



Отдаленные исходы у больных, перенесших COVID-19 (данные регистра ТАРГЕТ-ВИП)

Лукьянов М. М.¹, Кутишенко Н. П.¹, Марцевич С. Ю.¹, Пулин А. А.², Андреев Е. Ю.¹, Воронина В. П.¹, Диндикова В. А.¹, Дмитриева Н. А.¹, Лерман О. В.¹, Маковеева А. Н.¹, Окшина Е. Ю.¹, Сгибнева А. С.¹, Смирнов А. А.¹, Белова Е. Н.¹, Кляшторный В. Г.¹, Кудряшов Е. В.¹, Карпов О. Э.², Драпкина О. М.¹

Цель. Оценить отдаленные исходы в течение 12 мес. после госпитального лечения больных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) в рамках проспективного регистра.

Материал и методы. Исходы в постгоспитальном периоде оценены у 827 пациентов с установленным диагнозом COVID-19 (возраст 58,0±14,8 лет, мужчин 51,3%). На сроки 30-60 сут., 6 мес. и 12 мес. после выписки из стационара оценивались случаи смерти, развития не фатального инфаркта миокарда (ИМ) и мозгового инсульта (МИ), госпитализаций, перенесенных острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ)/гриппа. Длительность наблюдения составила 13,0±1,5 мес.

Результаты. За период наблюдения умерло 35 (4,2%) пациентов, зарегистрированы 6 (0,73%) случая ИМ и 4 (0,48%) — МИ, госпитализированы 142 (17%) пациента, перенесли ОРВИ/грипп — 217 (26,2%). Факторы возраста, нахождения в реанимационном отделении были значимо ассоциированы ($p < 0,001$) с риском смерти от всех причин (отношение рисков (ОР) = 1,085 на 1 год жизни и ОР = 6,98, соответственно), с риском развития комбинированной конечной точки (смерть, нефатальные ИМ и МИ): ОР = 1,081 на 1 год жизни и ОР = 4,47. Из 35 случаев смерти — 11 (31%) были в течение первых 30 сут. наблюдения, а 19 (54%) — за 90 сут. после выписки из стационара. Более высокая вероятность госпитализации была ассоциирована с более старшим возрастом (отношение шансов (ОШ) = 1,038; $p < 0,001$), более высокая вероятность ОРВИ/гриппа — с более молодым возрастом (ОШ = 0,976 на 1 год жизни; $p < 0,001$), женским полом (ОШ = 1,414; $p = 0,03$).

Заключение. Проспективное наблюдение 827 пациентов в рамках регистра ТАРГЕТ-ВИП выявило, что смертность за 12 мес. наблюдения составила 4,2%, при этом более половины летальных исходов (54%) зарегистрированы в первые 90 сут. наблюдения, в т.ч. 31% — за первый месяц после выписки из стационара. Наиболее частыми событиями были госпитализации (17,0% случаев) и перенесенные ОРВИ/грипп (26,2% случаев), наиболее редкими — ИМ (0,73%) и МИ (0,48%). Основными факторами, ассоциированными со смертностью в постковидном периоде наблюдения в течение 12 мес., были более старший возраст и пребывание в реанимационном отделении во время референсной госпитализации. Более высокая частота повторных госпитализаций за период наблюдения была ассоциирована с более старшим возрастом, а частота перенесенных за период наблюдения ОРВИ/гриппа — с более молодым возрастом пациентов и женским полом.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, регистр, проспективное наблюдение, отдаленные исходы, сердечно-сосудистые заболевания, хронические некардиальные заболевания, коморбидность.

Отношения и деятельность: нет.

ID исследования: <https://clinicaltrials.gov/> (NCT04522076).

¹Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва; ²Национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия.

Лукьянов М. М.* — к.м.н., руководитель отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-5784-4525, Кутишенко Н. П. — д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-6395-2584, Марцевич С. Ю. — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0002-7717-4362, Пулин А. А. — к.м.н., зам. генерального директора по научной и образовательной деятельности, ORCID: 0000-0002-9499-4979, Андреев Е. Ю. — к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0001-7167-3067, Воронина В. П. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-5603-7038, Диндикова В. А. — м.н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0001-6826-860X, Дмитриева Н. А. — к.м.н., с.н.с. лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-8119-9645, Лерман О. В. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0002-3299-1078, Маковеева А. Н. — н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-9111-8738, Окшина Е. Ю. — к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0001-7891-3721, Сгибнева А. С. — ординатор НИИЦ ТПМ, ORCID: 0000-0001-5631-2669, Смирнов А. А. — м.н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-6061-2565, Белова Е. Н. — программист, лаборатория биostatистики, ORCID: 0000-0002-8169-8919, Кляшторный В. Г. — к.б.н., н.с. лаборатории биostatистики, ORCID: 0000-0002-5501-5731, Кудряшов Е. В. — программист лаборатории биostatистики, ORCID: 0000-0002-2361-7172, Карпов О. Э. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, генеральный директор, ORCID: 0000-0002-5227-0657, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
loukmed@gmail.com

ИМ — инфаркт миокарда, КТ — компьютерная томография, МИ — мозговой инсульт, ОР — отношение рисков, ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция, ОШ — отношение шансов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

Рукопись получена 26.02.2022

Рецензия получена 10.03.2022

Принята к публикации 14.03.2022



Для цитирования: Лукьянов М. М., Кутишенко Н. П., Марцевич С. Ю., Пулин А. А., Андреев Е. Ю., Воронина В. П., Диндикова В. А., Дмитриева Н. А., Лерман О. В., Маковеева А. Н., Окшина Е. Ю., Сгибнева А. С., Смирнов А. А., Белова Е. Н., Кляшторный В. Г., Кудряшов Е. В., Карпов О. Э., Драпкина О. М. Отдаленные исходы у больных, перенесших COVID-19 (данные регистра ТАРГЕТ-ВИП). *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(3):4912. doi:10.15829/1560-4071-2022-4912

Long-term outcomes in patients after COVID-19: data from the TARGET-VIP registry

Lukyanov M. M.¹, Kutishenko N. P.¹, Martsevich S. Yu.¹, Pulin A. A.², Andreenko E. Yu.¹, Voronina V. P.¹, Dindikova V. A.¹, Dmitrieva N. A.¹, Lerman O. V.¹, Makoveeva A. N.¹, Okshina E. Yu.¹, Sgibneva A. S.¹, Smirnov A. A.¹, Belova E. N.¹, Klyashtorny V. G.¹, Kudryashov E. V.¹, Karpov O. E.², Drapkina O. M.¹

Aim. To assess long-term outcomes within 12 months after hospital treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) as part of a prospective registry.

Material and methods. Outcomes in the posthospital period were assessed in 827 patients diagnosed with COVID-19 (age, 58,0±14,8 years; men, 51,3%). For periods of 30-60 days, 6 and 12 months after discharge from the hospital,

cases of death, nonfatal myocardial infarction (MI) and stroke, hospitalization, acute respiratory viral infections/influenza were assessed. The follow-up period was 13,0±1,5 months.

Results. During the follow-up period, 35 (4,2%) patients died, 6 (0,73%) and 4 (0,48%) cases of MI and stroke were registered. In addition, 142 (17%) patients were hospitalized, while 217 (26,2%) patients had acute respiratory viral infections/influenza. Factors of age and length of intensive care unit stay were significantly associated ($p<0,001$) with the risk of all-cause death (hazard ratio (HR)=1,085 per 1 year of life and HR=6,98, respectively), with the risk of composite endpoint (death, non-fatal MI and stroke): HR=1,081 per 1 year of life and HP=4,47. Of the 35 deaths, 11 (31%) were within the first 30 days of follow-up, and 19 (54%) — 90 days after discharge from the hospital. A higher probability of hospitalization was associated with older age (odds ratio (OR)=1,038; $p<0,001$), while a higher probability of acute respiratory viral infections/influenza was associated with younger age (OR=0,976 per 1 year of life; $p<0,001$) and female sex (OR=1,414; $p=0,03$).

Conclusion. A prospective follow-up of 827 patients in the TARGET-VIP registry revealed that 12-month mortality was 4,2%, while more than half of the deaths (54%) were registered in the first 90 days, including 31% — for the first month after discharge from the hospital. The most common events were hospitalizations (17,0%) and acute respiratory viral infections/influenza (26,2%), while the rarest were myocardial infarction (0,73%) and stroke (0,48%). The key factors associated with 12-month mortality in the post-COVID-19 period were older age and intensive care unit stay during the reference hospitalization. A higher readmission rate during the follow-up period was associated with older age, and the prevalence of acute respiratory viral infections /influenza during the follow-up period was associated with younger patients and female sex.

Keywords: coronavirus infection, COVID-19, registry, prospective follow-up, long-term outcomes, cardiovascular disease, chronic noncardiac disease, comorbidity.

Relationships and Activities: none.

Trial ID: [https://clinicaltrials.gov/ \(NCT04522076\)](https://clinicaltrials.gov/ (NCT04522076)).

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow;

²Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, Russia.

Lukyanov M. M.* ORCID: 0000-0002-5784-4525, Kutishenko N. P. ORCID: 0000-0001-6395-2584, Martsevich S. Yu. ORCID: 0000-0002-7717-4362, Pulin A. A. ORCID: 0000-0002-9499-4979, Andreenko E. Yu. ORCID: 0000-0001-7167-3067, Voronina V. P. ORCID: 0000-0001-5603-7038, Dindikova V. A. ORCID: 0000-0001-6826-860X, Dmitrieva N. A. ORCID: 0000-0001-8119-9645, Lerman O. V. ORCID: 0000-0002-3299-1078, Makoveeva A. N. ORCID: 0000-0002-9111-8738, Okshina E. Yu. ORCID: 0000-0001-7891-3721, Sgibneva A. S. ORCID: 0000-0001-5631-2669, Smirnov A. A. ORCID: 0000-0002-6061-2565, Belova E. N. ORCID: 0000-0002-8169-8919, Klyashorny V. G. ORCID: 0000-0002-5501-5731, Kudryashov E. V. ORCID: 0000-0002-2361-7172, Karpov O. E. ORCID: 0000-0002-5227-0657, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:

loukmed@gmail.com

Received: 26.02.2022 **Revision Received:** 10.03.2022 **Accepted:** 14.03.2022

For citation: Lukyanov M. M., Kutishenko N. P., Martsevich S. Yu., Pulin A. A., Andreenko E. Yu., Voronina V. P., Dindikova V. A., Dmitrieva N. A., Lerman O. V., Makoveeva A. N., Okshina E. Yu., Sgibneva A. S., Smirnov A. A., Belova E. N., Klyashorny V. G., Kudryashov E. V., Karpov O. E., Drapkina O. M. Long-term outcomes in patients after COVID-19: data from the TARGET-VIP registry. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(3):4912. doi:10.15829/1560-4071-2022-4912

Новая коронавирусная инфекция 2019г (COVID-19) стала самой смертоносной пандемией нового тысячелетия. Неожиданное появление новых, ранее не известных заболеваний всегда ставит перед клиницистами сложную задачу выявления контингента людей, подверженных риску их возникновения, оценки основных клинических проявлений и осложнений, а также отдаленных исходов. С самого начала пандемии COVID-19 основной акцент был сделан на респираторных проявлениях заболевания. В то же время стало ясно, что возраст пациентов, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и хроническая некардиальная патология имеют важное прогностическое значение у больных с COVID-19 [1-3]. Кроме того, как и при других инфекциях дыхательных путей, COVID-19 может не только ухудшить течение ССЗ и некардиальной патологии, но и привести к развитию сердечно-сосудистых осложнений [4, 5]. Сердечно-сосудистые осложнения острого периода заболевания в настоящее время в целом хорошо описаны в научной литературе, однако изучение исходов и осложнений на этапе длительного наблюдения (12 мес. и более) пациентов после перенесенного COVID-19 еще требует своего анализа. Большинство исследований имеют такие ограничения, как короткий срок наблюдения пациентов, недостаточно широкий охват исходов заболевания или ретроспективный дизайн [6-8]. Тем

не менее в ближайшее время следует ожидать значительное количество публикаций по итогам длительного наблюдения больных, перенесших COVID-19, и с анализом отдаленных исходов.

Цель исследования — оценить отдаленные исходы в течение 12 мес. после госпитального лечения больных с COVID-19 в рамках проспективного регистра ТАРГЕТ-ВИП.

Материал и методы

Исследование ТАРГЕТ-ВИП (TARGET-VIP) зарегистрировано в международной базе клинических исследований [https://clinicaltrials.gov/ \(NCT04522076\)](https://clinicaltrials.gov/ (NCT04522076)). Согласно протоколу исследования в регистр были включены все пациенты ($n=1130$), госпитализированные в ФГБУ “НМХЦ им. Н.И. Пирогова” Минздрава России (НМЦХ) с предполагаемым либо подтвержденным диагнозом COVID-19 и/или внебольничной пневмонии. Период включения определялся сроком работы НМХЦ для оказания медицинской помощи пациентам с подозрением на COVID-19 (с 06.04.2020г по 02.07.2020г). Основные правила организации, проведения и сбора информации о пациентах в данном регистре были подробно изложены в предыдущих публикациях [5, 9]. В соответствии с протоколом исследования через 30-60 сут., 6 мес. и 12 мес. после выписки пациента из стационара с самим пациентом

Таблица 1
Число случаев смерти от всех причин, нефатальных ИМ и МИ, госпитализаций и ОРВИ/гриппа за 12 мес. наблюдения пациентов после COVID-19

События за период наблюдения	Число пациентов с развитием событий (n, %)
Смерть от всех причин	35 (4,2%)
Нефатальный инфаркт миокарда	6 (0,73%)
Нефатальный мозговой инсульт	4 (0,48%)
Госпитализация	142 (17,0%)
ОРВИ/грипп	217 (26,2%)

Сокращение: ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция.

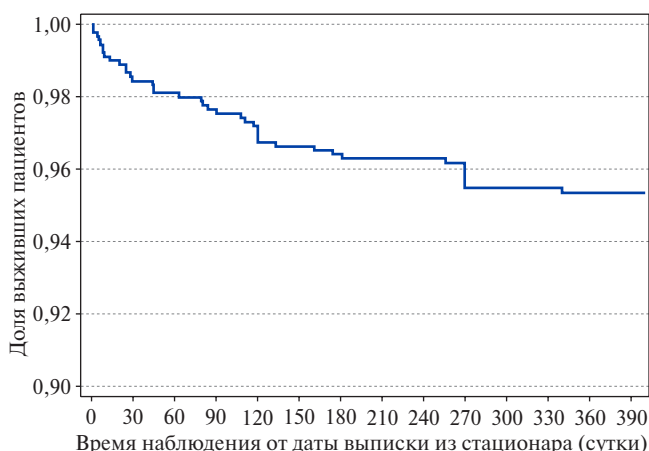


Рис. 1. Кривая Каплана-Мейера для события “смерть от всех причин” на этапе постгоспитального наблюдения больных, перенесших COVID-19.

или с его родственниками осуществлялись телефонные контакты с целью уточнения жизненного статуса пациента, получения информации о развитии событий (нефатальные инфаркт миокарда (ИМ) или мозговой инсульт (МИ), госпитализация, перенесенные острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ)/грипп, повторное заболевание COVID-19), лечении, статусе вакцинации против SARS-CoV-2. Для проспективного наблюдения были отобраны пациенты, проживающие в Москве и Московской области. Этот этап исследования был выполнен сотрудниками ФГБУ НМИЦ терапии и профилактической медицины Минздрава России (НМИЦ ТПМ). Проведение исследования было одобрено независимыми этическими комитетами НМЦХ и НМИЦ ТПМ. Все пациенты при включении в регистр в письменной форме давали добровольное информированное согласие на участие в этом наблюдательном исследовании.

Из стационара с установленным диагнозом COVID-19 (коды по МКБ U07.1 и U07.2) были выписаны 849 пациентов, проживающих в Москве и Московской области. Средний возраст пациентов составил $58,0 \pm 14,8$ лет, из них мужчин — 424 (51,3%), женщин — 403 (48,7%). Информация об исходах за-

болевания через 30-60 дней после выписки оценена у 827 (97,4%) пациентов. Данные оценки статуса пациента через 12 мес. были получены в 797 (93,9%) случаях, в т.ч. данные опроса — у 762 пациентов, а в 35 случаях была зарегистрирована информация о летальном исходе. Средняя длительность наблюдения после выписки из стационара составила $13,0 \pm 1,5$ мес.

Статистический анализ. Для выполнения статистического анализа использован программный пакет SPSS 20.0 (IBM, США) и Stata 15.0. Описательная статистика представлена в виде количественных данных и процентах. Методы многофакторного анализа и логистической регрессии с определением, соответственно, отношения рисков (ОР) и отношения шансов (ОШ), 95% доверительного интервала применяли с целью оценки значимости ассоциации анализируемых факторов и событий. Анализ был проведен с поправкой на возраст и пол пациентов. Анализ выживаемости проводился с использованием метода Каплана-Мейера и построением кривых выживаемости. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Данные о числе случаев смерти от всех причин, а также случаев нефатальных ИМ и МИ, госпитализаций и ОРВИ/гриппа за 12 мес. наблюдения после перенесенной коронавирусной инфекции представлены в таблице 1.

За период наблюдения частота случаев смерти от всех причин составила 4,2%, значительно реже регистрировались нефатальные ИМ (0,73%) и МИ (0,48%). Были госпитализированы по различным поводам 142 (17,0%) пациента, а общее число госпитализаций, включая повторные, составило 216. Наиболее часто регистрировались случаи ОРВИ/гриппа (345 событий у 217 пациентов, из которых у 16 человек ОРВИ развивались 3 и более раз в течение года).

На рисунке 1 представлена кривая Каплана-Мейера для события “смерть от всех причин” за период наблюдения. Из кривой смертности/выживаемости следует, что более высокая частота развития смертельных исходов имела место в первые месяцы после выписки из стационара, что подтверждается следующими числовыми данными: за первые 30 сут. после выписки из стационара зарегистрировано 11 из 35 (31,4%) смертельных исходов, за первые 60 сут. — 15 (42,9%), а за первые 90 сут. — 19 (54,3%). Таким образом, более половины от общего числа смертельных исходов за период 12 мес. наблюдения было зарегистрировано в первые 3 мес. после выписки из стационара, причем за первый месяц — 31,4%.

С помощью метода многофакторного анализа оценены основные факторы риска наступления событий: “смерть от всех причин”, комбинированная

конечная точка (смерть от всех причин, нефатальные ИМ и МИ), госпитализация, перенесенные ОРВИ/грипп в постгоспитальном периоде. Учитывая относительно небольшое число событий, в анализ включены только основные факторы, отражающие риски, существовавшие вне зависимости от наличия COVID-19 (возраст, пол, наличие сердечно-сосудистых и хронических некардиальных заболеваний), а также факторы, характеризующие тяжесть перенесенного коронавирусного инфекционного заболевания (нахождение на лечении в реанимационном отделении, наличие большой площади поражения легких — 3-4 степень по данным компьютерной томографии (КТ)). Результаты оценки ассоциации факторов возраста, пола, фоновых заболеваний, тяжести клинического течения и степени поражения легких на госпитальном этапе у больных с COVID-19 с риском смерти от всех причин, с риском развития комбинированной конечной точки в течение 12 мес. постгоспитального наблюдения представлены в таблицах 2 и 3.

Из данных таблиц 2 и 3 следует, что риск смерти от всех причин и риск развития вышеуказанной комбинированной конечной точки были выше с возрастом (на 8,5% и 8,1% с каждым годом жизни, соответственно), при наличии анамнестического фактора “нахождение в реанимационном отделении” (в 6,98 раза и в 4,47 раза, соответственно), $p < 0,001$. Следует отметить, что в возрастной группе 65 лет и старше умерло 25 из 266 пациентов (9,4%), что в 5,2 раза больше, чем среди пациентов моложе 65 лет (10 из 561; 1,8%), $p < 0,001$.

С учетом полученных данных о том, что около трети случаев смертельных исходов было зарегистрировано в первый месяц после выписки из стационара, нами был предпринят дополнительный анализ ассоциации вышеуказанных факторов и риска смерти от всех причин в периоды первых 30 сут. и после 30 сут. наблюдения (табл. 4, 5). Из данных таблиц 4 и 5 следует, что значимая ассоциация с факторами возраста и анамнеза нахождения пациента в реанимационном отделении сохранялась при анализе периодов как краткосрочного, так и долгосрочного наблюдения после выписки из стационара. При этом в первые 30 сут. риск смерти от всех причин был ассоциирован с анамнестическим фактором “нахождение в реанимационном отделении” в большей степени ($OR = 13,989$), чем в последующий период наблюдения ($OR = 4,326$).

Результаты оценки ассоциации факторов возраста, пола, фоновых заболеваний, тяжести клинического течения и степени поражения легких на госпитальном этапе у больных с COVID-19 и вероятности повторной госпитализации по любой причине в течение 12 мес. последующего наблюдения представлены в таблице 6.

Таблица 2

Оценка ассоциации факторов возраста, пола, фоновых заболеваний, тяжести клинического течения и степени поражения легких у больных COVID-19 с риском смерти от всех причин в течение 12 мес. постгоспитального наблюдения

Фактор	ОР	p	95% ДИ для ОР	
Возраст, на 1 год	1,085	<0,001	1,053	1,118
Пол (женский = референсный)	1,582	0,165	0,828	3,022
Наличие ССЗ	0,598	0,216	0,265	1,350
Некардиальные хронические заболевания	0,838	0,620	0,415	1,689
Нахождение в реанимационном отделении	6,981	<0,001	3,453	14,112
КТ 3-4 степени	0,530	0,067	0,269	1,045

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, КТ — компьютерная томография, ОР — отношение рисков, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Таблица 3

Оценка ассоциации факторов возраста, пола, фоновых заболеваний, тяжести клинического течения и степени поражения легких у больных COVID-19 с риском развития комбинированной конечной точки (смерть от всех причин, нефатальный ИМ, нефатальный МИ) в течение 12 мес. постгоспитального наблюдения

Фактор	ОР	p	95% ДИ для ОР	
Возраст, на 1 год	1,081	<0,001	1,052	1,111
Пол (женский = референсный)	1,377	0,305	0,747	2,539
Наличие ССЗ	0,578	0,157	0,270	1,235
Некардиальные хронические заболевания	0,869	0,676	0,450	1,677
Нахождение в реанимационном отделении	4,468	<0,001	2,183	9,147
КТ 3-4 степени	0,745	0,355	0,399	1,390

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, КТ — компьютерная томография, ОР — отношение рисков, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Таблица 4

Оценка ассоциации факторов возраста, пола, фоновых заболеваний, тяжести клинического течения и степени поражения легких у больных COVID-19 с риском смерти от всех причин за первые 30 дней после выписки из стационара

Фактор	ОР	p	95% ДИ для ОР	
Возраст, на 1 год	1,108	<0,001	1,048	1,173
Пол (женский = референсный)	1,215	0,745	0,376	3,921
Наличие ССЗ/некардиальных заболеваний	0,483	0,525	0,051	4,560
Нахождение в реанимационном отделении	13,989	<0,001	4,349	44,995
КТ 3-4 степени	0,259	0,024	0,080	0,836

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, КТ — компьютерная томография, ОР — отношение рисков, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Таблица 5

Оценка ассоциации факторов возраста, пола, фоновых заболеваний, тяжести клинического течения и степени поражения легких у больных COVID-19 с риском развития комбинированной конечной точки после 30 сут. постгоспитального наблюдения

Фактор	ОР	p	95% ДИ для ОР	
Возраст, на 1 год	1,073	<0,001	1,038	1,110
Пол (женский = референсный)	1,970	0,095	0,890	4,361
Наличие ССЗ/некардиальных заболеваний	0,415	0,121	0,137	1,260
Нахождение в реанимационном отделении	4,326	0,001	1,756	10,656
КТ 3-4 степени	0,850	0,698	0,374	1,933

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, КТ — компьютерная томография, ОР — отношение рисков, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Таблица 6

Оценка ассоциации факторов возраста, пола, фоновых заболеваний, тяжести клинического течения и степени поражения легких у больных COVID-19 и вероятности госпитализации по любой причине за 12 мес. постгоспитального наблюдения

Фактор	ОШ	p	95% ДИ для ОШ	
Возраст, на 1 год	1,038	<0,001	1,022	1,053
Пол (женский = референсный)	1,147	0,472	0,789	1,669
Наличие ССЗ	1,262	0,320	0,798	1,995
Некардиальные хронические заболевания	1,428	0,101	0,932	2,187
Нахождение в реанимационном отделении	1,559	0,117	0,895	2,714
КТ 3-4 степени	0,810	0,271	0,557	1,179

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, КТ — компьютерная томография, ОШ — отношение шансов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Таблица 7

Оценка ассоциации факторов возраста, пола, фоновых заболеваний, тяжести клинического течения у больных COVID-19 и заболевания ОРВИ/гриппом за 12 мес. постгоспитального наблюдения

Фактор	ОШ	p	95% ДИ для ОШ	
Возраст, на 1 год	0,976	<0,001	0,964	0,988
Пол (женский = референсный)	0,707	0,031	0,516	0,969
Наличие ССЗ	1,203	0,327	0,832	1,740
Некардиальные хронические заболевания	1,142	0,441	0,814	1,602
Нахождение в реанимационном отделении	0,585	0,095	0,312	1,098

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, КТ — компьютерная томография, ОШ — отношение шансов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

ступления события “заболевание ОРВИ/гриппом”: более молодой возраст (на 2,4% на 1 год более молодого возраста, $p < 0,001$); женский пол (ОШ было в 1,414 раза больше, чем у мужчин, для которых значение ОШ составило 0,707, по сравнению с референсной группой женщин).

Обсуждение

В рамках доказательной медицины установлено, что регистры пациентов с определенным заболеванием являются незаменимым источником детальной информации относительно всех характеристик заболевания, его лечения и исходов, а также понимания процессов, происходящих в реальной клинической практике, и оценки результатов лечения пациентов [10]. Безусловно, на результаты наблюдательных исследований, выполненных в разных странах, влияет большое число факторов, связанных не только с методологией проведения регистра, но также с клинко-демографическими и социально экономическими показателями [4]. В связи с этим в Российской Федерации с самого начала пандемии были организованы и проводятся значительное число регистров пациентов, перенесших COVID-19. Одним из таких проектов является госпитальный проспективный регистр ТАРГЕТ-ВИП, имеющий целью изучить клинко-anamнестические характеристики, структуру коморбидности, исходы госпитального и последующего амбулаторного лечения у больных с предполагаемыми и подтвержденными случаями COVID-19 и/или внебольничной пневмонией [9].

Доля умерших от всех причин в течение 1-го года наблюдения составила 4,2%, новые случаи ИМ и МИ — <1%. В работе Xie Y, et al. (2022) было показано, что риск и бремя ССЗ в течение 1 года у выживших после острого COVID-19 пациентов остаются существенными, при этом сердечно-сосудистые ослож-

Из анализируемых факторов только более старший возраст был значимо ассоциирован с увеличением шансов госпитализации (на 3,8% с каждым годом жизни, $p < 0,001$). ОШ для факторов наличия ССЗ и хронических некардиальных заболеваний нахождения в реанимационном отделении было: 1,262; 1,428 и 1,559 (но статистически не значимо: $p = 0,320$; $p = 0,101$ и $p = 0,117$, соответственно). Следует отметить, что для событий “госпитализация” и “заболевание ОРВИ/гриппом” оценивали ОШ, а не ОР, т.к. в значительной части случаев не было данных о точной дате повторной госпитализации и заболевания ОРВИ/гриппом.

В таблице 7 приведены результаты анализа данных многофакторной логистической регрессии по оценке ассоциации факторов возраста, пола, фоновых заболеваний, тяжести клинического течения у пациентов на госпитальном этапе лечения COVID-19 и вероятности события “заболевание ОРВИ/гриппом” за 12 мес. последующего наблюдения. Данные таблицы 7 указывают на то, что были значимо ассоциированы с увеличением шансов на-

нения могут развиваться даже у пациентов с низким сердечно-сосудистым риском [11]. В нашей работе установлено, что риск смерти и развития сердечно-сосудистых событий был существенно выше у пациентов, проходивших лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии. Сходные тенденции были выявлены в работе Ayoubkhani D, et al. (2021), которые показали, что у лиц, выписанных из отделения интенсивной терапии после COVID-19, наблюдались более высокие показатели смертности и повторной госпитализации, чем у пациентов, которые не были госпитализированы в отделение интенсивной терапии [12].

Анализ выживаемости показал, что более высокая частота развития смертельных исходов имела место в первые месяцы после выписки из стационара: более половины от общего числа смертельных исходов за период 12 мес. наблюдения было зарегистрировано в первые 3 мес. после выписки из стационара, причем за первый месяц — 31,4%. В регистре АКТИВ SARS-CoV-2 наибольший уровень летальности также наблюдался в первые 3 мес. в группе пациентов с хронической сердечной недостаточностью II-IV функционального класса, у пациентов с ССЗ и онкологическими заболеваниями [13].

Следует отметить, что фактор обширности поражения легких “КТ 3-4 степени” был ассоциирован с меньшим риском смерти в первые 30 сут. после выписки из стационара, а в последующие сроки наблюдения значимой ассоциации не было. Этот факт, возможно, обусловлен тем, что по данным многочисленных исследований госпитальная летальность при степени поражения КТ 3-4 существенно выше, чем при степени поражения КТ 1-2. В регистре ТАРГЕТ-ВИП доля умерших пациентов на госпитальном этапе со степенью поражения КТ 3-4 (92,3%) была значимо больше, чем при степени поражения КТ 1-2 (7,7%). По данным постгоспитального наблюдения среди 11 пациентов, умерших за 30 сут. после выписки из стационара, только в 4 (36,4%) случаях имелась степень поражения легких КТ 3-4. Однако за последующий период постгоспитального наблюдения из 24 умерших у 16 (66,7%) была исходная степень поражения легких КТ 3-4. Таким образом, в целом за период наблюдения фактор “КТ 3-4 степени” не был значимо ассоциирован с более высоким риском смерти. Такой феномен, скорее всего, является универсальным и ранее был описан по отношению к динамике смертности среди пациентов высокого риска на фоне воздействия дополнительных неблагоприятных факторов в виде инфекционных заболеваний, экстремальных погодных и экологических факторов [14, 15].

В исследовании была получена важная информация, что молодые пациенты и женщины имели больше шансов перенести в последующем ОРВИ/грипп. Это отражает тот факт, подтвержденный многими исследованиями, что риск заразиться инфекцион-

ными заболеваниями в целом выше у более молодых лиц, которые более мобильны, имеют больше контактов с другими людьми. Более высокий риск регистрации события “заболевание ОРВИ/гриппом”, возможно, отчасти был обусловлен тем фактом, что женщины в большей степени привержены самоконтролю за состоянием своего здоровья, большей приверженностью женщин к обращению за медицинской помощью, в т.ч. в поликлиники. Этот вопрос требует дальнейшего изучения в ходе продолжения проспективного наблюдения пациентов.

Наблюдательное исследование ТАРГЕТ-ВИП показало, что пациенты, перенесшие COVID-19, нуждаются в длительном наблюдении, и что очень важно — диспансерном наблюдении, поскольку своевременная диагностика и лечение хронических неинфекционных заболеваний у таких пациентов требуют комплексных, а не только специфичных для конкретного заболевания подходов [16, 17]. В связи с этим результаты наблюдательных исследований, в которых принимают участие пациенты, перенесшие COVID-19, являются весьма востребованными, поскольку дают возможность ответить на очень важные вопросы в отношении выявления факторов, с которыми связаны неблагоприятные исходы, и сформировать научно-обоснованные предложения и рекомендации и по проведению профилактических мероприятий.

Ограничения исследования. В рамках регистра ТАРГЕТ-ВИП проведена оценка частоты отдаленных исходов и факторов, с которыми были связаны эти исходы в течение 12 мес. после выписки пациента из стационара. Однако полученные данные характеризуются относительно небольшим числом событий, поэтому запланировано дальнейшее наблюдение пациентов в течение 36 мес. после включения в исследование.

Заключение

Проспективное наблюдение 827 пациентов в рамках регистра ТАРГЕТ-ВИП выявило, что смертность за 12 мес. наблюдения составила 4,2%, при этом более половины летальных исходов (53%) зарегистрированы в первые 90 сут. наблюдения, в т.ч. 31% — за первый месяц после выписки из стационара. Наиболее частыми событиями были госпитализации (в 17,0% случаев) и перенесенные ОРВИ/грипп (в 26,2% случаев), наиболее редкими — ИМ (0,73%) и МИ (0,48%). В течение 12 мес. наблюдения основными факторами, ассоциированными со смертностью, с развитием за этот период комбинированной конечной точки (смерть от всех причин, нефатальные ИМ и МИ), были более старший возраст, пребывание в реанимационном отделении во время референсной госпитализации. Более высокая частота повторных госпитализаций за период наблюдения была ассоциирована с более старшим возрас-

том, а частота перенесенных за период наблюдения ОРВИ/гриппа — с более молодым возрастом пациентов и женским полом.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Martsevich SY, Kutishenko NP, Lukina YuV, et al. Self-monitoring and treatment of chronic non-communicable diseases in the context of the COVID-19 pandemic. Consensus of experts of the National society of evidence-based pharmacotherapy and the Russian society of the prevention of non-communicable diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2567. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Лукина Ю. В. и др. Самоконтроль и лечение хронических неинфекционных заболеваний в условиях пандемии COVID-19. Консенсус экспертов Национального общества доказательной фармакотерапии и Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(3):2567. doi:10.15829/1728-8800-2020-2567.
- Mehra MR, Desai SS, Kuy SR, et al. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(26):2582. doi:10.1056/NEJMoa2007621.
- Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. 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.) Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г. 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):4470. doi:10.15829/1560-4071-2021-4470.
- Konradi AO, Villevalde SV, Duplyakov DV, et al. An open-label multicenter observational study (registry) of patients recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19) with involvement of the cardiovascular system or with baseline severe cardiovascular diseases: rationale, design, and implications for clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1):4287. (In Russ.) Конради А. О., Виллевальде С. В., Дупляков Д. В. и др. Открытое наблюдательное многоцентровое исследование (регистр) больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) с поражением сердечно-сосудистой системы или на фоне тяжелой патологии сердечно-сосудистой системы: обоснование, дизайн, значение для клинической практики. Российский кардиологический журнал. 2021;26(1):4287. doi:10.15829/1560-4071-2021-4287.
- Drapkina OM, Karpov OE, Lukanov MM, et al. 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. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):2727. (In Russ.) Драпкина О. М., Карпов О. Э., Лукьянов М. М. и др. Проспективный госпитальный регистр больных с предполагаемыми или подтвержденными коронавирусной инфекцией COVID-19 и внебольничной пневмонией (ТАРГЕТ-ВИП): характеристика включенных больных и оценка исходов стационарного этапа лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(6):2727. doi:10.15829/1728-8800-2020-2727.
- Kamenskaya OV, Klinskaya AS, Loginova IYu, et al. Single-center register of myocardial revascularization in patients with coronary artery disease and acute coronary syndrome in the context of COVID-19 pandemic. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(6):2876. (In Russ.) Каменская О. В., Клиникова А. С., Логинова И. Ю. и др. Результаты одноцентрового регистра реваскуляризации миокарда у больных ишемической болезнью сердца с острым коронарным синдромом на фоне пандемии COVID-19. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2021;20(6):2876. doi:10.15829/1728-8800-2021-2876.
- Zaytsev DN, Shapovalov KG, Lukyanov SA, et al. First results of the federal register of persons infected with COVID-19 in Zabayskysky kraj. *Transbaikalian medical bulletin* 2020;2:25-32. (In Russ.) Зайцев Д. Н., Шаповалов К. Г., Лукьянов С. А. и др. Первые результаты федерального регистра лиц, инфицированных COVID-19, в Забайкальском крае. Забайкальский медицинский вестник. 2020;2:25-32 doi:10.52485/19986173_2020_2_25.
- Katsoularis I, Fonseca-Rodriguez O, Farrington P, et al. Risk of acute myocardial infarction and ischaemic stroke following COVID-19 in Sweden: a self-controlled case series and matched cohort study. *Lancet*. 2021;398(10300):599-607. doi:10.1016/S0140-6736(21)00896-5.
- Drapkina OM, Karpov OE, Loukyanov MM, et al. Experience of creating and the first results of the prospective hospital registry of patients with suspected or confirmed coronavirus infection (COVID-19) and community-acquired pneumonia (TARGET-VIP). *Preventive Medicine*. 2020;23(8):6-13 (In Russ.) Драпкина О. М., Карпов О. Э., Лукьянов М. М. и др. Опыт создания и первые результаты проспективного госпитального регистра пациентов с предполагаемыми или подтвержденными коронавирусной инфекцией (COVID-19) и внебольничной пневмонией (ТАРГЕТ-ВИП). Профилактическая медицина. 2020;23(8):6-13. doi:10.17116/profmed2020230816.
- Boysov SA, Martsevich SY, Kutishenko NP, et al. Registers in cardiology: their principles, rules and real-word potential. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2013;12(1):4-9. (In Russ.) Бойцов С. А., Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П. и др. Регистры в кардиологии. Основные правила проведения и реальные возможности. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013;12(1):4-9.
- Xie Y, Xu E, Bowe B, et al. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nature medicine*. 2022;28(3):583-590. doi:10.1038/s41591-022-01689-3.
- Ayoubkhani D, Khunti K, Iyan VN, et al. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with COVID-19: retrospective cohort study. *BMJ*. 2021;372:n693. doi:10.1136/bmj.n693.
- Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, on behalf of co-authors. Clinical features of post-COVID-19 period. Results of the international register "Dynamic analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors (AKTIV SARS-CoV-2)". Data from 6-month follow-up. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(10):4708. (In Russ.) Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г. от имени группы соавторов. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра "Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)". Предварительные данные (6 месяцев наблюдения). Российский кардиологический журнал. 2021;26(10):4708. doi:10.15829/1560-4071-2021-4708.
- Smirnova MI, Gorbunov VM, Andreeva GF, et al. Influence of seasonal and weather factors on cardiovascular and bronchopulmonary morbidity and mortality. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2012;15(6):76-86. (In Russ.) Смирнова М. И., Горбунов В. М., Андреева Г. Ф. и др. Влияние сезонных метеорологических факторов на заболеваемость и смертность населения от сердечно-сосудистых и бронхолегочных заболеваний. Профилактическая медицина. 2012;15(6):76-86.
- Shaposhnikov D, Revich B, Bellander T, et al. Long-Term Impact of Moscow Heat Wave and Wildfires on Mortality. *Epidemiology*. 2015;26(2):21-2. doi:10.1097/EDE.0000000000000251.
- Temporary methodological recommendations "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) (version 15 of 22.02.2022)". М., 2022. 245 p. (In Russ.) Временные методические рекомендации "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) (версия 15 от 22.02.2022)". М. 2022. 245 с. https://cdn.stopcoronavirus.ru/stopcoronavirus.rf/ai/doc/1301/attach/vmr_COVID-19_V15.pdf.
- Drapkina OM, Drozdova LYu, Boysov SA, et al. Interim guidelines: "Outpatient care for patients with chronic diseases subject to outpatient care in the context of the COVID-19 pandemic". *Profilakticheskaya Meditsina*. 2020;23(3-2):4-41. (In Russ.) Драпкина О. М., Дроздова Л. Ю., Бойцов С. А. и др. Временные методические рекомендации: "Оказание амбулаторно-поликлинической медицинской помощи пациентам с хроническими заболеваниями, подлежащими диспансерному наблюдению, в условиях пандемии COVID-19". Профилактическая медицина. 2020;23(3-2):4-41. doi:10.17116/ profmed2020230324.