

Смертность при разных штаммах COVID-19 в отдаленном периоде: 18-месячное наблюдение

Лакман И. А.¹, Гареева Д. Ф.^{1,2}, Садикова Л. Ф.¹, Агапитов А. А.¹, Давтян П. А.², Каюмова В. Л.², Тимирьянова В. М.¹, Загидуллин Н. Ш.^{1,2}

Вирусная инфекция и пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) характеризовалась не только высокой заболеваемостью и госпитальной смертностью, но и повышением смертности пациентов в популяции после выписки из стационара. При этом отмечались различия в частоте госпитализации, количестве осложнений и смертности пациентов и количестве летальных исходов между разными волнами пандемии с 2020 по 2023 гг.

Цель. Сравнить уровень постгоспитальной смертности пациентов между тремя штаммами COVID-19 — "Альфа", "Дельта" и "Омикрон" в 18-мес. отдаленном наблюдении.

Материал и методы. В проспективном одноцентровом нерандомизированном сплошном исследовании было проанализировано 2400 историй болезни больных с вариантом вируса "Альфа" (2020г), 1826 — с вариантом "Дельта" (2021г) и 997 историй болезни пациентов с вариантом "Омикрон" (2022г). Конечной точкой была общая смертность в течение периода наблюдения.

Результаты. Показаны различия между клинико-демографическими показателями в разрезе штаммов COVID-19: при "Дельта" и "Омикрон" госпитализировалось больше женщин, в волну "Омикрон" пациенты были старше. Также коморбидные пациенты чаще встречались при штаммах "Дельта" и "Омикрон", чем при "Альфа" (для случаев хронической обструктивной болезни лёгких, артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности), но хроническая болезнь почек — чаще при "Альфа" и "Омикрон". Группы достоверно различались между собой по смертности, причем максимальная была при Дельте, а минимальная — при "Омикрон", причем максимальная смертность при Дельте отмечалась в первые 90 дней после выписки. В период с 12 по 18 мес. оценка выживаемости сильнее всего снизилась для пациентов, госпитализированных в волну "Дельта", что определяется риском долгосрочных сердечно-сосудистых последствий.

Заключение. Клинико-демографические различия между пациентами при разных штаммах COVID-19, а также достоверная разница в уровне смертности пациентов различных волн подчеркивают важность персонализированного подхода к лечению и отдаленному наблюдению пациентов на постгоспитальном этапе.

Ключевые слова: смертность, COVID-19, Альфа, Дельта, Омикрон, отдаленное наблюдение, постгоспитальный период.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при финансовой поддержке грантом РНФ 22-18-20123.

¹ФГБОУ ВО Уфимский университет науки и технологий, Уфа; ²ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, Уфа, Россия.

Лакман И. А. — к.т.н., доцент, доцент кафедры биомедицинской инженерии, зав. лабораторией исследования социально-экономических проблем регионов, ORCID: 0000-0001-9876-9202, Гареева Д. Ф. — к.м.н., с.н.с. управления научно-исследовательских работ, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-1874-8661, Садикова Л. Ф. — стажер-исследователь управления научно-исследовательских работ, ORCID: 0000-0001-9250-5548, Агапитов А. А. — стажер-исследователь управления научно-исследовательских работ, ORCID: 0000-0002-3618-2657, Давтян П. А. — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-5972-6418, Каюмова В. Л. — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0009-0004-9006-6536, Тимирьянова В. М.* — д.э.н., доцент, г.н.с. лаборатории исследования социально-экономических проблем регионов, ORCID: 0000-0002-1004-0722, Загидуллин Н. Ш. — д.м.н., профессор, в.н.с. управления научно-исследовательских работ, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-2386-6707.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): 0.mail@mail.ru

ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХБП — хроническая болезнь почек, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

Рукопись получена 31.10.2023

Рецензия получена 15.11.2023

Принята к публикации 20.11.2023



Для цитирования: Лакман И. А., Гареева Д. Ф., Садикова Л. Ф., Агапитов А. А., Давтян П. А., Каюмова В. Л., Тимирьянова В. М., Загидуллин Н. Ш. Смертность при разных штаммах COVID-19 в отдаленном периоде: 18-месячное наблюдение. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(12):5672. doi:10.15829/1560-4071-2023-5672. EDN DJMEOQ

Long-term mortality in different COVID-19 variants: 18-month follow-up

Lakman I. A.¹, Gareeva D. F.^{1,2}, Sadikova L. F.¹, Agapitov A. A.¹, Davtyan P. A.², Kayumova V. L.², Timiryanova V. M.¹, Zagidullin N. Sh.^{1,2}

The viral infection and pandemic of coronavirus infection 2019 (COVID-19) was characterized not only by high morbidity and in-hospital mortality, but also by an increase in the mortality of patients after hospital discharge. At the same time, differences were noted in hospitalization rate, the number of complications and mortality of patients, and mortality rate between different pandemic waves from 2020 to 2023.

Aim. To compare the 18-month post-hospital mortality rate of patients between three COVID-19 variants (Alpha, Delta and Omicron).

Material and methods. In this prospective, single-center, non-randomized continuous study, 2400 medical records of patients with the Alpha variant (2020), 1826 with the Delta variant (2021) and 997 with the Omicron variant (2022) were analyzed. The end point was all-cause mortality during the follow-up period.

Results. There were following differences in clinical and demographic characteristics in the context of COVID-19 strains: more women were hospitalized

in the Delta and Omicron waves; in the Omicron wave, patients were older. Also, comorbid patients were more common with the Delta and Omicron variants than with the Alpha (in chronic obstructive pulmonary disease, hypertension and heart failure), but chronic kidney disease was more common with the Alpha and Omicron variants. The groups differed significantly in mortality, with the maximum being with Delta and the minimum with Omicron, and the maximum mortality with Delta was observed in the first 90 days after discharge. Between 12 and 18 months, survival estimates decreased most for patients hospitalized in the Delta wave, which is determined by the risk of long-term cardiovascular consequences.

Conclusion. Clinical and demographic differences between patients with different COVID-19 variants, as well as a significant difference in the mortality rate of patients of different waves, emphasize the importance of a personalized approach to treatment and long-term post-hospital monitoring.

Keywords: mortality, COVID-19, Alpha, Delta, Omicron, long-term follow-up, post-hospital period.

Relationships and Activities. The study was financially supported by the Russian Science Foundation grant 22-18-20123.

¹Ufa University of Science and Technology, Ufa; ²Bashkir State Medical University, Ufa, Russia.

Lakman I. A., ORCID: 0000-0001-9876-9202, Gareeva D. F., ORCID: 0000-0002-1874-8661, Sadikova L. F., ORCID: 0000-0001-9250-5548, Agapitov A. A., ORCID: 0000-0002-3618-2657, Davtyan P. A., ORCID: 0000-0002-5972-6418,

Kayumova V. L., ORCID: 0009-0004-9006-6536, Timiryanova V. M. *, ORCID: 0000-0002-1004-0722, Zagidullin N. Sh., ORCID: 0000-0003-2386-6707.

*Corresponding author:
O.mail@mail.ru

Received: 31.10.2023 **Revision Received:** 15.11.2023 **Accepted:** 20.11.2023

For citation: Lakman I. A., Gareeva D. F., Sadikova L. F., Agapitov A. A., Davtyan P. A., Kayumova V. L., Timiryanova V. M., Zagidullin N. Sh. Long-term mortality in different COVID-19 variants: 18-month follow-up. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(12):5672. doi:10.15829/1560-4071-2023-5672. EDN DJMEOQ

Ключевые моменты

- При разных штаммах COVID-19 имелось различие клинико-демографических показателей и коморбидности пациентов.
- При разных штаммах COVID-19 в долгосрочном периоде (18 мес.) после перенесенной госпитализации наблюдалась различная частота смертельных исходов.

Key messages

- With different COVID-19 variants, there were differences in clinical and demographic parameters and comorbidities of patients.
- With different COVID-19 variants, different mortality rates were observed in the long-term (18 months) after hospitalization.

Несмотря на то, что Всемирная организация здравоохранения официально объявила 5 мая 2023г об окончании пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), новые варианты субштаммов вируса по-прежнему являются причиной заболеваемости населения. При этом, с одной стороны, острота проблемы спадает, т.к. отмечается, что последствия для здоровья при инфицировании новыми вариантами штаммов и субштаммов вируса не являются такими же грозными, как при самой первой волне распространения инфекции. С другой стороны, не стихает интерес медицинского научного сообщества к остающимся до конца неизученным долгосрочным последствиям для здоровья населения от перенесенной COVID-19 в среднетяжелой и тяжелых формах, потребовавших повторной госпитализации больных, в силу продолжающейся регистрации последствий спустя несколько лет.

Имеется множество публикаций, посвященных наблюдению увеличения частоты смертей и развития тяжелых последствий для здоровья в постковидный период [1, 2]. Так, анализ выживаемости, проведенный для проспективной когорты из 7584 пациентов, показал, что у переболевших COVID-19 в период с 16 марта 2020г по 30 ноября 2020г в течение 18 мес. сохранялся значительно более высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (отношение рисков (ОР) =1,4; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,2-1,8) и смерти от всех причин (ОР =5,0; 95% ДИ: 4,3-5,8) по сравнению с неинфицированными индивидуумами [3]. Эти же выводы были подтверждены широким исследованием

>4 млн выживших больных после перенесенной COVID-19 в США: риск серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в период до 12 мес. после перенесенного заболевания (ОР =1,9; 95% ДИ: 1,8-1,9) был выше в группе выживших после COVID-19, а вероятность их выживания резко снизилась по всем сердечно-сосудистым исходам [4]. Однако в более поздних работах отмечается, что у вариантов SARS-CoV-2 "Альфа", "Дельта" и "Омикрон" могут быть различные механизмы, способствующие ССЗ у больных, перенесших инфекцию в постковидный период [5]. В частности, в обзоре [6] на основе анализа 430 источников доказывалось, что распространенность так называемого длинного COVID (long-COVID) была выше у лиц, инфицированных вариантами "Альфа" и "Дельта", по сравнению с лицами, инфицированными вариантом "Омикрон". В другом исследовании "случай-контроль" показано, что у лиц, имевших long-COVID-19, чаще наблюдались неблагоприятные события и, в частности, смертельный исход в течение одного года после госпитализации [7]. Таким образом, можно предположить, что при различных вариантах вируса ("Альфа", "Дельта" и "Омикрон") в долгосрочном периоде после перенесенной госпитализации по поводу COVID-19 может наблюдаться различная частота смертельных исходов.

Целью исследования являлась оценка различия в выживаемости выписанных из ковидного госпиталя больных с пневмонией с различными вариантами COVID-19 ("Альфа", "Дельта" и "Омикрон") в период до 18 мес.

Материал и методы

В ретроспективном обсервационном неконтролируемом исследовании включались выписанные из ковидных госпиталей г. Уфы (ГКБ № 3 и Клиника БГМУ) пациенты, госпитализированные в связи с COVID-19-ассоциированной пневмонией в период с 2020 по апрель 2022гг. Были проанализированы 2400 электронных историй болезни больных с вариантом вируса "Альфа", госпитализированных в период с апреля по декабрь 2020г, 1826 историй болезни пациентов с вариантом "Дельта", госпитализированных в период с января по декабрь 2021г, и 997 историй болезни пациентов с вариантом "Омикрон", госпитализированных в период с января по апрель 2022г. В стационар госпитализировались пациенты старше 18 лет с диагнозом COVID-19 (данные анализа мазка из носо- и ротоглотки, титр антител к вирусу SARS-CoV-2 и типичная картина по данным компьютерной томографии).

Критериями включения был возраст старше 18 лет и подтвержденный, согласно действующим в Российской Федерации рекомендациям, диагноз COVID-19-ассоциированной пневмонии, установленный на основе результатов клинического осмотра, лабораторных тестов и методов визуализации. Лечение пациентов также проводилось в соответствии с актуальной на тот момент времени версией рекомендаций Минздрава России по лечению COVID-19. Критериями исключения были хроническая почечная недостаточность 3Б-5 стадии (скорость клубочковой фильтрации <45 мл/мин/м²) и применение программного гемодиализа, а также сахарный диабет 1 типа.

После удаления выбывших по причине госпитальной смерти, дубликатов и неполной информации осталось 4856 записей о пациентах, удовлетворяющих цели проводимого исследования: 2251 выписанный больной с вариантом вируса "Альфа", 1719 выписанных больных с вариантом вируса "Дельта" и 886 выписанных больных с вариантом вируса "Омикрон". Отдаленное наблюдение проводилось в течение 18 мес. (547 дней) после выписки из ковидного госпиталя. В качестве конечной точки исследования была выбрана смерть пациента от всех причин, которая отслеживалась на основе анализа электронной истории болезни в Республиканской медицинской информационно-аналитической системе Республики Башкортостан.

Все пациенты подписывали информированное согласие для участия в исследовании. Исследование было одобрено этическим комитетом по БГМУ по клиническим дисциплинам № 17 от декабря 2021г.

Для оценки распределения признаков в трех группах пациентов, сформированных в зависимости от варианта штамма вируса, рассчитывались медиана (Me) и квартили (Q₁, Q₃) или частоты в абсолют-

ных и процентных соотношениях. Для сравнения клинико-демографических признаков пациентов в трех группах был применен критерий Краскела-Уоллиса (для признаков возраста и индекса массы тела, причем в случае наличия различия проводились парные сравнения согласно критерию Манна-Уитни), и парный критерий "хи-квадрат". В качестве р-уровня статистической значимости различий был принят p=0,05.

Для выявления различий в постгоспитальной выживаемости в период до 18 мес. $\hat{S}(t)$ использованы множительные оценки Каплана-Майера, рассчитан-

$$\hat{S}(t) = \prod_{i=1}^T \frac{R_i - D_i}{D_i},$$

где R_i — количество выживших к моменту времени t_i , D_i — количество умерших к моменту времени t_i , T — период наблюдения в днях (547 дней).

Для определения ДИ оценок выживаемости, рассчитанных по методу Каплана-Майера, использована формула Гринвуда:

$$|S(t)| < \hat{S}(t) \left(1 - \Phi_p \cdot \sqrt{\sum_{i=1}^T \frac{D_i}{(R_i - D_i)R_i}} \right),$$

где Φ_p — значение функции Лапласа в точке p (уровне значимости, принятом 0,05).

Также для оценки различий в выживаемости в трех группах применен логранговый критерий с нулевой гипотезой об отсутствии различий. Для статистического анализа использована среда R.

Результаты и обсуждение

Анализ различий клинико-демографических характеристик для выживших госпитализированных пациентов трех волн COVID-19 показал, что среди пациентов волны "Дельта" и "Омикрон" было значимо меньше мужчин, чем среди пациентов волны "Альфа" ($p < 0,001$); в волну "Омикрон" госпитализировались пациенты более старшего возраста ($p < 0,001$) (возраст 64 (Q₁=45; Q₃=73) года против 58,5 (Q₁=48; Q₃=62) и 59 (Q₁=49; Q₃=69) лет в волны "Альфа" и "Дельта", соответственно) — таблица 1. Данный факт может быть объяснен, например, тем, что в волны "Дельта" и "Омикрон" госпитализировали больных более старшего возраста, а среди них больше женщин [8]. Значимых различий в индексе массы тела пациентов различных волн не наблюдалось ($p > 0,2$). Артериальная гипертензия (АГ) значимо чаще встречалась у госпитализированных пациентов в волну "Дельта" и "Омикрон", по сравнению с пациентами в волну "Альфа" ($p < 0,001$). Также значимо чаще у пациентов, выписанных после перенесенной COVID-19 в волны "Дельта" и "Омикрон",

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика выписанных пациентов при 3-х штаммах COVID-19

Признаки	Вариант "Альфа", n=2251	Вариант "Дельта", n=1719	Вариант "Омикрон", n=886	p-уровень сравнения
Возраст, лет	58,5 (48; 62)	59 (49; 69)	64 (45; 73)	$p<0,001^{***}$; $p_{12}<0,001^{***}$; $p_{23}<0,001^{***}$; $p_{13}<0,001^{***}$
ИМТ	28 (25; 31)	28 (24; 31)	27 (24; 31)	$p=0,102$
Пол мужской, %	954 (42,4%)	581 (33,8%)	306 (34,5%)	$p_{12}<0,001^{***}$; $p_{23}=0,707$; $p_{13}<0,001^{***}$
АГ, %	879 (39%)	968 (56,3%)	496 (56%)	$p_{12}<0,001^{***}$; $p_{23}=0,873$; $p_{13}<0,001^{***}$
СД 2 типа, %	268 (11,9%)	232 (13,5%)	134 (15,1%)	$p_{12}=0,135$; $p_{23}=0,258$; $p_{13}=0,016^*$
ХБП, %	84 (3,7%)	15 (0,9%)	29 (3,3%)	$p_{12}<0,001^{***}$; $p_{23}<0,001^{***}$; $p_{13}=0,535$
ХСН, %	188 (8,4%)	99 (5,8%)	44 (5%)	$p_{12}=0,002^{**}$; $p_{23}=0,400$; $p_{13}=0,002^{**}$
ХОБЛ, %	75 (3,3%)	99 (5,8%)	59 (6,7%)	$p_{12}<0,001^{***}$; $p_{23}=0,362$; $p_{13}<0,001^{***}$

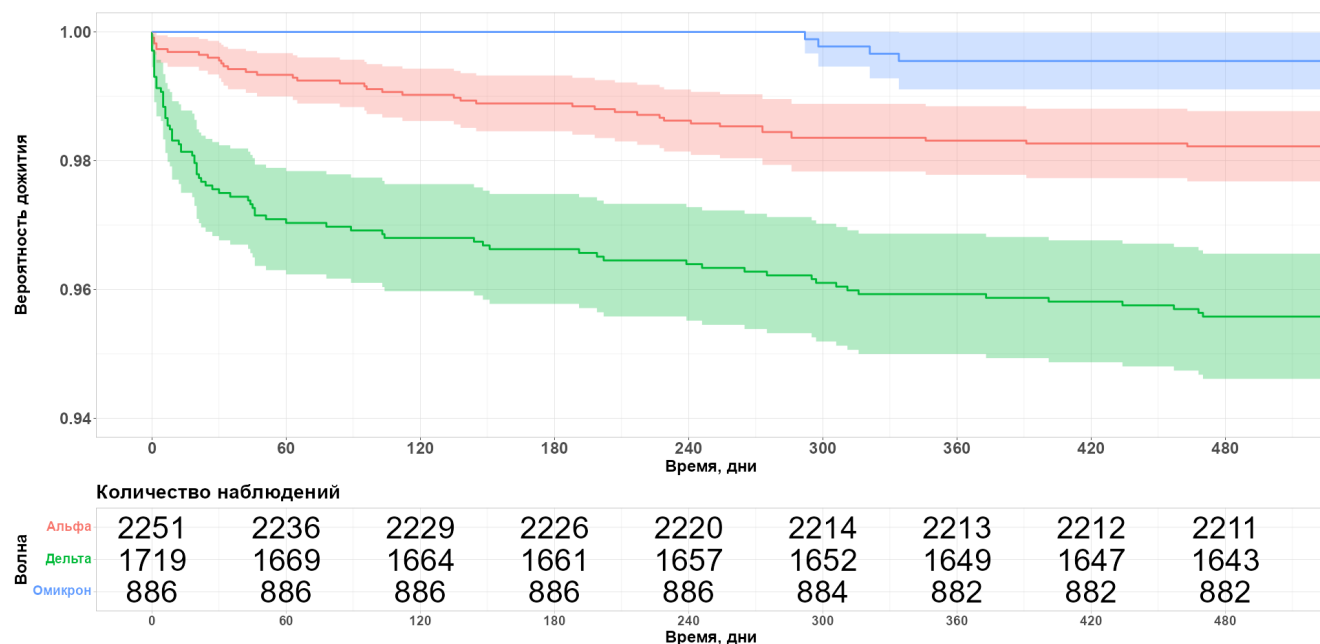
Примечание: p_{12} — различия между группой "Альфа" и группой "Дельта", p_{23} — различия между группой "Дельта" и группой "Омикрон", p_{13} — различия между группой "Альфа" и группой "Омикрон". *, **, *** — различия значимы при уровне $p<0,05$, $p<0,01$ и $p<0,001$, соответственно.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИМТ — индекс массы тела, СД — сахарный диабет, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

встречалась хроническая сердечная недостаточность ($p<0,01$) и хроническая обструктивная болезнь легких ($p<0,001$), по сравнению с пациентами в волну "Альфа". Такие различия можно объяснить следующими причинами. В волну "Альфа" критерии госпитализации не были выработаны, и она носила зачастую сплошной характер, тогда как в волну "Дельта" одним из критериев необходимости госпитализации были пациенты с отягощенным, в т.ч. сердечно-сосудистым анамнезом [8]. Такую закономерность в госпитализации отмечают многие исследователи, так, например, в работе [9] на основе обсервационного обследования выявлено, что в первой волне

было 35,5% пациентов с тяжелым/критическим заболеванием, а во второй — 60,7%.

Хроническая болезнь почек (ХБП) значительно чаще преобладала у пациентов, госпитализированных и выживших в волну "Альфа" и "Омикрон", по сравнению с пациентами, госпитализированными в волну "Дельта" ($p<0,001$). Объяснения таким различиям могут быть разнонаправленными: при волне "Альфа" инфицированных COVID-19 больных с наличием ХБП старались госпитализировать несмотря на тяжесть заболевания, т.к. опасались серьезных последствий для здоровья пациентов [10], а при волне "Омикрон" госпитализированные больные были



Волна — Альфа — Дельта — Омикрон

Рис. 1. Кривые выживаемости, полученные методом Каплана-Мейера с ДИ Гринвуда, в постгоспитальном периоде при разных штаммах COVID-19 ("Альфа", "Дельта" и "Омикрон") при 18-мес. отдаленном наблюдении.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Таблица 2

Оценка выживаемости и ДИ по формуле Гринвуда при уровне доверия 95%, полученные методом Каплана-Майера

Период наблюдения	Вариант "Альфа", n=2251	Вариант "Дельта", n=1719	Вариант "Омикрон", n=886
1 месяц	0,997 (0,993-1,000)	0,984 (0,968-1,000)	—
2 месяц	0,994 (0,989-0,998)	0,973 (0,962-0,982)	—
3 месяц	0,993 (0,988-0,997)	0,970 (0,961-0,979)	—
4 месяц	0,991 (0,986-0,996)	0,969 (0,960-0,978)	—
5 месяц	0,990 (0,985-0,995)	0,968 (0,959-0,977)	—
6 месяц	0,989 (0,984-0,993)	0,967 (0,957-0,976)	—
7 месяц	0,987 (0,983-0,993)	0,966 (0,956-0,975)	—
8 месяц	0,986 (0,982-0,992)	0,965 (0,955-0,973)	—
9 месяц	0,985 (0,980-0,991)	0,964 (0,954-0,972)	0,999 (0,997-1,0)
10 месяц	0,985 (0,979-0,990)	0,962 (0,953-0,971)	0,998 (0,995-1,0)
11 месяц	0,984 (0,978-0,989)	0,960 (0,952-0,970)	0,997 (0,993-1,0)
12 месяц	0,984 (0,978-0,989)	0,960 (0,950-0,969)	0,995 (0,991-1,0)
13 месяц	0,984 (0,978-0,989)	0,959 (0,948-0,969)	0,995 (0,991-1,0)
14 месяц	0,984 (0,977-0,989)	0,958 (0,948-0,968)	0,995 (0,991-1,0)
15 месяц	0,983 (0,977-0,988)	0,958 (0,948-0,968)	0,995 (0,991-1,0)
16 месяц	0,983 (0,977-0,988)	0,957 (0,947-0,967)	0,995 (0,991-1,0)
17 месяц	0,983 (0,977-0,988)	0,957 (0,947-0,967)	0,995 (0,991-1,0)
18 месяц	0,982 (0,977-0,988)	0,956 (0,946-0,966)	0,995 (0,991-1,0)

значимо старше, соответственно, ХБП у них встречалась чаще. Повышенную частоту встречаемости сахарного диабета 2 типа у больных с вариантом "Омикрона" ($p < 0,05$) также можно объяснить тем, что в данный период чаще госпитализировались лица более старшего возраста (64 (45; 73) лет), по сравнению с "Альфа" и "Дельта".

Среди госпитализированных 2251 пациента с вариантом вируса "Альфа" до госпитализации вакцинированных не было, а после госпитализации вакцинировалось в изучаемый отдаленный период — 252 (11,2%) человека. Среди госпитализированных 1719 пациентов с вариантом вируса "Дельта", по которым отслеживали смертность в период до 18 мес., до госпитализации было вакцинировано 178 (10,4%) человек, после госпитализации — 168 (9,8%). Среди 886 пациентов с вариантом вируса "Омикрон" было вакцинированных от COVID-19 211 человек до госпитализации (23,8%), и 30 человек (3,4%) вакцинировались после госпитализации.

Результаты сравнения выживаемости в постгоспитальном периоде при разных штаммах COVID-19 при 18-мес. отдаленном наблюдении показали наличие статистически значимых различий между волнами ($\chi^2=47,3$, $p < 0,001$, согласно логранговому критерию). Наглядно различия в выживаемости видны на основании анализа кривых выживаемости, полученных методом Каплана-Майера с ДИ Гринвуда (рис. 1).

В таблице 2 представлены ДИ по формуле Гринвуда при уровне доверия 95% оценок выживаемости, полученных методом Каплана-Майера, в помесечной динамике на протяжении 18 мес. после госпитализации пациентов при различных вариантах COVID-19.

Проведенный анализ выживаемости в постковидный период больных, регоспитализированных по поводу последствий COVID-19, показал, что существует повышенный риск смерти в первые 1,5 года у пациентов в волны "Альфа" и "Дельта". Многие исследователи отмечают повышение таких рисков, в первую очередь связывая их с синдромом long-COVID [11] и повышенным риском развития ССЗ [12]. В нашем исследовании мы не исследовали наличие симптомов long-COVID, определяемое как сохранение COVID-ассоциированных симптомов через более чем 3 мес. после перенесенной инфекции, т.к. наличие осложнений вирусной инфекции в отдаленном периоде не всегда сопровождалось персистенцией соответствующих симптомов.

В результате анализа выживаемости в постковидный период больных, первично госпитализированных при различных штаммах вируса COVID-19, можно сделать вывод, что в волну "Дельта" в первые 90 дней наблюдается наибольшее число смертей. Похожий результат был получен на основании сравнения 208061 амбулаторного больного против 1037423 здоровых, и показал, что самый высокий риск смерти был от 0 до 90 дней от начала заболевания (ОР=6,36), который значительно снижался в период с 91 по 180 (ОР=1,18) [13]. В нашем исследовании на основе таблиц частот видно, что преобладание высокого риска смерти в первые 90 дней характерно именно для пациентов, госпитализированных в волну "Дельта", для пациентов волны "Альфа" такой риск сохранялся в течение года. Похожий результат для пациентов волны "Альфа" отмечается в исследовании Ramzi ZS [14]: смертность от всех причин

после выписки в течение 90 дней и одного года были 7,63% (95% ДИ: 4,73-10,53) и 7,51% (95% ДИ: 5,30-9,72), соответственно. По данным регистра АКТИВ, который преимущественно проводился в 2020г в период штамма "Альфа", 63% пациентов, перенесших COVID-19, длительно сохраняются беспокоящие их симптомы (до 1 года). Частота повторных госпитализаций среди выписанных пациентов в первые 3 мес. составила от 10-12% [2].

В нашем исследовании было показано, что наименьшее число смертей наблюдалось у пациентов, госпитализированных при варианте "Омикрон": в первые 9 мес. после госпитализации у пациентов не наблюдалось летальных исходов, затем на протяжении еще 9 мес. наблюдения отмечались единичные случаи. Такая смертность от всех причин характерна для обычной популяционной смертности. Также возможно, что последствия данного варианта успешно корректировались, в т.ч. при повторных госпитализациях. Похожие результаты были получены и другими исследователями. Так, например, Doll MK, et al. [15] делается вывод о том, что у лиц, инфицированных во время волны "Омикрон", по сравнению с лицами, инфицированными во время волны "Дельта", наблюдалось снижение частоты симптомов после выписки в течение 45 дней на 79% ($p < 0,001$). В отечественном исследовании [16] также утверждается о низкой смертности больных в волну "Омикрон". Причиной такого различия снижения смертности больных с вариантом вируса "Омикрон" в постгоспитальный период по сравнению с пациентами с вариантами "Альфа" и "Дельта", возможно, могла быть широкая вакцинопрофилактика COVID-19, а также успешное внедрение схем лечения пациентов.

Проведенный нами анализ выживаемости больных в постгоспитальный период показал, что для пациентов волны "Альфа" по истечении года наблюдения смертность практически не отличается от популяционной: с 12 по 18 мес. изменение оценки выживаемости произошло с 0,984 (95% ДИ: 0,978-0,989) до 0,982 (95% ДИ: 0,977-0,988), в то время как для пациентов, госпитализированных в волну "Дельта", риск смерти оставался повышенным: с 12 по 18 мес. изменение в оценке выживаемости снизилось с 0,960 (95% ДИ: 0,950-0,969) до 0,956 (95% ДИ: 0,946-0,966). Возможно, это объясняется фактором риска долго-

срочных неблагоприятных последствий, характерных для волны "Дельта" [17].

Ограничения исследования. 1) Не проводился анализ повторных заболеваний COVID-19 в отдаленном периоде. 2) Не проводился анализ причин смертельных исходов, только исследовалась общая смертность. 3) Вакцинация против COVID-19 не включалась в анализ факторов риска, т.к. группы находились в неравных условиях по темпам вакцинации. 4) Терапия COVID-19 постоянно менялась в 2020-2022гг в соответствии с актуальными версиями рекомендаций Минздрава России, что могло оказать влияние в т.ч. и на отдаленные результаты.

Заключение

В проспективном нерандомизированном неконтролируемом сплошном исследовании в постгоспитальном периоде COVID-19 были показаны различия между клинико-демографическими показателями в разрезе штаммов COVID-19: в волны "Дельта" и "Омикрон" госпитализировалось больше женщин, чем мужчин, а в волну "Омикрон" — пациенты были старше. Также коморбидные пациенты чаще встречались при штаммах "Дельта" и "Омикрон", чем при "Альфа" (хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность), но ХБП — чаще при "Альфа" и "Омикрон". Группы достоверно различались между собой по смертности, причем максимальная была при Дельте, а минимальная — при "Омикрон", причем максимальная смертность при Дельте отмечалась в первые 90 дней после выписки, т.е. в постковидном периоде. В период с 12 по 18 мес. выживаемости сильнее всего снизилась для пациентов, госпитализированных в волну "Дельта", что определяет необходимость более глубокого исследования его постковидных осложнений. Учитывая непрекращающуюся циркуляцию штаммов COVID-19 в популяции, при идентификации штамма в постгоспитальный период возможна оценка рисков смерти каждого пациента с учетом ожидаемых уровней в разрезе штаммов в рамках персонализированной медицины.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при финансовой поддержке грантом РНФ 22-18-20123.

Литература/References

1. Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. International register "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors" (АКТИВ 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.
2. 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). Russian Journal of Cardiology. 2023;28(1):5270. (In Russ.) 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. doi:10.15829/1560-4071-2023-5270.
3. Wan EYF, Mathur S, Zhang R, et al. Association of COVID-19 with short- and long-term risk of cardiovascular disease and mortality: a prospective cohort in UK Biobank. Cardiovasc Res. 2023;119(8):1718-27. doi:10.1093/cvr/cvac195.

4. Wang W, Wang CY, Wang SI, Wei JC. Long-term cardiovascular outcomes in COVID-19 survivors among non-vaccinated population: A retrospective cohort study from the TriNetX US collaborative networks. *E Clinical Medicine*. 2022;53:101619. doi:10.1016/j.eclinm.2022.10161.
5. Vishwakarma N, Goud RB, Tirupattur MP, Katwa LC. The eye of the storm: investigating the long-term cardiovascular effects of COVID-19 and variants. *Cells*. 2023;12(17):2154. doi:10.3390/cells12172154.
6. Fernández-de-Las-Peñas C, Notarte KI, Peligro PJ, et al. Long-COVID symptoms in individuals infected with different SARS-CoV-2 variants of concern: a systematic review of the literature. *Viruses*. 2022;14(12):2629. doi:10.3390/v14122629.
7. Rosenberg K. Increased Morbidity, Mortality in people with post-COVID-19 condition. *Am J Nurs*. 2023;123(7):61. doi:10.1097/01.NAJ.0000944944.13148.d7.
8. Quaresima V, Scarpazza C, Sottini A, et al. Sex differences in a cohort of COVID-19 Italian patients hospitalized during the first and second pandemic waves. *Biol Sex Differ*. 2021;12(1):45. doi:10.1186/s13293-021-00386-z.
9. Sargin Altunok E, Satıcı C, Dinc V, et al. Comparison of demographic and clinical characteristics of hospitalized COVID-19 patients with severe/critical illness in the first wave versus the second wave. *J Med Virol*. 2022;94(1):291-7. doi:10.1002/jmv.27319.
10. Garazhayeve LSh, Gaipov AE, Kaulysheva AA. Chronic kidney disease and COVID-19: a systematic review of the literature. *Pharmacy of Kazakhstan*. 2023;(4):83-92. (In Russ.) Гаражаева Л. Ш., Гаипов А. Э., Каулышева А. А. Хроническая болезнь почек и COVID-19: систематический обзор литературы. *Фармация Казахстана*. 2023;(4):83-92. doi:10.53511/PHARMKAZ.2023.32.81.012.
11. Gottlieb M, Wang RC, Yu H, et al. Severe fatigue and persistent symptoms at 3 months following severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 infections during the Pre-Delta, Delta, and Omicron time periods: a multicenter prospective cohort study. *Clin Infect Dis*. 2023;76(11):1930-41. doi:10.1093/cid/ciad045.
12. Tereshchenko LG, Bishop A, Fisher-Campbell N, et al. Risk of Cardiovascular Events After COVID-19. *Am J Cardiol*. 2022;179:102-9. doi:10.1016/j.amjcard.2022.06.023.
13. Iwashyna TJ, Seelye S, Berkowitz TS, et al. Late Mortality After COVID-19 Infection Among US Veterans vs Risk-Matched Comparators: A 2-Year Cohort Analysis. *JAMA Intern Med*. 2023;183(10):1111-9. doi:10.1001/jamainternmed.2023.3587.
14. 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.
15. Doll MK, Waghmare A, Heit A, et al. Acute and postacute COVID-19 outcomes among immunologically naive adults during delta vs omicron waves. *JAMA Netw Open*. 2023;6(2):e231181. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.1181.
16. Karpova LS, Komissarov AB, Stolyarov KA, et al. Features of the COVID-19 Epidemic Process in Each of the Five Waves of Morbidity in Russia. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(2):23-36. (In Russ.) Карпова Л. С., Комиссаров А. Б., Столяров К. А. и др. Особенности эпидемического процесса COVID-19 в каждую из пяти волн заболеваемости в России. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2023;22(2):23-36. doi:10.31631/2073-3046-2023-22-2-23-36.
17. Parhizgar P, Yazdankhah N, Rzepka AM, et al. Beyond acute COVID-19: a review of long-term cardiovascular outcomes. *Can J Cardiol*. 2023;39(6):726-40. doi:10.1016/j.cjca.2023.01.031.