

На правах рукописи

МАСАЛКИНА
Ольга Владимировна

**ДЛИТЕЛЬНЫЙ ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ У КОМОРБИДНЫХ
ПАЦИЕНТОВ: КЛАСТЕРИЗАЦИЯ ФЕНОТИПОВ И
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ**

3.1.18. – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Пермь 2026

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – доктор медицинских наук А.С. Благодорова).

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Козиолова Наталья Андреевна

Официальные оппоненты:

Академик РАН, доктор медицинских наук,
профессор, директор
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
комплексных проблем сердечно-сосудистых
заболеваний» (г. Кемерово)

Барбараш Ольга Леонидовна

Член-корреспондент РАН, доктор медицинских
наук, профессор, заведующий кафедрой
пропедевтики внутренних болезней педиатрического
факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный
исследовательский медицинский университет
имени Н. И. Пирогова», Минздрава РФ,
заслуженный врач РФ (г. Москва)

Арутюнов Григорий Павлович

Доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный деятель науки РФ, заведующая
научным отделом клинической кардиологии
Тюменского кардиологического научного
центра – филиала Томского НИМЦ (г. Тюмень)

Гапон Людмила Ивановна

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

Защита состоится «___» _____ 2026 г. в «__» часов на заседании диссертационного совета 21.2.052.04 при ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26). С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России по адресу: 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26, с авторефератом – на сайтах <http://www.psma.ru/> и <http://www.vak.gisnauka.ru/>

Автореферат разослан «___» _____ 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

Булатова Ирина Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

В конце 2019 года был выделен новый ранее неизученный штамм коронавируса – вирус SARS-CoV-2 (Covid-19), последствиями которого стали тяжелейшие повреждения внутренних органов, систем и, как результат, высокая частота летальных исходов, что потребовало колоссальных усилий систем здравоохранения всех стран мира для поиска эффективного лечения и борьбы с этой катастрофой современной эпохи.

Эпидемию новой коронавирусной инфекции (НКВИ) официально признали завершённой более двух лет назад, но вирус SARS-CoV-2 не был искоренен до конца, он сохраняется, мутирует, создает новые штаммы и проявляется периодическими всплесками инфекции.

Особенностью всех штаммов вируса SARS-CoV-2 является развитие длительного постковидного синдрома (ПКС) у 30-60% больных, перенесших COVID-19, продолжительность которого может варьироваться от нескольких месяцев до нескольких лет, а значит ухудшение качества жизни пациентов, их прогноза, и негативное влияние на глобальное здравоохранение [Pretorius E. et al., 2022; Cabrera Martimbianco A.L., 2021].

Длительный ПКС характеризуется широким спектром симптомов и признаков, которые уже описаны в литературе в настоящее время, и насчитывают более 200 проявлений [Tsampasian V. et al., 2023; Ioannou G.N., 2022]. Наиболее часто встречаются такие, как усталость, одышка, когнитивные нарушения, болевой синдром различной локализации, нарушения сна, депрессия и тревога, что требует дифференциальной диагностики с развитием и/или прогрессированием коморбидных заболеваний у данной категории больных.

Имеются сведения о том, что длительный ПКС может развиваться у людей всех возрастов, полов и этнических групп, включая тех, кто ранее был здоровым, вакцинированным и имел только легкие первоначальные проявления инфекции SARS-CoV-2 [Tsampasian V. et al., 2023].

В настоящее время единого общепринятого определения длительного ПКС не существует, что обуславливает его различную терминологию [Goldowitz I. et al., 2024; Spicer C.M. et al. 2024]. Существуют сложные, иногда даже конкурирующие термины и определения для постострых осложнений, связанных с COVID-19.

На сегодняшний день остаются нерешёнными следующие проблемы, связанные с длительным ПКС: ранняя диагностика, взаимосвязь с тяжестью течения НКВИ, разработка схем лечения и реабилитации больных с данной патологией, а также алгоритм диспансерного наблюдения, решение которых может обеспечить улучшение качества жизни пациентов и предотвратить неблагоприятный прогноз [Oronsky V. A. et al., 2023].

Данные о влиянии длительного ПКС на частоту смертельных и неблагоприятных клинических исходов противоречивы и крайне ограничены, особенно у молодых и больных среднего возраста без отягощенного анамнеза.

По данным, опубликованным в медицинской литературе, был предложен ряд патофизиологических и биологических механизмов длительного ПКС [Peluso M.J. et al., 2024], которые на сегодняшний день в основном изучались и обсуждались изолированно друг от друга. Тем не менее, биология и физиология человека сложны, большинство механизмов являются не взаимоисключающими, а взаимосвязанными. Поэтому назрела необходимость создания концептуальной патогенетической модели формирования

длительного ПКС, отражающей аномальные биологические процессы после заражения SARS-CoV-2, связанные со взаимодействием между вирусом и хозяином, которые коррелируют с аномальными физиологическими функциями, что клинически это проявлялось бы в виде длительного ПКС. При этом глобальная цель состоит в том, чтобы объяснить, как инфекция SARS-CoV-2 может вызывать длительный COVID-19, и определить потенциальные терапевтические цели для каждого механизма.

В связи с вышеизложенным, необходимость определения фенотипических закономерностей формирования длительного ПКС с оценкой их влияния на прогноз аргументируется неоднородностью и множественностью симптомов данной патологии, что требует их аккумуляции в кластеры в сочетании с высокой частотой конкретных факторов риска, коморбидной патологией и потенциальными биологическими механизмами. Решение этой проблемы позволит разработать персонализированную целенаправленную стратегию и тактику лечебных и реабилитационных мероприятий больных с длительным ПКС.

Степень научной разработанности темы исследования

Распространенность, фенотипические особенности, прогностическое значение и патогенетические механизмы длительного ПКС имеют широкую вариабельность, противоречивы, зависят от тяжести НКВИ, длительности наблюдения и структуры симптомов, а по ряду аспектов недостаточно изучены.

Выполненные подходы к машинному обучению подтверждают существование различных фенотипов длительного ПКС [Thaweethai T. et al., 2023, Kenny G. 2022., Epsi N.J. et al. 2025]. Тем не менее, их характеристика остается непоследовательной и в значительной степени зависит от характеристик изучаемой группы (например, статус госпитализации, вариант SARS-CoV-2, различные временные точки после COVID-19) без учета имеющихся факторов риска и коморбидной патологии и используемых методов изучения (например, анализ основных компонентов, анализ множественного соответствия, семантическое сходство, кластеризация k-med, иерархическая кластеризация).

Большинство гипотез, объясняющих патофизиологические механизмы сохранения симптомов после COVID-19, сводятся к тому, что в формирование длительного ПКС вносят значительный вклад прямая вирусная токсичность, в том числе персистенция вируса и латентная вирусная реактивация, эндотелиальное повреждение, дисрегулируемый иммунный ответ, гипервоспаление, гиперкоагуляция, нарушение микробиома органов [Yong S.J. et al., 2021]. Однако по данным имеющейся литературы взаимосвязи этих механизмов с клиническими фенотипами длительного ПКС не прослеживаются.

Одним из самых дискуссионных вопросов, затрагивающих патогенетические пути формирования длительного ПКС, являются состояние системы коллагенолиза и ее изменения, определяемое по соотношению матриксных металлопротеиназ (ММП) и их ингибиторов, и развитие митохондриальной дисфункции. Существует две противоположные гипотезы: одни исследователи предъявляют доказательства прогрессирования профибротических процессов, другие – активации коллагенолиза и увеличение ММП [Kempuraj D. et al., 2024; Zingaropoli M.A. et al., 2023; Premeaux T.A. 2022]. Определение роли каспаз и их взаимосвязь с клиническими маркерами может предоставить дополнительные доказательства причин развития длительного ПКС и новые терапевтические мишени для его предупреждения.

Таким образом, определение клинико-патогенетических фенотипов длительного ПКС на основе симптомов и связанных с ними других факторов риска и коморбидных состояний, патогенетических механизмов его развития может помочь создать концептуальную модель формирования длительного ПКС от биологических и патофизиологических дисфункций органов и тканей до клинических фенотипов и их прогностических детерминант. Концептуальная модель формирования длительного ПКС имеет решающее значение для продвижения диагностических и пациент-ориентированных стратегий лечения и реабилитации.

Цель исследования: определить закономерности и патофизиологические механизмы формирования длительного ПКС, найти детерминанты неблагоприятного прогноза при его развитии у коморбидных пациентов терапевтического профиля.

Для реализации цели работы поставлены следующие задачи:

1. Изучить распространенность длительного ПКС у амбулаторных коморбидных пациентов терапевтического профиля при последовательной обращаемости в поликлинику в течение 4 лет.

2. Оценить риск и структуру длительного ПКС у коморбидных пациентов терапевтического профиля в зависимости от течения НКВИ в острый период.

3. Показать структуру фенотипов длительного ПКС и дать их характеристику методом неконтролируемого машинного обучения на основе кластерного анализа у коморбидных пациентов терапевтического профиля.

4. Определить предикторы формирования каждого фенотипа длительного ПКС у коморбидных пациентов терапевтического профиля.

5. Продемонстрировать особенности формирования длительного ПКС при наличии его наиболее часто встречающихся клинических симптомов: одышка, когнитивные нарушения, анемия.

6. Выявить новые патогенетические механизмы формирования длительного ПКС у коморбидных пациентов терапевтического профиля в зависимости от нарушений в системе коллагенообразования, апоптоза, обмена железа, изменений миокардиального стресса, почечной и артериальной функций, генетического полиморфизма.

7. Определить прогноз и предикторы неблагоприятного прогноза у коморбидных пациентов терапевтического профиля с длительным ПКС в течение 2 лет наблюдения.

8. Создать концептуальную модель формирования и течения длительного ПКС: от биологических и патофизиологических дисфункций органов и тканей до клинических фенотипов и их прогностических детерминант.

Научная новизна исследования

Впервые создана не изолированная, а взаимосвязанная концептуальная модель формирования и течения длительного ПКС в зависимости от наличия и/или развития у больных острой и/или прогрессирования хронической коморбидной патологии, а также факторов риска различных заболеваний.

Впервые методом неконтролируемого машинного обучения на основе кластерного анализа было выделено 6 клинико-патогенетических фенотипов длительного ПКС в условиях множественной острой и хронической коморбидной патологии, которые имеют свои специфические характеристики: полисимптомный с хронической коморбидной патологией (66,6%), хронический респираторный (14,5%), кардиоваскулярный (5,2%), тромбоэмболический (2%), острый респираторный (8,0%), острый ишемический (3,7%).

При изучении предикторов формирования длительного ПКС подтверждены известные и определены новые патогенетические механизмы его развития у коморбидных пациентов терапевтического профиля, специфические для каждого фенотипа: неспецифическое системное воспаление вносит вклад в формирование острого респираторного фенотипа, миокардиальный стресс, фиброз миокарда и почечная дисфункция – кардиоваскулярного фенотипа, апоптоз, фиброз и низкоинтенсивное воспаление – хронического респираторного фенотипа, когнитивный дефицит, высокая тревожность, артериальная жесткость и гиперферритинемия – полисимптомного фенотипа с коморбидной патологией.

В рамках изучения высокой частоты когнитивных нарушений у больных с полисимптомным фенотипом с коморбидной патологией, достигающей 72,5%, впервые был предложен новый способ их диагностики, для реализации которой были использованы цифровые технологии, а именно многопользовательская информационная система «СЕМОГРАФ», как инструмент для обработки и анализа полученных данных, в виде семантической карты на основе корреляции лингвистических параметров речи больных с социальными, психологическими характеристиками личности, хранящимися в системе, с использованием средств визуальной аналитики. Новый метод с использованием информационной системы «СЕМОГРАФ» в сравнении с «золотым» стандартом – шкалой MMSE позволил с высокой точностью верифицировать наличие когнитивных нарушений у больных с длительным ПКС: площадь под ROC-кривой составила 0,855, $p < 0,001$; чувствительность 85,6 %, специфичность 90,1 %.

Инновационными данными работы явилось доказательство наличия неблагоприятного прогноза (смертности и госпитализации) у 44,5% больных длительным ПКС в течение 24,6 мес. наблюдения в условиях множественной коморбидной патологии независимо от его фенотипа. Известные и новые патогенетические механизмы длительного ПКС, выявленные в исследовании, имеют предикторную значимость для прогноза больных длительным ПКС.

Концепция

Концептуальная модель формирования и течения длительного ПКС у больных коморбидной патологией терапевтического профиля представлена на рис. 1. Основные 11 биологических и патофизиологических механизмов на всех этапах континуума формируют длительный ПКС: от острой фазы НКВИ до развития длительного ПКС в сочетании или без сочетания с острыми состояниями и/или прогрессированием коморбидных заболеваний, новыми факторами риска и/или их усугублением, связанных с COVID19. В зависимости от исходного коморбидного фона и преобладания определенных биологических и патофизиологических механизмов методом неконтролируемого машинного обучения на основе кластерного анализа доказано формирование 6 различных клинко-патогенетических фенотипов (кластеров) длительного ПКС, каждый из которых имеет специфические характеристики и собственные предикторы развития у коморбидных пациентов терапевтического профиля. Независимо от фенотипирования вариантов длительного ПКС у больных коморбидной патологией регистрируется не только неудовлетворительное качество жизни, но и почти у половины пациентов неблагоприятный прогноз (смертельные исходы и госпитализации), предикторами которого являются тяжелое течение НКВИ в острой фазе, полисимптомность длительного ПКС, симптомы

тревоги, депрессии, нарушения когнитивных функций, ремоделирование сердца и артерий с высоким миокардиальным стрессом, неспецифическое воспаление, фиброз и апоптоз.



Рис. 1 Концептуальная модель формирования и течения длительного постковидного синдрома у больных коморбидной патологией терапевтического профиля.

Положения, выносимые на защиту

1. У 2432 больных со множественной коморбидной патологией, обратившихся последовательно в поликлинику в течение 4 лет, были выявлены следующие особенности: высокая распространенность (33,0%) и большое разнообразие длительного ПКС. Кластерный анализ, проведенный с помощью неконтролируемого машинного обучения, позволил определить 6 клинико-патогенетических фенотипов длительного ПКС с учетом факторов риска, коморбидной патологии в анамнезе, повреждения органов-мишеней, патофизиологических механизмов у 802 амбулаторных больных.

2. Для каждого клинико-патогенетического фенотипа длительного ПКС определены специфические предикторы его формирования: неспецифическое системное воспаление вносит вклад в формирование острого респираторного фенотипа; миокардиальный стресс, фиброз миокарда и почечная дисфункция – кардиоваскулярного фенотипа; апоптоз, фиброз и низкоинтенсивное воспаление – хронического респираторного фенотипа; когнитивный дефицит, высокая тревожность, артериальная жесткость и гиперферритинемия – полисимптомного фенотипа с коморбидной патологией.

3. У больных с наиболее распространенным фенотипом длительного ПКС, характеризующимся полисимптомностью и коморбидной патологией (66,6%), одним из наиболее частых симптомов является когнитивный дефицит (72,5%). На основе цифровых технологий предложен новый метод диагностики когнитивных нарушений у больных длительным ПКС. Определены предикторы и выявлены новые патофизиологические механизмы развития когнитивного дефицита и деменции у больных длительным ПКС.

4. Выраженность НКВИ в острый период, дестабилизация АД у больных гипертонической болезнью, формирование впервые выявленной хронической сердечной недостаточности и развитие анемии являются особыми формами коморбидной патологии, характеризующимися частым клиническим симптомом одышкой, и вносят значительный вклад в формирование более тяжелого длительного ПКС. Определены факторы риска и предикторы развития данной патологии у больных длительным ПКС.

5. У 44,5% больных длительным ПКС и множественной коморбидной патологией регистрируется неблагоприятный прогноз, характеризующийся высокой частотой госпитализаций, а также объединенного показателя смертности и госпитализаций в течение

24,6 мес. наблюдения. Предикторную ценность развитию неблагоприятного прогноза у больных с длительным ПКС продемонстрировали показатели, отражающие тяжелое течение НКВИ в острой фазе, полисимптомность, особенно симптомы тревоги, депрессии, нарушения когнитивных функций, наличие определенной коморбидной патологии и факторов риска без отягощенного анамнеза до верификации длительного ПКС, ремоделирование сердца и артерий с высоким миокардиальным стрессом, неспецифическое воспаление, фиброз и апоптоз.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведенное исследование с использованием машинного обучения на основе кластерного анализа и цифровых технологий позволило впервые выявить определенные закономерности развития длительного ПКС в зависимости от патофизиологических механизмов его развития, исходных факторов риска заболеваний и коморбидной патологии, а также течения НКВИ в острой фазе. Эти данные определяют дальнейшую перспективу разработки профилактических и лечебных персонализированных мероприятий для каждого фенотипа длительного ПКС.

В работе, с одной стороны, подтверждена высокая распространенность длительного ПКС у каждого третьего-четвертого пациента, обратившегося в поликлинику последовательно в течение 4 лет набора больных, с другой стороны, новым аспектом работы явилось подтверждение того, что у больных с длительным ПКС и значительной полисимптомностью регистрируется высокая частота коморбидной патологии, в ряде случаев проявляющаяся urgentными ситуациями, требующими госпитализации.

Методом кластеризации в работе впервые выделено 6 клинико-патогенетических фенотипов длительного ПКС. В нашей работе выявление кластеров построено не только на клинических симптомах длительного ПКС, но и с учетом схожей симптоматики при различной коморбидной патологии, имеющейся в анамнезе. Так для самого частого первого фенотипа (66,6%), показан значительный вклад в его формирование не только полисимптомности, но хронической коморбидной патологии, такой как ожирение, гиперферритинемия, гипертриглицеридемия, гиперурикемия, нарушение толерантности к глюкозе/сахарный диабет 2 типа, наличие тревожности, депрессии, когнитивных нарушений, артериальная жесткость, аномальные модели суточного ритма АД; для хронического респираторного кластера – курение, госпитализация во время COVID 19 с поражением легких более 45% и фиброз, ухудшение течения хронической болезни легких и бронхиальной астмы с усилением обструкции, правожелудочковая дисфункция, активность неспецифического воспаления и апоптоза; для кардиоваскулярного кластера – наличие стенокардии, атеросклероза периферических артерий, фибрилляции предсердий, желудочковых нарушений ритма, впервые развившейся хронической сердечной недостаточности преимущественно с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, хронической болезни почек, определенной по цистатину С, увеличение миокардиального стресса и коллагенообразования; для тромбоэмболического кластера – развитие стертой картины тромбоэмболии легочной артерии, тромбозов глубоких вен, тромбов в сердце на фоне множественных симптомов длительного ПКС, рак в анамнезе и увеличение Д-димера > 1000 нг/мл; для острого респираторного кластера – развитие стертой картины пневмонии на фоне симптомов длительного ПКС, выраженная активация неспецифического воспаления; для острого ишемического кластера – развитие стертой картины инфаркта

миокарда и ишемического инсульта на фоне симптомов длительного ПКС, сопровождающееся признаками легкой и среднетяжелой деменции.

В исследовании впервые показана взаимосвязь наиболее часто встречающихся симптомов длительного ПКС с известными и новыми, установленными в процессе работы, патофизиологическими механизмами. Длительный ПКС у пациентов с одышкой взаимосвязан как с высокой частотой миокардиального стресса, так и с относительным дефицитом каспазы-6, что ассоциируется со снижением активности апоптоза и увеличением провоспалительных реакций. Более чем у 50% больных длительным ПКС имеет место развитие коллагенолитического паттерна на фоне преобладающих процессов коллагенообразования. Предикторами развития коллагенолитического паттерна на фоне преобладающих процессов коллагенообразования у больных с длительным ПКС стали увеличение цистатина С, артериальная жесткость, нарушения обмена железа и низкоинтенсивное воспаление.

Необходимость создания стройной системы профилактики и реабилитации больных длительным ПКС, особенно в условиях множественной коморбидной патологии, аргументирована данными работы о высокой частоте неблагоприятных последствий, связанных со смертельными исходами и потребностью в госпитализации (44,5%), что негативно отражается на значительных затратах здравоохранения на лечение больных с длительным ПКС.

Внедрение в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены и используются в работе терапевтического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения Пермского края «Городская клиническая больница им. М.А. Тверье», терапевтических отделений государственного бюджетного учреждения здравоохранения Пермского края «Пермский краевой клинический госпиталь для ветеранов войн», государственного бюджетного учреждения здравоохранения Пермского края «Городская клиническая поликлиника №2», а также в работе АО Медицинского Центра «Философия красоты и здоровья». Материалы работы входят в рабочую программу по дисциплинам «Внутренние болезни», «Кардиология», «Пульмонология» для ординаторов на кафедре «Внутренних болезней и кардиологии» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России).

Связь работы с научными программами

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, номер государственной регистрации – 121040500254-8.

Личный вклад автора

Гипотеза, концепция и дизайн исследования с учетом всех планируемых анализов были разработаны автором при участии научного консультанта. Цель, задачи исследования, критерии включения и невключения в исследование автор определил самостоятельно. Отбор больных в исследование, подписание информированного согласия, проведение общего клинического исследования и назначение лечения автор выполнял самостоятельно. По мере набора пациентов в исследование автором была создана полная электронная база данных. Интерпретация данных рутинных и инновационных лабораторных,

инструментальных исследований на всех этапах наблюдения автором проводилась самостоятельно. Автор самостоятельно всем включенным пациентам в исследование выполняла сфигмоплетизмографию на приборе Vasera VS-1000 и проводила интерпретацию полученных результатов. Отбор больных в течение 4 лет и наблюдение за больными с целью оценки прогноза в течение 24,6 мес. было осуществлено автором самостоятельно. Автором проведены самостоятельная статистическая обработка полученных данных, написаны статьи, главы диссертации и автореферат.

Реализация результатов исследования

Результаты диссертационного исследования внедрены и используются в работе терапевтического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения Пермского края «Городская клиническая больница им. М.А. Тверье», терапевтических отделений государственного бюджетного учреждения здравоохранения Пермского края «Пермский краевой клинический госпиталь для ветеранов войн», государственного бюджетного учреждения здравоохранения Пермского края «Городская клиническая поликлиника №2», а также в работе АО Медицинского Центра «Философия красоты и здоровья». Материалы работы входят в рабочую программу по дисциплинам «Внутренние болезни», «Кардиология», «Пульмонология» для ординаторов на кафедре «Внутренние болезни и кардиологии» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России).

Соответствие паспорту специальности

Полученные результаты соответствуют паспорту специальности 3.1.18. – внутренние болезни (медицинские науки), пунктам 1, 2, 3, 6.

Апробация работы и публикации

Результаты исследования были представлены на конгрессах Евразийской ассоциации терапевтов (Москва, 2023, 2024); Национальном Конгрессе кардиологов (Санкт-Петербург, 2023), Национальном Конгрессе Общества специалистов по сердечной недостаточности (Москва, 2024), Конгрессе Российской академии наук (2025, 2026, Москва). По данным исследования опубликовано 15 научных работ, в том числе – 15, входящих в список ВАК и 9 в базу данных Scopus и Web of Science.

Структура и объем работы

Диссертация написана на русском языке. Объем диссертации – 294 страницы текста, набранного компьютерным способом. Структура диссертации традиционная: титульный лист, оглавление, список сокращений, введение, шесть глав, включающие обзор литературы, материалы и методы, три главы, посвященные анализу полученных результатов, одна - их обсуждению, выводы и практические рекомендации. Список литературы представлен 365 источниками, из них 306 - иностранная литература, 59 - российские авторы. Диссертация иллюстрирована 40 таблицами и 56 рисунками.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБЪЕМ НАБЛЮДЕНИЙ

Диссертационное исследование проводилось на клинической базе кафедры внутренних болезней и кардиологии ФГБОУ ВО ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России. Настоящее исследование инициировано после получения одобрения Независимого Этического комитета ГБУЗ ПК «Пермский краевой клинический госпиталь для ветеранов войн» на его проведение (выписка из протокола № 137 от 21 апреля 2020 г.).

ГБУЗ ПК «Пермский краевой клинический госпиталь для ветеранов войн» является клинической базой ФГБОУ ВО ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России для проведения научных исследований, лечебной и образовательной работы на основании Договора № 226 от 01 декабря 2016 года на безвозмездной основе. Всеми пациентами собственноручно было подписано информированное согласие до включения в исследование. Конфликт интересов в работе отсутствует.

В течение 2020-2024 гг. проведено двухэтапное проспективное клиническое исследование. Первый этап представлял одномоментное скрининговое исследование, на котором в течение 4 лет с целью определения распространенности длительного ПКС и его фенотипов были последовательно скринированы 2432 больных, обратившихся амбулаторно, среди обратившихся были верифицированы 878 пациентов с длительным ПКС. Среди них в соответствии с критериями включения и невключения были обследованы 802 больных для дальнейшего анализа (рис. 2).



Рис.2. Дизайн исследования 1 этапа.

Критерии включения на первый этап исследования были следующие: наличие при обращении в поликлинику типичных признаков и симптомов длительного ПКС (возможно в сочетании с симптомами острых и хронических коморбидных состояний), которые развивались во время и/или после НКВИ и продолжались более 12 недель.

Критерии невключения на первый этап исследования в работу были следующие: перенесенная НКВИ давностью менее 12 недель или перенесенная острая респираторная вирусная инфекция с отрицательным ПЦР-тестом на НКВИ; острая респираторная вирусная инфекция при обращении; тяжелый пневмофиброз в анамнезе, эмфизема легких в анамнезе; острый коронарный синдром в анамнезе; тромбоэмболия легочной артерии в анамнезе; клапанные пороки, тяжелые заболевания печени в анамнезе и при обращении, ХБП 4-5 стадии, рассчитанная по СКФ, в том числе диализ, трансплантация; заболевания крови и аутоиммунные заболевания в анамнезе; дисфункция щитовидной железы в анамнезе и при обращении; СД 1 типа; онкологические заболевания в анамнезе и при обращении; тяжелая деменция и психические расстройства, препятствующие подписанию информированного согласия и контакту с пациентом.

С целью определения патогенетических механизмов формирования длительного ПКС и особенностей его течения на первом этапе было выполнено 8 субанализов (Рис.3).

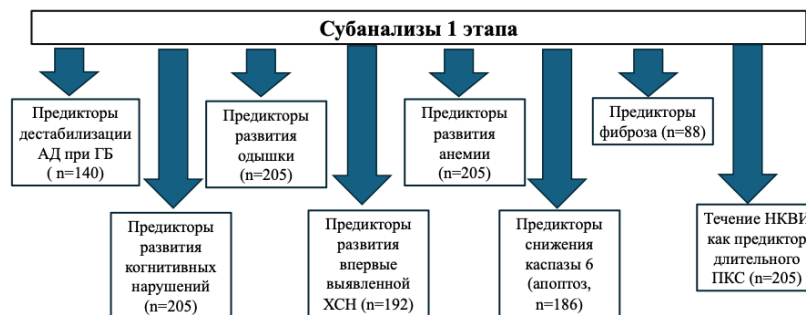


Рис.3. Субанализы 1 этапа.

Второй этап заключался в проспективном наблюдательном исследовании, в течение которого фиксировались все смертельные исходы и госпитализации больных, включенных на втором этапе (рис.4). Период наблюдения больных составил 24,6 [12,4;47,7] месяца. На второй этап исследования были включены 305 больных в соответствии с критериями включения и невключения

Критерии включения на втором этапе: амбулаторные пациенты, перенесшие НКВИ, подтвержденную по данным теста полимеразной цепной реакции и мазка на коронавирус SARS-CoV-2 давностью более 12 недель.

Критерии невключения на втором этапе: перенесенная НКВИ давностью менее 12 недель, наличие острой респираторной вирусной инфекции или пневмонии с отрицательным ПЦР-тестом на НКВИ; острый коронарный синдром, стенокардия, мозговые инсульты и транзиторные ишемические атаки, хроническая сердечная недостаточность в анамнезе и при обращении; тромбоэмболия легочной артерии, хроническое легочное сердце в анамнезе и при обращении; тяжелый пневмофиброз в анамнезе и при обращении, клапанные пороки сердца, тяжелые заболевания печени в анамнезе (хронические гепатиты, циррозы), рак в анамнезе и давностью менее 5 лет, ХБП 4-5 стадии, в том числе диализ, трансплантация; тяжелые заболевания крови и аутоиммунные заболевания в анамнезе; некомпенсированные нарушения функции щитовидной железы в анамнезе; СД 1 типа; острые воспалительные и инфекционные заболевания, в том числе туберкулез легких в анамнезе; тяжелая деменция и психические расстройства, препятствующие подписанию информированного согласия и контакту с пациентом.

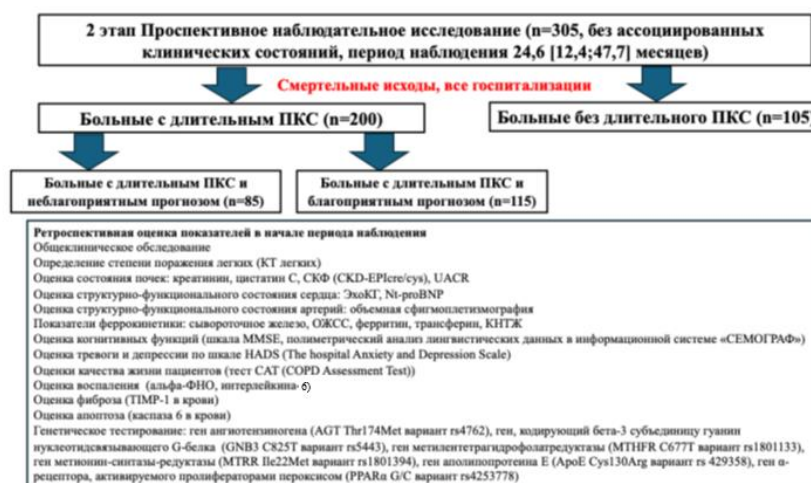


Рис.4. Дизайн исследования 2 этапа.

На втором этапе больные были разделены на 2 группы: первую группу составили 200 больных с симптомами длительного ПКС; вторую группу – 105 пациентов, перенесших НКВИ, и не имевших диагностических критериев длительного ПКС. Для определения предикторов неблагоприятного прогноза у больных с длительным ПКС пациенты этой группы в конце исследования (n=200) были разделены на 2 подгруппы в зависимости от прогноза: в первую подгруппу были включены 85 больных, у которых были зарегистрированы неблагоприятные события, во вторую – 115 человек без неблагоприятных событий за период наблюдения с ретроспективной оценкой их характеристик в начале второго этапа.

Диагноз перенесенной НКВИ подтверждался по данным теста полимеразной цепной реакции (ПЦР-тест) и мазка на коронавирус SARS-CoV-2.

Длительный ПКС определяли согласно критериям Национального института передового опыта в области здравоохранения Великобритании, которые характеризовались наличием признаков и симптомов типичных для длительного ПКС, развивающихся во время или после НКВИ, продолжающихся более 12 недель при отсутствии других альтернативных диагнозов.

Диагнозы ГБ и ХСН были верифицированы в соответствии с клиническими рекомендациями Российского кардиологического общества (РКО), одобренными Министерством здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ) (2020) с последующей реклассификацией согласно клиническим рекомендациям РКО 2024 г.

Тяжесть одышки определялась по шкале mMRC (Modified British Medical Research Council).

Диагностика ХБП проводилась в соответствии с критериями KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) с их реклассификацией в соответствии с Рекомендациями Российской Ассоциации нефрологов (2024). Для дополнительной оценки фильтрационной функции почек всем больным определялась концентрация цистатина С в крови, производился расчет СКФ по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (СКД-EPICre, СКД-EPIcys, СКД-EPICre/cys) с помощью online калькулятора и определялось соотношение альбумина/белка мочи к креатинину мочи в утренней порции. Концентрацию цистатина С в сыворотке крови определяли методом ИФА ELISA на анализаторе Expert Plus Microplate reader ("Biochrom Ltd.", Великобритания) с использованием набора реагентов «Цистатин С – ИФА- БЕСТ» («Вектор Бест», Россия, Новосибирск).

Для оценки качества жизни пациентов после перенесенной НКВИ был использован Тест САТ (COPD Assessment Test). Для определения тревожности и депрессии использовалась шкала HADS (The hospital Anxiety and Depression Scale).

Оценка когнитивных нарушений проводилась с помощью шкалы оценки психического статуса Mini Mental State Examination (MMSE) и нового метода с использованием многопользовательской информационной системы «СЕМОГРАФ», как инструмента «искусственного интеллекта» для обработки и анализа устных ответов пациентов в виде «свободной речи» на вопросы специально разработанной нами анкеты.

Для оценки выраженности апоптоза определялась концентрация каспазы-6 методом твердофазного ИФА с использованием набора реактивов SEA 340Hu компании «Cloud-Clone Corp.» (США-Китай) на фотометре (ридере) «Stat Fax 2100» (Awareness technology, США). Для оценки выраженности неспецифического воспаления определялся в сыворотке крови

фактор некроза опухоли альфа (α -ФНО) и интерлейкин 6 (ИЛ-6) методом ИФА с использованием набора реактивов компании АО «Вектор-Бест» (Россия) на анализаторе «Lazurite» (Dynex Technologies Inc., США).

Для оценки структурно-функционального состояния сердца выполнялась двухмерная трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ).

Для оценки миокардиального стресса определялась концентрация NT-proBNP в сыворотке крови методом ИФА на анализаторе Expert Plus Microplate reader («Biochrom Ltd.», Великобритания) с использованием набора реагентов «NT-proBNP – ИФА – БЕСТ» (Россия, Новосибирск).

С целью оценки функционального состояния артериальной стенки проводилась объемная сфигмоплетизмография.

У всех больных определялись показатели феррокинетики. Концентрацию ферритина в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа ELISA на анализаторе Expert Plus Microplate reader («Biochrom Ltd.», Великобритания) с использованием набора «ИФА – ферритин» ООО «Компания Алкор Био» (Россия, Санкт-Петербург). Для определения трансферрина крови использовался биохимический анализатор BS – 200E («Mindray», Китай) с использованием набора реагентов для клинической биохимии «Randox Laboratories» (Великобритания).

Проводилась оценка влияния хронической обструктивной болезни легких на перестройку органов-мишеней.

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Из обратившихся последовательно в поликлинику в течение 4 лет 2432 больных со множественной коморбидной патологией у 33,0% выявлен длительный ПКС с большим разнообразием симптомов и признаков на фоне множественной острой и хронической коморбидной патологии.

Среди больных с длительным ПКС было 329 (41,0%) мужчин, 473 (59,0%) женщины. Средний возраст больных составил $62,0 \pm 13,1$ лет, средняя продолжительность периода после перенесенной НКВИ составила 8,5[3,4;14,1] месяцев. Курили 200 (24,9%) больных, низкая физическая активность у 366 (45,6%) пациентов. Количество пациентов с ИМТ ≥ 25 г/м² составило 215 (69,4%), с ИМТ ≥ 30 г/м² составило 260 (32,4%) из всего числа обследуемых.

Наличие 5 и более симптомов длительного ПКС определялось у 544 (67,8%) больных. Жалобы на одышку предъявляли 330 (41,1%) больных, одышку в покое – 53 (6,6%), усталость – 243 (30,3%), кашель – 176 (21,9%), влажный кашель – 127 (15,8%), болевой синдром за грудиной/в прекардиальной области – 166 (20,7%), в суставах – 164 (20,4%), наличие когнитивных нарушений, оцененных по шкале MMSE в диапазоне от 10 до 28 баллов, выявлено у 495 (61,7%) обследуемых, наличие тревоги и депрессии, оцененной по шкале HADS более 7 баллов, – у 491 (61,2%), тахикардия в покое более 80 ударов в 1 мин – у 53 (6,6%), отеки стоп и голеней – у 96 (12,0%), субфебрилитет – у 237 (29,6%), головокружение – у 121 (15,1%), очаговая неврологическая симптоматика при обращении – у 23 (2,9%), кровохарканье – у 4 (0,5%).

Наиболее частой коморбидной патологией у больных с длительным ПКС была ГБ, регистрируемая в 56,2% случаев (450 пациентов), при этом нарушения суточного ритма АД были выявлены у 130 (16,2%) обследуемых, ГЛЖ – у 207 (25,8%), артериальная жесткость – у 246 (30,7%), ХБП – у 286 (35,7%). По данным ЭхоКГ средние значения показателей

представлены следующим образом: ИММЛЖ для пациентов с нормальным ИМТ составил 86,0 [69,75; 115,0] г/м², ИММЛЖ для пациентов с избыточной массой тела – 49,8 [40,3; 52,6] г/м^{2,7}, объем ЛП – 29,0 [23,0; 35,0] мл, ФВ ЛЖ – 64,0 [60,0; 68,0] %.

Атеросклероз периферических артерий был выявлен у 383 (47,8%) больных с длительным ПКС, ХСН при обращении – у 169 (21,1%), стабильная стенокардия при обращении – у 166 (20,7%), ОКС – у 52 (6,5%), в том числе ИМ – у 31 (3,9%), ишемический инсульт/ТИА – у 17 (2,1%), ФП при обращении – у 105 (13,1%), АВ-блокады при обращении – у 13 (1,6%), ХОБЛ в анамнезе и при обращении – у 129 (16,1%), БА в анамнезе и при обращении – у 67 (8,4%), СД/НТГ – у 60 (7,5%), анемия – у 61 (7,6%), ТЭЛА – у 16 (2,0%), тромбозы глубоких вен – у 11 (1,4%), ИЭ – у 11 (1,4%), тромбы в камерах сердца – у 12 (1,5%), рак в анамнезе и вновь выявленный – у 120 (15,0%), пневмонии при обращении – у 126 (15,7%), острый бронхит – у 14 (1,7%), туберкулез легких – у 5 (0,6%), экссудативный плеврит – у 4 (0,04%). Среди пациентов с длительным ПКС 300 (37,4%) больных были госпитализированы во время острого периода НКВИ, в том числе 108 (13,5%) из них в ПИТ и ОРИТ, поражение легких по КТ более 45% было зарегистрировано у 129 (16,1%) обследуемых. Средний уровень ОХС у больных с длительным ПКС составил 5,36±1,37 ммоль/л, ХС ЛПНП – 3,46±1,18 ммоль/л, ХС ЛПВП – 1,38±0,36 ммоль/л, ХС ЛПОНП – 0,56 [0,40; 0,80] ммоль/л, ТГ – 1,28 [0,91; 1,80] ммоль/л. Средний уровень мочевой кислоты у больных с длительным ПКС составил 280,0 [230,0; 341,0] мкмоль/л, глюкозы плазмы натощак – 5,58±1,45 ммоль/л, гликированного гемоглобина – 6,35±1,06 %, тиреотропного гормона – 1,80 [1,0; 2,50] мкМЕ/мл, гемоглобина 137,62±17,53 г/л, сывороточного железа – 13,80 [10,45;18,90] мкмоль/л, ОЖСС – 61,18±15,23 мкмоль/л, ферритина – 119,66 [68,73;217,07] нг/мл, трансферрина – 2,44 [1,86;3,44] (мг/мл), КНТЖ – 25,15 [15,05;40,4] %. Увеличение ХС ЛПНП выше целевых значений регистрировалось у 396 (49,4%) пациентов, гипертриглицеридемия – у 126 (15,7%), гиперурикемия – у 114 (14,2%), анемия – у 61 (7,6%). Средний уровень тромбоцитов – 266,18±75,64 10⁹ клеток/мкл, лейкоцитов – 7783±2959 тыс. клеток/мл, лимфоцитов – 31,65±10,13 %, СОЭ – 16,0 [9,0;28,0] мм/час. Средний уровень калия – 4,34±0,55 ммоль/л, натрия – 140,41±11,32 ммоль/л, креатинина сыворотки крови – 78,0±20,13 мкмоль/л, цистатина С – 0,81±0,24 мкг/мл, мочевины – 5,0 [4,11;6,45] ммоль/л, Д-димера – 340,0 [208,50;600,0] нг/мл. Средний уровень Альфа-ФНО – 0,00 [0,00;0,00] пг/мл, ИЛ-6 – 1,69 [0,74;3,57] пг/мл, Каспазы-6 – 28,80 [22,60;33,90] пг/мл, TIMP1 – 369,00 [301,13;421,00] пг/мл. Исходно средний уровень САД составил 128,24±13,20 мм рт.ст., ДАД – 74,63±9,70 мм рт.ст. По данным ДС БЦА и объемной сфигмоплетизмографии средние значения основных показателей представлены следующим образом: САVI – 8,23±1,74, PWV_{ao} – 8,30 [6,60; 10,30], PWV_{cf} – 11,80 [9,40; 14,85], индекса R-AI – 1,02 [0,93; 1,17], R-PWV и L-PWV – 13,80 [12,20; 15,60] и 13,65 [12,40; 15,80] соответственно.

Статистическая обработка данных

Статистический анализ произведен с применением пакетов статистического программного обеспечения, предназначенного для биомедицинских исследований STATISTICA 12.0 и MedCalc 11.5.0., а также искусственного интеллекта в виде информационной лингвистической системы «СЕМОГРАФ» для выявления когнитивных нарушений и машинного обучения для выполнения кластерного анализа. Расчет размера выборки осуществлялся с помощью online-калькуляторов расчета ошибки выборки и расчета достаточного размера выборки. При проведении статистической обработки данных

критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. Проверка нормальности распределения признаков в группах проводилась с использованием критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Для количественных признаков, соответствующих закону нормального распределения, производился расчет средних арифметических значений и среднеквадратических отклонений ($M \pm SD$), при распределении, не соответствующем закону нормального распределения, рассчитаны медианы, 25 и 75 квартили (Med [LQ;UQ]). Для категориальных признаков были рассчитаны абсолютная частота и частота проявления признака в процентах (%). При сравнении средних количественных показателей использовался критерий Стьюдента, при распределении, не соответствующем закону нормального распределения, – критерий Манна-Уитни; для категориальных показателей – критерий χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность. Для определения наличия взаимосвязи между количественными признаками при нормальном распределении показателей применяли корреляционный анализ Пирсона, между количественными и порядковыми показателями – ранговый корреляционный анализ Спирмена, между качественными признаками использовали коэффициент взаимной сопряженности А. А. Чупрова. В соответствии с рекомендациями Rea и Parker определяли уровень значимости полученных взаимосвязей. При составлении таблиц сопряженности определяли отношения шансов (ОШ), относительного риска (ОР) и 95%-ый доверительный интервал (ДИ) для этих показателей. При многогрупповом сравнении количественных показателей использовался критерий Крускала-Уоллиса, для качественных признаков - критерий χ^2 . Статистически значимыми при сравнении трех независимых групп считались различия показателей при $p < 0,017$. Оценка прогностической значимости кандидатов-предикторов развития длительного ПКС проводилась с помощью логистического регрессионного анализа. Для оценки качества логистической регрессии применялся ROC (Receiver Operating Characteristic) – анализ с расчетом количественного показателя площади под кривой (AUC – Area Under Curve). Значимым считали AUC $> 0,5$ при $p < 0,05$. Для статистически значимых прогностических показателей был получен порог отсечения, оценивались его чувствительность и специфичность. Для определения фенотипов длительного ПКС был использован метод неконтролируемого машинного обучения – кластерный анализ на языке программирования Python версии 3.12.8, с использованием библиотек Pandas для анализа и подготовки данных, Matplotlib – для визуализации, Sklearn – для машинного обучения. Для оптимизации определения числа кластеров был использован метод «локтя». Для визуализации многомерных данных в кластерах был использован метод главных компонент (principal component analysis, PCA) с целью уменьшения размерности данных с наименьшей потерей количества информации. Для анализа наступления неблагоприятных событий использовали непараметрический метод Каплана-Мейера с представлением данных в виде графического изображения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

КЛАСТЕРИЗАЦИЯ ФЕНОТИПОВ ДЛИТЕЛЬНОГО ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

При оценке состояния 802 больных с симптомами длительного ПКС по 128 параметрам больные были кластеризованы на 6 фенотипов в зависимости от преобладания определенных характеристик и патогенетических механизмов. Средний

возраст всех больных составил $62,0 \pm 13,1$ лет, средняя продолжительность периода после перенесенной НКВИ составила $8,5 [3,4; 14,1]$ месяца.

Первый фенотип (кластер) длительного ПКС – полисимптомный с хронической коморбидной патологией ($n=534$, 66,6%). Из 19 параметров статистически значимо отличающихся между группами при проведении корреляционного анализа 11 продемонстрировали статистически значимую взаимосвязь с формированием первого фенотипа (полисимптомный с хронической коморбидной патологией) длительного постковидного синдрома (табл.1).

Полисимптомный фенотип (кластер) с хронической коморбидной патологией отличался от других фенотипов высокой частотой ГБ, составляющей 66,3%, превышающей почти в 2 раза частоту в других фенотипах длительного ПКС. Течение ГБ у больных с полисимптомным фенотипом длительного ПКС отличалось высокой частотой нарушений суточного ритма АД: у каждого пятого больного ГБ регистрировались нарушения типа «Non-dipper/Night-peaker» при проведении СМАД, что, в свою очередь, увеличивало ОР развития данного фенотипа в $1,823$ (95%ДИ $1,222-2,784$) раза.

Таблица 1.

ОШ и ОР развития первого фенотипа длительного постковидного синдрома ($n=534$)

Параметр	ОШ (95%ДИ)	ОР (95%ДИ)
Наличие пяти и более симптомов длительного постковидного синдрома	4,396 (3,158-6,113)	1,718 (1,509-1,965)
MMSE 10-28 баллов	3,901 (2,830-5,380)	1,799 (1,549-2,103)
HADS > 7 баллов	6,466 (4,622-9,055)	2,331 (1,969-2,781)
Пол женский	3,705 (2,692-5,101)	1,826 (1,559-2,155)
ИМТ >30 кг/м ²	1,520 (1,086-2,131)	1,336 (1,058-1,706)
ТГ > 1,7 ммоль/л	1,927 (1,023-2,661)	1,542 (1,020-2,369)
«Non-dipper/Night-peaker» СМАД	2,024 (1,268-3,247)	1,823 (1,222-2,784)
Мочевая кислота > 360 мкмоль/л	1,646 (1,023-2,661)	1,542 (1,020-2,369)
САVII > 9	2,412 (1,623-3,593)	1,984 (1,447-2,759)
НТГ/СД 2 типа	2,107 (1,061-4,266)	2,008 (1,057-3,541)
Ферритин > 300 мкг/л	2,176 (1,175-4,087)	2,041 (1,158-3,696)

Для определения предикторов нарушений суточного ритма АД у больных ГБ с длительным ПКС, исходно достигших целевого уровня офисного АД, при домашнем измерении и СМАД на фоне подобранной антигипертензивной терапии, был выполнен субанализ в рамках 1 этапа исследования. Субанализ представлял собой сравнительное клиническое исследование 1 этапа с включением одних и тех же больных ГБ до НКВИ и через 12 недель и более после НКВИ с ретроспективной оценкой данных. В субанализ было включено 70 пациентов ГБ с целевыми уровнями офисного АД, при домашнем мониторинговании и при проведении суточного мониторингования АД (СМАД) на фоне постоянной антигипертензивной терапии, у которых через 12 недель и более после НКВИ при проведении СМАД зарегистрированы нарушения суточного ритма АД. Средний период включения ретроспективных данных больных до НКВИ составил $2,8 \pm 0,6$ мес. Средняя продолжительность длительного ПКС – $5,1 \pm 0,8$ мес. Средний возраст больных составил $54,2 \pm 8,7$ года. Приверженность к антигипертензивной терапии составила

7,81±0,05 и 7,90±0,08 баллов по модифицированному опроснику Мориски-Грина соответственно до и при длительном ПКС (p=0,496).

Клинико-anamnestические характеристики больных до НКВИ и при длительном ПКС не отличались. У больных ГБ в период развития длительного ПКС показатели офисного АД, АД при домашнем измерении и при СМАД стали статистически значимо выше, чем до НКВИ, а частота достижения целевых показателей АД при любом методе его измерения была статистически значимо ниже при использовании той же постоянной антигипертензивной терапии. Также увеличилось количество больных с нарушениями суточного ритма АД, таких категорий, как «non-dipper» и «night peaker». У больных ГБ с длительным ПКС статистически значимо увеличилась как вариабельность АД в течение суток, так и количество больных с ее патологическими значениями по САД и ДАД, а также величина утреннего подъема АД и частота его патологического увеличения в утренние часы в сравнении с аналогичными показателями до НКВИ. Среднесуточное пульсовое АД и количество больных ГБ с его патологическим увеличением более 53 мм рт. ст. во время длительного ПКС стали статистически значимо выше, чем до НКВИ без изменений в антигипертензивной терапии. Статистически значимо чаще среди больных ГБ во время длительного ПКС стала регистрироваться маскированная ночная АГ при выполнении СМАД.

В таблице 2. представлены статистически значимо отличающиеся показатели у больных ГБ, отражающие фильтрационную функцию почек, до НКВИ и во время длительного ПКС.

Таблица 2.

Статистически значимо отличающиеся показатели, отражающие фильтрационную функцию почек, у больных ГБ до НКВИ и во время длительного ПКС (n=70)

Показатели	Первая группа (больные ГБ до НКВИ, n=70)	Вторая группа (те же больные ГБ при длительном ПКС, n=70)	P
Цистатин С, нг/мл	886±108	1256±203	<0,001
СКФ сус (СКД-ЕPI), мл/мин/1,73м ²	88,5±9,1	57,0±8,6	<0,001
СКФ сус (СКД-ЕPI) < 60 мл/мин/1,73м ² , абс./ %	15/21,4	37/52,9	<0,001
UACR > 30 мг/г, абс./ %	18/25,7	54/77,1	<0,001

Корреляционный анализ показал, что с нарушениями суточного ритма АД среди показателей, отражающих фильтрационную функцию почек, у больных ГБ на фоне длительного ПКС были взаимосвязаны только СКФсус <60 мл/мин/1,73м² (K=-0,202, p=0,017) с обратной средней степенью выраженности корреляции и наличием UACR >30 мг/г (r=0,407, p <0,001) с прямой средней степенью выраженности корреляции.

Установлено, что пациенты статистически значимо не отличались до и во время длительного ПКС по всем эхокардиографическим показателям, отражающим структурно-функциональные изменения сердца.

У больных ГБ при длительном ПКС нарушения суточного ритма были статистически значимо взаимосвязаны со PWVcf >10 м/с (r=0,244, p=0,007) и индексом САVII >9 (r=0,314, p <0,001) с прямой средней степенью выраженности корреляцией.

Среди дополнительных лабораторных показателей, у пациентов с длительным ПКС корреляционный анализ показал наличие прямой сильной взаимосвязи только с показателем СРБ в крови ($r=0,463$, $p < 0,001$).

При проведении корреляционного анализа получены прямые взаимосвязи средней силы между наличием нарушений суточного ритма АД у больных ГБ на фоне длительного ПКС и частотой полиморфизма гена AGT с генотипом Т/Т ($K=0,211$; $p=0,018$), и частотой полиморфизма гена MTHFR с генотипом С/С ($K=0,202$; $p=0,027$).

При проведении логистического регрессионного анализа из 8 кандидатов-предикторов риска развития нарушений суточного ритма АД у больных ГБ на фоне длительного ПКС и высокой приверженности к эффективной антигипертензивной терапии, обеспечившей достижение целевых уровней АД до НКВИ, прогностическую значимость продемонстрировали только 3 показателя: СКФ_{сус} < 60 мл/мин/1,73м² (рис.5), САVI ≥ 9 (рис.6) и высокая частота полиморфизма гена AGT - генотип Т/Т (рис.7).

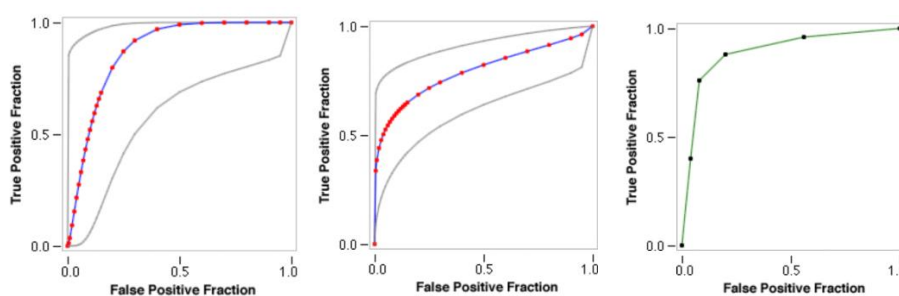


Рис. 5-6-7. ROC-кривые для СКФ_{сус} < 60 мл/мин/1,73м² (AUG=0,873±0,073, $p=0,005$; чувствительность – 81%, специфичность – 76%), для индекса САVI (AUG=0,794±0,071, $p=0,002$; чувствительность – 78%, специфичность – 84%) и для полиморфизма гена AGT - генотип Т/Т (AUG=0,906±0,043, $p < 0,001$; чувствительность – 88%, специфичность – 80%), как предикторов развития нарушений суточного ритма АД у больных ГБ при длительном ПКС

Второй фенотип (кластер) ПКС – хронический респираторный ($n=116$, 14,5%). Из 25 параметров статистически значимо отличающихся между группами при проведении корреляционного анализа 14 продемонстрировали статистически значимую взаимосвязь с формированием второго фенотипа (кластера) длительного ПКС (табл.3).

Таблица 3.

ОШ и ОР развития второго фенотипа длительного ПКС ($n=116$)

Параметр	ОШ (95%ДИ)	ОР (95%ДИ)
Возраст > 65 лет	2,705 (1,750-4,190)	1,559(1,312-1,796)
Мужской пол	1,635 (1,049-2,557)	1,192 (1,019-1,352)
Курение	8,612 (5,489-13,543)	3,625 (2,927-4,363)
Индекс курения > 10	4,193 (2,711-6,485)	2,707 (2,057-3,472)
Госпитализация во время НКВИ	1,691 (1,117-2,561)	1,358 (1,071-1,672)
Поражение легких на рентгенограмме > 45% во время НКВИ	4,110 (2,587-6,525)	2,957 (2,121-4,034)
Кашель	10,088 (6,402-15,932)	4,291 (3,407-5,264)
SaO ₂ % после теста 6MWT < 98%	8,806 (5,613-13,846)	3,759 (3,019-4,551)

Фиброз на КТ-легких при обращении	3,579 (2,154-5,936)	2,868 (1,915-4,204)
Ухудшение ХОБЛ при обращении	25,075 (10,919-59,160)	19,056 (8,962-42,438)
Ухудшение БА при обращении	11,457 (3,431-40,127)	10,645 (3,325-36,070)
ОФВ1 <80% при обращении ОФВ1/ФЖЕЛ <0,7 при обращении	8,292 (4,307-15,996)	6,721 (3,784-11,933)
ТАРСЕ/СДЛА < 0,8	9,509 (4,274-21,317)	8,189 (3,925-17,272)
Альфа-ФНО > 8,1 пг/мл	2,464 (1,449-4,174)	2,136 (1,377-3,228)
Каспаза-6, пг/мл	4,441 (2,836-6,954)	2,988 (2,208-3,952)

Хронический респираторный фенотип длительного ПКС характеризуется высокой частотой одышки в сравнении с другими фенотипами. Учитывая сложный патогенез одышки при длительном ПКС для определения предикторов его развития у больных с одышкой, был выполнен субанализ в рамках 1 этапа исследования. Субанализ представлял собой сравнительное клиническое исследование с ретроспективной оценкой данных. В данный субанализ были включены 205 пациентов с одышкой в соответствии с критериями включения и исключения, которые были разделены на 3 группы в зависимости от наличия и длительности ПКС: в первую группу были включены 62 пациента с ПКС более 12 недель после НКВИ, во вторую группу – 52 пациента с ПКС продолжительностью до 12 недель после НКВИ, в третью группу был включен 91 пациент без ПКС. Средний возраст пациентов составил $57,2 \pm 12,4$ лет, средняя продолжительность периода после перенесенной НКВИ составила $7,3 [3,2; 12,8]$ месяцев. Пациенты между тремя группами статистически значимо не отличались по полу, возрасту, факторам сердечно-сосудистого риска, структуре и тяжести коморбидной патологии, структуре и дозам постоянно принимаемой терапии, за исключением ИМТ ($p = 0,016$). При проведении корреляционного анализа были получены прямые средней силы взаимосвязи ПКС 12 недель и более с ИМТ ($r=0,23$, $p < 0,05$). При проведении расчета ОШ и ОР получены следующие данные: при увеличении ИМТ 25 кг/м^2 и более ОШ развития ПКС 12 недель и более составило $2,64$ ($95\% \text{ДИ} = 1,3-5,34$), ОР был равен $1,68$ ($95\% \text{ДИ} = 1,11-2,54$).

В таблице 4 среди 27 лабораторных показателей представлена сравнительная оценка статистически значимо отличающихся 4 показателей между группами обследуемых.

Таблица 4.

Статистически значимо отличающиеся лабораторные показатели по группам обследуемых ($n=205$)

Показатель	Первая группа (ПКС более 3-х месяцев), $n = 62$)	Вторая группа (ПКС менее 3-х месяцев), $n = 52$)	Третья группа (без ПКС) ($n = 91$)	<i>P</i>
Д-димер, нг/мл	452,0[255,0; 797,85]	310,0[174,0; 440,0]	304,0[204,5; 516,0]	0,008
NT-proBNP, пг/мл	149,0[57,21; 291,43]	120,0[50,82; 192,75]	69,0[33,71; 167,75]	0,011
Альфа-ФНО, пг/мл	0,15[0,00;0,32]	0,14[0,00;0,32]	0,005[0,000;0,009]	0,016
Каспаза 6, пг/мл	$31,36 \pm 14,61$	29,03[24,55;38,10]	$24,30 \pm 10,09$	0,017

Корреляционный анализ показал:

- прямые средней силы взаимосвязи длительного ПКС с концентрацией Д-димера в крови ($r=0,33$, $p < 0,05$). При увеличении Д-димера ОШ развития длительного ПКС возрастает в 4,07 раза (95%ДИ=2,0385,14), ОР – в 1,74 (95%ДИ=1,74-2,37) раза;

- прямые средней силы взаимосвязи длительного ПКС с NT-proBNP выше 125 пг/мл ($k=0,49$, $p < 0,05$, $k=0,24$, $p < 0,05$ соответственно). При увеличении NT-proBNP выше 125 пг/мл ОШ развития длительного ПКС возрастает в 9,41 раз (95%ДИ=4,27-20,74), ОР – в 3,03 раза (95%ДИ=1,87-4,93);

- прямые средней силы взаимосвязи длительного ПКС длительностью 12 недель и более с Альфа-ФНО ($r=0,25$, $p < 0,05$). При увеличении концентрации Альфа-ФНО в крови возрастает ОШ развития длительного ПКС более, чем в 8 раз (95%ДИ=1,65-39,71), ОР – в 1,16 раза (95%ДИ=1,03-1,30);

- прямые слабой силы взаимосвязи длительного ПКС с концентрацией Каспаза-6 в крови 26,5 пг/мл и более ($r=0,16$, $p < 0,05$). ОШ развития длительного ПКС увеличивается в 2,61 раза при концентрации Каспазы-6 в крови 26,5 пг/мл и более (95%ДИ=1,13-8,54), ОР – в 1,12 раза (95%ДИ=1,01-1,28).

При проведении корреляционного анализа были получены прямые сильные взаимосвязи развития длительного ПКС с тяжелым течением НКВИ, требующим с госпитализации ($r=0,53$, $p < 0,05$; $k=0,78$, $p < 0,05$ соответственно) и с поражением легких $>50\%$ по КТ ($k=0,931$, $p < 0,05$). Тяжелое течение НКВИ, требующее госпитализации, увеличивает ОШ развития длительного ПКС у больных с одышкой в 15,105 (95%ДИ 7,192-32,175) раза, ОР – в 3,191 (95%ДИ 2,363-4,224) раз; поражение легких более 50% по КТ во время НКВИ увеличивает ОШ развития длительного ПКС у больных с одышкой в 18,434 (95%ДИ 5,200-77,811) раза, ОР – в 2,114 (95%ДИ 1,734-2,292) раза.

Для определения предикторов развития хронического респираторного фенотипа длительного ПКС у больных с одышкой и тяжелым течением НКВИ был проведен дополнительный субанализ ($n=205$), который представлял собой скрининговое одномоментное клиническое исследование с ретроспективной оценкой течения НКВИ. Госпитализация во время НКВИ рассматривалась как тяжелое течение инфекции. В зависимости от наличия или отсутствия госпитализации во время НКВИ, включенные в субанализ пациенты с одышкой и длительным ПКС, были разделены на две группы. В первую группу были включены 103 больных с одышкой и длительным ПКС с тяжелым течением НКВИ, во вторую группу – 102 пациента, течение НКВИ у которых протекало в легкой форме и не требовало госпитализации. Клинико-anamнестический анализ показал, что независимо от тяжести перенесенной НКВИ, группы больных с одышкой с длительным ПКС через 7,3[3,2;12,8] месяцев были сопоставимы по полу, возрасту, факторам сердечно-сосудистого риска, сопутствующей патологии, структуре, частоте и дозам постоянно применяемых лекарственных препаратов, показателям, отражающим состояние сердца, фильтрационной функции почек, феррокинетики, маркерам неспецифического воспаления.

Корреляционный анализ продемонстрировал прямую сильную взаимосвязь между выраженностью одышки, оцененной по mMRC-опроснику с длительностью ПКС у больных с тяжелым течением НКВИ в острый период ($r=0,425$, $p < 0,001$). При построении ROC-кривой для всех значений по mMRC-опроснику была получена точка отсечения более 2 баллов ($AUC=0,774$, $p < 0,001$) (рис. 8). Чувствительность и специфичность данного параметра составили 67,7% и 80,0% соответственно. У больных первой группы, переживших тяжелое течение НКВИ, выраженность одышки по опроснику mMRC >2 была

выявлена у 79 (76,7%) пациентов, у больных второй группы с легким течением НКВИ – у 48 (47,1%) обследуемых ($p < 0,001$). При выполнении расчета ОШ и ОР получены следующие данные: выраженность одышки по опроснику mMRC >2 у больных с тяжелым течением НКВИ в анамнезе взаимосвязана с увеличением ОШ формирования длительного постковидного синдрома в 3,704 раза (95%ДИ=1,951-7,069), ОР – в 1,630 раза (95%ДИ=1,288-2,036).

Корреляционный анализ продемонстрировал обратную сильную взаимосвязь между уровнем SaO₂% после теста 6-минутной ходьбы у больных с одышкой на фоне постковидного синдромом с длительностью ПКС у больных с тяжелым течением НКВИ в острый период ($r = -0,528$, $p < 0,001$). При построении ROC-кривой для всех значений SaO₂% после теста 6-минутной ходьбы была получена точка отсечения $\leq 96\%$ (AUC=0,859, $p < 0,001$) (рис. 9.). Чувствительность и специфичность данного параметра составили 73,5% и 90,0% соответственно.

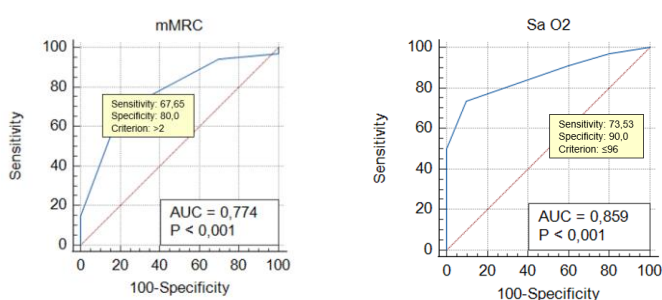


Рис. 8-9. ROC-кривые для опросника mMRC >2 баллов и для SaO₂ $\leq 96\%$ после 6-минутного теста ходьбы, как предикторов развития длительного ПКС

В первой группе у 84 (81,6%) больных было зарегистрировано снижение SaO₂ $\leq 96\%$ после 6-минутного теста ходьбы, во второй группе – у 44 (43,1%) пациентов ($p < 0,001$). Было рассчитано, что при снижении SaO₂ $\leq 96\%$ после 6-минутного теста ходьбы у больных с одышкой, перенесших тяжелое течение НКВИ, ОШ развития длительного ПКС увеличивалось в 5,828 раз (95%ДИ=2,960-11,574), ОР – в 1,891 раза (95%ДИ=1,495-1,341).

Корреляционный анализ продемонстрировал у больных с одышкой на фоне длительного ПКС прямую высокой силы взаимосвязь между объемом поражения легких по данным КТ легких в острый период НКВИ с длительностью ПКС у больных с тяжелым течением НКВИ ($r = 0,731$, $p < 0,001$). При построении ROC-кривой для всех значений объема поражения легких в процентах в острый период НКВИ у больных с одышкой и длительным ПКС была получена точка отсечения $>45\%$ (AUC=0,878, $p < 0,001$) (рис. 10). Чувствительность и специфичность данного параметра составили 64,4% и 100,0% соответственно. В первой группе по данным ретроспективной оценки течения НКВИ 46 (44,7%) больных перенесли пневмонию с поражением $>45\%$ легких в острый период, во второй группе – 23 (22,5%) пациента ($p = 0,002$). ОШ составило 2,772 (95%ДИ=1,451-5,321), ОР – 1,981 (95%ДИ=1,281- 3,124) для развития длительного ПКС у больных с одышкой, перенесших тяжелое течение НКВИ при поражении легочной ткани более 45%.

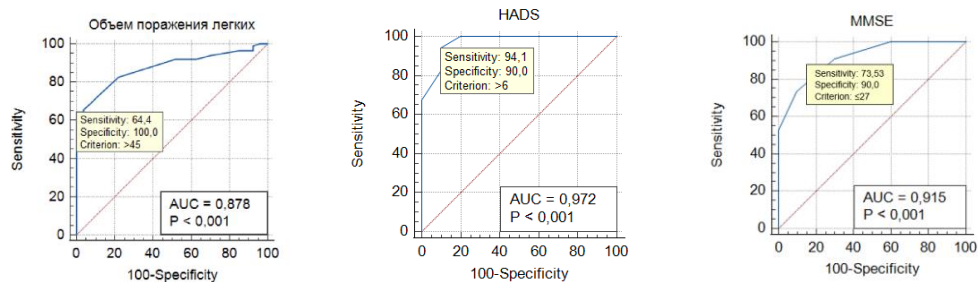


Рис. 10-11-12. ROC-кривые для объема поражения легких $>45\%$ в острый период НКВИ, для HADS >6 баллов и для MMSE ≤ 27 баллов как предикторов развития длительного ПКС

У 61 (59,2%) и 10 (9,7%) больных первой группы, у 5 (4,9%) и 3 (2,9%) пациентов второй группы выявлены субклинические признаки и клинически выраженные симптомы тревоги и депрессии по шкале HADS ($p < 0,001$ и $p = 0,089$ между группами соответственно). Корреляционный анализ продемонстрировал у больных с одышкой на фоне длительного ПКС прямую высокой силы взаимосвязь между уровнем тревожности и депрессии по шкале HADS с длительностью ПКС у больных с тяжелым течением НКВИ ($r = 0,690$, $p < 0,001$). При построении ROC-кривой для всех значений баллов по шкале HADS была получена точка отсечения >6 баллов (AUC=0,972, $p < 0,001$) (рис. 11). Чувствительность и специфичность данного параметра составили 94,1% и 90,0% соответственно. В первой группе HADS >6 баллов рассчитан у 86 (83,5%) больных, во второй группе – у 30 (29,4%) ($p < 0,001$). При возникновении тревожности и депрессии более 6 баллов по шкале HADS у больных с одышкой, перенесших тяжелое течение НКВИ в острый период, увеличивается ОШ формирования длительного ПКС в 12,142 раза (95%ДИ=5,905-25,279), ОР – в 2,839 раза (95%ДИ=2,133-3,704).

У 57 (55,3%) больных первой группы и 35 (34,3%) больных второй группы выявлены преимущественно легкие и умеренно выраженные когнитивные нарушения по шкале MMSE ($p = 0,005$). Корреляционный анализ продемонстрировал у больных с одышкой и длительным ПКС обратную сильную взаимосвязь между выраженностью когнитивных нарушений, оцененных по шкале MMSE, и длительностью ПКС у больных с тяжелым течением НКВИ в острый период ($r = -0,609$, $p < 0,001$). При построении ROC-кривой для всех значений баллов по шкале MMSE была получена точка отсечения ≤ 27 баллов (AUC=0,915, $p < 0,001$) (рис. 12). Чувствительность и специфичность данного параметра составили 73,5% и 90,0% соответственно. В первой группе зарегистрировано 32 (31,1%) больных с MMSE ≤ 27 баллов, во второй группе – 7 (6,9%) ($p < 0,001$). При выполнении расчета ОШ и ОР получены следующие данные: при развитии когнитивных нарушений по шкале MMSE ≤ 27 баллов у больных с одышкой, с тяжелым течением НКВИ в острый период, увеличивается ОШ развития длительного ПКС в 6,117 раза (95%ДИ=2,405-16,205), ОР – в 4,528 раза (95%ДИ=2,047-10,926).

Корреляционный анализ продемонстрировал у больных с одышкой и длительным ПКС прямую средней силы взаимосвязь между концентрацией NT-proBNP в крови с длительностью ПКС у больных с тяжелым течением НКВИ в острый период ($r = 0,360$, $p = 0,026$). При построении ROC-кривой для всех значений NT-proBNP была получена точка отсечения >139 пг/мл (AUC=0,671, $p < 0,001$) (рис. 13). Чувствительность и специфичность данного параметра составили 54,4% и 75,2% соответственно. В первой группе у 36 (35,0%) больных было определено увеличение Nt-proBNP более 139 пг/мл, во второй группе – у 9 (8,8%) ($p < 0,001$).

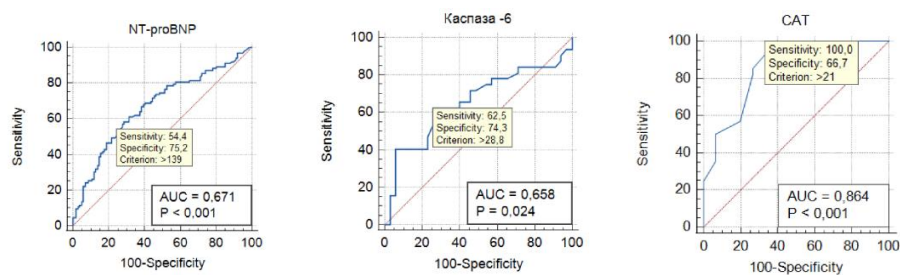


Рис. 13-14-15. ROC-кривые для Nt-proBNP >139 пг/мл, для каспазы-6 >28,8 пг/мл и для показателя САТ >21 балла, как предикторов развития длительного ПКС

У больных с одышкой, с тяжелым течением НКВИ в остром периоде, при увеличении Nt-proBNP более 139 пг/мл ОШ развития длительного ПКС увеличивается в 5,553 раза (95%ДИ=2,372-13,347), ОР – в 3,962 (95%ДИ=1,973-8,515).

Корреляционный анализ у больных с одышкой продемонстрировал прямую высокой силы взаимосвязь между концентрацией каспазы-6 в диапазоне референсных значений с длительностью ПКС у больных, перенесших тяжелое течение НКВИ в острый период ($r=0,628$, $p=0,028$). При построении ROC-кривой для всех значений каспазы-6 была получена точка отсечения >28,8 пг/мл (AUC=0,658, $p=0,024$) (рис. 14). Чувствительность и специфичность данного параметра составили 62,5% и 74,3% соответственно. В первой группе у 24 (23,3%) больных определено значение каспазы-6 более 28,8 пг/мл, во второй группе – у 6 (5,9%) ($p=0,002$). По мере возрастания концентрации каспазы-6 в крови более 28,8 пг/мл у больных с одышкой, перенесших тяжелое течение НКВИ в острый период, увеличивается ОШ развития длительного ПКС в 4,861 раза (95%ДИ=1,773-14,025), ОР – в 3,962 раза (95%ДИ=1,633-10,557).

Корреляционный анализ продемонстрировал прямую высокой силы взаимосвязь между уровнем качества жизни, оцененным по опроснику САТ, с длительностью ПКС у больных, перенесших тяжелое течение НКВИ в острый период ($r=0,729$, $p < 0,001$). При построении ROC-кривой и оценке всех значений по САТ-опроснику была получена точка отсечения >21 балла (AUC=0,864, $p < 0,001$) (рис.15). Чувствительность и специфичность данного параметра составили 100,0% и 66,7% соответственно. В первой группе у 61 (59,2%) больного количество баллов по опроснику САТ превышало 21 балл, во второй группе – у 22 (21,6%) ($p < 0,001$). Наличие не только одышки, но и других симптомов, ухудшающих качество жизни, оцененное по опроснику САТ и превышающее 21 балл, у больных, с тяжелым течением НКВИ в острый период, увеличивается ОШ развития длительного ПКС в 5,282 раза (95%ДИ=2,740-10,255), ОР – в 2,746 раза (95%ДИ=1,830-4,216).

Третий фенотип (кластер) длительного ПКС – кардиоваскулярный (n=42, 5,2%). Из 21 параметра статистически значимо отличающихся между группами при проведении корреляционного анализа 13 продемонстрировали статистически значимую взаимосвязь с формированием третьего фенотипа (кластера) длительным ПКС.

ОШ и ОР развития третьего фенотипа длительного ПКС в зависимости от 13 взаимосвязанных с ним параметров представлено в таблице 5.

Кардиоваскулярный фенотип длительного ПКС отличался от других фенотипов высокой частотой ХСН при включении больных в исследование, достигающей 90,4%. Для определения вклада НКВИ в развитие впервые выявленной ХСН и предикторов ее формирования при длительном ПКС на первом этапе был выполнен субанализ, для которого были отобраны 192 больных, и у которых до включения в исследование не был верифицирован диагноз ХСН. Симптомы длительного ПКС и ХСН похожи, поэтому для

субанализа было предложено следующее разделение больных с одышкой на группы: в первую группу были включены 108 пациентов с одышкой и как минимум одним показателем структурно-функционального изменения сердца, соответствующим наличию ХСН, но с уровнем NT-proBNP ≤ 125 пг/мл при синусовом ритме и < 365 пг/мл при ФП, во второй группе оказались 84 обследуемых с одышкой при длительном ПКС и обязательной регистрацией 3 и более диагностических критериев. Данные группы больных статистически значимо не отличались по факторам сердечно-сосудистого риска, по структуре и тяжести сопутствующей терапии, частоте применения вакцинации против НКВИ, по структуре и дозам постоянной медикаментозной терапии, показателям СКФ и результатам тестирования на альбуминурию. Пациенты в группе с уровнем Nt-proBNP > 125 пг/мл имели статистически значимые более высокие средние значения ИММЛЖ, преимущественно за счет мужчин и более высокие показатели миокардиального стресса. При проведении корреляционного анализа были получены прямые средней силы взаимосвязи между уровнем Nt-proBNP и ИММЛЖ г/м² ($r=0,21$, $p=0,017$). При построении ROC-кривой и оценке всех значений ИММЛЖ была получена точка отсечения 110 г/ м² (AUC=0,60, $p=0,044$) (рис. 16).

Таблица 5.

ОШ и ОР развития третьего фенотипа длительный ПКС (n=42)

Параметр	ОШ (95%ДИ)	ОР (95%ДИ)
Стенокардия при обращении	9,015 (4,430-18,547)	3,672 (2,681-4,569)
Атеросклероз периферических артерий	3,729 (1,732-8,227)	1,650 (1,289-1,917)
Фибрилляция предсердий при обращении	5,802 (2,883-11,642)	3,744 (2,344-5,468)
ЖНР при обращении	5,029 (2,291-10,898)	3,878 (2,076-6,610)
ХСН при обращении	45,615 (15,231-153,210)	5,250 (4,280-5,739)
СКФ _{цис} < 60 мл/мин/1,75м ²	2,082 (1,068-4,057)	1,567 (1,046-2,132)
Боли за грудиной/в прекардиальной области	9,015 (4,430-18,547)	3,672 (2,681-4,569)
Отеки стоп/голеней	3,220 (1,494-6,840)	2,586 (1,412-4,285)
ФВ ЛЖ (Simpson) $< 50\%$	8,518 (3,847-18,703)	6,191 (3,312-10,711)
Бета-блокаторы	22,401 (10,175-50,470)	6,096 (4,576-7,333)
Антикоагулянты	6,203 (3,075-12,474)	3,923 (2,480-5,823)
Nt-proBNP > 125 пг/мл	72,173 (20,957-297,834)	6,084 (5,004-6,555)
ТИМР1 > 138 нг/мл	61,501 (9,059-1222,048)	2,441 (2,120-2,505)

Чувствительность и специфичность данного параметра составили 35,2% и 80,8% соответственно ($p < 0,05$ для всех). При увеличении ИММЛЖ > 110 г/м² увеличивается ОШ развития впервые выявленной ХСН у больных с одышкой при длительном ПКС в 2,201 раза (95%ДИ=1,077-4,514), ОР – в 1,801 раза (95%ДИ=1,057- 3,096).

При проведении корреляционного анализа выявлены прямые средней силы взаимосвязи частоты NT-proBNP > 125 пг/мл с частотой НКВИ+пневмония ($r=0,29$,



Рис. 16. ROC-кривая для ИММЛЖ (г/м²), как предиктора развития впервые выявленной ХСН

$p=0,008$) и с частотой НКВИ+пневмония+госпитализация ($r=0,25$, средняя, $p < 0,001$). При развитии пневмонии у больных с длительным ПКС ОШ формирования впервые выявленной ХСН увеличивается на 45,5% (95%ДИ=0,242-0,852), ОР – на 70,8% (95%ДИ=0,546-0,931); при развитии пневмонии у больных с НКВИ, требующей госпитализации, ОШ увеличивается на 34,7% (95%ДИ=0,183-0,655), ОР – на 54,7% (95%ДИ=0,383-0,783).

Корреляционный анализ показал прямую средней силы взаимосвязь между концентрацией в крови Nt-proBNP и СОЭ ($r=0,26$, $p < 0,05$) и наличие обратной средней силы взаимосвязи между концентрацией Nt-proBNP и уровнем калия в сыворотке крови ($r=-0,30$, $p < 0,05$). При построении ROC-кривой и оценке всех значений СОЭ была получена точка отсечения 11 мм/час (AUC=0,65, $p=0,041$) (рис. 17). Чувствительность и специфичность данного параметра составили 84,0% и 41,2% соответственно ($p < 0,05$ для всех). В первой группе СОЭ 11 мм/час и выше было определено у 60 (55,6%) больных, во второй группе – у 63 (75,0%) ($p=0,009$). При построении ROC-кривой и оценке всех значений уровня калия в сыворотке крови была получена точка отсечения 4,43 ммоль/л (AUC=0,68, $p=0,044$) (рис. 18). Чувствительность и специфичность данного фактора составили 84,6% и 50,0%. В первой группе концентрация калия в крови 4,43 и ниже было определено у 60 (55,6%) больных, во второй группе – у 63 (75,0%) ($p < 0,001$).

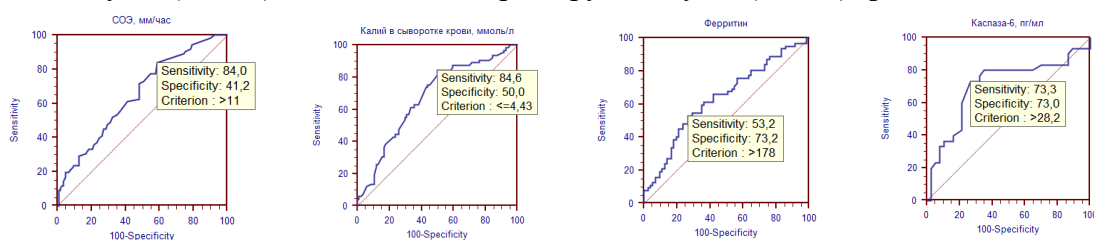


Рис. 17-18-19-20. ROC-кривые для СОЭ (мм/час), концентрации калия в крови (ммоль/л), ферритина >178 нг/мл до 300 нг/мл и КНТЖ <20% и для концентрации каспазы-6 (пг/мл) у больных с одышкой и длительным ПКС, как предикторов развития впервые выявленной ХСН

Следовательно, при увеличении СОЭ >11 мм/час у больных с одышкой при длительном ПКС ОШ формирования впервые выявленной ХСН увеличивается на 41,7% (95%ДИ=0,213-0,812), ОР – на 74,1% (95%ДИ=0,606-0,929); при снижении калия в крови <4,43 ммоль/л, ОШ – увеличивается в 4,529 раза (95%ДИ=1,994-10,510), ОР – в 3,189 раза (95%ДИ=1,674-6,500).

При проведении корреляционного анализа выявлена прямая средней силы взаимосвязь между уровнем NT-proBNP и уровнем ферритина в диапазоне 100-300 нг/мл в сочетании с КНТЖ <20% ($r=0,31$, $p < 0,05$). С помощью построения ROC-кривой и оценки всех значений ферритина в диапазоне 100-300 нг/мл в сочетании с КНТЖ <20% у пациентов с одышкой, перенесших НКВИ, был получена точка отсечения 178 мкг/мл (AUC=0,64, $p=0,048$) (рис. 19). Чувствительность данного параметра – 53,2%, специфичность – 73,2%. Следовательно, при увеличении ферритина >178 мкг/мл в сочетании с КНТЖ <20% у больных с одышкой при длительном ПКС ОШ формирования впервые выявленной ХСН увеличивается на 38,8% (95%ДИ=0,161-0,928), ОР – на 45,1% (95%ДИ=0,210-0,939).

Корреляционный анализ продемонстрировал наличие прямой средней силы взаимосвязи между концентрацией NT-proBNP и каспазой-6 в крови ($r=0,35$, $p < 0,05$). При построении ROC-кривой и оценке всех значений концентрации каспазы-6 в крови в

диапазоне нормальных значений была получена точка отсечения 28,2 пг/мл (AUC=0,70, p=0,047) (рис. 20). Чувствительность и специфичность данного параметра составили 73,3% и 73,0% соответственно. В первой группе концентрация каспазы-6 в крови 28,2 пг/мл и выше была определена у 10 (9,3%) больных, во второй группе – у 22 (26,2%) (p=0,004). Следовательно, при увеличении каспазы-6 в крови 28,2 пг/мл и выше у больных с одышкой при длительном ПКС ОШ формирования впервые выявленной ХСН увеличивается на 28,8% (95%ДИ=0,118-0,691), ОР – на 35,4% (95%ДИ=0,163-0,736).

Четвертый фенотип (кластер) длительного ПКС – тромбоэмболический (n=16, 2,0%). Из 11 параметров статистически значимо отличающихся между группами при проведении корреляционного анализа 7 продемонстрировали статистически значимую взаимосвязь с формированием четвертого фенотипа (кластера) длительного ПКС.

ОШ и ОР развития четвертого фенотипа длительного ПКС в зависимости от 7 взаимосвязанных с ним параметров представлены в таблице 6.

Таблица 6.

ОШ и ОР развития четвертого фенотипа длительного ПКС (n=16)

Параметр	ОШ (95%ДИ)	ОР (95%ДИ)
«Новые» острые симптомы дополнительно к симптомам длительного ПКС	74,319 (10,215-1539,931)	5,583 (3,936-5,979)
Одышка в покое	12,513 (3,985-38,818)	7,476 (3,354-12,848)
ТЭЛА	343,641 (74,120-1799,051)	108,076 (40,901-274,195)
Тромбозы глубоких вен голени	37,096 (7,846-170,371)	28,072 (7,241-93,919)
Тромбы в сердце по ЭхоКГ	44,205 (10,511-184,803)	30,704 (9,283-88,695)
Рак в анамнезе	6,018 (2,009-18,043)	3,509 (1,749-5,395)
Д-димер >1000 нг/мл	90,278 (22,597-419,221)	17,740 (10,736-22,079)

Пятый фенотип (кластер) длительного ПКС – острый респираторный (n=64, 8,0%). Из 12 параметров статистически значимо отличающихся между группами при проведении корреляционного анализа 7 продемонстрировали статистически значимую взаимосвязь с формированием пятого фенотипа (кластера) длительного ПКС.

ОШ и ОР развития пятого фенотипа длительного ПКС в зависимости от 7 взаимосвязанных с ним параметров представлены в таблице 7.

Таблица 7.

ОШ и ОР развития пятого фенотипа длительного ПКС (n=64)

Параметр	ОШ (95%ДИ)	ОР (95%ДИ)
Субфебрилитет	3,435 (1,983-5,963)	2,066 (1,552-2,592)
Влажный кашель	5,412 (3,061-9,561)	3,413 (2,365-4,667)
Влажные хрипы в легких	8,888 (4,858-16,251)	5,560 (3,655-8,094)
Пневмония	25,385 (13,256-49,144)	7,097 (5,482-8,615)
СРБ >100 мг/л	15,699 (8,329-29,649)	9,039 (5,800-13,640)
ИЛ-6 >10 пг/мл	12,561 (6,083-25,936)	9,129 (5,044-16,159)
Альфа-ФНО >12 пг/мл	11,772 (5,538-24,995)	8,911 (4,733-16,408)

Шестой фенотип (кластер) длительного ПКС – острый ишемический (n=30, 3,7%). Из 11 параметров статистически значимо отличающихся между группами при

проведении корреляционного анализа 7 продемонстрировали статистически значимую взаимосвязь с формированием шестого фенотипа (кластера) длительного ПКС.

ОШ и ОР развития шестого фенотипа длительного ПКС в зависимости от 7 взаимосвязанных с ним параметров представлены в таблице 8.

НОВЫЕ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ДЛИТЕЛЬНОГО ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

При кластеризации длительного ПКС когнитивные нарушения были одним из частых проявлений, особенно при полисимптомном кластере (фенотипе) с хронической коморбидной патологией с верификацией по шкале MMSE от 10 до 28 баллов у 72,5% пациентов, при хроническом респираторном кластере – у 84,5% больных, при остром ишемическом кластере по шкале MMSE от 10 до 20 баллов – у 30,0% обследуемых. С учетом этих данных был проведен поиск наиболее точных, простых, не требующих инвазивных вмешательств, не зависящих от субъективизма врача.

Таблица 8.

ОШ и ОР развития шестого фенотипа длительного ПКС (n=30)

Параметр	ОШ (95%ДИ)	ОР (95%ДИ)
Боли за грудиной/ прекардиальной области >30 мин	3,636 (1,592-8,457)	1,879 (1,311-2,348)
Головокружение	2,526 (1,043-5,981)	2,068 (1,036-3,548)
Очаговая симптоматика при обращении	14,381 (4,821-41,974)	11,259 (4,394-26,144)
MMSE 10-20 баллов	3,018 (1,241-7,180)	2,413 (1,203-4,166)
Инфаркт миокарда	109,394 (39,266-314,128)	40,745 (21,341-74,027)
Ишемический инсульт	96,251 (16,295-731,62)	77,201 (14,805-545,561)
В/ч Тропонин I > 20 нг/л	93,520 (34,543-259,952)	34,924 (18,913-60,303)

Для выявления когнитивных нарушений в исследовании была использована многопользовательская информационная система «СЕМОГРАФ», как инструмент для обработки и анализа устных в свободной форме ответов пациентов на вопросы специально разработанной анкеты. Критерии для выявления когнитивных нарушений рассчитывались благодаря краткой шкале оценки психического статуса MMSE. В субанализ были включены 205 больных с длительным ПКС без когнитивных нарушений в анамнезе. Среди 205 больных с длительным ПКС: у 74 (36,1%) выявлены когнитивные нарушения с помощью шкалы MMSE, у 80 (39,0%) – с помощью информационной системы «СЕМОГРАФ».

Для оценки диагностической ценности нового метода выявления когнитивных нарушений в сравнении с «золотым» стандартом – шкалой MMSE был выполнен ROC-анализ (рис. 21.).

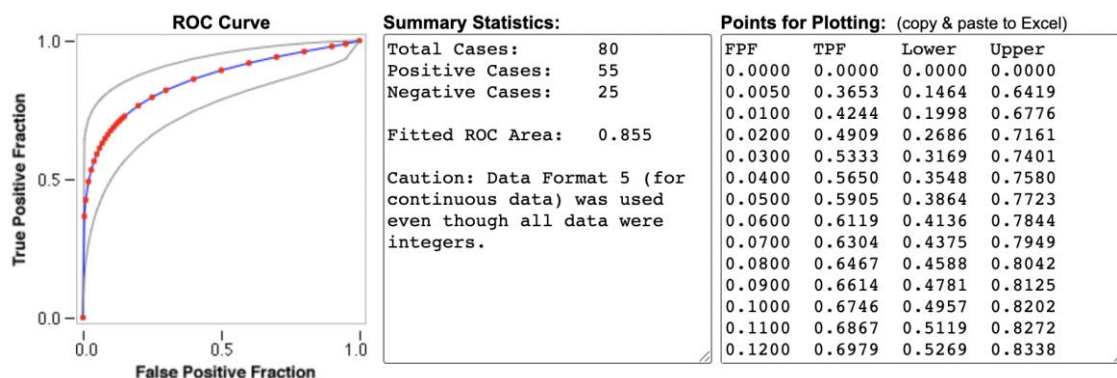


Рис. 21. ROC-анализ для оценки эффективности метода выявления когнитивных нарушений с использованием информационной системы «СЕМОГРАФ».

Новый метод с использованием информационной системы «СЕМОГРАФ» в сравнении с «золотым» стандартом – шкалой MMSE позволил с высокой точностью верифицировать наличие когнитивных нарушений у больных с длительным ПКС и показать взаимосвязь с НКВИ: площадь под ROC-кривой составила 0,855, $p < 0,001$; чувствительность – 85,6 %, специфичность – 90,1 %.

Для определения предикторов когнитивных нарушений разделение групп было выполнено с учетом наличия и отсутствия у 205 больных когнитивных нарушений с использованием информационной системы «СЕМОГРАФ»: в первую группу были включены 80 пациентов (39,0%) с когнитивными нарушениями, во вторую группу – 125 больных (61,0%) без когнитивных нарушений. При сравнении групп по 14 клинико-анамнестическим показателям различия были выявлены только по ИМТ. В группе больных с когнитивными нарушениями ИМТ был статистически значимо выше, чем в группе без когнитивных нарушений: $30,17 \pm 5,84$ кг/м² – в первой $27,79 \pm 5,47$ – во второй ($p=0,002$). ИМТ > 30 кг/м² статистически чаще встречался у больных с когнитивными нарушениями, чем без них: 73,8% versus 24,8% ($p < 0,001$).

При проведении корреляционного анализа были получены прямые средней силы взаимосвязи между баллами шкалы MMSE и ИМТ ($r=0,213$, $p=0,002$), и прямые взаимосвязи с сильной корреляцией между частотой когнитивных нарушений и частотой ИМТ >30 кг/м² ($r=0,434$, $p < 0,001$). Путем построения ROC-кривой для всех значений ИМТ была получена точка отсечения 28,36 кг/м², что позволяет

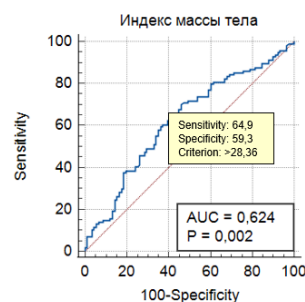


Рис. 22. ROC-кривая для ИМТ >28,36 кг/м² для пациентов с длительным ПКС

рассматривать данный показатель как предиктор развития когнитивных нарушений у больных с длительным ПКС с чувствительностью 64,9% и специфичностью 59,3% (AUC=0,624, $p=0,002$) (рис. 22.). Наличие ИМТ >30 кг/м² у больных с длительным ПКС увеличивало ОШ развития когнитивных нарушений в 8,5 раза (95%ДИ=4,28-17,11), ОР – в 3 раза (95%ДИ=1,15-4,04).

При проведении корреляционного анализа были получены прямые средней степени выраженности взаимосвязи между частотой когнитивных нарушений и НКВИ с госпитализацией и пневмонией ($r=0,266$, $p < 0,001$); прямые сильной степени выраженности взаимосвязи между частотой когнитивными нарушениями и длительным постковидным

синдромом с нарушением концентрации внимания ($r=0,690$, $p < 0,001$); прямые средней степени выраженности взаимосвязи между когнитивными нарушениями и длительным постковидным синдромом с симптомом «туман в голове» ($r=0,379$, $p < 0,001$). При проведении расчета ОШ и ОР получены следующие данные: НКВИ с госпитализацией и пневмонией увеличивает ОШ формирования когнитивных нарушений у больных с длительным ПКС в 3,9 раза (95%ДИ=1,89-8,08), ОР – в 2,8 раза (95%ДИ=1,63-4,92); наличие нарушений концентрации внимания увеличивает ОШ – в 32,4 раза (95%ДИ=13,77-78,35), ОР – в 8,1 раза (95%ДИ=4,84-13,99); наличие симптома «туман в голове» увеличивает ОШ – в 5,1 раза (95%ДИ=2,67-9,85), ОР – в 2,5 раза (95%ДИ=1,75-3,50).

При проведении корреляционного анализа статистически значимую взаимосвязь с частотой развития когнитивных нарушений у больных с длительным ПКС продемонстрировали только 3 показателя СМАД: наличие нарушений суточного ритма категории «Non-dipper/ Night-peaker САД» ($k=0,261$, $p < 0,001$) увеличивает ОШ развития когнитивных нарушений в 3,3 раза (95%ДИ 1,74-6,12), ОР – в 1,9 раза (95%ДИ 1,37-2,68); наличие нарушений суточного ритма категории «Over-dipper САД» ($k=0,202$, $p=0,010$) увеличивает ОШ развития когнитивных нарушений в 21,9 раза (95%ДИ 2,86-466,18), ОР – в 18,8 раза (95%ДИ 2,67-390,89); наличие маскированной ночной АГ ($k=0,231$, $p=0,003$) увеличивает ОШ развития когнитивных нарушений в 5,9 раза (95%ДИ 1,69-22,30), ОР – в 5,1 раза (95%ДИ 1,61-18,13).

При сравнительном анализе 28 лабораторных показателей оценка отличающихся между группами параметров представлена в таблице 9.

Таблица 9.

Сравнительная оценка отличающихся между группами лабораторных показателей ($n=205$)

Показатель	Первая группа (больные с когнитивными нарушениями, $n = 80$)	Вторая группа (больные без когнитивных нарушений, $n = 125$)	P
СОЭ, мм/час	19,0[11,0;27,0]	15,0[9,0;25,0]	0,025
СРБ, мг/л	4,0[1,1;10,1]	2,0[0,8;5,2]	0,011
Гемоглобин, г/л	133,08±17,58	140,24±16,15	0,009
NT-proBNP, пг/мл	135,0[55,25;245,0]	69,0[33,71;167,75]	0,006

Корреляционный анализ показал прямую слабой силы взаимосвязь между количеством баллов по шкале MMSE и СОЭ ($r=0,164$, $p=0,025$), а также с СРБ ($r=0,188$, $p=0,011$) и с NT-proBNP ($r=0,192$, $p=0,006$); обратную слабой силы взаимосвязь с количеством гемоглобина в крови ($r=-0,188$, $p=0,009$).

ROC-кривые для данных параметров представлены на рис. 23-26.

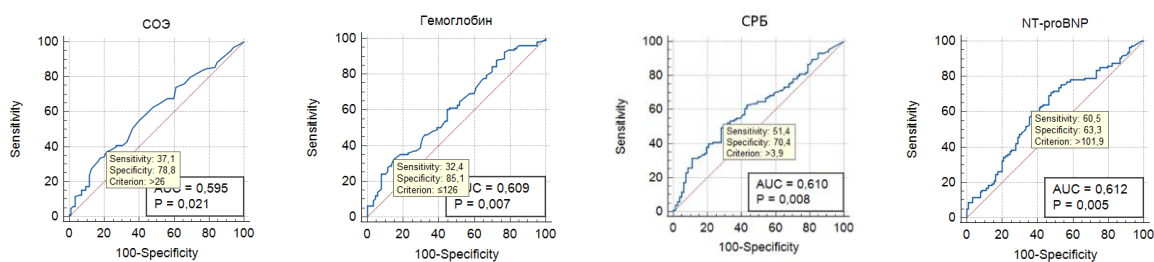


Рис. 23-24-25-26. ROC-кривые для СОЭ >26 мм/час, гемоглобина в сыворотке крови ≤126 г/л, уровня СРБ в сыворотке крови >3,9 мг/л и NT-proBNP в сыворотке крови >101,9 пг/мл у пациентов ГБ с длительным ПКС, как предикторы развития когнитивных нарушений у больных с длительным ПКС.

Среди 6 показателей феррокинетики группы статистически значимо отличались только по концентрации в крови ферритина. В первой группе данный показатель составил 191,0[107,98;265,61] мкг/л, во второй – 74,0[50,01;142,31] мкг/л ($p < 0,001$). При проведении корреляционного анализа выявлена прямая сильная взаимосвязь между баллом по шкале MMSE и показателем ферритина ($r=0,445$, $p = 0,0003$). При построении ROC-кривой для всех значений ферритина была получена точка отсечения $>171,1$ мкг/л (AUC=0,667, $p < 0,001$, чувствительность и специфичность 55,7% и 81,1% соответственно) (рис. 27).

Среди 4 показателей, отражающих наличие активности неспецифического воспаления, апоптоза и фиброза, между группами было получено различие только по двум показателям. В первой группе концентрация альфа-ФНО была выше, чем во второй: 0,225[0,008;0,334] пг/мл versus 0,178[0,002;0,201] ($p=0,021$). Каспаза-6 в первой группе превышала значение показателя второй группы: $32,05 \pm 16,03$ versus $24,30 \pm 10,09$ ($p=0,005$). Корреляционный анализ продемонстрировал наличие прямой средней силы взаимосвязи между баллом по шкале MMSE и значением Альфа-ФНО ($r=0,365$, $p = 0,021$). При построении ROC-кривой для всех значений концентрации Альфа-ФНО в крови, представленных в диапазоне нормальных значений, была получена точка отсечения $>0,016$ пг/мл (AUC=0,664, $p=0,001$, чувствительность и специфичность 41,7% и 93,7% соответственно), что позволяет рассматривать данный показатель как предиктор развития когнитивных нарушений у больных ГБ с длительным ПКС (рис. 28).

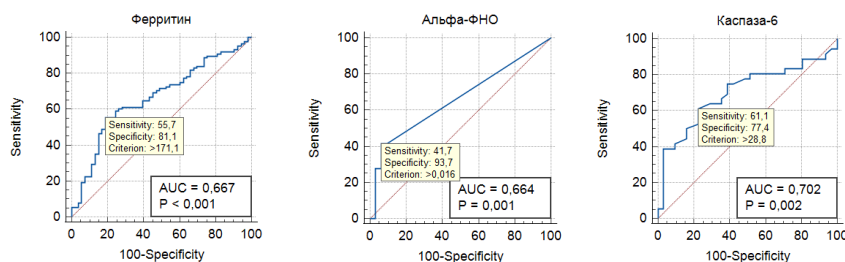


Рис. 27-28-29. ROC-кривые для ферритина в крови $>171,1$ мкг/л, Альфа-ФНО $>0,016$ пг/мл и д каспазы-6 $>28,8$ пг/мл.

Корреляционный анализ продемонстрировал наличие прямой средней силы взаимосвязи между баллом по шкале MMSE и значением каспазы-6 ($r=0,348$, $p = 0,005$). При построении ROC-кривой для всех значений концентрации каспазы-6 в крови, представленных в диапазоне нормальных значений, была получена точка отсечения $>28,8$ пг/мл (AUC=0,702, $p=0,002$, чувствительность и специфичность 61,1% и 77,4% соответственно), что позволяет рассматривать данный показатель как предиктор развития когнитивных нарушений у больных с длительным ПКС (рис. 29).

Кластеризация длительного ПКС показала, что только при хроническом респираторном кластере частота увеличения каспазы-6 $>28,2$ пг/мл, достигающая 42,2%, была выше, в сравнении с другими фенотипами. Поэтому для решения вопроса об активации апоптоза или его подавлении при длительном ПКС был проведен дополнительный субанализ, в который были включены 186 больных в соответствии с критериями включения и невключения. В зависимости от наличия в анамнезе перенесенной НКВИ больные были разделены на 2 группы: в первую группу вошли 86 пациентов, перенесших НКВИ с длительным ПКС, во вторую группу – 100 обследуемых без НКВИ в анамнезе.

У всех больных, включенных в исследование, каспаза-6 была в диапазоне референсных значений. Тем не менее ее концентрация в группе больных с длительным ПКС

была статистически значимо ниже, чем в группе пациентов без данной инфекции в анамнезе: 18,56[5,61;29,37] пг/мл против 45,13[11,4;101,03] пг/мл ($p < 0,001$).

Путем построения ROC-кривой для всех имеющихся значений каспазы-6 в крови у пациентов с длительным ПКС был получен наиболее оптимальный порог отсечения $\leq 26,5$ пг/мл ($AUC=0,69$, $p=0,008$) (рис. 30).

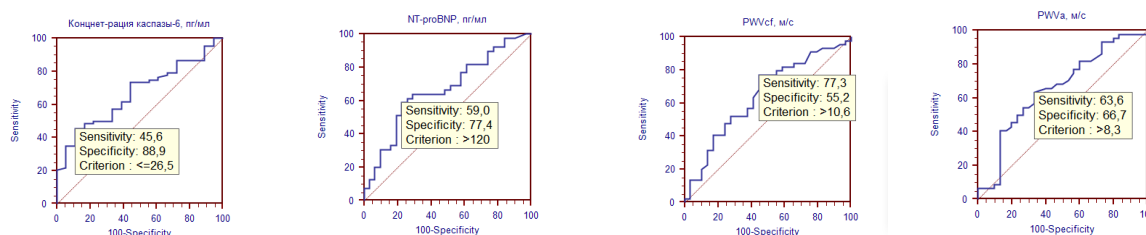


Рис. 30-31-32-33. ROC-кривые для концентрации каспазы-6 (пг/мл), уровня Nt-proBNP (пг/мл), значений PWVcf (м/с) и PWVa (м/с), как факторы риска снижения активности апоптоза и увеличения риска провоспалительных реакций

Следовательно, значение каспазы-6 $< 26,5$ пг/мл позволяет рассматривать ее, как фактор риска снижения активности апоптоза и увеличения риска развития провоспалительных реакций у больных с одышкой. Чувствительность показателя – 45,6%, специфичность – 88,9%.

Для определения предикторов снижения активности апоптоза, измеряемого по снижению концентрации каспазы-6, и развития провоспалительных реакций у больных с длительным ПКС эти пациенты в зависимости от концентрации каспазы-6, были разделены на 2 группы.

В первую группу были включены 33 (38,4%) пациента с длительным ПКС с уровнем каспазы-6 $> 26,5$ пг/мл, во вторую – 53 (61,6%) пациента с длительным ПКС, уровень каспазы-6 у которых был $\leq 26,5$ пг/мл.

При проведении корреляционного анализа выявлены прямые средней силы взаимосвязи уровня каспазы-6 с НКВИ без госпитализации ($r=0,300$, $p < 0,05$), обратные слабой силы взаимосвязи – с НКВИ и пневмонией, требующей лечения в условиях ПИТ ($r=-0,25$, $p < 0,05$) и с наличием проведенной вакцинации ($r=-0,270$, $p < 0,05$). При проведении расчета ОШ и ОР получены следующие данные: НКВИ, протекающая в острый период с тяжелой пневмонией, требующей лечения в условиях ПИТ, снижает активность апоптоза и увеличивает риск провоспалительных реакций при снижении каспазы-6 $< 26,5$ пг/мл почти в 7 раз (ОР=6,85 (95%ДИ=1,02-143,74); ОШ=8,38 (95%ДИ=1,02-185,28)). Вакцинация от НКВИ увеличивает активность апоптоза и подавляет провоспалительные реакции: ОР=2,19 (95%ДИ=1,18;3,21); ОШ=4,8(95%ДИ=1,32;18,33).

При проведении корреляционного анализа выявлена обратная средней силы взаимосвязь уровня каспазы-6 с концентрацией Nt-proBNP в крови ($r=-0,5$, $p < 0,05$). Путем построения ROC-кривой для всех имеющихся значений Nt-proBNP у пациентов с длительным ПКС была получена точка отсечения > 120 пг/мл ($AUC=0,67$, $p=0,011$) (рис. 31). Чувствительность параметра – 59,0%, специфичность – 77,4%. Повышение уровня Nt-proBNP > 120 пг/мл увеличивало ОШ снижения активности апоптоза и увеличения провоспалительных реакций более, чем в 4 раза (ОШ=4,40 (95%ДИ=1,53-13,05)), а ОР развития более, чем в 2 раза (ОР=2,41 (95%ДИ=1,27-5,14)).

Среди 9 показателей объемной сфигмоплетизмографии были получены различия между группами только по 2 параметрам. У пациентов второй группы показатели PWVcf

были статистически выше: 10,08 [8,50;13,30] versus 13,05 [10,80;15,90] м/с ($p = 0,033$) и PWVa: 7,65[6,10;9,70], versus 9,75 [7,35;12,60] м/с ($p = 0,022$). При построении ROC-кривой для всех значений PWVcf была получена точка отсечения $>10,6$ м/с ($AUC=0,65$, $p=0,027$) (рис. 32). Следовательно, значение PWVcf $>10,6$ м/с у пациентов с одышкой можно рассматривать как фактор риска снижения активности апоптоза и увеличения риска провоспалительных реакций. Путем построения ROC-кривой для всех имеющихся значений PWVa у пациентов с длительным ПКС был получен наиболее оптимальный порог отсечения $>8,3$ м/с ($AUC=0,66$, $p=0,018$), который можно рассматривать как фактор риска снижения активности апоптоза и увеличения риска провоспалительных реакций (рис. 33). Построение четырехпольной таблицы показало, что у пациентов с длительным ПКС при снижении каспазы-6 ОР снижения активности апоптоза и увеличения провоспалительных реакций при значении PWVcf более 10,6 м/с увеличивается в 4 раза ($OR=4,10$ (95% ДИ=1,45-11,77)), ОШ – в 7 раз ($OШ=6,98$, (95%ДИ=1,14-20,59); при значении PWVa более 8,3 м/с – в 3 раза ($OR=3,22$ (95% ДИ=1,31-9,62)), ОШ – в 5 раз ($OШ=4,72$, (95%ДИ=1,25-20,12).

Среди 6 показателей феррокинетики выявлено 2 параметра, статистически значимо отличающиеся между группами. Во второй группе пациенты с уровнем каспазы-6 $\leq 26,5$ пг/мл статистически значимо имели более высокий уровень ферритина: 215,1 [108,0;393,0] versus 94,4 [40,21;150,90] нг/мл ($p = 0,047$) и КНТЖ: 34,5[15,9;48,6] versus 20,6[12,7;39,0]% ($p < 0,001$).

Корреляционный анализ показал средней силы обратную взаимосвязь между уровнем каспазы-6 и ферритином ($r=-0,28$, $p < 0,05$) и прямую средней силы взаимосвязь с КНТЖ ($r=0,35$, $p < 0,05$). При построении ROC-кривой для всех значений ферритина была получена точка отсечения $>152,5$ нг/мл ($AUC=0,67$, $p=0,035$) при КНТЖ $<19,8\%$ (рис. 34.). Следовательно, повышение ферритина $>152,5$ нг/мл при снижении КНТЖ $<19,8\%$ у пациентов с длительным ПКС можно рассматривать как фактор риска снижения активности апоптоза и увеличения риска провоспалительных реакций.

Чувствительность и специфичность данного параметра составили 54,5% и 84,2% соответственно. ОР снижения активности апоптоза и увеличения провоспалительных реакций у пациентов с длительным ПКС при повышении уровня ферритина более 152,5 нг/мл и снижении КНТЖ $<19,8\%$ увеличивается в 2,5 раза ($OR=2,49$ (95%ДИ=1,23-5,75)), ОШ – более, чем в 4 раза ($OШ=4,16$ (95%ДИ=1,40-12,76)).

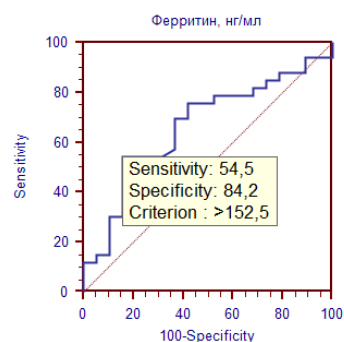


Рис. 34. ROC-кривая для значений ферритина (нг/мл), как фактора риска снижения активности апоптоза и увеличения риска провоспалительных реакций

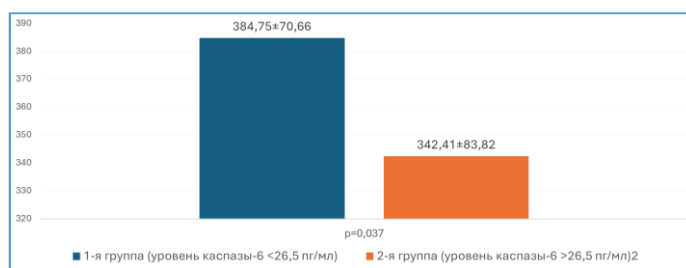


Рис. 35. Концентрация TIMP1 по группам обследуемых

У пациентов с уровнем каспазы-6 <26,5 пг/мл концентрация TIMP1 составила 384,75±70,66 нг/мл, что оказалось статистически значимо выше, чем концентрация TIMP1 в группе с уровнем каспазы-6 >26,5 пг/мл, где она составила 342,41±83,82 нг/мл (p=0,037) (рис. 35). При проведении корреляционного анализа получена средней силы обратная взаимосвязь между уровнем каспазы-6 и концентрацией TIMP1 ($r = -0,26$, средняя, $p < 0,05$).

Путем построения ROC-кривой для всех имеющихся значений TIMP1 у пациентов с длительным ПКС был получен наиболее оптимальный порог отсечения 376,1 нг/мл (AUC=0,64, p=0,027). Следовательно, повышение TIMP1 >376,1 нг/мл у пациентов с длительным ПКС можно рассматривать как фактор риска снижения активности апоптоза и увеличения риска провоспалительных реакций. Чувствительность параметра – 70,8%, специфичность – 54,8% (рис. 36).

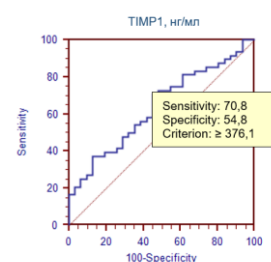


Рис. 36. ROC-кривая для значений TIMP1 >376,1 нг/мл у пациентов с длительным ПКС, как фактора риска снижения активности апоптоза и увеличению риска провоспалительных реакций

У пациентов с длительным ПКС ОШ снижения активности апоптоза и увеличения риска провоспалительных реакций при уровне TIMP1 >376,1 нг/мл составил 3,44 (95%ДИ=1,26-9,54), ОР – 1,69 (95%ДИ=1,10-2,72).

При проведении кластерного анализа было выявлено, что у 40,0% больных с длительным ПКС, а при кардиоваскулярном фенотипе – у 97,6%, определяется увеличение TIMP1 >138 нг/мл, который является интегральным показателем риска развития фиброза в тканях. С целью оценки риска коллагенообразования и/или коллагенолиза при длительном ПКС и определения предикторов его развития в сравнении с больными без данного синдрома был выполнен субанализ, в который были включены 178 больных.

При оценке интегрального показателя TIMP1 выявлена компрометация системы коллагенолиза у всех пациентов с длительным ПКС, характеризующаяся преимущественной ее трансформацией в сторону коллагенообразования с соответствующими уровнями TIMP1 выше верхнего предела референсного значения (135 пг/мл). Тем не менее, у больных первой группы с длительным ПКС TIMP1 был выше референсных значений, но ниже, чем во второй группе – у бессимптомных больных после НКВИ: 315,5 [145,0;620,0] пг/мл versus 513,5 [220,0; 865,0] пг/мл ($p < 0,001$). Полученные данные указывают на то, при длительном ПКС развивается коллагенолитический паттерн на фоне увеличения риска образования патологического коллагена.

Для TIMP1 для всех больных, перенесших НКВИ, была получена точка отсечения ≤ 410 пг/мл, но >135 пг/мл, с чувствительностью 78,3%, специфичностью 73,7% (AUC=0,786, $p=0,001$). В первой группе у 57 (64,8%) больных TIMP1 был ≤ 410 пг/мл, но >135 пг/мл, во второй – у 18 (20,0%) пациентов ($p < 0,001$) (рис. 37). Следовательно, при TIMP1 ≤ 410 пг/мл, но >135 пг/мл ОШ развития длительного ПКС увеличивается в 7,4 раза (ОШ=7,355, 95%ДИ=3,555;15,382), ОР – в 3,2 раза (ОР=3,234, 95%ДИ=2,093;5,154).

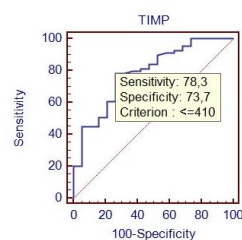


Рис. 37. ROC-кривая для $135 < \text{TIMP1} \leq 410$ пг/мл у пациентов, перенесших НКВИ, как интегрального показателя, отражающего состояние системы коллагенообразования

С целью определения предикторов развития коллагенолитического паттерна на фоне преобладающих процессов фиброза у больных с длительным ПКС больные первой группы с длительным ПКС были разделены на две подгруппы: в первую подгруппу вошли 57 пациентов с уровнем $135 < \text{TIMP1} \leq 410$ пг/мл, во вторую подгруппу – 37 пациентов с уровнем TIMP1 > 410 пг/мл. При сравнении 28 клинико-anamnestических показателей между подгруппами больных с длительным ПКС статистически значимых различий получено не было.

Корреляционный анализ продемонстрировал наличие средней обратной взаимосвязи развития «Long Covid» в любых вариантах: наличие слабости, общего недомогания, усталости, нарушения концентрации внимания и памяти, одышки, снижения качества жизни, с концентрацией TIMP1 ($r=-0,315$, $p < 0,05$; $r=-0,315$, $p < 0,05$; $r=-0,315$, $p < 0,05$; $r=-0,344$, $p < 0,05$, $r=-0,364$, $p < 0,05$, $r=-0,298$, $p < 0,05$); и сильной прямой взаимосвязи вакцинации от НКВИ с концентрацией TIMP1 ($r=0,538$, $p < 0,05$). Произведен расчет ОШ и ОР развития «Long Covid» в вариантах: наличие слабости, общего недомогания, усталости, одышки, снижения качества жизни при развитии коллагенолитического паттерна на фоне преобладающих процессов фиброза. Отмечается, что ОШ составило 5,3 (ОШ=5,334, 95%ДИ=1,726; 17,216), ОР – 2,9 (ОР=2,901, (95%ДИ=1,379; 7,168)). ОШ развития «Long Covid» в варианте нарушения концентрации внимания и памяти составляет 6,3 (ОШ=6,314, 95%ДИ=1,562; 29,600), ОР – 4,2 (ОР=4,170, 95%ДИ=1,378; 16,960). Вакцинация от НКВИ снижает ОШ развития коллагенолитического паттерна на фоне преобладающих процессов фиброза у больных с длительным ПКС, на 92,5% (ОШ=0,075, 95%ДИ=0,021; 0,254), ОР – на 82,8% (ОР=0,172, 95%ДИ=0,070; 0,391).

Проведенный корреляционный анализ позволил выявить прямую средней силы взаимосвязь между уровнем TIMP1 и концентрацией цистатина С в крови ($r=0,297$, $p < 0,05$).

Путем построения ROC кривой для всех значений концентрации цистатина С была получена точка отсечения $>0,736$ мг/л, что позволяет рассматривать данный показатель как предиктор развития коллагенолитического паттерна на фоне преобладающих процессов фиброза у больных с длительным ПКС с

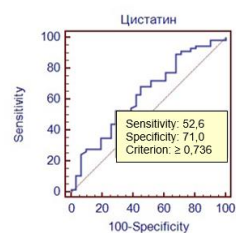


Рис. 38. ROC-кривая для $C \geq 0,736$ мг/л у пациентов с длительным ПКС, как

чувствительностью 52,6% и предиктор развития коллагенолитического паттерна на фоне преобладающих процессов фиброза специфичностью 71,0% (AUC=0,633, $p=0,034$) (рис. 38).

Цистатин С $\geq 0,736$ мг/л увеличивает ОШ развития коллагенолитического паттерна на фоне преобладающих процессов фиброза у больных с длительным ПКС в 3,2 раза (ОШ=3,245, 95%ДИ=2,317; 7,343), ОР – в 2,0 раза (ОР=2,045, 95%ДИ=1,501; 13,412).

Анализ показателей объемной сфигмоплетизмографии продемонстрировал более высокую PWVcf: $13,91 \pm 5,21$ versus $12,18 \pm 2,71$ м/с ($p=0,044$); и индекса САVI: $9,00 \pm 1,92$ versus $8,10 \pm 1,91$ ($p=0,037$) у больных в первой подгруппе по сравнению со второй. Корреляционный анализ продемонстрировал обратную среднюю взаимосвязь между уровнем TIMP1 и PWVcf ($r=-0,355$, $p < 0,05$). Путем построения ROC-кривой для всех значений PWVcf была получена точка отсечения $>11,6$ м/с, что позволяет рассматривать данный показатель как предиктор развития коллагенолитического паттерна на фоне преобладающих процессов фиброза у больных с длительным ПКС с чувствительностью 46,9% и специфичностью 85,2% (AUC=0,640, $p=0,027$) (рис. 39). Также выявлена обратная средняя взаимосвязь между индексом САVI и уровнем TIMP1 ($r=-0,360$, $p < 0,05$). Путем построения ROC-кривой для всех значений индекса САVI была получена точка отсечения $\geq 7,1$, что позволяет рассматривать данный показатель как предиктор развития коллагенолитического паттерна на фоне преобладающих процессов фиброза у больных с длительным постковидным синдромом с чувствительностью 34,7% и специфичностью 92,6% (AUC=0,667, $p=0,009$) (рис. 40).

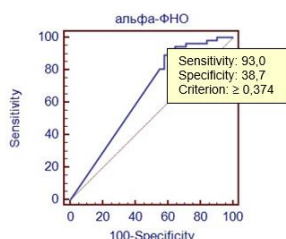


Рис. 39-40-41-42. ROC-кривые для PWVcf $\geq 11,6$ м/с, индекса САVI $\geq 7,1$, ферритина $\geq 77,76$ нг/мл и Альфа-ФНО $\geq 0,374$ пг/мл, как предикторов развития коллагенолитического паттерна на фоне преобладающих процессов фиброза

PWVcf $\geq 11,6$ м/с увеличивает ОШ развития коллагенолитического паттерна на фоне преобладающих процессов фиброза у больных с длительным ПКС в 3,5 раза (ОШ=3,543, 95%ДИ=2,589; 11,203), ОР – в 2,4 раза (ОР=2,411, 95%ДИ=1,827; 9,673). Индекс САVI $\geq 7,1$ увеличивает ОШ развития коллагенолитического паттерна на фоне преобладающих процессов фиброза у больных с длительным ПКС в 3,0 раза (ОШ=3,002, 95%ДИ=2,267; 8,406), ОР – в 2,1 раза (ОР=2,146, 95%ДИ=1,622; 10,157).

Методом корреляционного анализа выявлена обратная средняя взаимосвязь между уровнем TIMP1 и концентрацией ферритина в крови ($r=-0,280$, $p < 0,05$). Путем построения ROC-кривой для всех значений ферритина была получена точка отсечения $>77,76$ нг/мл, что позволяет рассматривать данный показатель как предиктор развития коллагенолитического паттерна на фоне преобладающих процессов фиброза у больных с длительным ПКС с чувствительностью 33,3% и специфичностью 99,0% (AUC=0,707, $p=0,002$) (рис. 41). Ферритин крови $\geq 77,76$ нг/мл увеличивает ОШ развития коллагенолитического паттерна на фоне преобладающих процессов фиброза у больных с

длительным ПКС в 1,9 раза (ОШ=1,904, 95%ДИ=1,438; 8,659), ОР – в 1,5 раза (ОР=1,504, 95%ДИ=1,256; 7,238).

Также выявлена обратная средней силы взаимосвязь между Альфа-ФНО и уровнем TIMP1 ($r=-0,325$, $p < 0,05$). Путем построения ROC-кривой для всех значений Альфа-ФНО была получена точка отсечения $\geq 0,374$ пг/мл, что позволяет рассматривать данный показатель как предиктор развития коллагенолитического паттерна на фоне преобладающих процессов фиброза у больных с длительным ПКС с чувствительностью 93,0% и специфичностью 38,7% (AUC=0,652, $p=0,005$) (рис. 42). Альфа-ФНО $\geq 0,374$ пг/мл увеличивает ОШ развития коллагенолитического паттерна на фоне преобладающих процессов фиброза у больных с длительным ПКС в 3,5 раза (ОШ=3,518, 95%ДИ=1,922; 5,361), ОР – в 2,3 раза (ОР=2,344, 95%ДИ=1,482; 11,006).

Кластерный анализ показал, что анемия встречается у 13,7% больных с длительным ПКС, статистически значимо чаще при полисимптомном фенотипе с коморбидной патологией, чем при других фенотипах, и характеризуется нарушением феррокинетики с преобладанием гиперферритинемия в 17,0% случаев. У 34 (97,14%) больных с длительным ПКС была верифицирована анемия легкой степени тяжести у 1 (2,86%) больного средней степени тяжести. Анемия тяжелой степени не была диагностирована. У 27 (77,14%) больных анемия является гипохромной, у 8 пациентов (22,86%) – нормохромной. Дефицита витамина В12 или фолиевой кислоты выявлено не было.

Для подтверждения высокой частоты встречаемости анемии при длительном ПКС и предикторов ее развития был выполнен специальный субанализ, в который были включены 614 больных, перенесших НКВИ 12 и более недель назад. Анемия была зарегистрирована у 35 (17,1%) из 205 больных с длительным ПКС и у 31 (7,6%) из 409 пациентов без ПКС после перенесенной НКВИ ($p=0,001$). Анемия увеличивала ОШ развития длительного ПКС в 2,51 раза (95%ДИ 1,454-4,341), ОР – в 1,71 раза (95%ДИ 1,267-2,182).

Для определения предикторов развития анемии пациенты с длительным ПКС были разделены на 2 подгруппы: в первую подгруппу были включены 35 больных с анемией, во – вторую 170 без анемии.

При проведении корреляционного анализа выявлена высокой силы прямая взаимосвязь между уровнем гемоглобина и уровнем сывороточного железа ($r=0,479$, $p < 0,05$).

Путем построения ROC-кривой у пациентов с длительным ПКС была получена точка отсечения 11,9 мкмоль/л и ниже для сывороточного железа (AUC=0,813, $p < 0,001$), позволяющая сделать вывод о том, что при значении сывороточного железа $\leq 11,9$ мкмоль/л увеличивается риск развития анемии. Чувствительность предиктора – 77,3%, специфичность – 75,0% (рис. 43).

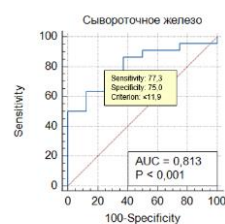


Рис. 43. ROC-кривая для сывороточного железа у больных с длительным ПКС, как предиктора развития анемии при значении $\leq 11,9$ мкмоль/л

При проведении расчета ОШ и ОР получены следующие данные: уровень сывороточного железа при значении $\leq 11,9$ мкмоль/л увеличивает ОР анемии в 3,91 раза, (ОР=3,911 (95%ДИ=1,75-8,74); ОШ – в 27,20 раза (95%ДИ=2,71-272,84).

При проведении корреляционного анализа выявлены прямые средней силы взаимосвязи анемии с НКВИ+пневмонией+ПИТ ($r=0,216$, $p < 0,05$). Тяжелое течение НКВИ увеличивает ОР анемии в 2,583 раза, ($OR=2,583$ ($95\%ДИ=1,006-7,743$); ОШ – в 9,201 раза ($95\%ДИ=2,201-33,493$).

Корреляционный анализ показал наличие средней силы обратную взаимосвязь между уровнем гемоглобина и объемом фиброза легких на КТ легких при длительном ПКС ($r=-0,203$, $p < 0,05$).

При построении ROC-кривой была получена точка отсечения для объема фиброза легких на КТ 45% и более, как предиктора развития анемии при длительном ПКС ($AUC=0,639$, $p=0,028$) (рис. 44). Следовательно, значение объема поражения легких $>45\%$ позволяет рассматривать его, как предиктор развития анемии у больных с длительным ПКС. Чувствительность и специфичность данного параметра составили 56,82% и 69,23% соответственно ($p < 0,05$ для всех).



Рис. 44. ROC-кривая для фиброза легких $>45\%$ у пациентов с длительным ПКС как предиктора развития анемии

При проведении расчета ОШ и ОР получены следующие данные: при наличии фиброза легких 45% и более по КТ ОР развития анемии увеличивается в 1,517 раза ($OR=1,517$ ($95\%ДИ=1,06-2,167$); ОШ – в 2,502 раза ($95\%ДИ=1,043-5,19$).

Из 23 лабораторных показателей группы статистически значимо отличались по концентрации Д-димера в крови: 490,04[281,25;704,85] нг/мл versus 326,03[190,0;548,0] нг/мл ($p=0,025$). Корреляционный анализ показал наличие статистически значимой обратной слабой силы взаимосвязи между уровнем гемоглобина и концентрацией Д-димера в крови ($r=-0,176$, $p < 0,05$).

При построении ROC-кривой и оценке всех значений Д-димера была получена точка отсечения 423 нг/мл и выше ($AUC=0,631$, $p=0,024$) (рис. 45). Следовательно, значение Д-димера >423 нг/мл позволяет рассматривать его, как предиктор развития анемии у больных с длительным ПКС. Чувствительность и специфичность данного параметра составили 63,6% и 60,0% соответственно ($p < 0,05$ для всех).

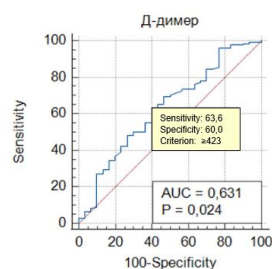


Рис. 45. ROC-кривая для Д-димера >423 нг/мл у пациентов с длительным ПКС, как предиктора риска развития анемии

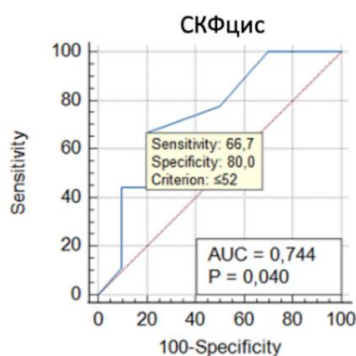


Рис. 46. ROC-кривая для СКФцис 52 мл/мин/1,73м² и ниже у больных с длительным ПКС, как предиктора развития анемии

Корреляционный анализ показал наличие прямой высокой силы взаимосвязи между уровнем гемоглобина и СКФ, рассчитанной по цистатину С ($r=0,427$, $p < 0,05$). При построении ROC-кривой и оценке всех значений СКФцис была получена точка отсечения 52 мл/мин/1,73м² (AUC=0,744, $p=0,04$) (рис. 46). Следовательно, уровень СКФцис 52 мл/мин/1,73м² и ниже позволяет рассматривать его, как предиктор развития анемии у больных с длительным ПКС.

Чувствительность и специфичность данного параметра составили 66,7% и 80,0% соответственно ($p < 0,05$). При проведении расчета ОШ и ОР получены следующие данные: при значении СКФцис 52 мл/мин/1,73м² и ниже риск развития анемии у больных с длительным ПКС увеличивается в 3,006 раза (95%ДИ=0,812-11,082), ОШ – в 7,0 раз (95%ДИ=0,861-56,897). Чувствительность параметра - 75,0%, специфичность - 70,0%.

НЕБЛАГОПРИЯТНЫЙ ПРОГНОЗ БОЛЬНЫХ С ДЛИТЕЛЬНЫМ ПОСТКОВИДНЫМ СИНДРОМОМ И ПРЕДИКТОРЫ ЕГО РАЗВИТИЯ

Второй этап представлял собой проспективное наблюдательное исследование, в течение которого фиксировались все смертельные исходы и госпитализации больных с длительным ПКС ($n=305$). Период наблюдения больных составил 24,6 [12,4;47,7] мес.

На втором этапе больные были разделены на 2 группы: первую группу составили 200 больных с симптомами длительного ПКС; вторую группу – 105 пациентов, перенесших НКВИ более 3 месяцев назад, и не имевших диагностических критериев длительного ПКС.

Группы больных с длительным ПКС и без него статистически значимо не отличались по полу, возрасту, факторам сердечно-сосудистого риска, сопутствующим заболеваниям и постоянно принимаемой терапии, тяжести НКВИ в острый период.

Среди 200 больных с длительным ПКС было выявлено 89 неблагоприятных клинических исходов у 85 (44,5%) пациентов, в группе пациентов без длительных симптомов COVID-19 среди 105 обследуемых – у 22 (21,0%) человек 22 исхода ($p=0,001$).

Длительный ПКС увеличивал ОШ неблагоприятного прогноза в 2,789 (95%ДИ 1,563-5,009) раза, ОР – в 1,368 (95%ДИ 1,158-1,570) раза. Общая смертность в первой группе за 24,6 месяца наблюдения составила 4,5%, во второй группе – 1,9% ($p=0,406$).

На рис.47, 48 представлены кривые наступления смертельных исходов и госпитализаций у больных, перенесших НКВИ, по группам обследуемых.

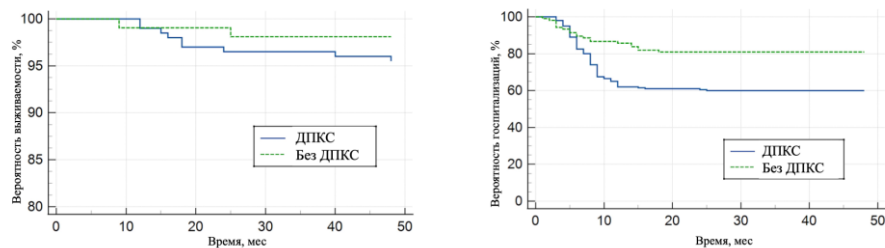


Рис. 47-48. Кривые выживаемости Каплана-Мейера и кривые наступления госпитализаций Каплана-Мейера по группам обследуемых, перенесших НКВИ в зависимости наличия и отсутствия длительного ПКС (n=305).

Анализ выживаемости не показал статистически значимых различий по частоте наступления смертельных событий между группами ($p=0,252$).

В первой группе за весь период наблюдения зарегистрировано 80 госпитализаций (40,0%) у 77 больных, во второй группе было отмечено 20 госпитализаций (19,0%) у 19 пациентов ($p<0,001$). Анализ наступления частоты госпитализаций показал статистически значимые различия между группами ($p<0,001$). Было определено, что развитие длительного ПКС у больных, перенесших НКВИ, увеличивает ОШ необходимости в госпитализациях в 3,085 раза (95%ДИ 1,677;5,720), ОР – в 1,413 раза (95%ДИ 1,189-1,621).

Объединенный анализ выживаемости и наступления госпитализаций показал статистически значимые различия между группами ($p < 0,001$). Среди больных с длительным ПКС частота неблагоприятного прогноза составила 42,5%. Объединенный анализ выживаемости и частоты наступления госпитализаций представлен на рис. 49.

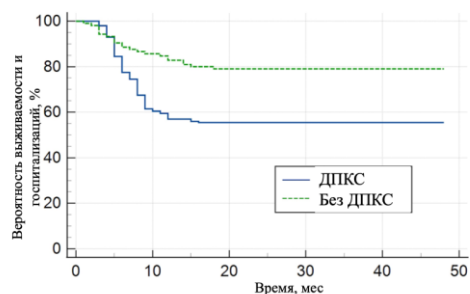


Рис. 49. Кривые выживаемости и наступления госпитализаций Каплана-Мейера по группам обследуемых, перенесших НКВИ, в зависимости наличия и отсутствия длительного ПКС (n=305).

Для определения предикторов неблагоприятного прогноза у больных с длительным ПКС пациенты этой группы в конце 2 этапа исследования (n=200) были разделены на 2 подгруппы в зависимости от прогноза: в первую подгруппу были включены 85 (42,5%) больных, у которых были зарегистрированы неблагоприятные последствия, во вторую – 115 (57,5%) без неблагоприятных последствий за период наблюдения с ретроспективной оценкой их характеристик в дебюте второго этапа.

Среди 124 параметров предикторную значимость для неблагоприятного прогноза у больных с длительным ПКС продемонстрировали 20 показателей.

ОШ и ОР развития неблагоприятного прогноза у больных с длительным постковидным синдромом в зависимости от 20 взаимосвязанных с ним параметров представлены в таблице 10.

Таблица 10.

ОШ и ОР развития неблагоприятного прогноза у больных с длительным постковидным синдромом (n=200)

Параметр	ОШ (95%ДИ)	ОР (95%ДИ)
Госпитализация во время НКВИ, абс. /%	5,009(2,619-9,636)	2,368(1,689-3,297)
Поражение легких на рентгенограмме > 45% во время НКВИ, абс. /%	3,375(1,608-7,146)	2,537(1,438-4,579)
Наличие пяти и более симптомов длительного постковидного синдрома	3,548(1,868-6,775)	1,720(1,319-2,195)
MMSE 10-28 баллов	4,389(1,718-11,531)	3,552(1,586-8,435)
HADS > 7 баллов	2,647(1,405-5,003)	1,834(1,239-2,710)
ИМТ >30 кг/м ² , абс. /%	2,283(1,180-4,430)	1,770(1,122-2,798)
«Non-dipper/Night-peaker» СМАД, абс./%	4,064(1,853-9,024)	3,019(1,623-5,808)
ГЛЖ, абс. /%	3,302(1,412-7,837)	2,706(1,332-5,693)
CAVII > 9, абс./%	3,602(1,917-6,798)	2,011(1,434-2,798)
TAPSE/СДЛА < 0,8, абс./%	2,867(1,071-7,846)	2,537(1,062-6,320)
СКФцис <60 мл/мин/1,75м ² , абс.	1,906(1,010-3,602)	1,523(1,007-2,293)
альфаФНО > 8,1 пг/мл, абс. /%	2,541(1,058-6,174)	2,214(1,049-4,800)
Каспаза 6 > 28,2 пг/мл, абс. /%	7,047(3,318-15,166)	4,059(2,349-7,294)
Nt-proBNP > 125 пг/мл, абс./%	2,177(1,107-4,295)	1,748(1,077-2,849)
ТИМР1 > 138 нг/мл, абс./%	5,147(2,675-9,964)	2,561(1,770-3,707)
ИМ/Инсульт в период наблюдения, абс. /%	4,978(1,209-23,671)	4,510(1,194-20,419)
Фибрилляция предсердий, абс. /%	4,126(1,155-16,046)	3,721(1,143-13,630)
НТГ/СД 2 типа, абс. /%	3,701(1,017-14,616)	3,383(1,016-12,591)
Анемия, абс. /%	3,617(1,120-12,355)	3,248(1,109-10,347)
ХОБЛ/БА, абс. /%	2,395(1,247-4,614)	1,804(1,163-2,807)

ВЫВОДЫ

1. Распространенность длительного ПКС среди 2432 больных, перенесших НКВИ и обратившихся последовательно в поликлинику в течение 3 лет, составила 36,1%. Длительный ПКС проявляется большим разнообразием клинических симптомов и признаков в сочетании с высокой частотой хронической коморбидной патологии и острых состояний, что представляет значительные трудности в дифференциальной диагностике.

2. Методом неконтролируемого машинного обучения на основе кластерного анализа выделено 6 клиничко-патогенетических фенотипов длительного ПКС среди 802 амбулаторных больных: полисимптомный с хронической коморбидной патологией (66,6%), хронический респираторный (14,5%), кардиоваскулярный (5,2%), тромбоэмболический (2,0%), острый респираторный (8,0%), острый ишемический (3,7%). Для каждого фенотипа длительного ПКС определены специфические предикторы его формирования.

3. Женский пол, СД/НТГ, когнитивные нарушения, наличие тревоги и депрессии, гипертриглицеридемия, гиперурикемия, гиперферритинемия более 300 мкг/л, нарушение суточного ритма АД при высокой приверженности терапии на фоне генетической детерминированности, увеличение артериальной жесткости взаимосвязаны с формированием самого частого полисимптомного фенотипа длительного ПКС с хронической коморбидной патологией.

4. Предикторную ценность для развития хронического респираторного фенотипа длительного ПКС продемонстрировали следующие показатели: возраст > 65 лет, мужской пол, курение, кашель со снижением сатурации кислородом <98% после теста 6-минутной ходьбы, прогрессирование течения хронических бронхолегочных заболеваний с бронхиальной обструкцией и формированием хронического легочного сердца, активация неспецифического воспаления и апоптоза.

5. Течение хронического респираторного фенотипа длительного ПКС зависит от течения НКВИ в острый период у больных с одышкой, частота которой достигает 84,5%. Тяжелое течение НКВИ в острый период с поражением легких >45% и формированием фиброза в сочетании с наличием тревоги, депрессии, когнитивных нарушений, повышенный уровень миокардиального стресса, оцененного по уровню NT-proBNP и апоптоза, оцененного по уровню каспазы-6, формируют длительный ПКС у больных с одышкой.

6. Предикторами формирования кардиоваскулярного фенотипа длительного ПКС стали ССЗ, как их наличие в анамнезе, так и «новые» формы, такие как ХСН, стабильная стенокардия, атеросклероз периферических артерий, ФП и ЖНР, почечная дисфункция, развитие фиброза, отказ от приема бета-адреноблокаторов и антикоагулянтов.

7. Тромбоэмболический фенотип на фоне множественной симптоматики длительного ПКС ассоциирован с развитием острой патологии, такой как ТЭЛА, тромбозы глубоких вен, тромбообразование в камерах сердца, особенно у больных с онкологическими заболеваниями в анамнезе и увеличением D-димера более 1000 нг/мл.

8. Предикторную значимость для острого респираторного фенотипа длительного ПКС продемонстрировали симптомы, типичные для пневмонии в сочетании с выраженной воспалительной реакцией, как основного синдрома очагового поражения паренхимы легких. Острый ишемический фенотип был взаимосвязан с клинико-лабораторной симптоматикой острых форм ИБС, ишемического инсульта с когнитивными нарушениями на фоне большого многообразия симптомов длительного ПКС.

9. При кластеризации когнитивные нарушения, составляющие 55,8%, были одним из частых проявлений у больных с длительным ПКС. Новый метод с использованием информационной системы «СЕМОГРАФ» в сравнении с «золотым» стандартом – шкалой MMSE позволил с высокой точностью верифицировать наличие когнитивных нарушений у больных с длительным ПКС (AUC – 0,855, $p < 0,001$; чувствительность 85,6 %, специфичность 90,1 %). Более тяжелые формы НКВИ, нарушения суточного ритма АД, в том числе маскированная ночная АГ, ожирение, гиперферритинемия, напряжение миокардиального стресса, наличие низкоинтенсивного неспецифического воспаления и признаков апоптоза явились предикторами развития когнитивных нарушений у больных с длительным ПКС.

10. Распространенность анемии среди больных с длительным ПКС была верифицирована у 17,1% преимущественно легкой степени тяжести, гипохромной и

связанной с дефицитом железа в сыворотке крови. Анемия увеличивала ОР развития длительного ПКС в 1,71 раза. Развитие анемии при длительном ПКС было ассоциировано с более тяжелыми формами перенесенной НКВИ, фиброзом легких $\geq 45\%$ на КТ после НКВИ, увеличением D-димера ≥ 423 нг/мл, снижением СКФцис ≤ 52 мл / мин. / $1,73 \text{ м}^2$.

11. Длительный ПКС взаимосвязан с относительным дефицитом каспазы-6, что ассоциируется со снижением активности апоптоза и увеличением провоспалительных реакций, предикторами формирования которого являются активация миокардиального стресса, повышенное коллагенообразование, гиперферритинемия и увеличение артериальной жесткости. Трансформация системы коллагенообразования при длительном ПКС характеризуется развитием коллагенолитического паттерна на фоне преобладающих процессов формирования фиброза, предикторами которого стали увеличение цистатина С $\geq 0,736$ мг/л, PWVcf $\geq 11,6$ м/с, индекса САVI $\geq 7,1$, ферритина $\geq 77,76$ нг/мл и Альфа-ФНО $\geq 0,374$ пг/мл.

12. Течение длительного ПКС характеризуется высокой частотой неблагоприятного прогноза, достигающей 44,5%, в течение 2 лет наблюдения. Длительный ПКС увеличивает ОР комбинированного показателя смертности и потребности в госпитализациях – в 1,368 раза. Предикторную ценность в развитии неблагоприятного прогноза у больных с длительным ПКС имеют следующие показатели: тяжелое течение НКВИ в острой фазе, полисимптомность, в том числе симптомы тревоги, депрессии, нарушения когнитивных функций, наличие определенной коморбидной патологии и факторов риска без отягощенного анамнеза до верификации длительного ПКС, ремоделирование сердца и артерий с высоким миокардиальным стрессом, увеличение активности неспецифического воспаления, фиброза и апоптоза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных с длительным ПКС и многообразием клинической симптоматики рекомендуется проводить тщательную дифференциальную диагностику для исключения жизнеугрожающих острых состояний, прогрессирования хронической коморбидной патологии и «новых» случаев заболеваний.

2. Контроль целевых диапазонов офисного АД и при СМАД требуется у больных с длительным ПКС даже при высокой приверженности лечению с целью стабилизации течения ГБ.

3. У больных, перенесших НКВИ, необходимы контроль известных и новых предикторов, таких как курение, ожирение, гипертриглицеридемия, гиперурикемия, гиперферритинемия, коррекция артериальной жесткости и почечной дисфункции для профилактики развития длительного ПКС, а при наличии патологического полиморфизма гена ангиотензиногена – более агрессивное воздействие.

4. Оценка наличия у больных с длительным ПКС тревоги, депрессии, когнитивных нарушений и анемии позволяет разработать персонифицированную эффективную реабилитационную программу в целях улучшения качества жизни и прогноза.

5. В целях объективизации, доступности, скорости и хорошей воспроизводимости рекомендуется для диагностики когнитивных нарушений у больных длительным ПКС применять новый метод с использованием информационной системы «СЕМОГРАФ».

6. Тяжелое течение НКВИ в острой фазе, полисимптомность, в том числе симптомы тревоги, депрессии, нарушения когнитивных функций, наличие определенной коморбидной патологии и факторов риска без отягощенного анамнеза до верификации длительного ПКС, ремоделирование сердца и артерий с высоким миокардиальным стрессом рекомендуется рассматривать как предикторы неблагоприятного прогноза, требующие своевременной и эффективной коррекции.

СПИСОК РАБОТ ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Список работ, опубликованных в журналах, рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки РФ

1. **Масалкина О.В.** Нарушения суточного ритма артериального давления, предстатия сердечной недостаточности и хроническая болезнь почек – предикторы неблагоприятного прогноза у больных неосложненной гипертонической болезнью с длительным постковидным синдромом / **О.В. Масалкина**, Н.А. Козиолова, М.С. Веселкова, М.А. Озорнин // Пермский медицинский журнал. – 2026. – № 43 (1). – С. 21–34 (К2).
2. **Масалкина, О.В.** Предикторы развития когнитивных нарушений у больных гипертонической болезнью с длительным постковидным синдромом / **О.В. Масалкина**, Н.А. Козиолова, // Артериальная гипертензия. – 2025. – №31 (5). – С. 446-459 (К1).
3. **Масалкина, О.В.** Неблагоприятный прогноз больных с длительным постковидным синдромом и предикторы его развития / **О.В. Масалкина**, Козиолова Н.А. // Пермский медицинский журнал. – 2025. – №42 (5). – С. 66-79 (К2).
4. **Масалкина, О.В.** Предикторы формирования длительного постковидного синдрома с основным симптомом одышки у больных с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции / **О.В. Масалкина**, А.И. Чернявина, Н.А. Козиолова, Е.А. Полянская // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2025. – №22 (3). – С. 3-13 (К2).
5. **Масалкина, О.В.** Кластеризация фенотипов длительного постковидного синдрома и определение некоторых патофизиологических механизмов их развития / **О.В. Масалкина**, Н.А. Козиолова, Е.И. Мерк // Терапия. – 2025. – №11 (6). – С. 66-80 (К2).
6. **Масалкина, О.В.** Новый способ диагностики когнитивных нарушений у больных гипертонической болезнью с длительным постковидным синдромом / **Масалкина О.В.**, Козиолова Н.А., Белоусов К.И. // Артериальная гипертензия. – 2025. – №31 (3). – С. 265-273 (К1).
7. **Масалкина, О.В.** Предикторы развития впервые выявленной хронической сердечной недостаточности у больных с одышкой при длительном постковидном синдроме / **Масалкина О.В.**, Чернявина А.И., Козиолова Н.А., Полянская Е.А., Миронова С.В., Улыбина Е.В.// Кардиология. – 2025. – №65 (8). – С. 42-52 (К2).
8. **Масалкина, О.В.** Особенности состояния системы коллагенолиза и предикторы ее изменений у больных при длительном постковидном синдроме / **О.В. Масалкина**, Е.А. Полянская, Н.А. Козиолова, А.И. Чернявина // Архив внутренней медицины. – 2025. – №15 (4). – С. 284-295 (К1).
9. **Масалкина, О.В.** Факторы, определяющие изменение активности каспазы-6 у больных с одышкой при длительном постковидном синдроме / **О.В. Масалкина**, А.И. Чернявина, Н.А. Козиолова, Е.А. Полянская // Российский медицинский журнал. – 2025. – №31 (2). – С. 139-150 (К1).

10. **Масалкина, О.В.** Особенности течения и факторы риска затяжного постковидного синдрома у пациентов с одышкой / **О.В. Масалкина**, Е.А. Полянская, Н.А., Козиолова А.И Чернявина // Терапия. – 2025. – №11 2(84). – С. 32-40 (К2).

11. **Масалкина, О.В.** Предикторы развития анемии при длительной постковидном синдроме / Н.А. Козиолова, А.И. Чернявина, **О.В. Масалкина**, Д.Ю. Соснин // Терапия. – 2025. – №11 2 (84). – С. 69-77 (К2).

12. **Масалкина, О.В.** Предикторы развития аномальных моделей суточного ритма артериального давления у больных гипертонической болезнью, перенесших новую коронавирусную инфекцию / Н.М. Сюзева, **О.В. Масалкина**, Н.А. Козиолова, А.И. Чернявина.// Пермский медицинский журнал. – 2024. – № 41 (4). – С. 87-100 (К2).

13. **Масалкина, О.В.** Состояние органов-мишеней у больных гипертонической болезнью, перенесших новую коронавирусную инфекцию / Н.М. Сюзева, Н.А. Козиолова, А.И. Чернявина, **О.В. Масалкина** // Пермский медицинский журнал. – 2024. – № 41 (6). – С. 5-23 (К2).

14. **Масалкина, О.В.** Распространенность и характеристика впервые выявленной хронической сердечной недостаточности у больных с одышкой, перенесших новую коронавирусную инфекцию / О.В. Масалкина, Н.А. Козиолова, М.А. Н.М. Сюзева // Российский кардиологический журнал. – 2023. – № 28 (3). – С. 27-37 (К1).

15. **Масалкина, О.В.** Вклад хронической обструктивной болезни легких в перестройку органов-мишеней у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца на фоне хронической сердечной недостаточности / Н.А. Козиолова, **О.В. Масалкина**, Е.В. Козлова, М.В. Суровцева, // Сердечная недостаточность. – 2017. № 18. 3 (102). – С. 201-207 (К2).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давления

Альфа-ФНО – фактор некроза опухоли Альфа

ГБ – гипертоническая болезнь

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДДЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка

ДИ – доверительный интервал

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИЛ-6 – интерлейкин-6

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИМТ – индекс массы тела

КНТЖ – коэффициент насыщения трансферрина железом

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка

НКВИ – новая коронавирусная инфекция

ОР – относительный риск

ОШ – отношение шансов

ПКС – постковидный синдром

ПЦР-тест – тест полимеразной цепной реакции

РКИ – рандомизированные клинические исследования

САД – систолическое артериальное давление
СМАД – суточное мониторирование артериального давления
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СРБ – С-реактивный белок
ФВ ЛЖ – фракция выброса ЛЖ
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЭхоКГ – эхокардиография
6MWT – The six minute walking test (тест 6-минутной ходьбы)
AGT — ген ангиотензиногена
AUC – Area Under Curve
CAVI – cardio-ankle vascular index (кардио–лодыжечный сосудистый индекс)
CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula
MMSE – Mini mental state examination (опросник для быстрой скрининговой оценки когнитивных функций)
NT-proBNP – N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида)
HADS – The hospital Anxiety and Depression Scale (госпитальная шкала тревоги и депрессии)
PWVcf – carotid-femoral pulse wave velocity (скорость пульсовой волны в каротидно-фemorальном сегменте)
TIMP-1 – Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinases (тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа)
SARS-CoV-2 – Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2 (коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2)