Профилактическая медицина
2024, т. 27, №12, с. 114–121
https://doi.org/10.17116/profmed202427121114

Russian Journal of Preventive Medicine
2024, vol. 27, no. 12, pp. 114–121
https://doi.org/10.17116/profmed202427121114

Отдаленные исходы у больных после госпитального лечения по поводу COVID-19 (данные трехлетнего наблюдения)

© М.М. ЛУКЬЯНОВ[1], С.Ю. МАРЦЕВИЧ[1], Н.П. КУТИШЕНКО[1], Е.Ю. АНДРЕЕНКО[1], В.П. ВОРОНИНА[1], В.А. ДИНДИКОВА[1], Н.А. ДМИТРИЕВА[1], М.М. КУДРЯВЦЕВА[1], О.В. ЛЕРМАН[1], А.Н. МАКОВЕЕВА[1], Е.Ю. ОКШИНА[1], А.А. СМИРНОВ[1], А.А. ПУЛИН[2], Н.Н. КУЗИНА[1], Д.А. НЕФЕДОВА[1], В.Г. КЛЯШТОРНЫЙ[1], О.Э. КАРПОВ[2], О.М. ДРАПКИНА[1]

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия;
[2]ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценить отдаленные исходы в течение 3-летнего наблюдения пациентов после госпитального лечения по поводу COrona VIru sDisease 2019 (COVID-19) в рамках проспективного регистра.

Материалы и методы. Исходы за 3,2±0,7 года наблюдения после госпитального лечения по поводу COVID-19 проанализированы у 836 пациентов (возраст 60,2±14,7 года, мужчин 51,2%). Оценивались случаи смерти, развития нефатального инфаркта миокарда (ИМ) и нефатального мозгового инсульта (МИ), госпитализаций, повторного заболевания COVID-19.

Результаты. За период наблюдения умерли 63 (7,5%) пациента, зарегистрировано 8 (0,96%) случаев ИМ и 9 (1,1%) — МИ, госпитализированы 270 (32,3%) пациентов, повторно перенесли COVID-19 — 174 (20,8%). У больных с кардиоваскулярной мультиморбидностью были выше летальность (в 7 раз), частота нефатальных ИМ и МИ, госпитализаций, чем у лиц без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Мужской пол ассоциирован с риском смерти: ОР=2,077, p=0,007. Факторы возраста, пребывания в реанимационном отделении во время референсной госпитализации ассоциированы (p<0,005) не только с риском смерти от всех причин (отношение рисков (ОР)=1,065 и ОР=4,2 соответственно), но и с риском развития комбинированной конечной точки (смерть, нефатальные ИМ и МИ, операции реваскуляризации): отношение шансов (ОШ)=1,033 и ОШ=1,85. Госпитализация ассоциирована с более старшим возрастом (ОШ)=1,027; p<0,001), наличием ССЗ (ОШ=1,66; p=0,01) и хронических некардиальных заболеваний (ОШ=1,51; p=0,013). Риск развития новых ССЗ и некардиальных заболеваний ассоциирован с более старшим возрастом (ОШ=1,02; p=0,03). Риск повторных случаев COVID-19 выше при наличии ССЗ (ОР=1,62; p=0,011), ниже у вакцинированных против SARS-CoV-2 (ОР=0,55; p<0,001). Более высокая заболеваемость острыми респираторными вирусными инфекциями ассоциирована (p<0,001) с молодым возрастом и отсутствием некардиальной мультиморбидности.

Заключение. За 3 года наблюдения пациентов после госпитального лечения по поводу COVID-19 доля умерших составила 7,5%, наиболее частыми событиями были госпитализации и повторные случаи COVID-19. В группе с кардиоваскулярной мультиморбидностью число умерших было больше в 7 раз, чем у лиц без сердечно-сосудистых заболеваний. Факторами, ассоциированными с развитием смертельного исхода, были: возраст, кардиоваскулярная и некардиальная мультиморбидность, лечение в реанимационном отделении при референсной госпитализации. Риск повторных госпитализаций по любому поводу ассоциирован с более старшим возрастом, наличием сердечно-сосудистых и некардиальных заболеваний. Риск повторных случаев COVID-19 был в 1,5 раза выше при наличии сердечно-сосудистых заболеваний, но почти в 2 раза ниже у вакцинированных против SARS-CoV-2 в постковидном периоде. Риск заболеть острыми респираторными вирусными инфекциями был выше у лиц более молодого возраста, не имевших некардиальной мультиморбидности.

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

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Лукьянов М.М. — https://orcid.org/0000-0002-5784-4525
Марцевич С.Ю. — https://orcid.org/0000-0002-7717-4362
Кутишенко Н.П. — https://orcid.org/0000-0001-6395-2584
Андреенко Е.Ю. — https://orcid.org/0000-0001-7167-3067
Воронина В.П. — https://orcid.org/0000-0001-5603-7038
Диндикова В.А. — https://orcid.org/0000-0001-6826-860X
Дмитриева Н.А. — https://orcid.org/0000-0001-8119-9645
Кудрявцева М.М. — https://orcid.org/0000-0001-8846-8481
Лерман О.В. — https://orcid.org/0000-0002-3299-1078
Маковеева А.Н. — https://orcid.org/0000-0002-9111-8738
Окшина Е.Ю. — https://orcid.org/0000-0001-7891-3721
Смирнов А.А. — https://orcid.org/0000-0002-6061-2565
Пулин А.А. — https://orcid.org/0000-0002-9499-4979
Кузина Н.Н. — https://orcid.org/0009-0007-0852-3331
Нефедова Д.А. — https://orcid.org/0009-0000-3777-143X
Кляшторный В.Г. — https://orcid.org/0000-0002-5501-5731
Карпов О.Э. — https://orcid.org/0000-0002-5227-0657
Драпкина О.М. — https://orcid.org/0000-0002-4453-8430
Автор, ответственный за переписку: Лукьянов М.М. — e-mail: loukmed@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. и др. Отдаленные исходы у больных после госпитального лечения по поводу COVID-19 (данные трехлетнего наблюдения). *Профилактическая медицина.* 2024;27(12):114–121.
https://doi.org/10.17116/profmed202427121114

Long-term outcomes in patients after hospital treatment for COVID-19 (three-year follow-up data)

© M.M. LOUKIANOV[1], S.YU. MARTSEVICH[1], N.P. KUTISHENKO[1], E.YU. ANDREENKO[1], V.P. VORONINA[1], V.A. DINDIKOVA[1], N.A. DMITRIEVA[1], M.M. KUDRYAVTSEVA[1], O.V. LERMAN[1], A.N. MAKOVEEVA[1], E.YU. OKSHINA[1], A.A. SMIRNOV[1], A.A. PULIN[2], N.N. KUZINA[1], D.A. NEFEDOVA[1], V.G. KLYASHTORNY[1], O.E. KARPOV[2], O.M. DRAPKINA[1]

[1]National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia;
[2]N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, Russia

ABSTRACT

Objective. To assess the distant outcomes during three-year post-hospital follow-up of patients after in-patient care for COronaVIrus Disease 2019 (COVID-19) in a prospective registry.

Materials and methods. Outcomes for 3.2±0.7 years of follow-up after hospitalization for COVID-19 were analyzed in 836 patients (age 60.2±14.7 years, 51.2% were males). Cases of death, development of non-fatal myocardial infarction (MI) and non-fatal cerebral stroke (CS), hospitalizations, recurrent COVID-19 were evaluated.

Results. During the follow-up period, 63 (7.5%) patients died, 8 (0.96%) cases of MI were registered and 9 (1.1%) — CS, 270 (32.3%) patients were hospitalized, 174 (20.8%) re-suffered COVID-19. Patients with cardiovascular multimorbidity had higher mortality (by a factor of 7), incidence of non-fatal MI and CS, hospitalization than in persons without cardiovascular diseases (CVDs). Male sex is associated with risk of death: HR=2.077, p=0.007. Factors of age, intensive care unit stay during reference hospitalization are associated (p<0.005) not only with the risk of death from all causes (hazard ratio (HR)=1.065 and HR=4.2, respectively), but also with the risk of composite endpoint development (death, non-fatal MI and CS, revascularization procedures): odds ratio (OR)=1.033 and OR=1.85. Hospitalization is associated with older age (OR)=1.027; p<0.001), presence of CVDs (OR=1.66; p=0.01) and chronic non-cardiac diseases (OR=1.51; p=0.013). Risk of developing new CVDs and non-cardiac diseases is associated with older age (OR=1.02; p=0.03). Risk of COVID-19 recurrent cases is higher in presence of CVDs (HR=1.62; p=0.011), lower in persons vaccinated against SARS-CoV-2 (HR=0.55; p<0.001). Higher acute upper respiratory infections morbidity is associated (p<0.001) with younger age and lack of non-cardiac multimorbidity.

Conclusion. The proportion of dead amounted to 7.5% for 3 years of post-hospital follow-up of patients for COVID-19, hospitalizations and COVID-19 recurrent cases were the most frequent events. Mortality was 7 times higher in the group with cardiovascular multimorbidity than in persons without cardiovascular diseases. Factors associated with the fatal outcome development were the following: age, cardiovascular and non-cardiac multimorbidity, treatment in the intensive care unit during reference hospitalization. Risk of re-hospitalization for any cause is associated with older age, presence of cardiovascular diseases and non-cardiac diseases. Risk of COVID-19 recurrent cases was 1.5 times higher in presence of cardiovascular diseases, but almost 2 times lower in vaccinated against SARS-CoV-2 subjects in the post-COVID period.

Keywords: *novel coronavirus infection, COVID-19, registry, prospective follow-up, distant outcomes, cardiovascular diseases, chronic non-cardiac diseases, multimorbidity.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Loukianov M.M. — https://orcid.org/0000-0002-5784-4525
Martsevich S.Yu. — https://orcid.org/0000-0002-7717-4362
Kutishenko N.P. — https://orcid.org/0000-0001-6395-2584
Andreenko E.Yu. — https://orcid.org/0000-0001-7167-3067
Voronina V.P. — https://orcid.org/0000-0001-5603-7038
Dindikova V.A. — https://orcid.org/0000-0001-6826-860X
Dmitrieva N.A. — https://orcid.org/0000-0001-8119-9645
Kudryavtseva M.M. — https://orcid.org/0000-0001-8846-8481
Lerman O.V. — https://orcid.org/0000-0002-3299-1078
Makoveeva A.N. — https://orcid.org/0000-0002-9111-8738
Okshina E.Yu. — https://orcid.org/0000-0001-7891-3721
Smirnov A.A. — https://orcid.org/0000-0002-6061-2565
Pulin A.A. — https://orcid.org/0000-0002-9499-4979
Kuzina N.N. — https://orcid.org/0009-0007-0852-3331
Nefedova D.A. — https://orcid.org/0009-0000-3777-143X
Klyashtorny V.G. — https://orcid.org/0000-0002-5501-5731
Karpov O.E. — https://orcid.org/0000-0002-5227-0657
Drapkina O.M. — https://orcid.org/0000-0002-4453-8430
Corresponding author: Loukianov M.M. — e-mail: loukmed@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:
Loukianov MM, Martsevich SYu, Kutishenko NP, et al. Long-term outcomes in patients after hospital treatment for COVID-19 (three-year follow-up data). *Russian Journal of Preventive Medicine.* 2024;27(12):114–121. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/profmed202427121114

Введение

В течение длительного периода времени пандемия новой коронавирусной инфекции 2019 г. (COVID-19 — COronaVIrusDisease 2019) являлась чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения. Несмотря на ее официальное завершение в 2022 г., COVID-19, по данным Всемирной организации здравоохранения, продолжает создавать значительную нагрузку на систему здравоохранения: к концу 2024 г. зарегистрировано более 776 млн подтвержденных случаев заболевания COVID-19, в том числе более 7 млн случаев смерти, при этом в августе-октябре 2024 г. количество новых еженедельных случаев увеличилось на 10%, еженедельных смертей — на 11% [1]. Сохраняющиеся проблемы острых осложнений на этапе госпитализации по поводу COVID-19 и ограничения краткосрочного дальнейшего наблюдения широко описаны в литературе, в основном они ограничены периодом 1 год от начала заболевания [2—6].

Представляется актуальным и практически значимым получение данных об осложнениях и исходах за более длительный период наблюдения больных, перенесших COVID-19, особенно с необходимостью госпитального лечения.

Цель исследования — оценить отдаленные исходы в течение 3-летнего наблюдения пациентов после госпитального лечения по поводу COVID-19 в рамках проспективного регистра.

Материалы и методы

Исследование ТАРГЕТ-ВИП (проспекТивный госпитАльный РеГистр пациЕнТов с предполагаемыми либо подтвержденными коронаВИрусной инфекцией (COVID-19) и внебольничной Пневмонией (TARGET-VIP) зарегистрировано в международной базе клинических исследований https://clinicaltrials.gov/ (NCT04522076). Согласно протоколу исследования, в регистр включены все пациенты (n=1130), госпитализированные в ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Минздрава России с предполагаемым либо подтвержденным диагнозом COVID-19 и/или внебольничной пневмонией в период с 06.04.2020 по 02.07.2020. Дизайн исследования подробно изложен в предыдущих публикациях [7, 8].

В соответствии с протоколом исследования через 30—60 сут, 6, 12, 24 и 36 мес после выписки из стационара с пациентами или их родственниками (при невозможности общения с пациентом) осуществлялись телефонные контакты с целью уточнения жизненного статуса, получения информации о динамике клинической характеристики, развитии событий (нефатальные инфаркт миокарда (ИМ) или мозговой инсульт (МИ), госпитализация, перенесенные острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), повторное заболевание COVID-19), статусе вакцинации против SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2, коронавирус 2, вызывающий тяжелый острый респираторный дистресс-синдром).

Для проспективного постгоспитального наблюдения выбраны 849 пациентов, выписанных из стационара с установленным диагнозом COVID-19 (коды МКБ U07.1 и U07.2) и проживающих в Москве или Московской области. Этот этап исследования выполнен сотрудниками ФГБУ НМИЦ ТПМ Минздрава России [9—12]. От последующего наблюдения отказались 13 (1,5%) человек. Жизненный статус (жив/умер) за 3 года наблюдения уточнен у всех 836 (100%) пациентов, продолживших наблюдение (возраст 60,2±14,7 года, мужчин 51,2%); ответили на вопросы при телефонном контакте 818 (97,8%) пациентов, а 18 (2,2%) — отказались отвечать на вопросы. Средняя длительность наблюдения после выписки из стационара составила 3,2±0,7 года.

Статистический анализ. Использованы методы описательной статистики. Для количественных данных описательная статистика представлена в виде средних значений и стандартного отклонения (M±SD). Статистическая значимость различий числовых данных оценивалась с помощью t-теста Стьюдента. Использовали методы многофакторного анализа и логистической регрессии с определением, соответственно, отношения рисков (ОР) и отношения шансов (ОШ), 95% доверительного интервала (ДИ). Метод многофакторного анализа (модель Кокса) применяли с целью определения ОР для событий «смерть от всех причин», «повторный случай COVID-19». Метод логистической регрессии, без учета времени до наступления события, использовали для событий «комбинированная конечная точка», «госпитализация», «развитие нового хронического неинфекционного заболевания», развитие ОРВИ. Кардиоваскулярной мультиморбидностью (КВММ) считали наличие у пациента двух сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и более из числа: артериальная гипертония (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), фибрилляция предсердий (ФП). Некардиальной мультиморбидностью считали наличие двух заболеваний и более из числа следующих: сахарный диабет (СД), болезни органов дыхания (БОД), хроническая болезнь почек (ХБП), онкопатология. Кривые выживаемости построены с помощью метода Каплана—Мейера. Различия считались статистически значимыми при p<0,05. Для выполнения статистического анализа использовался программный пакет Stata 14.0.

Результаты

За 3 года наблюдения умерли 63 (7,54%) пациента. Причинами смерти были ССЗ — 25 (39,7%) пациентов, COVID-19 — 9 (14,3%), другие — 23 (36,5%). В 6 (9,5%) случаях причина смерти неизвестна. Нефатальные ИМ и МИ зарегистрированы в 8 (0,96%) и 9 (1,1%) случаях, госпитализированы по разным причинам 270 (32,3%) пациентов. Общее количество случаев госпитализации составило 426, следовательно, 156 (36,6%) госпитализаций были повторными. Доля пациентов с двумя случаями госпитализации и более составила 13,0% (109 из 836). Повторные случаи COVID-19 были у 174 (20,8%) пациентов, а доля пациентов с наличием по меньшей мере одного ОРВИ была наибольшей из всех регистрируемых событий — 72,2% (604 из 836). Зарегистрировано 103 случая впервые диагностированных ССЗ и хронических некардиальных заболеваний.

За 3 года наблюдения у больных с КВММ по сравнению с пациентами без ССЗ частота случаев смерти была в 7,4 раза выше (25,2 и 3,4%; p=0,001), также была выше частота нефатальных ИМ (3,1 и 0,5%; p=0,016) и МИ

Таблица 1. **Параметры регрессии Кокса для смерти от всех причин (63 события)**

Table 1. **Cox regression parameters for death from all causes (63 events)**

Фактор	ОР	*p*	95% ДИ для ОР	
Возраст, на 1 год	1,065	<0,001	1,037	1,094
Пол (женский=реф.)	2,077	0,007	1,224	3,525
Кардиоваскулярная мультиморбидность	2,576	0,004	1,348	4,922
Некардиальная мультиморбидность	2,188	0,012	1,188	4,029
Пребывание в реанимационном отделении	4,202	<0,001	2,196	8,038
Степень поражения легких КТ 3—4	0,512	0,020	0,291	0,899

Примечание. Здесь и в **табл. 5**: ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал.
Note. Here and in **the tab. 5**: HR — hazard ratio; CI — confidence interval.

Таблица 2. **Параметры логистической регрессии для комбинированной конечной точки (смерть от всех причин, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный мозговой инсульт, операция реваскуляризации) (99 событий)**

Table 2. **Logistic regression parameters for composite endpoint (death from all causes, non-fatal myocardial infarction, non-fatal cerebral stroke, revascularization procedure) (99 events)**

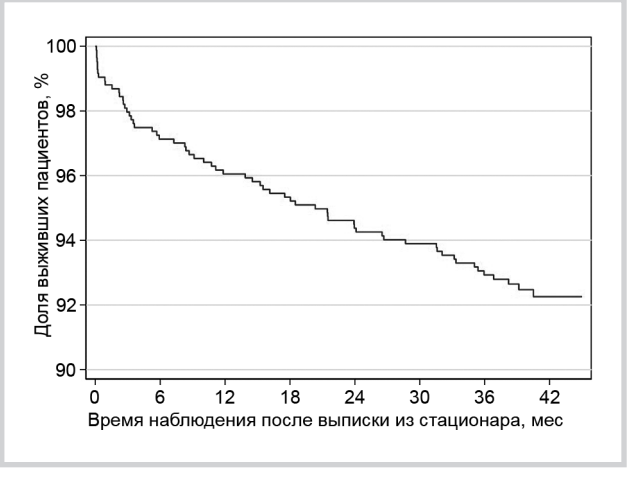
Фактор	ОШ	*p*	95% ДИ для ОШ	
Возраст, на 1 год	1,033	0,003	1,011	1,055
Пол (женский=реф)	1,433	0,137	0,892	2,301
Кардиоваскулярная мультиморбидность	3,622	<0,001	2,057	6,375
Некардиальная мультиморбидность	1,975	0,039	1,036	3,766
Пребывание в реанимационном отделении	1,856	0,071	0,948	3,634
Степень поражения легких КТ 3—4	0,769	0,286	0,474	1,247

Примечание. Здесь и в **табл. 3, 4, 6**: ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.
Note. Here and in **the tab. 3, 4, 6**: OR — odds ratio; CI — confidence interval.

(3,1 и 0,5%; *p*=0,015), случаев госпитализации по любой причине (54,0 и 33,0%; *p*=0,001). Напротив, у больных без ССЗ чаще регистрировались случаи ОРВИ (в 1,4 раза). Различий в частоте повторных случаев COVID-19 между группами сравнения не было. Сходные результаты получены при сравнении пациентов с КВММ и с одним ССЗ: в группе с КВММ была выше частота случаев смерти в 7,2 раза (*p*=0,001), нефатальных МИ в 3,1 раза (*p*=0,003), госпитализаций по любой причине в 1,6 раза (*p*=0,001). При этом у пациентов с одним ССЗ случаи ОРВИ регистрировались в 1,3 раза чаще (*p*=0,001). Статистически значимых различий в частоте нефатального ИМ не было.

На **рисунке** представлена кривая Каплана—Мейера для события «смерть от всех причин» за период наблюдения, из которой следует, что наиболее высокая частота развития смертельных исходов имела место в 1-й год, особенно в первые месяцы после выписки из стационара. Это подтверждается тем, что за 1-й год наблюдения было зарегистрировано 32 (50,8%) из 63 случаев смерти, за 2-й и 3-й годы — 17 (27,0%) и 14 (22,2%) соответственно.

Из данных **табл. 1** и **2** следует, что более высокий риск смерти от всех причин, а также комбинированной конечной точки (в общей сложности было 99 событий) за 3 года наблюдения ассоциирован с факторами возраста (ОР=1,054; *p*<0,001 и ОШ=1,033; *p*=0,003), КВММ (ОР=2,576; *p*=0,004 и ОШ=3,622; *p*<0,001), некардиальной мультиморбидности (ОР=2,188; *p*=0,012 и ОШ=1,975; *p*=0,039). Кроме того, более высокий риск смерти (в 4,2 раза выше) ассоциирован с фактором пребывания в реанимационном отделении (ОР=4,202; *p*<0,001). Меньший риск смерти у пациентов с наиболее выраженным поражением легких КТ 3—4 во время референсной госпитализации (ОР=0,512; *p*=0,02) был, по-



Кривая Каплана—Мейера для события «смерть от всех причин» за 3 года наблюдения.

Kaplan—Meyer curve for «death from all causes» event within 3 years of follow-up.

видимому, обусловлен тем, что некоторые лица из этой когорты умерли на госпитальном этапе, а у выживших и выписавшихся из стационара суммарный риск фатального исхода на амбулаторном этапе был существенно ниже.

Из результатов, представленных в **табл. 3**, следует, что более высокая вероятность госпитализации по любой причине ассоциирована с более старшим возрастом (на 2,3% с каждым годом жизни, *p*=0,001), наличием ССЗ (в 1,59 раза больше; *p*=0,014) и хронических некардиальных заболеваний (в 1,51 раза больше; *p*=0,013). Риск развития новых

Таблица 3. **Параметры логистической регрессии для события «госпитализация по любой причине» за 3 года наблюдения после выписки из стационара (254 пациента с наличием по меньшей мере одного события)**

Table 3. **Logistic regression parameters for «hospitalization for any cause» event within 3 years of follow-up after discharge from hospital (254 patients with at least one event)**

Фактор	ОШ	*p*	95% ДИ для ОШ	
Возраст, на 1 год	1,023	0,001	1,010	1,037
Пол (женский=реф)	0,857	0,333	0,628	1,171
Наличие ССЗ*	1,593	0,014	1,097	2,314
Некардиальные хронические заболевания**	1,510	0,013	1,093	2,086

Примечание. Здесь и в **табл. 4, 5**:* — наличие любого сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) из следующих: артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий. Здесь и в **табл. 4**: ** — наличие любого некардиального заболевания из следующих: сахарный диабет, болезни органов дыхания, хроническая болезнь почек, онкопатология в анамнезе.
Note. Here and in **the tab. 4, 5**: * — presence of any cardiovascular disease (CVD) of the following: arterial hypertension, ischemic heart disease, chronic heart failure, atrial fibrillation. Here and in **the tab. 4**: ** — presence of any non-cardiac disease of the following: diabetes mellitus, diseases of the respiratory system, chronic kidney disease, history of oncopathology.

Таблица 4. **Параметры логистической регрессии для события «развитие нового сердечно-сосудистого заболевания и хронического некардиального заболевания» (103 события)**

Table 4. **Logistic regression parameters for «development of new cardiovascular disease and chronic non-cardiac disease» event (103 events)**

Фактор	ОШ	*p*	95% ДИ для ОШ	
Возраст, на 1 год	1,020	0,030	1,002	1,039
Пол (женский=реф)	0,793	0,285	0,518	1,213
Наличие ССЗ*	0,699	0,166	0,421	1,160
Некардиальные хронические заболевания**	1,087	0,715	0,693	1,706

Таблица 5. **Параметры регрессии Кокса для события «повторный случай COVID-19» (172 события)**

Table 5. **Cox regression parameters for «COVID-19 recurrent case» event (172 events)**

Фактор	ОР	*p*	95% ДИ для ОР	
Возраст, на 1 год	0,998	0,705	0,985	1,010
Пол (женский=реф)	0,947	0,728	0,695	1,289
Наличие ССЗ*	1,626	0,011	1,117	2,366
Некардиальная мультиморбидность	0,827	0,521	0,463	1,477
Пребывание в реанимационном отделении	1,460	0,160	0,861	2,476
Степень поражения легких КТ 3—4	0,768	0,108	0,556	1,060
Вакцинация от SARS-CoV-2 с датой до повторного COVID-19	0,546	<0,001	0,399	0,748

Таблица 6. **Параметры логистической регрессии для события «заболевание ОРВИ» за 3 года наблюдения (604 пациента с наличием по меньшей мере одного события)**

Table 6. **Logistic regression parameters for «AURTI» within three years of follow-up (604 patients with at least one event)**

Фактор	ОШ	*p*	95% ДИ для ОШ	
Возраст, на 1 год	0,973	<0,001	0,960	0,987
Пол (женский=реф)	0,529	<0,001	0,379	0,738
Кардиоваскулярная мультиморбидность	0,803	0,334	0,515	1,252
Некардиальная мультиморбидность	0,514	0,017	0,297	0,890
Пребывание в реанимационном отделении	0,570	0,034	0,339	0,958
Степень поражения легких КТ 3—4	1,157	0,384	0,833	1,607

ССЗ и хронических некардиальных заболеваний у пациентов, перенесших COVID-19 **(табл. 4)**, был ассоциирован только с более старшим возрастом (на 2% с каждым годом жизни, p=0,03), при этом не было статистически значимой ассоциации с наличием в анамнезе ССЗ и некардиальных заболеваний на этапе включения в регистр.

В **табл. 5** представлены данные многофакторного анализа, указывающие на то, что риск повторного COVID-19 у пациентов был в 1,53 раза выше при наличии ССЗ (ОР=1,626; p=0,011), но в 1,83 раза (на 45,4%) ниже у вакцинированных против SARS-CoV-2 (ОР=0,546; p<0,001). Таким образом, показана статистически значимая ассоциация риска повторного случая COVID-19 с наличием ССЗ, а также подтверждена высокая эффективность вакцинопрофилактики повторных случаев COVID-19.

Из данных **табл. 6** следует, что более низкая заболеваемость ОРВИ за 3 года наблюдения ассоциирована с более старшим возрастом (ОШ=0,973; p<0,001), мужским полом

(ОШ=0,529; p<0,001), наличием некардиальной мультиморбидности (ОШ=0,514; p<0,017) и анамнезом пребывания в реанимационном отделении (ОШ=0,570; p<0,034). Соответственно, больше подвержены риску заболевания ОРВИ лица более молодого возраста, женщины, не имевшие некардиальной мультиморбидности и анамнеза лечения в реанимационном отделении по поводу COVID-19. Данные результаты, вероятно, прежде всего объясняются большей социальной активностью лиц более молодого возраста и, соответственно, с более высоким риском заражения вирусными инфекциями.

Обсуждение

С момента начала пандемии COVID-19 проводятся исследования, включая медицинские регистры, в которых у пациентов, перенесших COVID-19, оцениваются исходы не только на госпитальном этапе и в первые месяцы после выписки из стационара, но и в отдаленном периоде наблюдения [2, 3, 9—21]. Следует отметить работу H. Zhang и соавт., в которой оценены отдаленные исходы после COVID-19 через 3 года наблюдения у 1359 пациентов [16]. Доля умерших от всех причин составила 4,8% (65 пациентов), причем во время эпидемической волны в 2022 г., обусловленной штаммом омикрон, 72% пациентов повторно переболели COVID-19, что привело к существенному росту количества госпитализаций: с 12,4% (168 случаев) за 2 года наблюдения до 30,0% (408 случаев) за 3 года.

В рамках исследования ТАРГЕТ-ВИП нами опубликованы данные об исходах за 12 и 24 мес наблюдения [9, 10]у пациентов группы с КВММ [11], при сравнении с результатами 3-летнего наблюдения сохраняется статистически значимая ассоциация факторов возраста, КВММ и некардиальной мультиморбидности, пребывания в реанимационном отделении по поводу COVID-19 с более высоким риском смерти от всех причин, в том числе в совокупности с развитием сердечно-сосудистых событий (нефатальных ИМ и МИ, операций реваскуляризации). Сходные данные приводятся и в зарубежных исследованиях [13, 18—20].

По данным многоцентрового проспективного регистра CORE-19, у пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, доля умерших от всех причин составила 4,8% и ассоциирована с более старшим возрастом, пребыванием в отделении интенсивной терапии [22], что сходно с результатами нашей работы. Обращает на себя внимание также наличие ассоциации смертности с наличием ХБП [6]. В течение 3 мес наблюдения после COVID-19 риск смерти при наличии ХБП возрастал в 4,88 раза (p<0,001) и был наиболее высоким. В ходе 1-годового наблюдения снижалась летальность в целом в группе пациентов, перенесших COVID-19, при том, что в группе пациентов с ХБП число умерших возрастало в 8,36 раза (p=0,012). В нашем исследовании подобные данные о влиянии ХБП на летальность у пациентов, перенесших COVID-19, не получены.

За 3 года наблюдения в рамках регистра ТАРГЕТ-ВИП доля случаев смерти от всех причин была невысокой, при этом более $^1/_2$ (50,8%) смертельных исходов имели место в 1-й год после выписки из стационара. Данные о высокой летальности в первые месяцы наблюдения подтверждаются результатами отечественного регистра АКТИВ: за первые 3 мес — 1,88%, а суммарно за 12 мес — 3,08%, кроме того, отмечалась высокая частота госпитализаций — 18,8% [2]. В метаанализе Z. Ramzi и соавт., включившем 91 исследование, показано, что доля умерших от всех причин после госпитального лечения по поводу COVID-19 в течение 1 года составила 7,51%, увеличивалась с возрастом пациентов [13].

Полученные нами данные согласуются с результатами длительных наблюдений, сделанных рядом зарубежных авторов [16—20]. Так, например, в работе M. Cai и соавт. по результатам 3-летнего проспективного наблюдения большого числа (135 161) пациентов, перенесших COVID-19 амбулаторно (85%) или с госпитализацией (15%), риск смерти от всех причин был выше в 1-й год наблюдения и снижался на 2-й и 3-й годы. При этом через 3 года после включения в исследование сохранялся повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений [17].

В исследовании авторов из Швеции у 185 пациентов через 24 мес после выписки из стационара после лечения по поводу COVID-19 доля умерших от всех причин составила 2,2%, причем 21,0% из выживших повторно госпитализированы по разным причинам. В отличие от полученных нами и другими авторами данных, в исследовании шведских авторов не было значимой разницы исходов между группами пациентов, лечившихся в реанимационном отделении по поводу COVID-19 и перенесших инфекцию с меньшей тяжестью клинического течения.

В нашем исследовании частота развития новых ССЗ и некардиальных заболеваний была относительно невысокой как за 2 (9,2%), так и за 3 (12,3%) года наблюдения [10]. В работе Г.П. Арутюнова и соавт. у 18% пациентов, перенесших COVID-19, за 12 мес наблюдения выявлены новые случаи ССЗ (АГ, ИБС) и СД [3]. При сравнении заболеваемости в постковидном периоде в регистре АКТИВ показано, что АГ, СД, ИБС у пациентов, перенесших COVID-19, регистрировались чаще в возрастных рамках от 47 до 70 лет. В настоящее время в ряде исследований подтверждается связь вновь возникших АГ, ИБС и СД в течение 12 мес после COVID-19 [14—18].

У пациентов с КВММ за 36 мес, по сравнению с результатами за 24 мес, доля умерших от всех причин и частота госпитализаций увеличилась незначительно — с 19 до 25,2% и с 49,7 до 54% соответственно, при этом была статистически значимо выше, чем у пациентов без ССЗ [11, 13] и с одним ССЗ по данным настоящей работы, что обусловлено клинической тяжестью группы пациентов с КВММ [22].Напротив, у больных без ССЗ сохраняется более высокая частота случаев ОРВИ, чем у пациентов с КВММ [11]. Других работ по оценке ассоциации КВММ и отдаленных исходов у больных, перенесших COVID-19, нами не найдено.

По данным регистра ТАРГЕТ-ВИП, за 3 года наблюдения более высокий риск повторных случаев COVID-19 был статистически значимо ассоциирован с наличием ССЗ, а более низкий — с вакцинацией против SARS-CoV-2. По данным многофакторного анализа, у вакцинированных пациентов, перенесших COVID-19, риск повторного случая COVID-19 был в 1,83 раза меньше, чем у невакцинированных лиц, что согласуется с результатами наших предыдущих публикаций [10, 12]. Эффективность вакцинопрофилактики повторного развития COVID-19 подтверждается зарубежными авторами [18, 19].

Заключение

Проспективное наблюдение пациентов в рамках регистра ТАРГЕТ-ВИП выявило, что за 3 года доля умерших от всех причин составила 7,5%, наиболее высокая частота смертельных исходов зарегистрирована в течение 1-го года после выписки из стационара. Случаи госпитализации и повторного заболевания COVID-19 остаются наиболее частыми событиями, а наиболее редкими — инфаркт миокарда и мозговой инсульт по сравнению с результатами за 24 мес. В группе с кардиоваскулярной мультиморбидностью по сравнению с пациентами без или с одним сердечно-сосудистым заболеванием частота случаев смерти была выше более чем в 7 раз, что обусловлено клинической тяжестью пациентов с кардиоваскулярной мультиморбидностью.

За 3 года наблюдения отмечается статистически значимая ассоциация возраста, кардиоваскулярной мультиморбидности и некардиальной мультиморбидности, факта пребывания в реанимационном отделении по поводу COVID-19 с более высоким риском смерти от всех причин, в том числе в совокупности с развитием сердечно-сосудистых событий (нефатальных инфаркта миокарда и мозгового инсульта, операцией реваскуляризации). Более высокая частота повторных госпитализаций за 3 года наблюдения ассоциирована с возрастом, наличием сердечно-сосудистых заболеваний и некардиальных заболеваний. Наличие зарегистрированных сердечно-сосудистых и некардиальных заболеваний на этапе включения в регистр не оказывало влияния на появление новых случаев данной патологии. Риск развития новых случаев сердечно-сосудистых заболеваний и некардиальных заболеваний был статистически значимо ассоциирован только с более старшим возрастом.

У пациентов с наличием сердечно-сосудистых заболеваний был в 1,5 раза выше риск повторных случаев заболевания COVID-19, но почти в 2 раза ниже — у перенесших COVID-19 пациентов, вакцинированных против SARS-CoV-2, что указывает на высокую эффективность вакцинопрофилактики. Больше подвержены риску заболевания острыми респираторными вирусными инфекциями лица более молодого возраста, не имевшие некардиальной мультиморбидности. Данное отличие, возможно, объясняется большей социальной активностью молодых пациентов и, соответственно, более высоким риском заражения вирусными инфекциями.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования — Драпкина О.М., Карпов О.Э., Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю., Пулин А.А., Кутишенко Н.П.; сбор и обработка материала — Лукьянов М.М., Смирнов А.А., Марцевич С.Ю., Пулин А.А., Кутишенко Н.П., Андреенко Е.Ю., Воронина В.П., Диндикова В.А., Дмитриева Н.А., Кудрявцева М.М., Лерман О.В., Окшина Е.Ю., Кузина Н.Н., Нефедова Д.А.; статистическая обработка — Кляшторный В.Г., Лукьянов М.М., Смирнов А.А.; написание текста — Лукьянов М.М., Смирнов А.А.; научное редактирование — Лукьянов М.М., Смирнов А.А.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. World Health Organization. *COVID-19 Weekly Epidemiological Update, 9 October 2024.*Accessed November 15, 2024. https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-epidemiological-update-edition-172
2. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)» (12 месяцев наблюдения). *Российский кардиологический журнал*. 2023; 28(1):5270.
Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. Clinical features of post-COVID period. Results of an International Register «Dynamics Analysis of Comorbidities in SARS-CoV-2 Survivors (ACTIV SARS CoV-2)» (12-month follow-up). *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 2023;28(1):5270. (In Russ.).
https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5270
3. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Вновь диагностированные заболевания и частота их возникновения у пациентов после новой коронавирусной инфекции. Результаты международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS CoV-2)» (12 месяцев наблюдения). *Российский кардиологический журнал*. 2023; 28(4):5424.
Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. Newly diagnosed diseases and the frequency of their occurrence in patients after a new coronavirus infection. Results of an International Register «Dynamics Analysis of Comorbidities in SARS-CoV-2 Survivors (ACTIV SARS-CoV-2)» (12-month follow up). *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 2023;28(4):5424. (In Russ.).
https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5424
4. Погосова Н.В., Ежов М.В., Баринова И.В. и др. Связь сердечно-сосудистых заболеваний с госпитальной летальностью при COVID-19. *Кардиология*. 2023;63(10):63-71.
Pogosova NV, Ezhov MV, Barinova IV, et al. Association of cardiovascular disease with hospital mortality in COVID-19 patients. *Kardiologiia*. 2023; 63(10):63-71. (In Russ.).
https://doi.org/10.18087/cardio.2023.10.n2408
5. Погосова Н.В., Палеев Ф.Н., Аушева А.К. и др. Последствия COVID-19 на отдаленном этапе после госпитализации. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2022;18(2):118-126.
Pogosova NV, Paleev FN, Ausheva AK, et al. Sequelae of COVID-19 at long-term follow-up after hospitalization. *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii*. 2022;18(2):118-126. (In Russ.).
https://doi.org/10.20996/1819-6446-2022-04-03
6. Батюшин М.М., Трубникова М.А., Тарловская Е.И. и др. Влияние поражения почек на течение и прогноз при инфекции COVID-19 по данным международного регистра «анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2». *Архивъ внутренней медицины*. 2023;13(2):116-128.
Batiushin MM, Trubnikova MA, Tarlovskaya EI, et al. Impact of Kidney Damage on the Course and Prognosis of COVID-19 Infection According to the International Registry «Analysis of Chronic Non-Infectious Diseases Dynamics After Covid-19 Infection in Adult Patients». *Arhiv# vnutrennej mediciny*. 2023;13(2):116-128. (In Russ.).
https://doi.org/10.20514/2226-6704-2023-13-2-116-128
7. 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.
Drapkina OM, Karpov OE, Loukianov 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). *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2020;23(8):6-13. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/profmed2020230816

8. 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.
Drapkina OM, Karpov OE, Loukianov 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. *Kardiovaskuljarnaja terapija I profilaktika*. 2020;19(6):2727. (In Russ.).
https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2727

9. Лукьянов М.М., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. и др. Отдаленные исходы у больных, перенесших COVID-19 (данные регистра ТАРГЕТ-ВИП). *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(3):4912.
Lukyanov MM, Kutishenko NP, Martsevich SYu, et al. Long-term outcomes in patients after COVID-19: data from the TARGET-VIP registry. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 2022;27(3):4912. (In Russ.).
https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-4912

10. Лукьянов М.М., Андреенко Е.Ю., Марцевич С.Ю. и др. Исходы за двухлетний период наблюдения больных после госпитального лечения по поводу COVID-19 (данные регистра ТАРГЕТ-ВИП). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(10):3757.
Loukianov MM, Andreenko EYu, Martsevich SYu, et al. Two-year outcomes in patients after hospitalization for COVID-19: data from the TARGET-VIP registry. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika*. 2023;22(10):3757. (In Russ.).
https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3757

11. Смирнов А.А., Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю. и др. Отдаленные исходы у пациентов с кардиоваскулярной мультиморбидностью, перенесших COVID-19: двухлетнее наблюдение. *Профилактическая медицина*. 2023;26(12):58-64.
Smirnov AA, Loukianov MM, Martsevich SYu, et al. Long-term outcomes in patients with cardiovascular multimorbidity suffered from COVID-19: two-year observation. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2023;26(12):58-64. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/profmed20232612158

12. Лукьянов М.М., Андреенко Е.Ю., Марцевич С.Ю. и др. Результаты длительного наблюдения больных после COVID-19: приверженность к вакцинации против SARS-CoV-2 и иммунный статус. *Профилактическая медицина*. 2022;25(12):88-95.
Loukianov MM, Andreenko EYu, Martsevich SYu, et al. Long-term follow-up of patients after COVID-19: adherence to SARS-CoV-2 vaccination and immune status. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2022;25(12):88-95. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/profmed20222512188

13. Ramzi ZS. Hospital readmissions and post-discharge all-cause mortality in COVID-19 recovered patients; A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Emergency Medicine*. 2022;51:267-279.
https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.10.059

14. Akpek M. Does COVID-19 Cause Hypertension? *Angiology*. 2022;73(7):682-687.
https://doi.org/10.1177/00033197211053903

15. Золотовская И.А., Гиматдинова Г.Р., Давыдкин И.Л. Артериальная гипертензия у пациентов, перенесших COVID-19: особенности и возможности коррекции артериального давления. *Профилактическая медицина*. 2022;25(1):63-70.
Zolotovskaya IA, Gimatdinova GR, Davydkin IL. Arterial hypertension in patients who underwent COVID-19: features and possibilities of blood pressure correction. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2022;25(1):63-70. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/profmed20222501163

16. Zhang H, Huang C, Gu X, et al. 3-year outcomes of discharged survivors of COVID-19 following the SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) wave in 2022 in China: a longitudinal cohort study. *Lancet. Respiratory Medicine*. 2024;12(1):55-66.
https://doi.org/10.1016/S2213-2600(23)00387-9

17. Cai M, Xie Y, Topol EJ, et al. Three-year outcomes of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature Medicine*. 2024;30:1564-1573.
https://doi.org/10.1038/s41591-024-02987-8

18. Núñez-Gil IJ, Feltes G, Viana-Llamas MC, et al. Post-COVID-19 Symptoms and Heart Disease: Incidence, Prognostic Factors, Outcomes and Vaccination: Results from a Multi-Center International Prospective Registry (HOPE 2). *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(2):706.
https://doi.org/10.3390/jcm12020706

19. Graña C, Ghosn L, Evrenoglou T, et al. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022;12(12):CD015477.
https://doi.org/10.1002/14651858.CD015477

20. Wahlgren C, Forsberg G, Divanoglou A, et al. Two-year follow-up of patients with post-COVID-19 condition in Sweden: a prospective cohort study. *Lancet Regional Health. Europe*. 2023;28:100595.
https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2023.100595

21. Giannis D, Allen SL, Tsang J, et al. Postdischarge thromboembolic outcomes and mortality of hospitalized patients with COVID-19: the CORE-19 registry. *Blood*. 2021;137(20):2838-2847.
https://doi.org/10.1182/blood.2020010529

22. Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М. и др. Коморбидность пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями в практике врача-терапевта. Евразийское руководство. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(3):3996.
Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, et al. Comorbidity of patients with noncommunicable diseases in general practice. Eurasian guidelines. *Kardiovaskuljarnaja terapija I profilaktika*. 2024;23(3):3996. (In Russ.).
https://doi.org/10.15829/1728-8800-2024-3996

Поступила 07.11.2024
Received 07.11.2024
Принята к печати 18.11.2024
Accepted 18.11.2024