,784–6,382; $p < 0,01$	[5]

Таблица 6. Риск повышения смертности пациентов от сопутствующих заболеваний почек

Сопутствующие заболевания	Рост летальности	95% доверительный интервал	Источник
Хроническая болезнь почек	3,358	2,486–4,536; $p < 0,01$	[5, 44, 45]
При возрасте пациентов 60 лет и более	3,987	2,874–5,53; $p < 0,01$	[5]

Таблица 7. Риск повышения смертности пациентов от сопутствующих заболеваний печени

Сопутствующие заболевания	Рост летальности	95% доверительный интервал	Источник
Хронические заболевания печени	2,8	1,9–4,0; $p < 0,001$	[52]
Цирроз печени	4,6	2,6–9,3; $p < 0,001$	[53]

Таблица 8. Риск повышения смертности пациентов от сопутствующих психоневрологических заболеваний

Сопутствующие заболевания	Рост летальности	95% доверительный интервал	Источник
Нарушения мозгового кровообращения	5,02	3,592–7,015; $p < 0,01$	[5]
Инсульт	3,1	1,07–8,94; $p < 0,01$	[57]

го организма, сепсисом, тромбозом, ишемией, а также лекарственным поражением печени. Вирус SARS-CoV-2 способен индуцировать апоптоз клеток печени [49].

Гиперцитокинемия запускает цепь событий, приводящих к множественному поражению органов, включая патологические реакции печени [50]. Также отмечено [51], что в силу значительной уязвимости печени к нарушениям кровообращения из-за её высокой метаболической активности и интенсивного кровоснабжения гипоксия, вызванная осложнениями COVID-19, может привести к ишемии печени и реперфузионной дисфункции.

Риск повышения смертности пациентов от сопутствующих заболеваний печени представлен в табл. 7.

COVID-19 и сопутствующие психоневрологические заболевания. Невротические расстройства в основном обнаруживают у пациентов с тяжёлыми формами коронавирусной инфекции — у 75,7% больных, к тому же страдающих коморбидными либо полиморбидными заболеваниями, подобными кластеру вида «артериальная гипертензия + ишемическая болезнь сердца + сахарный диабет».

Два основных патологических механизма влияния вируса при COVID-19 на нервную систему — прямая инвазия SARS-CoV-2 в нервную ткань и проникновение вируса через решетчатую кость и обонятельные луковицы [54, 55]. Как упоминают в работе [56], неврологические нарушения появляются приблизительно у 36,4% пациентов с COVID-19.

Риск повышения смертности пациентов от сопутствующих психоневрологических заболеваний отражён в табл. 8.

Таким образом, можно подытожить информацию следующим образом.

1. Средний возраст пациентов с COVID-19, зарегистрированных в разных регистрах, достаточно близок и составляет в России [5] 63,4 года, в США [19] — 63 года, в Китае [20] — 64 года, в Испании [21] — 69 лет, в Италии [22] — 63 года. По гендерному признаку разброс более существенный: соотношение женщин/мужчин в России [5] 54/46%, в США [19] — 40/60%, в Китае [20] — 51/49%, в Испании [21] — 43/57%, в Италии [22] — 18/82%.

2. Уровень госпитальной летальности по когортам регистров инфицированных вирусом SARS-CoV-2 имеет следующие значения: Рос-

сия [5] — 7,6%, США [19] — 21%, Китай [20] — 3,2%, Испания [21] — 2,9%, Италия [22] — 7,2%. Такой разброс в данных о летальности обусловлен тем, что в ряде стран Евразийского региона часто госпитализировали пациентов с нетяжёлым течением COVID-19, особенно в 2020 г.

3. Самые распространённые осложнения, приводящие к летальному исходу при инфекции, вызванной SARS-CoV-2: острый респираторный дистресс-синдром — 55,59%, острое почечное повреждение — 43,5%, «цитокиновый шторм» — 35,97%, бактериальная пневмония — 14,91%, тромбоэмболия лёгочной артерии — 5,59%, сепсис — 4,04%, инсульт — 3,73%.

4. Среди сопутствующих заболеваний к основным факторам, увеличивающим риск летального исхода, следует отнести хроническую сердечную недостаточность (увеличение риска летальности в 6,72 раза), нарушение мозгового кровообращения (в 5,02 раза), цирроз печени (в 4,6 раза), фибрилляцию предсердий (в 4,239 раза), ишемическую болезнь сердца (в 3,829 раза), сахарный диабет 1-го типа (в 3,79 раза), хроническую обструктивную болезнь лёгких (в 3,53 раза), хроническую болезнь почек (в 3,358 раза), артериальную гипертензию (в 3,123 раза), хроническую болезнь печени (в 2,8 раза), сахарный диабет 2-го типа (в 2,659 раза).

5. Наличие у пациентов в анамнезе коморбидных заболеваний, как правило, приводит к тяжёлому течению COVID-19 и возрастанию уровня летальности, при сочетании «артериальная гипертензия + ишемическая болезнь сердца + хроническая сердечная недостаточность» в 4,082 раза, «артериальная гипертензия + хроническая сердечная недостаточность» — в 3,963 раза, «артериальная гипертензия + ишемическая болезнь сердца + хроническая сердечная недостаточность + ожирение» — в 3,869 раза, «сахарный диабет + артериальная гипертензия + ишемическая болезнь сердца + хроническая сердечная недостаточность» — в 4,215 раза, «сахарный диабет + ожирение + ССЗ» — в 2,242 раза, «сахарный диабет + ожирение + артериальная гипертензия» — в 2,177 раза.

Следует отметить, что наличие коморбидности в анамнезе пациентов с COVID-19 — один из наиболее значимых факторов риска летальных исходов. Только 4,88% умерших не имели сопутствующих заболеваний, коморбидность же зарегистрирована у 52,03% умерших [5]. Там же [5] отмечено, что наличие у пациентов в возрасте старше 60 лет двух и более сопутствующих заболеваний повышает риск леталь-

ного исхода более чем в 4,5 раза. Вероятные причины негативной прогностической значимости сопутствующих ССЗ при COVID-19 связаны с более высокой распространённостью ССЗ в старших возрастных группах и функциональными нарушениями иммунной системы при ССЗ, а также сахарном диабете.

6. При сопоставлении региональных аспектов влияния сопутствующих заболеваний на летальность при инфекции, вызванной SARS-CoV-2, с данными регистра АКТИВ [5] выявлено, что средний возраст пациентов, учтённых в региональной когорте, составляет 64,5 года, что близко среднему возрасту (63,4 года) пациентов, учтённых в регистре АКТИВ. Гендерное распределение COVID-больных также близко: соотношение женщин/мужчин по данным региона 49/51%, по данным регистра АКТИВ — 54/46%. Госпитальная летальность: данные региональной когорты — 33,55%, данные регистра АКТИВ — 7,6%. Превышение летальности больных COVID-19 в регионе почти в 5 раз обусловлено включением в когорту пациентов, поступивших в Псковскую областную инфекционную больницу с тяжёлыми и крайне тяжёлыми формами течения COVID-19 (см. раздел «Материалы и методы»).

7. Наличие в анамнезе региональных COVID-больных сопутствующих заболеваний также повышает риск неблагоприятного исхода, как и у пациентов, зарегистрированных в регистре АКТИВ. Однако их влияние на риск летальности разное. Хронические респираторные заболевания у пациентов с COVID-19 региональной когорты влияют на фатальный исход в 2,7 раза слабее, чем у зарегистрированных в регистре АКТИВ (увеличение риска летальности в 1,302 раза на региональном уровне против 3,53 раза). Наличие эндокринных заболеваний у пациентов когорты региона повышает риск летального исхода в 3,11 раза, что в целом близко к представленным выше данным регистра АКТИВ (сахарный диабет 1-го типа повышает риск летальности в 3,79 раза, а сахарный диабет 2-го типа — в 2,659 раза). Сопутствующие ССЗ у пациентов региональной когорты влияют на летальность при COVID-19 меньше (повышение в 2,066 раза), чем у зарегистрированных в регистре АКТИВ (риск летальности повышается от 3,869 до 4,082 раза).

ВЫВОДЫ

1. Наличие коморбидности и полиморбидности у пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, — один из значимых факторов

риска летальных исходов инфекционного заболевания и предиктор неблагоприятного прогноза COVID-19. Наличие в анамнезе до инфицирования SARS-CoV-2 таких заболеваний, как хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, инсульт, цирроз печени, фибрилляция предсердий, увеличивает риск летальности от новой коронавирусной инфекции в 4 раза и более.

2. Данные по Псковской области в целом коррелируют с данными остальных регионов России. Это позволяет рассматривать область в качестве модельного региона для проведения последующих исследований, в том числе долгосрочных последствий новой коронавирусной инфекции COVID-19. Вместе с тем, есть и особенности (ряд коморбидных заболеваний оказывает меньшее влияние на риск летальности и тяжести течения заболевания, чем в доступных общероссийских базах).

3. Уровень госпитальной летальности инфицированных вирусом SARS-CoV-2 по регистру АКТИВ составил 7,6%, в то же время по данным региональной когорты — 33,55%.

Участие авторов. Н.В.И. — руководство работой, систематизация исходных данных; В.С.Б. — обзор реестра АКТИВ, статистическая обработка данных; А.И.С. — статистический анализ данных; З.Н.Т. — идея исследования, анализ и систематизация исходных данных; В.М.М. — статистический анализ, оценка достоверности результатов; Ю.В.Б. — обработка результатов с применением средств языка Python.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

Благодарности. Авторы выражают благодарность руководству и сотрудникам Псковской областной инфекционной больницы, Псковской областной клинической больницы, Псковской городской больницы, сотрудникам и председателю Комитета по здравоохранению Псковской области Марине Валерьевне Гаращенко лично. Обработка экспериментальных данных выполнена на базе МНОЦ им. Софьи Ковалевской Псковского государственного университета.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brugliera L., Spina A., Castellazzi P., Cimino P., Tetamanti A., Houdayer E., Arcuri P., Alemanno F., Mortini P., Iannaccone S. Rehabilitation of COVID-19 patients. *J. Rehabil. Med.* 2020; 52 (4): jrm00046. DOI: 10.2340/16501977-2678.

2. World Health Organization. *Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report* — 48. https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200308-sitrep-48-covid-19.pdf?sfvrsn=16f7cce4_4 (access date: 27.08.2021).

3. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H., Cheng Z., Xiong Y., Zhao Y., Li Y., Wang X., Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020; 323 (11): 1061–1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.

4. Baumann T., Delgado J., Montserrat E. CLL and COVID-19 at the Hospital Clinic of Barcelona: an interim report. *Leukemia.* 2020; 34: 1–3.

5. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Беленков Ю.Н., Конради А.О., Лопатин Ю.М., Ребров А.П., Терещенко С.Н., Чесникова А.И., Айрапетян Г.Г., Бабин А.П., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Балыкова Л.А., Благонравова А.С., Болдина М.В., Вайсберг А.Р., Галявич А.С., Гомонова В.В., Григорьева Н.Ю., Губарева И.В., Демко И.В., Евзерикина А.В., Жарков А.В., Камилова У.К., Ким З.Ф., Кузнецова Т.Ю., Ларева Н.В., Макарова Е.В., Мальчикова С.В., Недогода С.В., Петрова М.М., Починка И.Г., Протасов К.В., Проценко Д.Н., Рузанов Д.Ю., Сайганов С.А., Сарыбаев А.Ш., Селезнёва Н.М., Сугралиев А.Б., Фомин И.В., Хлынова О.В., Чинова О.Ю., Шапошник И.И., Щукарев Д.А., Абдрахманова А.К., Аветисян С.А., Аволян О.Г., Азарян К.К., Аймаханова Г.Т., Айыпова Д.А., Акунов А.Ч., Алиева М.К., Апаркина А.В., Арусланова О.Р., Ашина Е.Ю., Бадина О.Ю., Барышева О.Ю., Батчаева А.С., Битиева А.М., Бихтеев И.У., Бородулина Н.А., Брагин М.В., Буду А.М., Бурыгина Л.А., Быкова Г.А., Варламова Д.Д., Везикова Н.Н., Вербицкая Е.А., Вилкова О.Е., Винникова Е.А., Вустина В.В., Галова Е.А., Генкель В.В., Горшенина Е.И., Гостищев Р.В., Григорьева Е.В., Губарева Е.Ю., Дабылова Г.М., Демченко А.И., Долгих О.Ю., Дуванов И.А., Дуйшобоев М.Ы., Евдокимов Д.С., Егорова К.Е., Ермилова А.Н., Желдыбаева А.Е., Заречнова Н.В., Иванова С.Ю., Иванченко Е.Ю., Ильина М.В., Казаковцева М.В., Казымова Е.В., Калинина Ю.С., Камардина Н.А., Караченова А.М., Каретников И.А., Кароли Н.А., Карпов О.В., Карсиев М.Х., Каскаева Д.С., Касымова К.Ф., Керимбекова Ж.Б., Керимова А.Ш., Ким Е.С., Киселёва Н.В., Клименко Д.А., Климова А.В., Ковалишена О.В., Колмакова Е.В., Колчинская Т.П., Колядич М.И., Кондрякова О.В., Коновал М.П., Константинов Д.Ю., Константинова Е.А., Кордюкова В.А., Королёва Е.В., Крапошина А.Ю., Крюкова Т.В., Кузнецова А.С., Кузьмина Т.Ю., Кузьмичёв К.В., Кулчороева Ч.К., Куприна Т.В., Куранова И.М., Куренкова Л.В., Курчугина Н.Ю., Кушубакова Н.А., Леванкова В.И., Левин М.Е., Любавина Н.А., Магдеева Н.А., Мазалов К.В., Майсеенко В.И., Макарова А.С., Марипов А.М., Марусина А.А., Мельников Е.С., Моисеенко Н.Б., Мурадова Ф.Н., Мурадян Р.Г., Мусаелян Ш.Н., Никитина Н.М., Огурлиева Б.Б., Одегова А.А., Омарова Ю.В., Омурзакова Н.А., Оспанова Ш.О., Пахомова Е.В., Петров Л.Д., Пластинина С.С., Погребёцкая В.А., Поляков Д.С., Пономаренко Е.В., Попова Л.Л., Прокофьева Н.А., Пудова И.А., Раков Н.А., Рахимов А.Н., Розанова Н.А., Серикболкызы С., Симонов А.А., Скачкова В.В., Смирнова Л.А., Соловьёва Д.В., Соловьёва И.А., Сохова Ф.М., Субботин А.К., Сухомлинова И.М., Сушилова А.Г., Тагаева Д.Р., Титойкина Ю.В., Тихонова Е.П., Токмин Д.С., Торгунакова М.С., Треногина К.В., Тростянецкая Н.А.,

Трофимов Д.А., Туличев А.А., Тупицин Д.И., Турсунова А.Т., Уланова Н.Д., Фатенков О.В., Федорина О.В., Филь Т.С., Фомина И.Ю., Фомина И.С., Фролова И.А., Цвингер С.М., Цома В.В., Чолпонбаева М.Б., Чудиновских Т.И., Шахгильдян Л.Д., Шевченко О.А., Шешина Т.В., Шишкина Е.А., Шишков К.Ю., Щербakov С.Ю., Яушева Е.А. Международный регистр «Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенёвших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ SARS-CoV-2): анализ предикторов неблагоприятных исходов острой стадии новой коронавирусной инфекции. *Рос. кардиол. ж.* 2021; 26 (4): 4470. [Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G., Belenkov Y.N., Konradi A.O., Lopatin Y.M., Rebrov A.P., Tereshchenko S.N., Chesnikova A.I., Hayrapetyan H.G., Babin A.P., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Balykova L.A., Blagonravova A.S., Boldina M.V., Vaisberg A.R., Galyavich A.S., Gomonoval V.V., Grigorieva N.U., Gubareva I.V., Demko I.V., Evzerikhina A.V., Zharkov A.V., Kamilova U.K., Kim Z.F., Kuznetsova T.Yu., Lareva N.V., Makarova E.V., Malchikova S.V., Nedogoda S.V., Petrova M.M., Pochinka I.G., Protasov K.V., Protsenko D.N., Ruzanov D. Yu., Sayganov S.A., Sarybaev A.Sh., Selezneva N.M., Sugraliev A.B., Fomin I.V., Khlynova O.V., Chizhova O.Yu., Shaposhnik I.I., Schukarev D.A., Abdrahmanova A.K., Avetisyan S.A., Avoyan H.G., Azarian K.K., Aimakhanova G.T., Ayipova D.A., Akunov A.Ch., Alieva M.K., Aparkina A.V., Aruslanova O.R., Ashina E.Yu., Badina O.Y., Barisheva O.Yu., Batchayeva A.S., Bitieva A.M., Bikhteyev I.U., Borodulina N.A., Bragin M.V., Budu A.M., Burygina L.A., Bykova G.A., Varlamova D.D., Vezikova N.N., Verbitskaya E.A., Vilkoval O.E., Vinnikova E.A., Vustina V.V., Galova E.A., Genkel V.V., Gorshenina E.I., Gostishev R.V., Grigorieva E.V., Gubareva E.Yu., Dabylova G.M., Demchenko A.I., Dolgikh O.Yu., Duvanov I.A., Duyshobayev M.Y., Evdokimov D.S., Egorova K.E., Ermilova A.N., Zheldybayeva A.E., Zarechnova N.V., Ivanova S.Yu., Ivanchenko E.Yu., Ilina M.V., Kazakovtseva M.V., Kazymova E.V., Kalinina Yu.S., Kamardina N.A., Karachenova A.M., Karetnikov I.A., Karoli N.A., Karpov O.V., Karsiev M.Kh., Kaskaeva D.S., Kasymova K.F., Kerimbekova Zh.B., Kerimova A.Sh., Kim E.S., Kiseleva N.V., Klimenko D.A., Klimova A.V., Kovalishina O.V., Kolmakova E.V., Kolchinskaya T.P., Kolyadich M.I., Kondriakova O.V., Konoval M.P., Konstantinov D.Yu., Konstantinova E.A., Kordukova V.A., Koroleva E.V., Kraposhina A.Yu., Kriukova T.V., Kuznetsova A.S., Kuzmina T.Y., Kuzmichev K.V., Kulchoroeva Ch.K., Kuprina T.V., Kouranova I.M., Kurenkova L.V., Kurchugina N.Yu., Kushubakova N.A., Levankova V.I., Levin M.E., Lyubavina N.A., Magdeyeva N.A., Mazalov K.V., Majseenko V.I., Makarova A.S., Maripov A.M., Marusina A.A., Melnikov E.S., Moiseenko N.B., Muradova F.N., Muradyan R.G., Musaelian Sh.N., Nikitina N.M., Ogurlieva B.B., Odegova A.A., Omarova Yu.M., Omurzakova N.A., Ospanova Sh.O., Pahomova E.V., Petrov L.D., Platinina S.S., Pogrebetskaya V.A., Polyakov D.S., Ponomarenko E.V., Popova L.L., Prokofeva N.A., Pudova I.A., Rakov N.A., Rakhimov A.N., Rozanova N.A., Serikbolkyzy S., Simonov A.A., Skachkova V.V., Smirnova L.A., Soloveva D.V., Soloveva I.A., Sokhova F.M., Subbotin A.K., Sukhomlinova I.M., Sushilova A.G., Tagayeva D.R., Titokina Yu.V., Tikhonova E.P., Tokmin D.S., Torgunakova M.S., Trenogina K.V., Trostianetckaia N.A., Trofimov D.A., Tulichev A.A., Tupitsin D.I., Tursunova A.T., Ulanova N.D., Fatenkov O.V., Fedorishina O.V., Fil T.S., Fomina I.Yu., Fominova I.S., Frolova I.A., Tsvinger S.M., Tsoma V.V., Chol-

ponbaeva M.B., Chudinovskikh T.I., Shakhgildyan L.D., Shevchenko O.A., Sheshina T.V., Shishkina E.A., Shishkov K.Yu., Sherbakov S.Y., Yausheva E.A. 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): 4470. (In Russ.)] DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4470.

6. Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020; 46 (5): 846–848. DOI: 10.1007/s00134-020-05991-x.

7. Ткачёва О.Н., Котовская Ю.В., Алексанян Л.А., Мильто А.С., Наумов А.В., Стражеско И.Д., Воробьёва Н.М., Дудинская Е.Н., Малая И.П., Крылов К.Ю., Тюхменев Е.А., Розанов А.В., Остапенко В.С., Маневич Т.М., Щедрина А.Ю., Семёнов Ф.А., Мхитарян Э.А., Ховасова Н.О., Ерусланова Е.А., Котовская Н.В., Шарашкина Н.В. Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 у пациентов пожилого и старческого возраста: особенности профилактики, диагностики и лечения. Согласованная позиция экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров. *Кардиоваск. терап. и профил.* 2020; 19 (3): 2601. [Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Aleksanyan L.A., Milto A.S., Naumov A.V., Strazhesko I.D., Vorobyeva N.M., Dudinskaya E.N., Malaya I.P., Krylov K.Yu., Tyukhmenev E.A., Rozanov A.V., Ostapenko V.S., Manevich T.M., Shchedrina A.Yu., Semenov F.A., Mkhitarayan E.A., Khovasova N.O., Yerulanova E.A., Kotovskaya N.V., Sharashkina N.V. Novel coronavirus infection SARS-CoV-2 in elderly and senile patients: prevention, diagnosis and treatment. Expert Position Paper of the Russian Association of Gerontology and Geriatrics. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2020; 19 (3): 2601. (In Russ.)] DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2601.

8. Chinese Center for Control and Prevention. <http://www.chinacdc.cn/en/COVID19/> (access date: 27.08.2021).

9. Vital surveillances: The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) — China. 2020. <http://weekly.chinacdc.cn/en/article/id/e53946e2-c6c4-41e9-9a9b-fea8db1a8f51/> (access date: 28.08.2021).

10. Remuzzi A., Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next? *Lancet*. 2020; 395 (10231): 1225–1228. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30627-9.

11. Porcheddu R., Serra C., Kelvin D., Kelvin N., Rubino S. Similarity in Case Fatality Rates (CFR) of COVID-19/SARS-COV-2 in Italy and China. *J. Infect. Dev. Ctries*. 2020; 14 (2): 125–128. DOI: 10.3855/jidc.12600.

12. Бубнова М.Г., Шляхто Е.В., Аронов Д.М., Белевский А.С., Герасименко М.Ю., Глезер М.Г., Гордеев М.Н., Драпкина О.М., Иванова Г.Е., Иоселиани Д.Г., Карамнова Н.С., Космачёва Е.Д., Кулешов А.В., Кукшина А.А., Лядов К.В., Лямина Н.П., Макарова М.Р., Мещерякова Н.Н., Никитюк Д.Б., Пасечник И.Н., Персиянова-Дуброва А.Л., Погонченкова И.В., Свет А.В., Стародубова А.В., Тутельян В.А. Новая коронавирусная инфекционная болезнь COVID-19: особенности комплексной кардиологической и респираторной реабилитации. *Рос. кардиол. ж.* 2021; 26 (5): 4487. [Bubnova M.G., Shlyakhto E.V., Aronov D.M., Belevsky A.S., Gerasimenko M.Yu., Glezer M.G., Gordeev M.N., Drapkina O.M., Ivanova G.E., Ioseliani D.G., Karamnova N.S., Kosmacheva E.D., Kuleshov A.V., Kukshina A.A., Lyadov K.V., Lyamina N.P., Makarova M.R., Meshcheryakova N.N., Nikityuk D.B., Pasechnik I.N., Persi-

- yanova-Dubrova A.L., Pogonchenkova I.V., Svet A.V., Starodubova A.V., Tutelyan V.A. Coronavirus disease 2019: features of comprehensive cardiac and pulmonary rehabilitation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021; 26 (5): 4487. (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4487.
13. Драпкина О.М., Карпов О.Э., Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю., Пулин А.А., Кутишенко Н.П., Акимкин В.Г., Андреев Е.Ю., Воронина В.П., Диндикова В.А., Дмитриева Н.А., Загребельный А.В., Лерман О.В., Макоев А.Н., Окшина Е.Ю., Кудряшов Е.В., Кляшторный В.Г., Смирнов А.А., Фомина В.С. Проспективный госпитальный регистр больных с предполагаемыми или подтвержденными коронавирусной инфекцией COVID-19 и внебольничной пневмонией (TARGET-VIP): характеристика включенных больных и оценка исходов стационарного этапа лечения. *Кардиоваск. тер. и профил.* 2020; 19 (6): 2727. [Drapkina O.M., Karpov O.E., Lukyanov M.M., Martsevich S.Yu., Pulin A.A., Kutishenko N.P., Akimkin V.G., Andreenko E.Yu., Voronina V.P., Dindikova V.A., Dmitrieva N.A., Zagrebelsky A.V., Lerman O.V., Makoveeva A.N., Okshina E.Yu., Kudryashov E.V., Klyashstorny V.G., Smirnov A.A., Fomina V.S. Prospective in-hospital registry of patients with suspected or documented COVID-19 infection and community-acquired pneumonia (TARGET-VIP): characteristics of patients and assessment of in-hospital outcomes. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2020; 19 (6): 2727. (In Russ.) DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2727.
14. Pranata R., Huang I., Lim M.A., Wahjoepramono E.J., July J. Impact of cerebrovascular and cardiovascular diseases on mortality and severity of COVID-19-systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2020; 29 (8): 104949. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104949.
15. Танашян М.М., Кузнецова П.И., Раскуражев А.А. Неврологические аспекты COVID-19. *Анн. клин. и эксперим. неврол.* 2020; 14 (2): 62–69. [Tanashyan M.M., Kuznetsova P.I., Raskurazhev A.A. Neurological aspects of COVID-19. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii*. 2020; 14 (2): 62–69. (In Russ.) DOI: 10.25692/ACEN.2020.2.8.
16. Лялюкова Е.А., Долгалёв И.В., Чернышёва Е.Н., Друк И.В., Коновалова Г.М., Лялюков А.В. COVID-19 и дисфункция печени: современные идеи и новые терапевтические стратегии. *Леч. врач.* 2021; (2): 20–25. [Lyalyukova E.A., Dolgalev I.V., Chernysheva E.N., Druk I.V., Konovalova G.M., Lyalyukov A.V. COVID-19 and liver dysfunction: current ideas and new therapeutic strategies. *Lechaschi Vrach.* 2021; (2): 20–25. (In Russ.) DOI: 10.26295/OS.2021.16.99.004.
17. Куклина Г.М., Макарянц Н.Н. Описание течения инфекции COVID-19 у пациента с множественной коморбидной патологией: волосатоклеточным лейкозом, хронической формой генерализованного саркоидоза, тромбозом глубоких вен нижних конечностей. Клинический случай. *Consil. Med.* 2021; 23 (3): 292–295. [Kuklina G.M., Makar'iants N.N. Description of COVID-19 infection course in a patient with multiple comorbidity: hairy cell leukemia, chronic generalized sarcoidosis and deep vein thrombosis in the lower extremities. Case report. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (3): 292–295. (In Russ.) DOI: 10.26442/20751753.2021.3.200815.
18. Абдурахманов И.У., Умурзаков Ш.Э., Жамилова Г.К., Сатарова А.А., Айдаров З.А. COVID-19 и коморбидная патология (обзор литературы). *The Scientific Heritage*. 2021; 68-2 (68): 56–64. [Abdurakhmanov I.U., Umurzakov Sh.E., Zhamilova G.K., Satarova A.A., Aidarov Z.A. COVID-19 and comorbid pathology (literature review). *The Scientific Heritage*. 2021; (68): 56–64. (In Russ.)]
19. National Institute for Health and Care Excellence, Royal College of General Practitioners, Healthcare Improvement Scotland SIGN. *COVID-19 rapid guideline: managing the longterm effects of COVID-19*. London: National Institute for Health and Care Excellence. 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188> (access date: 18.12.2020).
20. Глыбочко П.В., Фомин В.В., Авдеев С.Н., Моисеев С.В., Яворовский А.Г., Бровко М.Ю., Умбетова К.Т., Алиев В.А., Буланова Е.Л., Бондаренко И.Б., Волкова О.С., Гайнитдинова В.В., Гнеушева Т.Ю., Дубровин К.В., Капустина В.А., Краева В.В., Мержоева З.М., Нуралиева Г.С., Ногтев П.В., Панасюк В.В., Политов М.Е., Попов А.М., Попова Е.Н., Распопина Н.А., Роюк В.В., Сорокин Ю.Д., Трущенко Н.В., Халикова Е.Ю., Царёва Н.А., Чикина С.Ю., Чичкова Н.В., Акулкина Л.А., Буланов Н.М., Ермолова Л.А., Зыкова А.С., Китбалин А.А., Моисеев А.С., Потапов П.П., Тао Е.А., Шоломова В.И., Щепалина А.А., Яковлева А.А. Клиническая характеристика 1007 больных тяжёлой SARS-CoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке. *Клин. фармакол. и тер.* 2020; 29 (2): 21–29. [Glybochko P.V., Fomin V.V., Avdeev S.N., Moiseev S.V., Yavorovsky A.G., Brovko M.Yu., Umbetova K.T., Aliev V.A., Bulanov E.L., Bondarenko I.B., Volkova O.S., Gainitdinova V.V., Gneusheva T.Yu., Dubrovin K.V., Kapustina V.A., Kraeva V.V., Merzhoeva Z.M., Nuralieva G.S., Nail P.V., Panasyuk V.V., Politov M.E., Popov A.M., Popova E.N., Raspopina N.A., Royuk V.V., Sorokin Yu.D., Trushenko N.V., Khalikova E.Yu., Tsareva N.A., Chikina S.Yu., Chichkova N.V., Akulkin L.A., Bulanov N.M., Ermolova L.A., Zyкова A.S., Kitbalyan A.A., Moiseev A.S., Potapov P.P., Tao E.A., Sholomova V.I., Schepalina A.A., Yakovleva A.A. Clinical characteristics of 1007 intensive care unit patients with SARS-CoV-2 pneumonia. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2020; 29 (2): 21–29. (In Russ.) DOI: 10.32756/0869-5490-2020-2-21-29.
21. Zhang H., Penninger J.M., Li Y., Zhong N., Slutsky A.S. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020; 46 (4): 586–590. DOI: 10.1007/s00134-020-05985-9.
22. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G., Hu B., Zhang L., Zhang W., Si H.R., Zhu Y., Li B., Huang C.L., Chen H.D., Chen J., Luo Y., Guo H., Jiang R.D., Liu M.Q., Chen Y., Shen X.R., Wang X., Zheng X.S., Zhao K., Chen Q.J., Deng F., Liu L.L., Yan B., Zhan F.X., Wang Y.Y., Xiao G.F., Shi Z.L. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020; 579 (7798): 270–273. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7.
23. Митьковская Н., Григоренко Е., Рузанов Д., Статкевич Т. Коронавирусная инфекция COVID-19 и коморбидность. *Наука и инновации*. 2020; (7): 50–60. [Mitkovskaya N., Grigorenko E., Ruzanov D., Statkevich T. COVID-19 coronavirus infection and comorbidity. *Nauka i innovatsii*. 2020; (7): 50–60. (In Russ.) DOI: 10.29235/1818-9857-2020-7-50-60.
24. Ling L., Lianfeng L., Wei C., Taisheng L. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection — a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg. Microbes Infect.* 2020; 9 (1): 727–732. DOI: 10.1080/22221751.2020.1746199.
25. Siddiqui H.K., Mehra M.R. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J. Heart Lung Transplant.* 2020; 39 (5): 405–407. DOI: 10.1016/j.healun.2020.03.012.

26. Самсонова М.В., Черняев А.Л., Омарова Ж.Р., Першина Е.А., Мишнев О.Д., Зайратьянц О.В., Михалева Л.М., Калинин Д.В., Варясин В.В., Тишкевич О.А., Виноградов С.А., Михайличенко К.Ю., Черняк А.В. Особенности патологической анатомии лёгких при COVID-19. *Пульмонология*. 2020; 30 (5): 519–532. [Samsonova M.V., Chernyaev A.L., Omarova Zh.R., Pershina E.A., Mishnev O.D., Zayratyants O.V., Mikhaleva L.M., Kalinin D.V., Varyasin V.V., Tishkevich O.A., Vinogradov S.A., Mikhaylichenko K.Yu., Chernyak A.V. Features of pathological anatomy of lungs at COVID-19. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (5): 519–532. (In Russ.)] DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-519-532.
27. Lippi G., Henry B.M. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Respir. Med.* 2020; 167: 105941. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.105941.
28. Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S., Huang H., Zhang L., Zhou X., Du C., Zhang Y., Song J., Wang S., Chao Y., Yang Z., Xu J., Zhou X., Chen D., Xiong W., Xu L., Zhou F., Jiang J., Bai C., Zheng J., Song Y. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with Coronavirus Disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern. Med.* 2020; 180 (7): 934–943. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
29. Parohan M., Yaghoubi S., Seraji A., Javanbakht M.H., Sarraf P., Djalali M. Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Aging Male*. 2020; 23 (5): 1416–1424. DOI: 10.1080/13685538.2020.1774748.
30. Бунова С.С., Охотникова П.И., Скирденко Ю.П., Николаев Н.А., Осипова О.А., Жернакова Н.И. COVID-19 и сердечно-сосудистая коморбидность: поиск новых подходов к снижению смертности. *Кардиоваск. терап. и профил.* 2021; 20 (4): 2953. [Bunova S.S., Okhotnikova P.I., Skirdenko Yu.P., Nikolaev N.A., Osipova O.A., Zhernakova N.I. COVID-19 and cardiovascular comorbidity: novel approaches to reduce mortality. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2021; 20 (4): 2953. (In Russ.)] DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2953.
31. Chung M., Zidar D., Bristow M., Cameron S., Chan T., Harding C.V. 3rd., Kwon D., Singh T., Tilton J., Tsai E., Tucker N., Barnard J., Loscalzo J. COVID-19 and cardiovascular disease. *Circ. Res.* 2021; 128 (8): 1214–1236. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.317997.
32. Бубнова М.Г., Аронов Д.М. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания: от эпидемиологии до реабилитации. *Пульмонология*. 2020; 30 (5): 688–699. [Bubnova M.G., Aronov D.M. COVID-19 and cardiovascular diseases: from epidemiology to rehabilitation. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (5): 688–699. (In Russ.)] DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-688-699.
33. Siripanthong B., Nazarian S., Muser D., Deo R., Santangeli P., Khanji M.Y., Cooper L.T. Jr., Chahal C.A.A. Recognizing COVID-19 — related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Hear. Rhythm*. 2020; 17 (9): 1463–1471. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.05.001.
34. Guo T., Fan Y., Chen M., Wu X., Zhang L., He T., Wang H., Wan J., Wang X., Lu Z. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020; 5 (7): 811–818. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
35. Hessami A., Shamshirian A., Heydari K., Pourali F., Alizadeh-Navaei R., Moosazadeh M., Abrotan S., Shojai L., Sedighi S., Shamshirian D., Rezaei N. Cardiovascular diseases burden in COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *Am. J. Emerg. Med.* 2021; 46: 382–391. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.10.022.
36. Петриков С.С., Иванников А.А., Васильченко М.К., Эсауленко А.Н., Алиджанова Х.Г. COVID-19 и сердечно-сосудистая система. Часть 1. Патофизиология, патоморфология, осложнения, долгосрочный прогноз. *Ж. им. Н.В. Склифосовского. Неотложная медицинская помощь*. 2021; 10 (1): 14–26. [Petrikov S.S., Ivannikov A.A., Vasilchenko M.K., Esaulenko A.N., Alidzhanova Kh.G. COVID-19 and cardiovascular system: Pathophysiology, pathomorphology, complications, long-term prognosis. *Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo. Neotlozhnaya medicinskaya pomoshch'*. 2021; 10 (1): 14–26. (In Russ.)] DOI: 10.23934/2223-9022-2021-10-1-14-26.
37. Klok F.A., Kruip M.J.H.A., van der Meer N.J.M., Arbous M.S., Gommers D.A.M.P.J., Kant K.M., Kaptein F.H.J., van Paassen J., Stals M.A.M., Huisman M.V., Endeman H. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb. Res.* 2020; 191: 145–147. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
38. Poissy J., Goutay J., Caplan M., Parmentier E., Duburcq T., Lassalle F., Jeanpierre E., Rauch A., Labreuche J., Susen S. Lille ICU Haemostasis COVID-19 group. Pulmonary Embolism in COVID-19 patients: awareness of an increased prevalence. *Circulation*. 2020; 142: 184–186. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430.
39. Inciardi R.M., Adamo M., Lupi L., Cani D.S., Di Pasquale M., Tomasoni D., Italia L., Zacccone G., Tedino C., Fabbriatore D., Curnis A., Faggiano P., Gorga E., Lombardi C.M., Milesi G., Vizzardelli E., Volpini M., Nodari S., Specchia C., Maroldi R., Bezzi M., Metra M. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy. *Eur. Heart J.* 2020; 41: 1821–1829. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa388.
40. Андреева А.В., Маркова Т.Н., Анциферов М.Б. Особенности ведения пациентов с сахарным диабетом и COVID-19. *Доктор.Ру*. 2021; 20 (2): 11–20. [Andreeva A.V., Markova T.N., Antsiferov M.B. Management of patients with diabetes mellitus and COVID-19. *Doctor.Ru*. 2021; 20 (2): 11–20. (In Russ.)] DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-2-11-20.
41. Мокрышева Н.Г., Галстян Г.Р., Киржаков М.А., Еремкина А.К., Пигарова Е.А., Мельниченко Г.А. Пандемия COVID-19 и эндокринопатии. *Пробл. эндокринолог.* 2020; 66 (1): 7–13. [Mokrysheva N.G., Galstyan G.R., Kirzhakov M.A., Eremkina A.K., Pigarova E.A., Melnichenko G.A. COVID-19 Pandemic and endocrinopathies. *Problemy Endocrinologii*. 2020; 66 (1): 7–13 (In Russ.)] DOI: 10.14341/probl12376.
42. Finan N., Garnett S.P., Bruun J.M. COVID-19 and obesity. *Clin. Obes.* 2020; 10 (3): 12365. DOI: 10.1111/cob.12365.
43. Иманов Б.Ж., Муркамилов И.Т., Сабиров И.С., Сарыбаев А.Ш. Влияние почечной дисфункции на сердечно-сосудистую систему. Возможности ранней диагностики почечной дисфункции. *Архивъ внутренней мед.* 2018; 8 (4): 260–265. [Imanov B.Zh., Murkamilov I.T., Sabirov I.S., Sarybaev A.Sh. Effect of renal dysfunction on the cardiac-vascular system. The possibilities of early diagnosis of the renal dysfunction. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2018; 8 (4): 260–265. (In Russ.)] DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-4-260-265.
44. Выхристенко Л.Р., Счастливенко А.И., Бондарева Л.И., Сидоренко А.В., Музыка О.Г. Поражение почек при инфекции COVID-19. *Вестн. ВГМУ*. 2021; 20 (1): 7–23. [Vykhristsenko L.R., Schastlivenko A.I., Bondareva L.I., Sidorenko A.V., Muzyka O.G. Поражение почек при инфекции COVID-19. *Vestn. VGMU*. 2021; 20 (1): 7–23. (In Russ.)] DOI: 10.20514/2226-6704-2021-20-1-7-23.

- va L.I., Sidarenko A.V., Muzyka O.G. Kidney damage in COVID-19 infection. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2021; 20 (1): 7–23. (In Russ.) DOI: 10.22263/2312-4156.2021.1.7.
45. Su H., Yang M., Wan C., Yi L.X., Tang F., Zhu H.Y., Yi F., Yang H.C., Fogo A.B., Nie X., Zhang C. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* 2020; 98 (1): 219–227. DOI: 10.1016/j.kint.2020.04.003.
46. Ali N., Hossain K. Liver injury in severe COVID-19 infection: current insights and challenges. *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 14 (10): 879–884. DOI: 10.1080/17474124.2020.1794812.
47. Cai Q., Huang D., Yu H., Zhu Z., Xia Z., Su Y., Li Z., Zhou G., Gou J., Qu J., Sun Y., Liu Y., He Q., Chen J., Liu L., Xu L. COVID-19: Abnormal liver function tests. *J. Hepatol. PMC. PubMed.* 2020; 73: 566–574. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.04.006.
48. Olry A., Meunier L., Delire B., Larrey D., Horsmans Y., Le Louet H. Drug induced liver injury and COVID-19 infection: The rules remain the same drug safety. 2020; 43: 615–617. DOI: 10.1007/s40264-020-00954-z.
49. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J.; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020; 395: 1033–1034. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30628-0.
50. Feng G., Zheng K.I., Yan Q.Q., Rios R.S., Targher G., Byrne C.D., Poucke S.V., Liu W.Y., Zheng M.H. COVID-19 and liver dysfunction: current insights and emergent therapeutic strategies. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2020; 8 (1): 18–24. DOI: 10.14218/JCTH.2020.00018.
51. Singh S., Khan A. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 among patients with pre-existing liver disease in United States: a multi-center research network study. *Gastroenterology.* 2020; 159 (2): 768–771. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.04.064.
52. Петров В.И., Пономарёва А.В., Ивахненко И.В., Развальяева О.В., Мешрки Б.А., Стаценко В.И. Этиопатогенетические аспекты повреждения печени у пациентов с COVID-19. *Вестн. Волгоградского гос. мед. ун-та.* 2020; (4): 9–15. [Petrov V.I., Ponomareva A.V., Ivakhnenko I.V., Razvalyaeva O.V., Meshrqi B.A., Statsenko V.I. Etiopathogenetic aspects of liver injury in patients with COVID-19. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* 2020; (4): 9–15. (In Russ.)] DOI: 10.19163/1994-9480-2020-4(76)-9-15.
53. Новикова Л.Б., Акопян А.П., Шарапова К.М., Латыпова Р.Ф. Неврологические и психические расстройства, ассоциированные с COVID-19. *Артериальная гипертензия.* 2020; 26 (3): 317–326. [Novikova L.B., Akopian A.P., Sharapova K.M., Latypova R.F. Neurological and mental disorders associated with COVID-19. *Arterial Hypertension.* 2020; 26 (3): 317–326. (In Russ.)] DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-3-317-326.
54. Шепелева И.И., Чернышёва А.А., Кирьянова Е.М., Сальникова Л.И., Гурина О.И. COVID-19: поражение нервной системы и психолого-психиатрические осложнения. *Социал. и клин. психиатрия.* 2020; 30 (4): 76–82. [Shepeleva I.I., Chernysheva A.A., Kiryanova E.M., Salnikova L.I., Gurina O.I. The nervous system damages and psychological and psychiatric complications on the COVID-19 pandemic. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiiatri.* 2020; 30 (4): 76–82. (In Russ.)]
55. Li Y.C., Bai W.Z., Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARSCoV-2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (7): 703–704. DOI: 10.1002/jmv.25728.
56. Белопасов В.В., Яшу Я., Самойлова Е.М., Баклаушев В.П. Поражение нервной системы при COVID-19. *Клин. практика.* 2020; 11 (2): 60–80. [Belopasov V.V., Yachou Y., Samoilova E.M., Baklaushev V.P. The Nervous System Damage in COVID-19. *Klinicheskaya praktika.* 2020; 11 (2): 60–80. (In Russ.)] DOI: 10.17816/clin pract34851.
57. Trejo-Gabriel-Galán J.M. Stroke as a complication and prognostic factor of COVID-19. *Neurologia.* 2020; 35 (5): 318–322. DOI: 10.1016/j.nrl.2020.04.015.