

Исходы за двухлетний период наблюдения больных после госпитального лечения по поводу COVID-19 (данные регистра ТАРГЕТ-ВИП)

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

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

Цель. Оценить исходы в течение 24 мес. после госпитального лечения больных COVID-19 (COroNa Virus Disease 2019, новая коронавирусная инфекция 2019г) в рамках проспективного регистра.

Материал и методы. Исходы за 2 года (2,2±0,5) после госпитального лечения по поводу COVID-19 проанализированы у 802 пациентов (средний возраст 59,8±14,5 лет, мужчин 51,0%). Оценивались случаи смерти, развития нефатальных инфаркта миокарда (ИМ) и мозгового инсульта (МИ), операций реvascularизации, госпитализаций, повторного заболевания COVID-19, вакцинации против SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2, коронавирус 2, вызывающий тяжелый острый респираторный дистресс-синдром).

Результаты. За период наблюдения умерли 49 (5,9%) пациентов, зарегистрированы 7 (0,8%) случаев ИМ и 7 (0,8%) — МИ, госпитализированы 222 (26,7%) пациента, из них 26 (3,1%) по поводу COVID-19, повторно перенесли COVID-19 — 146 (17,6%), 414 (49,6%) пациентов были вакцинированы против SARS-CoV-2. Факторы возраста, нахождения в реанимационном отделении во время референсной госпитализации были значимо ассоциированы ($p < 0,001$) с риском смерти от всех причин (отношение рисков (ОР)=1,083 на 1 год жизни и ОР=6,28, соответственно), с риском развития комбинированной конечной точки (смерть, нефатальные ИМ и МИ, операции реvascularизации): ОР=1,057 и ОР=3,28. Мужской пол был ассоциирован с риском смерти: ОР=2,50 ($p=0,003$). Из 49 случаев смерти 19 (38,8%) были в первые 3 мес., а 35 (71,4%) в первый год наблюдения. Более низкая (в 1,8 раза) частота новых случаев сердечно-сосудистых (ССЗ) и некардиальных заболеваний была ассоциирована с исходной кардиоваскулярной патологией. Госпитализация была ассоциирована с возрастом (отношение шансов (ОШ)=1,027; $p < 0,001$) и наличием ССЗ (ОШ=1,66; $p=0,01$), Риск повторных случаев COVID-19 был выше при наличии ССЗ (ОР=1,55; $p=0,03$), ниже — у вакцинированных против SARS-CoV-2 (ОР=0,49; $p < 0,001$).

Заключение. За два года наблюдения пациентов после госпитального лечения по поводу COVID-19 доля умерших составила 5,9%, причем $>1/3$ летальных исходов зарегистрированы в первые 3 мес. и $>2/3$ в течение первого года. Факторами, ассоциированными с развитием смертельного исхода, были возраст, мужской пол и лечение в реанимационном отделении при референсной госпитализации. Частота повторных госпитализаций была ассоциирована с более старшим возрастом и наличием ССЗ. Риск повторных случаев COVID-19 был в полтора раза выше при наличии ССЗ, но в 2 раза ниже у вакцинированных против SARS-CoV-2 в постковидном периоде.

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

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 03/10-2023

Рецензия получена 06/10-2023

Принята к публикации 15/10-2023



Для цитирования: Лукьянов М. М., Андреев Е. Ю., Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Воронина В. П., Диндикова В. А., Дмитриева Н. А., Кудрявцева М. М., Лерман О. В., Маковеева А. Н., Окшина Е. Ю., Пулин А. А., Смирнов А. А., Кляшторный В. Г., Карпов О. Э., Драпкина О. М. 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. doi:10.15829/1728-8800-2023-3757. EDN LUHLWS

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: loukmed@gmail.com

[Лукьянов М. М.* — к.м.н., руководитель отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-5784-4525, Андреев Е. Ю. — к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0001-7167-3067, Марцевич С. Ю. — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакологии, ORCID: 0000-0002-7717-4362, Кутишенко Н. П. — д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакологии, ORCID: 0000-0001-6395-2584, Воронина В. П. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакологии, 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 фармакологии, ORCID: 0000-0001-8119-9645, Кудрявцева М. М. — м.н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0001-8846-8481, Лерман О. В. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакологии, 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, Пулин А. А. — к.м.н., зам. генерального директора по научной и образовательной деятельности, ORCID: 0000-0002-9499-4979, Смирнов А. А. — м.н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-6061-2565, Кляшторный В. Г. — к.б.н., н.с. лаборатории биостатистики, ORCID: 0000-0002-5501-5731, 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].

Two-year outcomes in patients after hospitalization for COVID-19: data from the TARGET-VIP registry

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

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

Aim. To evaluate 24-month outcomes after hospital treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a prospective registry.

Material and methods. Two-year outcomes (2,2±0,5) after hospital treatment for COVID-19 were analyzed in 802 patients (mean age, 59,8±14,5 years, men, 51,0%). We assessed cases of death, non-fatal myocardial infarction (MI) and stroke, revascularization operations, hospitalizations, recurrent COVID-19, vaccination for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2).

Results. During the follow-up period, 49 (5,9%) patients died, while 7 (0,8%) patients had MI, 7 (0,8%) — stroke. In addition, 222 (26,7%) patients were hospitalized, of which 26 (3,1%) for COVID-19. Recurrent COVID-19 were revealed in 146 (17,6%) patients, while 414 (49,6%) patients were vaccinated for SARS-CoV-2. The factors of age and stay in the intensive care unit were significantly associated ($p < 0,001$) with the risk of all-cause death (hazard ratio (HR)=1,083 per 1 year of life and HR=6,28, respectively) and composite endpoint (death, non-fatal myocardial infarction, stroke, revascularization surgery): HR=1,057 and HR=3,28, respectively. Male sex was associated with the death risk (HR=2,50, $p=0,003$). Of the 49 deaths, 19 (38,8%) occurred in the first 3 months, and 35 (71,4%) in the first year of follow-up. A lower (1,8 times) incidence of new cases of cardiovascular (CVD) diseases and non-CVDs were associated with initial cardiovascular pathology. Hospitalization was associated with age (odds ratio (OR)=1,027; $p < 0,001$) and CVDs (OR=1,66; $p=0,01$). The risk of recurrent COVID-19 was higher with CVDs (OR=1,55; $p=0,03$), lower — among those vaccinated for SARS-CoV-2 (OR=0,49; $p < 0,001$).

Conclusion. Over two-year follow-up of patients after hospital treatment for COVID-19, the proportion of deaths was 5,9%: $>1/3$ of deaths recorded in the first 3 months and $>2/3$ during the first year. Factors associated with death were age, male sex, and intensive care unit treatment during the hospitalization. The readmission rate was associated with older age and CVDs. The risk of repeated cases of COVID-19 was one and a half times higher in the presence of CVDs, but 2 times lower in those vaccinated for SARS-CoV-2 in the post-COVID-19 period.

Keywords: coronavirus disease 2019, COVID-19, registry, prospective follow-up, long-term outcomes, vaccination, cardiovascular diseases, chronic non-cardiovascular diseases, comorbidity.

Relationships and Activities: none.

Lukyanov M. M.* ORCID: 0000-0002-5784-4525, Andreenko E. Yu. ORCID: 0000-0001-7167-3067, Martsevich S. Yu. ORCID: 0000-0002-7717-4362, Kutishenko N. P. ORCID: 0000-0001-6395-2584, Voronina V. P. ORCID: 0000-0001-5603-7038, Dindikova V. A. ORCID: 0000-0001-6826-860X, Dmitrieva N. A. ORCID: 0000-0001-8119-9645, Kudryavtseva M. M. ORCID: 0000-0001-8846-8481, Lerman O. V. ORCID: 0000-0002-3299-1078, Makoveeva A. N. ORCID: 0000-0002-9111-8738, Okshina E. Yu. ORCID: 0000-0001-7891-3721, Pulin A. A. ORCID: 0000-0002-9499-4979, Smirnov A. A. ORCID: 0000-0002-6061-2565, Klyashtorny V. G. ORCID: 0000-0002-5501-5731, Karpov O. E. ORCID: 0000-0002-5227-0657, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:

loukmed@gmail.com

Received: 03/10-2023

Revision Received: 06/10-2023

Accepted: 15/10-2023

For citation: Lukyanov M. M., Andreenko E. Yu., Martsevich S. Yu., Kutishenko N. P., Voronina V. P., Dindikova V. A., Dmitrieva N. A., Kudryavtseva M. M., Lerman O. V., Makoveeva A. N., Okshina E. Yu., Pulin A. A., Smirnov A. A., Klyashtorny V. G., Karpov O. E., Drapkina O. M. Two-year outcomes in patients after hospitalization for COVID-19: data from the TARGET-VIP registry. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(10):3757. doi:10.15829/1728-8800-2023-3757. EDN LUHLWS

ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, КТ — компьютерная томография, МИ — мозговой инсульт, ОР — отношение рисков, ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция, ОШ — отношение шансов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, TARGET-VIP — проспективный госпитальный Регистр пациентов с предполагаемыми либо подтвержденными коронавирусной инфекцией (COVID-19) и внебольничной Пневмонией (TARGET-VIP), COVID-19 — Corona Virus Disease 2019 (коронавирусная инфекция 2019г), SARS-CoV-2 — Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2 (коронавирус 2, вызывающий тяжелый острый респираторный дистресс-синдром).

Введение

Новая коронавирусная инфекция 2019 года (COVID-19 — Corona Virus Disease 2019), вызванная новым коронавирусом (SARS-CoV-2 — Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2), 11 марта 2020г была объявлена Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) глобальной чрезвычайной ситуацией¹. По состоянию на конец 2022г ВОЗ зарегистрировано ~600 млн подтвержденных случаев заболевания COVID-19, в т.ч. >6 млн случаев

смерти (<https://covid19.who.int/>)². Несмотря на то, что у большинства заболевших COVID-19 наблюдаются симптомы от легкой до умеренной степени, у части больных развиваются тяжелые формы COVID-19, часто сопровождающиеся дыхательной и полиорганной недостаточностью, что требует госпитализации и интенсивной терапии [1]. В начале пандемии эпидемиологические исследования показали, что пожилой возраст, мужской пол, ранее существовавшие заболевания, такие как онкология или сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), метабо-

¹ Organization W.H. 2020. WHO Director-General's Opening Remarks at the Media Briefing on COVID-19-11 March 2020. Geneva, Switzerland.

² Organization W.H. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available from: <https://covid19.who.int>. Accessed 19 Sep 2022.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Возраст пациентов, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания и хроническая некардиальная патология имеют важное прогностическое значение у больных с COVID-19 (COrona VIrus Disease 2019) во время госпитализации.
- Исходы на этапе длительного постгоспитального наблюдения пациентов после перенесенного COVID-19 требуют дальнейшего изучения.

Что добавляют результаты исследования?

- Смертность за 2 года наблюдения 5,9%, >1/3 летальных исходов в первые 3 мес.
- Основные факторы, ассоциированные с развитием смертельного исхода за 2-летний постковидный период — возраст, мужской пол, лечение в реанимационном отделении во время референтной госпитализации.
- Вакцинация против SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2) двукратно снижала риск повторных случаев COVID-19.

Key messages

What is already known about the subject?

- Patient age, concomitant cardiovascular diseases and chronic non-cardiovascular pathology have important prognostic value in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) during hospitalization.
- Outcomes during long-term post-hospital follow-up of patients after COVID-19 require further study.

What might this study add?

- Two-year mortality was 5,9%, with >1/3 of deaths in the first 3 months.
- The main factors associated with death over the 2-year period after COVID-19 are age, male sex, treatment in the intensive care unit during the hospitalization.
- Vaccination for SARS-CoV-2 reduced the risk of recurrent COVID-19 by half.

лические нарушения, сахарный диабет и ожирение, ассоциированы с более высоким риском развития тяжелой формы заболевания, осложнений и неблагоприятных исходов [2-5]. Осложнения на этапе госпитализации и краткосрочного наблюдения широко описаны в литературе, однако оценка осложнений и исходов на этапе длительного наблюдения пациентов после перенесенной COVID-19 в подавляющем большинстве исследований ограничена сроком <12 мес. [6-9]. Спустя >2 лет после начала пандемии у нас все еще нет систем, позволяющих в полной мере оценить отдаленные последствия COVID-19 и различных осложнений этого заболевания. Существующие системы эпиднадзора фиксируют острые последствия инфекционных заболеваний, но не учитывают их долгосрочные последствия. Эти данные будут иметь жизненно важное значение для планирования мероприятий системы здравоохранения по оказанию помощи перенесшим COVID-19, включая проблему вакцинопрофилактики повторного заболевания. Следует также оценить влияние инфекции SARS-CoV-2 и в более широком смысле, а именно, на уровень заболеваемости неинфекционными заболеваниями, продолжительность жизни и экономические показатели [10]. Оптимальным способом оценки того, как вышеуказанные задачи решаются в реальной клинической практике, является создание медицинских регистров, которые в последнее время получили большое распространение для наблюдения за течением и исходами самых различных заболеваний,

включая COVID-19 [11-13]. На основании вышеизложенного является актуальным и практически значимым получение данных об исходах за более длительный период наблюдения больных, перенесших COVID-19, особенно у тех из них, которым в силу более тяжелого течения болезни было необходимо госпитальное лечение.

Цель исследования — оценить отдаленные исходы в течение 24 мес. после госпитального лечения больных с COVID-19 в рамках проспективного регистра.

Материал 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 были включены все пациенты (n=1130), госпитализированные в ФГБУ "Национальный медико-хирургический центр Н.И. Пирогова" Минздрава России с предполагаемым либо подтвержденным диагнозом COVID-19 и/или внебольничной пневмонии в период с 06.04.2020г по 02.07.2020г. Дизайн исследования был подробно изложен в предыдущих публикациях [11, 12]. В соответствии с протоколом исследования через 30-60 сут., 6 мес. и 12 мес. после выписки пациента из стационара с самим пациентом или с его родственниками осуществлялись телефонные контакты с целью уточнения жизненного статуса пациента, получения информации о развитии событий (нефатальные инфаркт миокарда

Таблица 1

Число случаев смерти от всех причин, нефатальных ИМ и МИ, госпитализаций, повторных случаев COVID-19 и ОРВИ/гриппа за 24 мес. наблюдения постковидных пациентов

События за период наблюдения	Число пациентов с развитием событий, n (%)
Смерть от всех причин	49 (5,9%)
Нефатальный ИМ	7 (0,8%)
Нефатальный МИ	7 (0,8%)
Госпитализация	222 (26,6%)
Повторный случай COVID-19	146 (17,5%)
ОРВИ/грипп	491 (58,9%)

Примечание: ИМ — инфаркт миокарда, МИ — мозговой инсульт, ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция, COVID-19 — COrona Vrus Disease 2019.

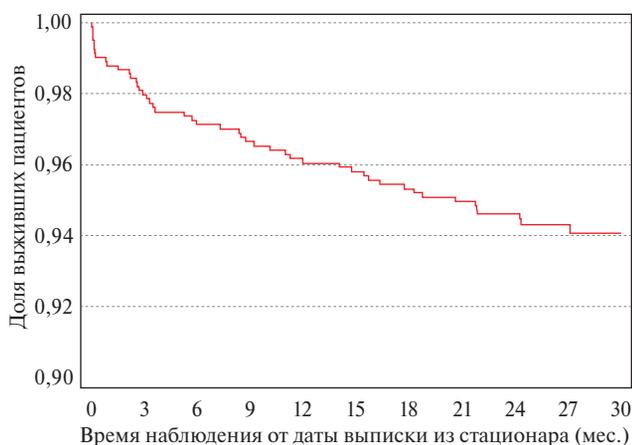


Рис. 1. Кривая Каплана-Мейера для события "смерть от всех причин" на этапе постгоспитального наблюдения пациентов, перенесших COVID-19.

Примечание: COVID-19 — COrona Vrus Disease 2019.

или мозговой инсульт, ИМ и МИ, соответственно, госпитализация, перенесенные острые респираторные вирусные инфекции (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) [13].

Из стационара с установленным диагнозом COVID-19 (коды по МКБ U07.1 и U07.2) были выписаны 849 пациентов. Информация об исходах заболевания 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. От последующего наблюдения отказались 15 (1,8%) пациентов. Соответственно из 834 пациентов данные об исходах за 2 года наблюдения были получены у 802 (96,2%) из них (возраст $59,8 \pm 14,5$ лет, мужчин 51,0%). Средняя длительность наблюдения после выписки из стационара составила $2,2 \pm 0,5$ года.

При проведении статистического анализа использованы методы описательной статистики. Для количественных данных описательная статистика представлена в виде средних значений и стандартного отклонения ($M \pm SD$). 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", "комбинированная конечная точка", "повторный случай COVID-19". Метод логистической регрессии без учета времени до наступления события использовали для событий "госпитализация", "развитие нового хронического неинфекционного заболевания". Кривые выживаемости были 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

Данные о числе случаев смерти от всех причин, а также случаев нефатальных ИМ и МИ, госпитализаций, повторных случаев COVID-19 и заболеваний ОРВИ/гриппом за 24 мес. наблюдения после перенесенной COVID-19 представлены в таблице 1.

За период наблюдения частота случаев смерти от всех причин составила 5,9%, намного реже зарегистрированы нефатальные ИМ (0,8%) и МИ (0,8%). Были госпитализированы по различным причинам 222 (26,6%) пациента, а общее число госпитализаций составило 328 случаев, т.е. 106 (32,8%) из них были повторными. Повторные случаи COVID-19 были у 146 (17,5%) пациентов, причем 20 (2,4%) человек дважды повторно заболели COVID-19, а 3 (0,4%) — трижды. Необходимо отметить, что 26 (3,1%) постковидных пациентов были госпитализированы по поводу повторного случая COVID-19, а у 4 из них были по два эпизода госпитализации по поводу повторной COVID-19.

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 первый год, особенно в первые месяцы после выписки из стационара. Это подтверждается следующими данными: за первый год постгоспитального наблюдения было зарегистрировано 35 (71,4%) из 49 случаев смерти, в т.ч. за первые 3 мес. — 19 (38,8%). Таким образом, $>1/3$ от общего числа смертельных исходов за период 24-мес. наблюдения было зарегистрировано в первые 3 мес. и $>70\%$ за первый год после выписки из стационара.

С помощью метода многофакторного анализа оценены основные факторы риска наступления событий в постгоспитальном периоде: смерть от всех

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 24 мес. постгоспитального наблюдения

Фактор	ОР	p	95% ДИ для ОР	
Возраст, на 1 год	1,083	<0,001	1,055	1,113
Пол (женский = референсный)	2,503	0,003	1,368	4,579
Наличие ССЗ	0,737	0,432	0,344	1,578
Некардиальные хронические заболевания	1,133	0,708	0,589	2,180
Нахождение в реанимационном отделении	6,282	<0,001	3,168	12,457
КТ 3-4	0,530	0,052	0,279	1,005

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, КТ 3-4 — степень поражения легких по данным компьютерной томографии, COVID-19 — COrona VІrus Disease 2019.

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, операция реваскуляризации) в течение 24 мес. постгоспитального наблюдения

Фактор	ОР	p	95% ДИ для ОР	
Возраст, на 1 год	1,057	<0,001	1,036	1,079
Пол	1,539	0,077	0,955	2,481
Наличие ССЗ	0,908	0,751	0,499	1,652
Некардиальные хронические заболевания	1,170	0,569	0,682	2,006
Нахождение в реанимационном отделении	3,282	<0,001	1,813	5,941
КТ 3-4	0,809	0,409	0,489	1,338

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ИМ — инфаркт миокарда, МИ — мозговой инсульт, КТ 3-4 — степень поражения легких по данным компьютерной томографии, COVID-19 — COrona VІrus Disease 2019.

Таблица 4

Оценка ассоциации факторов возраста, пола, фоновых заболеваний, тяжести клинического течения, степени поражения легких у больных COVID-19 и вероятности развития нового ССЗ или хронического некардиального заболевания за 24 мес. постгоспитального наблюдения

Фактор	ОШ	p	95% ДИ для ОШ	
Возраст, на 1 год	1,016	0,103	0,997	1,036
Пол (женский = референсный)	0,620	0,059	0,378	1,018
Наличие ССЗ	0,553	0,042	0,313	0,978
Некардиальные хронические заболевания	1,007	0,980	0,598	1,695
Нахождение в реанимационном отделении	0,703	0,476	0,267	1,852
КТ 3-4	0,956	0,857	0,589	1,552

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ИМ — инфаркт миокарда, МИ — мозговой инсульт, КТ 3-4 — степень поражения легких по данным компьютерной томографии, COVID-19 — COrona VІrus Disease 2019.

причин, комбинированная конечная точка (смерть от всех причин, нефатальные ИМ и МИ, операции реваскуляризации), госпитализация, повторный случай COVID-19. В анализ включены основные факторы, отражающие риски, существующие вне зависимости от наличия COVID-19 (возраст, пол, наличие ССЗ и хронических некардиальных заболеваний), а также факторы, характеризующие тя-

жесть перенесенной COVID-19 (3-4 ст. поражения легких по данным компьютерной томографии (КТ), анамнез лечения в реанимационном отделении во время референсной госпитализации).

Из данных таблиц 2 и 3 следует, что факторы возраста и нахождения в реанимационном отделении во время референсной госпитализации были значимо ассоциированы ($p < 0,001$) с более высоким

Таблица 5

Оценка ассоциации факторов возраста, пола, фоновых заболеваний, тяжести клинического течения и степени поражения легких у больных COVID-19 и вероятности повторной госпитализации по любой причине за 24 мес. постгоспитального наблюдения

Фактор	ОШ	p	95% ДИ для ОШ	
Возраст, на 1 год	1,027	<0,001	1,013	1,040
Пол (женский = референсный)	0,952	0,772	0,685	1,325
Наличие ССЗ	1,665	0,011	1,124	2,466
Некардиальные хронические заболевания	1,714	0,005	1,177	2,495
Нахождение в реанимационном отделении	1,298	0,344	0,756	2,228
КТ 3-4	0,772	0,127	0,554	1,076

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, КТ 3-4 — степень поражения легких по данным компьютерной томографии, COVID-19 — COrona VІrus Disease 2019.

Таблица 6

Оценка ассоциации факторов возраста, пола, фоновых заболеваний, тяжести клинического течения и степени поражения легких у больных COVID-19, вакцинации против SARS-CoV-2 и риска повторного случая COVID-19 за 24 мес. постгоспитального наблюдения

Фактор	ОР	p	95% ДИ для ОР	
Возраст, на 1 год	0,995	0,422	0,982	1,008
Пол (женский = референсный)	0,953	0,782	0,680	1,337
Наличие ССЗ	1,551	0,034	1,033	2,329
Некардиальные хронические заболевания	0,988	0,949	0,686	1,425
Нахождение в реанимационном отделении	1,370	0,272	0,781	2,400
КТ 3-4	0,838	0,310	0,596	1,178
Вакцинация против SARS-CoV-2	0,494	<0,001	0,349	0,701

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, КТ 3-4 — степень поражения легких по данным компьютерной томографии, COVID-19 — COrona VІrus Disease 2019.

риском смерти от всех причин в течение 2-летнего периода наблюдения (ОР=1,083, т.е. на 8,3% с каждым дополнительным годом жизни и ОР=6,28, соответственно, в 6,28 раза больше), а также с риском развития комбинированной конечной точки (в общей сложности было 73 события): ОР=1,057 (на 5,7% для одного года жизни) и ОР=3,28 (в 3,28 раза больше). Фактор мужского пола был ассоциирован с более высоким риском смерти от всех причин: ОР=2,50; p=0,003 (в 2,5 раза больше).

Из результатов, представленных в таблице 4, следует, что вероятность развития новых ССЗ и некардиальных заболеваний у постковидных пациентов была значимо ассоциирована только с наличием ССЗ (ОШ=0,553; p=0,04), т.е. была в 1,8 раза меньше у пациентов без ССЗ. Однако следует отметить, что число пациентов с развитием новых случаев вышеуказанных заболеваний за 2 года наблюдения было относительно небольшим — 77 (9,2%) человек, поэтому важно получение дополнительных данных за третий год продолжающегося наблюдения.

Результаты оценки ассоциации факторов возраста, пола, фоновых заболеваний, тяжести кли-

нического течения и степени поражения легких на госпитальном этапе у больных с COVID-19 и вероятности повторной госпитализации по любой причине в течение 24 мес. последующего наблюдения представлены в таблице 5.

Из анализируемых факторов были значимо ассоциированы с увеличением шансов госпитализации: более старший возраст (на 2,7% с каждым годом жизни, p<0,001), наличие ССЗ (в 1,66 раза больше; p=0,011) и наличие хронических некардиальных заболеваний (в 1,71 раза больше; p=0,005). При этом вероятность повторной госпитализации не зависела от тяжести поражения легких и анамнеза нахождения на лечении в реанимационном отделении.

Из 834 больных после госпитального лечения по поводу COVID-19 за 24 мес. наблюдения была вакцинирована против вируса SARS-CoV-2 почти половина пациентов — 414 (49,6%). При этом среди невакцинированных доля случаев повторного COVID-19 составила 23,3% (98 из 420), а среди вакцинированных — 11,6% (48 из 414), т.е. в 2 раза меньше. Среди вакцинированных против SARS-

CoV-2 постковидных пациентов средний возраст заболевших и не заболевших COVID-19 повторно составил $57,1 \pm 11,4$ и $56,4 \pm 13,9$ лет ($p > 0,05$), а доля мужчин была 58,3 и 52,2% ($p = 0,42$), иными словами, значимых различий не было.

В таблице 6 представлены данные многофакторного анализа (с учетом факторов возраста, пола, наличия ССЗ, наличия хронической некардиальной патологии, анамнеза нахождения в реанимационном отделении при лечении по поводу COVID-19, тяжести поражения легких КТ 3-4 ст.), указывающие на то, что риск повторного COVID-19 среди постковидных пациентов был в 1,55 раза выше при наличии ССЗ ($OR = 1,55$; $p = 0,034$), но в 2 раза ниже у вакцинированных против SARS-CoV-2 ($OR = 0,494$; $p < 0,001$). Средняя длительность периода от выписки из стационара до вакцинации постковидных пациентов составила $15,1 \pm 4,0$ мес.

Средняя длительность периода от вакцинации постковидных пациентов до повторного заболевания COVID-19 составила $8,2 \pm 4,3$ мес. Случаев заболевания в течение первого месяца после вакцинации не было. За период от 1 до 6 мес. заболели 3,4% привитых, за период от 6 до 12 мес. — 5,6%, за период > 12 мес. — 2,7%. Среди 88,4% вакцинированных постковидных пациентов, не заболевших COVID-19 повторно, средняя длительность периода наблюдения после даты вакцинации составила $12,4 \pm 5,6$ мес. Таким образом, были показаны значимая ассоциация риска повторного случая COVID-19 с наличием ССЗ, а также высокая эффективность вакцинопрофилактики повторной COVID-19 у постковидных пациентов.

Обсуждение

В России, как и во всем мире, с начала пандемии COVID-19 были созданы многочисленные амбулаторные и госпитальные регистры пациентов, перенесших COVID-19. Одним из таких исследований является госпитальный проспективный регистр ТАРГЕТ-ВИП, имеющий целью изучить клинико-анамнестические характеристики, структуру коморбидности, исходы госпитального и последующего амбулаторного лечения у больных с предполагаемыми и подтвержденными COVID-19 и/или внебольничной пневмонией [11-13]. Ранее нами были опубликованы данные об исходах за 12 мес. наблюдения [13]. Данное исследование (ТАРГЕТ-ВИП) показало, что пациенты, перенесшие COVID-19 с необходимостью госпитального лечения, нуждаются в длительном наблюдении и, что очень важно, в диспансерном наблюдении, поскольку своевременная диагностика и лечение хронических неинфекционных заболеваний у таких пациентов требуют комплексных, а не только специфичных для конкретного заболевания под-

ходов [13]. В настоящей публикации оценены исходы в течение 24 мес. после госпитального лечения больных, перенесших COVID-19.

За период наблюдения 24 мес. частота случаев смерти от всех причин составила 5,9%, за первый год наблюдения — 4,2%, а за первые 3 мес. — 2,3%, при этом более высокая частота развития смертельных исходов имела место в первый год (71,4% всех случаев смерти), особенно в первые 3 мес. (38,8%) после выписки из стационара. За период 12 мес. были госпитализированы по различным причинам 17%, а за 24 мес. — 26,6% пациентов. В имеющихся доступных литературных источниках не было найдено данных о наблюдениях $> 12-15$ мес. Сходные данные получены в исследовании 700 пациентов, находившихся на стационарном лечении в COVID-центре ФГБУ "НМИЦ кардиологии" Минздрава России, в котором частота случаев смерти от всех причин за 12 мес. наблюдения составила 4,4%, а частота госпитализаций — 17%, что совпадает с первым годом наблюдения в регистре ТАРГЕТ-ВИП [9]. По данным регистра АКТИВ (Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2) летальность пациентов с COVID-19 после выписки из стационара в первые 3 мес. составила 1,88%, за 4-6 мес. — 0,52%, за 7-12 мес. — 0,68%. Суммарно за 12 мес. летальность составила 3,08%, а частота госпитализаций — 18,8% [14].

В настоящей работе показано, что риск смерти от всех причин и развития сердечно-сосудистых событий (нефатальные ИМ и МИ, операции реваскуляризации) был значимо выше у пациентов более старшего возраста, а также проходивших лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии во время референсной госпитализации. С более высоким риском смерти от всех причин также был ассоциирован фактор мужского пола. Вероятность госпитализации была ассоциирована с более старшим возрастом и наличием ССЗ.

Согласно результатам многоцентрового проспективного регистра CORE-19), проведенного в США и включавшего 4906 больных, госпитализированных по поводу COVID-19, смертность от всех причин составила 4,83% и была ассоциирована с более старшим возрастом, пребыванием в отделении интенсивной терапии и хронической болезнью почек [15]. В крупном метаанализе, включившем 32 исследования из США, 18 китайских исследований, 13 испанских исследований и 7 исследований, проведенных в Великобритании, было установлено, что частота повторных госпитализаций в течение 1 года после выписки из стационара пациентов с COVID-19 составила 10,3%, а смертность от всех причин после выписки из стационара через 1 год — 7,5%, при этом частота повторных госпитализаций была выше у пожилых пациентов (15,3%) и пациентов с сопутствующими заболеваниями (19,6%) [16].

В настоящем исследовании получена важная информация о том, что 17,6% пациентов повторно перенесли COVID-19 и 49,6% пациентов были вакцинированы против SARS-CoV-2. Более высокий риск повторных случаев COVID-19 был значимо ассоциирован с наличием ССЗ, а более низкий — с вакцинацией против SARS-CoV-2. По данным многофакторного анализа у вакцинированных постковидных пациентов риск повторного COVID-19 был в 2 раза меньше. Среди 88,5% вакцинированных постковидных пациентов, не заболевших повторно COVID-19, средняя длительность периода наблюдения после даты вакцинации составила $12,4 \pm 5,6$ мес.

По данным международного многоцентрового проспективного регистра HOPE-2 (Health Outcome Predictive Evaluation for COVID-19-2), включавшем 7014 пациентов с ССЗ, находившихся на госпитальном лечении по поводу COVID-19, через 1 год наблюдения у вакцинированных пациентов был меньший риск смерти (1,9 vs 5,7%; $p < 0,001$) и повторной госпитализации (16,2 vs 19,2%, $p = 0,04$) [17]. Эффективность вакцинопрофилактики подтверждена многочисленными исследованиями. По результатам 41 рандомизированного контролируемого исследования, оценивавших 12 различных вакцин, большинство вакцин по сравнению с плацебо достоверно уменьшают или вероятно уменьшают долю лиц с подтвержденными симптомами COVID-19 (эффективность вакцинации от 67 до 98% в зависимости от конкретной вакцины), а для некоторых из них существуют доказательства с высокой степенью достоверности, что они уменьшают тяжесть заболевания. Однако большинство исследований имели короткий период наблюдения и исключали лиц, исходно перенесших COVID-19 [18].

В ранее опубликованной нами работе было показано, что у больных, вакцинированных против вируса SARS-CoV-2 после перенесенного COVID-19, по сравнению с невакцинированными постковидными пациентами, был выше уровень IgG (тип S) [19]. Наличие у вакцинированных против SARS-CoV-2 пациентов более высоких титров IgG (тип S) объясняется как перенесенной ранее COVID-19, так и фактом вакцинации. В ряде исследований продемонстрировано, что гибридный

иммунитет, полученный от предшествующей инфекции и вакцинации, может обеспечить как количественные, так и качественные преимущества за счет импринтинга популяций эффекторных CD4+ Т-лимфоцитов с улучшенными противовирусными свойствами и повышения эффективности и широты ответов В-клеток и антител [20-21].

Ограничения исследования. В рамках регистра ТАРГЕТ-ВИП проведена оценка частоты отдаленных исходов и факторов, с которыми были связаны эти исходы в течение 24 мес. после выписки пациента из стационара. Однако часть полученных данных, в частности информация о новых случаях ССЗ и хронических некардиальных заболеваний характеризуется относительно небольшим числом событий, поэтому запланировано дальнейшее наблюдение пациентов в течение 36 мес. после включения в исследование.

Заключение

Проспективное наблюдение пациентов в рамках регистра ТАРГЕТ-ВИП выявило, что за 24 мес. наблюдения составила 5,9%, при этом $>1/3$ летальных исходов (39%) зарегистрированы в первые 3 мес. выписки из стационара и $>2/3$ — в течение первого года наблюдения. Наиболее частыми событиями были госпитализации и повторно COVID-19, а наиболее редкими — ИМ и МИ. Основными факторами, ассоциированными с развитием смертельного исхода в постковидном периоде наблюдения в течение 24 мес., были более старший возраст, мужской пол и пребывание в реанимационном отделении во время референсной госпитализации. Более низкая частота новых случаев ССЗ и некардиальных заболеваний была ассоциирована с наличием исходной кардиоваскулярной патологии. Более высокая частота повторных госпитализаций за период наблюдения была ассоциирована с возрастом и наличием ССЗ. Риск повторных случаев COVID-19 был в полтора раза выше при наличии ССЗ, но в 2 раза ниже у постковидных пациентов, вакцинированных против SARS-CoV-2.

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

Литература/References

1. Dries DJ. Coronavirus disease 2019: from intensive care unit to the long haul-part 2. *Air Med J.* 2021;40(5):298-302. doi:10.1016/j.amj.2021.03.017.
2. Aleksova A, Gagno G, Sinagra G, et al. Effects of SARS-CoV-2 on cardiovascular system: the dual role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as the virus receptor and homeostasis regulator-review. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4526. doi:10.3390/ijms22094526.
3. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature.* 2020;584:430-6. doi:10.1038/s41586-020-2521-4.
4. Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. ACTIV SARS-CoV-2 registry (Analysis of Chronic Non-infectious Diseases Dynamics After COVID-19 Infection in Adult Patients). Assessment of impact of combined original comorbid diseases in patients with COVID-19 on the prognosis. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2022;94(1):32-47. (In Russ.) Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г. и др. Регистр "Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2" (АКТИВ). Оценка влияния комбинаций исходных сопутствующих заболеваний у пациентов с COVID-19 на про-

- гноз. Терапевтический архив. 2022;94(1):32-47. doi:10.26442/00403660.2022.01.201320.
5. Hendren NS, de Lemos JA, Ayers C, et al. Association of Body Mass Index and Age With Morbidity and Mortality in Patients Hospitalized With COVID-19: Results From the American Heart Association COVID-19 Cardiovascular Disease Registry. *Circulation*. 2021;143(2):135-44. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051936.
 6. Xu E, Xie Y, Al-Aly Z. Long-term neurologic outcomes of COVID-19. *Nat Med*. 2022;28(11):2406-15. doi:10.1038/s41591-022-02001-z.
 7. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021;397:220-32. doi:10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
 8. Daugherty SE, Jubilo KG, Cohen K. Risk of clinical sequelae after the acute phase of SARS-CoV-2 infection: retrospective cohort study. *BMJ*. 2021;373:n1098. doi:10.1136/bmj.n1098.
 9. Pogosova NV, Paleev FN, Ausheva AK, et al. Sequelae of COVID-19 at long-term follow-up after hospitalization. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;18(2):118-26. (In Russ.) 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):118-26. doi:10.20996/1819-6446-2022-04-03.
 10. Al-Aly Z, Agarwal A, Alwan N, et al. Long COVID: long-term health outcomes and implications for policy and research. *Nat Rev Nephrol*. 2023;19(1):1-2. doi:10.1038/s41581-022-00652-2.
 11. 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). *The Russian Journal of 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.
 12. 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. *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:15829/1728-8800-2020-2727.
 13. Lukyanov MM, Kutishenko NP, Martsevich SYu, et al. Long-term outcomes in patients after COVID-19: data from the TARGET-VIP registry. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(3):4912. (In Russ.) 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. doi:10.15829/1560-4071-2022-4912.
 14. Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG on behalf of co-authors. Clinical features of post-COVID period. Results of an International Register "Dynamics Analysis of Comorbidities in SARS-CoV-2 Survivors (ACTIV SARSCoV-2)" (12-month follow-up). *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(1):5270. (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)" (12 месяцев наблюдения). Российский кардиологический журнал. 2023;28(1):5270. doi:10.15829/1560-4071-2023-5270.
 15. 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):2838-47. doi:10.1182/blood.2020010529.
 16. Ramzi ZS. Hospital readmissions and post-discharge all-cause mortality in COVID-19 recovered patients; A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2022;51:267-79. doi:10.1016/j.ajem.2021.10.059.
 17. 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). *J Clin Med*. 2023;12(2):706. doi:10.3390/jcm12020706.
 18. Graña C, Ghosn L, Evrenoglou T, et al. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;12(12):CD015477. doi:10.1002/14651858.CD015477.
 19. 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. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2022;25(12):88-95. (In Russ.) Лукьянов М. М., Андреев 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. doi:10.17116/profmed20222512188.
 20. Altarawneh HN, Chemaitelly H, Ayoub HH, et al. Effects of Previous Infection and Vaccination on Symptomatic Omicron Infections. *New Engl J Med*. 2022;387(1):21-34. doi:10.1056/nejmoa2203965.
 21. Rodda LB, Morawski PA, Pruner KB, et al. Imprinted SARS-CoV-2-specific memory lymphocytes define hybrid immunity. *Cell*. 2022;185(9):1588-601.e14. doi:10.1016/j.cell.2022.03.018.