ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.А. ВАГНЕРА» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Масалкина Ольга Владимировна

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

специальность 3.1.18. – внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант:

доктор медицинских наук,

профессор Н.А. Козиолова

Пермь 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ ……... 7
ВВЕДЕНИЕ ……...13
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ……...30
1.1. Актуальность проблемы эпидемий вирусных инфекций ……..…….30
1.2. Эволюция развития эпидемии новой коронавирусной инфекции ……..33
1.2.1. Характеристика семейства коронавирусов …..……....33
1.2.2. Эпидемиология новой коронавирусной инфекции ……..33
1.3. Определения понятий «длительный постковидный синдром», «Long Covid»……...……35
1.3.1. Определение «поствирусного синдрома»……35
1.3.2. Определение «длительного постковидного синдрома» и «Long covid»……..……..35
1.4. Распространенность длительного постковидного синдрома …..……...37
1.5. Факторы риска и предикторы развития длительного постковидного синдрома ……..……39
1.5.1. Гендер как фактор риска развития длительного постковидного синдрома ……...….. 39
1.5.2. Возраст как фактор развития длительного постковидного синдрома …40
1.5.3. Группа крови как фактор развития длительного постковидного синдрома……..41
1.5.4. Концентрация вирусных вибрионов в назальном секрете и в сыворотке крови как фактор развития длительного постковидного синдрома …...42
1.5.5. Гены как факторы формирования длительного постковидного синдрома. ……...42
1.5.6. Коморбидность как фактор риска формирования длительного постковидного синдрома……..……..43
1.5.7. Влияние вакцинация на формирование длительного постковидного синдрома……..44

1.5.8. Биомаркеры как предикторы развития длительного постковидного синдрома …….…….45
1.6. Характеристика, частота встречаемости клинических симптомов у больных с длительным постковидным синдромом……..46
1.6.1. Общая характеристика встречаемости клинических симптомов у больных с длительным постковидным синдромом……..46
1.6.2. Особенности клинической симптоматики при длительном постковидном синдроме ….……...46
1.6.3. Респираторные симптомы длительного постковидного синдрома ……48
1.6.4. Сердечно-сосудистые симптомы длительного постковидного синдрома ……..….49
1.6.5. Когнитивные и неврологические симптомы у больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию ……..50
1.7. Клиническое фенотипирование длительного постковидного синдрома51
1.8. Патогенетические механизмы формирования длительного постковидного синдрома..……..53
1.8.1. Патогенетические механизмы кардиоваскулярной дисфункции при длительном постковидном синдроме ….……..53
1.8.2. Патогенез развития когнитивных нарушений при длительном постковидном синдроме...……..54
1.8.3. Патогенетические механизмы развития поражения легких у пациентов с длительным постковидным синдромом..……..55
1.9. Качество жизни больных с длительным постковидным синдромом….58
1.10. Прогноз больных с длительным постковидным синдромом……...61
1.11. Тактика ведения больных с длительным постковидным синдромом….63
ГЛАВА 2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБЪЕМ НАБЛЮДЕНИЙ……67
2.1. Дизайн исследования ..……67
2.2. Методы диагностики и верификации заболеваний, методики выполнения лабораторных и инструментальных исследований…….71
2.2.1. Верификации заболеваний……..……...71

2.2.1.1. Диагностика новой коронавирусной инфекции……..71
2.2.1.2. Верификация длительного постковидного синдрома ……..……71
2.2.1.3. Верификация гипертонической болезни ……71
2.2.1.4. Верификация хронической сердечной недостаточности ……...72
2.2.1.5. Определение тяжести одышки ……72
2.2.1.6. Верификация хронической болезни почек ……72
2.2.1.7. Оценка качества жизни пациентов …….……73
2.2.1.8. Оценка определения тревожности и депрессии ……..74
2.2.1.9. Оценка определения когнитивных нарушений ……..74
2.2.2. Методики выполнения лабораторных и инструментальных исследований ……..……...…….78
2.2.2.1. Методика измерения офисного артериального давления, при домашнем измерении и проведении суточного мониторирования артериального давления ……..……...78
2.2.2.2. Оценка выраженности апоптоза ……...……...79
2.2.2.3. Оценка выраженности неспецифического воспаления ..……...79
2.2.2.4. Оценка структурно-функционального состояния сердца …..……79
2.2.2.5. Оценка поражения легочной ткани после перенесенной новой коронавирусной инфекции…….81
2.2.2.6. Оценка наличия и выраженности миокардиального стресса ……..81
2.2.2.7. Оценка функционального состояния артериальной стенки……..81
2.2.2.8. Оценка феррокинетики и наличия анемии……..82
2.2.2.9. Молекулярно-генетическое исследование……...82
2.2.2.10. Оценка влияния хронической обструктивной болезни легких на перестройку органов-мишеней…….….84
2.3. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование…....84
2.4. Статистическая обработка данных ……87
ГЛАВА3. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ДЛИТЕЛЬНОГО ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА, КЛАСТЕРИЗАЦИЯ ФЕНОТИПОВ И ПРЕДИКТОРЫ ИХ РАЗВИТИЯ……...…….……92

3.1. Распространенность длительного постковидного синдрома по обращаемости в поликлинику……..……..92
3.2. Кластеризация фенотипов длительного постковидного синдрома……93
3.2.1. Полисимптомный фенотип (кластер) длительного постковидного синдрома с хронической коморбидной патологией……..93
3.2.1.1. Предикторы развития нарушений суточного ритма артериального давления у больных гипертонической болезнью с длительным постковидным синдромом……..……...….96
3.2.2. Хронический респираторный фенотип (кластер) длительного постковидного синдрома…….…….110
3.2.2.1. Предикторы развития хронического респираторного фенотипа (кластера) длительного постковидного синдрома у больных с одышкой…….113
3.2.2.2. Предикторы развития хронического респираторного фенотипа (кластера) длительного постковидного синдрома у больных с одышкой в зависимости от течения НКВИ в острый период…….118
3.2.3. Кардиоваскулярный фенотип (кластер) длительного постковидного синдрома……..……...128
3.2.3.1. Предикторы развития впервые выявленной хронической сердечной недостаточности у больных с одышкой при длительном постковидном синдроме……..……...131
3.2.4. Тромбоэмболический фенотип (кластер) длительного постковидного синдрома……..…...140
3.2.5. Острый респираторный фенотип (кластер) длительного постковидного синдрома…….……...142
3.2.6. Острый ишемический фенотип (кластер) длительного постковидного синдрома……..……...144
ГЛАВА 4. НОВЫЕ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ДЛИТЕЛЬНОГО ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА…...…….……..148

4.1. Новый метод выявления когнитивных нарушений и их предикторов у больных с длительным постковидным синдромом ……148
4.1.1. Диагностическая ценность нового метода когнитивных нарушений у больных длительным постковидным синдромом……..…….148
4.1.2. Предикторы когнитивных нарушений у больных длительным постковидным синдромом……..……..151
4.2. Предикторы изменения активности каспазы-6, как показателя апоптоза, при длительном постковидном синдроме …….……..161
4.3. Особенности состояния системы коллагенообразования и предикторы ее изменений у больных при длительном постковидном синдроме ……170
4.4. Нарушения феррокинетики и анемия, как проявления длительного постковидного синдрома, и предикторы их развития ……...179
ГЛАВА 5. НЕБЛАГОПРИЯТНЫЙ ПРОГНОЗ БОЛЬНЫХ С ДЛИТЕЛЬНЫМ ПОСТКОВИДНЫМ СИНДРОМОМ И ПРЕДИКТОРЫ ЕГО РАЗВИТИЯ....188
ОБСУЖДЕНИЕ …… ……..196
ВЫВОДЫ ……242
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ……....245
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ ……..247

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давления

АК – антагонисты кальция

АКС – ассоциированные клинические состояния

АЛТ – аланинаминотрансфераза

Альфа-ФНО – фактор некроза опухоли Альфа

АРА – антагонист рецепторов ангиотензина II

АРНИ – ангиотензиновые рецепторы и неприлизина ингибитор

АСТ – аспартатаминотрансфераза

БКК – блокаторы кальциевых каналов

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГБ – гипертоническая болезнь

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ГК – глюкокортикоиды

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДДЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка

ДИ – доверительный интервал

ДПК – двенадцатиперстная кишка

ДС БЦА – дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий

ЖНР – желудочковые нарушения ритма

ЖЭ – желудочковая экстрасистолия

ЗНО – злокачественное новообразование

ЗСЛЖ - задняя стенка левого желудочка

ЗОЖ – здоровый образ жизни

ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИЛ-6 – интерлейкин-6

ИМ – инфаркт миокарда

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИМТ – индекс массы тела

ИОЛП – индекс объёма левого предсердия

ИФА – иммуноферментный анализ

ИЭ – инфекционный эндокардит

КДО – конечный диастолический объем

КДР – конечный диастолический размер

КНТЖ – коэффициент насыщения трансферрина железом

КСР – конечный систолический размер

КСО – конечный систолический объем

КТ – компьютерная томография

КШ – коронарное шунтирование

ЛЖ – левый желудочек

ЛЖД – латентный железодефицит

ЛП – левое предсердие

ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

МЖП – межжелудочковая перегородка

МЗ – Министерство здравоохранения

ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка

ММП – матриксные металлопротеиназы

НЖЭ – наджелудочковая экстрасистолия

НКВИ – новая коронавирусная инфекция

НТГ – нарушение толерантности к глюкозе

ОГК – органы грудной клетки

ОЖСС – общая железосвязывающая способность сыворотки

ОКС – острый коронарный синдром

ОР – относительный риск

ОТ – окружность талии

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОТС – относительная толщина стенок

ОХС – общий холестерин

ОШ – отношение шансов

ОФВ1 – объём форсированного выдоха за 1 секунду

ПЖАС – правожелудочково-артериальное сопряжение

ППТ – площадь поверхности тела

ПИТ – палата интенсивной терапии

ПКС – постковидный синдром

ПСТР – пиковая скорость трикуспидальной регургитации

ПЦР-тест – тест полимеразной цепной реакции

РААС – ренин – ангиотензин – альдостероновая система

РКИ – рандомизированные клинические исследования

РФ – Российская Федерация

САД – систолическое артериальное давление

СИ – суточный индекс

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

СД – сахарный диабет

СДЛА – систолическое давление в легочной артерии

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СКФкре – скорость клубочковой фильтрации по креатинину

СКФцис – скорость клубочковой фильтрации по цистатину

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СПВ – скорость пульсовой волны

СРБ – С-реактивный белок

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССР – сердечно-сосудистый риск

ТГ – триглицериды

ТТГ – тиреотропный гормон

ТИА – транзиторная ишемическая атака

ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки

ТЭЛА – тромбоэмболия лёгочной артерии

ФВ – фракция выброса

ФЖЕЛ – форсированная жизненная ёмкость лёгких

ФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной недостаточности

ФП – фибрилляция предсердий

ФР – факторы риска

ХБП – хроническая болезнь почек

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХС – холестерин

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧКВ – чрезкожное коронарное вмешательство

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЩЖ – щитовидная железа

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

6MWT – The six minute walking test (тест 6-минутной ходьбы)

ABI – ankle brachial index (лодыжечно-плечевой индекс)

AI – augmentation index (индекс аугментации)

AGT — ген ангиотензиногена

ApoE – ген аполипопротеина Е

AUC – Area Under Curve

B-PWV – brachial pulse wave velocity (скорость распространения пульсовой волны плечевой артерии)

CAVI – cardio-ankle vascular index (кардио–лодыжечный сосудистый индекс)

CAT-опросник – Самоактуализационный тест

C-PWV – carotid pulse wave velocity (скорость распространения пульсовой волны сонной артерии)

CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula

CKD-EPIcre – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Creatinine-based

CKD-EPIcys – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Cystatin C-based

GNB3 – ген, кодирующий бета-3 субъединицу гуанин нуклеотидсвязывающего G-белка

COVID-19 - COronaVIrus Disease 2019 (коронавирусная инфекция 2019 года)

IL-1β – интерлейкин 1 бета

IL-18 – интерлейкин-18

IL-1α – интерлейкин 1 альфа

IFN-α – интерферон-альфа

TGF-β – трансформирующий фактор роста бета

KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes

L-PWV – left pulse wave velocity (скорость распространения пульсовой волны слева)

L-ABI лодыжечно-плечевой индекс слева

LIWC – Linguistic Inquiry and Word Count (компьютерная программа для автоматического количественного анализа текстов)

mMRC – Modified British Medical Research Council (шкала для оценки тяжести одышки)

MMSE – Mini mental state examination (опросник для быстрой скрининговой оценки когнитивных функций)

MTHFR – ген метилентетрагидрофолатредуктазы

MTRR – ген метионин-синтазы-редуктазы

NGAL – Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов)

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)

HbA1c – гликированный гемоглобин

PPARα (PPARA) – ген α-рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом

PWVao – aorta pulse wave velocity (скорость пульсовой волны в аорте)

PWVcf – carotid-femoral pulse wave velocity (скорость пульсовой волны в каротидно-феморальном сегменте)

TIMP-1 – Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinases (тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа)

TAPSE – tricuspid annular plane systolic excursion (систолическая экскурсия латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана)

R-ABI – лодыжечно-плечевой индекс справа

R-AI – показатель плечевой плетизмограммы

R-PWV – right pulse wave velocity (скорость распространения пульсовой волны справа)

SARS-CoV-2 – Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2 (коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2)

SMD – (standard mean difference) — стандартизованная разница средних значений

UACR – Urine Albumin-to-Creatinine Ratio (соотношение альбумина к креатинину в утренней порции мочи)

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

В конце 2019 года был выделен новый штамм коронавируса – вирус SARS-CoV-2 (Covid-19), ранее неизученный, который принес катастрофические повреждения внутренних органов и систем с высокой частотой фатальных исходов, что потребовало коллосальных усилий систем здравоохранения всех стран мира для борьбы с этим новым вызовом современной эпохи.

Эпидемия новой коронавирусной инфекции (НКВИ) признана официально завершенной более двух лет назад, вирус SARS-CoV-2 сохраняется, мутирует, создает новые штаммы и напоминает о себе периодическими всплесками инфекции, не превышающей эпидемиологический порог. Так в 2025 году появилась информация о новом штамме вирус SARS-CoV-2 «STRATUS (XFG 1)», который отличается высокой контагиозностью, быстрым распространением, но характеризуется преимущественно нетяжелым течением по типу острой респираторной вирусной инфекции.

Тем не менее, особенностью всех штаммов вируса SARS-CoV-2 является развитие длительного постковидного синдрома (ПКС) у 30-60% больных, перенесших COVID-19, продолжительность которого может быть от нескольких месяцев до нескольких лет, что существенно ухудшает качество жизни пациентов, их прогноз и негативно влияет на глобальное здравоохранение [89, 257]. SARS-CoV-2 не единственный вирус, связанный с длительными симптомами. Эти симптомы могут быть вызваны другими инфекциями (например, гриппом) или неинфекционными проблемами [227]. Однако, по сравнению с другими вирусами, COVID-19 оказывает непропорционально негативное влияние на долгосрочное здоровье. Например, в исследовании в США, в котором сравнивались долгосрочные исходы после COVID-19 и после гриппа, были обнаружены более высокие риски неблагоприятных исходов при наличии множественных симптомов в группе

после COVID [343]. Согласно нескольким исследованиям, совокупная распространенность длительного COVID-19 может достигать 63%, что в 6 раз выше, чем при других поствирусных инфекционных состояниях [204].

Длительный ПКС характеризуется широким спектром проявлений. В литературе в настоящее время описано более 200 симптомов и признаков [172, 314]. Наиболее часто встречаются такие, как одышка при физической нагрузке, когнитивные нарушения, усталость, синдром боли любой локализации, нарушения сна, депрессия и тревога, что требует диффернциальной диагностики с развитием и/или прогрессированием коморбидных заболеваний у таких больных.

Особенно подверженны риску развития длительного ПКС пожилые люди, преимущественно женщины, лица, не прошедшие вакцинацию против COVID-19, пациенты, которые пережили тяжелую НКВИ, которые, в большинстве своем, имеют множественную хроническую терапевтическую патологию [330]. Реальная клиническая практика показывает, что своевременная диагностика острых и ухудшения хронических коморбидных состояний затруднена при наличии многообразия симптомов в условиях длительного ПКС [66, 291]. 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 [349].

В настоящее время единого общепринятого определения длительного ПКС не существует, что обуславливает его различную терминологию [150, 287]. Существуют сложные, иногда даже конкурирующие термины и определения для постострых осложнений, связанных с COVID. ВОЗ определяет постковидный синдром или «long-Covid» как развитие новых симптомов через 3 месяца после первоначальной инфекции SARS-CoV-2, при этом эти симптомы сохраняются не менее 2 месяцев без другого объяснения причин [13]

Хотя многие приняли или адаптировали определение ВОЗ, различные правительственные организации и организации общественного здравоохранения по всему миру также сформулировали свои собственные, часто специфичные для страны, определения. В США Центры по контролю и профилактике заболеваний используют термин «после COVID-состояния», а Национальные институты здравоохранения используют термин «постострые последствия SARS-CoV-2» (PASC) [306]. В Великобритании Национальный институт клинического здравоохранения (NICE) предпочитает «пост-COVID-19 синдром» [322]. Федеральная служба по надзору в свете защиты прав потребителей и благополучия Российской Федерации человека определила постковидный синдром, как комплекс симптомов, которые беспокоят человека после перенесенного COVID-19, когда уже нет вируса и острых проявлений инфекции или её осложнений, основной курс лечения завершен, но пациент не чувствует себя здоровым [50]. Этот термин уже внесен в международную классификацию болезней как «состояние после перенесенного COVID-19.

На сегодняшний день остается большое количество нерешенных проблем длительного ПКС, таких как: ранняя диагностика, взаимосвязь с тяжестью течения НКВИ, разработка схем лечения и реабилитации больных с данной патологией, а также алгоритм диспансерного наблюдения, что взаимосвязано с улучшением качества жизни пациентов и возможностями предотвращения неблагоприятного прогноза [241].

Данные о влиянии длительного ПКС на смертность и неблагоприятные клинические исходы противоречивы и крайне ограничены, особенно у молодых больных и среднего возраста без отягощенного анамнеза. Так в Японии было проведено исследование, направленное на оценку избыточной смертности от всех причин у больных НКВИ и после выздоровления [125]. Несмотря на первоначальный успех в снижении избыточной смертности в 2023 году, в Японии наблюдалось увеличение избыточной смертности не только по мере развития пандемии, но с продолжающимся ее повышением после завершения чрезвычайной ситуации. Результаты этого исследования

подчеркивают важность постоянного мониторинга избыточной смертности как ключевого показателя динамики общественного здравоохранения. В одном из наблюдательных исследований было показано, что у больных с длительным ПКС потребность в оказании медицинской помощи после выписки, в том числе госпитализаций, была выше, чем у пациентов без длительных симптомов COVID-19 [167]. Тем не менее, в мета-анализе 63 контролируемых когортных исследований, охватывающих более 96 миллионов участников, было обнаружено в течение 3 лет наблюдения снижение только общего качества жизни между людьми с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 и длительного ПКС по сравнению с контрольными группами, без увеличения общей смертности и ургентных госпитализаций [140].

Отсутствие согласованного мнения экспертов о терминологии, определении, клинических вариантах течения, ранних диагностических критериях, лечебных стратегиях и влиянии на прогноз длительного ПКС, взаимосвязано со значительным ограничением знаний о его патофизиологических механизмах формирования. Различные направления исследований пытались объяснить длительный ПКС такими механизмами, как хроническое стойкое воспаление, нарушения вегетативной нервной системы, клеточного метаболизма и аутоиммунитета [84].

Определение фенотипов длительного ПКС на основе симптомов и связанных с ними других факторов риска и коморбидных состояний, может помочь понять основные патофизиологические механизмы заболевания. Маловероятно, что один путь объясняет развитие и прогрессирование этого сложного состояния, и, вероятно, задействовано несколько путей. Эти взаимосвязанные пути могут усиливать друг друга, создавая порочные круги продолжающейся патологии, которые приводят к длительному повреждению тканей и нерегулируемому восстановлению функций органов и систем, снижению качества жизни и неблагоприятному прогнозу.

В связи с вышеизложенным, необходимость определения фенотипических закономерностей формирования длителшьного 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.

Так, мета-анализ 17 исследований, в которых сообщалось о 41 249 пациентах с длительным ПКС, показал, что распространенность когнитивных нарушений и «мозгового тумана» во всех временных интервалах (3-24 месяца) составляла 20·4% и была ниже среди тех, кто ранее был госпитализирован с НКВИ, чем среди пациентов, находящихся под амбулаторным наблюдением (19·5 против 29·7% соответственно; p = 0,047) [318]. В мета-анализе Sk Abd Razak R. et al была продемонстрирована более высокая распространенность длительного ПКС, которая составила 41,79% и снижалась при увеличении времени наблюдения за больными [284]. Мета-анализ 11 исследований продемонстрировал, что доля людей, испытывающих по крайней мере один постоянный симптом через 3 года после COVID-19, составляет 20% [262]

Выполненные подходы к машинному обучению подтверждают существование различных фенотипов длительного ПКС [190, 128, 306]. Тем не менее, их характеристика остается непоследовательной и в значительной степени зависит от характеристик изучаемой группы (такие как 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). Так в несистематическом обзоре Vlaming-van Eijk L.E. et al. были выделены 6 фенотипов (кластеров) длительного ПКС: когнитивный/нейропсихиатрический, нейросенсорный, респираторный, сердечно-сосудистый, фенотип хронической боли, фенотип поражения нескольких систем [330]. Определение фенотипов в этом обзоре построено только на клинических симптомах длительного ПКС без учета схожей симптоматики при различной коморбидной патологии, имеющейся в анамнезе.

По данным литературы был предложен ряд патофизиологических и биологических механизмов длительного ПКС [247]. На сегодняшний день они в основном изучались и обсуждались изолированно друг от друга. Отдельные публикации часто сосредоточены на предоставлении доказательств за или против конкретного биологического пути или физиологической аномалии. Тем не менее, биология и физиология человека сложны, большинство механизмов не являются взаимоисключающими, а взаимосвязаны. Необходима концептуальная патогенетическая модель формирования длительного ПКС, отражающая аномальные биологические процессы после заражения SARS-CoV-2, связанные с взаимодействием между вирусом и хозяином, которые коррелируют с аномальными физиологическими функциями, а клинически это проявляется длительным ПКС. При этом глобальная цель состоит в том, чтобы объяснить, как инфекция SARS-CoV-2 может вызвать длительный COVID, и определить потенциальные терапевтические цели для каждого механизма.

Большинство гипотез, объясняющих патофизиологическими 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 [247. 350]. Однако по данным литературы не представлены взаимосвязи этих механизмов с клиническими фенотипами длительного ПКС.

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 митохонриальной дисфункции. Существует две противоположные гипотезы: одни исследователи предъявляют доказательства прогрессирования профибротических процессов, другие – активации коллагенолиза и увеличение ММП [189, 251, 259, 363]. Определение роли каспаз и их взаимосвязь с клиническими маркерами может предоставить дополнительные доказательства причин развития длительного ПКС, новые терапевтические мишени для его предупреждения.

Таким образом, определение клинико-патогнетических 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 детерминаты 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.

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 с острыми состояними и/или прогрессированием коморбидных заболеваний, новыми и/или усугублением имеющихся факторов риска различных нозологий, 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 клинико-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 неудослетворительное качество жизни, но и почти у половины пациентов неблагоприятной 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 ПКС у больных
коморбидной патологией терапевтического профиля.

Научная новизна исследования

Впервые создана неизолированная, а взаимосвязанная концептуальная модель формирования и течения длительного ПКС в зависимости от наличия и/или развития у больных острой и/или прогрессирования хронической коморбидной патологией, 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 патологиии, 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 которого 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 %, специфичностью 90,1 %.

Инновационными данными работы явилось доказательство наличия неблагоприятного прогноза (смертность 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.

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 предопредляют дальнейшую перспективу разработки профилакических и лечебных персонифицированных мероприятий для каждого фенотипа длительного ПКС.

В работе, с одной стороны, подтверждена высокая распространенность длительного ПКС у каждого третьего-четвертого пациента, обратившего в поликлинику последовательно в течение 4 лет набора больных, с другой стороны, новым аспектом работы явилось доказательство того, что у больных с длительным ПКС и значительной полисимптомностью регистрируется

высокая частота коморбидной патологии, в ряде случаев проявляющаяся ургентными ситуациями, требующими госпитализации, что вскрыло серьезную клиническую проблему диффернциальной и своевременной диагностики острых и прогрессирования хронических состояний на фоне длительного ПКС, характеризующегося большим разнообразием симптомов и признаков, затрудняющим решение проблемы.

Методом кластеризации в работе впервые выделено 6 клинико-патогенетических фенотипов длительного ПКС, имеющих определенные специфические черты и патогенетические механизмы. В отличие от других исследований, характеризующихся выделением фенотипов, в нашей работе выление 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, нарушения ритма суточного 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

сердце на фоне множественных симптомов длительного ПКС, рак в анамнезе и увеличение D-димера > 1000 нг/мл; для острого респираторного кластер – 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 работе впервые показано взаимосвязь наиболее часто встречающихся симптомов длительного ПКС с известными и новыми, выделенными в работе, 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 характеризуется развитием 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 событий, связанных со смертельными исходами и потребностью в госпитализации (44,5%), что отражает и большие затраты здравоохранения на лечение больных с длительным ПКС.

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 длительнымПКС. 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, характеризующиеся частым клиническим симтомом одышкой, и вносят значительный вклад в формирование более тяжелого длительного ПС. Определены факторы риска и предикторы развития данной патологии у больных длительного ПКС.

5. У 44,5% больные длительный ПКС и множественной коморбидной патологией регистрируется неблагоприятный прогноз, характеризующийся высокой частотой госпитализаций, а также объединного показателя смертности и госпитализаций в течение 24,6 мес наблюдения.

Предикторную ценность развитии 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.

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 Медицинский Центр «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. (Узнать в научном отделе, должны присвоить после представления аннотации в проблемной комиссии).

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 самомтоятельно. 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 авторов 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 Общетсва специалистов по сердечной недостаточности (Москва, 2024), Конгрессе Российской академии наук (2025, 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.

ГЛАВА 1
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Актуальность проблемы эпидемий вирусных инфекций

Эпидемии и пандемии являются неотъемлемой составляющей жизни человечества, они появляются вне зависимости от нашей просвещенности и защищенности от инфекционных агентов. Во всём мире, в том числе и в Российской Федерации от вирусных инфекций ежегодно умирают более 4 миллионов человек, при этом на долю самого опасного вируса (вируса гриппа) приходиться всего 600 000 человек. [281].

Российским федеральным законодательством эпидемия определяется как инфекционные заболевания человека, характеризующиеся тяжелым течением, высоким уровнем смертности и инвалидности, быстрым распространением среди населения [42].

Вместе с тем, ни в одном из официальных документов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) не зафиксировано то или иное определение пандемии. Российское законодательство также не дает определения пандемии. По мнению одних авторов пандемии — это крупномасштабные вспышки инфекционных заболеваний, которые могут значительно увеличить заболеваемость и смертность на обширной географической территории и вызвать значительные экономические, социальные и политические потрясения. Данные свидетельствуют о том, что вероятность пандемий возросла за последнее столетие из-за возросших глобальных путешествий и интеграции, урбанизации, изменений в землепользовании и большей эксплуатации природной среды [182].

Таким образом, пандеми́я это крупномасштабная эпидемия, которая может охватывать всю страну, несколько соседних стран и даже континенты, для которой характерны очень большое число заболевших (нередко до нескольких миллионов человек) и высокая продолжительность (от года до десятков лет).

На протяжении всей истории человечества эпидемии и пандемии приводили к значительным потерям человеческих ресурсов, экономическим и политическим кризисам в странах, на территории которых бушевала инфекция.

В 1918-1920 годах разразилась самая массовая пандемия за всю историю человечества – «Испанка». Испанским гриппом за три года заразились более полумиллиарда человек (почти треть человеческой популяции на планете) [48].

Казалось бы, во второй половине двадцатого века смертность от вирусных инфекций снизилась, благодаря значительным достижениям в области медицины и здравоохранения, но мир столкнулся с такими серьезными эпидемиями, как вирус Эбола, ВИЧ, грипп A(H1N1) и, конечно же, SARS-CoV-2 (COVID-19).

Вирус Эбола – **средний коэффициент летальности заболевания составляет порядка 50%. В ходе прошлых вспышек коэффициент летальности варьировался в диапазоне 25–90% (**World Health Organization, 20 апреля 2023 г.). Вспышка свиного гриппа A(H1N1) в апреле 2009 года по данным региональных бюро ВОЗ охватила более 387 тыс. человек, включая 4 820 случаев с летальным исходом. В Российской Федерации было зафиксировано более 800 летальных случаев [59, 6, 9]. Если у вируса Эбола и свиного гриппа A(H1N1) не доказано персистирующее течение, то у ВИЧ это определяющее свойство. Так по данным Роспотребнадзора в Российской Федерации с 1987 г. по 2023 г. насчитывалось 1,66 млн россиян с лабораторно подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекции, из которых умерло за весь период наблюдения 28,3% [Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДОМ].

Решить вопрос с какой вероятностью появится новая вспышка вирулентной инфекции пытались и пытаются ответить математики с эпидемиологами. Так еще 100 лет назад полковник George A. Soper, являясь инженером санитарной службы США, анализируя математическую формулу

описания пандемий писал: «Я не понимаю, почему дифференциальные уравнения эпидемий демонстрируют быстро затухающие колебания или отсутствия колебаний вообще. Эпидемии регулярно повторяются и демонстрируют нам свойство стабильной реккурентности» [23].

На сегодняшний день одной из наиболее известных математических моделей, используемых для описания динамики распространения инфекционных заболеваний, является модель SIR (Susceptible-Infected-Recovered). Эта модель делит население на три группы: восприимчивые к болезни (S), инфицированные (I) и выздоровевшие (R). Модель SIR описывает динамику перехода людей из одной группы в другую и позволяет оценить скорость распространения болезни в зависимости от параметров, таких как коэффициент заражения и продолжительность инкубационного периода. Другой моделью, используемой для описания динамики распространения инфекционных заболеваний, является модель SEIR, которая учитывает также экспозиционный период, то есть период времени между инфицированием и началом проявления симптомов болезни. Однако, следует отметить, что эти модели не могут предсказать появление новых инфекционных заболеваний или пандемий. Для этого необходимо проводить постоянный мониторинг заболеваемости и анализировать факторы, способствующие появлению и распространению новых инфекционных заболеваний, таких как изменения климата, миграция населения, глобализация и многие другие [23].

Актуальность исследуемой темы не вызывает сомнений. Человечество должно быть подготовлено к новым испытаниям, необходимо дальнейшее развитие микробиологии, эпидемиологии и медицины в целом. Последствия эпидемий, пандемий были, есть и будут самыми отрицательными. Самый главный минус – это огромные человеческие жертвы, которые они несут за собой. Происходит ухудшение демографической ситуации: смертность превышает рождаемость населения. Кроме того, эпидемии оказывают негативное влияние на экономическую сферу: сокращается число работающих людей, теряются квалифицированные кадры, снижается производительность

труда. Экономические потери от распространения инфекций огромны, и специалисты затрудняются даже назвать примерные цифры глобального ущерба, потому что эпидемии наносят как прямой, так и косвенный ущерб, который оценить наиболее проблематично.

1.2. Эволюция развития эпидемии новой коронавирусной инфекции

1.2.1. Характеристика семейства коронавирусов

«Коронавирусы» — семейство вирусов, носителей цепи рибонуклеиновой кислоты (РНК), включающее 43 вида, представляют собой сферические образования размером 80-220 нм, внешне напоминают солнечную корону благодаря своей суперкапсидлипидной оболочке, окружённой белковыми шипами, вызывающее ОРВИ, грипп и поражающее млекопитающих (включая человека), птиц, земноводных. Такие штаммы как HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1 циркулируют в течение года, пик заболеваемости приходится на осенне-зимний период, все эти вирусы различаются на генетическом уровне по размеру генома и свойствам антигенов. В клинической картине таких штаммов преобладают: недомогание, насморк, першение в горле, небольшое повышение температуры и редкий кашель. В настоящее время представленные штаммы хорошо изучены, имеется большой клинический опыт в диагностики и лечении ОРВИ, вызванной вирусами из этого семейства.

1.2.2. Эпидемиология новой коронавирусной инфекции

Впервые информация о новой коронавирусной инфекции появилась 31 декабря 2019 г., когда китайский офис ВОЗ был проинформирован о «пневмонии неизвестного происхождения». В Национальную комиссию здравоохранения Китайской Народной Республики поступали сведения из города Ухань (провинция Хубэй), где возникла целая серия непонятных очагов пневмонии.

Вспышка заболеваемости высоковирулентным и высококонтагиозным неизвестным штаммом вируса с клинической картиной острого респираторного дистресс синдрома имела высокую летальность [166].

Вероятная дата первого фактического появления «неизвестного вируса» – 17 ноября 2019 г., несколько недель о нём не сообщали, хотя к 20 декабря 2019 г. было уже 60 подтвержденных случаев [199].

К 30.01.2020 года ВОЗ объявила эту вспышку чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей мировое значение. Глобальное и стремительное распространение новой коронавирусной инфекции продолжалось [14]. К 11 марта 2020 г., когда вирус распространился на 114 стран, число диагностированных больных достигло 118 тыс., а число умерших - 4 тыс., ВОЗ объявила вспышку заболевания пандемией. К 16 апреля 2020 г. число диагностированных больных превысило 2 млн, а число смертельных случаев - 134 тыс. [3]. Вирус назвали SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus-2), а заболевание, которое он вызывает, – COVID-19.

За последнее 20 лет человечество уже сталкивалось с коронавирусными инфекциями, такими как MERS-CoV, SARS-CoV, вызвавшие вспышки заболевания с развитием тяжёлого острого респираторного синдрома, которые имели высокую летальность, но эти вспышки были локальные, не выходящие за территорию региона, в которых наблюдалась эта инфекция, не достигнувшая масштабов эпидемий [67].

Вирус SARS-CoV-2 обладает высокой способностью к мутациям и это приводило к появлению новых штаммов вируса, что затрудняло борьбу с ним. Это связано с тем, что геном SARS-CoV-2 – это длинная последовательность РНК, состоящая примерно из 30 тысяч «знаков», идущих друг за другом в строгом порядке. Когда вирус реплицируется, или воспроизводит копии самого себя, этот порядок немного изменяется, на выходе мы получаем мутации вируса с поменявшимися свойствами. Вирусы с одной или несколькими новыми мутациями называются «вариантами» и обозначаются буквами греческого алфавита. Исходя из их распространенности среди населения и данных о биологических свойствах, на момент 2020 года

выделяли варианты, вызывающие озабоченность врачей и интерес ученых [31].

Таким образом эволюция пандемии COVID-19 зависела от многих факторов, включая эффективность мер по предотвращению и контролю инфекции, доступность и качество медицинской помощи, а также уровень вакцинации населения. В целом, COVID-19 остается одной из наиболее актуальных и опасных инфекций в настоящее время, которая требует постоянного мониторинга, изучения и разработки эффективных мер по предотвращению и контролю инфекции.

1.3. Определения понятий «длительный постковидный синдром», «Long Covid»

1.3.1. Определение «поствирусного синдрома»

Поствирусный синдром – это хорошо изученное состояние, характеризующееся различными уровнями физических, когнитивных и эмоциональных нарушений, которые могут сохраняться с разной частотой и тяжестью симптомов после ОРВИ или гриппа. В настоящее время определено, что COVID-19 также демонстрирует среднесрочные и долгосрочные клинические последствия после перенесенной инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Начиная с 2020 года, поствирусный синдром стал самой широко распространенной патологией, проявляющейся у 20–60 % пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (НКВИ). Клинические маски включали в себя широкий спектр проявлений [89, 257].

Весной 2020 года Elisa Perego, пациентка из Италии впервые использовала термин «Long Covid» в одной из социальных сетей для описания своего болезненного состояния после перенесенной НКВИ. Уже в июне 2020 г. этот термин подхватил доктор Jake Suett (в своих публикациях), который описывал клиническую картину пациентов с длительными симптомами COVID-19, пользуясь новым термином [7].

1.3.2. Определение «длительного постковидного синдрома» и «Long Covid»

В настоящее время наиболее часто используемыми определениями длительного ПКС, остаются три определения.

Международная группа клиницистов, исследователей и сотрудников ВОЗ выработала в рамках Дельфийского процесса (Delphi process) согласованное определение пост-COVID синдрома: состояние, которое возникает у лиц с вероятной или подтверждённой инфекцией SARS-CoV-2 в анамнезе, обычно через 3 месяца от начала заболевания COVID-19, с симптомами, которые длятся не менее 2 месяцев и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом [13, 15, 286]. Общие симптомы включают в себя утомляемость, одышку, когнитивную дисфункцию и другие симптомы, которые влияют на повседневную деятельность. Симптомы могут сохраняться после острого COVID-19 или возникать впервые после выздоровления от первоначального заболевания. Симптомы также могут флюктуировать или рецидивировать с течением времени.

Национальный институт здоровья (National Institutes of Health) США использует определение ПКС, разработанное Центрами по контролю и профилактике заболеваний США, которое описывает ПКС, как осложнение НКВИ, продолжающееся более четырех недель после первоначального заражения, в который вовлекается структура и функция многих органов и систем [219].

Национальный институт передового опыта в области здравоохранения Великобритании предложил определение ПКС, как синдром, при котором признаки и симптомы развиваются во время, или после инфекции, соответствующей COVID-19, продолжаются более 12 недель и не объясняются альтернативным диагнозом [232, 243].

«Long Covid» и **ПКС** разные ли это термины одного состояния? Некоторые исследователи разделяют ПКС и «Long Covid», считая постковидный синдром осложнениями излеченного COVID-19, а «Long Covid», – хронической персистенцией вируса в организме [21].

В настоящее время мировое научное сообщество объединяет термины «Long Covid» и «постковидный синдром» [40, 286]

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ 10), действующей на территории Российской Федерации, пользуются кодом U09.9 – состояние после COVID-19. Постковидный синдром, а термин «Long Covid» – отсутствует [35].

В нашей работе использовано опеределение ПКС, как синдром, при котором признаки и симптомы развиваются во время или после инфекции, соответствующей COVID-19, продолжаются более 12 недель и не объясняются альтернативным диагнозом [232].

1.4. Распространенность длительного постковидного синдрома

Распространённость длительного ПКС вариабельна и зависит от сроков его регистрации после перенесенной НКВИ: в некоторых исследованиях сообщается, что более чем у половины госпитализированных пациентов симптомы сохраняются не менее 6 месяцев после выздоровления SARS-CoV-2, а у других – более 12 месяцев [58].

В одном из ранних исследований, проведенных Zhou F. et al. (2020), было показано, что средняя продолжительность выделения вируса составляла 20 дней у выживших пациентов, однако у умерших в стационаре больных вирус выделялся вплоть до летального исхода, таким образом было отражено длительное персистирование вирусной инфекции. [360]. Максимальный период выделения SARS-CoV-2 составил 37 дней. Vibholm L.K. et al. (2021) в исследовании показали, что РНК SARS-CoV-2 может обнаруживаться в мазках со слизистой рото- и носоглотки вплоть до 105 дней, что может указывать на участие персистенции вируса в формировании «Long covid» [326]

В мета-анализе Sk Abd Razak R. et al., включавшем 48 исследований, было продемонстрировано, что распространенность ПКС составила 41,79%, точки наблюдения за пациентами с ПКС были следующие: в ≥ 3-м, ≥ 6-м и ≥ 12-м месяцах, составляла 45,06% (95% ДИ: 41,25–48,87%), 41,30% (95% ДИ: 34,37–48,24%) и 41,32% (95% ДИ: 39,27–43,37%) соответственно [284].

Распространенность ПКС, стратифицированного по полу, была оценена в 47,23% (95% ДИ: 44,03–50,42%) у мужчин и 52,77% (95% ДИ: 49,58–55,97%) у женщин. Географическая распространенность была представлена следующим образом: 46,28% (95% ДИ: 39,53%-53%) в Европе, 46,29% (95% ДИ: 35,82%-56,77%) в Америке, 49,79% (95% ДИ: 30,05%-69,54%) в Азии и 42,41% (95% ДИ: 0,00%-90,0,06%) в Австралии [284].

В мета-анализе, представленном Fernández-de-Las-Peñas C. et al. показано, что ПКС присутствует у более чем 60% пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, а усталость и одышка были наиболее распространенными симптомами после COVID-19, особенно через 60 и ≥90 дней после выздоровления [137]. В исследовании, проведенном в КНР (1119 пациентов), выявлено, что через 6 месяцев после болезни 68% пациентов имели симптомы «Long Covid», а через два года — 55% [167]. При этом наиболее частыми симптомами были утомляемость и мышечная слабость. Частота утомляемости через 6 месяцев составляла 52%, а через два года — 30%. Через два года нарушения сна имели 31% пациентов, болевые ощущения или дискомфортные состояния — 23%. Через 6 месяцев симптомы тревожности или депрессии имели 23%, через 2 года — 12% лиц. Вне зависимости от тяжести болезни 89% лиц через 2 года вернулись на прежнюю работу.

В крупномасштабном исследовании при анализе электронных регистров 3327 пациентов с ПКС, длившемся в течение 4 и 12 недель, были установлены следующие риски развития ПКС в зависимости от сроков после НКВИ: нарушения ментального здоровья до начала пандемии — 1,46 (ПКС в течение 4 недель) и 1,57 (ПКС в течение 12 недель) [309].

Согласно данным двуцентрового проспективного исследования A. Dennis et al. 70% пациентов с низким риском смерти от COVID-19 имели нарушения в одной или более системе органов после перенесённой инфекции через 4 месяца и более, при том, что в остром периоде заболевания госпитализация потребовалась только 19% пациентов [54, 124].

Самым опасным вариантом, склонного к формированию ПКС, стал Omicron BA.2, он оказал статистически значимое влияние на распространенность длительного COVID-19 (P = 0,0004) [163].

Таким образом, данные о расспространенности ПКС зависят от сроков его регистрации после НКВИ и варьируют от 10 до 70% в разных популяциях, показатели частоты встречаемости длительного ПКС через 12 и более месяцев составили от 10 до 41%. Наиболее опасным штаммом НКВИ в развитии длительного ПКС оказался вариант Omicron BA.2.

1.5. Факторы риска и предикторы развития длительного постковидного синдрома

В настоящее время наиболее изученными факторами развития длительного ПКС являются такие, как пол, возраст, группа крови, перситенция вирусных вибрионов в назальном секрете и в сыворотке крови, коморбидная патология пациентов с COVID-19 и отсутствие вакцинации против НКВИ [76].

1.5.1. Гендер как фактор риска развития длительного постковидного синдрома

Пол, как фактор риска развития длительного ПКС, не является общепризнанным. В ряде исследований ПКС чаще наблюдался у женщин (59,8%), чем у мужчины (40,2%), но эта разница исчезала в возрасте женщин старше 70 лет [197, 296].

В другом исследовании было описано, что у лиц в возрасте до 55 лет существенное значение имеет гендерная принадлежность, при этом у мужчин отмечалось более выраженное поражение паренхимы легких и значительное изменение лабораторных показателей [39]. Предикторами развития тяжелого течения COVID-19 у мужчин являлась ИБС и патология гепатобилиарной системы.

В ряде работ было показано, что женщины чаще болеют «Long Covid», чем мужчины [30]. Половая принадлежность определяла различную длительность симптомов COVID-19, но причина этих различий неизвестна.

В исследовании Pelà G et al., проведенном через 5 месяцев после острой фазы COVID-19, было показано, что у женщин количество симптомов ПКС было больше, чем у мужчин: одышка составляла 79% у женщин против 63% у мужчин, слабость 79% у женского пола против 39% у мужского пола, сердечная боль у 43% женщин против 19%, у мужчин, учащенное сердцебиение у 46% женщин против 22% у мужчин, нарушения сна 60% у женщин против 37% у мужчин [246]. В исследовании Stewart S et al. выявленно, что наибольший риск развития ПКС (утомляемость, одышка, «туман мозга», мышечная боль, раздражительность, депрессия) имели женщины 40–60 лет [294]. Авторы выдвинули гипотезу, что такие проявления ПКС связаны у женщин с преобладанием эстрогенов.

Есть мнение, что гендерный фактор не влияет на длительность и проявления ПКС, а ведущую роль играет коморбидный фон [2, 22]. У пациенток женского пола, перенесших НКВИ, в возрастной группе 50–60 лет значимо чаще наблюдается более высокая частота встречаемости сахарного диабета 2 типа (33,9%), гипертонической болезни (59,5%), чем у мужчин (11,1% и 35,8% соответственно) [49]. Показатели гемодинамики у мужчин с коронавирусной инфекцией в анализируемой выборке отличались более низкими значениями фракции выброса левого желудочка, а также более высокой частотой нарушения диастолической функции левого желудочка 1 типа, чем таковые отмечались у женщин. Для пациенток женского пола характерен более высокий уровень С-реактивного белка, чем для пациентов в группе мужчин. Существует значимая связь между уровнем С-реактивного белка и объемом поражения ткани легких при коронавирусной инфекции, не зависящая от половой принадлежности пациентов [49].

1.5.2. Возраст как фактор развития длительного постковидного синдрома

Хорошо известно, что возраст является фактором риска развития длительного ПКС: 25,9% составляли пациенты в возрасте от 18 до 49 лет и 29% пациентов в возрасте 70 лет и более [296]. В одном из исследований было

показало, что наиболее высокий риск «Long Covid» был у пациентов в возрасте от 35 до 69 лет [38].

Европейские и китайские эксперты также подтверждают, что риск развития длительного ПКС значительно увеличивался с возрастом, при этом пол и ранее существовавшие заболевания не оказывали влияния (даже при бронхиальной астме, аллергии или хроническом бронхите) [94, 165, 315]. В этих же исследованиях были сделаны выводы, что риск психастенических и неврологических симптомов, аномальной утомляемости значительно увеличивался с возрастом, а для респираторных заболеваний наблюдалась обратная тенденция.

1.5.3. Группа крови как фактор развития длительного постковидного синдрома

Влияние группы крови на риск и тяжесть развития длительного ПКС является дискуссионным вопросом [197]. В начале пандемии было отмечено, что большая часть пациентов с COVID-19 имели (A)II группу крови, а меньшая часть — (0)I группу. В целом было показано, что (0)I группа крови в значительной степени «защищает» от развития инфекции [162]. Исследование G. Lippi et al. (2024) подтверждает, что (O)I и (AB)IV группы крови являются защитными факторами против «Long Covid» [197]. В исследовании Díaz-Salazar S et al. (2022) было показано, что «Long Covid» сформировался у 43,5% пациентов, при этом у пациентов с (0)I группой крови количество симптомов посковидного синдрома было больше – 0,82±1, чем при других группах крови — 0,43±0,9 [119]. Более того, оказалось, что при ПКС у пациентов с (0)I группой крови, по сравнению с пациентами B(III) и AB(IV) группами крови, были значительно выше маркеры воспаления, такие как СРБ, фибриноген, а в общем анализе крови наблюдался лимфоцитоз, которые определяли предикторную значимость для ПКС. Мета-анализ исследований о влиянии группы крови на формирование ПКС установил, что частота встречаемости групп крови среди лиц, инфицированных COVID-19, была следующей: 36,22% для (0)I, 24,99% для (A)II, 29,67% для B(III) и 9,29% для AB(IV) [255].

Обнаружено, что (A)II группа крови может быть одним из факторов риска для инфекции COVID-19 (ОШ = 1,16 (1,02-1,33)). Напротив, у людей с (0)I группой крови риск заражения был наименьшим (ОШ = 0,73 (0,60-0,88)). Данный феномен объясняется тем, что помимо ангионтензин-превращающего фермента 2 (АПФ2) вирус может связываться с углеводами на поверхности эритроцитов, определяющими группу крови. Недостаток этих антигенов у (0)I группы приводит к меньшему молекулярному контакту вирусных частиц с клетками хозяина, что снижает риск заражения. В отношении B(III) и AB(IV) групп крови достоверной взаимосвязи с COVID-19 выявлено не было.

1.5.4. Концентрация вирусных вибрионов в назальном секрете и в сыворотке крови как фактор развития длительного постковидного синдрома

Предполагается, что чем выше доза инфицирующих вирусных частиц у пациентов с COVID-19, тем выше риск развития длительного ПКС [295].

Еще в одном исследовании было показано, что риск развития длительного ПКС зависит от продолжительности обнаружения вируса в биологических средах [46]. Так медиана продолжительности обнаружения вируса в образцах из дыхательных путей у больных с тяжелым течением острого периода COVID-19 (21 день, 14–30 дней) была значимо больше, чем у пациентов с легким течением болезни (14 дней, 10–21 день; p = 0.04). Кроме того, вирусная нагрузка у пациентов с тяжелым течением заболевания была значимо выше (по данным одного из исследований в 60 раз выше), чем у пациентов с легким течением заболевания, что позволяет предположить прямую корреляцию между степенью вирусной нагрузки, тяжестью течения болезни и формированием длительного ПКС.

1.5.5. Гены как факторы формирования длительного постковидного синдрома

Отмечены значительные пробелы в понимании геномного ландшафта во время длительной инфекции COVID-19. Есть данные о выявлении генов с дифференциальной их экспрессией у пациентов с длительным ПКС в

зависимости от пола [98]. Фермент глутатион S-трансфераза (GST) имеет решающее значение для поддержания окислительно-восстановительного баланса, необходимого для профилактики длительного ПКС. Систематический обзор показал наличие взаимосвязи между полиморфизмами гена GST и прогнозом при длительном COVID-19 [328]. В ходе исследования C. Chakraborty et al. были обнаружили некоторые гены, связанные с «мозговым туманом», при длительном ПКС, а именно PF4, SMAD3, CXCL5, TNFAIP3 [99]. Международная команда с участием российских генетиков, исследовавшая порядка 6,5 тыс. человек с длительным ПКС, обнаружили его связь с геном FOXP4. Установлено, что ДНК в гене имеет особое строение, в полтора раза увеличивающее вероятность развития длительного ПКС, а сам ген FOXP4 играет большую роль в развитии легких и поддержании респираторного здоровья [195]. В одном из обширных мета-анализов, который включал 26 исследований и 1272 больных, перенесших НКВИ, показал, что мононуклеарные клетки и гранулоциты пациентов с «Long Covid» демонстрируют значительные изменения в митохондриальных генах и связанных с ними процессах [209]. Эти результаты, вероятно, представляют собой истинный транскриптомический ландшафт «Long Covid» в различных наборах данных, подчеркивая долгосрочное влияние SARS-CoV-2 на периферическую иммунную функцию.

1.5.6. Коморбидность как фактор риска формирования длительного постковидного синдрома

В одном наблюдательном исследовании длительность ПКС составила 105-160 дней и выявлена высокая частота коморбидной патологии [124]. У 60% пациентов наблюдался «Long Covid», у 42% были выявлены 10 или более симптомов «Long Covid», структура сопутствующей патологии, предшествовавшей развитию «Long Covid» была следующей: ожирение – у 20%, артериальная гипертензия – у 6%, ССЗ – у 4%, сахарный диабет – у 2% пациентов.

Мета-анализ 14 исследований показал, что наличие коморбидной патологии увеличивает риск развития длительного ПКС более чем в 2 раза (ОР = 2,08, 95% ДИ: 1,29-3,35) [321].

Пациенты с HbA1c выше 9,2%, с предшествующими сердечно-сосудистыми или цереброваскулярными событиями, тяжелым течением COVID-19, связанным с механической вентиляцией легких, были подвержены высокому риску длительного ПКС [214].

В большом мета-анализе, включающем более 4 миллионов человек, наличие множественной долгосрочной сопутствующей патологии не только связано с риском развития длительного ПКС, но и ассоциируется с увеличеним общей смертности более чем в 2,5 раза (ОР 2,61 [95% ДИ: от 2,27 до 3,0]); частоты всех госпитализаций – более чем в 2 раза (ОР 2,4 [95% ДИ: 1,92 до 2,99]); развитием тяжелых заболеваний – более чем в 2 раза (ОР 2,61 [95% ДИ: 1,92 до 3,54]) [272]. ОР для неблагоприятных результатов были выше у детей и молодежи по сравнению со всеми возрастными группами. В метарегрессионных анализах мужчины с большей вероятностью нуждались в госпитализации в отделении интенсивной терапии (p = 0,013) и механической вентиляция (p = 0,002). Эксперты делают вывод, что политика в области общественного здравоохранения при проведении клинических и профилактических мероприятий должна быть приоритетно направлена на больных с множественной коморбидной патологией, чтобы свести к минимуму прямые неблагоприятные последствия заболевания COVID-19.

1.5.7. Влияние вакцинация на формирование длительного постковидного синдрома

В одном исследовании было показано, что лица, прошедшие дважды вакцинацию за две недели до инфицирования, имели на 41,1% меньший ОР развития «Long Covid» в течение 12 недель, чем не вакцинированные лица [77]. Другое исследование подтвердило, что вакцинация не только снижает ОР развития COVID-19 более, чем на 90%, но и на 50% — риск развития «Long Covid». В мета-анализе 15 исследований была продемонстрирована

эффективность вакцинации для снижения риска развития «Long Covid», семь из них выявили, что вакцинация, предшествующая инфекции, снижала (или предотвращала) симптомы «Long Covid», а шесть из 8 исследований показали, что вакцинация одной или двумя дозами вакцины снижает вероятность развития «Long Covid» как в течение четырех недель после инфекции, так и в течение 12–20 недель и, более того, в течение 6 месяцев после инфекции [307].

1.5.8. Биомаркеры как предикторы развития длительного постковидного синдрома

Многомерный ROC-анализ панели биомаркеров, состоящей из нескольких белков, таких как цистатин С, С-реактивный белок, креатинфосфокиназа (КФК) и КФК-МВ, миоглобин, NT-proBNP, протромбиновое время, фибриноген, D-димер, аламантадин, гомоцистеин и растворимый фактор туморогенности 2 типа, показал, что представленные показатели связаны с воспалительными процессами, характерными для длительного ПКС [18].

Результаты других исследований показывают, что «Long Covid» связан с рядом устойчивых гематологических изменений, включая изменения в эритроцитах, анемию, лимфопению и повышенные уровни воспалительных маркеров, таких как ферритин, D-димер и интерлейкин-6 (IL-6) [200]. Эти изменения могут способствовать лучшему пониманию патофизиологии «Long Covid» и связанных с ним симптомов.

В систематический обзор C. Thomas et al. было включено 45 наблюдательных и одно интервенционное исследование и 4415 участников, в которых оценивалось влияние 525 биомаркеров крови, взаимосвязанных с длительным ПКС [308]. Три группы биомаркеров крови были связаны с развитием длительного ПКС: иммунологическая и воспалительная дисфункция, эндотелиальная/сосудистая дисфункция и метаболические и свертывающиеся аномалии. Авторы предполагают, что именно профиль биомаркеров в различных физиологических системах может быть более клинически полезным для определения риска длительного ПКС. Это

демонстрирует необходимость дальнейших исследований, включающих универсальное определение длительного ПКС для всех групп, тяжести заболевания и профилей симптомов, а также продольные данные, отражающие рецидивирующий характер этого состояния.

Таким образом, остается много нерешеных проблем, какие факторы влияют на формирование длительного ПКС, а дискуссионными вопросами остаются предикторная значимость воспалительных биомаркерах, таких как, СРП, ферритин, D-димер и IL-6.

1.6. Характеристика, частота встречаемости клинических симптомов у больных с длительным постковидным синдромом

1.6.1. Общая характеристика встречаемости клинических симптомов у больных с длительным постковидным синдромом

В настоящее время спектр жалоб у больных с длительным ПКС насчитывает более 200 различных симптомов. Самые распространенные симптомы включают слабость, боли в мышцах и суставах, одышку, чувство нехватки воздуха, головную боль, когнитивные нарушения и трудности с концентрацией внимания, изменения вкусовых ощущений [16.]. Ряд исследователей предлагают симптомы, развивающиеся при длительном ПКС, разделять на группы, связанные с поражением определенного органа или системы [113, 123, 201, 292, 326].

1.6.2. Особенности клинической симптоматики при длительном постковидном синдроме

У некоторых пациентов, перенесших SARS-CoV-2, клиническая картина длительного ПКС протекает стерто или атипично, а наличие коморбидной патологии у таких пациентов создает диагностическую путаницу [267]. Сложно заподозрить длительный ПКС при отсутствии острой фазы заболевания COVID-19 с отрицательными тестами на SARS-CoV-2, и наличием разнообразных симптомов, характерных для различных сопутствующих заболеваний. В ранних исследованиях были продемонстрированы наиболее распространенные симптомы длительного

ПКС, такие как усталость, составляющая 87 %, и одышка – 71 %, свойственные также сердечной недостаточности и хроническим заболеваниям легких [149]. В другом исследовании симптомы пациентов в течение 2 месяцев после выписки из стационаров с отрицательными тестами на SARS-CoV-2, такие как персистирующие неврологические симптомы — у 55%, психоэмоциональные нарушения — у 5,5%, требуют дифференциальной диагностики между ПКС и хроническими цереброваскулярными забелеваниями [70, 72, 106, 160, 228, 244, 296, 320, 322, 329].

В исследовании Carvalho-Schneider C et al. описаны наиболее частые симптомы ПКС, такие как слабость (53%), одышка (43%), артралгия (27%), боли в грудной клетке (22%), которые требуют исключения у больных ревматологичесикх заболеваний [93]. E. Garrigues et al. демонстрируют более чем у половины больных наличие таких симптомов через 6 месяцев после выписки из стационара, как усталость/мышечная слабость у 63%, проблемы при засыпании у 26%, алопеция у 22 %, аносмия у 11%, дисгевзия у 9%), что требует, как минимум, консультации других специалистов для исключения сопутствующей патологии [143].

A. Pavli и соавт. отмечают, что симптоматика длительного ПКС зависит от тяжести течения НКВИ: при легком течении ПКС симптомы встречаются у 10–35%, а при тяжелом течении – у 85% [244]. Авторы отмечают закономерность развития длительного ПКС: чем тяжелее НКВИ в острый период, тем больше вероятность развития длительного ПКС.

В ряде мета-анализов было найдено, что риски развития различных симптомов при длительном ПКС вариабельны [124, 231]. Так результаты наблюдения за 486 149 амбулаторными пациентами показали, что риск развития аносмии через 12 недель после НКВИ увеличивется в 6,49 раза; утрата слуха – в 3,99 раза; чихание – в 2,77 раза; снижение либидо – в 2,36 раза; одышка в покое – в 2,20 раза; утомляемость – в 1,92; загрудинная боль – в 1,86 раза; хриплый голос – в 1,78 раза; лихорадка – в 1,75 раза.

1.6.3. Респираторные симптомы длительного постковидного синдрома

Одышка инспираторная и экспираторная, кашель в различных вариантах, боль в груди, чувство стеснения в груди, диспноэ самые частые респираторные симптомы длительного ПКС, требующие дифференциальной диагностики с острыми и хроническими заболеваниями бронхолегочной системы [79]

В исследовании Goërtz YMJ et al. было установлено, что одышка регистрировалась у 71% больных после перенесенной НКВИ [149].

В более поздних публикациях сообщается, что частота встречаемости респираторных симптомов у пациентов с длительным ПКС составила 29,6% для сухого кашля, 24,1% – для одышки, что соответствовало снижению адаптационных резервов, определяемых по тесту с 6-минутной ходьбы [252].

Ведущая причина одышки у больных с длительным ПКС – это изменения в легких, большой объем поражения легочной ткани в острый период НКВИ, которые приводят к снижению жизненной емкости легких, нарушению перфузии в паренхиме легких, снижающую диффузионную способность легких по монооксиду углерода [218, 355].

Одышка при длительном ПКС может возникать вследствии мышечной слабости из-за прямого воздействия вируса SARS-CoV-2 на скелетную мускулатуру, влияния лекарственных препаратов, а также длительной иммобилизации госпитализированных пациентов, особенно в отделениях реанимации и интенсивной терапии [253]. E. Farr et al. (2021) провели когортное исследование, согласно результатам которого, среди пациентов с одышкой в рамках длительного ПКС у 76 % имелось по крайней мере одно отклонение в структуре или функциях мышц диафрагмы по данным ультразвукового исследования [143]. Поэтому механизм развития одышки, связанной со слабостью дыхательной мускулатуры, не может быть полностью исключен из клинического поиска [35, 40].

Одышка может быть проявлением кардиоваскулярного синдрома, являющегося следствием тромбоза легочных сосудов, эндотелиальной

дисфункции и тромботической микроангиопатии, которая наблюдалась у 20-30 % пациентов с COVID-19 [171, 265]. Патология сердца и сосудов вторична по отношению к поражению сосудов легких. Скорее всего данный синдром относится к смешанному, «легочно-сердечному фенотипу» [11]. В одном из исследований было показано, что кардиореспираторный синдром встречается в 92% [11].

Таким образом, изучение патогенетических и молекулярных механизмов развития одышки является актуальной и сложной проблемой, для решения которой необходимо осуществлять тщательный сбор анамнеза выявлять особые биомаркеры, определяющие этиологию одышки, для выбора правильной тактики ведения таких пациентов.

1.6.4. Сердечно-сосудистые симптомы длительного постковидного синдрома

Сердечно-сосудистые симптомы при COVID-19 остаются сложной темой, учитывая высокое их бремя, они не всегда связаны с объективными аномалиями, осложненными отсутствием адекватно подобранных контрольных групп в исследованиях и нехваткой данных для соответствующих терапевтических вариантов [142].

В исследовани Chilazi M. et al. показано, что боль в грудной клетке и сердцебиение, возникали в течение 60 дней после начала заболевания у 20% и 14% пациентов соответственно [104].

Проведенное масштабное исследованиие с участием 50 000 пациентов с COVID-19 позволило установить, что через 140 дней после выписки из стационара неблагоприятные сердечно-сосудистые события возникали у 4,8% [77].

Оптимизм, связанный с появлением в начале пандемии информации о снижении частоты развития инфаркта миокарда в популяциях разных стран, не подтвердился, и в последствии в постковидном периоде было зарегистрировано увеличение количества таких осложнений, как кардиогенный шок, острая и застойная сердечная недостаточность,

устойчивая желудочковая тахикардия/фибрилляция, а также смерть в стационаре при остром коронарном синдроме [8, 301].

В исследовании с участием 198 601 пациентов с ПКС показали, что пациенты, имеющие ХСН, имели на 34% более высокий риск развития длительного ПКС, по сравнению с теми, у кого не было ранее недостаточности кровообращения, а также у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесших в прошлом инфаркт миокарда, риск развития ПКС был на 28% выше [316].

В целом патология сердечно-сосудистой системы является важным аспектом многогранного длительного ПКС, который может проявляться различной патологией: от дестабилизации АД до тяжелых атеросклеротических и тромбоэмболических заболеваний [316].

1.6.5. Когнитивные и неврологические симптомы у больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию

Неврологические нарушения представлены когнитивными, соматизированными расстройствами тревожно-фобического (8,5–28,8%) и депрессивного (9,5–16,5%) спектра, их причинами становится дистресс, связанный с заболеванием, изоляцией, пребыванием в палате интенсивной терапии, реанимационном отделении, развитием осложнений, страхом ухода из жизни [5, 270].

Изменения со стороны психики встречались примерно у четверти больных, перенесших НКВИ, и могут длиться до 2 месяцев и более, с клинической картиной депрессии, тревожности, раздражительности. У больных также могут наблюдаться нарушение сна, снижение когнитивных способностей [104].

В одном из мета-анализов, в который было включено 3762 госпитализированных пациентов из 56 стран при длительности наблюдения в течение 7 месяцев, было установлено, что наиболее частыми симптомами были утомляемость – у 80%, постнагрузочное недомогание – у 75%, когнитивная дисфункция – у 60% [116]. Рецидивы неврологических

нарушений случались у 85,9% пациентов на фоне физической или ментальной активности, стресса.

Ряд авторов отмечают растущую распространенность психических заболеваний и «мозгового тумана» с течением времени после НКВИ [318]. Это обуславливает необходимость разработки алгоритма профилактических вмешательств и лечения данной симптоматики при длительном ПКС. Снижение риска развития и прогрессирования «мозгового тумана», связанного с вакцинацией, подчеркивает необходимость текущих программ вакцинации.

1.7. Клиническое фенотипирование длительного постковидного синдрома

По данным литературы симптомы длительного ПКС формируют определенные кластеры (синдромы), такие как астенический синдром, респираторный синдром, кардиоваскулярный синдром: неврологический синдром, синдром когнитивных нарушений, синдром раздраженного кишечника, синдром мультисистемного воспаления, синдром коагулопатии, почечный синдром, синдром гипергликемии, остеопенический синдром [104, 123, 292, 326]. Есть мнение о наличии 3 клинических фенотипов длительного ПКС у пациентов, перенесших НКВИ: неврологический (усталость, «туман в голове», головные боли), характерен для любого варианта длительного ПКС; респираторный (боль в груди, сильная одышка), свидетельствующий о повреждении легких; общесоматический (учащенное сердцебиение, мышечные и другие боли, изменения кожи и волос). Возможны смешанные варианты, которые требуют дополнительного изучения [41].

По данным ряда исследователей длительный ПКС может быть 4 клиническими синдромами [208, 359].

Известно, что коморбидность утяжеляет проявления любого фенотипа ПКС. Коморбидные пациенты имеют более выраженное снижение толерантности к физическим нагрузкам, испытывают большую тревожность и

снижение качества жизни, но при этом имеют более высокий реабилитационный потенциал [19].

Отмечено, что СД 2 типа с множественными осложнениями является предиктором риска неблагоприятного исхода заболевания в том числе ПКС [4].

На фоне ожирения, связанного с хроническм перееданием, сбой иммунного ответа и системное воспаление, также способствуют формированию длительного ПКС [182]. Кроме того, само ожирение, приводит к нарушению регуляции как врожденного, так и приобретенного иммунитета, поддерживая низкоинтенсивное воспаление, формируя порочный круг, повышая восприимчивость к вторичной инфекции [74].

Анемия, по данным ряда исследований, рассматривается как фактор риска развития длительного ПКС. В исследовании Veronese N. et al. (2023) было показано, что анемия регистрируется у 16,4% больных длительным ПКС через 3-6 месяцев после заражения SARS-CoV-2, при этом, среднее значение гемоглобина увеличивалось на 0,3 г/л через 3-6 месяцев после заражения по сравнению с гемоглобином во время острой фазы (p-значение = 0,003), а увеличение гемоглобина на 1 г/л связано со снижением усталости у пациентов с «Long Covid» на 62% (с поправкой на ОР 0,38 [95% ДИ 0,13-1,09]) [325]. Вероятно, снижение гемоглобина играет патогенетическую роль в развитии усталости при длительном ПКС.

Предполагается, что на фоне воспалительного процесса происходят типичные изменения гомеостаза железа. Сниженный уровень циркулирующего железа одновременно с цитокин-опосредованным ингибированием эритропоэза приводит к развитию «воспалительной» анемии [83, 107, 325].

Другие авторы выдвигают собственную гипотезу развития анемии при длительном ПКС, которая проявляется нарушением связывания кислорода с гемоглобином при одновременном увеличении связывания с углекислым

газом, что приводит к снижению концентрации железа в плазме и насыщению трансферрином [193].

Таким образом, длительный ПКС насчитывает более 200 различных симптомов, самыми распространенными симптомами являются: слабость, болевой синдром, одышка, когнитивные нарушения и трудности с концентрацией внимания, которые требуют дифференциальной диагностики заболевания, и совреременной реабилитации с коррекцией коморбидной патологии.

1.8. Патогенетические механизмы формирования длительного постковидного синдрома

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе формирования длительного ПКС, сложные, носят дискуссионный характер и требуют дальнейшего изучения. Ряд исследователей считают, что в основе длительного ПКС лежат следующие механизмы: прямое цитотоксическое действие вируса на клетки и длительная персистенция вируса, дисрегуляция иммунной системы и аутоиммунные механизмы, низкоинтенсивное воспаления, сбой гемостаза и васкулопатия, эндокринная вегетативная, нервная, и метаболическая дисфункция, дисбаланс в функционировании пептидов, образующихся в результате действия ACE1 и ACE2 рецепторов, а также состояния больного, после выписки из отделения ОРИТ [1].

1.8.1. Патогенетические механизмы кардиоваскулярной дисфункции при длительном постковидном синдроме

Патогенетичесике механизмы, ответственные за повреждение сердца и сосудов при длительном ПКС, многогранны и недостаточно изучены. К известным механизмам относятся: дисрегуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой ситемы (РААС), эндотелиальная дисфункция, прямое воздействие вируса на кардиомиоциты [121].

Дисрегуляция РААС проявляется тем, что вирус SARS-CoV-2 связывается с рецепторами ACE2, расположенными в проксимальных трубчатых клетках проксимального канальца в почках, миокарде и

эндотелиальных клетках, которые играют решающую роль в регуляции артериального давления и сердечно-сосудистом гомеостазе [122].

Прямое повреждение эндотелия через связывание рецепторов ACE2 приводит к эндотелиальной дисфункции, сосудистому воспалению и микрососудистому тромбозу. А при наличии хронической гипергликемии увеличивает окислительный стресс, еще больше ухудшая сердечно-сосудистые проявления ПКС [202].

Прямое вирусное повреждение миокарда с системным воспалением и гипоксия может привести к аритмиям, которые не обязательно являются вторичной по отношению к сердечно-сосудистым осложнениям, таким как инфаркт миокарда или сердечная недостаточность [143].

COVID-19 вызывает системную воспалительную реакцию с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли α [TNF-α], IL-6, которые способствуют острым тромбоэмболическим событиям и долгосрочному неблагоприятному сердечно-сосудистому риску [169, 223, 319].

При длительном ПКС предполагается, что фиброз является интегративным процессом во всех органах и тканях не только в легких, а также в ткани других органов и систем [80, 229]. Возможными причинами формирования фиброза может быть непосредственное негативное действие вируса SARS-CoV-2, а также чрезмерная стимуляция РААС, связанная с блокадой S-белком вируса АПФ-2 и с вторичным гиперальдостеронизмом, или гипоксия миокарда, повышение нагрузки на правый желудочек при массивном поражении легочной ткани.

1.8.2. Патогенез развития когнитивных нарушений при длительном постковидном синдроме

Предполагается, что патофизиологические механизмы неврологических нарушений в постковидный период связаны, прежде всего, с последствиями гипоксии головного мозга в результате тяжелого течения НКВИ, прямым нейротропным действием вируса, сосудистыми нарушениями, иммунными

сдвигами в организме больного [71, 226, 279]. Однако эти механиазмы не отвечают на все вопросы возникновения неврологических и психосоматических симптомов при длительном ПКС.

Следует отметить, что неврологические расстройства в постковидный период могут быть следствием и декомпенсацией уже существующих заболеваний, например, хронической ишемии мозга, ГБ [192].

Пациенты с длительным ПКС жаловались на проблемы с памятью примерно в 22%, в 25% на нарушение концентрации внимания, а тестирование с использованием шкалы IES-R показало, что более 55% изучаемой популяции имели когнитивные нарушения [24]. С нейропсихологической точки зрения развитие когнитивных нарушений может быть следствием дисфункции ствола головного мозга, лимбической системы, префронтальной коры и обонятельного тракта, то есть поражение звеньев функциональных систем высших психических функций, в патогенезе которого немаловажная роль отводится повреждению эндотелия сосудов вследствие прямого цитопатического воздействия вируса, а также являться следствием тромбоза сосудов мелкого и среднего калибра, приводящего к ишемии [147].

1.8.3. Патогенетические механизмы развития поражения легких у пациентов с длительным постковидным синдромом

Хорошо известно, что у пациентов с длительным ПКС после госпитализации в острый период НКВИ формируется более распространенный фиброз легких, чем у негоспитализированных больных, и объясняется это тем, что острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) включает три фазы течения заболевания: экссудативную, пролиферативную, фибротическую. В экссудативной фазе происходит высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1β, TNF-α и IL-6, приток нейтрофилов и нарушение эндотелиально-эпителиального барьера, что приводит к дыхательной недостаточности, за экссудативной фазой следует фибропролиферативная фаза, в которой фиброциты, фибробласты и миофибробласты накапливаются в альвеолярном отсеке, что приводит к

чрезмерному отложению компонентов матрицы, включая фибронектин, коллаген I и коллаген III [241].

В исследовании Iversen K. K. et al. показали, что даже легкое течение инфекции COVID-19 влияет на функцию легких, а время восстановления достигает до 2 лет после заражения [175].

Mehta P. et al. доказали, что легкие являются основной мишенью для НКВИ, если первые волны COVID-19 были высокопатогенными и поражение легких проявлялось в виде организующейся пневмонии, ОРДС, при этом степень фиброзирующего потенциала тяжелого ОРДС, вызванного SARS-CoV-2 заболевания были неясны [222]. На сегодняшний день доказано, что у пациентов может развиться интерстициальное поражение легких после COVID-19 независимо от наличия ОРДС во время острой фазы [321].

Пациенты с ПКС имееют снижение как сатурации после физической нагрузки, так и снижение толерантности к физической нагрузке, которое пропорционально связано со степенью поражения легких в острый период НКВИ, что подтверждается данными в исследовании Azizi S. D. et al. [78].

В мета-анализе Zheng C. et al. описано, что снижение толерантности к физической нагрузке связано с нарушением как аэробной, так и анаэробной способности легких, что приводит к серьезным физическим дисфункциям [358].

Остается неясным вопрос об избирательности формирования фиброза у больных после НКВИ независимо от тяжести заболевания. Известно, что с возрастом склонность к фибротическим процессам возрастает. Возрастной фактор оказывает влияние на активность врожденного иммунитета, восприимчивость к окислительному стрессу и гипоксии органов и тканей, а также целый ряд других факторов играет патогенетическую роль в процессе фиброзообразования [40, 335, 341]. В исследовании Wei J., et al. подтверждено, что пожилые пациенты с тяжелой формой заболевания НКВИ более склонны к развитию фиброза [337].

Предикторам вирусной инфекции, ведущей к развитию фиброза легких, отводится определенная генетическая роль в исследованиях, проведенных J. Xu и соавт [344]. Было показано, что экспрессия генов ACE2, TMPRSS2, ADAM17, TIMP3, AGT, TGFB1, VEGFA, CTGF, FN1 способствуют быстрому процессу фиброзообразования. С функцией гена TFP-β связывают депонирование гиалуроновой кислоты в экстрацеллюлярном матриксе [242]. По данным А. Г. Чучалина (2022), фиброз легких может развиваться уже через 2 недели от начала заболевания [57].

Описаны единичные наблюдения фульминантного развития фиброза легких, причина столь стремительного его развития остается неясной. Пролиферации фибробластов и их дифференцировка в миофибробласты предшествует диффузное повреждение альвеолоцитов 2-го типа, а также эндотелиоцитов, что наступает во временном отношении несколько позже [40, 52, 338].

Динамика фиброзных изменений при длительном ПКС различна. Наблюдения за больными с длительным ПКС свидетельствуют о частичном обратном развитии фиброза, что не позволяет однозначно рассматривать вирус SARS-CoV-2 в качестве этиологического фактора фиброзирующих заболеваний легких [40]. Процесс ремоделирования легочной паренхимы характеризуется уменьшением объема легких, которое развивается на фоне возрастающего числа ретенционных бронхиолоэктазов и сотовой дегенерации легочной ткани. Судьба больных, выживших после развития ОРДС, является областью специального исследования. В клинической практике применяют для описания этой группы больных термин «постинтенсивный синдром». Фиброз легких у них встречается чаще, чем среди других больных с другими формами длительного ПКС [300].

Таким образом, патогенетические механизмы формирования длительного ПКС недостаточно изучены, многие вопросы остаются спорными, требующими глубокого изучения с детальным описанием процессов.

1.9. Качество жизни больных с длительным постковидным синдромом

Хорошо известно, что длительный ПКС может негативно влиять на трудоспособность пациентов, приводить к снижению производительности, качества жизни и даже инвалидности. В дальнейшем это может приводить к увеличению потребности медицинских вмешательств и создавать дополнительную нагрузку на учреждения здравоохранения [16].

Двухлетнее наблюдение за пациентами с ПКС показало, что только 7,6% были полностью здоровыми после НКВИ [210].

Один из ретроспективных анализов показал, что из 1170 пациентов, госпитализированных с COVID-19, только 29% (n = 239) чувствовали себя полностью выздоровевшими, а 20% (n = 158) оформили впервые группу инвалидности, спустя шесть месяцев [129].

В исследовании, представленном Kim Y et al. сообщалось, что 59,8% респондентов (n = 79) испытали один или несколько длительных симптомов COVID-19 в течение шести месяцев после начала острого COVID-19, уменьшившись до 53% через 12 месяцев и увеличившись до 71,2% через 24 месяца [191].

Результаты оценки качества жизни у пациентов через два года после тяжелой инфекции COVID-19 показывают устойчивое ухудшение состояния здоровья, измеренное по опроснику EQ-5D-5L [114]. Циклические симптомы длительного ПКС усложняют участие пациентов в работе и социальной деятельности [239, 293].

Через год после выписки из стационара у больных, перенесших НКВИ, отмечаются усталость в 55% случаев, тревога – в 42% случаев, депрессия – в 40% случаев, проблемы с обычной деятельностью – в 77% случаев, боль/дискомфорт – в 84% случаев [126]. Исследователи считают, что пациентам с длительным ПКС следует уделять особое внимание с акцентом на психическое благополучие.

В исследовании MacEwan S. R. et al. было показано, пациенты с ПКС имеют проблемы с потерей трудоспособности, отсутствием доступа к пособиям по безработице [206].

У больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию, распространенность когнитивных нарушений достигает 20-40% в зависимости от сроков после ее начала и тяжести заболевания (C.van der Feltz-Cornelis et al., 2024; F. Ceban et al., 2022; L. Premraj et al, 2022). Известно, что и другие инфекции, такие как вирусы Herbes simplex и Herbes zoster, вирус Повассана, боррелиоз могут вызывать когнитивные нарушения, при развитии которых также требуется их ранняя диагностика и коррекция (S. Thapa et al., 2024; L. Kakoullis et al., 2023). Несмотря на используемые в клинической практике методы диагностики когнитивных нарушений, проблема остается нерешенной (А.Ю. Емелин и В.Ю. Лобзин, 2017). Для оценки нарушений когнитивной сферы существует большое количество шкал, одной из самых популярных является шкала MMSE (mini-mental state examination – мини-исследование когнитивного состояния). Однако чувствительность шкалы MMSE при легких формах деменции низка: суммарный балл может оставаться в пределах нормального диапазона. Также шкала является малочувствительной для диагностики когнитивного дефицита у лиц с низким и очень высоким уровнем образования. Монреальская шкала оценки когнитивных функций – МоСА-тест (The Montreal Cognitive Assessment) также имеет недостатки – не достигается четкое разграничение пациентов с деменцией и пациентов с умеренными когнитивными расстройствами (https://neurosys.ru/diagnostika/osmotr/ocenka-narusheniya-kognitivnih-funkciy/test-mmse). Такие скрининговые шкалы деменции как Mini-Cog, IQCODE (Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly) не позволяют выявить имеющиеся когнитивные нарушения у 10-80% больных, даже при дополнительном опросе родственников, субъективны, и не учитывают уровень образования и интеллекта пациентов до момента снижения когнитивных функций (G.J. Jogerst, 2006; M. Folstein et al., 1975; Z.S. Nasreddine et al., 2005; A. Jorm et al., 1988). Отсутствуют надежные

широкодоступные и малоинвазивные маркеры ранней диагностики когнитивных нарушений, а эффективность существующих методов лечения не удовлетворяет ни пациентов, ни врачей. Оценка функционального статуса с применением стандартизированных шкал, таких как опросник функциональной активности (FAQ) по R. Preffer et al. (1982), опросник ADL (Activity in Daily Living), имеет крайне низкую специфичность для определения наличия когнитивных нарушений.

Известные нейровизуализирующие методы исследования головного мозга для диагностики когнитивных нарушений (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная спектроскопия, позитронно-эмиссионная томография, однофотонно-эмиссионная томография, функциональная магнитно-резонансная визуализация), недостатками которых являются высокая стоимость, требуют высокого профессионального уровня исследователя, а, самое главное, имеют низкую специфичность без сопоставления с клиническими данными (N.Smailagic et al., 2015; W. Reginold et al., 2016).

Некоторые лабораторные маркеры анализа спинномозговой жидкости на наличие бета-амилоида и фосфорилированного тау-протеина могут дать дополнительную информацию о наличии возможных когнитивных нарушений при сочетании с нейровизуализирующими методиками, но они не могут быть рекомендованы для скрининга в силу инвазивности, трудоемкости методики и низкой специфичности.

Таким образом, необходимы дальнейшие исследования длительного ПКС для формирования междисциплинарных путей профилактики его развития, направленных на быстрое восстановление качества жизни после НКВИ. Такой подход к решению проблемы будет иметь большое экономическое значение для системы здравоохранения.

1.10. Прогноз больных с длительным постковидным синдромом

В настоящее время доказательная база влияния длительного ПКС на прогноз больных крайне ограничена, что не позволяет сформулировать однозначные выводы по данной проблеме.

Есть предположения, что прогноз больных, перенесших НКВИ, зависит от длительности ПКС. В исследовании, представленном Choi M. G. et al., выявлены следующие предикторы для прогнозирования продолжительности ПКС: отсутствие лечения противовирусными препаратами во время острой фазы, лейкоцитоз >10 х 109/л, низкие уровни витамина Д 25(OH)D3, низкие значения форсированной жизненной емкости легких <90%, а также одышка, тревога/депрессия [105]

Сердечно-сосудистые осложнения длительного ПКС являются одними из частых неблагоприятных событий. Подтверждено, что SARS-Cov-2 может вызвать острый, подострый и хронический миокардит, клиническая картина которого может развиваться длительно от 1 до 6 месяцев после острой фазы COVID-19 [11, 258]. Через три месяца после перенесенной НКВИ изменения со стороны сердечно-сосудистой системы имеются у 71% пациентов с легким теченем НКВИ, 93% – средней степени тяжести и 95% – с тяжелым течением инфекционного процесса.

У пожилых людей даже при отсутствии тяжелых сопутствующих заболеваний, последствия перенесенного COVID-19 могут сохраняться до 3–5 месяцев и более в виде сложных нарушений сердечного ритма и проводимости [51, 76].

Перенесенная НКВИ может быть рассмотрена как независимый фактор риска осложненного течения инфаркта миокарда в виде тромботических событий (4,4% больных с тяжелым течением НКВИ), при этом 95% из них бессимптомны [103]. По локализации формирования тромбов выявлено, что 39% тромбов обнаруживаются в артериях конечностей, 24% – в церебральных, 9% – в коронарных, 8% – в верхней брыжеечной артерии, 19% – в крупных сосудах (аорте, общей подвздошной, общей сонной артериях и

брахиоцефальном стволе). Смертность в этой группе составляла около 20% Во многих случаях поздние тромботические события у больных, перенесших НКВИ, возникают без респираторных симптомов [130]. Увеличение уровня D-димера, фибриногена, фактора VIII и антигена фактора Виллебранда наблюдалось и через 2-3 месяца от начала острого тромбоза, что подтверждает высокий риск тромбообразования.

Через год после перенесенной НКВИ более трети пациентов с легкими симптомами COVID-19 имели стойкие легочные аномалии [354]. Выраженные фиброзные изменения наблюдались у больных с тяжелыми формами НКВИ через 6 месяцев после выписки из больницы. Чем больше степень базовой консолидации, тем хуже прогноз пожилых пациентов.

В исследовании, представленном Peter R. S. et al. было показано, что большинство пациентов трудоспособного возраста с ПКС сохраняли признаки болезненного состояния на втором году болезни, при этом среди жалоб доминировала усталость, непереносимость физических нагрузок и когнитивные нарушения [248]. Несмотря на объективные признаки когнитивного дефицита и снижения физической способности, в рутинных лабораторных исследованиях не было найдено патологии.

Влияние COVID-19 на прогрессирование болезни у пациентов с ранее существовавшим интерстициальным заболеванием легких остается неизвестным и требует изучения [90]. При игнорировании оказания медицинской помощи или отсутствии внимания к минимальным проявлениям «новой» сердечно-сосудистой или легочной патологии может привести к серьезным последствиям [90].

Частота фатальных событий у больных, перенесших НКВИ, по данным литературы преимущественно связана с высокой частотой коморбидной патологии у пожилых больных в анамнезе [125, 140].

Таким образом, оценка неблагоприятных событий у больных с длительным ПКС позволит определить вклад этого осложнения НКВИ на прогноз, что позволит разработать систему профилактических мероприятий и

разработать алгоритм ведения больных для предупреждения негативных последствий инфекции.

1.11. Тактика ведения больных с длительным постковидным синдромом

Течение пандемии НКВИ характеризовалось значительным снижение обращаемости больных за медицинской помощью из-за страха заражения НКВИ, что явилось причиной развития тяжелых заболеваний с неблагоприятным прогнозом. На пике заболеваемости НКВИ переносились многие плановые кардиохирургические вмешательства, изменялся формат профосмотров и диспансеризации, что имело негативное отражение в здоровье пациентов [11, 55].

В настоящее время активно разрабатываются вопросы реабилитации больных после COVID-19, появляются документы, регламентирующие восстановление лиц с постковидной патологией с использованием медикаментозного и физиолечения, лечебной физкультуры, кинезиотерапии, психотерапии, помощи логопеда и эрготерапевта. Цель этого комплексного подхода – сокращение продолжительности ПКС и, следовательно, улучшения качества жизни и прогноза больных [346].

Особенно пациенты с сердечно-сосудистыми симптомами нуждаются в динамическом наблюдении для предупреждения тяжелых и долгосрочных осложнений [224]. Мониторинг предусматривает стандартную ЭКГ и ЭхоКГ, холтеровское мониторирование через 2-6 месяцев после выздоровления, магнитно-резонансную томографию с гадолиниевым усилением при выявлении отклонений при первичном обследовании. Обязательному наблюдению должны подвергаться и лица с признаками хронического легочного сердца, поскольку при COVID-19 имеются множественные предпосылки для его формирования и прогрессирования правожелудочковой недостаточности [47]. Особого внимания заслуживают лица с высоким риском ИБС, для которых необходимо проводить скрининг даже при неспецифических кардиальных симптомах [115].

В 2022 году были разработаны национальные методические рекомендации по «Long Covid» инфекции», в которых был представлен диагностический алгоритм для исключения дебюта/обострения сердечно-сосудистых заболеваний, определена тактика ведения пациентов с респираторными жалобами с целью предупреждения развития осложнений и жизнеугрожающих событий [34]. Представлен перечень инструментально-лабораторных исследований как основных, так и дополнительных для верификации диагноза. При ведении пациентов с жалобами на одышку после перенесенного COVID-19 было отмечено, как важно контролировать факторы сердечно-сосудистого риска, включая артериальное давление, уровень липидов, глюкозы и индекс массы тела. Немедикаментозные рекомендации включают отказ от вредных привычек, изменение образа жизни, модификацию физической активности и питания.

Особенно актуальна разработка медицинских и социальных программ, методов лечения и реабилитации, экономической поддержки больных с «Long Covid», которые должны предусматривать как приоритетный очный контакт с пациентами, так и использование телемедицины, общения в социальных сетях, способных обеспечить нуждающимся постоянную доступную связь с медицинскими работниками. Есть сведения, что в Великобритании имеется специальный сайт для больных, перенесших COVID-19, на котором они беспрепятственно получают рекомендации о своих действиях в той или иной ситуации [11]. Во многих регионах Российской Федерации также практикуются консультации в формате телемедицины [20]. Для мониторинга состояния пациентов используются телефонные звонки, общение в социальных сетях и на различных электронных платформах аудио-видео-связи.

В национальных рекомендациях определена тактика медикаментозной поддержки, главным образом, это симптоматическая терапия [33].

При дебюте/обострении сердечно-сосудистых заболеваний в постковидный период необходимо планировать терапевтические

вмешательства в строгом соответствии с современными рекомендациями по ведению сердечно-сосудистой патологии [34].

Особое внимание следует обращать на применение методов терапии, способных потенциально повлиять на предполагаемые патогенетические механизмы при COVID-19 (воспаление, эндотелиопатия, микрососудистая дисфункция, тромбообразование). В настоящее время проводится ряд исследований различных видов терапии пациентов с синдромом длительного COVID-19 [180]. Проводятся исследования по таким лекарственным препаратам, как монтелукаст, налтрексон плюс, леронлимаб, руконест, ниацин, а также по гипербалической оксигенации и контролируемым физическим упражнениям из общего числа 5273 исследований по COVID-19.

Прогресс в исследованиях механизма и лечения легочного фиброза способствовал разработке препаратов, предотвращающих или снижающих скорость фиброзирования, вызванного НКВИ [56]. Известны препараты, применяемые при интерстициальных заболеваниях легких, в том числе при фиброзирующем альвеолите.

Тем не менее, вопрос разработки антифибротических препаратов при длительном ПКС вопрос остается открытым. Рандомизированных контролируемых исследований по назначению антифибротических препаратов по-прежнему нет, было запущено несколько исследований с: нинтеданибом (NCT04619680, NCT04541680, NCT04338802) и пирфенидоном (NCT04607928, NCT04653831) [28].

Для профилактики или снижения частоты фиброзирования легких до недавнего времени предлагалось использовать колхицин, верошпирон, эффективность применения которых была неоднозначной [56].

Тактика ведения больных с длительным ПКС направлена на восстановление у пациента функции внешнего дыхания, улучшение транспорта кислорода и его утилизации органами и тканями, повышение толерантности к физическим нагрузкам, достижение психоэмоциональной

стабильности, расширение доступного больному объема повседневной активности и, прежде всего, снижения риска неблагоприятных событий.

Таким образом, у 30-80% больных, перенесших COVID 19, сохраняются или развиваются новые симптомы длительного постковидного синдрома, которые можно наблюдать в период от нескольких месяцев до нескольких лет и которые значительно ухудшают качество жизни пациентов. Многие пациенты после НКВИ нуждаются в реабилитации для восстановления физической и психической силы. Это может включать в себя физические упражнения, дыхательные упражнения, когнитивную терапию и другие методы реабилитации. Для повышения качества жизни пациентов, перенесших НКВИ, имеющих одышку следует разработать алгоритм ведения состояния их здоровья (методические рекомендации).

ГЛАВА 2
МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБЪЕМ НАБЛЮДЕНИЙ

Диссертационное исследование проводилось на клинической базе кафедры внутренних болезней и кардиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А.Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (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 № 22б от 01 декабря 2016 года на безвозмездной основе. Всеми пациентами собственноручно было подписано информированное согласие до включения в исследование. Конфликт интересов в работе отсутствует.

2.1 Дизайн исследования

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 было последовательно скринировано 2432 больных, обратившихся амбулаторно, среди которых было верифицировано 878 пациентов с длительным ПКС. Среди них в соответствии с критериями включения и невключения было обследовано 802 больных для дальнейшего анализа (рис.2).

Рис. 2. Дизайн исследования 1 этапа.

В исследование включались пациенты при наличии следующих наиболее часто встречающихся симптомов длительного ПКС: постоянная слабость (усталость), одышка при физической нагрузке, когнитивные нарушения, болевой синдром любой локализации, бессонница, наличие симптомов депрессии и тревожности.

Критерии включения на первый этап исследования были следующие: наличии 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 при обращении в поликлинику.

Критерии невключения на первый этап исследования в исследование 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; 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).

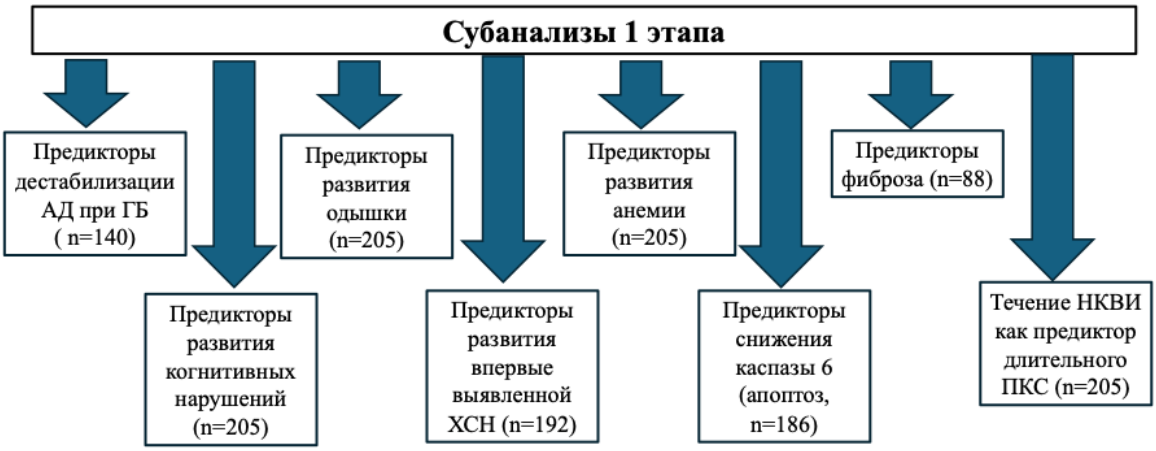


Рис. 3. Субанализы 1 этапа.

Второй этап представлял проспективное наблюдательное исследование, в течение которого фиксировались все смертельные события и госпитализации больных, включенных на втором этапе. Период наблюдения больных составил 24,6 [12,4;47,7] месяца. На второй этап исследования было включено 305 больных без ассоциированных клинических состояний в соотвествии с критериями включения и невключения (Рис. 4).

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.

Критериями 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 было включено 85 больных, у которых были зарегистрированы неблагоприятные события, во вторую – 115 человек без неблагоприятных событий за период наблюдения с ретроспективной оценкой их характеристик в дебюте второго этапа.

Медиана возраста пациентов составила 62,3 [47,0; 78,8] лет. Пациентов мужского пола было 31,0%, пациентов женского пола – 69,0%.

2.2. Методы диагностики и верификации заболеваний, методики выполнения лабораторных и инструментальных исследований

2.2.1. Верификации заболеваний

2.2.1.1. Диагностика новой коронавирусной инфекции

Диагноз перенесенной НКВИ подтверждался по данным теста полимеразной цепной реакции (ПЦР-тест) и мазка на коронавирус SARS-CoV-2 (Акционерное общество «Вектор Бест», Россия).

2.2.1.2. Верификация длительного постковидного синдрома

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, продолжающиеся более 12 недель при отсутствии других альтернативных диагнозов [232].

2.2.1.3. Верификация гипертонической болезни

Диагноз ГБ был верифицирован в соответствии с клиническими рекомендациям Российского кардиологического общества (РКО), одобренными Министерством здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ) (2020) с последующей реклассификацией согласно клиническими рекомендациям РКО 2024 г. [27].

2.2.1.4. Верификация хронической сердечной недостаточности

Диагноз ХСН был верифицирован в соответствии с клиническими рекомендациям Российского кардиологического общества (РКО), одобренными Министерством здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ) (2020) с последующей реклассификацией ХСН согласно рекомендациям РКО и МЗ РФ (2024). Диагноз ХСН подтверждался наличием клинических симптомов и/или признаков, снижением фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) < 50% по Simpson по данным ЭхоКГ, при сохраненной ФВ ЛЖ для диагностики ХСН оценивали дополнительные структурно-функциональные показатели ЭхоКГ и концентрацию Nt-proBNP в крови. Для определения тяжести ХСН определяли функциональные классы (ФК) и стадии.

2.2.1.5. Определение тяжести одышки

Тяжесть одышки определялась по шкале mMRC (Modified British Medical Research Council) (рис. 2.4.), которая представляет модифицированный опросник Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки, которую испытывает пациент хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [152].

2.2.1.6. Верификация хронической болезни почек

Диагностика ХБП проводилась в соответствии с критериями KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) [25] с реклассификацией их в соответствии с Рекомендациями Российской Ассоциации нефрологов [26]. Критериями диагноза ХБП считали: 1) наличие любых клинических признаков, указывающих на повреждение почек и персистирующих не менее трех месяцев и/или; 2) снижение СКФ по формуле CKD-EPIcre менее 60 мл/мин/1,73м^2 и/или снижение СКФ по формуле CKD-EPIcys менее 60 мл/мин/1,73м^2, сохраняющееся в течение трех и более месяцев, вне зависимости от наличия других признаков повреждения почек и/или; 3) наличие признаков необратимых структурных изменений органа, выявленных однократно при прижизненном морфологическом исследовании органа или при его визуализации.

Для дополнительной оценки фильтрационной функции почек всем больным определяли концентрацию не только креатинина, но и цистатина С в крови, и производился расчет СКФ по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPIcre, CKD-EPIcys, CKD-EPIcre/cys) с помощью online калькулятора. Концентрация 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).

Также определяли соотношение альбумина/белка мочи к креатинину мочи в утренней порции. Уровень экскреции альбумина с мочой <30 мг/г оценивался как оптимальный (А1), в диапазоне – 30–300 мг/г, как высокий (А2), >300 мг/г – как очень высокий (А3).

2.2.1.7. Оценка качества жизни пациентов

Для оценки качества жизни пациентов после перенесенной НКВИ был использован Тест CAT (COPD Assessment Test), применяющийся для оценки качества жизни пациентов с ХОБЛ. Тест состоит из 8 вопросов, направлен на оценку следующих симптомов и ощущений: одышку; кашель; мокроту; стеснение в груди; ограничения активности дома; уверенность при выходе из дома; сон и энергию. Каждый из которых оценивается по 5-балльной шкале и суммируется. Значения: 0–10 баллов — незначительное влияние; 11–20 баллов — умеренное; 21–30 баллов — сильное; 31–40 баллов — чрезвычайно сильное [225].

Степень	Тяжесть	Описание
0	Нет	Одышка не беспокоит, за исключением очень интенсивной нагрузки
1	Легкая	Одышка при быстрой ходьбе или при подъеме на небольшое возвышение
2	Средняя	Одышка заставляет больного идти более медленно по сравнению с другими людьми того же возраста, или появляется необходимость делать остановки при ходьбе в своем темпе по ровной поверхности
3	Тяжелая	Одышка заставляет больного делать остановки при ходьбе на расстояние около 100 м или через несколько минут ходьбы по ровной поверхности
4	Очень тяжелая	Одышка делает невозможным для больного выход за пределы своего дома, или одышка появляется при одевании и раздевании

Рис. 5. Шкала оценки тяжести одышки по mMRC

2.2.1.8. Оценка определения тревожности и депрессии

Для определения тревожности и депрессии использовалась шкала HADS (The hospital Anxiety and Depression Scale), «Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии». Сумма 0-7 баллов соответствовала отсутствию достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии, 8-10 баллов оценивалось как «субклинически выраженная тревога / депрессия», 11 баллов и выше – «клинически выраженная тревога / депрессия» [85, 37].

2.2.1.9. Оценка определения когнитивных нарушений

Оценка когнитивных нарушений проводилась с помощью краткой шкалы оценки психического статуса Mini mental state examination (MMSE).

Методика предназначена для оценки степени нарушений когнитивных функций как в качестве скрининга, так и для оценки динамики состояния (прогрессирование деменции, улучшение или стабилизация состояния на фоне лечения). Шкала позволяет оценивать различные когнитивные сферы: внимание и концентрацию, исполнительские функции, память, язык, зрительно конструктивные навыки, абстрактное мышление, счет и ориентацию. Итоговый балл выводится путем суммирования результатов по каждому из пунктов. Максимально в этом тесте можно набрать 30 баллов. Чем

ниже итоговый балл, тем более выражен когнитивный дефицит. Результаты теста трактуются следующим образом: 28–30 баллов — нет нарушений когнитивных функций; 25–27 баллов — преддементные когнитивные нарушения; 20–24 балла — деменция легкой степени выраженности; 10–19 баллов — деменция умеренной степени выраженности; 0–9 баллов — тяжелая деменция [273].

Нами в работе предложен новый способ выявления когнитивных нарушений с использованием многопользовательской информационной системы «СЕМОГРАФ» [https://semograph.com/], как инструмента «искусственного интеллекта» для обработки и анализа устных ответов пациентов в виде «свободной речи» на вопросы специально разработанной нами анкеты, составленной таким образом, чтобы вопросы отражали состояние всех сфер когнитивных функций человека с учетом взаимосвязи их с инфекцией COVID-19.

Специально разработанная нами анкета включала 9 разделов со следующими вопросами:

1. Как повлияла на Вас новая коронавирусная инфекция? Есть у Вас нарушения в восприятии информации? Вы понимаете все, что Вам говорят? Стали ли Вы хуже слышать? Появились ли у Вас парестезии (тактильные нарушения)? Изменилось ли у Вас зрение (появилось ли расплывчатость перед глазами, мелькание мушек, исчезают ли поля зрения? Изменился ли у Вас вкус (извращение вкуса?) Изменилось ли обоняние?

2. Есть ли проблемы с памятью? О чем Вы забываете: о прошлом, настоящем? Сколько раз надо повторить фразу, чтобы ее запомнить (фамилию, цифры, даты)? Можете ли Вы запомнить номер телефона? При знакомстве Вам представляется человек, как быстро Вы запоминаете фамилию, имя и отчество человека, и как быстро вспоминаете фамилию, имя и отчество человека?

3. Возникают ли у Вас проблемы с повседневной деятельностью (повседневный алгоритм действий на работе, дома)? После новой

коронавирусной инфекции Вы делаете всю работу как обычно или что-то поменялось?

4. Забываете ли Вы слова, трудно ли подбираете слова в разговоре, при написании текста? Понимаете ли Вы своего собеседника? Рассказываете ли Вы дважды или многократно одну и ту же историю? Обижаетесь ли Вы, когда Вам говорят, что Вы уже говорили об этом? Но Вы все равно продолжаете говорить об этом?

5. Внимательны ли Вы?

6. Быстро ли Вы переключаетесь на другую работу?

7. Как Ваш сон?

8. Как Ваше настроение?

9. Какие тактильные нарушения появились у Вас после перенесенной новой коронавирусной инфекции?

Ответы пациентов записывались на диктофон. Полученный аудиофайл записанной речи преобразовывали в текстовый формат (транскрибация). Далее текстовый файл вносили в информационную систему «СЕМОГРАФ», с помощью которой производился семантический анализ информационных массивов на основе классификации реплик и метаданных пациента. Заключение о наличии и выраженности у больного нарушений определенных функций когнитивной сферы определялось по семантической карте на основе корреляции лингвистических параметров речи больных с социальными, психологическими характеристиками личности, хранящимися в системе. Система ищет в ответах совпадения ключевых слов, словосочетаний, фраз, терминов, предложений и т.п., отражающих когнитивные нарушения, по всем блокам вопросов, с хранящимися в системе. В дальнейшем по количеству и частоте совпадений ключевых слов, словосочетаний, фраз, терминов, предложений и т.п., отражающих когнитивные нарушения, хранящихся в системе, и в ответах больных на вопросы анкеты, строится диаграмма структуры и выраженности когнитивных нарушений (семантическая карта) с использованием средств визуальной аналитики, позволяющей выявить

наличие изменений когнитивных функций и их связь (следствие) с перенесенной НКВИ.

Нарушение определенной функции когнитивной сферы представляется в виде кругов, отличающихся по цвету. Чем выше частота совпадений по какой-либо нарушенной функции когнитивной сферы, тем больше диаметр круга этой нарушенной функции. Линиями на диаграмме показана связь нарушенных когнитивных функций с различными периодами НКВИ (Рис. 6.).

Использование данной информационной системы, как инструмента при обработке и анализе анкеты, разработанной для выявления когнитивных нарушений, позволяет обеспечить простоту, воспроизводимость, широкую доступность предложенного метода, исключить субъективизм врача при оценке анкеты в ручном режиме, ускорить процесс получения объективного заключения для ранней диагностики когнитивных нарушений у больных во время и после НКВИ.

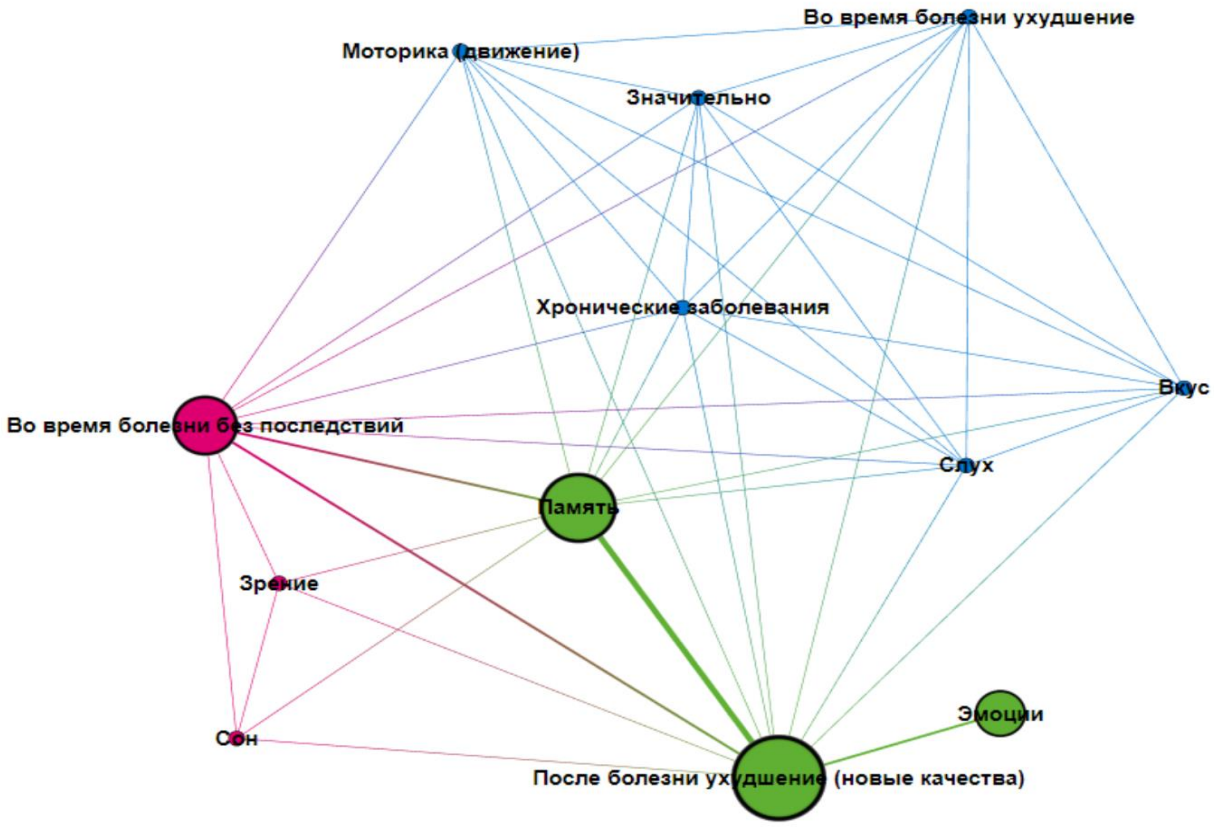


Рис. 6. Семантическая карта больной М., 51 год, представляющая заключение о наличии и выраженности когнитивных нарушений у пациентки,

и их взаимосвязь с НКВИ, сформированная информационной системой «СЕМОГРАФ».

2.2.2. Методики выполнения лабораторных и инструментальных исследований

2.2.2.1. Методика измерения офисного артериального давления, при домашнем измерении и проведении суточного мониторирования артериального давления

Измерение офисного АД проводилось сертифицированным автоматическим аппаратом Omron M3 Expert в соответствии с клиническими рекомендациями РКО, одобренные Министерством здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ) (2020, 2024г.) [27].

Классификация офисного АД представлена в таблице 1.

Таблица 1.

Классификация АД, измеренного в медицинском учреждении, и определение степени гипертензии

Категория	САД (мм рт. ст.)		ДАД (мм рт. ст.)
Оптимальное	<120	и	<80
Нормальное	120–129	и/или	80–84
Высокое нормальное	130–139	и/или	85–89
АГ 1-й степени	140–159	и/или	90–99
АГ 2-й степени	160–179	и/или	100–109
АГ 3-й степени	≥180	и/или	≥110
Изолированная систолическая гипертензия	≥140	и	<90
Изолированная диастолическая гипертензия	<140	и	≥90

СМАД проводилось с помощью аппарата «Card(X)plore» («Meditech», Венгрия). При проведении СМАД определялись амбулаторное среднесуточное, среднее ночное и среднее дневное систолическое АД (САД) и диастолическое (ДАД), суточный индекс (СИ) САД и ДАД, вариабельность САД и ДАД в дневное и ночное время, среднесуточное пульсовое АД (ПД САД и ПД ДАД). Нормальные значения показателей СМАД определялись в соответствии с Рекомендациями РКО, одобренными МЗ РФ (2024) [27].

Согласно уровню снижения САД и ДАД в ночное время определяли 4 типа суточных кривых (табл. 2.) [17].

Таблица 2.

Типы кривых суточного ритма АД

Степень ночного снижения	Тип кривых	Показатель СИ, %
Нормальная степень ночного снижения АД	«dipper»	10-20
Недостаточная степень ночного снижения АД	«non-dipper»	<10
Повышенная степень ночного снижения АД	«over-dipper»	>20
Устойчивое повышение ночного АД	«night peaker»	<0

2.2.2.2. Оценка выраженности апоптоза

Для оценки выраженности апоптоза определяли концентрацию каспазы-6 методом твердофазного ИФА с использование набора реактивов SEA 340Hu компании «Cloud-Clone Corp.» (США-Китай) на фотометре (ридере) «Stat Fax 2100» (Awareness technology, США). Референсными считали значения для каспазы-6 от 0,312 до 20 нг/мл.

2.2.2.3. Оценка выраженности неспецифического воспаления

Для оценки выраженности неспецифического воспаления определяли в 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).

2.2.2.4. Оценка структурно-функционального состояния сердца

Для оценки структурно-функционального состояния сердца выполнялась двухмерная трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) с помощью ультразвукового сканера Samsung Accuvix A30 (Южная Корея). Систолическая функция ЛЖ оценивалась по уровню ФВ ЛЖ по методу Simpson. При ФВ ЛЖ 50% и более систолическая функция считалась нормальной; при ФВ ЛЖ 41-49% – умеренно сниженной; при ФВ ЛЖ 40% и менее – низкой.

Критерием ГЛЖ при нормальной массе тела считали ИММЛЖ >115 г/м^2 у мужчин и >95 г/м^2 у женщин. Для пациентов с избыточной массой тела и ожирением ИММЛЖ оценивался по формуле ASE (Американское эхокардиографическое общество), как отношение ММЛЖ к росту в метрах[2,7]. Критерием ГЛЖ считали ИММЛЖ для мужчин >50 г/м[2,7], для женщин >47 г/м[2,7].

Также оценивались следующие показатели структурно-функционального состояния сердца: толщина задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ), толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), относительная толщина стенок (ОТС) ЛЖ, конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ, конечный систолический размер (КСР) ЛЖ, конечный систолический объем (КСО), конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ и их индексированные показатели, размеры и объем левого предсердия (ЛП), индексированный объем ЛП (ИОЛП), рассчитанный, как отношение объема ЛП к ППТ, максимальное систолической давление в легочной артерии (СДЛА), показатели, отражающие состояние правого желудочка (ПЖ).

Диастолическая функция ЛЖ оценивалась по трансмитральному диастолическому потоку и тканевой визуализации скоростей движения фиброзного кольца митрального клапана в диастолу. Определялись пик Е – максимальная скорость раннего быстрого наполнения ЛЖ, пик А – максимальная скорость позднего предсердного наполнения ЛЖ и соотношения Е/А. Соотношение Е/А >1 расценивалась, как норма и отсутствие критериев диастолической дисфункции ЛЖ (ДДЛЖ). Критериями наличия ДДЛЖ считали соотношение Е/А <1 и/или соотношение Е/А $\geq$2. По тканевой визуализации скоростей движения фиброзного кольца митрального клапана в диастолу определялись скорость движения в области межжелудочковой перегородки (septale e’), в области боковой стенки (laterale e’), их среднее значение (среднее e’), соотношение максимальной скорости раннего наполнения ЛЖ (Е) к среднему e’ (Е/e’). При соотношении Е/e' >14 определяли ДД ЛЖ.

2.2.2.5. Оценка поражения легочной ткани после перенесенной новой коронавирусной инфекции

Для оценки поражения легочной ткани проводилась компьютерная томография органов грудной клетки на аппарате GE Optima CT660 КТ - для создания послойных изображений внутренних структур организма, высокого разрешения при оптимальной лучевой нагрузке, без ограничений по возрасту и весу пациентов, в широком спектре процедур [43].

2.2.2.6. Оценка наличия и выраженности миокардиального стресса

Для оценки миокардиального стресса, как дополнительного диагностического критерия ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, всем больным определяли концентрацию NT-proBNP в крови методом ИФА на анализаторе Expert Plus Microplate reader («Biochrom Ltd.», Великобритания) с использованием набора реагентов «NT-proBNP – ИФА – БЕСТ» (Россия, Новосибирск).

2.2.2.7. Оценка функционального состояния артериальной стенки

С целью оценки функционального состояния артериальной стенки проводилась объемная сфигмоплетизмография на приборе VaSera VS-1000 (Fucuda Denshi, Япония). Аппарат измеряет и автоматически регистрирует АД осциллометрическим методом, имеющим высокую корреляцию с доплеровской методикой измерения плетизмограммы на 4-х конечностях (с помощью манжет); ЭКГ и ФКГ [44]. Оценивались информативность и клиническое значение следующих показателей: сердечно-лодыжечно-сосудистый индекс (CAVI1), скорости пульсовой волны (СПВ) в каротидно-феморальном сегменте (PWVcf), СПВ в плече-лодыжечном сегменте справа и слева (R-PWV и L-PWV), СПВ в плечевой артерии (B-PWV), СПВ в аорте (PWVa), СПВ в сонной артерии (C-PWV), лодыжечно-плечевого индекса справа и слева (R-ABI и L-ABI), R-AI – индекс аугментации. Увеличение артериальной жесткости, как критерий поражения артерий, оценивали по PWVcf >10 м/с и/или R-PWV и L-PWV$\geq$ 18 м/с и/или индексу CAVI1> 9 и/или ABI <0,9. [10, 44].

2.2.2.8. Оценка феррокинетики и наличия анемии

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, диагноз анемии был определен у мужчин при концентрации гемоглобина в крови менее 130 г/л и уровне гематокрита менее 39%, у женщин – менее 120 г/л и уровне гематокрита менее 36% [12]. Критерии тяжести анемии согласно рекомендациям ВОЗ, которые были определены в исследовании, представлены в таблице 3.

Таблица 3.

Критерии тяжести анемии (ВОЗ, 2011)

Пол	Легкая, гемоглобин, г/л	Умеренная, гемоглобин, г/л	Тяжелая (острая), гемоглобин, г/л
Мужчины (с 15 лет и старше)	100-129	70-99	<70
Женщины (с 15 лет и старше)	110-119	80-109	<80

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). Референсными значениями сывороточного ферритина считали 20-350 нг/мл.

Для определения трансферрина крови использовался биохимический анализатор BS – 200E («Mindray», Китай) с использованием набора реагентов для клинической биохимии «Randox Laboratories» (Великобритания). Референсными значениями трансферрина в крови считали 170-340 мг/дл.

Коэффициент насыщения трансферрина железом рассчитывали, как отношение железа сыворотки к общей железосвязывающей способности сыворотки, выраженное в процентах.

2.2.2.9 Молекулярно-генетическое исследование

Всем пациентам с длительным ПКС проводили молекулярно-генетическое исследование. Для анализа использовали геномную

дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК), выделенную из венозной крови. У каждого пациента проводился забор венозной крови в объеме 3-4 мл в пробирки, содержащие ЭДТА. До проведения исследования образцы хранились при температуре -20°С. Исследование проводилось с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Сначала проводилось выделение ДНК для проведения ПЦР-амплификации. ПЦР проводили на детектирующем амплификаторе CFX96 фирмы Bio-Rad в режиме «реального времени». Использовалась универсальная программа амплификации, подобранная производителем реактивов. Использовали реакционную смесь для проведения ПЦР (ЗАО «Синтол», Россия).

Пациентам было выполнено определение генотипов по маркерам AGT Thr174Met вариант rs4762, GNB3 C825T вариант rs5443, MTHFR C677T вариант rs1801133, MTRR Ile22Met вариант rs1801394, ApoE Cys130Arg вариант rs 429358, PPARα G/C вариант rs4253778.

Определялись следующие генотипы: для гена AGT – C/C, C/T, T/T; для гена GNB3 – C/C, C/T, T/T; для гена MTHFR – C/C, C/T, T/T; для гена MTRR – A/A, A/G, G/G; для гена ApoE – T/T, T/C, C/C; для гена PPARα – G/G, G/C, C/C.

Для гена AGT вариант C/C считался нормальной гомозиготой, вариант C/T– гетерозиготой, вариант T/T – патологической гомозиготой. Для гена GNB3 вариант C/C считался нормальной гомозиготой, вариант C/T– гетерозиготой, вариант T/T – патологической гомозиготой. Для гена вариант MTHFR C/C считался нормальной гомозиготой, вариант C/T– гетерозиготой, вариант T/T – патологической гомозиготой. Для гена MTRR вариант A/A считался нормальной гомозиготой, вариант A/G– гетерозиготой, вариант G/G – патологической гомозиготой. Для гена ApoE вариант T/T считался нормальной гомозиготой, вариант T/C– гетерозиготой, вариант C/C – патологической гомозиготой. Для гена PPARα вариант G/G считался нормальной гомозиготой, вариант G/C– гетерозиготой, вариант C/C – патологической гомозиготой.

2.2.2.10. Оценка влияния хронической обструктивной болезни легких на перестройку органов-мишеней

Для оценки влияния хронической обструктивной болезни легких были использованы данные о перестройке органов-мишеней у больных хронической сердечной недостаточности на фоне артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца в сочетании с бронхиальной обструкцией (Козиолова Н. А. и соавт., 2017).

2.3. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Из обратившихся последовательно в поликлинику в течение 4 лет 2432 больных с 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±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. Среднее значение ИМТ составило 28,6±5,9 кг/м^2, ОТ у мужчин – 83,80±10,8 см, ОТ у женщин – 89,7±13,8 см. Количество пациентов с ИМТ $\geq$25 г/м^2 составило 215 (69,4%), с ИМТ$\geq$30 г/м^2 – 260 (32,4%) 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%) человека, усталость – 243 (30,3%) пациента, кашель – 176 (21,9%) больных, влажный кашель – 127 (15,8%) обследуемых, болевой синдром за грудиной/в прекардиальной области – 166 (20,7%), в суставах – 164 (20,4%) пациентов, наличие когнитивных нарушений, оценных по шкале MMSE в диапазоне от 10 до 28 баллов, выявлено у 495 (61,7%) обследуемых, наличие тревоги и депресии, оцененной по шкале HADS более 7 балллов, – у 491 (61,2%) больного, тахикардия в покое более 80 ударов в 1 мин – у 53 (6,6%) больных, отеки стоп и голеней – у 96 (12,0%),

субфибрилитет – у 237 (29,6%) обследуемых, головокружение – у 121 (15,1%) человек, очаговая неврологическая симптоматика при обращении – у 23 (2,9%) пациентов, кровохарканье – у 4 (0,5%) больных.

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%) человек, артериальная жесткость – у 246 (30,7%) пациентов, ХБП – у 286 (35,7%) обследуемых. По данным ЭхоКГ средние значения показателей представлены следующим образом: ИММЛЖ для пациентов с нормальным ИМТ составил 86,0 [69,75; 115,0] г/м^2, ИММЛЖ для пациентов с избыточной массой тела – 49,8 [40,3; 52,6] г/м^{2,7}, объем ЛП составил – 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%) пациентов, стабильная стенокардия при обращении – у 166 (20,7%) обследуемых, ОКС – у 52 (6,5%) человек, в том числе ИМ – у 31 (3,9%) пациентов, ишемический инсульт/ТИА – у 17 (2,1%) больных, ФП при обращении – у 105 (13,1%) обследуемых, АВ-блокады при обращении – у 13 (1,6%) человек, ХОБЛ в анамнезе и при обращении – у 129 (16,1%) больных, БА в анамнезе и при обращениия – у 67 (8,4%) пациентов, СД/НТГ – у 60 (7,5%) больных, анемия – у 61 (7,6%) человека, ТЭЛА – у 16 (2,0%) обследуемых, тромбозы глубоких вен – у 11 (1,4%) человек, ИЭ – у 11 (1,4%) больных, тромбы в камерах сердца – у 12 (1,5%) пациентов, рак в анамнезе и вновь выявленный – у 120 (15,0%) обследуемых, пневмонии при обращении – у 126 (15,7%) человек, острый бронхит – у 14 (1,7%) больных, туберкулез легких – у 5 (0,6%) пациентов, экссудативный плеврит – у 4 (0,04%) обследуемых.

Среди пациентов с длительным ПКС 300 (37,4%) больных были госпитализированы во время острого периода НКВИ, в том числе 108 (13,5%) человек 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.

Увеличение ХС ЛПНП выше целевых значений регистрировалось у 396 (49,4%) пациентов, гипертриглицеридемия – у 126 (15,7%) больных, гиперурикемия – у 114 (14,2%) обследуемых, анемия – у 61 (7,6%) человека.

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] %.

Средний уровень тромбоцитов – 266,18±75,64 10^9 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, Каспаза-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: CAVI – 8,23±1,74, PWVao – 8,30 [6,60; 10,30], PWVcf – 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.

2.4. 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 приемов искуственного 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 [https://www.aatc.top/raschet-oshibki-vyborki]. Для расчета размера выборки больных для 1 этапа исследования были внесены доверительная вероятность 95%, размер выборки (n=802 больных с длительным ПКС согласно критериям включения и невключения), размер генеральной совокупности (n=2432 больных, обратившихся в поликлинику), доля признака (значение равное 30, при котором достигается максимальная ошибка). Ошибка выборки составила 2,6, достаточный размер выборки – 240 (рис. 7.).

Рис. 7. Расчет ошибки и достаточного размера выборки для 1 этапа исследования

Для расчета размера выборки больных для 2 этапа исследования были внесены доверительная вероятность 95%, размер выборки (n=305 больных с длительным ПКС согласно критериям включения и невключения), размер генеральной совокупности (n=802 больных с длительным ПКС, включенные в исследование на 1 этап), доля признака (значение равное 50, при котором достигается максимальная ошибка). Ошибка выборки составила 4,42, достаточный размер выборки – 305 (рис. 8.).

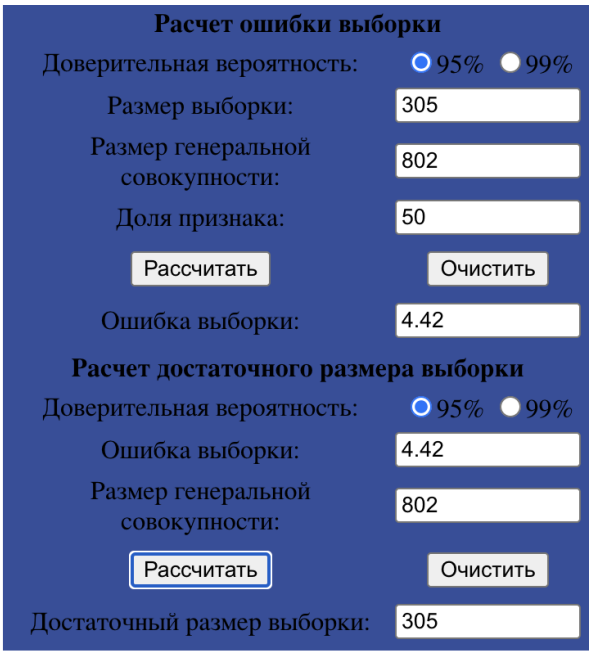


Рис. 8. Расчет ошибки и достаточного размера выборки для 2 этапа исследования

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 ± SD), при распределении, не соответствующем закону нормального распределения, рассчитаны медианы, 25 и 75 квартили (Med [LQ;UQ]). Для категорийных признаков были рассчитаны абсолютная частота и частота проявления

признака в процентах (%). При сравнении средних количественных показателей использовался критерий Стьюдента, при распределении, не соответствующего закону нормального распределения, – критерий Манна-Уитни; для категорийных показателей – критерий χ2 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 значении критерия <0,1 – очень слабая, 0,1<0,2 – слабая, 0,2<0,4 – средняя, при значении 0,4<0,6 — относительно сильная, при значении 0,6-<0,8 — сильная, 0,8-1,0 — очень сильная. При составлении таблиц сопряженности определяли отношения шансов (ОШ), относительного риска (ОР) и 95% доверительный интервал (ДИ) для этих показателей.

При многогрупповом сравнении количественных показателей использовался критерий Крускалла-Уоллиса, для качественных признаков - критерий χ2. 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, Sklesrn – для машинного обучения.

Для оптимизации определения числа кластеров был использован метод «локтя». При построении графика зависимости суммы квадратов расстояний каждой точки данных до их центроида (within-cluster sum of squares, WCSS) от количества кластеров было найдено 3 точки преломления: первая точка - 3 кластера, вторая точка – между 6, 7 и 8 кластером, третья точка - 11 кластеров (рис. 9.).

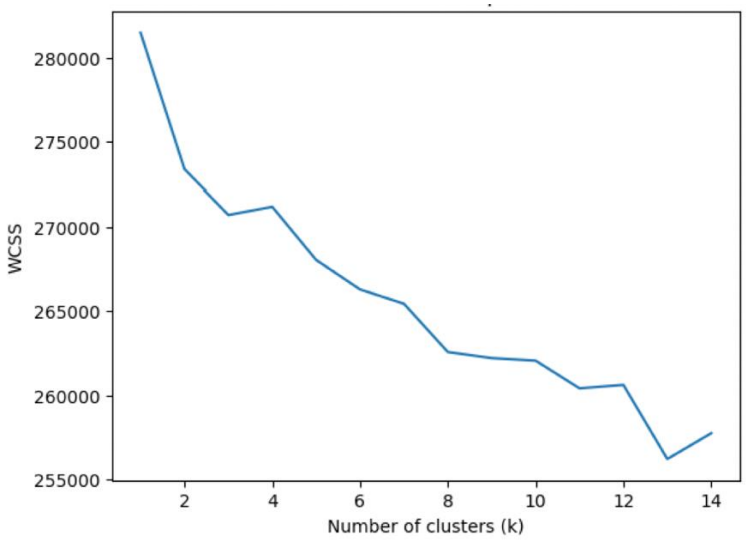


Рис. 9. Графическое изображение зависимости суммы квадратов расстояний каждой точки данных до их центроида от количества кластеров с определением количества кластеров по точкам преломления (метод «локтя»).

Примечание. WCSS – within-cluster sum of squares (кластерный показатель, представляющий сумму квадратов внутрикластерных расстояний), k- число кластеров.

Для кластерного анализа использовался алгоритм k-средних с итеративным обновлением центров кластеров. Были протестированы значения кластеров 3, 6, 7, 8 и 11 в соответствии с предложенными вариантами

количества кластеров по методу «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.

Лучший вариант количества кластеров, основанный на визуальной составляющей, составил 6 (рис. 10.).

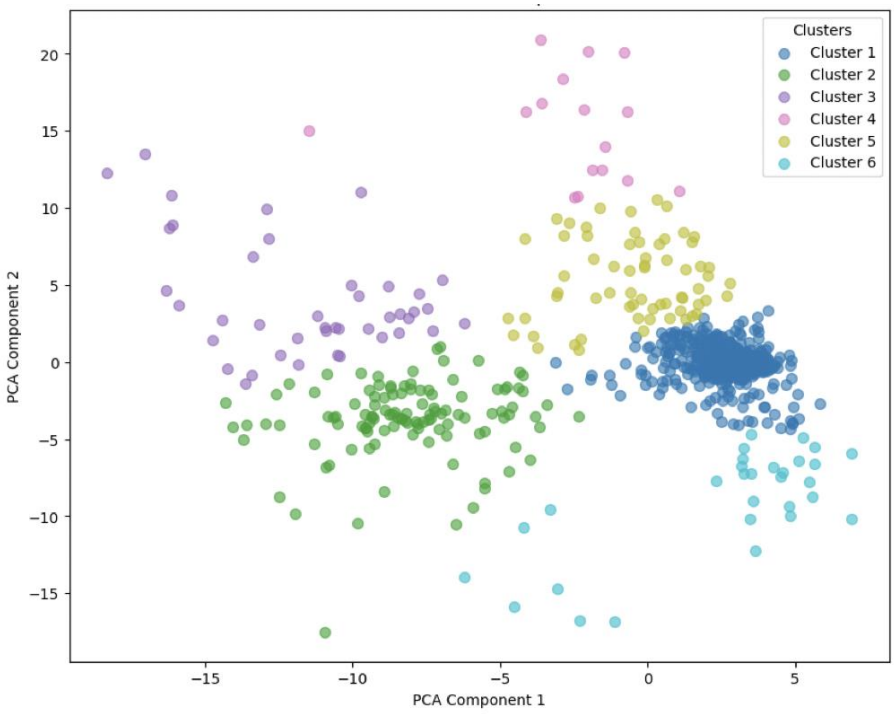


Рис. 10. Графическое изображение визуальной составляющей 6 кластеров с использованием метода главных компонент (каждый кластер обозначен определенным цветом, каждая точка кластера соответствует конкретному больному).

Примечание. PCA – principal component analysis.

Оценку качества построенной кластерной структуры проводили на основании значения силуэтной меры связывания: индекс силуэта составил 0,6.

Финансирование исследования произведено из собственных средств.

Все манипуляции, связанные с разработкой дизайна исследования, получением информированного согласия, проведением диагностических тестов, интерпретацией результатов и их статистической обработкой, произведены самостоятельно.

ГЛАВА 3
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ДЛИТЕЛЬНОГО ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА, КЛАСТЕРИЗАЦИЯ ФЕНОТИПОВ И ПРЕДИКТОРЫ ИХ РАЗВИТИЯ

3.1. Распространенность длительного постковидного синдрома по обращаемости в поликлинику

В течение 3 лет с целью определения распространенности длительного ПКС было последовательно скринировано 2432 больных, обратившихся амбулаторно и перенесших НКВИ. Длительный ПКС среди них был верифицирован у 878 пациетов (36,1%). Средний возраст пациентов составил 61,8 [44,8; 77,6] лет. Мужчины составили 382 (43,5%) человека, женщины – 496 (56,5%). Частота острой коморбидной патологии при обращаемости больных в поликлинику с длительным ПКС, потребовавшая госпитализации, составила 10,4%. 3 и более сопутствующих заболеваний было зарегистрировано у 411 (46,8%) пациентов. Обострение хронических заболеваний и появление новых выявлено у 452 (51,5%) больных с длительным ПКС. 5 и более клинических симптомов и признаков длительного ПКС было выявлено у 567 (64,6%) человек. Частота клинических симптомов длительного ПКС представлена в таблице 4.

Таблица 4.

Частота клинических симптомов длительного ПКС (n=878)

Клинический симптом	Количество больных	% больных
«Туман» в голове	501	57,1
Когнитивные нарушения (MMSE 10 до 28 баллов)	490	55,8
Бессонница	389	44,3
Тревога/депресия (HADS более 7 баллов)	468	55,3
Одышка	344	39,2
Усталость	268	30,5

Субфебрилитет	241	27,4
Кашель	181	20,6
Болевой синдром за грудиной/в прекардиальной области	174	19,8
Боли в суставах	155	17,7
Головокружение	126	14,4
Отеки стоп и голеней	89	9,8
Тахикардия в покое более 80 ударов в 1 мин	71	8,1
Очаговая неврологическая симптоматика при обращении	23	2,6
Кровохарканье	4	0,5

3.2. Кластеризация фенотипов длительного постковидного синдрома

Согласно критериям включения и невключения на 1 этап исследования было включено 802 больных с длительным ПКС, оценка состояния которых была проведена по 128 параметрам. Кластерный анализ определил 6 клинико-патогенетических фенотипов (кластеров) длительного ПКС в зависимости от преобладания определенных характеристик и патогенетических механизмов. Средний возраст всех больных, включенных в базу данных, составил 62,0±13,1 лет, средняя продолжительность периода после перенесенной НКВИ составила 8,5 [3,4;14,1] месяца.

3.2.1. Полисимптомный фенотип (кластер) длительного постковидного синдрома с хронической коморбидной патологией

Первый фенотип (кластер) длительного ПКС – полисимптомный с хронической коморбидной патологией (n=534, 66,6%). В таблице 5 представлена характеристика пациентов с первым фенотипом в сравнении с пациентами базы данных без первого кластера при длительном ПКС по статистически значимо отличающихся параметрам. Группы не отличались по возрасту, другим факторам риска и структуре коморбидной патологии,

классам и дозировкам постоянно принимающей терапии, лабораторно-инструментальным показателям, не представленным в таблице 5.

Таблица 5.

Сравнительная характеристика пациентов первого фенотипа и пациентов базы данных без первого кластера при длительном ПКС (n=802)

Параметр	Первый кластер (n=534)	База данных без первого кластера (n=268)	P
Наличие пяти и более симптомов длительного постковидного синдрома, абс. /%	421/78,8	123/45,9	< 0,001
MMSE 10-28 баллов, абс./%	387/72,5	108/40,3	< 0,001
HADS > 7, абс./%	404/75,7	87/32,5	< 0,001
Болевой синдром в суставах, абс. /%	123/23,0	41/15,3	0,014
Пол женский, абс. /%	371/69,5	102/38,1	< 0,001
ИМТ >30 кг/м^2, абс. /%	189/35,4	71/26,5	0,015
ТГ, ммоль/л	1,65[1,32;4,18]	1,36[1,15;2,67]	< 0,001
ТГ> 1,7 ммоль/л, абс. /%	98/18,4	28/10,4	0,006
Глюкоза плазмы крови натощак, ммоль/л	5,01[3,87;12,87]	4,12[3,34;9,53]	0,002
Мочевая кислота> 360 мкмоль/л, абс. /%	86/16,1	28/10,4	0,040
Гиподинамия, абс. /%	265/49,6	101/37,7	0,003
ГБ, абс. /%	354/66,3	96/35,8	0,039
«Non-dipper/Night-peaker» САД, абс./%	102/19,1	28/10,4	0,003

ГЛЖ, абс. /%	156/29,2	51/19,0	0,003
СПВкф> 10 м/с, абс. /%	181/33,9	65/24,3	0,008
CAVI1 > 9 , абс./%	162/30,3	41/15,3	< 0,001
НТГ/СД 2 типа, абс. /%	48/9,0	12/4,5	0,032
Анемия, абс. /%	49/9,2	12/4,5	0,026
Ферритин> 300 мкг/л, абс. /%	61/11,4	15/5,6	0,012

Из 19 параметров статистически значимо отличающихся между группами 11 при проведении корреляционного анализа продемонстрировали статистически значимую взаимосвязь с формированием первого фенотипа (полисимптомный с хронической коморбидной патологией) длительного ПКС.

ОШ и ОР развития первого фенотипа длительного ПКС в зависимости от 10 взаимосвязанных с ним параметров представлено в таблице 6.

Таблица 6.

ОШ и ОР развития первого фенотипа длительного ПКС (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)

CAVI1 > 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 (1,057-3541)
Ферритин> 300 мкг/л	2,176 (1,175-4,087)	2,041 (1,158-3,696)

3.2.1.1. Предикторы развития нарушений суточного ритма артериального давления у больных гипертонической болезнью с длительным постковидным синдромом

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 при проведении СМАД нарушения типа «Non-dipper/Night-peaker», что, в свою очередь, увеличивало ОР развития данного фенотипа в 1,823 (95%ДИ 1,222-2,784) раза.

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 сравнительное клиническое подисследование 1 этапа с включением одних тех же больных ГБ до 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 мониторировании и при проведении суточного мониторирования АД (СМАД) на фоне постоянной антигипертензивной терапии, у которых через 12 недель и более после НКВИ при проведении СМАД зарегистрированы нарушения суточного ритма АД.

Критерии включения были следующие: подтвержденный диагноз ГБ любой степени повышения АД, I–II стадии до развития НКВИ; достижение целевого уровня офисного АД при СМАД до развития НКВИ; постоянный прием антигипертензивной терапии с высоким уровнем приверженности лечению; после НКВИ – наличие нарушений суточного ритма АД при проведении СМАД.

Критерии невключения были следующие: наличие ассоциированных клинических состояний, вторичная АГ, наличие ОРВИ или пневмонии при отрицательном ПЦР-тест на НКВИ давностью менее 3 месяцев; тяжелые заболевания печени в анамнезе (хронические гепатиты, циррозы); тяжелая ХБП в анамнезе (стадия 4–5 по СКФ, определенной по формуле CKD-EPI, диализ, трансплантация); тяжелые заболевания крови и аутоиммунные заболевания крови в анамнезе; нарушения функции щитовидной железы; СД 1-го и 2-го типа; онкологические заболевания; острые воспалительные и инфекционные заболевания, в том числе туберкулез легких в анамнезе; тяжелая деменция и психические расстройства, препятствующие подписанию информированного согласия пациентом.

Средний период включения ретроспективных данных больных до НКВИ составил 2,8±0,6 мес. Средняя продолжительность длительного ПКС – 5,1±0,8 мес. Средний возраст больных составил 54,2±8,7 года. В субанализ были включены 31 (44,3%) женщина и 39 (55,7%) мужчин. Приверженность к антигиперетнзивной 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-анамнестические характеристики больных до НКВИ и при длительном ПКС не отличались по полу, возрасту, факторам и уровню сердечно-сосудистого риска, показателям липидного спектра и частоте достижения целевых значений ХС ЛПНП, концентрации глюкозы, гликированного гемоглобина и мочевой кислоты в крови, частоте и структуре коморбидной патологии. Частота, структура и дозы постоянно принимаемой

терапии, подобранная до НКВИ, не менялась (до включения в субисследование) при длительном ПКС. Но больные отмечали, что после НКВИ, даже через 12 недель и более, они вынуждены были чаще использовать при повышении целевого уровня офисного АД в покое ситуационный прием таких препаратов, как каптоприл, моксонидин, анаприлин, фуросемид.

В таблице 7 представлены показатели АД у больных ГБ до НКВИ и во время развития длительного ПКС.

Таблица 7.

Показатели артериального давления у больных гипертонической болезнью 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
Офисное САД, мм рт. ст.	128±12	142±16	**<0,001**
Офисное ДАД, мм рт. ст.	76±5	94±8	**<0,001**
Целевой уровень офисного АД, абс.(%)	69/98,6	32/45,7	**<0,001**
САД при домашнем измерении, мм рт.ст.	131±10	141±18	**<0,001**
ДАД при домашнем измерении, мм рт.ст.	82±7	93±11	**<0,001**
Целевой уровень АД при домашнем измерении, абс.(%)	70/100,0	35/50,0	**<0,001**
Среднее суточное САД, мм рт.ст.	132±6	149±18	**<0,001**
Среднее суточное ДАД, мм рт.ст.	85±4	94±12	**<0,001**

Целевой уровень среднего суточного АД, абс.(%)	68/97,1	18/25,7	**<0,001**
Среднее дневное САД, мм рт.ст.	129±7	152±19	**<0,001**
Среднее дневное ДАД, мм рт.ст.	78±3	98±11	**<0,001**
Целевой уровень среднего дневного АД, абс.(%)	69/98,6	22/31,4	**<0,001**
Среднее ночное САД, мм рт.ст.	116±7	144±21	**<0,001**
Среднее ночное ДАД, мм рт.ст.	68±5	89±18	**<0,001**
Целевой уровень среднего ночного АД, абс.(%)	65/92,9	3/4,3	**<0,001**
Степень ночного снижения САД , %	15,4[10,8;18,6]	7,1[-7,6;11,4]	**<0,001**
Степень ночного снижения ДАД, %	12,5[11,4;17,9]	6,3[-8,1; 12,7]	**<0,001**
Количество больных категории «dipper», абс.(%)	64/91,4	16/22,9	**<0,001**
Количество больных категории «non-dipper», абс.(%)	2/2,9	21/28,6	**<0,001**
Количество больных категории «over-dipper», абс.(%)	4/5,7	0/0	0,121

Количество больных категории «night peaker», абс.(%)	0/0	23/32,9	**<0,001**
Вариабельность САД, мм рт.ст	11,4[4,8;14,0]	18,5[13,7;24,8]	**<0,001**
Вариабельность САД > 15 мм рт. ст., абс.(%)	2/2,9	41/58,6	**<0,001**
Вариабельность ДАД, мм рт.ст	9,1[5,6;13,0]	16,7[11,7;19,3]	**<0,001**
Вариабельность ДАД > 14 мм рт. ст. днем, > 12 мм рт. ст. ночью, абс.(%)	3/4,3	37/52,9	**<0,001**
Величина утреннего подъёма САД, мм рт.ст.	23,5±6,8	58,9±14,4	**<0,001**
Величина утреннего подъёма САД $\geq$ 56 мм рт.ст., абс.(%)	5/7,1	28/40,0	**<0,001**
Величина утреннего подъёма ДАД, мм рт.ст.,	16,7±5,8	31,1±7,4	**<0,001**
Величина утреннего подъёма ДАД $\geq$ 36 мм рт.ст., абс.(%)	2/2,9	21/30,0	**<0,001**
Среднее суточное пульсовое АД, мм рт.ст.	43,7±8,2	61,1±18,4	**<0,001**
Величина среднего суточного пульсового АД > 53 мм рт.ст., абс.(%)	6/8,6	51/72,9	**<0,001**
Наличие маскированной ночной АГ, абс.(%)	2/2,9	12/17,1	**0,012**

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.

У больных ГБ при развитии у них длительного ПКС статистически значимо уменьшилась степень снижения ночного АД, за счет чего увеличилось количество больных с нарушениями суточного ритма АД, таких категорий, как «non-dipper» и «night peaker», снизилось количество больных с нормальным суточным ритмом в сравнении с аналогичными показателями до НКВИ.

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

Таблица 8.

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 cys (CKD-EPI), мл/мин/1,73м^2	88,5±9,1	57,0±8,6	**<0,001**
СКФ cys (CKD-EPI) < 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**

У больных ГБ при длительном ПКС в сравнении с показателями, отражающими фильтрационную функцию почек, до развития НКВИ, только определение цистатина С и рСКФ <60 мл/мин/1,73м^2, рассчитанной по его уровню, а также UACR >30 мг/г, продемонстрировали развитие почечной дисфункции на фоне постоянного приема эффективной антигипертензивной терапии.

Тем не менее, корреляционный анализ показал, что с нарушениями суточного ритма АД среди показателей, отражающих фильтрационную функцию почек, у больных ГБ фоне длительного ПКС были взаимосвязаны только СКФcys <60 мл/мин/1,73м^2 (K=-0,202, p=0,017) с обратной средней степью выраженности корреляци и наличие UACR > 30 мг/г (r=0,407, p <0,001) с прямой средней степью выраженности корреляции.

Пациенты ГБ до НКВИ и во время длительного ПКС статистически значимо не отличались по структурно-функциональным показателям сердца по данным ЭхоКГ.

В таблице 9 представлены статистически значимо отличающиеся показатели объемной сфигмоплетизмографии, отражающие проводящую и демпфирующую функции артерий, у больных ГБ до НКВИ и во время длительного ПКС.

Таблица 9.

Статистически значимо отличающиеся показатели объемной сфигмоплетизмографии 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
R-PWV > 18 м/с, абс./%	5/7,1	24/34,3	**<0,001**
L-PWV > 18 м/с, абс./%	6/8,6	28/40,0	**<0,001**
PWVcf, м/с	9,8 [7,2; 10,5]	11,0 [7,1; 11,6]	**0,012**
PWVcf ≥ 10 м/с, абс./%	12/17,1	40/57,1	**<0,001**
CAVI	8,02 [7,43; 8,56]	9,37[8,12; 11,03]	**<0,001**
CAVI ≥ 9	14/20,0	45/64,3	**<0,001**

При проведении объемной сфигмоплетизмометрии у больных ГБ на фоне длительного ПКС в сравнении с аналогичными показателями до НКВИ были статистически значимо выше показатели, отражающие увеличение артериальной жесткости, такие как R-PWV >18 м/с, L-PWV >18 м/с, PWVcf, м/с, PWVcf ≥10 м/с, CAVI, CAVI ≥9. Тем не менее, по данным корреляционного анализа с нарушенниями суточного ритма АД у больных ГБ при длительном ПКС были взаимосвязаны только PWVcf ≥10 м/с (r=0,244, p=0,007) и индекс CAVI1 ≥9 (r=0,314, p <0,001) с прямой средней степью выраженности корреляции.

В таблице 10 представлены дополнительные лабораторные показатели у больных ГБ, отличающие до НКВИ и на фоне длительного ПКС.

Таблица 10.

Дополнительные лабораторные показатели у больных гипертонической болезнью, отличающиеся до НКВИ и на фоне 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
Лимфоциты, %	28,5±4,8	21,9±7,6	**<0,001**
Лимфоциты < 19%, абс.(%)	4/5,7	22/31,4	**<0,001**
СОЭ, мм/час	18,6±5,7	29,6±7,9	**<0,001**
СОЭ мм/час выше нормы у муж и жен в зависимости от возраста, абс.(%)	8/11,4	34/48,6	**<0,001**
СРБ, мг/л	4,1±0,9	12,7±1,5	**<0,001**
СРБ > 5 мг/л, абс.(%)	5/7,1	59/84,3	**<0,001**
Глюкоза плазмы крови натощак, ммоль/л	5,1[4,2;5,8]	5,7[4,6;6,7]	**0,005**
Nt-proBNP, пг/мл	36,9[24,8;85,4]	89,7[38,6;128,3]	**<0,001**
Nt-proBNP > 125 пг/мл, абс.(%)	1/1,4	12/17,1	**0,004**

Среди дополнительных лабораторных показателей, которые отличались у больных до НКВИ и на фоне длительного ПКС, при проведении корреляционного анализа наличие прямой сильной степени зависимости взаимосвязи с нарушениями суточного ритма АД у больных ГБ на фоне длительного ПКС продемонстрировал только показатель концентрации СРБ в крови (r=0,463, p <0,001).

В таблице 11 представлены статистически значимо отличающиеся показатели, отражающие состояние когнитивных функций, наличие и выраженность тревоги и депрессии у больных ГБ до НКВИ и на фоне длительного ПКС.

Таблица 11.

Статистически значимо отличающиеся показатели, отражающие состояние когнитивных функций, наличие, выраженность тревоги и депрессии у больных гипертонической болезнью до НКВИ и на фоне 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
MMSE, баллы	29,1[28,6;30,0]	26,7[25,4;28,4]	0,004
MMSE 29-30 баллов, абс.(%)	67/95,7	55/78,6	0,006
Когнитивные нарушения+деменция, абс.(%)	3/4,3	15/21,4	0,006
HADS тревога, баллы	6,8[2,4;10,8]	9,7[6,1;12,7]	<0,001

HADS тревога 0-7 баллов, абс.(%)	51/72,9	34/48,6	0,006
HADS тревога 11 баллов и выше, абс.(%)	5/7,1	18/25,7	0,007
Наличие тревоги, абс.(%)	19/27,1	36/51,4	0,006
HADS депрессия, баллы	5,7[2,8;9,2]	7,0[4,1;10,9]	<0,001
HADS депрессия 0-7 баллов, абс.(%)	62/88,6	48/68,6	0,008
HADS депрессия 8-10 баллов, абс.(%)	7/10,0	17/24,3	0,044
Наличие депрессии, абс.(%)	8/11,4	22/31,4	0,008

По данным корреляционного анализа нарушение когнитивных функций, наличие депрессии у больных ГБ на фоне длительного ПКС в сравнении с показателями до НКВИ не было связано с развитием нарушений суточного ритма АД. Наличие тревоги показало прямую слабой степени зависимости статистически значимую взаимосвязь с нарушениями суточного ритма АД у больных ГБ во время длительного ПКС (K=0,188, p=0,040).

В таблице 12 представлена частота встречаемости полиморфизмов генов у обследуемых больных ГБ с нарушениями суточного профиля АД на фоне длительного ПКС.

Таблица 12.

Частота встречаемости полиморфизмов генов у больных гипертонической болезнью при длительном ПКС (n=70)

Поли-морфизм гена	Генотип	Все больные ГБ (n=70)
AGT, абс./%	C/C	8/11,4
	C/T	7/10,0
	T/T	38/54,3
GNB3, абс./%	C/C	12/17,1
	C/T	8/11,4
	T/T	7/10,0
MTHFR, абс./%	C/C	37/52,9
	C/T	7/10,0
	T/T	35/50,0
MTRR, абс./%	A/A	6/8,6
	A/G	5/7,1
	G/G	11/15,7
ApoE, абс./%	T/T	12/17,1
	T/C	4/5,7
	C/C	3/4,3
PPARα, абс./%	G/G	9/12,9
	G/C	3/4,3
	C/C	3/4,3

При проведении корреляционного анализа получены прямые средней силы взаимосвязи между наличием нарушений суточного ритма АД у больных ГБ на фоне длительного ПКС и частотой полиморфизма гена AGT с генотипом T/T (K=0,211; p=0,018), и частотой полиморфизма гена MTHFR с генотипом C/C (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: СКФcys <60 мл/мин/1,73м2 (рис.11.), CAVI1 ≥9 (рис.12.) и высокая частота полиморфизма гена AGT - генотип Т/Т (рис.13.).

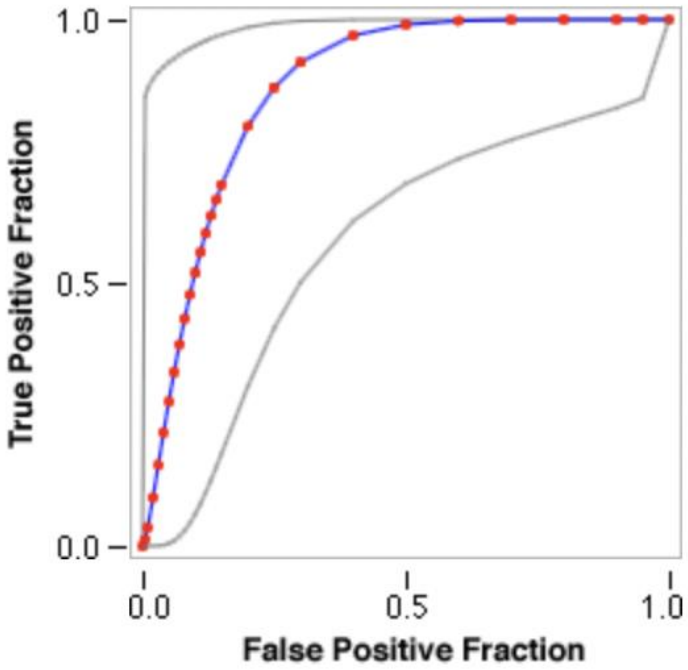


Рис. 11. ROC-кривая для СКФcys <60 мл/мин/1,73м2, как предиктора развития нарушений суточного ритма АД у больных ГБ при длительном ПКС (AUG=0,873±0,073, p=0,005; чувствительность – 81%, специфичность – 76%). Примечание: False Positive Fraction – ложноположительный результат, True Positive Fraction – ложноотрицательный результат

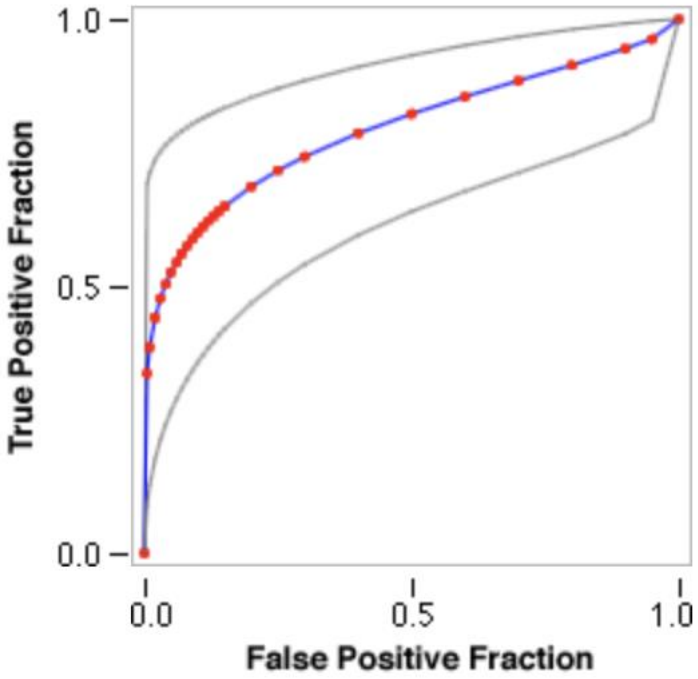


Рис. 12. ROC-кривая для индекса CAVI, как предиктора развития нарушений суточного ритма АД у больных ГБ при длительном ПКС (AUG=0,794±0,071, p=0,002; чувствительность – 78%, специфичность – 84%). Примечание: False Positive Fraction – ложноположительный результат, True Positive Fraction – ложноотрицательный результат.

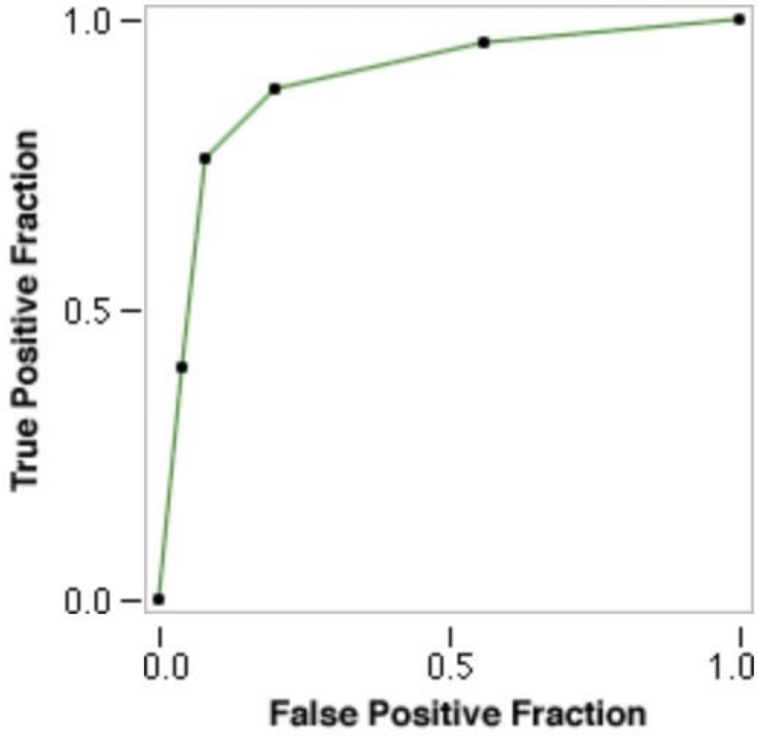


Рис. 13. ROC-кривая для полиморфизма гена AGT - генотип Т/Т, как предиктора развития нарушений суточного ритма АД у больных ГБ при длительном ПКС (AUG=0,906±0,043, p<0,001; чувствительность – 88%, специфичность – 80%).

Примечание: False Positive Fraction – ложноположительный результат, True Positive Fraction – ложноотрицательный результат.

Таким образом, при длительном ПКС у больных ГБ, у которых до развития НКВИ были достигнуты целевые диапазоны офисного АД, при домашнем измерении и при СМАД на фоне постоянно антигипертензивной терапии при высокой приверженности лечению, более чем у 50% пациентов показатели АД не были в целевых значениях, вариабельность АД была выше допустимых значений, у 73% больных среднесуточное пульсовое АД было выше 53 мм рт. ст. Нарушения суточного ритма АД у больных ГБ на фоне длительного ПКС были выявлены у 61,5%: «Non-dipper» – у 28,6%; «Night-dipper» – у 21,9%, маскированная ночная АГ – у 17,1%. Предикторную значимость развития нарушений суточного ритма АД у больных ГБ после НКВИ проявили 3 показателя: СКФcys <60 мл/мин/1,73м^2, CAVI1 $\geq$9) и высокая частота полиморфизма гена AGT - генотип Т/Т.

3.2.2. Хронический респираторный фенотип (кластер) длительного постковидного синдрома

Второй фенотип (кластер) длительного ПКС – хронический респираторный (n=116, 14,5%). В таблице 3.10. представлена характеристика пациентов второго фенотипа в сравнении с пациентами базы данных без второго кластера при длительном ПКС по статистически значимо отличающимся параметрам. Группы не отличались по другим факторам риска и структуре коморбидной патологии, классам и дозировкам постоянно принимающей терапии, лабораторно-инструментальным показателям, не представленным в таблице 13.

Таблица 13.

Сравнительная характеристика пациентов второго фенотипа и пациентов базы данных без второго кластера среди больных с длительным ПКС (n=802)

Параметр	Второй кластер (n=116)	База данных без второго кластера (n=686)	P
Возраст, лет	65,3[49,5;73,8]	61,9[37,6;68,7]	0,003
Возраст> 65 лет, абс. /%	78/67,2	296/43,1	<0,001
Мужской пол, абс. /%	81/69,8	402/58,6	0,029
Курение, абс. /%	76/65,5	124/18,1	<0,001
Индекс курения> 10, абс. /%	54/46,6	118/17,2	<0,001
Госпитализация во время НКВИ, абс. /%	56/48,3	244/35,6	0,013
Поражение легких на рентгенограмме> 45% во время НКВИ, абс. /%	43/37,1	86/12,5	<0,001
Одышка, абс. /%	98/84,5	232/33,8	<0,001
Усталость, абс. /%	47/40,5	196/28,6	0,014
Кашель, абс. /%	74/63,8	102/14,9	<0,001
MMSE 10-28 баллов, абс./%	98/84,5	398/58,0	<0,001
SaO2 % после теста 6MWT <98%, абс. /%	75/64.7	118/17,2	<0,001
Фиброз на КТ-легких при обращении, абс. /%	32/27,6	66/9,6	<0,001
ХОБЛ в анамнезе и при обращении, абс. /%	36/31,0	55/47,4	<0,001
Ухудшение ХОБЛ при обращении, абс. /%	29/25,0	9/1,3	<0,001

БА в анамнезе и при обращении, абс. /%	15/12,9	38/5,5	0,007
Ухудшение БА при обращении, абс. /%	9/7,8	5/0,7	<0,001
Ингаляционные ГК, абс. /%	15/12,9	5/0,7	<0,001
Бета2-агонисты, абс. /%	15/12,9	5/0,7	<0,001
ОФВ1 <80% при ОФВ1/ФЖЕЛ <0,7 при обращении, абс. /%	25/21,6	22/3,2	<0,001
TAPSE < 16 мм, абс./%	21/18,1	18/2,6	<0,001
TAPSE/СДЛА < 0,8, абс./%	1815,5	13/1,9	<0,001
hs- CRP > 3 мг/л, абс./%	21/18,1	75/10,9	0,041
Альфа-ФНО> 8,1 пг/мл, абс. /%	26/22,4	72/10,5	0,001
Каспаза 6> 28,2 пг/мл, абс. /%	49/42,2	97/14,1	<0,001

Из 25 параметров статистически значимо отличающихся между группами 14 при проведении корреляционного анализа продемонстрировали статистически значимую взаимосвязь с формированием второго фенотипа (кластера) длительного ПКС.

ОШ и ОР развития второго фенотипа длительного ПКС в зависимости от 14 взаимосвязанных с ним параметров представлено в таблице 14.

Таблица 14.

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)
SaO2 % 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 ОФВ1/ФЖЕЛ <0,7 при обращении	8,292 (4,307-15,996)	6,721 (3,784-11,933)
TAPSE/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)

3.2.2.1. Предикторы развития хронического респираторного фенотипа (кластера) длительного постковидного синдрома у больных с одышкой

Хронический респираторный фенотип длительного ПКС характеризуется высокой частотой одышки преимущественно при физической нагрузке, достигающей 84,5%, сопровождающейся кашлем в 63,8% случаев и

снижением SaO2 % после теста 6MWT <98% в 64,7% случаев 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 сравнительное клиническое исследование с ретроспективной оценкой данных.

В данный субанализ было включено 205 пациентов с одышкой в соответствие с критериями включения и невключения, которые были разделены на 3 группы в зависимости от наличия и длительности ПКС: в первую группу было включено 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 были включен 91 пациент без ПКС.

Критерии включения были следующие: амбулаторные пациенты с одышкой в возрасте 18 лет и старше, перенесшие НКВИ, подтвержденную по данным ПЦР-тест и мазка на коронавирус SARS-CoV-2.

Критерии невключения были следующие: наличие ОРВИ или пневмонии с отрицательным ПЦР-тестом на НКВИ; указания в анамнезе или установленный диагноз при включении в исследование ХСН, острого коронарного синдрома стенокардии, ТЭЛА, ХОБЛ, БА, хронического легочного сердца и других заболеваний, сопровождающихся одышкой, а также наличие клапанных пороков сердца, тяжелых заболеваний печени (хронические гепатиты, циррозы), ХБП 4-5 стадии, тяжелые заболевания крови и аутоиммунные заболевания, некомпенсированные нарушения функции щитовидной железы, СД 1 типа, активные онкологические заболевания и в анамнезе, острые воспалительные и инфекционные заболевания, тяжелая деменция и психические расстройства, препятствующие подписанию информированного согласия и контакту с пациентом.

Средний возраст пациентов составил 57,2±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-сосудситого 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%ДИ=1,3-5,34), ОР был равен 1,68 (95%ДИ=1,11-2,54).

В таблице 15 среди 27 лабораторных показателей представлена сравнительная оценка статистически значимо отличающихся показателей между группами обследуемых.

Таблица 15.

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)	P
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±14,61	29,03[24,55;38,10]	24,30±10,09	**0,017**

При проведении корреляционного анализа были получены прямые средней силы взаимосвязи ПКС 12 недель и более с концентрацией Д-димера в крови (r=0,33, p <0,05). При проведении расчета ОШ и ОР получены следующие данные: при увеличении Д-димера выше референсных значений

увеличивается ОШ развития ПКС длительностью 12 недель и более в 4,07 раза (ОШ=4,07 (95%ДИ=2,0385,14), ОР – в 1,74 (95%ДИ=1,74-2,37).

При проведении корреляционного анализа были получены прямые средней силы взаимосвязи ПКС длительностью менее 12 недель и 12 недель и более с NT-proBNP выше 125 пг/мл (k=0,49, p <0,05, k=0,24, p <0,05 соответственно). При проведении расчета ОШ и ОР получены следующие данные: при увеличении NT-proBNP выше 125 пг/мл ОШ развития ПКС длительностью 12 недель и более увеличивается в 9,41 раза (ОШ=9,41 (95%ДИ=4,27-20,74), ОР – в 3,03 раза (95%ДИ=1,87-4,93) и ОШ развития ПКС длительностью менее 12 недель – в 3,84 раза (ОШ=3,84 (95%ДИ=1,32-11,24), ОР – в 1,27 раза (95%ДИ=1,06-1,53).

При проведении корреляционного анализа были получены прямые средней силы взаимосвязи ПКС длительностью 12 недель и более с Альфа-ФНО (r=0,25, p <0,05). При проведении расчета ОШ и ОР получены следующие данные: при увеличении концентрации Альфа-ФНО в крови выше референсных значений увеличивается ОШ развития ПКС длительностью 12 недель и более в 8 раз (ОШ=8,09 (95%ДИ=1,65-39,71), ОР – в 1,16 раза (95%ДИ=1,03-1,30).

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

Группы статистичеки значимо не отличались по показателям феррокинетики, структурно-функциональным параметрам сердца по данным ЭхоКГ.

В таблице 16 представлены ретроспективные данные течения НКВИ в острый период по группам обследуемых.

Таблица 16.

Статистически значимо отличающиеся показатели, характеризующие течение новой коронавирусной инфекции в острый период 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)	*P*
НКВИ (госпитализация), абс./%	60/96,77	27/51,92	16/17,58	**<0,001**
НКВИ +пневмония, абс./%	62/100,00	52/100,00	3/3,30	**<0,001**
НКВИ с поражением легких > 50%, абс./%	33/53,32	11/21,15	3/3,30	**<0,001**

Пациенты в группе с постковидным синдромом ≥3 месяцев статистически значимо чаще госпитализировались, в том числе с пневмонией, и имели чаще поражение легких более 50%.

При проведении корреляционного анализа были получены прямые сильные взаимосвязи развития длительного ПКС с течением НКВИ с госпитализацией (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) раза; 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), ОР – в 2,114 (95%ДИ 1,734-2,292) раза.

3.2.2.2. Предикторы развития хронического респираторного фенотипа (кластера) длительного постковидного синдрома у больных с одышкой в зависимости от течения НКВИ в острый период

Течение хронического респираторного фенотипа длительного ПКС у больных с одышкой, как было показано, в предыдущем субанализе, зависит от течения НКВИ в острый период. Для определения предикторов его развития у больных с одышкой и тяжелым течением НКВИ был проведен дополнительный субанализ (n=205), который представлял скрининговое одномоментное клиническое исследование с ретроспективной оценкой течения НКВИ.

Госпитализация во время НКВИ определялась 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.

Критерии включения были следующие: амбулаторные пациенты с ведущим симптомом одышки в возрасте 18 лет и старше с длительным ПКС

Критерии невключения были следующие: перенесенная НКВИ давностью менее 3 месяцев, наличие других альтернативных диагнозов, сопровождающихся одышкой (ОРВИили пневмония с отрицательным ПЦР-тестом на НКВИ; обострение ХОБЛ, прогрессирование течения БА; тяжелый пневмофиброз в анамнезе и при обращении, эмфизема легких в анамнезе и при обращении; острый коронарный синдром при обращении; ТЭЛАв анамнезе и при обращении, клапанные пороки), тяжелые заболевания печени в анамнезе, хроническая болезнь почек 4-5 стадии, рассчитанная 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.

Клинико-анамнестический 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.

В таблице 17 представлены статистически значимо отличающиеся показатели по группам обследуемых.

Таблица 17.

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

Показатель	Первая группа (тяжелое течение НКВИ, n = 103)	Вторая группа (нетяжелое течение НКВИ n = 102)	*P*
mMRC-опросник	2,73±0,86	1,9±0,74	**0,001**
Тест 6MWT	420,68±66,99	483,20±57,70	**0,008**
SaO2 % после теста 6MWT	94,44±3,1	97,5±0,97	**<0,001**
Количество больных с поражением легких по данным КТ ОГК при развитии НКВИ, абс. /%	71/68,9	20/19,5	**<0,001**

Средний объем поражением легких по данным рентгенографии в острый период НКВИ, %	42,6[12,5;74,4]	21,0[8,5;44,8]	**<0,001**
HADS шкала, балл	9,53±2,05	3,5[2,25;4,0]	**<0,001**
HADS шкала, 0-7 баллов, абс. /%	32/31,1	94/92,2	**<0,001**
HADS шкала, 8-10 баллов, абс. /%	61/59,2	5/4,9	**<0,001**
MMSE шкала, балл	27,29±1,62	29,01±1,05	**<0,001**
MMSE шкала, 29-30 баллов, абс. /%	46/44,7	67/65,7	**0,005**
MMSE шкала, 25-27 баллов, абс. /%	30/29,1	7/6,9	**<0,001**
NT-proBNP, пг/мл	121,6[72,4;201,3]	105,5[41,5;159,1]	**0,026**
Каспаза 6, пг/мл	22,45[19,45;39,96]	20,51[18,37;29,30]	**0,028**
CAT-опросник	22,41±4,75	15,10±5,04	**<0,001**

Пациенты с одышкой и длительным ПКС, пережившие тяжелое течение НКВИ с госпитализацией, имели более выраженную одышку по mMRC-опроснику при включении в исследование, более низкие значение теста 6-минутной ходьбы и сатурации кислорода после теста, статистически больший объем поражения легких во время НКВИ, более высокие уровни тревоги и депрессии по шкале HADS, более выраженную степень когнитивных расстройств по шкале MMSE и более низкий уровень качества жизни. Концентрация Nt-proBNP и каспазы 6 были статистически выше в первой группе, чем во второй.

Корреляционный анализ Спирмена 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. 14.). Чувствительность и специфичность данного параметра составили 67,7% и 80,0% соответственно.

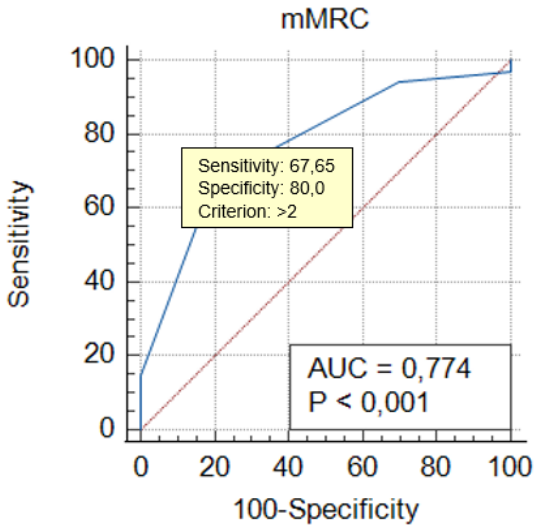


Рис. 14. ROC-кривая для опросника mMRC >2 баллов у больных с одышкой, перенесших тяжелое течение НКВИ, как предиктора развития длительного ПКС.

У больных первой группы, переживших тяжелое течение НКВИ, выраженность одышки по опроснику mMRC >2 была определена у 79 (76,7%) пациентов, у больных второй группы с легким течением НКВИ – 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 ПКС 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 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 ≤96% (AUC=0,859, p <0,001) (рис. 15.). Чувствительность и специфичность данного параметра составили 73,5% и 90,0% соответственно.

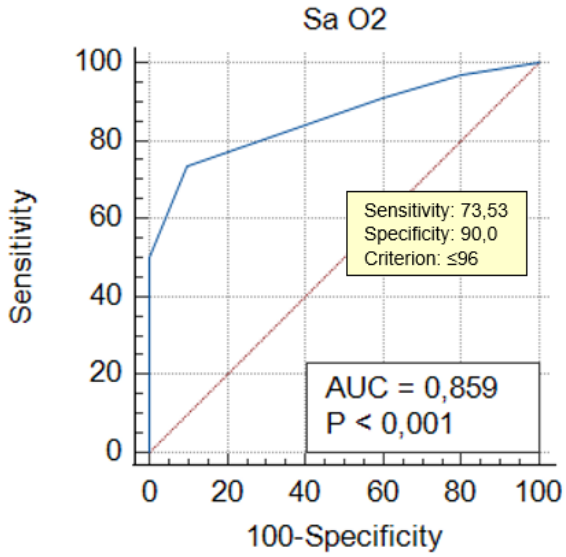


Рис. 15. ROC-кривая для SaO2 ≤ 96% после 6-минутного теста ходьбы у больных с одышкой, перенесших тяжелое течение НКВИ, как предиктора развития длительного ПКС.

В первой группе у 84 (81,6%) больных было зарегистрировано снижение SaO2 ≤ 96% после 6-минутного теста ходьбы, во второй группе – у 44 (43,1%) пациентов (p <0,001). Было рассчитано, что при снижении SaO2 ≤ 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 % в острый период НКВИ у больных с одышкой и длительным ПКС была получена точка отсечения >45% (AUC=0,878, p <0,001) (рис. 16.). Чувствительность и специфичность данного параметра составили 64,4% и 100,0% соответственно.

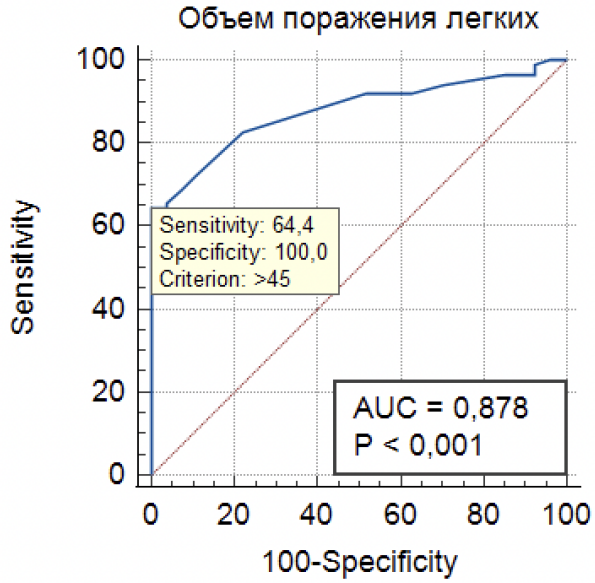


Рис. 16. ROC-кривая для объема поражения легких >45% в острый период НКВИ у больных с одышкой, перенесших тяжелое течение НКВИ, как предиктора развития длительного ПКС.

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%.

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. 17). Чувствительность и специфичность данного параметра составили 94,1% и 90,0% соответственно.

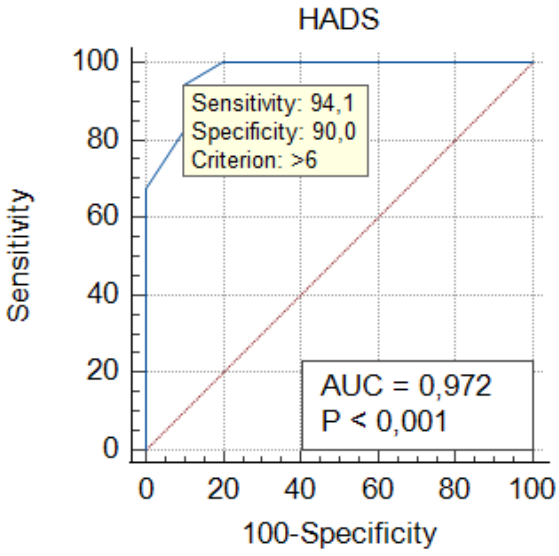


Рис. 17. ROC-кривая для HADS >6 баллов у больных с одышкой, перенесших тяжелое течение НКВИ, как предиктора развития длительного ПКС.

В первой группе HADS >6 баллов рассчитан у 86 (83,5%) больных, во второй группе – у 30 (29,4%) пациентов (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%) пациентов 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, с 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. 18). Чувствительность и специфичность данного параметра составили 73,5% и 90,0% соответственно.

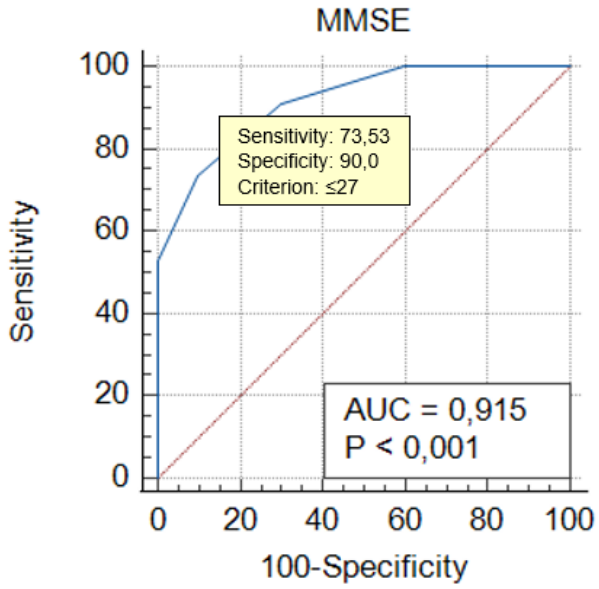


Рис. 18. ROC-кривая для MMSE ≤27 баллов у больных с одышкой, перенесших тяжелое течение НКВИ, как предиктора развития длительного ПКС.

В первой группе зарегистрировано 32 (31,1%) больных с MMSE ≤ 27 баллов, во второй группе – 7 (6,9%) пациентов (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, перенесших тяжелое течение НКВИ в острый период, увеличивается ОШ развития длительного ПКС в 6,117 раз (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. 19). Чувствительность и специфичность данного параметра составили 54,4% и 75,2% соответственно.

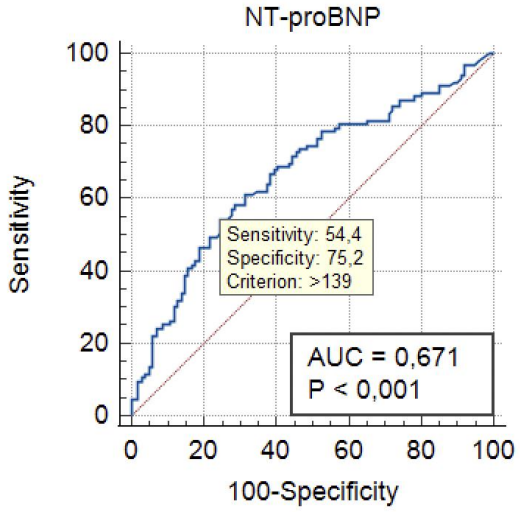


Рис. 19. ROC-кривая для Nt-proBNP >139 пг/мл у больных с одышкой, перенесших тяжелое течение НКВИ, как предиктора развития длительного ПКС.

В первой группе у 36 (35,0%) больных было определено увеличение Nt-proBNP более 139 пг/мл, во второй группе – у 9 (8,8%) пациентов (p <0,001). У больных с одышкой, перенесших тяжелое течение 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. 20).

Чувствительность и специфичность данного параметра составили 62,5% и 74,3% соответственно.

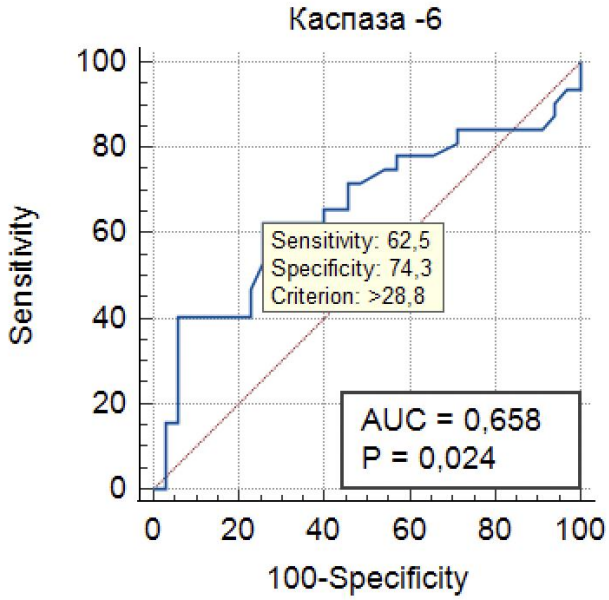


Рис. 20. ROC-кривая для каспазы-6 >28,8 пг/мл у больных с одышкой, перенесших тяжелое течение НКВИ, как предиктора развития длительного ПКС.

В первой группе у 24 (23,3%) больных определено значение каспазы-6 более 28,8 пг/мл, во второй группе – у 6 (5,9%) пациентов (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 сильную взаимосвязь между уровнем качества жизни, оцененным по опроснику CAT, 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 CAT-опроснику была получена точка отсечения >21 балла (AUC=0,864, p <0,001) (рис. 21). Чувствительность и специфичность данного параметра составили 100,0% и 66,7% соответственно.

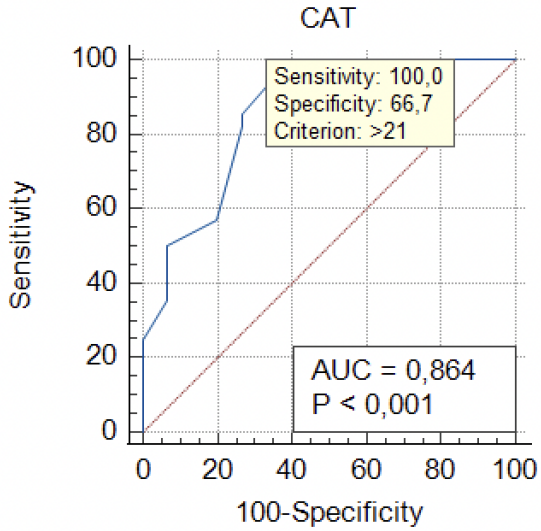


Рис. 21. ROC-кривая для показателя CAT >21 балла у больных с одышкой, перенесших тяжелое течение НКВИ, как предиктора развития длительного ПКС.

В первой группе у 61 (59,2%) больного количество баллов по опроснику CAT превышало 21 балл, во второй группе – у 22 (21,6%) пациентов (p <0,001). Наличие не только одышки, но и других симптомов, ухудшающих качество жизни, оцененное по опроснику CAT и превышающее 21 балл, у больных, перенесших тяжелое течение 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).

Таким образом, наличие и выраженность тревожности, депрессии, когнитивных нарушений, повышенный уровень миокардиального стресса, оцененного по уровню NT-proBNP и паноптоза, оцененного по уровню каспазы-6 в диапазоне нормальных значений, являются предикторами развития длительного ПКС у больных с одышкой, перенесших тяжелое течение НКВИ в остром периоде.

3.2.3. Кардиоваскулярный фенотип (кластер) длительного постковидного синдрома

Третий фенотип (кластер) длительного ПКС – кардиоваскулярный (n=42, 5,2%). В таблице 18 представлена характеристика пациентов третьего

фенотипа в сравнении с пациентами базы данных без третьего кластера при длительном ПКС по статистически значимо отличающихся параметрам.

Группы не отличались по другим факторам риска и структуре коморбидной патологии, классам и дозировкам постоянно принимающей терапии, лабораторно-инструментальным показателям, не представленным в таблице 18.

Таблица 18.

Сравнительная характеристика пациентов третьего фенотипа и пациентов базы данных без третьего кластера среди больных с длительным ПКС (n=802)

Параметр	Третий кластер (n=42)	База данных без третьего кластера (n=760)	P
Стенокардия в анамнезе, абс. /%	22/52,4	134/17,6	<0,001
Стенокардия при обращении, абс. /%	28/66,7	138/18,2	<0,001
Атеросклероз периферических артерий, абс. /%	32/76,2	351/46,2	0,001
Фибрилляция предсердий при обращении, абс. /%	18/42,9	87/11,4	<0,001
ЖНР при обращении, абс. /%	12/28,6	56/7,4	<0,001
АВ-блокады при обращении, абс. /%	8/19,0	5/0,7	<0,001
ХСН при обращении, абс. /%	38/90,4	131/17,2	<0,001
СКФцис <60 мл/мин/1,75м^2, абс. /%	20/47,6	231/30,4	0,030
UACR >30 мг/г, абс./%	15/35,7	62/8,2	<0,001

Боли за грудиной/в прекардиальной области, абс. /%	28/66,7	138/18,2	<0,001
Одышка при физической нагрузке, абс. /%	37/88,1	321/42,2	<0,001
Отеки стоп/голеней, абс. /%	12/28,6	84/11,1	0,002
Теста 6MWT <550 м, абс. /%	35/83,3	45/5,9	<0,001
ЧСС покоя> 80 ударов в мин, абс. /%	19/45,2	34/4,5	<0,001
ФВ ЛЖ (Simpson) <50%, абс. /%	13/30,9	38/5,0	<0,001
ДД ЛЖ (E/e') по ЭхоКГ, абс. /%	32/76,2	341/44,9	<0,001
Бета-блокаторы, абс. /%	32/76,2	95/12,5	<0,001
Антикоагулянты, абс. /%	18/42,9	82/10,8	<0,001
Антиагреганты, абс. /%	24/57,1	121/15,9	<0,001
Nt-proBNP > 125 пг/мл, абс./%	39/92,9	116/15,3	<0,001
TIMP1 > 138 нг/мл, абс./%	41/97,6	304/40,0	<0,001

Из 21 параметра статистически значимо отличающихся между группами 13 при проведении корреляционного анализа продемонстрировали статистически значимую взаимосвязь с формированием третьего фенотипа (кластера) длительного ПКС.

ОШ и ОР развития третьего фенотипа длительного ПКС в зависимости от 13 взаимосвязанных с ним параметров представлено в таблице 19.

Таблица 19.

ОШ и ОР развития третьего фенотипа длительного 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)
СКФцис <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)
TIMP1 > 138 нг/мл	61,501 (9,059-1222,048)	2,441 (2,120-2,505)

3.2.3.1. Предикторы развития впервые выявленной хронической сердечной недостаточности у больных с одышкой при длительном постковидном синдроме

Кардиоваскулярный фенотип длительного ПКС отличался от других фенотипов высокой частотой ХСН при включении больных в исследование, достигающий 90,4%, и сопровождающийся типичными симптомами недостаточности кровообращения, такими как одышка в 88,1%, отеки стоп и голеней – в 28,6% случаев, снижение толерантности к физической нагрузке – в 83,3%, снижением ФВ ЛЖ – у каждого третьего пациента, ДД ЛЖ по ЭхоКГ – в 76,2%.

Для определения вклада НКВИ в развитие впервые выявленной ХСН и предикторов ее формирования при длительном ПКС на первом этапе был выполнен субанализ, в который были отобраны 192 больных, у которых до

включения в исследование в анамнезе по данным медицинской документации 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 хотя бы 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 вторую группу – 84 обследуемых с одышкой при длительном ПКС и обязательной регистрацией 3 и более диагностических критериев (симптомы/признаки, структурно-функциональные изменения сердца, соответствующие наличию ХСН), и с уровнем NT-proBNP >125 пг/мл при синусовом ритме и >365 пг/мл при ФП.

Критерии включения были следующие: пациенты с одышкой в возрасте 18 лет и старше, перенесшие НКВИ, подтвержденную по данным теста ПЦР и мазка на коронавирус SARS-CoV-2 давностью более 3 месяца, не имеющие в анамнезе и на момент заболевания НКВИ симптомов и признаков ХСН.

Критерии невключения были следующие: перенесенная НКВИ давностью менее 3 месяцев, наличие ОРВИ или пневмонии с отрицательным ПЦР-тестом на НКВИ; острый коронарный синдром при обращении; одышка, как эквивалент стенокардии в настоящее время и анамнезе, ТЭЛА в анамнезе и при обращении, ХОБЛ, БА, хроническое легочное сердце, тяжелый пневмофиброз в анамнезе и при обращении, клапанные пороки, тяжелые заболевания печени в анамнезе (хронические гепатиты, циррозы), 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; онкологические заболевания в анамнезе; 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.

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 с уровнем Nt-proBNP >125 пг/мл были статистически значимо старше и преимущественно женского пола в сравнении с больными с уровнем Nt-proBNP ≤125 пг/мл. При проведении корреляционного анализа статистически значимой взаимосвязи между уровнем Nt-proBNP и возрастом, а также полом получено не было.

В таблице 20 представлены показатели структурно-функциональных параметров сердца по данным ЭхоКГ, статистически значимо отличающиеся между группами.

Таблица 20.

Структурно-функциональные параметры сердца, статистически значимо отличающиеся между группами по данным эхокардиографии (n=192)

Показатель	Первая группа (NT-proBNP ≤ 125 пг/мл, *n* = 108)	Вторая группа (NT-proBNP> 125 пг/мл *n* = 84)	*P*
ИММЛЖ муж г/м^2	91,78±25,53	116,79±28,47	**0,012**
ИММЛЖ, средний, г/м^2 (n=85)	89,87±24,13	103,93±36,03	**0,017**
ИММЛЖ> 110 г/м^{2,7}, абс. /%	20/18,5	31/36,9	**0,029**
Nt-proBNP	86,12 [25,41; 118,94]	367,29 [156,2; 803,12]	**<0,001**

У 2 (2,38%) больных второй группы на основании регистрации ФВ ЛЖ в диапазоне 41-49% была верифицирована ХСН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ, у остальных – с сохраненной ФВ ЛЖ. У всех больных первой группы ФВ ЛЖ была сохраненной. 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/м^2 (r=0,21, *p*=0,017).

При построении ROC-кривой и оценке всех значений ИММЛЖ была получена точка отсечения 110 г/м^2 (AUC=0,60, p=0,044) (рис. 22.).

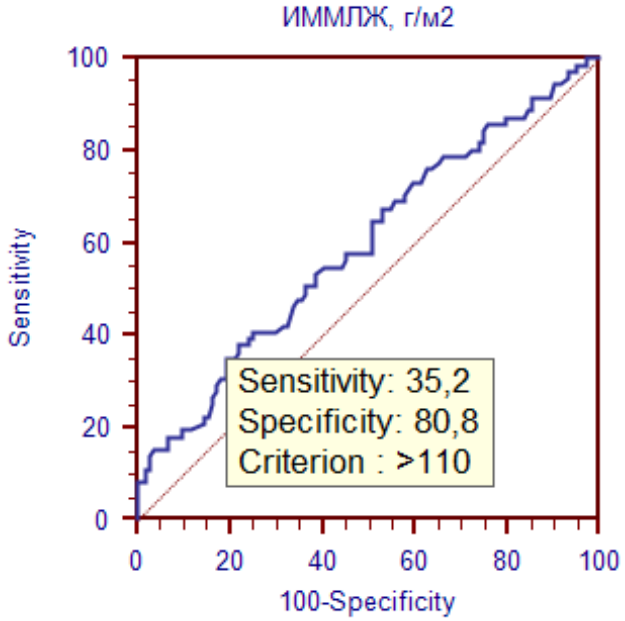


Рис. 22. ROC-кривая для ИММЛЖ (г/м^2) у пациентов с одышкой и длительным ПКС, как предиктора развития впервые выявленной ХСН.

Чувствительность и специфичность данного параметра составили 35,2% и 80,8% соответственно (*p* <0,05 для всех). При проведении расчета ОШ и ОР получены следующие данные: при увеличении ИММЛЖ >110 г/м^2 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).

Характеристика течения НКВИ по данным ретроспективной оценки по показателям, отличающими между группами, представлена в таблице 21.

Таблица 21.

Характеристика течения новой коронавирусной инфекции по данным ретроспективной оценки по показателям, отличающими между группами (n = 192)

Показатель	Первая группа (NT-proBNP ≤ 125 пг/мл, n = 108)	Вторая группа (NT-proBNP> 125 пг/мл n = 84)	P
НКВИ без госпитализации, абс. /%	69/62,7	28/33,3	**<0,001**
НКВИ +пневмония, абс. /%	50/46,3	55/65,5	**0,013**
НКВИ+пневмония+ госпитализация, абс. /%	33/30,6	47/56,0	**0,002**

У пациентов с уровнем Nt-proBNP >125 пг/мл статистически значимо чаще регистрировалась НКВИ с пневмонией, НКВИ с пневмонией, требующая госпитализации. При этом частота встречаемости легкого течения НКВИ без госпитализации была статистически значимо выше у пациентов с уровнем Nt-proBNP ≤125 пг/мл.

При проведении корреляционного анализа выявлены прямые средней силы взаимосвязи частоты NT-proBNP >125 пг/мл с частотой НКВИ+пневмония (r=0,29, p=0,008) и с частотой НКВИ+пневмония+госпитализация (r=0,25, средняя, p <0,001). Следовательно, при развитии пневмонии у больных с НКВИ ОШ формирования впервые выявленной ХСН при длительном ПКС 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 нам 34,7% (95%ДИ=0,183-0,655), ОР – на 54,7% (95%ДИ=0,383-0,783).

У пациентов с уровнем Nt-proBNP >125 пг/мл оказались статистически более высокие показатели скорости оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивного белка (СРБ) и концентрации калия.

Корреляционный анализ показал средней силы прямую взаимосвязь между концентрацией в крови Nt-proBNP и СОЭ (r=0,26, *p* <0,05) и наличие средней силы обратной 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. 23).

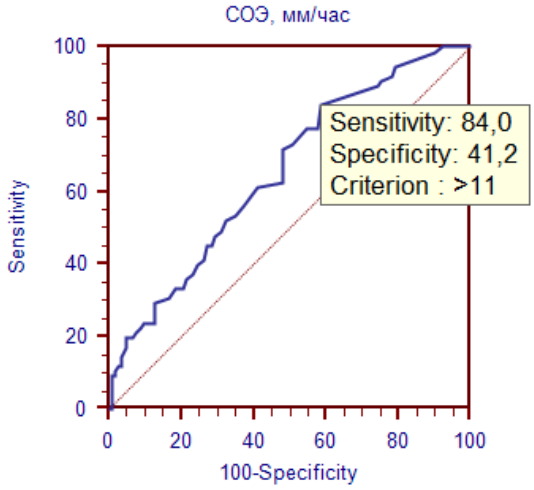


Рис. 23. ROC-кривая для СОЭ у больных с одышкой и длительным ПКС, как предиктора развития впервые выявленной ХСН.

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%) пациентов (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. 24).

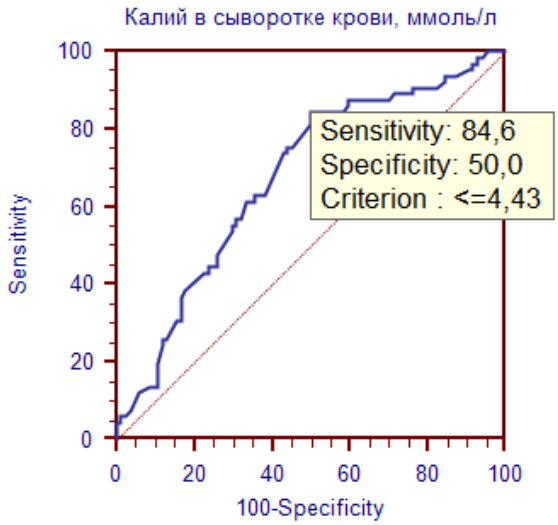


Рис. 24. ROC-кривая для концентрации калия в крови у больных с одышкой и длительным ПКС, как предиктора развития впервые выявленной ХСН.

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%) пациентов (p <0,001).

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 (95%ДИ=1,994-10,510) раза, ОР – в 3,189 раза (95%ДИ=1,674-6,500).

В таблице 22 представлены показатели феррокинетики статистически значимо отличающиеся между группами обследуемых.

Таблица 22.

Показатели феррокинетики статистически значимо отличающиеся между группами обследуемых (n=192)

Показатель	Первая группа (NT-proBNP ≤125 пг/мл, *n* = 108)	Вторая группа (NT-proBNP >125 пг/мл *n* = 84)	*P*
Гемоглобин, г/л	141,08±17,95	131,32±16,70	**0,001**

Ферритин, нг/мл	88,0[63,41;190,44]	193,0[113,70;253,69]	**0,012**
Ферритин >178 мкг/мл при КНТЖ <20%, абс. /%	11/10,2	19/22,6	**0,032**
КНТЖ, %	32,0[17,4;41,8]	18,3[12,7;39,0]	**0,004**

Пациенты с длительным ПКС в группе с уровнем Nt-proBNP >125 пг/мл имели статистически значимый более низкий уровень гемоглобина в диапазоне нормальных значений, более высокий уровень ферритина в диапазоне от 100 до 300 нг/мл в сочетании с КНТЖ менее 20%. По остальным показателям, таким как сывороточное железо, ОЖСС, трансферрин группы не отличались.

При проведении корреляционного анализа выявлена средней силы прямая взаимосвязь между уровнем NT-proBNP и уровнем ферритином в диапазоне 100-300 нг/мл в сочетании с КНТЖ <20% (r=0,31, p <0,05).

Путем построения ROC-кривой и оценке 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. 25).

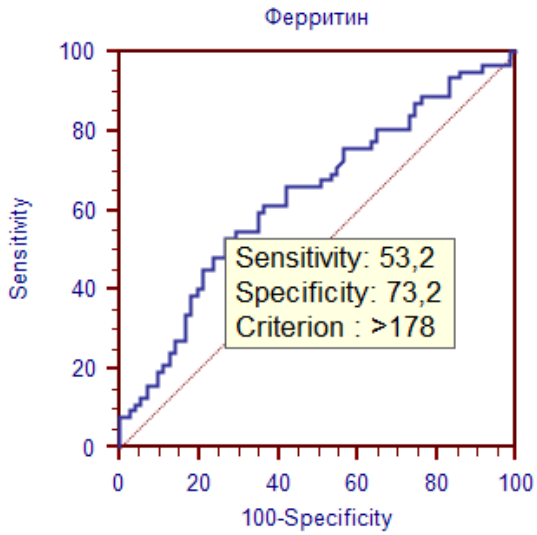


Рис. 25. ROC-кривая для ферритина >178 нг/мл до 300 нг/мл и КНТЖ <20% у больных с одышкой и длительным ПКС, как предиктора развития впервые выявленной ХСН.

Чувствительность данного параметра - 53,2%, специфичность - 73,2% соответственно. 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).

У пациентов с длительным ПКС, имеющих уровень Nt-proBNP >125 пг/мл, оказался статистически значимо более высокий уровень каспазы-6 в диапазоне нормальных значений.

Корреляционный анализ продемонстрировал наличие средней силы прямой взаимосвязи между концентрацией NT-proBNP и каспазы-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. 26).

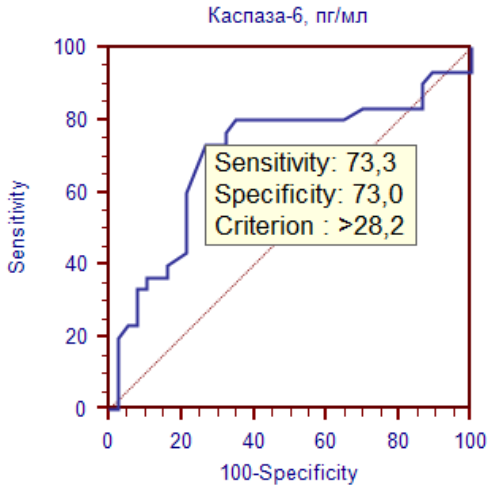


Рис. 26. ROC-кривая для концентрации каспазы-6 >28,2 пг/мл в крови у больных с одышкой и длительным ПКС, как предиктора развития впервые выявленной ХСН.

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%) пациентов (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).

Таким образом, развитие впервые выявленной ХСН у больных с одышкой при длительном ПКС было взаимосвязано с более тяжелыми формами перенесенной НКВИ, осложненной пневмонией и требующей госпитализации, увеличением ИММЛЖ 110 г/м^2 и более по данным ЭхоКГ, активацией низкоинтенсивного неспецифического воспаления, метаболическими нарушениями, связанными со снижением концентрации калия в крови даже в диапазоне нормальных значений, латентным дефицитом железа и увеличением процессов паноптоза.

3.2.4. Тромбоэмболический фенотип (кластер) длительного постковидного синдрома

Четвертый фенотип (кластер) длительного ПКС – тромбоэмболический (n=16, 2,0%). В таблице 23 представлена характеристика пациентов четвертого фенотипа в сравнении с пациентами базы данных без четвертого кластера при длительном ПКС по статистически значимо отличающимся параметрам. Группы не отличались по другим факторам риска и структуре коморбидной патологии, классам и дозировкам постоянно принимающей терапии, лабораторно-инструментальным показателям, не представленным в таблице 23.

Таблица 23.

Сравнительная характеристика пациентов четвертого фенотипа и пациентов базы данных без четвертого кластера среди больных с длительным ПКС (n=802)

Параметр	Четвертый кластер (n=16)	База данных без четвертого кластера (n=786)	P
«Новые» симптомы дополнительно к симптомам ПКС, абс. /%	15/93,8	132/16,8	<0,001
Одышка в покое, абс. /%	7/43,8	46/5,9	<0,001
Кровохарканье, абс. /%	2/12,5	2/0,2	<0,001
Односторонний отек голени, абс. /%	2/12,5	11/1,4	0,014
ТЭЛА, абс. /%	11/68,8	5/0,6	<0,001
Тромбозы глубоких вен голеней, абс. /%	4/25,0	7/0,9	<0,001
ИЭ, абс. /%	3/18,8	8/1,0	<0,001
Тромбы в сердце по ЭхоКГ, абс. /%	5/31,3	8/1,0	
Артериальные тромбозы (без коронарных и церебральных артерий), абс. /%	2/12,5	1/0,1	<0,001
Рак в анамнезе, абс. /%	8/50,0	112/14,3	0,001
Д-димер >1000 нг/мл, абс. /%	13/81,3	36/4,6	0,030

Из 11 параметров статистически значимо отличающихся между группами 7 при проведении корреляционного анализа 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 представлено в таблице 24.

Таблица 24.

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

Параметр	ОШ (95%ДИ)	ОР (95%ДИ)
«Новые» острые симптомы дополнительно к симптомам длительным 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 голеней	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)

3.2.5. Острый респираторный фенотип (кластер) длительного постковидного синдрома

Пятый фенотип (кластер) длительного ПКС – острый респираторный (n=64, 8,0%). В таблице 25 представлена характеристика пациентов пятого фенотипа в сравнении с пациентами базы данных без пятого кластера при длительном ПКС по статистически значимо отличающимся параметрам. Группы не отличались по другим факторам риска и структуре коморбидной патологии, классам и дозировкам постоянно принимающей терапии,

лабораторно-инструментальным показателям, не представленным в таблице 25.

Таблица 25.

Сравнительная характеристика пациентов пятого фенотипа и пациентов базы данных без пятого кластера среди больных с длительным ПКС (n=802)

Параметр	Пятый кластер (n=64)	База данных без пятого кластера (n=738)	P
Субфебрилитет, абс. /%	36/56,3	201/27,2	<0,001
Влажный кашель, абс. /%	29/45,3	98/13,3	<0,001
Влажные хрипы в легких, абс. /%	27/42,2	56/7,6	<0,001
Острый бронхит, абс. /%	10/15,6	4/0,5	<0,001
Пневмония, абс. /%	48/75,0	78/10,6	<0,001
Туберкулез легких, абс. /%	4/25,0	1/0,1	<0,001
Экссудативный плеврит, абс. /%	2/3,1	2/0,2	<0,001
Лейкоцитоз> 10х10 /л, абс. /%	45/70,3	89/12,1	<0,001
СРБ> 100 мг/л, абс. /%	29/45,3	37/5,0	<0,001
ИЛ-6> 10 пг/мл, абс. /%	19/29,7	24/3,3	<0,001
Альфа-ФНО> 12 пг/мл, абс. /%	17/26,6	22/3,0	<0,001
Антибиотики, абс. /%	53/82,8	107/14,5	<0,001

Из 12 параметров статистически значимо отличающихся между группами 7 при проведении корреляционного анализа 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 представлено в таблице 26.

Таблица 26.

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)

3.2.6. Острый ишемический фенотип (кластер) длительного постковидного синдрома

Шестой фенотип (кластер) длительного ПКС – острый ишемический (n=30, 3,7%). В таблице 27 представлена характеристика пациентов шестого фенотипа в сравнении с пациентами базы данных без шестого кластера при длительном ПКС по статистически значимо отличающимся параметрам. Группы не отличались по другим факторам риска и структуре коморбидной патологии, классам и дозировкам постоянно принимающей терапии, лабораторно-инструментальным показателям, не представленным в таблице 27.

Таблица 27.

Сравнительная характеристика пациентов шестого фенотипа и пациентов базы данных без шестого кластера среди больных с длительном ПКС (n=802)

Параметр	Шестой кластер (n=30)	База данных без шестого кластера (n=772)	P

Боли за грудиной/прекардиальной области >30 мин, абс. /%	20/66,7	274/35,5	0,002
Головокружение, абс. /%	9/30,0	112/14,5	0,039
Очаговая симптоматика при обращении, абс. /%	7/23,3	16/2,1	<0,001
MMSE 10-20 баллов, абс./%	9/30,0	96/12,4	0,012
Инфаркт миокарда, абс. /%	19/63,3	12/1,6	<0,001
Нестабильная стенокардия, абс. /%	4/13,3	17/2,2	<0,001
Ишемический инсульт, абс. /%	6/20,0	2/0,3	<0,001
ТИА, абс. /%	1/3,3	8/1,0	<0,001
В/ч Тропинин I >20 нг/л, абс. /%	19/63,3	14/1,8	<0,001
МВ-КФК >25 ед/л, абс. /%	16/53,3	2/0,3	<0,001
Зоны акинезии/гипокинезии на ЭхоКГ, абс. /%	17/56,7	45/5,8	<0,001

Из 11 параметров статистически значимо отличающихся между группами 7 при проведении корреляционного анализа 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 представлено в таблице 28.

Таблица 28.

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)

Таким образом, распространенность длительного ПКС среди больных, обратившихся в поликлинику, 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.

Проведение кластерного анализа позволило выделить 6 фенотипов длительного ПКС у 802 амбулаторных больных, обратившихся в поликлинику, в течение 4 лет наблюдения: 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. Женский пол, СД/НТГ, когнитивные нарушения, наличие тревоги и депрессии, гипертриглицеридемия, гиперурикемия, гиперферритеминемия более 300 мкг/л, нарушение суточного ритма АД при высокой приверженности терапии, увеличение аретриальной жесткости взаимосвязы с формированием самого частого полисиндромного фенотипа длительного ПКС с хронической коморбидной патологией.

Предикторную ценность для развития хронического респираторного фенотипа длительного ПКС продемонстрировали следующие показатели:

возраст> 65 лет, мужской пол, курение, кашель со снижением сатурации кислорода <98% после теста 6-минутной ходьбы, тяжелое течение НКВИ в острый период с поражение легких >45% и формированием фиброза, прогрессирование течения хронических бронхолегочных заболеваний с бронхиальной обструкцией и формированием ХЛС, активация неспецифического воспаления и подавление апоптоза.

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

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, как скринингового теста.

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.

ГЛАВА 4
НОВЫЕ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ДЛИТЕЛЬНОГО ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

В рамках 1 этапа исследования было выполнено 4 субанализа, которые позволили выявить новые патофизиологические механизмы развития длительного ПКС.

4.1. Новый метод выявления когнитивных нарушений и их предикторов у больных с длительным постковидным синдромом

4.1.1. Диагностическая ценность нового метода когнитивных нарушений у больных длительным постковидным синдромом

При кластеризации длительного ПКС когнитивные нарушения были одним из частых проявлений, особенно при полисимптомном кластере (фенотипе) с хронической коморбидной патологий 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, быстрых методов для определения когнитивных нарушений, способных показать взаимосвязь с различными этапами НКВИ и постковидным периодом.

В исследовании для выявления когнитивных нарушений была использована многопользовательская информационная система «СЕМОГРАФ», как инструмент для обработки и анализа устных ответов пациентов в виде «свободной речи» на вопросы специально разработанной анкеты, составленной таким образом, чтобы вопросы отражали состояние всех сфер когнитивных функций человека с учетом взаимосвязи с инфекцией COVID-19, что подоробно представлено во второй главе, в разделе статистической обработки материала. Аналогов способу диагностики когнитивных нарушений у пациентов, перенесших НКВИ, с помощью

полиметрического анализа лингвистических данных в информационной системе «СЕМОГРАФ», в доступной научной медицинской литературе не найдено.

«Золотым» стандартом для выявления когнитивных нарушений считали краткую шкалу оценки психического статуса MMSE (Mini Mental State Examination). Интерпретация результатов шкалы MMSE была следующей: 28 баллов – легкие когнитивные нарушения; 25-27 баллов – умеренные когнитивные нарушения; 20-24 балла – легкая деменция; 10-19 баллов – умеренная деменция; <10 баллов – тяжелая деменция.

В субанализ было включено 205 больных с длительным ПКС без острой патологии и наличия когнитивных нарушений в анамнезе.

Критерии включения были следующие: амбулаторные пациенты в возрасте 18 лет и старше, перенесшие НКВИ, подтвержденную по данным теста ПЦР и мазка на коронавирус SARS-CoV-2, давностью более 3 месяцев с симптомами длительного ПКС, не имеющие в анамнезе до НКВИ признаков когнитивных нарушений.

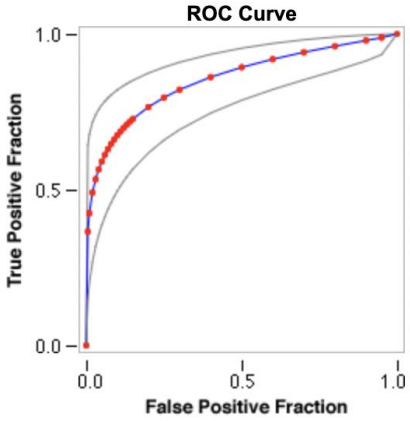
Критерии невключения были следующие: перенесенная НКВИ давностью менее 3 месяцев, наличие подтвержденных альтернативных диагнозов, протекающих с симптомами длительного ПКС (при обращении острый коронарный синдром, стабильная стенокардия, миокардит, кардиомиопатии, ХСН, ТЭЛА, хроническая посттромбоэмболическая болезнь, ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака, геморрагический инсульт в анамнезе, клапанные пороки, другие острые воспалительные и инфекционные заболевания); тяжелые заболевания печени, требующие постоянной терапии, ХБП 5 стадии, в том числе диализ, трансплантация почки в анамнезе; тяжелые заболевания крови и ревматические заболевания, требующие постоянной терапии; некомпенсированные нарушения функции щитовидной железы; СД 1 типа; онкологические заболевания в анамнезе и активный рак; отказ от подписания

информированного согласия и трудности контакта с пациентом (отсутствие связи, сложная логистика для осуществления очных визитов и т.п.).

Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил 57,2±12,4 лет, средняя продолжительность периода после перенесенной НКВИ составила 7,3[3,2;12,8] месяца.

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. 27.).



Summary Statistics:

Total Cases:	80
Positive Cases:	55
Negative Cases:	25
Fitted ROC Area:	0.855

Caution: Data Format 5 (for continuous data) was used even though all data were integers.

Points for Plotting: (copy & paste to Excel)

FPF	TPF	Lower	Upper
0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
0.0050	0.3653	0.1464	0.6419
0.0100	0.4244	0.1998	0.6776
0.0200	0.4909	0.2686	0.7161
0.0300	0.5333	0.3169	0.7401
0.0400	0.5650	0.3548	0.7580
0.0500	0.5905	0.3864	0.7723
0.0600	0.6119	0.4136	0.7844
0.0700	0.6304	0.4375	0.7949
0.0800	0.6467	0.4588	0.8042
0.0900	0.6614	0.4781	0.8125
0.1000	0.6746	0.4957	0.8202
0.1100	0.6867	0.5119	0.8272
0.1200	0.6979	0.5269	0.8338

Рис. 27. 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 %.

4.1.2. Предикторы когнитивных нарушений у больных длительным постковидным синдромом

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.

Сравнение 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±5,84 кг/м^2 против 27,79±5,47 (p=0,002). ИМТ> 30 кг/м^2 статистически чаще встречался у больных с когнитивными нарушениями, чем без них: 73,8% против 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/м^2 (r=0,434, *p* <0,001)

Путем построения ROC-кривой для всех значений ИМТ была получена точка отсечения 28,36 кг/м^2, что позволяет 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. 28).

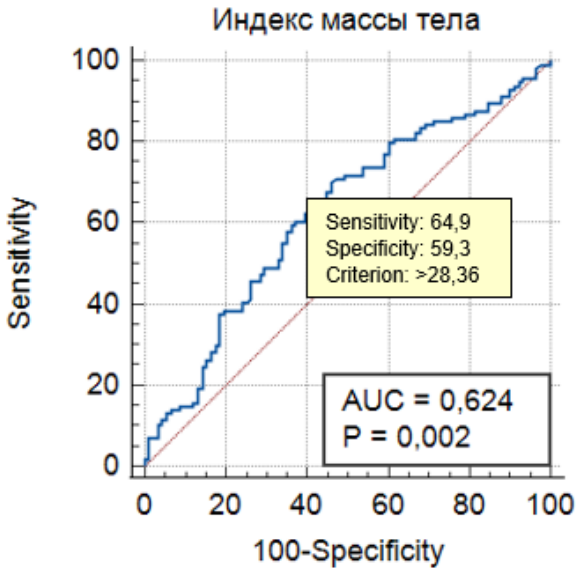


Рис. 28. ROC-кривая для ИМТ >28,36 кг/м^2 для пациентов с длительным ПКС.

Наличие ИМТ >30 кг/м^2 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).

В таблице 29 представлены отличающиеся между группами показатели, характеризующие течение НКВИ по данным ретроспективной оценки 8 показателей.

Таблица 29.

Отличающиеся между группами показатели, характеризующие течение НКВИ по данным ретроспективной оценки (*n* = 205)

Показатель	Первая группа (больные с когнитивными нарушениями, *n* = 80)	Вторая группа (больные без когнитивных нарушений, *n* = 125)	*P*
НКВИ+пневмония+госпитализация, абс./%	30/37,5	18/14,4	**<0,001**

Длительный постковидный синдром («туман в голове»), абс./%	51/63,8	32/25,6	**<0,001**
Длительный постковидный синдром (нарушение концентрации внимания), абс./%	62/77,5	12/9,6	**<0,001**

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).

Пациенты между группами статистически значимо не отличались по показателям офисного АД, среднесуточного, среднедневного АД, средненочного ДАД, среднесуточного пульсового АД, вариабельности АД, частоте сердечных сокращений в покое.

В таблице 30 представлены статистически значимо отличающиеся показатели суточного мониторирования АД между группами обследуемых.

Таблица 30.

Статистически значимо отличающиеся показатели суточного мониторирования АД между группами обследуемых (*n* = 205)

Показатель	Первая группа (больные с когнитивными нарушениями, *n* = 80)	Вторая группа (больные без когнитивных нарушений, *n* = 125)	*P*
Достигнут целевой уровень по САД и ДАД, абс. /%	25/31,3	63/50,4	**0,011**
САД средненочное, мм рт.ст.	133,2[115,6;150,4]	124,8[109,8;139,0]	**<0,001**
Больные «Dipper САД», абс. /%	21/26,3	85/68,0	**<0,001**
Больные «Non-dipper+ Night-peaker САД», абс. /%	47/58,8	38/30,4	**<0,001**
Больные «Night-peaker ДАД», абс. /%	31/38,8	12/9,6	**<0,001**
Больные «Over-dipper САД», абс. /%	12/15,0	2/1,0	**0,001**
Наличие маскированной ночной АГ, абс. (%)	13/16,3	4/3,2	**0,003**

При проведении корреляционного анализа статистически значимую взаимосвязь с частотой развития когнитивных нарушений у больных с длительным ПКС показали только 3 показателя СМАД: наличие нарушений суточного ритма категории «Non-dipper/ Night-peaker САД» имеет прямую средней степени зависимости корреляцию (k=0,261, p <0,001) и увеличивает

ОШ 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» имеет прямую средней степени зависимости корреляцию (k=0,202, p=0,010) и увеличивает ОШ 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 имеет прямую средней степени зависимости корреляцию (k=0,231, p=0,003) и увеличивает ОШ когнитивных нарушений в 5,9 раза (95%ДИ 1,69-22,30), ОР – в 5,1 раза (95%ДИ 1,61-18,13).

При выполнении эхокардиографии и оценке структурно-функциональных параметров сердца, а также фильтрационной функции почек между группами не было найдено статистически значимых различий.

При сравнительном анализе 28 лабораторных показателей оценка отличающихся между группами параметров представлена в таблице 31.

Таблица 31.

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).

При построении ROC-кривой для всех значений СОЭ была получена точка отсечения >26 мм/час, что позволяет рассматривать данный показатель как предиктор развития когнитивных нарушений у больных с длительным ПКС с чувствительностью 37,1% и специфичностью 78,8% (AUC=0,595, p=0,021) (рис. 29).

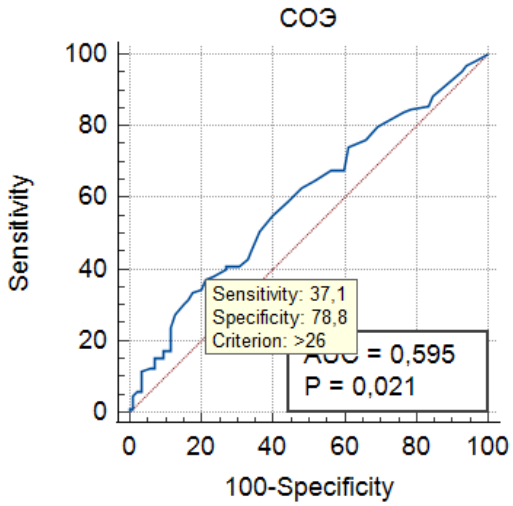


Рис. 29. ROC-кривая для СОЭ >26 мм/час для пациентов ГБ с длительным постковидным синдромом.

При построении ROC-кривой для всех значений показателя гемоглобина в сыворотке крови была получена точка отсечения ≤126 г/л (AUC=0,609, p=0,007) (рис. 30). Чувствительность и специфичность составили 32,4% и 85,1% соответственно.

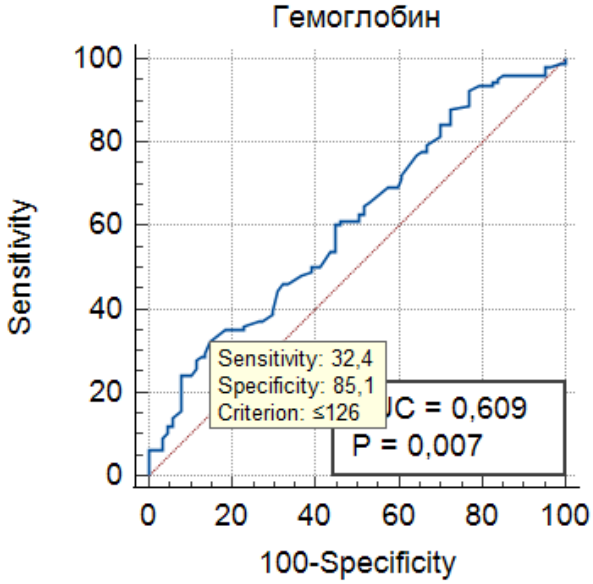


Рис. 30. ROC-кривая для показателя гемоглобина крови ≤126 г/л для пациентов ГБ с длительным постковидным синдромом.

При построении ROC-кривой и оценке всех значений уровня СРБ в сыворотке крови была получена точка отсечения >3,9 мг/л (AUC=0,610, p=0,008) (рис. 31).

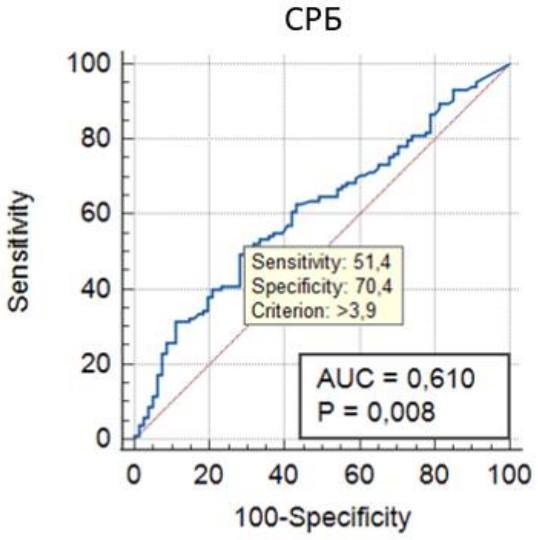


Рис. 31. ROC-кривая для показателя СРБ >3,9 мг/л для пациентов с длительным ПКС, как предиктора развития когнитивных нарушений.

Чувствительность и специфичность составили 51,4% и 70,4% соответственно. Мы предполагаем, что значение СРБ >3,9 мг/л позволяет рассматривать данный показатель, как предиктор развития когнитивных нарушений.

При построении ROC-кривой для всех значений показателя NT-proBNP в сыворотке крови была получена точка отсечения >101,9 пг/мл (AUC=0,612, p=0,005) (рис. 32).

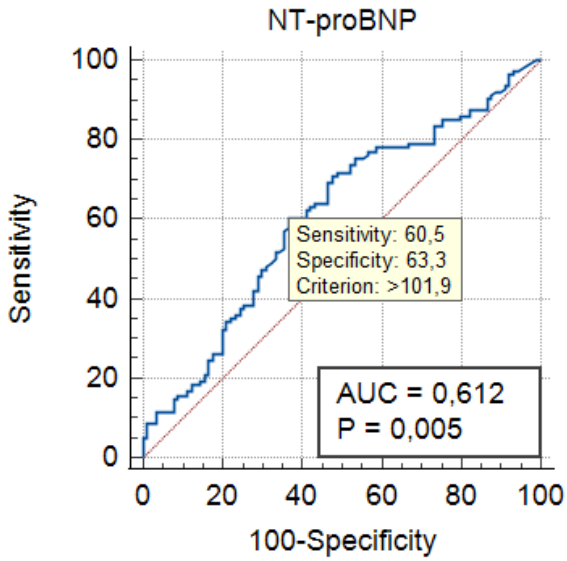


Рис. 32. ROC-кривая для показателя NT-proBNP в сыворотке крови для пациентов с длительным ПКС.

Чувствительность и специфичность данного предиктора составили 60,5% и 63,3% соответственно. Мы предполагаем, что значение NT-proBNP >101,9 пг/мл позволяет нам рассматривать его, как предиктор 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 (<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. 33).

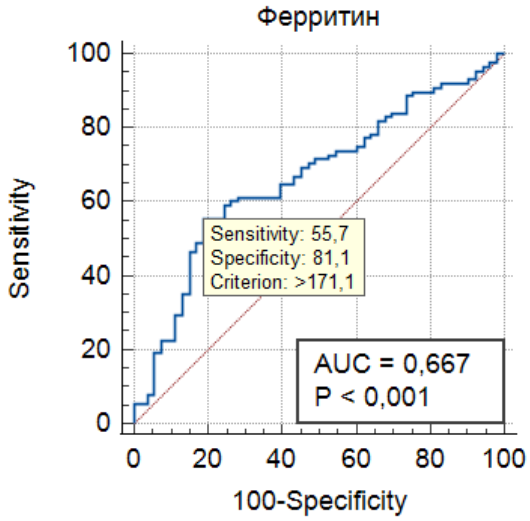


Рис. 33. ROC-кривая для показателя ферритина в крови >171,1 мкг/л у пациентов с длительным ПКС.

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 против 0,178[0,002;0,201] (p=0,021). Каспаза-6 в первой группе превышала значения показателя второй группы: 32,05±16,03 против 24,30±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 с длительным ПКС (рис. 34).

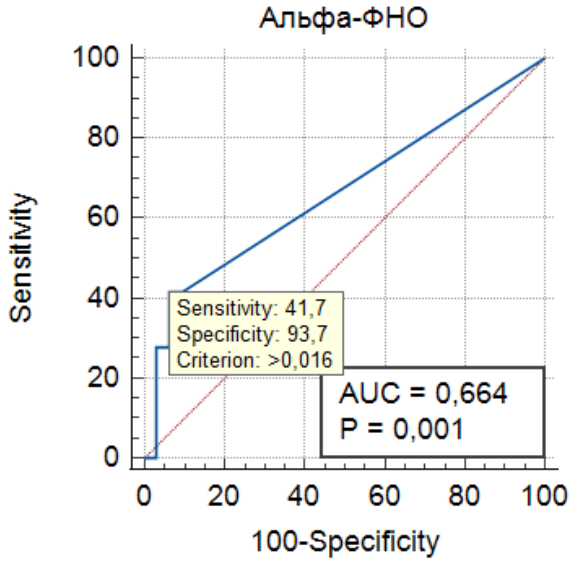


Рис. 34. ROC-кривая для показателя Альфа-ФНО >0,016 пг/мл в крови у пациентов с длительным ПКС.

Корреляционный анализ продемонстрировал наличие прямой средней силы взаимосвязь 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. 35).

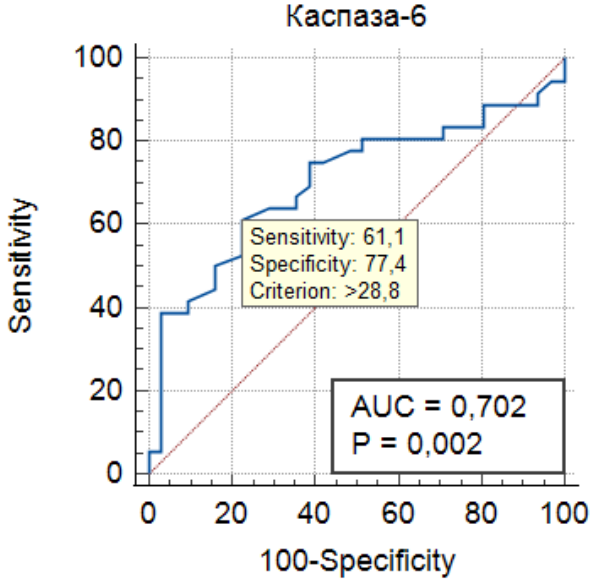


Рис. 35. ROC-кривая для показателя для каспазы 6 >28,8 пг/мл в крови у пациентов с длительным ПКС.

Таким образом, более тяжелые формы НКВИ, длительный ПКС, проявляющийся такими симптомами, как «туман в голове», нарушение концентрации внимания, 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.

4.2. Предикторы изменения активности каспазы-6, как показателя апоптоза, при длительном постковидном синдроме

Кластеризация длительного ПКС показала, что только при хроническом респираторном кластере (фенотипе) частота увеличения каспазы 6 >28,2 пг/мл, достигающая 42,2%, была выше, в сравнении с другими фенотипами, хотя и в диапазоне референсных значений.

Поэтому для решения вопроса об активации апоптоза или его подавления при длительном ПКС был проведен дополнительный субанализ, в который было включено 186 больных в соответствии с критериями включениями и невключения. В зависимости от наличия в анамнезе перенесенной НКВИ больные были разделены на 2 группы: первую группу составили 86 пациентов, перенесшие НКВИ с длительным ПКС, вторую группу – 100 обследуемых – без НКВИ в анамнезе.

Критерии включения были следующие: пациенты в возрасте 18 лет и старше, перенесенная НКВИ, подтвержденная по данным теста ПЦР и мазка на коронавирус SARS-CoV-2 давностью более 3 месяца в первой группе.

Критерии невключения были следующие: перенесенная НКВИ давностью менее 3 месяцев, наличие ОРВИ или пневмонии с отрицательным ПЦР-тестом на НКВИ; острый коронарный синдром при обращении; ТЭЛА при обращении, обострение ХОБЛ и БА при обращении, клапанные пороки, тяжелые заболевания печени в анамнезе (хронические гепатиты, циррозы),

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; онкологические заболевания в анамнезе; 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.

У всех больных, включенных в исследование, каспаза-6 была в диапазоне референсных значений. Тем не менее, ее концентрация в группе больных с длительном 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 ≤26,5 пг/мл (AUC=0,69, p=0,008) (рис. 36). 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 длительным ПКС. Чувствительность показателя – 45,6%, специфичность - 88,9%

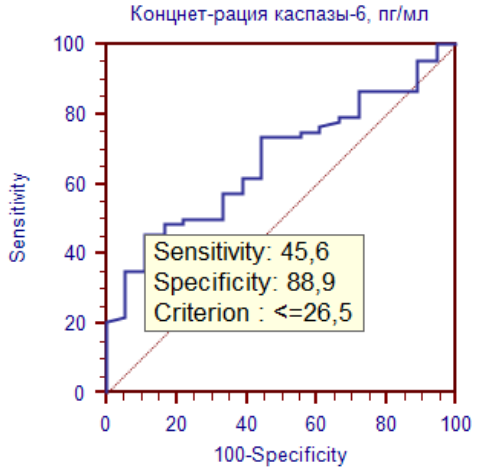


Рис. 36. ROC-кривая для каспазы-6 у пациентов с длительном ПКС, как фактора риска снижения активности апоптоза и увеличения провоспалительных реакций.

С целью определения предикторов снижения активности апоптоза, определяемому 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 1-ю группу было включено 33 (38,4%) пациента с длительным ПКС с уровнем каспазы-6 >26,5 пг/мл, 2-ю группу – 53 (61,6%) пациента с длительным ПКС, у которых уровень каспазы-6 был ≤26,5 пг/мл.

Пациенты в группах статистически значимо не отличались по возрасту, полу, структуре и частоте встречаемости факторов сердечно-сосудистого риска, сопутствующей патологии, по структуре и дозам постоянной медикаментозной терапии, показателям функции почек и структурно-функциональным показателям сердца по данным ЭхоКГ.

Были выявлены различия между группами по некоторым показателям, отражающим течение НКВИ в острый период по результатам ретроспективной оценки (таблица 32).

Таблица 32.

Сравнительная характеристика отличающихся между группами показателей, отражающих течение НКВИ в острый период (n=86)

Показатель	Первая группа (больные с Каспаза-6 >26,5 пг/мл, *n* = 33)	Вторая группа (больные с Каспаза-6 ≤26,5 пг/мл, *n* = 53)	*P*
Вакцинация НКВИ, абс. /%	11/33,3	5/9,4	**0,014**
НКВИ без госпитализации, абс. /%	20/60,6	16/30,2	**0,006**
НКВИ+пневмония+ПИТ, абс. /%	1/3,03	11/20,8	**0,047**

При проведении корреляционного анализа выявлены прямые средней силы взаимосвязи уровня каспазы-6 с НКВИ без госпитализации (r=0,3, *p* <0,05), обратные слабой силы – с НКВИ и пневмонией, требующей лечения в

условиях ПИТ (r=-0,25, *p* <0,05) и с наличием проведенной вакцинации (r=-0,27, *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).

Среди 18 дополнительных лабораторных показателей выявлены статистичеки значимые различия между группами только по концентрации в крови Nt-proBNP. У больных первой группы NT-proBNP был ниже, чем во второй: 72,6 [28,29;120,00] против 144,8 [52,30;210,00] пг/мл.

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. 37).

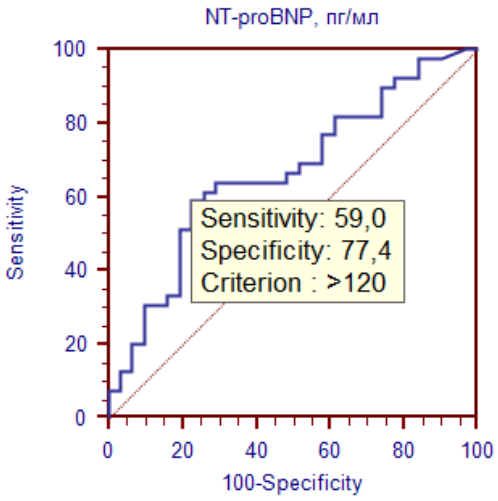


Рис. 37. ROC-кривая для уровня Nt-proBNP >120 пг/мл у пациентов с длительном ПКС, как фактора риска снижения активности апоптоза и увеличения риска провоспалительных реакций.

Следовательно, значение Nt-proBNP >120 пг/мл позволяет рассматривать его, как фактор риска снижения активности апоптоза и увеличения риска развития провоспалительных реакций у больных с длительном ПКС. 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)).

У всех включенных пациентов по данным ЭхоКГ ФВ ЛЖ была сохраненной, 46,5% пациентов имели ГЛЖ, у 34,9 % пациентов была выявлена ДДЛЖ. Пациенты в группах по показателям структурно-функционального состояния сердца по данным ЭхоКГ статистически значимо не отличались

Среди 9 показателей объемной сфигмоплетизмографии были подучены различия между группами только по 2 параметрам.

У пациентов второй группы статистически выше были показатели PWVcf: 10,08 [8,50;13,30] против 13,05 [10,80;15,90] м/с (p =0,033) и PWVa: 7,65[6,10;9,70], против 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. 38). Следовательно, значение PWVcf >10,6 м/с у пациентов с длительным ПКС можно рассматривать как фактор риска снижения активности апоптоза и увеличения риска провоспалительных реакций.

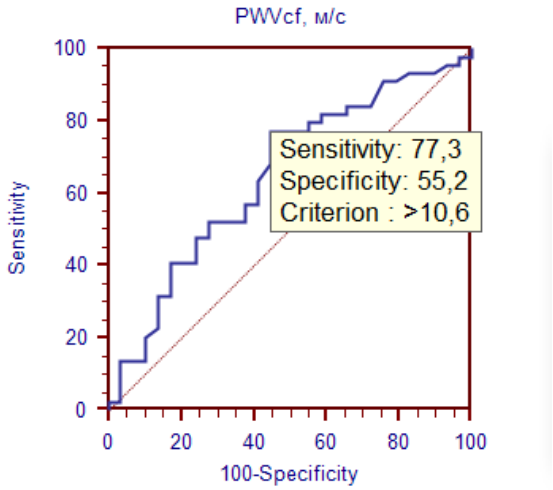


Рис. 38. ROC-кривая для значений PWVcf у пациентов с длительным ПКС, как фактора риска снижения активности апоптоза и увеличения риска провоспалительных реакций.

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. 39).

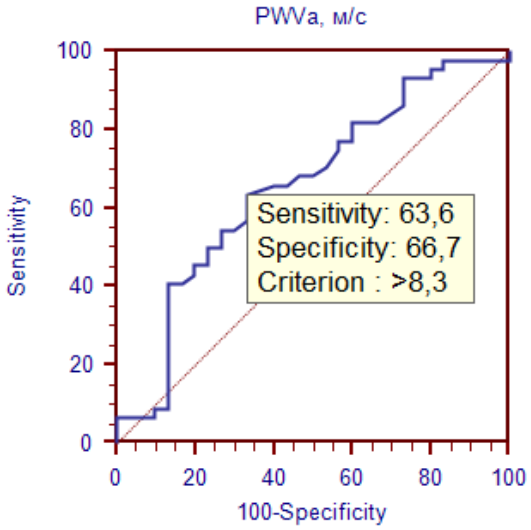


Рис. 39. ROC-кривая для значений PWVa у пациентов с длительным ПКС, как фактора риска снижения активности апоптоза и увеличения риска провоспалительных реакций.

Построение 4-х польной 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 (ОР=4,10 (95% ДИ=1,45-11,77)), ОШ – в 7 раз (ОШ=6,98, (95%ДИ=1,14-20,59); при значении PWVa более 8,3 м/с – в 3 раза (ОР=3,22 (95% ДИ=1,31-9,62)), ОШ – в 5 раз (ОШ=4,72, (95%ДИ=1,25-20,12).

Среди 6 показателей феррокинетики выявлены 2 параметра, статистически значимо отличающиеся между группами. Во второй группе пациенты с уровнем Каспаза-6 ≤26,5 пг/мл статистически значимо имели более высокий уровень ферритина: 215,1 [108,0;393,0] против 94,4 [40,21;150,90] нг/мл (p =0,047) и КНТЖ: 34,5[15,9;48,6] против 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 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. 40). 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.

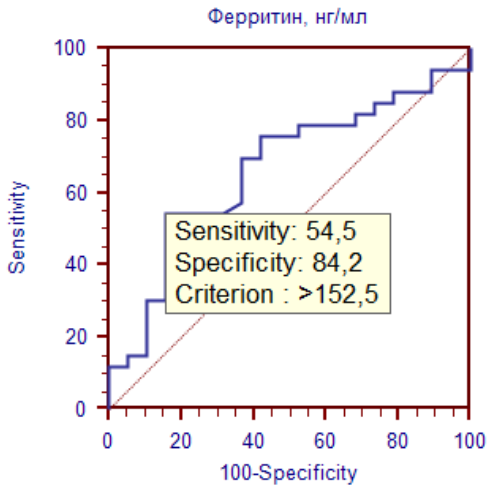


Рис. 40. ROC-кривая для значений ферритина >152,5 нг/мл у пациентов с длительным ПКС, как фактора риска снижения активности апоптоза и увеличения риска провоспалительных реакций.

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 (ОР=2,49 (95%ДИ=1,23-5,75)), ОШ – более, чем в 4 раза (ОШ=4,16 (95%ДИ=1,40-12,76).

У пациентов с уровнем каспаза-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. 41).

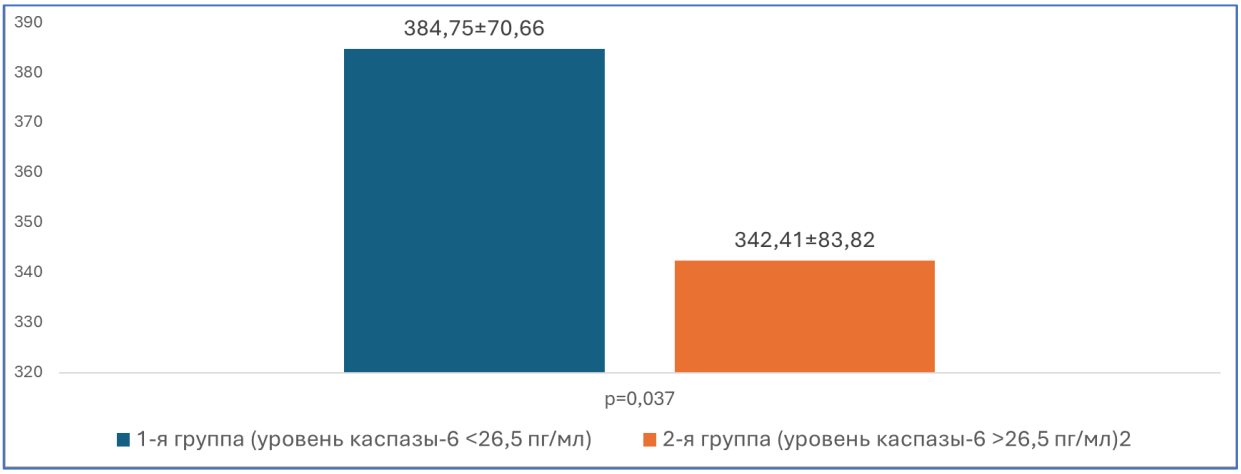


Рис. 41. Концентрация TIMP1 по группам обследуемых

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. 42).

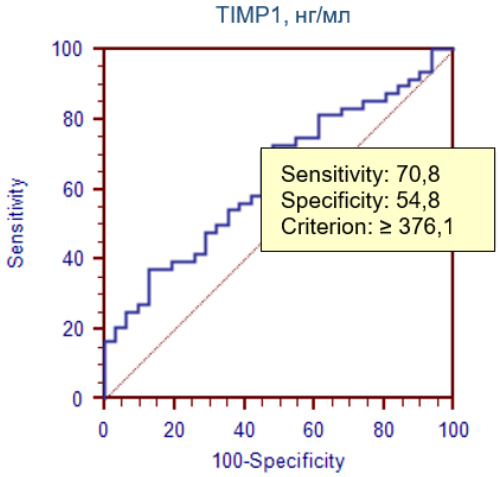


Рис. 42. ROC-кривая для значений TIMP1 ≥376,1 нг/мл у пациентов с длительным ПКС, как фактора риска снижения активности апоптоза и увеличении риска провоспалительных реакций.

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).

Таким образом, длительный ПКС в сравнении с больнымм без НКВИ в анамнезе, взаимосвязан с относительным дефицитом каспазы-6, что ассоциируется со снижением активности апоптоза и увеличением провоспалительных реакций. Предположительными патогенетическими

механизмами формирования дефицита каспазы-6 при длительном постковидном синдроме являются активация миокардиального стресса, повышенное коллагенообразование, гиперферритинемия и увеличение артериальной жесткости.

4.3. Особенности состояния системы коллагенообразования и предикторы ее изменений у больных при длительном постковидном синдроме

При проведении кластерного анализа было найдено, 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 было включено 178 больных. В зависимости от наличия или отсутствия симптомов длительного ПКС больные были разделены на 2 группы: первую группу составили 88 пациентов с симптомами длительного ПКС; вторую группу – 90 обследуемых без каких-либо симптомов длительного ПКС.

Критерии включения были следующие: пациенты в возрасте 18 лет и старше, перенесшие НКВИ, подтвержденную по данным теста ПЦР и мазка на коронавирус SARS-CoV-2.

Критерии невключения были следующие: любая инфекция в острый период; пневмония; обострение хронических бронхолегочных заболеваний; инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия, ТЭЛА, острая декомпенсация сердечной недостаточности в течение 3 мес. до включения в исследование; врожденные и приобретенные пороки сердца; тяжелые заболевания печени; ХБП 4-5 стадии; гематологические и ревматологические заболевания; злокачественные новообразования в анамнезе и в настоящее время; наличие острого воспалительного процесса; когнитивные нарушения и психические заболевания, отказ от подписания информированного согласия.

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 против 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.

С целью проведения дальнейшего анализа особенностей фибротических процессов у больных с длительным ПКС, было принято решение найти точку отсечения для всех значений TIMP1 путем построения ROC кривой с категоризацией по наличию длительного ПКС (рис. 43).

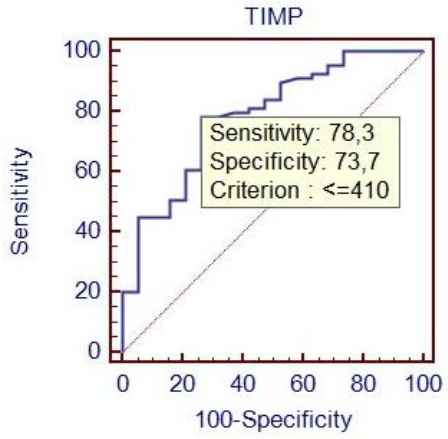


Рис. 43. ROC-кривая для 135<TIMP1≤410 пг/мл у пациентов, перенесших НКВИ, как интегрального показателя, отражающего состояние системы коллагенообразования.

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 TIPM1 был ≤410 пг/мл, но >135 пг/мл, во второй – у 18 (20,0%)

пациентов (p <0,001). Следовательно, при TIPM1 ≤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).

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<TIMP1 ≤410 пг/мл, во вторую подгруппу – 31 пациентов с уровнем TIMP1 >410 пг/мл.

При сравнении 28 клинико-анамнестических показателей между подгруппами больных с длительным ПКС статистичеки значимых различий не было получено.

В таблице 33 представлена сравнительная характеристика показателей, статистически значимо отличающихся между подгруппами по параметрам течения НКВИ в острый период по ретроспективной оценке данных.

Таблица 33.

Сравнительная характеристика показателей, статистически значимо отличающихся между подгруппами по параметрам течения НКВИ в острый период (*n* = 88)

Показатель	Первая подгруппа (135<TIMP1 ≤ 410 пг/мл, *n* = 57)	Вторая подгруппа (TIMP1> 410 пг/мл, *n* = 31)	*P*
Вакцинация от НКВИ, абс./%	6/10,5	19/61,3	**<0,001**
Длительный ПКС (слабость), абс./%	32/56,1	6/19,4	**0,047**
Длительный ПКС (общее недомогание), абс./%	32/56,1	6/19,4	**0,047**
Длительный ПКС (усталость), абс./%	32/56,1	6/19,4	**0,047**

Длительный ПКС (нарушение концентрации внимания и памяти), абс./%	23/40,4	3/9,7	**0,038**
Длительный ПКС (одышка), абс./%	32/56,1	6/19,4	**0,003**
Длительный ПКС (снижение качества жизни), абс./%	32/56,1	6/19,4	**0,047**

Проведенный корреляционный анализ продемонстрировал наличие средней обратной взаимосвязи развития длительного ПКС 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 длительного ПКС 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 длительного ПКС 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).

Подгруппы статистически значимо не отличались по 17 дополнительным лабораторным показателям, по показателям структурно-функуионального состояния сердца при проведении ЭхоКГ.

Проведена оценка фильтрационной функции почек по подгруппам обследуемых. Между подгруппами не было получено статистически значимые различия по уровню креатинина, СКФ, рассчитанной по формуле CKD-EPI на

основе креатинина. При этом найдено, что уровень цистатина С статистически значимо выше в первой подгруппе пациентов, чем во второй: 0,88±0,25 против 0,76±0,23 мг/л (p=0,025).

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 чувствительностью 52,6% и специфичностью 71,0% (AUC=0,633, p=0,034) (рис. 44.).

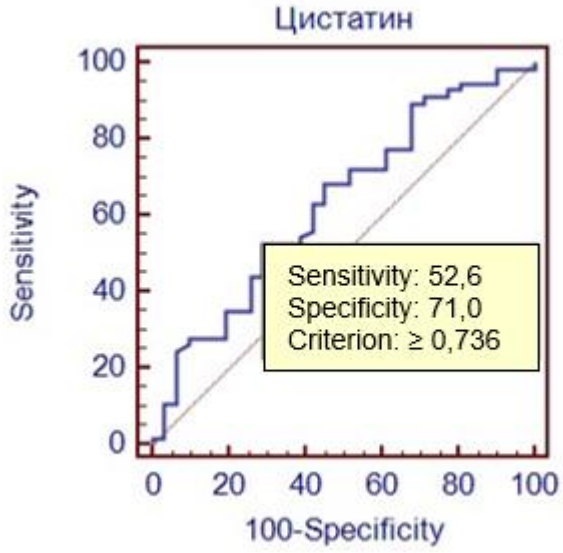


Рис. 44. ROC-кривая для цистатина С ≥0,736 мг/л у пациентов с длительным ПКС, как предиктор развития коллагенолитического паттерна на фоне преобладающих процессов фиброза

Цистатин С ≥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±5,21 против 12,18±2,71 м/с (p=0,044); и индекса CAVI1: 9,00±1,92 против 8,10±1,91 (p=0,037) у больных в первой подгруппе по сравнению со второй.

Корреляционный анализ продемонстрировал обратную средней силы 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. 45).

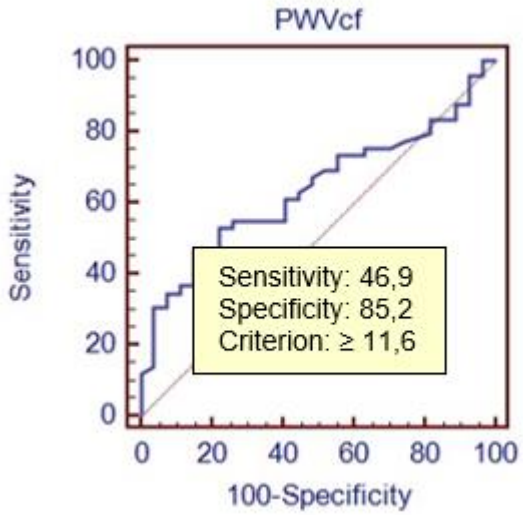


Рис. 45. ROC-кривая для PWVcf ≥11,6 м/с у пациентов с длительным ПКС, как предикторов развития коллагенолитического паттерна на фоне преобладающих процессов фиброза.

Также выявлена обратная средней силы взаимосвязь между индексом CAVI1 и уровнем TIMP1 (r=-0,360, p <0,05). Путем построения ROC-кривой для всех значений индекса CAVI1 была получена точка отсечения ≥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. 46).

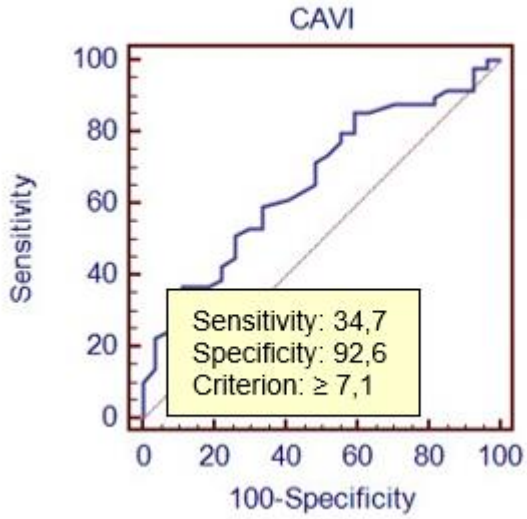


Рис. 46. ROC-кривая для индекса CAVI ≥7,1 у пациентов с длительным ПКС, как предикторов развития коллагенолитического паттерна на фоне преобладающих процессов фиброза.

PWVcf ≥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 CAVI ≥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).

Между группами не было выявлено различий по показателю апоптоза – каспазе-6.

В таблице 34 из 9 параметров представлены статистически значимо отличающиеся между группами показатели феррокинетики и неспецифического воспаления у больных с длительным ПКС.

Таблица 34.

Сравнение статистически значимо отличающихся между группами показателей феррокинетики и неспецифического воспаления у больных с длительным ПКС (n=88)

Показатель	Первая подгруппа (135<TIMP1 ≤ 410 пг/мл, *n* = 57)	Вторая подгруппа (TIMP1> 410 пг/мл, *n* = 31)	*P*
ОЖСС, мкмоль/л	61,65±21,28	51,65±19,59	**0,033**
Ферритин, нг/мл	416,0[66,0;675,0]	240,0[75,0;347,0]	**0,005**
КНТЖ, %	30,8[19,2;56,1]	36,8[21,4;59,6]	**<0,001**
Альфа-ФНО, пг/мл	4,9 [0,00;6,35]	0,16 [0,00;1,00]	**0,002**

Методом корреляционного анализа выявлена обратная средней силы 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. 47).

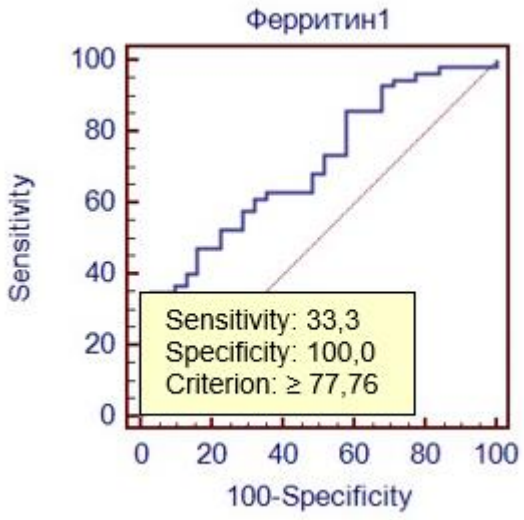


Рис. 47. ROC-кривая для ферритина ≥77,76 нг/мл у пациентов с длительным ПКС, как предикторов развития коллагенолитического паттерна на фоне преобладающих процессов фиброза.

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 ≥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. 48).

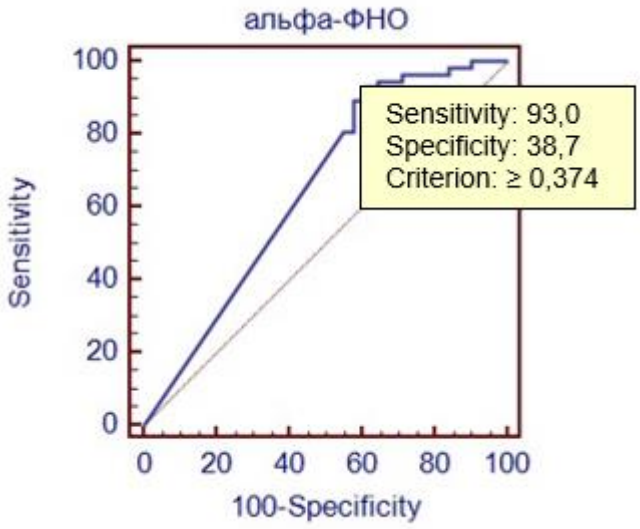


Рис. 48. ROC-кривая для Альфа-ФНО >0,374 пг/мл у пациентов с длительным ПКС, как предиктора развития коллагенолитического паттерна на фоне преобладающих процессов фиброза.

Ферритин крови ≥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). Альфа-ФНО ≥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).

Таким образом, у больных с длительным ПКС состояние системы коллагенообразования характеризуется развитием коллагенолитического паттерна на фоне преобладающих процессов коллагенообразования в сравнении с бессимптомными пациентами, перенесшими НКВИ, который может быть рассмотрен как патогенетический механизм формирования «Long Covid». При наличии такой трансформации системы коллагенообразования у больных с длительным ПКС, ОШ развития данного синдрома увеличивается в 7,4 раза, ОР – в 3,2 раза в любых вариантах комбинации симптомов: от преобладания симптомов слабости и/или общего недомогания и/или усталости и/или нарушения концентрации внимания и памяти и/или одышки до снижения качества жизни в целом. Предикторами развития коллагенолитического паттерна на фоне преобладающих процессов коллагенообразования у больных с длительным ПКС стали увеличение цистатина С ≥0,736 мг/л, PWVcf ≥11,6 м/с, индекса CAVI ≥7,1, ферритина ≥77,76 нг/мл и Альфа-ФНО ≥0,374 пг/мл.

4.4. Нарушения феррокинетики и анемия, как проявления длительного постковидного синдрома, и предикторы их развития

Кластерный анализ показал, что анемия встречается в 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 гиперферритинемии в 17,0% случаев.

Для подтверждения высокой частоты встречаемости анемии при длительном ПКС и предикторов ее развития был выполнен специальный субанализ, в который было включено 614 больных, перенесших НКВИ 12 и более недель назад. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия длительного ПКС: первую группу составили 205

пациентов с симптомами длительного ПКС; вторую группу – 409 обследуемых без каких-либо симптомов длительного ПКС.

Критерии включения были следующие: пациенты в возрасте 18 лет и старше, перенесшие НКВИ, подтвержденную по данным ПЦР-теста и мазка на коронавирус SARS-CoV-2, не имеющие в анамнезе анемию.

Критерии невключения были следующие: перенесенная НКВИ давностью менее 3 месяцев, наличие ОРВИ или пневмонии с отрицательным ПЦР-тестом на НКВИ; указания в анамнезе или установленный на момент НКВИ диагноз ХСН; острый коронарный синдром при обращении; одышка, как эквивалент стенокардии в настоящее время и анамнезе, ТЭЛА в анамнезе и при обращении, ХОБЛ, БА, легочное сердце, тяжелый пневмофиброз в анамнезе и при обращении, клапанные пороки, тяжелые заболевания печени в анамнезе (хронические гепатиты, циррозы), 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; онкологические заболевания в анамнезе; 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.

Средний возраст пациентов составил 56,22±13,56 лет, средняя продолжительность периода после перенесенной НКВИ составила 8,0[2,8;13,0] месяцев.

Анемия была зарегистрирована у 35 (17,1%) из 205 больных с длительным ПКС и 31 (7,6%) из 409 пациентов без данного синдрома после перенесенной НКВИ (p=0,001). Анемия увеличивала ОШ развития длительного ПКС в 2,51 (95%ДИ 1,454-4,341) раза, ОР – в 1,71 (95%ДИ 1,267-2,182).

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 была гипохромная, у 8 пациентов (22,86%) – нормохромная. Дефицита витамина В12 или фолиевой кислоты не было выявлено.

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

В таблице 35 представлены показатели феррокинетики по группам обследуемых.

Таблица 35.

Показатели феррокинетики по группам обследуемых (n=205)

Показатель	Первая группа, анемия (*n* = 35)	Вторая группа, без анемии (*n* = 170)	*P*
Гемоглобин, г/л	109,90±9,76	142,05±12,56	**<0,001**
Сывороточное железо, мкмоль/л	9,91±3,59	17,0[12,31;22,45]	**0,011**
ОЖСС, мкмоль/л	59,64±12,50	57,32±16,43	0,751
Ферритин, нг/мл	77,0[31,30;1159,70]	122,0[73,02;207,36]	0,954
Трансферрин (мг/мл)	2,93±0,69	2,0[1,99;4,28]	0,555
КНТЖ, %	18,9[15,4;52,9]	36,1[19,5;88,0]	0,097

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 ≤11,9 мкмоль/л увеличивается риск развития анемии. Чувствительность предиктора – 77,3%, специфичность – 75,0% (рис. 49).

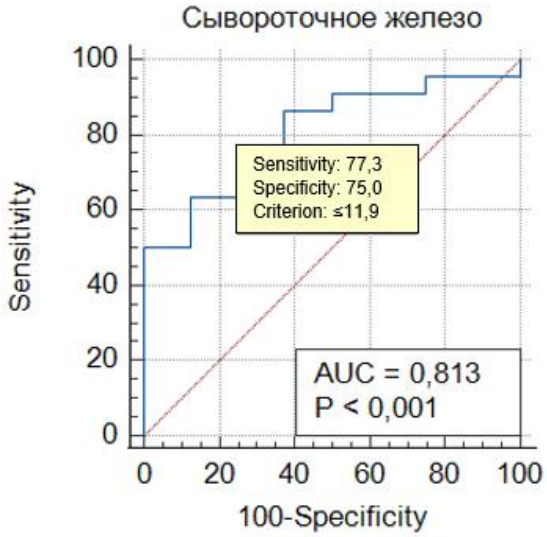


Рис. 49. ROC-кривая для сывороточного железа у больных с длительным ПКС, как предиктора развития анемии при значении ≤11,9 мкмоль/л.

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

Характеристика течения НКВИ в острый период по данным ретроспективной оценки представлена в таблице 36.

Таблица 36.

Характеристика течения НКВИ в острый период по группам обследуемых (*n* = 205)

Показатель	Первая группа, анемия (*n* = 35)	Вторая группа, без анемии (*n* = 170)	*P*
НКВИ без госпитализации, абс./%	9/25,71%	93/54,71%	**0,002**
НКВИ +пневмония, абс./%	26/74,29%	88/51,76%	**0,015**
НКВИ+пневмония+госпитализация, абс./%	22/62,86%	65/38,24%	**0,008**
НКВИ+пневмония+ПИТ, абс./%	11/31,43	19/11,18%	**0,003**
Вакцинация НКВИ, абс./%	2/5,71%	20/11,76%	0,293

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, (ОР=2,583 (95%ДИ=1,006-7,743); ОШ – в 9,201 раза (95%ДИ=2,201-33,493).

При этом группы не различались по очень низкой частоте вакцинации.

Из 28 параметров в таблице 37 представлены клинико-анамнестические показатели статистически значимо отличающиеся между группами.

Таблица 37.

Сравнение клинико-анамнестических показателей статистически значимо отличающиеся между группами (*n* = 205)

Показатель	Первая группа, анемия (*n* = 35)	Вторая группа, без анемии (*n* = 170)	*P*
Возраст, лет	61,09±11,37	56,34±12,45	**0,037**
Известная ГБ, абс./%	26/74,29	91/53,53	**0,024**
СД 2-го типа, абс./%	7/20,00	13/11,40	**0,025**

Наличие фиброза легких на КТ легких после НКВИ, абс./%	12/34,29	11/6,47	**<0,001**

Корреляционный анализ показал наличие средней силы обратную взаимосвязь между уровнем гемоглобина и объемом фиброза легких на КТ легких после НКВИ (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 развитиея анемии при длительном ПКС (AUC=0,639, p=0,028) (рис. 50). Следовательно, значение объема поражения легких >45% позволяет рассматривать его, как предиктор развития анемии у больных с длительным постковидным синдромом. Чувствительность и специфичность данного параметра составили 56,82% и 69,23% соответственно (*p* <0,05 для всех).

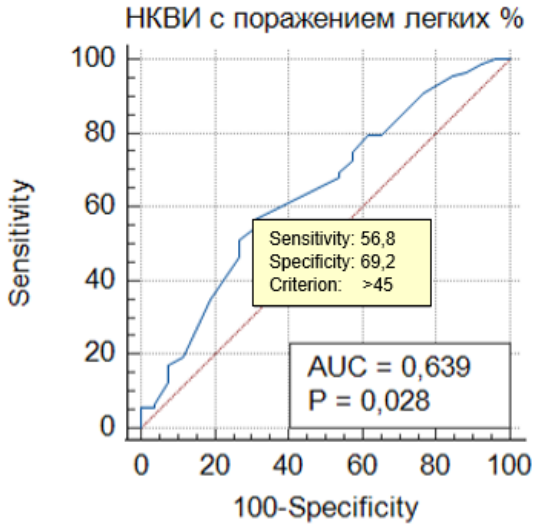


Рис. 50. ROC-кривая для фиброза легких >45% у пациентов с длительным ПКС как предиктора развития анемии.

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 (ОР=1,517 (95%ДИ=1,06-2,167); ОШ – в 2,502 раза (95%ДИ=1,043-5,19).

Группы статистически значимо не отличались по структурно-функциональным параметрам сердца при выполнении ЭхоКГ, показателям фиброза, апоптоза и неспецифического воспаления.

Из 23 лабораторных показателей группы статистически значимо отличались по концентрации Д-димера в крови: 490,04[281,25;704,85] нг/мл против 326,03[190,0;548,0] нг/мл (p=0,025).

Корреляционный анализ показал наличие статистически значимой обратной взаимосвязи слабой силы 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. 51).

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).

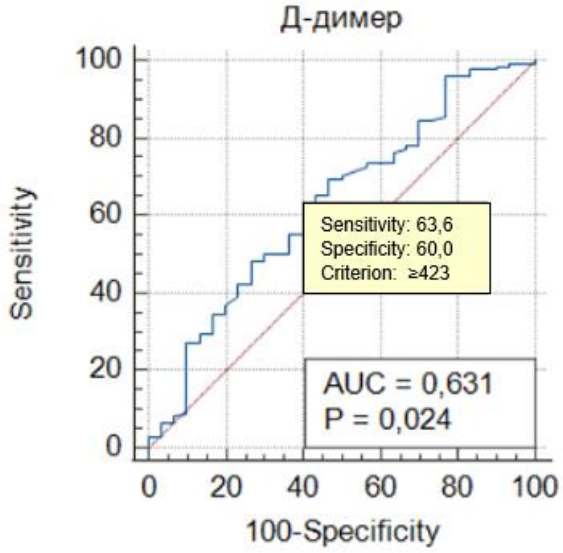


Рис. 51. ROC-кривая для Д-димера ≥423 нг/мл у пациентов с длительным ПКС, как предиктора риска развития анемии.

В таблице 38 представлены показатели фильтрационной функции почек по группам обследуемых.

Таблица 38.

Показатели фильтрационной функции почек по группам обследуемых (n=205)

Показатель	Первая группа, анемия (*n* = 35)	Вторая группа, без анемии (*n* = 170)	*P*
Креатинин сыворотки крови, мкмоль/л	76,37±19,13	77,76±20,20	0,863
СКФкре, мл/мин/1,73м^2	77,89±22,64	82,70±19,07	0,179
СКФкре $\geq$ 60 мл/мин/1,73м^2, абс./%	24/68,57%	147/86,47%	**0,010**
СКФкре 45-59 мл/мин/1,73м^2, абс./%	10/28,57%	9/5,29%	**0,001**
СКФкре 30-44 мл/мин/1,73м^2, абс./%	1/2,86%	3/1,76%	0,671
СКФкре 15-29 мл/мин/1,73м^2, абс./%	0/0,00%	2/1,18%	0,520
Цистатин С, мг/л	0,75±0,17	0,81$\pm$0,25	0,627
СКФцис, мл/мин/1,73м^2	68,74[43,45;75,12]	76,98[56,35;91,20]	**0,003**

Корреляционный анализ показал наличие прямой взаимосвязи высокой силы 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/1,73м^2 (AUC=0,744, p=0,04) (рис. 52).

Следовательно, уровень СКФцис 52 мл/мин/1,73м^2 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).

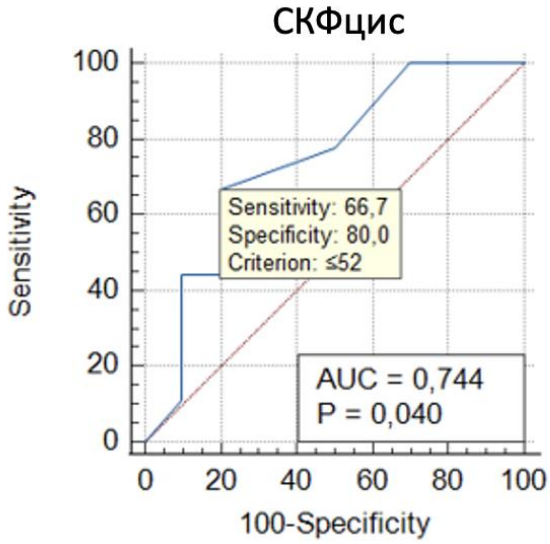


Рис. 52. ROC-кривая для СКФцис 52 мл/мин/1,73м^2 и ниже у больных с длительным ПКС, как предиктора развития анемии.

При проведении расчета ОШ и ОР получены следующие данные: при значении СКФцис 52 мл/мин/1,73м^2 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%.

Таким образом: распространенность анемии среди больных с длительным ПКС в сравнении с больными без данного синдрома в субанализе составила 17,1%, при этом анемия была преимущественно легкой степени тяжести, гипохромной и связанной с дефицитом железа в сыворотке крови. Анемия увеличивала ОШ развития длительного ПКС в 2,51 раза, ОР – в 1,71 раза. Развитие анемии при длительном ПКС было ассоциировано с более тяжелыми формами перенесенной НКВИ, осложненной пневмонией с госпитализацией в ПИТ, фиброзом легких ≥45% на КТ после НКВИ, увеличением D-димера ≥ 423 нг/мл, снижением СКФцис ≤ 52 мл / мин. / 1,73 м^2.

ГЛАВА 5
НЕБЛАГОПРИЯТНЫЙ ПРОГНОЗ БОЛЬНЫХ С ДЛИТЕЛЬНЫМ ПОСТКОВИДНЫМ СИНДРОМОМ И ПРЕДИКТОРЫ ЕГО РАЗВИТИЯ

Второй этап представлял проспективное наблюдательное исследование, в течение которого фиксировались все смертельные события и госпитализации больных, включенных в исследование на втором этапе. Во второй этап исследования было включено 305 больных, без ассоциированных состояний, перенесших НКВИ более 3 месяцев назад.

Период наблюдения больных составил 24,6 [12,4;47,7] мес.

Средний возраст больных, включенных во 2 этап исследования, составил 59,6 [31,3;64,7] лет.

Во 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 события (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). В первой группе за весь период наблюдения умерло 9 больных: 2 – внезапная сердечная смерть, 1 – инфаркт миокарда, 1 – ишемический инсульт, 2 – терминальная сердечная недостаточность, 2 – онкологические заболевания, 1 – травма, не совместимая

с жизнью. Во второй группе умерло 2 больных: 1 – цирроз печени, 1 – внезапная смерть.

На рис. 53 представлены кривые наступления смертельных исходов у больных, перенесших НКВИ, по группам обследуемых.

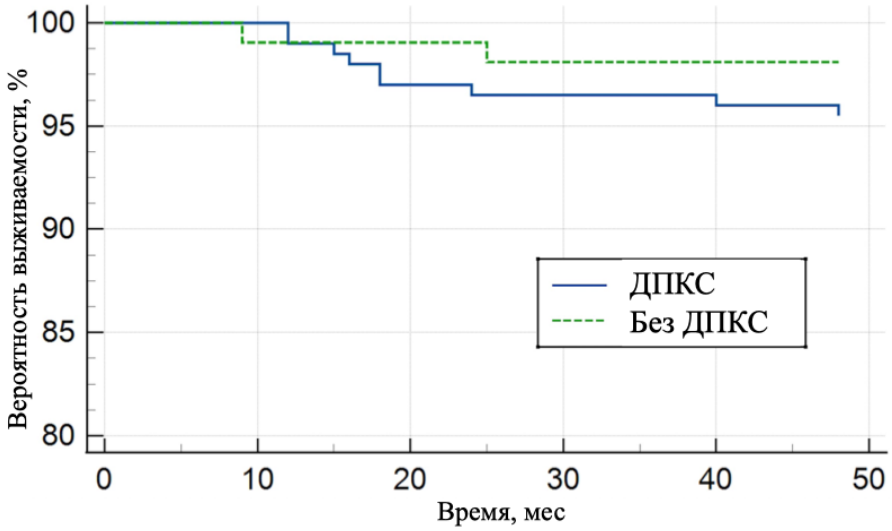


Рис. 53. Кривые выживаемости Каплана-Мейера по группам обследуемых, перенесших НКВИ, в зависимости наличия и отсутствия длительного ПКС (n=305).

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: 51 госпитализация, связана с сердечно-сосудистыми заболеваниями, 14 – с заболеваниями бронхолегочной системы, 9 – с неврологическими проблемами, 6 – прочие. Во второй группе было отмечено 20 госпитализаций (19,0%) у 19 пациентов: 8 госпитализаций, связаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями, 4 – с заболеваниями бронхолегочной системы, 6 – с хирургическими и травматологическими проблемами, 2 – прочие (p<0,001 между группами).

На рис. 54 представлены кривые по частоте и времени наступления госпитализаций у больных, перенесших НКВИ, по группам обследуемых.

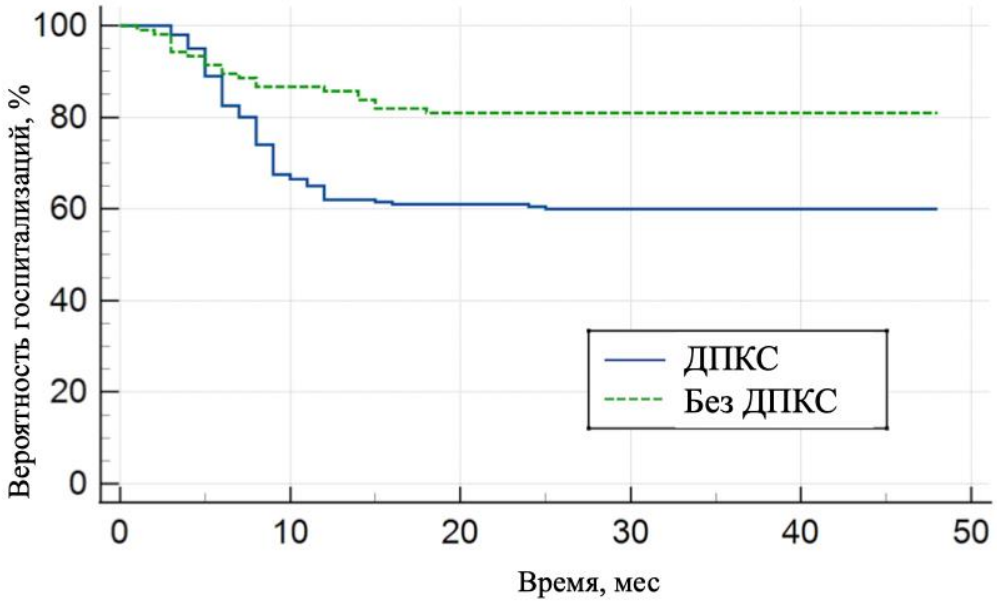


Рис. 55. Кривые наступления госпитализаций Каплана-Мейера по группам обследуемых, перенесших НКВИ, в зависимости наличия и отсутствия длительного ПКС (n=305).

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 (95%ДИ 1,189-1,621).

Объединенный анализ выживаемости и частоте наступления госпитализаций представлен на рис. 56.

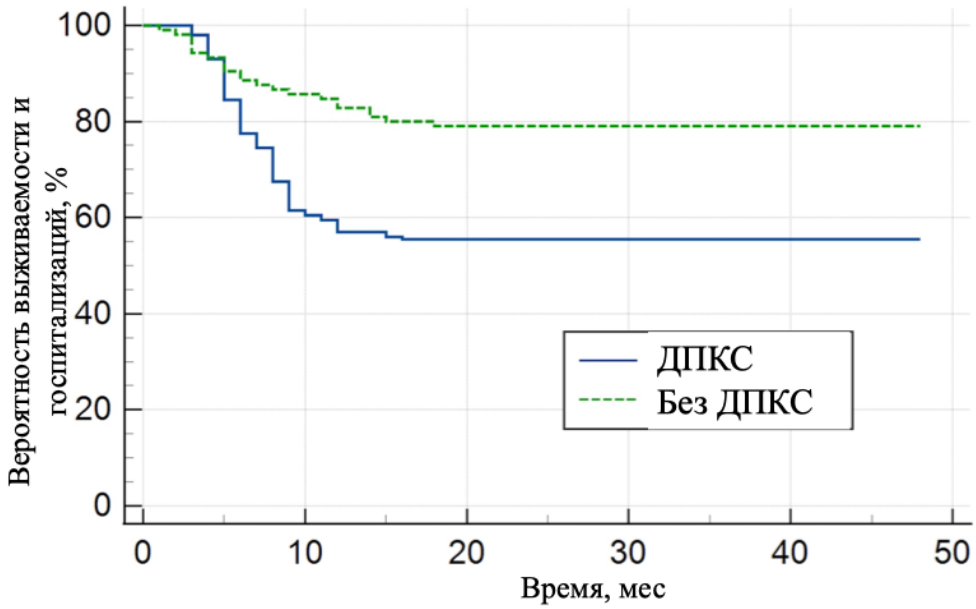


Рис. 56. Кривые выживаемости и наступления госпитализаций Каплана-Мейера по группам обследуемых, перенесших НКВИ, в зависимости наличия и отсутствия длительного ПКС (n=305).

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%.

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 было включено 85 (42,5%) больных, у которых были зарегистрированы неблагоприятные события, во вторую – 115 (57,5%) человек без неблагоприятных событий за период наблюдения с ретроспективной оценкой их характеристик в дебюте второго этапа.

В таблице 39 представлены показатели, статистически значимо отличающиеся между подгруппами, а корреляционный анализ показал их взаимосвязь с неблагоприятным прогнозом.

Среди 124 параметров предикторную значимость продемонстрировали 20 показателей. По показателям, не представленным в таблице 39, подгруппы

статистически значимо не отличались, либо эти показатели не были связаны со смертельными событиями или госпитализациями.

Таблица 39.

Сравнительная характеристика показателей пациентов с длительным постковидным синдромом, статистически значимо отличающихся между подгруппами (n=200)

Параметр	Первая подгруппа (НП, n=85)	Вторая подгруппа (БП, n=115)	P
Госпитализация во время НКВИ, абс. /%	56/65,9	32/27,8	**<0,001**
Поражение легких на рентгенограмме> 45% во время НКВИ, абс. /%	30/35,3	16/13,9	**0,002**
Наличие пяти и более симптомов длительного постковидного синдрома, абс. /%	61/71,8	48/41,7	**0,001**
MMSE 10-28 баллов, абс./%	21/24,7	8/7,0	**0,002**
HADS > 7, абс./%	42/49,4	31/27,0	**0,003**
ИМТ >30 кг/м^2, абс. /%	34/40,0	26/22,6	**0,013**
«Non-dipper/Night-peaker» СМАД, абс./%	29/34,1	13/11,3	**<0,001**
ГЛЖ, абс. /%	22/25,9	11/9,6	**0,005**
CAVI1 > 9 , абс./%	52/61,2	35/30,4	**< 0,001**
TAPSE/СДЛА < 0,8, абс./%	15/17,6	8/7,0	**0,034**
СКФцис <60 мл/мин/1,75м^2, абс.	36/42,4	32/27,8	**0,046**
альфаФНО> 8,1 пг/мл, абс. /%	18/21,2	11/9,6	**0,036**

Каспаза-6> 28,2 пг/мл, абс. /%	42/49,4	14/12,2	**<0,001**
Nt-proBNP > 125 пг/мл, абс./%	31/36,5	24/20,9	**0,023**
TIMP1 > 138 нг/мл, абс./%	53/62,4	28/24,3	**<0,001**
ИМ/Инсульт в период наблюдения, абс. /%	10/11,8	3/2,6	**0,022**
Фибрилляция предсердий, абс. /%	11/12,9	4/3,5	**0,026**
НТГ/СД 2 типа, абс. /%	10/11,8	4/3,5	**0,047**
Анемия, абс. /%	12/14,1	5/4,3	**0,029**
ХОБЛ/БА, абс. /%	36/42,4	27/23,5	**0,008**

ОШ и ОР развития неблагоприятного прогноза у больных с длительным постковидным синдромом в зависимости от 20 взаимосвязанных с ним параметров представлено в таблице 40.

Таблица 40.

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)
CAVI1 > 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)
TIMP1 > 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)

Таким образом, период наблюдения больных на 2 этапе исследования составил 24,6 [12,4;47,7] месяца. Средний возраст больных, включенных во 2 этап исследования, составил 59,6 [31,3;64,7] лет. Среди 200 больных с длительным ПКС была зарегистрирована статистически значимо большая частота неблагоприятных событий, чем у пациентов без длительного ПКС,

иперенесших НКВИ: 85 (44,5%) против у 22 (21,0%) (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 месяцев наблюдения составила 4,5%, во второй группе – 1,9% (p=0,406).

Анализ выживаемости не показал статистически значимых различий по частоте наступления смертельных событий между группами. Частота госпитализаций, а также частота объеденного показателя смертности и госпитализаций были статистически значимо выше в группе больных с длительным ПКС. Было определено, что развитие длительного ПКС у больных, перенесших НКВИ, увеличивает ОШ необходимости в госпитализациях в 3,085 раза, ОР – в 1,413 раза.

Предикторную ценность в развитии неблагоприятного прогноза у больных с длительным ПКС продемонстрировали показатели, отражающие тяжелое течение НКВИ в острой фазе, полисимптомность длительного ПКС, 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.

ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика фенотипов длительного постковидного синдрома (кластерный анализ)

Основное направление темы диссертации – Определение фенотипов длительного ПКС (кластерный анализ) на основе симптомов и связанных с ними факторов риска, а также коморбидных состояний, может помочь понять основные патофизиологические механизмы заболевания. Маловероятно, что один путь объясняет развитие и прогрессирование этого сложного состояния, и, вероятно, что задействовано несколько путей. Эти взаимосвязанные пути могут усиливать друг друга, создавая порочные круги продолжающейся патологии, которые приводят к длительному повреждению тканей и нерегулируемому восстановлению функций органов и систем. С этой целью определение фенотипов длительного ПКС и их патогенетических механизмов развития имеет решающее значение для продвижения диагностических и пациент-ориентированных стратегий лечения.

Актуальность проведенного исследования аргументируется неоднородностью и множественностью симптомов длительного ПКС, необходимостью их аккумуляции в кластеры в сочетании с высокой частотой конкретных факторов риска, коморбидной патологией и потенциальными биологическими механизмами, что требует разработок целенаправленного лечения и реабилитации. Выполненные подходы к машинному обучению подтверждают существование различных фенотипов длительного ПКС [190, 306]. 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) и используемых методов изучения (например, анализ основных компонентов, анализ множественного соответствия, семантическое сходство, кластеризация k-med, иерархическая кластеризация).

В нашем исследовании в отличии от других фенотипических анализов определена клиническая проблема своевременной диагностики, и

соответственно терапии, острых состояний и ухудшения течения коморбидной патологии у амбулаторных больных в условиях длительного ПКС, характеризующегося большим разнообразием симптомов и признаков.

Так в несистематическом обзоре Vlaming-van Eijk L.E. et al. были также выделены 6 фенотипов (кластеров) длительного ПКС: когнитивный/нейропсихиатрический, нейросенсорный, респираторный, сердечно-сосудистый, фенотип хронической боли, фенотип поражения нескольких систем [330]. Определение фенотипов в этом обзоре построено только на клинических симптомах длительного постковидного синдрома без учета схожей симптоматики при различной коморбидной патологии, имеющейся в анамнезе. Когнитивный или нейропсихиатрический фенотип длительного ПКС идентифицируется по таким симптомам, как «мозговой туман», включая плохую концентрацию и потерю памяти, трудности с мышлением, бессонница, тревога и депрессия [92, 128]. Исследования множественного кластерного анализа объединили этот фенотип еще и с хронической усталостью. Усталость/нейропсихиатрический фенотип является наиболее распространенным в литературе, составляя до 42% у людей с длительным ПКС [145]. Кроме того, этот фенотип был более распространен у женщин, чем у мужчин [268]. В нашем исследовании симптомы когнитивных нарушений, такие как тревога и депрессия также были наиболее распространенными при длительном ПКС у лиц первого кластера и составили соответственно 72,5% и 75,7%, встречались преимущественно у женщин (69,5%). Но мы также показали, что у этой категории больных очень высока частота факторов риска и коморбидной патологии, такой как ожирение (35,4%), гипертриглицеридемия (18,4%), гиперурикемия (16,1%), гиподинамия (49,6%), гипертоническая болезнь (66,3%), гипертрофия левого желудочка (29,2%), нарушение толерантности к глюкозе/СД 2 типа (9,0%), анемия (9,2%). Мы предполагаем, что у данной категории больных происходит взаимное влияние факторов риска и сопутствующих заболеваний на течение длительного ПКС и наоборот. Перспективным направлением для дальнейшего

изучения является влияние коррекции выявленных факторов риска и коморбидной патологии на течение длительного ПКС и его регресс. В нашем исследовании вторым по частоте встречаемости был хронический респираторный фенотип (14,5%). Некоторые авторы считают, что распространенность этого фенотипа зависит от штамма SARS-CoV-2 и вакцинации [92]. Как и в нашем исследовании, по данным литературы респираторный фенотип длительного ПКС характеризуется в первую очередь кашлем и одышкой, при этом часто наблюдается гипоксемия [268]. В некоторых исследованиях показано, что риск респираторных симптомов самый высокий через 30-90 дней после заражения и, как правило, уменьшается со временем [87]. Тем не менее, Bowe B, et al. отмечают, что сохранение и длительность респираторных симптомов зависят от исходно коморбидной патологии, что в дальнейшем может привести к значительной заболеваемости и даже инвалидности [87]. Мы подтверждаем это мнение и демонстрируем, что у 25% больных с хроническим респираторным фенотипом длительного ПКС зарегистрировано ухудшение течения хронической обструктивной болезни легких, у 12,9% – бронхиальной астмы, у 21,6% – усиление бронхообструкции, у 18,1% – дисфункция правого желудочка по ЭхоКГ. В отличии от Epsi NJ, et al. [128] мы определили, что при хроническом респираторном фенотипе не только пожилой возраст, мужской пол, вакцинация, наличие сопутствующих заболеваний в целом, госпитализация в острый период COVID-19, но и курение (65,5%) и его индекс >10 (46,6%), поражение легких на рентгенограмме > 45% во время НКВИ, наличие легкой и среднетяжелой деменции (84,5%), снижение сатурации кислорода после 6-минутного теста ходьбы <98% (64,7%), наличие фиброза на компьютерной томограмме легких при обращении (27,64%) являются его предикторами.

Кардиоваскулярный фенотип длительного ПКС описывают многие исследователи [314]. Мы в исследовании подтвердили, что пациенты с ранее существовавшими сердечно-сосудистыми заболеваниями и их симптомами при обращении, такими как стабильная стенокардия (66,7%), атеросклероз

периферических артерий (76,2%), фибрилляция предсердий (42,9%), желудочковые нарушения ритма (28,6%), ХСН (90,5%), ХБП (47,6%) подвержены более высокому риску развития кардиоваскулярного фенотипа длительного ПКС. Предполагается, что это происходит в результате острого ухудшения ранее существовавших сердечно-сосудистых заболеваний после COVID-19, либо непосредственно из-за воздействия вируса COVID-19 на сердечно-сосудистую систему, либо косвенно из-за сердечно-сосудистых побочных эффектов лекарств, связанных с COVID-19 (противовирусные препараты, блокаторы интерлейкина 6), либо снижение доступа к сердечно-сосудистым вмешательствам во время пандемии [64]. Тем не менее, имеются и другие мнения. По данным Reese JT et al. [268] ранее существовавшие сердечно-сосудистые заболевания (ХСН, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, кардиомиопатии) не были чрезмерно представлены в сердечно-сосудистом фенотипе по сравнению с другими фенотипами. Изучая более глубоко кардиоваскулярный фенотип длительного ПКС, мы пришли к выводу о том, что независимо от сердечно-сосудистой патологии в анамнезе, наличие при обращении к врачу на фоне симптомов длительного ПКС таких симптомов, как боли за грудиной/в прекардиальной области, одышка при физической нагрузке, симметричные отеки стоп/голеней, снижение толерантности к нагрузке, снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) <50%, Nt-proBNP >125 пг/мл значительно увеличивают ОР регистрации данного фенотипа.

Известно, что тяжелый острый респираторный синдром при НКВИ вызывает постострые последствия, включая легочную васкулопатию, увеличивая тромботический риск [168].

Было определено, что COVID-19 увеличивает риск тромботических заболеваний как в венозном, так и в артериальном русле, при этом сообщалось о многочисленных случаях тяжелой острой легочной эмболии [91]. Распространенность легочной эмболии у госпитализированных пациентов с COVID-19, по оценкам, составляет 16,5%, что значительно выше, чем у

пациентов, не инфицированных COVID-19 [297]. Предполагается, что этот повышенный риск сохраняется даже после острой фазы заболевания. Есть данные, что через месяц после выздоровления наблюдается повышенный риск венозного тромбоза и, следовательно, опасной для жизни тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) [311]. В нашем исследовании кластерный анализ показал наличие этого тромбоэмболического фенотипа длительного ПКС, который встречается в 2,0% случаев со стертой клинической симптоматикой ТЭЛА, но с многообразием клинических симптомов длительного ПКС при обращении больных в поликлинику. В систематическом обзоре Shah B, et al. частота ТЭЛА у больных при длительном ПКС составила 0,07% среди 31 885 амбулаторных больных [278]. Авторы обзора не могут с уверенностью заявить, что инфекция COVID-19 сама по себе приводит к более высоким рискам ТЭЛА в более позднее время после НКВИ, но они подчеркивают, что необходима настороженность для ее своевременной диагностики. В другом исследовании частота ТЭЛА через 5-11 недель после НКВИ составила 8,2% [178]. В нашем исследовании предложены предикторы тромбоэмболического фенотипа длительного ПКС, к которым относятся, как классические критерии дифференциального диагноза ТЭЛА, тромбоза глубоких вен голеней и тромбов сердце, так и дополнительные маркеры, такие как «новые» острые симптомы на фоне длительного ПКС, наличие ЗНО в анамнезе и концентрация D-димера в крови >1000 нг/мл.

В 8,0% случаев в нашем исследовании по данным кластерного анализа определен острый респираторный синдром, который в 75,0% случаев проявляется пневмонией на фоне длительного ПКС с учетом исключения из исследования пациентов с острой респираторной вирусной инфекцией.

По данным Jakubec P. et al. [178] среди госпитализированных пациентов после НКВИ через 5-11 недель наиболее частой причиной госпитализации также была пневмония, которая составила 77,2% случаев. Во всей выборке смертность при госпитализации составила 5,1%.

По результатам наблюдательного исследования Clark JR et al. 48% больных после перенесенной НКВИ были повторно госпитализированы в период с 31 дня до четырех месяцев [108]. Причинами для повторной госпитализации в 14% случаев стала бактериальная пневмония, в 14% случаев – отек легких, плеврит и стеноз дыхательных путей, в 7% случаев другие инфекции.

Более частые вторичные инфекции в длительный период COVID-19 могут быть объяснены иммуносупрессией, вызванной системной воспалительной реакцией, аналогичной той, что следует за сепсисом [241]. В нашем исследовании подтверждено наличие выраженной системной воспалительной реакции у лиц с острым респираторным фенотипом длительного ПКС, которое проявлялось увеличением ИЛ-6 >10 пг/мл в 29,7% случаев, Альфа-ФНО >12 пг/мл в 26,6% случаев.

В 3,7% случаев в нашем исследовании на фоне длительного ПКС развивается острый ишемический фенотип, который при обращении больных в поликлинику в 76,7% характеризуется развитием острого коронарного синдрома со стертой клиникой и многообразием симптомов длительного ПКС, в 23,3% - ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой с нетипичным мультисимптомным компонентом.

Теме острых сердечно-сосудистых проявлений после НКВИ посвящено большое исследование, проведенное Xie Y, et al., в котором приняли участие более одиннадцати миллионов испытуемых, перенесших COVID-19, и не только госпитализированных пациентов в критическом состоянии [342]. В этом исследовании риск развития сердечно-сосудистых заболеваний после заражения SARS-CoV-2 оценивался путем сравнения групп больных, перенесших НКВИ, и без анамнеза данной инфекции. Было показано, что пациенты после перенесенной НКВИ имеют повышенный риск развития сердечно-сосудистых расстройств, таких как дисритмии, перикардит и миокардит, стенокардия, острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, ишемическая и неишемическая кардиомиопатия, тромбоэмболические

расстройства, ХСН и остановка сердца по сравнению со лицами без НКВИ в анамнезе.

В исследование Katsoularis I, et al. было включено 86 742 пациента с COVID-19 и 348 481 человек без НКВИ в анамнезе [188]. ОР развития ИМ составил 8,44 (5,45-13,08) для первой недели болезни, 2,56 (1,31-5,01) для второй недели и 1,62 (0,85-3,09) для 3-й и 4-й недели после COVID-19 в сравнении с больными без НКВИ в анамнезе.

В обзоре Alsaidan AA et al. высказано предположение о механизмах высокого риска развития ОКС у больных с длительным ПКС [73]. Известно, что как в острый период инфекция SARS-CoV-2, так и при длительным ПКС сохраняется системное воспаление, которое может повлиять на стабильность коронарных атеросклеротических бляшек за счет увеличения пред-и постнагрузки на сердце. Частота инсульта при длительном ПКС по данным Kamal M et al. регистрируется в 2,8% случаев [187]. Однако продолжительность повышенного риска ишемического инсульта (ИИ) после инфекции SARS-CoV-2 неизвестна. В одном из контролируемых исследований коэффициент заболеваемости ИИ составил 6,18 (4,06 – 9,42) в течение недели НКВИ и снизился до 2,14 (1,36 – 3,38) на 3-4-й неделе после инфицирования [187]. В другом исследовании, основанном на электронных медицинских картах, было найдено, что повышенный риск ИИ наблюдался в течение последующих 6 месяцев после заражения НКВИ, причем наибольшему риску подвергались те, кто страдал энцефалопатией во время госпитализации [303].

В нашем исследовании мы попытались определить не только частоту, характеристики и предикторы каждого кластера (фенотипа) длительного ПКС, но и выявить его патогенетические механизмы.

Считается, что развитие длительного ПКС происходит в результате сложного взаимодействия нескольких патофизиологических путей [330]. К ним относятся: (1) связанные с вирусом механизмы, включая сохранение вируса в тканях (либо сам SARS-CoV-2, либо его компоненты, такие как

шиповые и нуклеокапсидные белки после неполного клиренса) и латентная реактивация вируса (например, вирус Эпштейна-Барра или другие герпесвирусы); (2) хроническое воспаление и дисрегуляция иммунной системы; (3) аутоиммунитет; (4) коагулопатия в результате эндотелиального воспаления и иммунотромбоза; (5) дисбактериоз кишечника; (6) митохондриальная дисфункция и окислительный стресс; (7) метаболическая дисрегуляция; (8) вегетативная дисрегуляция; (9) долгосрочные последствия медицинской травмы (например, синдром постинтенсивной терапии и посттравматическое стрессовое расстройство) [118, 155].

В нашем исследовании мы подтвердили вклад неспецифического системного воспаления в хронический и острый респираторные фенотипы длительного ПКС, роль миокардиального стресса и фиброза миокарда при развитии кардиоваскулярного фенотипа длительного ПКС, значение апоптоза для хронического респираторного фенотипа длительного ПКС и нарушения обмена железа при полисимптомном фенотипе с коморбидной патологией.

Патогенетические особенности формирование хронической сердечной недостаточности у больных перенесших новую коронавирусную инфекцию

В ходе нашего исследования среди 878 больных, перенесших НКВИ 3 и более месяцев назад и обратившихся с одышкой в поликлинику, у 9,57% (n=84) была впервые выявлена ХСН преимущественно с сохраненной ФВ ЛЖ (97,9%), верифицированная по трем диагностическим критериям (симптомы/признаки, структурно-функциональные изменения сердца, соответствующие наличию ХСН, увеличение Nt-proBNP выше диагностических значений). Наши данные отличаются от других исследований и демонстрируют более высокую частоту развития впервые выявленной ХСН. Так в исследовании Maestre-Muñiz MM, et al. (2021) через 12 месяцев наблюдения распространенность впервые возникшей ХСН достигла 2% [207]. В мета-анализе 5 ретроспективных исследований с включением 1 628 424 больных, перенесших инфекцию COVID-19, была дана

оценка риска развития ХСН [365]. Средняя продолжительность наблюдения составила 9,2 месяца. Модель случайных эффектов выявила совокупную заболеваемость ХСН после COVID-19 только в 1,1% случаев (95% ДИ: 0,7-1,6, I2: 99,8%). Но выздоровевшие пациенты с COVID-19 показали повышенный риск развития впервые выявленной ХСН (относительный риск (ОР): 1,90, 95% ДИ: 1,54-3,24, p <0,0001, I2 = 96,5%).

Более высокая частота развития ХСН в нашем исследовании связана с тем, что нами выполнялась диагностика ХСН в полном объеме в соответствии с Рекомендациями РКО, МЗ РФ (2024), а не только по клинической симптоматике, как это представлено в большинстве выполненных работ и систематических обзоров [207, 365]. Более того, в наше исследование не включались больные с анамнезом недостаточности кровообращения, без симптомов и признаков ХСН, даже при увеличении концентрации в крови Nt-proBNP, что обеспечило более строгую верификацию ХСН.

Нами установлено, что у каждого четвертого больного с одышкой и впервые выявленной ХСН регистрировалась ГЛЖ, а ИММЛЖ $\geq$110 г/м^2 был определен, как предиктор риска развития недостаточности кровообращения у больных с длительным ПКС. С одной стороны, можно предположить, что ГЛЖ у больных, перенесших НКВИ, связана с высокой частотой артериальной гипертензии (АГ) у данной категории больных и представляет собой орган-мишень при дестабилизации АД [260]. С другой стороны, мы предполагаем, что процесс ремоделирования миокарда с формированием гипертрофического фенотипа с фиброзом начинается уже в острый период НКВИ независимо от уровня АД. Так в систематическом обзоре Almamlouk R, et al. (2022), в котором при патологоанатомическом исследовании сердечно-сосудистой системы, умерших больных от НКВИ, было найдено, что гипертрофия миоцитов (медиана: 69,0%; IQR, 46,8%-92,1%) и фиброз (медиана: 35,0%; IQR, 35,0%-90,5%) являются наиболее распространенными хроническими изменениями, но формируются медленно и практически с начала инфекции [68, 260]. SARS-CoV-2 был обнаружен в миокарде со средней

распространенностью 60,8% (IQR 40,4-95,6%). Видимо и в постковидный период происходит дальнейшее прогрессирование ГЛЖ, как представлено в мета-анализе 21 наблюдательного исследования, в котором была определена связь постковидного синдрома с увеличением ММЛЖ и правожелудочковой дисфункцией [263].

В нашей работе мы подтвердили, что одним из патогенетических механизмов формирования ХСН у больных с одышкой в постковидный период может быть длительная активация неспецифического низкоинтенсивного воспаления, которая отвечает, как за повреждение кардиомиоцитов, так и интерстициальный фиброз. Действительно, многочисленные исследования показали, что затяжное течение НКВИ связано с повышенной иммунной активацией, о чем свидетельствует повышенный уровень воспалительных медиаторов. Так в мета-анализе 103 наблюдательных исследованиях С-реактивный белок и 21 цитокин показали значительно повышенные уровни у пациентов с «long-Covid» по сравнению с больными без проявлений постковидного синдрома [69]. В нашем исследовании СОЭ с значением 11 мм/час и более явилась предиктором развития ХСН у больных с одышкой, перенесших НКВИ. Мы предполагаем, что при формировании ХСН в постковидный период увеличение СОЭ даже в диапазоне нормальных значений – это вторая волна активации неспецифического воспаления после НКВИ, которая появляется за счет усиления окислительного стресса, обусловленного уже самой недостаточностью кровообращения, продукты которой усиливают провоспалительные реакции. Это мнение также поддерживается рядом исследователей [217, 339].

В нашей работе значение калия $\leq$4,43 ммоль/л у пациентов с одышкой, перенесших НКВИ, позволяет рассматривать его, как предиктор развития ХСН. Нарушения электролитов, особенно аномалии калия, неоднократно сообщались как клинические проявления COVID-19 [235]. SARS-CoV-2 может влиять на баланс калия, ухудшая активность эпителиальных натриевых каналов. Первая гипотеза может оправдать частоту гипокалиемии. Вход в

клетки SARS-CoV-2 через ангиотензинпревращающий фермент 2 может усилить активность классической оси ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и в дальнейшем привести к чрезмерному производству альдостерона. Альдостерон способен усиливать активность эпителиальных натриевых каналов и приводить к потере калия из эпителиальных клеток. Тем не менее, трансмембранная сериновая протеаза II типа способна ингибировать эпителиальные натриевые каналы, но она активируется в случае проникновения в клетки SARS-CoV-2, поэтому эпителиальные натриевые каналы остаются активированным. Вторая гипотеза описывает частоту гиперкалиемии на основе ключевой роли фурина. Фурин необходим для расщепления как шипового белка SARS-CoV-2, так и субъединиц эпителиальных натриевых каналов. В то время как фурин захвачен вирусом, ожидается снижение активности эпителиальных натриевых каналов, что вызывает задержку ионов калия и гиперкалиемию. Учитывая, что заболеваемость гипокалиемией выше, чем гиперкалиемия у пациентов с COVID-19, первая гипотеза может оказать большее влияние на уровень калия. Дальнейшие исследования оправданы для определения точной роли эпителиальных натриевых каналов в патогенезе постковидного синдрома и ХСН.

В нашем исследовании было выявлено, что при значении ферритина $\geq$178 нг/мл до 300 нг/мл и КНТЖ <20% увеличивается риск развития ХСН преимущественно с сохраненной ФВ ЛЖ у больных с одышкой, перенесших НКВИ. Известно, что дефицит железа, который в нашем исследовании явился предиктором риска развития ХСН у больных с одышкой в постковидном периоде, широко распространен, достигает у больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ 59% и связан с ухудшением толерантности к нагрузке и качеством жизни [82]. Примечательно, что НКВИ имеет худший прогноз у тяжелых пациентов с дисрегуляцией железа и гипоксией, который до сих пор плохо изучен [340]. Исследования показали аномально низкий уровень железа в сыворотке крови при тяжелой инфекции НКВИ, но высокую перегрузку железом в фиброзной

ткани легких [158]. В свою очередь, уровни ферритина положительно коррелируют с тяжестью НКВИ [250]. Высокая гиперферритинемия ассоциирована с вторичным гемофагоцитарным лимфогистиозом, известным также как синдром активации макрофагов, угрожающим жизни гипервоспалительным повреждением, связанным с инфекцией, что согласуется с результатами ряда работ [107]. В постковидном периоде концентрация ферритина в крови снижается до нормальных значений [349]. Механизмы латентного дефицита железа при затяжном течении НКВИ неизвестны.

В нашем исследовании было найдено, что значение капспазы-6 >28,2 пг/мл у пациентов с одышкой, перенесших НКВИ, можно рассматривать как предиктор риска развития ХСН преимущественно с сохраненной ФВ ЛЖ. Известно, что активация каспаз приводит к значительным морфологическим изменения в клетке – увеличению процесса программируемой клеточной гибели – апоптозу [356]. Можно предположить, что увеличение каспазы-6 в крови у больных ХСН после НКВИ является лишь свидетелем формирования недостаточности кровообращения, а ее увеличение связано с процессом уничтожения воспалительных клеток, способствуя активации запрограммированных путей гибели клеток, включая пироптоз, апоптоз и некроптоз, что обеспечивает защиту хозяина от инфекции [357]. Роль каспаз в подавлении воспаления показана в экспериментальных исследованиях с COVID-19 [357].

Роль каспаз в формировании длительного постковидного синдрома

Цистеиласпартат-специфическая протеиназа (каспаза-6) играет жизненно важную роль в посредничестве гибели клеток [259]. Благодаря непрерывному исследованию различных типов запрограммированной гибели клеток, появились данные о том, что каспаза-6 опосредует пироптоз, регулируя газдермин D, и запускает некроптоз, регулируя доменно-подобную киназу смешанной линии. Регулируя ПАНоптоз, каспаза-6 играет решающую

роль в подавлении воспалительных реакций, опухолевого и нейродегенеративного процесса.

Кроме этого, ряд исследований показали, что функции каспаз, выходят за рамки их «смертельной деятельности» [280]. Эти функции относятся к механизмам, которые опосредуют, например, компенсаторную пролиферацию клеток, их миграцию, дифференциацию различных типов клеток [310].

Патогенетические механизмы развития затяжного течения НКВИ изучены недостаточно. Предполагается, что каспазы могут играть патогенетическую роль в формировании определенных фенотипов длительного постковидного синдрома [251].

В нашей работе мы продемонстрировали, что при длительном постковидном синдроме концентрация каспазы-6 в крови статистически значимо ниже, чем у больных, которые не болели НКВИ, хотя и находится в зоне референсных значений. Наши данные, с одной стороны, подтверждают результаты исследований, в которых изучалась активность каспаз в острый период НКВИ. Нами было найдено, что при дефиците каспазы-6, более высокая частота тяжелых форм НКВИ. Так в обзоре T.A. Premeaux et al. (2022) представлены накопленные доказательства, определяющие важность активности членов семьи каспаз в острый период заболевания SARS-CoV-2 [251]. Исследования показывают, что инфекция SARS-CoV-2 связана с функциями множества каспаз, как механистически *in vitro*, так и в наблюдательных клинических исследованиях с тяжелой формой COVID-19, что может оказать дальнейшее влияние на тяжесть заболевания. Авторы выделяют иммунологические механизмы, которые возникают при тяжелой патологии COVID-19, и связаны с активацией каспаз, включая сигнальные пути, связанные с рецепторами врожденного распознавания, инфламмасомами и другими мультибелковыми комплексами, воспалительными медиаторы IL-1β и IL-18, а также апоптотической и пироптотической гибелью клеток. В обзоре освещается дискриминирующие и неизбирательное действие ингибиторов каспаз, которые были определены в качестве потенциальных

терапевтических вмешательств для их подавления с целью предотвращения или улучшения тяжелой формы COVID-19. С другой стороны, мы показали, что при длительном постковидном синдроме регистрируется относительный дефицит каспазы-6, который является неблагоприятной реакцией для пациента, поскольку каспаза-6, как известно, участвует в активации инфламасом и защитных механизмах «хозяина» [356]. Кроме этого, в экспериментальных исследованиях на животных было показано, что апоптотический эффект дефицита каспазы-6 наблюдается в снижении запрограммированной гибели воспалительных клеток при инфицированных вирусом гриппа А. Влияние дефицита каспазы-6 на апоптоз проявилось также расщеплением инициатора каспазы-8 и каспазы-3 и -7, что также связано со снижением утилизации клеток воспаления. Есть сведения о том, что чрезмерный апоптоз Т-клеток каспазами может быть предиктором развития длительного постковидного синдрома и, наоборот, применение ингибиторов каспаз, может предотвратить длительный COVID-19 [96].

Вероятно, высокая частота когнитивных нарушений, достигающая 30% в постковидном периоде, связана с дефицитом каспазы-6. В экспериментальных исследованиях было показано, что дефицит каспазы-6 взаимосвязан с увеличением кортикального объема, но сопровождается гипоактивным фенотипом и дефицитом обучения [317]. Механизм снижения когнитивных функций может быть опосредован расщеплением белка-прекурсора β-амилоида бета-секретазой во время депривации трофического фактора при дефиците каспазы-6, что приводит к дегенерации аксонов [233].

Кроме того, в нашем исследовании мы показали, что дефицит каспазы-6 при длительном постковидном синдроме взаимосвязан с увеличением Nt-proBNP >120 пг/мл. Мы предполагаем, что дефицит каспазы-6 поддерживает провоспалительные реакции [356], запуская процесс неспецифического низкоинтенсивного воспаления, который активизирует миокардиальный стресс.

Также в нашем исследовании были получены данные о взаимосвязи дефицита каспазы-6 с риском развития фиброза при увеличении TIMP1 >376,1 нг/мл при длительном постковидном синдроме. Хотя механизмы, лежащие в основе начала фибротических изменений при постковидном синдроме, все еще не определены, но в экспериментальных исследованиях предполагается, что формирование фиброза связано с активацией инфламасом, что способствует высвобождению цитокинов IL-1α, IFN-α и TGF-β [110]. При этом высвобождение провоспалительного IL-1α и профиброгенного TGF-β оказалось не зависит от инфламмасомы, потому что ингибирование каспазы-1 и каспазы-4 не изменило уровни двух цитокинов.

В нашем исследовании было показано, что увеличение ферритина >152 нг/мл ассоциируется с дефицитом каспазы-6 при длительном постковидном синдроме. Известно, каспазы взаимосвязаны с секрецией ферритина при септических состояниях [334]. Логично, что при дефиците каспазы-6 следует ожидать и снижение ферритина. Но мы предполагаем, как и показано в работе Y Volfovitch et al. (2022), что активация неспецифического воспаления при дефиците каспазы-6 и, соответственно, высокие уровни провоспалительного цитокина IL-18 обеспечивают статистически значимое повышение уровней ферритина у больных с НКВИ и тем самым, ухудшают прогноз в постковидный период [331].

В нашем исследовании было обнаружено, что дефицит каспазы-6 взаимосвязан с увеличением артериальной жесткости при длительном постковидном синдроме. Способны ли молекулы, сигнализирующие о гибели клеток, участвовать в ангиогенезе до сих пор не до конца изучено. Но было замечено, что каспаза-6 контролирует баланс между пролиферацией клеток и дифференциацией [336]. Имеются сведения о том, что неапоптотическая активация каспаз может способствовать целостности эндотелиального барьера [298].

Металлопротеиназы и их ингибиторы в процессах формирования постковидного синдрома

По мере изучения длительного постковидного синдрома появляется все больше доказательств новых факторов риска и патогенетических механизмов его развития. В настоящее время ведущими патофизиологическими гипотезами объяснений сохранения симптомов после COVID-19 являются: прямая вирусная токсичность, эндотелиальное повреждение, дисрегулируемый иммунный ответ, гипервоспаление, гиперкоагуляция и плохая адаптация ангиотензинпревращающего фермента [350]. Однако эти данные не решают проблему предупреждения длительного постковидного синдрома.

Одним из самых дискуссионных вопросов, затрагивающих патогенетические пути формирования длительного постковидного синдрома, является состояние системы коллагенолиза и ее изменения, определяемое по соотношению матриксных металлопротеиназ (ММП) и их ингибиторов. Существует две противоположные гипотезы: одни исследователи предъявляют доказательства прогрессирования профибротических процессов, другие – активации коллагенолиза и увеличение ММП [189, 363]. В нашем исследовании мы предприняли попытку показать состояние системы коллагенолиза у больных, перенесших НКВИ, с длительным постковидным синдромом и бессимптомных пациентов, на основании концентрации интегрального показателя – тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 типа (TIMP-1).

Наши данные о формировании коллагенолитического паттерна на фоне преобладающих процессов коллагенообразования у больных с длительным постковидным синдром согласуются с результатами исследования M.A. Zingaropoli et al. (2023), в котором было показано, что у больных COVID19-пневмонией через 3 месяца после выписки происходит снижение уровней TIMP-1 в плазме ($p < 0,0001$), в то время как наблюдается увеличение уровней MMP-9 в плазме ($p = 0,0088$) [363]. Более того, авторы нашли положительную корреляцию между уровнями TIMP-1 в плазме и оценкой КТ грудной клетки ($\rho = 0,2302$, $p = 0,0160$), что подчеркивает его потенциальное использование в

качестве маркера фиброзной нагрузки. Исследователи делают вывод, что увеличение уровня MMP-9 и снижение уровня TIMP-1 в плазме свидетельствует о том, что воспаление и фиброз через 3 месяца после НКВИ все еще продолжаются.

Доказательством продолжающего воспаления в нашем исследовании у больных с длительным COVID и особым состоянием системы коллагенолиза явилось определение предикторного значения Альфа-ФНО. C. Schultheiß et al. (2022), обнаружив у 67,8% среди 333 больных длительный COVID через 8 месяцев после НКВИ, определили ряд воспалительных маркеров и сделали вывод, что «Long Covid» связан не с аутоантителами, а с повышенными уровнями IL-1β, IL-6 и Альфа-ФНО в плазме крови [275] C. Schultheiß et al. предполагают индуцирование этих цитокинов в провоспалительных макрофагах легких COVID-19, создавая самоподдерживающуюся обратную связь.

В другом исследовании были получены данные, которые не согласуются с нашими результатами о наличии коллагенолитического паттерна на фоне преобладающих процессов фиброза у больных с длительным постковидным синдромом [313]. По сравнению со здоровыми лицами было выявлено значительное снижение MMP-10 и TIMP-1 в обеих группах пациентов с остеоартритом коленного сустава и через 9 месяцев после COVID-19. Мы предполагаем, что снижение ММП, а не их увеличение, связано с патогенетической иммуносупрессивной терапией остеоартрита.

В нашей работе цистатин С явился предиктором трансформации системы коллагенолиза, которая отражает сохраняющееся воспаление при длительном постковидном синдроме. Эти данные согласуются с результатами исследования M.C. Medori et al. (2023), в котором проводилось протеомное профилирование сыворотки с помощью масс-спектрометрии у больных с «Long Covid» [220]. Многомерный анализ ROC выявил панель биомаркеров, состоящую из 11 белков, в которой также был представлен цистатин С. Авторы делают вывод, что найденные биомаркеры связаны с

воспалительными процессами, подтверждая литературные доказательства того, что у пациентов с длительным COVID-19 развивается воспалительное состояние, которое субклинически повреждает многие ткани, в том числе клубочки почек.

В нашем исследовании предикторами развитием коллагенолитического паттерна на фоне преобладающих процессов коллагенообразования, связанного с продолжающимися воспалительными процессами, у больных с длительным постковидным синдромом стали показатели артериальной жесткости: PVWcf и CAVI1. Известно, что сосудистая физиология остается нарушенной, по крайней мере, через 12 месяцев после заражения SARS-CoV-2, даже у здоровых взрослых [364]. В одном из последних наблюдательных исследований были подтверждены доказательства положительной линейной корреляции между уровнем С-реактивного белка и повышенной артериальной жесткостью [198].

Результаты показывают, что Long COVID-19 связан с рядом устойчивых гематологических изменений, включая изменения в эритроцитах, анемию, лимфопению и повышенные уровни воспалительных маркеров, таких как ферритин, D-димер и IL-6. Эти изменения могут способствовать лучшему пониманию патофизиологии Long COVID-19 и связанных с ним симптомов. [200].

Вклад анемии в формировании постковидного синдрома

В нашем исследовании у больных с длительным постковидным синдромом (8,0[2,8;13,0] месяцев от начала НКВИ), у 17,07% была впервые выявлена анемия преимущественно гипохромная, легкого течения. Наши данные совпали с результатами исследования Bazdar S. et al. (2024), хотя ими было включено в исследование более чем в 3 раза меньше больных [81]. В представленном исследовании 16,4% участников страдали от анемии через 3-6 месяцев после заражения SARS-CoV-2. Авторы также не наблюдали никакой корреляции между гемоглобином и воспалительными биомаркерами. Однако исследователи показали интересные данные, свидетельствующие о том, что

среднее значение гемоглобина увеличивалось на 0,3 ммоль/л через 3-6 месяцев после заражения по сравнению с гемоглобином во время острой фазы (p-значение = 0,003), а увеличение гемоглобина на 1 ммоль/л связано со снижением усталости у пациентов с «Long COVID» на 62% (с поправкой на ОР 0,38 [95% ДИ 0,13-1,09]). Авторы делают вывод о том, что снижение гемоглобина может сыграть патогенетическую роль в развитии усталости при длительном постковидном синдроме. В исследовании Veronese N. et al. (2023) было показано, что концентрация гемоглобина в сыворотке крови менее 8 г/дл взаимосвязана с высоким риском смерти [325].

В нашей работе анемия у больных с длительным постковидным синдромом была связана преимущественно с дефицитом сывороточного железа, что совпадает с данными других научных источников. Так в исследовании Veronese N. et al. был представлен «воспалительный» патогенез развития анемии у больных, перенесших НКВИ [325]. Предполагается, что на фоне воспалительного процесса происходят типичные изменения гомеостаза железа, сегрегация железа в макрофагах, печени и селезенке, сдвигу выработке клеток крови в сторону миелопоэза, наряду с уменьшенным всасывания железа в кишечнике. Сниженный уровень циркулирующего железа одновременно с цитокин-опосредованным ингибированием эритропоэза приводит к развитию «воспалительной» анемии. Этот тип анемии характеризуется снижением циркулирующего уровня железа и трансферрина, снижением насыщения трансферрина железом, в то время как уровни ферритина нормальные или повышенные [83, 107, 325].

Другие авторы выдвигают собственную гипотезу развития анемии при длительном постковидном синдроме, которая проявляется нарушением связывания кислорода с гемоглобином при одновременном увеличении связывания с углекислым газом, что приводит к снижению концентрации железа в плазме и насыщению трансферрином [193]

Chen C. et al. показали, как и в нашем исследовании, что анемия ассоциируется с высокой вероятностью развития тяжелой пневмонии [101].

Другие авторы считают, что падение уровня гемоглобина может быть связано с тромботической микроангиопатией, вызванной прямым, вирусо-опосредованным эндотелиальным повреждением с внутрисосудистой коагулопатией, с характерными лабораторными изменениями у таких пациентов: гиперферритинемия, лейкоцитопения, тромбоцитопения, повышенный уровень С-реактивного белка, IL-6 и повышенный уровень Д-димера [325]. В исследовании Tao Z. et al. также демонстрируются данные, что наряду с анемией у пациентов с НКВИ имелись острофазовые маркеры воспаления и маркеры, отражающие коагулопатию [302]. В нашей работе значения Д-димера 490,0[281,25;704,85] нг/мл и выше представлен как предиктор развития анемии при длительном постковидном синдроме.

В ходе исследования нами получены данные, что пациенты с анемией, это полиморбидные пациенты, имеющие несколько хронических заболеваний в анамнезе, такие как СД 2 типа, который встречается у каждого 5 пациента (20%), ГБ, регистрируемая у абсолютного большинства (74,3%).

В нашем исследовании у 28,57% больных с анемией и длительным постковидным синдромом статистически чаще регистрировалось снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73м^2. Дисрегуляторные иммунные реакции, вызванные SARS-CoV-2, включая цитокиновый шторм, синдром активации макрофагов и лимфопения, эндотелиальная дисфункция, гиперкоагуляция, ишемия являются потенциальными механизмами повреждения почек. В экспериментальных исследованиях на мышах группой ученых Ramamoorthy R. et al. обнаружено, что некоторые маркеры, связанные с воспалением, оставались высокими в почках мышей даже после первоначальной инфекции [266]. В исследовании Marzoog B.A. et al. было показано, что примерно у 20% госпитализированных пациентов наблюдаются почечные проявления после выздоровления от COVID-19 [215]. Группа исследователей Copur S. et al. продемонстрировала, что в течение 6-12-месячного периода наблюдения после перенесенной НКВИ происходит снижении функции почек у пациентов без каких-либо признаков острых воспалительных процессах в почках во

время острой фазы вирусной инфекции [111]. Поэтому предполагается, что развитие анемии при длительном постковидном синдроме может быть связано с ХБП и такая анемия будет рассматриваться, как анемия хронических состояний. Поэтому следует учитывать наличие снижения СКФ как важный фактор риска анемии, с одной стороны, и стратификации риска пациентов с COVID-19, с другой, и который подразумевает необходимость тщательного мониторинга состоянии этих пациентов [45].

Нарушения суточного ритма АД

При обсуждении результатов по данным литературы высказывается мнение, что повышение АД у больных ГБ после НКВИ не столько связано с инфекцией, сколько с совокупностью факторов сердечно-сосудистого риска, особенно у пожилых пациентов, а COVID-19 лишь выступает их триггером

Многие исследователи доказали, что перенесенная НКВИ связана с развитием сахарного диабета, нарушения функции почек [109, 179].

Мы предполагаем, что ухудшение функции почек после НКВИ может быть предиктором повышения АД и нарушения суточного ритма АД, особенно маскированной ночной гипертонии, с другой стороны, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, доказанная при НКВИ, может быть причиной АГ, которая, в свою очередь, негативно влияет на функцию клубочков почек.

В одном из мета-анализов были выявлены более высокую распространенность депрессии, тревоги, бессонницы, психологического стресса и посттравматического стрессового расстройства среди групп населения, пострадавших от пандемии, что могло быть причиной повышения АД [97]. В исследовании M. Akpek также не было найдено зависимости повышения АД после НКВИ от показателей стресса [65].

В российском исследовании у госпитализированных пациентов с COVID-19 были значительно более высокие значения индекса CAVI [254]. Была выявлена связь между повышенным индексом CAVI и COVID-19

независимо от возраста, АГ, уровня глюкозы в плазме крови, СКФ и сахарного диабета. Данные нашего анализа поддерживают гипотезу о том, что SARS-CoV-2 связан с увеличением показателя CAVI1, который отражает увеличение истинной жесткости артерий. Мы предполагаем, как и ряд авторов, что НКВИ влияет на эндотелиальные клетки, инфицированные этим вирусом, увеличивая выработку провоспалительных цитокинов и протромботических факторов, которые могут вызвать раннее старение сосудов и увеличение артериальной жесткости, что, в свою очередь, способствует повышению АД [151, 154, 236].

Более того, в систематическом обзоре G. Mavraganis и соавт., направленном на обобщение текущих данных о частоте и прогностической ценности сосудистой дисфункции во время острой НКВИ и в период восстановления после COVID-19, было определено, что вирус SARS-CoV-2 не только способствует негативному сосудистому ремоделированию, но и ухудшает, связанный с этим процессом, прогноз [216]. Авторы систематического обзора после поиска на платформах MEDLINE, clinicaltrials.gov и Кокрейновской библиотеке с 1 декабря 2019 года по 5 марта 2022 года выделили 24 подходящих клинических исследования с лабораторно подтвержденным COVID-19 и тщательным исследованием сосудистой функции, в которых в 5 и 12 исследованиях в фазе острой НКВИ и после ее восстановления соответственно определялись параметры эндотелиальной дисфункции и PWV. Все исследования, за исключением одного в фазе острой НКВИ и после ее восстановления, показали положительную связь между сосудистой дисфункцией и инфекцией COVID-19. Эндотелиальная дисфункция в двух исследованиях и повышенная артериальная жесткость в трех исследованиях были связаны с худшей выживаемостью при COVID-19. Авторы доказывают, что негативное влияние COVID-19 на маркеры эндотелиальной функции и артериальной жесткости может сохраняться даже в течение нескольких месяцев после разрешения инфекции и обеспечивать прогностическую ценность.

Вклад патологического полиморфизма генов, как фактора риска развития и прогрессирования АГ, хорошо доказан и не вызывает сомнений [29, 164, 173, 174].

Достаточно большое количество исследований в этом аспекте выполнено и в России. Так по данным Т. Ивановой и соавт. в репликативном исследовании «случай-контроль», в котором определялась связь между полиморфизмом генов GWAS и риском развития АГ и/или повышения АД у российских субъектов Центральной России [173]. Когорты с АГ (n = 939) и больные когорты контроля (n = 466) были исследованы на предмет наличия десяти локусов GWAS. Генотипы/аллели одноклеточных нуклеотидов и их комбинаций были проверены на их связь с развитием АГ с использованием статистической процедуры логистической регрессии. Генотип GG SNP rs1799945 (C/G) HFE был тесно связан с повышенным риском АГ (ORrecGG = 2,53; 95%CIrecGG1.03-6.23; ppermGG = 0,045). Семь одноклеточных н

у

к

л Однако варианты генных мутаций, ответственных за развитие АГ и

д других ССЗ, меняются: с каждым годом появляются все новые генетические

м маркеры, которые требуют определения их валидности.

т Так в мета-анализе P. Surendran и соавт. с включением 1,3 миллиона

и обследуемых, было найдено 106 новых генетических мутаций с высокой

д частотой встречаемости, взаимосвязанных с повышением АД, и 87 редких

н патологических генетических полиморфизмов, коррелируемых с АГ [299].

, С риском развития и прогрессирования АГ наиболее доказаны мутации генов РААС, ряд из которых и были выбраны для исследования у больных [181, 186]. Кроме того, исследования последних лет показали влияние взаимодействия между генетическими полиморфизмами ангиотензинпревращающего фермента и ангиотензина II (rs4340-ACE, rs699-AGT и rs1799722-BDKRB2) и потреблением микроэлементов (натрий, калий,

х

к

кальций и магний) на повышение АД даже у нормотензивных взрослых лиц

Наличие патологического полиморфизма генов АПФ и ангиотензина II у больных АГ взаимосвязаны с худшим кардиоваскулярным прогнозом. Так в мета-анализе 46 наблюдательных исследований полиморфизм гена АПФ аллель I/D оказал влияние на увеличение активности плазменной концентрации АПФ от 21% до 71%, что привело к увеличению ОР ИМ и ИБС на 47% и 29% соответственно [63].

Известно, что полиморфизм гена гуаниннуклеотидсвязывающего белка бета-3 (GNB3) (генотипы C/C, C/T, T/T), который мы определяли в нашем анализе, взаимосвязан с развитием фиброза органах и тканях, что обусловило риск развития АГ, ожирения, предиабета, ГЛЖ, СД 2 типа, как было показано в

В нашем анализе мы также определяли полиморфизм гена р метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) (генотипы A/A, A/C, C/C), к который ответственен за метаболизм метионина и гомоцистеина и влияет на р риск развития АГ и артериальных тромбозов [102, 261].

е Полиморфизм гена метионин-синтазы-резуктазы (MTRR) (генотипы A/A, A/G, G/G), который мы изучали также в анализе, предрасполагает к р развитию гипергомоцистенемии, которая взаимосвязана с атеросклерозом и р риском развития АГ [230].

с Среди генетических маркеров, мы включили и ген АроЕ – генетический м маркер, связанный с метаболизмом липопротеинов в целом, а его п полиморфизм может негативно влиять на риск развития не только д атеросклероза любых локализаций, но даже СД 2 типа, когнитивных н нарушений и деменции, в том числе у лиц, перенесших НКВИ [62, 100, 320].

в Среди нескольких факторов, которые способствуют повышенному риску развития COVID-19, ее осложнений и затяжному течению, генетический ландшафт пациента все чаще признается в качестве критической детерминанты восприимчивости/резистентности к инфекции и предиктора й

[

клинических проявления у инфицированных людей [245] В исследовании 84 исследований, направленный на выявление взаимосвязи с COVID-19 ряда генетических полиморфизмов, который подтвердил наличие параллелей по полиморфизмам генов, ответственных, как за развитие и прогрессирование АГ, так и за восприимчивость и тяжесть НКВИ [157]. Ими была изучена связь 130 полиморфизмов в 61 гене. Семь генетических полиморфизмов были изучены на связь с восприимчивостью к COVID-19, из которых полиморфизмы гена АПФ (ACE1 I/D rs46464994/rs1799752), аполипотротеида Е (APOE rs429358), С-С-рецептора хемокина 5 (CCR5 rs333) и интерферон-продуцирующего трансмембранного белка 3 (IFITM3 rs12252) показали повышенный риск заражения. Метаанализ 11 вариантов гена с участием 6702 пациентов с тяжелым COVID-19 и 8640 инфицированных лиц с нетяжелыми проявлениями выявил статистически значимую связь полиморфизмов генов АПФ (ACE2 rs2285666, ACE2 rs2106809, ACE2 rs2074192), рецептора ангиотензина 1 (AGTR1 rs5186) и фактора некроза опухоли альфа (TNFA rs1800629) с тяжестью COVID-19.

Изучая полиморфизмы гена MTHFR, мы ориентировались в своей работе не только на эпидемиологические данные, указывающие, что в Европе 8-20% населения гомозиготны для этого варианта гена, который ставит под угрозу метаболизм фолата и повышает уровень гомоцистеина, но и на те факты, демонстрирующие, что повышенные уровни гомоцистеина могут предсказать течение и тяжесть инфекции COVID-19 [184].

Полиморфизм гена PPARα (генотипы C/C, C/G, G/G) обладает генетической предрасположенностью к ожирению, предиабету, СД 2 типа и ССЗ [312, 333].

Особенно сложно определить и выделить пул генетических мутаций у лиц молодого и среднего возраста, у которых еще не сформировался багаж патологии, типичных для пожилых больных.

Мы в работе попытались доказать, что среди 6 генов только патологический полиморфизм гена AGT - генотип Т/Т был связан как с прогрессированием АГ с нарушением суточного профиля АД в постковидный период, так и с развитием НКВИ.

Мы подтвердили результаты ряда предыдущих работ, в которых было определено, что вакцинация от НКВИ снижает ОР развития ее различных форм, а ожирение, атеросклероз и СД 2 типа его увеличивают [95, 327, 361].

Инновационным выводом работы стало доказательство взаимосвязи впервые выявленной ХСН, верифицированной не только по клиническим симптомам, как это было сделано в других исследованиях, но и по данным ЭхоКГ и концентрации в крови натрийуретического пропептида, с различными формами НКВИ. Поэтому результаты анализа расходятся с данными работы M.M. Maestre-Muñiz et al. (2021), которые показали, что частота встречаемости «новой» ХСН составила лишь 2,0% через год после НКВИ среди 766 пациентов [207].

Верификация нами впервые выявленной ХСН в соответствии с российскими клиническими рекомендациями позволила выявить данную патологию у 18% больных ГБ через 4,5 месяца после НКВИ, которая продемонстрировала увеличение ОР развития как тяжелых форм НКВИ, так и постковидного синдрома. По данным литературы затяжное течение НКВИ развивается у 10-35% больных с различными фенотипами его развития [118, фенотипов будет иметь решающее значение для обоснования выбора стратегии и тактики ведения таких больных [177].

Нами было показано, что увеличение натрийуретического пропептида независимо от наличия ХСН также связано с увеличением ОР развития различных форм НКВИ. Наши данные согласуются с некоторыми исследованиями, в которых было обнаружено, что инфекция COVID-19 может повышать уровень в сыворотке крови NT-proBNP и BNP, не только при

наличии ХСН, но и за счет инфекционных осложнений, поражения легких, почек [273, 362].

Полученные нами данные о негативном влиянии инсулинотерапии на течение НКВИ у больных СД 2 типа подтверждаются результатами мета-анализа 66 наблюдательных исследований, в котором было показано, что использование инсулина может представлять высокий риск различных осложнений НКВИ, особенно у пожилых пациентов, поэтому необходимо проявлять осторожность [289]. В отличии от наших данных, авторы предположили, что применение препаратов сульфонилмочевины имеет нейтральный эффект. Эти результаты должны быть подтверждены в будущих клинических исследованиях.

В нашем анализе, как и в мета-анализе 33 наблюдательных исследований было обнаружено, что пациенты, получающие ИАПФ или АРА, имеют снижение риска госпитализации, снижение тяжести пневмонии COVID-19, меньшую потребность в механической вентиляции и общее снижение смертности [135]. Данные о возможном профилактическом эффекте класса АРНИ у больных НКВИ практически отсутствуют. В нашем исследовании была объединенная группа больных, получающих ИАПФ, АРА, АРНИ. Поэтому мы предполагаем, что класс АРНИ как минимум обладает нейтральным эффектом в отношении риска развития тяжелых форм НКВИ и постковидного синдрома. Авторы мета-анализа вносят дополнительную информацию о том, что вариант НКВИ Omicron теоретически более заразен и был связан с повышенными негативными клиническими исходами у тех, кто недостаточно лечился ИАПФ/АРА. Большая часть литературы поддерживает текущие руководящие принципы в этом направлении.

Ряд авторов считают, что COVID-19 является еще недооцененным модификатором риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая такие факторы риска, как артериальная гипертензия [332].

Подтверждая связь НКВИ с АГ, как это показано в других исследованиях

просто негативную ассоциацию наличия ГБ или повышенного АД и различных форм НКВИ, а взаимосвязь высокого среднесуточного пульсового АД и патологических моделей суточного ритма АД, таких как «Non-dipper», постковидным синдромом. Эти данные практически в литературе отсутствуют.

Снижение фильтрационной функции почек у больных в острый период НКВИ неоднократно представлялось по данным литературы [282, 352]. В настоящее время все больше и больше накапливается сведений о снижении клубочковой фильтрации в период наблюдения от 6 до 12 месяцев даже у пациентов без каких-либо признаков острого почечного повреждения в течение острой фазы [111], что мы также показали у больных ГБ. Авторы обзора опасаются, что для таких больных нет никаких руководящих принципов, регулирующих период наблюдения или терапевтические альтернативы. Авторы также считают, что бремя COVID-19 для почек еще предстоит определить. Будущие перспективные крупномасштабные исследования необходимы с длительными последующими периодами оценки состояния почек с помощью таких параметров, как биопсия, анализ мочи, измерение креатинина в сыворотке крови и цистатина С, оценка тубулярной функции почек.

Вызывает большой научный интерес вопрос: каким образом происходит ремоделирование СС системы у больных, перенесших НКВИ? Во анализе, мы показали, что у больных ГБ, независимо от клинической формы НКВИ, уже в течение 4,5 мес. нарастает диастолическая дисфункция и увеличивается риск ГЛЖ без статистического снижения ФВ ЛЖ. В предыдущих работах мы продемонстрировали, что развитие ХСН у больных с одышкой ассоциируется и с дисфункцией правого желудочка [32].

Нами в исследовании было доказано, что истинная артериальная жесткость, измеренная с помощью индекса CAVI1, статистически значимо увеличивается независимо от клинических форм НКВИ, в том числе при «long-Covid». Клинические исследования других авторов также выявили, что

скорость пульсовой волны в плече-лодыжечном и каротидно-феморальном сегментах, индексы артериальной жесткости, значительно выше у пациентов с COVID-19, чем у контрольных участников без COVID-19 в острой фазе [240, у пациентов с COVID-19, полностью не ясны, эндотелиальная дисфункция может быть вызвана сочетанием прямых эффектов SARS-CoV-2 и вторичных эффектов системного воспаления, вызванного COVID-19, на сосудистый эндотелий [212]. Результаты нескольких наблюдательных исследований продемонстрировали возможность того, что сосудистая дисфункция, вызванная инфекцией SARS-CoV-2, частично улучшается, но не полностью возвращается к исходному уровню, что приводит к сохранению сосудистой дисфункции после инфекции SARS-CoV-2 [170, 238, 353], как и было найдено в нашем анализе. Ожидается, что изменения образа жизни у больных, перенесших НКВИ, также улучшат функцию сосудов в зависимости от АД, тем самым предотвращая прогрессирование атеросклероза [159, 213]. Результаты исследования R.J.Skow et al. (2022) показали, что сосудистая функция не была нарушена у участников, которые были вакцинированы против COVID-19, но были инфицированы вариантом Omicron SARS-CoV-2 [285].

Следовательно, полученные результаты работы указывают на необходимость разработки специальных программ реабилитации для больных гипертонической болезнью, перенесших НКВИ, у которых сохраняются признаки затяжного течения инфекции. Первые результаты успешности реабилитационных мероприятий у пожилых больных с длительным течением COVID19 были представлены в мета-анализе 11 РКИ J. Deng et al. (2024) [122].

Предикторы развития затяжного ПКС

Затяжной постковидный синдром 12 недель и более регистрировался у 30,2%. Наши данные согласуются с результатами мета-анализа Fernández-de-Las-Peñas et al., в котором было показано, что у 63,2% пациентов сохранялись более одного симптома после COVID-19 через 3 месяца; у 71,9 % пациентов через 6 месяцев [137]. Усталость и одышка были наиболее часто

встречающимися симптомами с распространенностью от 35 до 60%. В другом исследовании, описывающем затяжной постковидный синдром, было указано, что у 55,3% пациентов сохранялись когнитивные нарушения через 6 месяцев; у 30,6% – через 12 месяцев, при этом 14,2% пациентов сообщили о тревоге и 2,1% – о депрессии через шесть месяцев [269]. Систематический обзор продемонстрировал, что от 35% до 90,5% реконвалесцентов COVID-19, продолжают иметь широкий спектр клинических проявлений, включая усталость, одышку, нейропсихологические расстройства длительное время [60].

В нашем исследовании показано, что риск формирования затяжного постковидного синдрома 12 недель и более с у больных с одышкой увеличивается в зависимости от тяжести перенесенной НКВИ. У госпитализированных больных НКВИ с пневмонией и при поражении легких более 50% риск развития затяжного постковидного синдрома максимальный. Влияние тяжести НКВИ на риск развития затяжного постковидного синдрома – один из самых дискуссионных вопросов. Если исследования первых лет эпидемии НКВИ продемонстрировали, что тяжесть течения НКВИ влияет на прогноз заболевания и длительное время возможно сохраняется симптоматика постковидного синдрома, то исследование Yong S. J.et al. показывает, что даже при легком течении COVID-19, не требующего госпитализации, выявляются полиорганные нарушения и симптоматические проявления постковидного синдрома, особенно усталость, одышка и когнитивные нарушения, при наблюдении от 3 до 8 месяцев [351].

В нашем исследовании у каждого четвертого больного (59/28,78%) с затяжным постковидным синдромом было выявлено ожирение. Избыточная масса тела и ожирение при НКВИ нарушает механику дыхания, ограничивает подвижность диафрагмы, ведет к декомпенсации сердечно-сосудистой системы, а сама жировая ткань вызывает неспецифическое низкоинтенсивное хроническое воспаление. Как считает ряд исследователей, перенесённый оксидативный стресс у таких пациентов приводит к слабому иммунному

ответу, к длительной персистенции вируса, ведущей к тяжелой пневмонии, а в дальнейшем к формированию затяжного постковидного синдрома [53].

В ряде работе было продемонстрировано, что избыточную массу тела или ожирение имели 90% госпитализированных в отделение реанимации с COVID-19 [283]. Имеются сведения о том, что у пациентов с ожирением развитие тяжёлой пневмонии в 2,42 раза выше, чем у пациентов с нормальной массой тела [249].

В нашем исследовании не было получено данных о взаимосвязи ремоделирования сердца с развитием затяжного постковидного синдрома. Мы предполагаем, что средний период наблюдения 7 месяцев, как в нашем исследовании, недостаточен для макроперестройки сердечно-сосудистой системы. Противоположные данные представлены в мета-анализе 21 наблюдательного исследования, в котором была определена связь постковидного синдрома с увеличением ММЛЖ и правожелудочковой дисфункцией [260].

В нашем исследовании мы получили, что в группе больных с затяжным постковидным синдромом статистически выше уровень NT-proBNP. Мы предполагаем, что увеличение NT-proBNP при длительном постковидном синдроме является отражением миокардиального стресса правого желудочка, дисфункция которого взаимосвязана с фиброзом легких после НКВИ-пневмонии. Так в исследовании Wang L et al. было показано, что повышенный уровни NT-proBNP положительно коррелировали с уровнями тяжелой пневмонии, тяжестью повреждения легких согласно КТ, и независимо от других показателей был ассоциирован со смертностью от всех причин [335].

В ходе нашего исследования было показано, что по мере увеличения капспазы-6 у пациентов с одышкой, перенесших НКВИ, увеличивается длительность постковидного синдрома и нарастание данного показателя можно рассматривать как фактор риска развития затяжного постковидного синдрома. Доказано, что активация каспазы-6 регулирует воспалительный процесс с помощью белков ZBP1-NLRP3, этот белок является врожденным

иммунным сенсором вирусной инфекции и запускает гибель воспалительных клеток в виде паноптоза, а ее увеличение связано с процессом уничтожения воспалительных клеток, что обеспечивает защиту пациента от инфекции. Роль каспаз в подавлении воспаления показана в экспериментальных исследованиях с COVID-19 [356].

В нашем исследовании мы выявили, что уровень Д-димера в крови выше в группе пациентов с затяжным постковидным синдром и может расцениваться как фактор риска затяжного постковидного синдрома. Повышение Д-димера является обычным подтверждением тяжелой инфекцией, острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2) (особенно у пациентов с тромбозом), и его значение предсказывает клиническую тяжесть. [205]. Мета-анализ Yong S. J. et al. продемонстрировал, что уровень Д-димера сохраняется высоким до 6 месяцев у пациентов с постковидным синдромом [349]. Механизм повышения Д-димера может быть обусловлен тем, что в постковидном периоде активно идут процессы ангиогенеза, пролиферация клеток гладкой мускулатуры и хемотаксис моноцитов, стимулируя активность моноцитов, увеличивает синтез фибриногена. [319].

В нашем исследовании мы получили, что уровень Альфа-ФНО выше в группе пациентов с затяжным постковидном синдромом. Как известно Альфа-ФНО является провоспалительным цитокином и данное явление хорошо описано при острой фазе НКВИ, но механизм повышения Альфа-ФНО у пациентов с затяжным постковидном синдроме изучен недостаточно. Есть мнение, что Альфа-ФНО, наряду с другими цитокинами, является маркером постковидного синдрома [38]. В исследовании Nishi K. et al. при анализе причин хронического кашля у пациентов, перенесших НКВИ, выполнено гистопатологическое исследование слизистой оболочки надгортанника, в котором выявлено, что имеется гиперпластическая лимфоидная ткань с высокой экспрессией интерлейкина 6 (ИЛ-6) и Альфа-ФНО, что связано с затяжным течением НКВИ [234].

ПКС был зарегистрирован у 114 (55,6%) больных после НКВИ, включенных в исследование. Затяжной постковидный синдром 12 недель и более был выявлен у 30,2% пациентов. Установлено, что формирование затяжного ПКС 12 недель и более взаимосвязано с тяжестью течения НКВИ. Определено, что нарушения жирового обмена, сохраняющееся длительное неспецифическое воспаление, миокардиальный стресс, состояние гиперкоагуляции и апоптоза являются факторами риска развития затяжного постковидного синдрома 12 недель и более.

В мета-анализе Sk Abd Razak R. et al была продемонстрирована более высокая распространенность длительного постковидного синдрома, которая составила 41,79% и снижалась при увеличении времени наблюдения за больными: через ≥ 3 месяца, ≥ 6 месяцев, ≥ 12-м месяцев составляла 45,06% (95% ДИ: 41,25–48,87%), 41,30% (95% ДИ: 34,37–48,24%) и 41,32% (95% ДИ: 39,27–43,37%) соответственно [284]. Как и в нашем исследовании, распространенность длительного постковидного синдрома, стратифицированного по полу, не продемонстрировала гендерных различий и составила 47,23% (95% ДИ: 44,03–50,42%) у мужчин и 52,77% (95% ДИ: 49,58–55,97%) у женщин.

В мета-анализе, представленным Fernández-de-Las-Peñas C. et al., показано, что длительный постковидный синдром присутствуют более чем у 60% пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, а усталость и одышка явились наиболее распространенными симптомами после COVID-19, особенно через 60 и ≥ 90 дней [136]. Эти значительные различия по распространенности длительного постковидного синдрома связаны с выбором его диагностических критериев, длительностью наблюдения за больными и преобладании определенной структуры симптомов.

Данные нашего исследования совпадают с результатами других работ, согласно которым у пациентов, госпитализированных в стационар в отделение интенсивной терапии с тяжелым течением НКВИ формируется чаще длительный тяжелый постковидный синдром [117]. Так в многоцентровом

контролируемом исследовании Scolari F.L. et al. было найдено, что у больных, перенесших тяжелый острый респираторный дистресс синдром (ОРДС) в острый период НКВИ, различные проявления длительного постковидного синдрома регистрируются у 73,6% даже через 22 месяца после перенесенной инфекции COVID 19 [277]. Нарушения функции легких встречались наиболее часто. По данным мета-анализа 48 публикаций, в который было включено 11693 больных НКВИ, 85% из которых перенесли ОРДС, было определено, что люди, пережившие ОРДС, могут испытывать снижение качества жизни, физические и психические нарушения еще в течение 5 лет после выписки из отделения интенсивной терапии [134].

Известно, у больных, перенесших ОРДС во время НКВИ, формируется три фазы течения заболевания: экссудативная, пролиферативная, фибротическая, длительность которых может составлять более 5 лет [136]. В экссудативной фазе происходит высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 1β, факторы некроза опухоли и интерлейкин 6, приток нейтрофилов и нарушение эндотелиально-эпителиального барьера, что приводит к дыхательной недостаточности. Во время пролиферативной и фибротической фазы фибробласты и миофибробласты накапливаются в альвеолярном отсеке, что приводит к чрезмерному отложению компонентов матрицы, включая фибронектин, коллаген I и коллаген III. В нашем исследовании мы показали, что почти у 50% в группе госпитализированных больных поражение легких в острый период НКВИ составило более 45%. В исследовании Iversen K. K. et al. подтвердили, что даже легкая инфекция COVID-19 влияет на функцию легких, а время восстановления примерно 2 года после заражения [176]. Mehta P. et al. доказали, что легкие являются основной мишенью для НКВИ, если первые волны COVID-19 были высокопатогенными и поражение легких проявлялось в виде организующейся пневмонии, острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), при этом степень фиброзирующего потенциала тяжелого ОРДС, вызванного SARS-CoV-2 заболевания были неясны, то на сегодняшний

день доказано, что у пациентов может развиться интерстициальное поражение легких после COVID-19 независимо от наличия ОРДС во время острой фазы [222].

В нашем исследовании у 55,3% больных с одышкой и длительным постковидным синдромом, перенесшим тяжелое течение НКВИ, выявлены когнитивные нарушения. Высокая частота когнитивных нарушений также обнаружена в исследовании Cabello Fernandez C. et al. даже у больных в среднем через 20,9 (±8,6) месяцев после заражения НКВИ [88]. Хотя у пациентов в анамнезе регистрировалось преимущественно легкое и умеренное течение НКВИ в острый период (87,8%). Нейропсихологическая оценка показала когнитивные нарушения по крайней мере в одной области у 72% пациентов, в основном в функциях внимания и исполнительских функциях. Более 80% больных сообщили о проблемах со сном и наличие усталости, 97% - о проблемах с концентрацией внимания и около 80% о проблемах с памятью и поиском слов. В мета-анализе, представленном Giussani G. et al., в котором принимали участие 1 542 300 пациентов с заболеванием COVID-19, неврологические расстройства были самыми распространенными во время острой фазы COVID-19, это были такие симптомы как аносмия/гипосмия, усталость, головная боль, энцефалопатия, когнитивные нарушения и цереброваскулярные заболевания [147]. Через три месяца наблюдения совокупная распространенность усталости, когнитивных нарушений и нарушений сна составляла более 20%. При шести- и девятимесячном наблюдении была тенденция к дальнейшему увеличению распространенности усталости, когнитивных нарушений, нарушений сна, аносмии/гипосмии и головной боли. При 12-месячном наблюдении распространенность когнитивных нарушений снизились, но высокими оставались некоторые расстройства, такие как усталость и аносмия.

Формирование определенных патофизиологических механизмов когнитивных нарушений в постковидный период связано, прежде всего с последствиями гипоксии головного мозга в результате тяжелого течения

НКВИ, прямым нейротропным действием вируса, сосудистыми нарушениями, иммунными сдвигами в организме больного. Следует отметить, что когнитивные расстройства в постковидный период могут быть следствием и декомпенсации уже существующих заболеваний, таких как, хроническая ишемия мозга, артериальная гипертензия [192].

В нашем исследовании у 68,9% больных с одышкой, перенесших тяжелое течение НКВИ, при длительном постковидном синдроме регистрируются симптомы тревоги и депрессии, что указывает на высокую частоту данного показателя. Эти данные подтверждаются результатами большого эпидемиологического исследования, которое показало, что пандемия НКВИ оказала глубокое влияние на глобальное бремя депрессивных и тревожных расстройств, которое резко возросло всего за два года [131]. По данным исследования Sorets T.R. et al. среди больных, направленных в неврологические и психиатрические клиники после НКВИ, независимо от тяжести инфекции в острый период, у 42% выборки были найдены эмоциональные проблемы, связанные с депрессией, и в первую очередь, это было обусловлено физиологическими аспектами депрессии [290]. От 15 до 27% пациентов имели проблемы, связанные с тревогой. Более 80% выборки потребовалась психотерапия, а 12-15% пытались покончить жизнь самоубийством или были госпитализированы по психиатрическим причинам. С нейропсихологической точки зрения это может быть следствием дисфункции в центральной нервной системе, а именно, ствола головного мозга, лимбической системы, префронтальной коры и обонятельного тракта, то есть поражения звеньев функциональных систем высших психических функций, в патогенезе которого немаловажная роль отводится повреждению эндотелия сосудов вследствие прямого цитопатического воздействия вируса, а также являться следствием тромбоза сосудов мелкого и среднего калибра, приводящее к ишемии головного мозга [147].

В нашем исследовании мы выявили, что NT-proBNP более 139 пг/мл является предиктором развития длительного постковидного синдрома у

больных с одышкой, перенесших тяжелое течение НКВИ. Мы предполагаем, что увеличение NT-proBNP при длительном постковидном синдроме является отражением миокардиального стресса правого желудочка, дисфункция которого взаимосвязана с фиброзом легких после НКВИ-пневмонии. Так в исследовании Wang L et al. было показано, что повышенный уровни NT-proBNP положительно коррелировали с уровнями тяжелой пневмонии, тяжестью повреждения легких по данным компьютерной томографии, и независимо от других показателей был ассоциирован со смертностью от всех причин [335]. Длительный постковидный синдром является пансосудистым заболеванием, при этом микрососудистая эндотелиальная дисфункция играет центральную роль.

В ходе нашего исследования было показано, что по мере увеличения концентрации каспазы 6 в крови у пациентов с одышкой, перенесших тяжелое течение НКВИ, увеличивается риск развития длительного постковидного синдрома. Доказано, что активация каспазы 6 регулирует воспалительный процесс с помощью белков ZBP1-NLRP3, которые являются врожденным иммунным сенсором вирусной инфекции и запускают гибель воспалительных клеток в виде паноптоза, а ее увеличение связано с процессом уничтожения воспалительных клеток, что обеспечивает защиту пациента от инфекции. Роль каспаз в подавлении воспаления показана в экспериментальных исследованиях с COVID-19 [356].

Результаты нашего исследования нашли подтверждение в мета-анализе, представленном Giussani G. et al., относительно значительного снижения качества жизни у пациентов с длительным постковидным синдромом [147]. В 63 контролируемых когортных исследованиях, охватывающих более 96 миллионов участников, обнаружили снижение общего качества жизни между у больных с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 по сравнению с контрольной группой при наблюдении от 6 до 24 месяцев.

Предикторы когнитивных нарушений при затяжном ПКС

Когнитивные нарушения при затяжном ПКС, остается в настоящий момент самым изучаемым вопросом. Предложенный нами новый способ диагностики когнитивных нарушений у больных ГБ с длительным постковидным синдромом с использованием искусственного интеллекта прост, доступен, легко воспроизводим, исключает субъективизм врача и ускоряет получение заключения. Наш способ от других методик с использованием искусственного интеллекта отличается собственной специально разработанной анкетой для больных и используемым инструментом (информационная система «СЕМОГРАФ») для ее обработки. Многие авторы, также как и мы считают, что свободная речь может обеспечивать лучшую воспроизводимость психологических и поведенческих изменений по сравнению с анкетами с заранее подготовленными вариантами ответов на вопросы, особенно у пациентов, переболевших COVID-19 [112]. В несистематическом обзоре исследований K. Ćosić et al. (2021) на основе опубликованных результатов ряда исследований приводится широкий спектр приемов выявления речевых особенностей для оценки и прогнозирования расстройств психического здоровья, которые включают: вокальные упражнения; чтение нейтральных или эмоционально заряженных слов, предложений или отрывков текстов с индукцией настроения или без нее с помощью изображений или видео; свободная речь при описании эмоционально возбуждающих событий или во время интервью, проводимых людьми или виртуальными агентами. Из программных инструментов искусственного интеллекта для более точной оценки психических расстройств среди пациентов COVID-19 в обзоре представлена программа LIWC для нейропрограммирования, которая широко используется в проектах по психическому здоровью. В дополнение к LIWC часто применяются и другие лингвистические инструменты, такие как языковые модели N-грамм, эмоциональные тезаурусы, такие как WordNet-affect, и нормативные базы данных, такие как Affective Norm for English Words (ANEW). Мы в работе использовали российскую информационную систему «СЕМОГРАФ» в виде

инструмента обработки и анализа «свободной речи» больных, перенесших НКВИ, при устных ответах на вопросы анкеты. Информационная система «СЕМОГРАФ» впервые нами применена в медицинской практике. Недостатки инструментов искусственного интеллекта, представленных в обзоре, следующие: недоступность инструментов для российской популяции: платный доступ, английский язык; сложная и многоэтапная методика анализа с использованием искусственного интеллекта, надежность которого как инструмента исследования ставится под сомнение; невысокая воспроизводимость.

В нашем исследовании частота развития когнитивных нарушений среди больных ГБ с длительным постковидным синдромом при использования нового метода диагностики более высокая по сравнению со шкалой MMSE: 39,0% против 36,1%, но без статистически значимых различий (p=0,610). У больных, перенесших НКВИ, распространенность когнитивных нарушений по данным литературы достигает 20-40% в зависимости от сроков после ее начала и тяжести заболевания [153, 256, 318]. Известно, что и другие инфекции, такие как вирусы Herbes simplex и Herbes zoster, вирус Повассана, боррелиоз могут вызывать когнитивные нарушения, при развитии которых также требуется их ранняя диагностика и коррекция [185, 305].

В соответствии с опубликованными данными разработано несколько теорий о возникновении когнитивных нарушений у больных, перенесших НКВИ: вирус SARS-CoV-2 может обладать нейротропностью и цитотоксичностью, повреждая нейроны и структуры мозга [347]; нарушение функций ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в головном мозге [86, 148]; гипоксическая теория, гиперкоагуляция и микрососудистые поражения в головном мозге [221].

Как и в нашем исследовании, Díez-Cirarda M. et al. (2023) показали, что когнитивные и мозговые изменения были более выражены у госпитализированных пациентов с НКВИ по сравнению с не

госпитализированными пациентами [120]. Никаких ассоциаций со статусом вакцинации также не было обнаружено.

В нашем исследовании мы выявили, что развитие когнитивными нарушениями взаимосвязано с увеличением ИМТ, особенно у лиц с ИМТ >30 кг/м^2. Данное наблюдение подтверждается другими публикациями. Так Le G. H. et al. показали, что люди с повышенным ИМТ могут подвергаться большему риску развития постковидного синдрома и/или иметь больший когнитивный дефицит, опосредованный хроническим системным воспалением [196].

Хроническое высокое АД постоянно ставит под сомнение структурную и функциональную целостность сосудов головного мозга, что приводит к микрососудистому разрежению и дисфункции, а также нервно-сосудистой дисрегуляции, что обычно ухудшает кровоснабжение мозга и вызывает когнитивные нарушения [274]. Постоянная сосудистая дисфункция и повышение АД после COVID-19 доказаны и не вызывают сомнений [203].

В нашей работе значение гемоглобина ≤126 г/л и ферритина >171,1 мкг/л взаимосвязаны с развитием когнитивных нарушений при длительном постковидном синдроме. Эта корреляция по данным литературы представляется как следствие дефекта гомеостаза железа, дисрегуляции эритропоэза и иммунной дисфункции из-за COVID-19, возможно, способствующие неэффективному транспорту кислорода, воспалительному дисбалансу [161]. Перегрузка железом повышает восприимчивость к ферроптической гибели клеток всех органов и систем.

В нашем исследовании СРБ >3,9 мг/л, СОЭ >26 мм/ч, Альфа-ФНО >0,016 пг/мл ассоциируются с когнитивными нарушениями при длительным постковидном синдроме. В отличие от острого COVID-19, постковидный синдром не соответствуют моделям классического воспаления или тяжелого системного гипервоспаления, это воспаление – низкоинтенсивное, связанное с дисфункцией иммунной системы. В исследовании Francavilla F. et al. (2025) показано, что при постковидном синдроме происходит иммуностарение, это реакция иммунной системы как противодействие инфекциям, которая была

признана основной причиной постковидного синдрома [139]. Неконтролируемая иммунная реакция приводит к подострому, хроническому воспалению, отвечающему за хронизацию сопутствующих патологий в самоподдерживающем процессе. Старение само по себе не является болезнью, но делает организм более чувствительным к нейродегенеративным заболеваниям (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, старческое слабоумие, депрессия).

В нашем исследовании было найдено, что значение капспазы-6 >28,8 пг/мл у пациентов ГБ с длительным постковидным синдромом является предиктором развития когнитивных нарушений. Наши результаты подтверждаются данными о том, что инфламмасома, содержащая белок нуклеотид-связывающего домена олигомеризации, богатого лейцином, и пиринового домена (Nlrp1), а также каспаза-1 и каспаза 6 участвуют в первичных культурах нейронов человека, нейродегенерации болезни Альцгеймера и связаны с когнитивными нарушениями, воспалением и амилоидогенезом [138].

Наши данные совпадают с данными других исследований и демонстрируют более высокий уровень NT-proBNP в группе пациентов с когнитивными нарушениями. Так в исследовании Masuda Y. et al. было показано, что нарушение памяти было связано с более высоким BNP (OR: 2,36, p = 0,05) [211]. Авторы не исключают, что у пациентов с постковидным синдромом повышение BNP в плазме крови часто связано и с сердечно-сосудистыми факторами, в которых также участвуют воспалительные реакции.

Неблагоприятный прогноз больных с длительным постковидным синдромом

В нашем исследовании за 24,6 месяца наблюдения у больных с длительным постковидном синдромом общая смертность составила 4,5% и

статистически значимо не отличалась в сравнении с пациентами, перенесшими НКВИ, без длительных симптомов COVID-19. Но частота госпитализаций, как и объединенный показатель со смертностью, были статистически значимо выше при длительном постковидном синдроме: 40,0% против 19,0% (p=0,001 для обоих показателей). Следует отметить, что в нашем исследовании были преимущественно лица трудоспособного возраста, и мы принципиально не включали в исследование больных с отягощенным сердечно-сосудистым, неврологическим и онкологическим анамнезом, которые могут оказывать самостоятельное негативное влияние на прогноз. Так в одном из реестров сердечно-сосудистых заболеваний Американской кардиологической ассоциации COVID-19 среди выживших больных после госпитализации COVID-19 с длительным постковидным синдромом было определено увеличение ОР сердечно-сосудистых событий (ОР, 1,28 [95% ДИ, 1,19-1,37]), которое исчезало после корректировки на наличие ССЗ в анамнезе (ОР, 0,97 [95% ДИ, 0,89-1,04]) [133]. Мы также в исследование не включали больных, у которых в острый период НКВИ развивались острые сердечно-сосудистые и церебральные заболевания, которые могли бы быть причиной неблагоприятного прогноза. Этому есть подтверждении в исследовании K. Tateishi et al., которые продемонстрировали, что сердечно-сосудистые и цереброваскулярные осложнения, связанные с госпитализацией в связи с COVID-19, оказалось значительным независимым предикторами долгосрочной смертности, особенно ишемический инсульт [304].

В наблюдательном исследовании V. Vera-Delgado et al. у больных с длительным постковидным синдромом в течение 10 месяцев наблюдения показатели общей смертности были выше, чем в нашем исследовании, и составили 25,6%, что соответствовало показателю летальности, как и во время госпитализации с COVID-19 [324]. Такой высокий показатель смертности в данном исследовании был связан с тем, что авторы включили в анализ всех больных, которые умерли как во время индексной госпитализации с НКВИ, так в течение 10 месяцев. Если не учитывать летальность, то смертность в этом

исследовании значительно ниже – 11,4%, но, тем не менее, превышает наши показатели. Авторы показали, что значения NT-proBNP >503,5 пг/мл [ОР = 5,00 (3,06-8,19)], мочевина >37 мг/дл [ОР 3,51 (1,97-6,27)], когнитивные нарушения [ОР = 1,96 (1,30-2,95), рак [ОР= 2,23 (1,36-3,68) и лейкоциты >6330/мм3 [ОР = 1,64 (1,08-2,50)], были независимо связаны с долгосрочной смертностью у больных с длительным постковидным синдромом в течение 10 месяцев наблюдения. В другом наблюдательном исследовании было показано, что у больных с длительным постковидным синдромом в течении года наблюдения высокие концентрации Тропинина Т и NT-proBNP значительно увеличивают ОР больших сердечно-сосудистых событий (ОР 2,85, 95% ДИ 1.58-5.12), общей смертности (ОР 5,56, 95% ДИ 1.51-20.52), сердечно-сосудистой смерти (ОР 11,97, 95% ДИ 1.40-102.46), и повторных госпитализаций, связанных с ССЗ (ОР 2,38, 95% ДИ 1.28-4.42) [345].

Выявленные нами предикторы объединенного показателя неблагоприятного прогноза согласуются с данными литературы по ряду параметров. В нашем исследовании также увеличение концентрации в крови NT-proBNP более 125 пг/мл увеличивает ОР неблагоприятного прогноза в 1,75 раза. Мы предполагаем, что это связано с развитием ХСН после НКВИ, которая из-за многообразия симптомов длительного постковидного синдрома, часто остается нераспознанной. В мета-анализе 5 ретроспективных исследований с включением 1 628 424 больных, перенесших инфекцию COVID-19, была дана оценка риска развития ХСН [365]. Выздоровевшие пациенты с COVID-19 показали повышенный риск развития впервые выявленной ХСН (ОР 1,90, 95% ДИ: 1,54-3,24, p <0,0001, I2 = 96,5%).

Мы подтвердили данные S. Yokoyama et al. о том, что гипергликемические состояния (нарушение толерантности к глюкозе и СД 2 типа) связаны с замедлением выздоровления после длительного COVID [348], в нашем исследовании с ухудшением прогноза. В одном из наблюдательных исследований было обнаружено, что гликемические состояния и пожилой возраст старше 60 лет являются предикторами неблагоприятных почечных

исходов с развитием ХБП у каждого третьего больного при длительном постковидном синдроме [75]. В нашем исследовании СКФцис <60 мл/мин/1,75м^2 увеличивает ОР неблагоприятного прогноза в 1,52 раза.

По данным C. Sabanoglu et al. у 916 больных с длительным постковидным синдромом после многомерного анализа NT-proBNP, высокочувствительный тропонин I, ХБП, фибрилляция предсердий, СД и ИБС были независимыми предикторами в летальности в больнице и 1-летней смертности. [271].

В нашем исследовании развитие в период наблюдения ССЗ увеличивало ОР смерти и госпитализаций в 4,5 раза, наличие фибрилляции предсердий - в 3,7 раза, НТГ/СД – в 3,4 раза у больных с длительным постковидным синдромом. Такого же мнения придерживаются G. Krljanac et al. [194]. Авторы отметили, что пациенты с длительным постковидным синдромом и сердечно-сосудистыми проявлениями госпитализировались чаще (88,5% против 75,9%), и дольше находились в больнице. Исследователи предполагают, что развитие ССЗ после НКВИ взаимосвязано с ремоделированием сердца. При ЭхоКГ статистически значимо изменялась не только фракция выброса левого желудочка, но и продольная деформация в субэндокардиальном и внутримиокардиальном слоях (-20,9 против -22,0% и -18,6 против -19,95%). Кроме того, результаты патологического магнитного резонанса наблюдались у 58,2% группы пациентов с длительным COVID и сердечно-сосудистыми проявлениями. В нашем исследовании неблагоприятный прогноз у больных с длительным постковидным синдромом ассоциировался с ГЛЖ и дисфункцией правого желудочка. Мы предполагаем, что процесс ремоделирования миокарда с формированием гипертрофического фенотипа с фиброзом начинается уже острый период НКВИ независимо от уровня АД. Так в систематическом обзоре Almamlouk R, et al. (2022), в котором при патологоанатомическом исследовании сердечно-сосудистой системы, умерших больных от НКВИ, было найдено, что гипертрофия миоцитов (медиана: 69,0%; IQR, 46,8%-92,1%) и фиброз (медиана: 35,0%; IQR, 35,0%-

90,5%) являются наиболее распространенными хроническими изменениями [68]. Данные мета-анализа 21 наблюдательного исследования подтверждают связь постковидного синдрома с увеличением ММЛЖ и правожелудочковой дисфункцией [263].

В настоящее время исследуются долгосрочные осложнения COVID-19 у пациентов с анемией, так как эти осложнения могут играть решающую роль в прогнозировании прогноза пациентов. Имеются сведения о том, что больные с анемией подвержены более высокому риску развития не только тяжелого течения COVID-19, но и неблагоприятных клинических исходов при длительном постковидном синдроме из-за нескольких способствующих патофизиологических механизмов, включающих тромботические, геморрагические и аутоиммунные [61].

Таким образом, многогранный характер длительного постковидного синдрома, выявляя широкий спектр симптомов, различные факторы риска и сложное взаимодействие физиологических механизмов, лежащих в основе этого состояния, оказывают значительное давление на системы здравоохранения в целом, не только за счет снижения качества жизни и увеличения дней нетрудоспособности, но и в результате больших затрат на госпитализации, а также смертности больных в трудоспособном возрасте. [288]. Борьба с длительным постковидным синдромом требует целостной стратегии управления, которая бы объединяла клиническую помощь, социальную поддержку и политические инициативы. Выводы подчеркивают необходимость расширения кооперации в области исследований и планирования здравоохранения для решения сложных проблем длительного постковидного синдрома.

Ограничениями данного исследования являются отсутствие информации о клинических исходах при длительном постковидном синдроме в зависимости от возраста, при отягощенном анамнезе, что требует большего объема включенных больных и их данных до НКВИ.

ВЫВОДЫ

1. Распространенность длительного ПКС среди больных (2432 чел.), 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 клинико-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 кислорода <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 поражение 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 были одним из частых проявлений, составляющие 55,8%, 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 (AUG – 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 составила 17,1% и была верифицирована 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 ≥ 45% на КТ после НКВИ, увеличением D-димера ≥ 423 нг/мл, снижением СКФцис ≤ 52 мл / мин. / 1,73 $м^2$.

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 ≥0,736 мг/л, PWVcf ≥11,6 м/с, индекса CAVI ≥7,1, ферритина ≥77,76 нг/мл и Альфа-ФНО ≥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, быстроты 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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амиров, Н. Б. Постковидный синдром: мультисистемные «дефициты» / Н.Б. Амиров, Э. И. Давлетшина, А. Г. Васильева, Р. Г. Фатыхов // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – № 6. – С. 94-104.

2. Асфандиярова, Н.С. Факторы риска развития постковидного синдрома / Н.С. Асфандиярова, Е.В. Филиппов, О.В. Дашкевич [и др.] // Клиницист. – 2022. – Т. 16, № 4. – С. 19–26. DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-4-К671,

3. Бевова, М. Р. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 / М. Р. Бевова, С. В. Нетесов, Ю. С. Аульченко // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2020. – Т. 38, № 2. – С. 51–58.

4. Беликина, Д. В. COVID-19 и сахарный диабет: особенности течения, исходы, роль воспалительных и гликемических нарушений / Д. В. Беликина, Т. А. Некрасова, Е. С. Малышева // Медицинский альманах. – 2021. - №2(67). – С.33-40

5. Белопасов, В.В. Поражение нервной системы при COVID-19 / В.В. Белопасов, Я. Яшу, Е.М. Самойлова, В.П. Баклаушев // Клиническая практика. 2020. – Т. 11, № 2. – С. 60–80. doi: 10.17816/clinpract34851

6. Белоусова, Ю. Б. Антимикробная терапия по Джею Сэнфорду [Текст] / ред. Д. Гилберт [и др.]; пер. с англ. Н. В. Первуховой и С. В. Кузнецовой; под ред. Ю. Б. Белоусова, В. В. Никифорова, А. И. Мазуса. – Москва: Гранат, – 2013. – С. 640.

7. Белоцерковская, Ю.Г. Долгий COVID-19 / Белоцерковская Ю.Г., Романовских А.Г., Смирнов И.П., Синопальников А.И. // Consilium Medicum. – 2021. – Т. 23, № 3. – С. 261–268. DOI: 10.26442/20751753.2021.3.200805

8. Березовская, Г.А. Поражение сердечно-сосудистой системы при новой коронавирусной инфекции COVID-19 Г.А. Березовская, Н.Н. Петрищев, Е.В. Волкова [и др.] // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2022. – Т. 10, № 4. С. 37-47. DOI: https://doi.org/10.33029/2309-1908-2022-10-4-37-47

9. Богомолов, Б. П. Дифференциальная диагностика инфекционных болезней / Б. П. Богомолов. – Москва: Дизайн Пресс, – 2000. – С. 232

10. Васюк, Ю.А. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика / Ю.А. Васюк, С.В. Иванова, Е.Л. Школьник [и др.] // 2016. – Т.15, №2. – С. 4-19. doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-4-19,

11. Вахненко, Ю.В. Кардиоваскулярная составляющая постковидного синдрома / Вахненко Ю.В., Доровских И.Е., Домке А.П. // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2022. – № 1 (87). С. – 56–64. doi: 10.34215/1609-1175-2022-1-56-64

12. Всемирная организация здравоохранения: официальный сайт. – URL: https://www.who.int/fr/publications/i/item/WHO-NMH-NHD-MNM-11.1 (дата обращения: 02.08.2021). – Текст: электронный

13. Всемирная организация здравоохранения: официальный сайт. – URL: WHO, Post COVID-19 condition (Long COVID). https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/post-covid-19-condition (дата обращения: 23.01.2024). – Текст: электронный

14. Всемирная организация здравоохранения: официальный сайт. – URL: https://www.who.int/ru/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov) (дата обращения: 19.12.2024). – Текст: электронный.

15. Всемирная организация здравоохранения: официальный сайт. – URL: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1 (дата обращения: 15.12.2022). – Текст: электронный.

16. Всемирная организация здравоохранения: официальный сайт. – URL: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/post-covid-19-condition-(long-covid) (дата обращения: 05.03.2025). – Текст: электронный

17. Горбунов, В.М. Позиция суточного мониторирования артериального давления в современной практике / В.М. Горбунов //

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21, № 12:3456. – С. 241-250. doi:10.15829/1728-8800-2022-3456

18. Гумеров, Р. М. Предикторные сывороточные биомаркеры поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19 / Р. М. Гумеров, Д. Ф. Гареева, П. А. Давтян [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – № 2, С. 35-41

19. Дудченко, Л.Ш. Реабилитационный потенциал коморбидных пациентов с постковидным синдромом / Л.Ш. Дудченко, Г.Н. Андреева, Е.А. Соловьёва // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2023. – №2. – С. 13-16

20. Жмеренецкий, К.В. Сложные вопросы ведения пациентов с COVID-19, коморбидных по сердечно- сосудистым заболеваниям и сахарному диабету 2-го типа 1 / К.В. Жмеренецкий, А.В. Витько, Т.А. Петричко [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2020. – № 2. – С. 102-114. DOI. org/10.35177/1994-5191-2020-2-101-113

21. Зайратьянц, О.В. Патоморфологические изменения в легких при COVID-19: клинические и терапевтические параллели / О.В. Зайратьянц, А.Г. Малявин, М.В. Самсонова [и др.] // Терапия. – 2020. – № 5. – С. 35–46. https://dx.doi. org/10.18565/therapy.2020.5.35-46

22. Исаева, А. В. Клинические фенотипы и особенности течения постковидного синдрома / А. В. Исаева, М. В. Ветлужская, А. Н. Коробейникова, А. В. Власова // Профилактическая медицина. – 2023. Т. 26, № 9. – С. 66-73. DOI: 10.17116/profmed20232609166

23. Каминский, Г.Д. Доклад «Математическая теория эпидемий» / Г.Д. Каминский, Ю.И. Простов, Забабахинские Научные Чтения, 29 мая 2023 года, URL: https://vniitf.ru/data/ZST2023/res/sec-7/04.pdf?ysclid=ly0j532fuq222791549 (дата обращения: 25.01.2025).

24. Карчевская, А. Е. Постковидный синдром: от биологии к нейро-психологии / А. Е Карчевская., Я. О. Вологдина, О. С. Зайцев, О. А. Максакова // Вестник Московского университета. Серия 14. Психология. – 2024. – № 47(1). – С. 31-55. https://doi.org/10.11621/LPJ-24-02

25. Клинические Практические Рекомендации KDIGO 2022 по тактике ведения диабета при хронической болезни почек. Перевод на русский язык: А.Ю. Земченков, К.А. Вишневский, А.Ш. Румянцев под редакцией Е.В. Захаровой. Нефрология и диализ. – 2023. – Т. 25, № 2. – С. 141-221. doi: 10.28996/2618-9801-2023-2-141-221

26. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП) / Национальная Ассоциация нефрологов. – 2024.

27. Кобалава, Ж. Д. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024 / Ж. Д. Кобалава, А. О. Конради, С. В. Недогода // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 9. – С. 230-329. doi:10.15829/1560-4071-2024-6117

28. Лещенко, И.В. О функциональных нарушениях и развитии фиброза легких у больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию / Лещенко И.В., Глушкова Т.В. // Пульмонология. – 2021. – Т. 31, № 5. – С. 653–662. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-653-662

29. Лукина, Ю. В. Приверженность к лекарственной терапии у больных хроническими неинфекционными заболеваниями. Решение проблемы в ряде клинических ситуаций» Консенсус экспертов Национального общества доказательной фармакотерапии и Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний / Ю. В. Лукина, Н. П. Кутишенко, С. Ю. Марцевич [и др.] // Профилактическая медицина. – 2020. – Т. 23, № 3 (Приложение). – С. 42-60.

30. Мамыева, А. Половые и гендарные особенности новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / А. Мамыева, Ш. Мусаева, С. Жыргалбекова [и др.] // Бюллетень науки и практики. – 2022. – Т. 8, № 5. С. 362-378

31. Манукиян, Е. Какими средствами можно гарантированно уничтожить коронавирус / Е. Манукиян // Российская газета. Федеральный выпуск. – 2020. – 17 апр. № 8138.

32. 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, Н.М. Сюзева Российский кардиологический журнал. – 2023. Том 2

8 33. Мартынов, .И. Физиотерапия и кислородотерапия пациентов с дыхательными расстройствами и нарушением мукоцилиарного клиренса. Национальные клинические рекомендации: пульмонология / Мартынов А.И., Авдашева Т.В., Бабак С.Л., [и др.] Терапия. – 2019. – Приложение № 5. С. 101-152

H 34. Методические рекомендации «Особенности течения Long-COVID y инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия»: разработаны P Российским научным медицинским обществом терапевтов, Национальным E научным обществом инфекционистов, Союзом реабилитологов России: R введены впервые: дата введения 2022 / Терапия. – 2022. – Приложение № 1. – C. 1–147. https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.1suppl.1-147

N 35. Методические рекомендации по кодированию и выбору основного K состояния в статистике заболеваемости и первоначальной причины в c статистике смертности, связанных с COVID-19, версия 2, г.Москва, u утверждены 2.07.2021 (письмо Министерства здравоохранения Российской t Федерации от 2 июля 2021 года № 3-2/И/1-5053)

t 36. Михайлова, А.С. Постковидный синдром: патогенетические p механизмы развития одышки и пути их коррекции / А.С. Михайлова, А.С. s Белевский // Практическая пульмонология. – 2021. – № 3. – С. 3-10. DOI: : 10.24412/2409-6636-2021-12415.

/ 37. Морозова, М.А. Валидация русскоязычной версии Госпитальной / шкалы тревоги и депрессии в общей популяции / М.А. Морозова, С.С. d Потанин, А.Г. Бениашвили // Профилактическая медицина. – 2023. – Т. 26, № o 4. – С. 7–14. doi.org/10.17116/profmed2023260417

i

.

o

r

g

/

38. Мухоморова, Л. В. Постковидный синдром – длинный КОВИД. Патофизиология, риски, биомаркеры, диагноз, прогноз / Л. В. Мухоморова, В. В. Вельков // Лабораторная и клиническая медицина. Фармация. – 2022. – Т. 2, № 3. – С. 57 – 64. DOI: 10.14489/lcmp.2022.03.pp.057-064

39. Некаева, Е. С., Гендарные особенности течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у лиц зрелого возраста / Е. С. Некаева, А. Е. Большакова, Е. С. Малышева [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2021. – Т. 13, № 4. – С. 16-26

40. Позднякова, Т. Д. Генез одышки у пациентов, перенесших COVID-19 / Т. Д. Позднякова, Д. С. Суханов, В. А. Исаков, А. Л. Коршунова // Juvenis scientia. – 2023. – № 9-4. – С. 5-17, doi:10.32415/jscientia_2023_9_4_5-17

41. Рассохин В.В. Знания о длительном ковиде открывают путь к эффективной терапии / В.В. Рассохин // Медицинский вестник. – 20.01.2024. – Информационный портал медработников Беларуси: официальный сайт. – URL: https://medvestnik.by/technology/znaniya-o-dlitelnom-kovide-otkryvayut-put-k-effektivnoj-terapii/ (дата обращения 18.04.2024). – Текст: электронный

42. О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения. Федеральный закон от 30 марта 1999 года № 52-ФЗ [в редакции от 26 декабря 2024 года]

43. Руководство по эксплуатации прибора GE Optima CT660 КТ. – 2010

44. Руководство по использованию прибора VaSera VS-1000. – 2003. – С. 138

45. Рустамова, Ф. Е. ХБП как фактор риска смертности при COVID-19 // Ф. Е. Рустамова, Р. У. Мухамбетова, Н. С. Абугалиева [и др.] // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2021. № 4. – С. 65–70

46. Сивякова, О.Н. Случай множественных предикторов long-COVID-19 / О.Н. Сивякова, Е.С. Скрипкина, О.В. Воронова // Клинический разбор в

общей медицине. – 2022. – Т. 3, № 5. – С. 23–26. DOI: 10.47407/kr2022.3.5.00159

47. Сукмарова, З.Н. Актуальность «синдрома легочного сердца» на фоне пандемии COVID-19 / З.Н. Сукмарова, А.В. Демьяненко, Р.Б. Гудантов // Военно-медицинский журнал. – 2021. – Т. 342, № 7. – С. 34-36. DOI: 10.52424/00 269050_2021_342_7_34

48. Супотницкий, М. В. Пандемия «испанки» 1918-1920 гг. в контексте других гриппозных пандемий и «птичьего гриппа» / М. В. Супотницкий // Медицинская картотека. – 2006. – № 11. – С. 31-34

49. Трепакова, М.С. Гендарные особенности коморбидногофона у пациентов с коронавирусной инфекции COVID-19 / М.С. Трепакова, Е.К. Парамонова, С.В. Колбасников, О.В. Радьков // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 1 DOI: https://doi.org/10.17513/spno.30479

50. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Российской Федерации: официальный сайт. – URL: https://rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=20293 (дата обращения: 09.12.2024). – Текст: электронный.

51. Филимонова, А. А. Острые повреждения миокарда при COVID-19: виды, механизмы развития, критерии диагноза, прогноз / А. А. Филимонова, Е. М. Шурпо, С. Н. Котляров, А. А. Булгаков // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2022. – Т. 10, № 3. – С. 311–326. https://doi.org/10.23888/HMJ2022103311-326

52. Филинюк, П.Ю. Связь фенотипов ожирения и сердечно-сосудистых заболеваний / П.Ю. Филинюк, А.Н. Шишкин, И.Ю. Пчелин [и др.] // Juvenis scientia. – 2024. – Т. 10. № 2. – С. 5-14. DOI: 10.32415/jscientia_2024_10_2_5-14

53. Фролова, Е.С. Особенности течения COVID-19 и постковидного периода у пациентов с ожирением / Е.С. Фролова, П.П. Веселовский, Г.А.

Чумакова [и др.] // CardioСоматика. – 2024. – Т. 15, № 4. – С. 344–353. DOI: https://doi.org/10.17816/CS626503

54. Цыганкова, А.Э., Эпидемиология, течение и прогностические признаки длительной COVID-инфекции («Long Covid»): научный обзор / А.Э. Цыганкова, А.Н. Герасимов, В.А. Малов [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2024. – Т. 29, № 1. – С. 64–73. DOI: https://doi.org/10.17816/EID610995,

55. Чазова, И.Е. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания / Чазова И.Е., Миронова О.Ю. // Терапевтический архив. – 2020. – № 9. – С. 4-7. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000742,

56. Чернышова, Т. Е. Реабилитация пациентов, перенесших COVID-19, осложненный альвеолитом и пневмонией: учебное пособие / Т.Е. Чернышова, О.В. Малинин, Н.Ю. Кононова [и др.] // Ижевск: ИГМА, 2022. – 40 с.

57. Чучалин, А.Г. Фиброз легких у больных, перенесших COVID-19 / Чучалин А.Г. // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94. №11. – С. 1333-1339. doi: 10.26442/00403660.2022.11.201943

58. Щербак, С.Г. «Длинный COVID»: современное состояние проблемы. Обзор зарубежных научно-медицинских публикаций / С.Г. Щербак, Д.А. Вологжанин, Т.А. Камилова [и др.] // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. – 2023. – Т. 5, № 1. – С. 52-79. DOI: https://doi.org/10.36425/rehab121733

59. Ющук, Н.Д. Инфекционные болезни. Национальное руководство / Н.Д. Ющук, Ю.Я. Венгеров. // – Москва: ГЭОТАР-Медиа, – 2018. – С. 1112.;

60. Abdel-Gawad, M. Post-COVID-19 syndrome clinical manifestations: A systematic review / M. Abdel-Gawad, M.S. Zaghloul, Abd- S. Elsalam [et al.] // Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem. – 2022. – Vol. 21, № 2. – P. 115-120. doi: 10.2174/1871523021666220328115818;

61. Abu-Ismail, L. COVID-19 and anemia: what do we know so far? / L. Abu-Ismail, M.J.J. Taha, M.T. Abuawwad [et al.] // Hemoglobin. – 2023. – Vol. 47, № 3. – P. 122-129. doi: 10.1080/03630269.2023.2236546;

62. Acharya, V. Meta-analysis of age-related cognitive decline reveals a novel locus for the attention domain and implicates a COVID-19-related gene for global cognitive function / V. Acharya, K.H. Fan, B.E. Snitz [et al.] // Alzheimers Dement. – 2023. – Vol. 19, № 11. – P. 5010-5022. doi: 10.1002/alz.13064;

63. Agerholm-Larsen, B. ACE gene polymorphism in cardiovascular disease: meta-analyses of small and large studies in whites / B. Agerholm-Larsen, B. G. Nordestgaard, A. Tybjaerg-Hansen // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2000. – Vol. 20, № 2. – P. 484-492. doi: 10.1161/01.atv.20.2.484;

64. Aggarwal, G. Association of Cardiovascular Disease With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Severity: A Meta-Analysis / Aggarwal G, Cheruiyot I, Aggarwal S. [et al.] // Curr Probl Cardiol. – 2020. – Vol. 45, № 8:100617. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100617;

65. Akpek, M. Does COVID-19 Cause Hypertension? / M. Akpek // Angiology. – 2022. – Vol. 73, №7. – P. 682-687. doi: 10.1177/00033197211053903;

66. Al-Aly, Z. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19 / Z. Al-Aly, Y. Xie, B. Bowe // Nature. – 2021. – Vol. 594, № 7862. – P. 259-264. doi: 10.1038/s41586-021-03553-9;

67. Al-Tawfiq, J.A. Update on therapeutic options for Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) / J.A. Al-Tawfiq, Z.A. Memish. // Expert Rev Anti Infect Ther. – 2017. – Vol. 15, № 3. – P. 269-275. doi: 10.1080/14787210.2017.1271712

68. Almamlouk, R. COVID-19-Associated cardiac pathology at the postmortem evaluation: a collaborative systematic review / R. Almamlouk, T. Kashour, S. Obeidat [et al.] // Clin Microbiol Infect. – 2022. – Vol. 28, № 8. – P. 1066-1075. doi: 10.1016/j.cmi.2022.03.021;

69. Almulla, A.F. Immune activation and immune-associated neurotoxicity in Long-COVID: A systematic review and meta-analysis of 103 studies comprising

58 cytokines/chemokines/growth factors / A.F. Almulla, Y. Thipakorn, B, Zhou [et al.] // Brain Behav Immun. – 2024. – Vol. 122. – P. 75-94. doi: 10.1016/j.bbi.2024.07.036;

70. Amenta, E.M. Postacute COVID-19: An Overview and Approach to Classification / E.M. Amenta, A. Spallone, M.C. Rodriguez-Barradas [et al.] // Open Forum Infect Dis. – 2020. – vol. 7, № 12. ofaa509. doi: 10.1093/ofid/ofaa509.

71. Aretouli, E. Cognitive and mental health outcomes in long covid / E. Aretouli, M. Malik, C. Widmann [et al.] // BMJ. – 2025. – Vol. 390. e081349. doi: 10.1136/bmj-2024-081349.

72. Arnold, D.T. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort / D.T. Arnold, F.W. Hamilton, A. Milne [et al.] // Thorax. – 2021. – vol. 76, № 4. P. – 399-401. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-216086.

73. 289 Alsaidan, A.A. The potential role of SARS-CoV-2 infection in acute coronary syndrome and type 2 myocardial infarction (T2MI): Intertwining spread / A.A. Alsaidan, H.M. Al-Kuraishy, A.I. Al-Gareeb [et al.] // Immun Inflamm Dis. – 2023. – Vol. 11, № 3:e798. doi: 10.1002/iid3.798;

74. Ashmawy, R. Interplay between Comorbidities and Long COVID: Challenges and Multidisciplinary Approaches / R. Ashmawy, E.A. Hammouda, Y.A. El-Maradny [et al.] // Biomolecules. – 2024. – vol. 14, № 7. – P. 835. https://doi.org/10.3390/biom14070835

75. Assis, G.M.C.C. Investigation of renal function in patients with long COVID in the Amazon region: a cross-sectional study / G.M.C.C. Assis, I.G.D. Veiga, R.N.R. Reis [et al.] // BMC Infect Dis. – 2025. – Vol. 25, № 1:202. doi: 10.1186/s12879-024-10355-7;

76. Ayoubkhani, D. Epidemiology of post-COVID syndrome following hospitalisation with coronavirus: a retrospective cohort study. / D. Ayoubkhani, K. Khunti, V. Nafilyan [et al.] // Sciety. – 2021. https://dx.doi.org/ 10.1101/2021.01.15.21249885

77. Ayoubkhani, D. Risk of Long Covid in people infected with SARS-CoV-2 after two doses of a COVID-19 vaccine: community-based, matched cohort study / D. Ayoubkhani, M.L. Bosworth, S. King [et al.] // Open Forum Infect Dis. – 2022. – Vol. 9, № 9, ofac464. doi: 10.1093/ofid/ofac464

78. Azizi, S.D. Six Minute Walk Test in Covid-19 Recovery Patients / S.D. Azizi, A. Khoshrou, K. Rastgoo [et al.] // J Cardiothorac Med. – 2024. – Vol. 12, № 4. – P. 1418-1426. Doi: 10.22038/jctm.2025.82949.1475

79. Baig, A. M. Computing the effects of SARS-CoV-2 on respiration regulatory mechanisms in COVID-19 / A. M. Baig // ACS Chemical Neuroscience. – 2020. – vol. 11, № 16. – P. 2416-2421. DOI: 10.1021/acschemneuro.0c00349.

80. Battaglia, D.M. SARS-CoV-2 infection induces pro-fibrotic and pro-thrombotic foam cell formation / D.M. Battaglia, C.E. Post, W. Yao [et al.] // Nat Microbiol. 2025 – Vol. 10, № 10. – P 2616-2630. doi: 10.1038/s41564-025-02090-9

81. Bazdar, S. Hemoglobin and Its Relationship with Fatigue in Long-COVID Patients Three to Six Months after SARS-CoV-2 Infection. Biomedicines / S. Bazdar, L.D. Bloemsma, N. Baalbaki [et al.] // Biomedicines. – 2024. – Vol. 12, № 6:1234. doi: 10.3390/biomedicines12061234

82. Beale, A.L. Iron deficiency in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis // A.L. Beale, J.L. Warren, N. Roberts [et al.] // Open Heart. – 2019. – Vol. 6, № 1:e001012. doi: 10.1136/openhrt-2019-001012.

83. Bellmann-Weiler, R. Prevalence and Predictive Value of Anemia and Dysregulated Iron Homeostasis in Patients with COVID-19 Infection / R. Bellmann-Weiler, L. Lanser, R. Barket [et al.] // Journal of clinical medicine. – 2020. – Vol. 9, № 8. – P. 2429. doi: 10.3390/jcm9082429,

84. Boaventura, P. Post-COVID-19 Condition: Where Are We Now? / P. Boaventura, S. Macedo, F. Ribeiro [et al.] // Life (Basel). – 2022. – vol. 12, № 4. – P. 517. doi: 10.3390/life12040517;

85. Borson, S. The Mini-Cog as a screen for dementia: validation in a population-based sample / Borson S, Scanlan JM, Chen P, Ganguli M. // J Am Geriatr Soc. – 2003. – Vol. 51, № 10. – P. 1451-1454. doi: 10.1046/j.1532-5415.2003.51465.x.

86. Bourgonje, A.R. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19) / A.R. Bourgonje, A.E. Abdulle, W. Timens [et al.] // J Pathol. – 2020. – Vol. 251, № 3. – P. 228-248. doi: 10.1002/path.5471;

87. Bowe, B. Postacute sequelae of COVID-19 at 2 years / B. Bowe, Y. Xie, Z. Al-Aly // Nat Med. – 2023. – Vol. 29, № 9. – P. 2347-2357. doi: 10.1038/s41591-023-02521-2; PMID: 37605079; PMCID: PMC10504070

88. Cabello Fernandez, C. Profiles of Individuals With Long COVID Reporting Persistent Cognitive Complaints / C. Cabello Fernandez, V. Didone, H. Slama [et al.] // Arch Clin Neuropsychol. – 2025. –acaf064. doi: 10.1093/arclin/acaf064;

89. Cabrera Martimbianco, A.L. Frequency, signs and symptoms, and criteria adopted for long COVID-19: A systematic review / A.L. Cabrera Martimbianco, R.L. Pacheco, Â.M. Bagattini, R. Riera // Int J Clin Pract. – 2021. – Vol. 75, № 10: e14357. doi: 10.1111/ijcp.14357;

90. Cameli, M. COVID-19 and Acute Coronary Syndromes: Current Data and Future Implications / M. Cameli, M.C. Pastore, G.E. Mandoli [et al.] // Front Cardiovasc Med. – 2021. – Vol. 7:593496. doi: 10.3389/fcvm.2020.593496

91. Canale, M.P. COVID-19-Associated Endothelial Dysfunction and Microvascular Injury: From Pathophysiology to Clinical Manifestations / M.P. Canale, R. Menghini, E. Martelli, M. Federici // Card Electrophysiol Clin. – 2022. – Vol. 14, № 1. – P. 21-28. doi: 10.1016/j.ccep.2021.10.003.

92. Canas, L.S. Profiling post-COVID-19 condition across different variants of SARS-CoV-2: a prospective longitudinal study in unvaccinated wild-type, unvaccinated alpha-variant, and vaccinated delta-variant populations / L.S.

Canas, E. Molteni, J. Deng [et al.] // Lancet Digit Health. – 2023. – Vol. 5, № 7. – P. 421-434. doi: 10.1016/S2589-7500(23)00056-0;

93. Carvalho-Schneider, C. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. / C. Carvalho-Schneider, E. Laurent, A. Lemaignen [et al.] // Clin Microbiol Infect. – 2021. – vol. 27, № 2. – P. 258-263. doi: 10.1016/j.cmi.2020.09.052

94. Carfì, A. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. / A. Carfì, R. Bernabei, F. Landi // JAMA. – 2020. – Vol. 11, № 324(6). – P. 603-605, doi: 10.1001/jama.2020.12603;

95. Ceban, F. COVID-19 vaccination for the prevention and treatment of long COVID: A systematic review and meta-analysis / F. Ceban, D. Kulzhabayeva, N.B. Rodrigues [et al.] // Brain Behav Immun. – 2023. – Vol. 111. – P. 211-229. doi: 10.1016/j.bbi.2023.03.022;

96. Cezar, R. T4 apoptosis in the acute phase of SARS-CoV-2 infection predicts long COVID / R. Cezar, L. Kundura, S. André [et al.] // Front Immunol. – 2024. – Vol. 14:1335352. doi: 10.3389/fimmu.2023.1335352.

97. Cénat, J.M. Prevalence of symptoms of depression, anxiety, insomnia, posttraumatic stress disorder, and psychological distress among populations affected by the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis / J.M. Cénat, C. Blais-Rochette, C.K. Kokou-Kpolou [et al.] // Psychiatry Res. – 2021. – Vol. 295:113599. doi: 10.1016/j.psychres.2020.113599;

98. Chakraborty, C. Blueprint of differentially expressed genes reveals the dynamic gene expression landscape and the gender biases in long COVID / C. Chakraborty, M. Bhattacharya, A. Alshammari, T.H. Albekairi // J Infect Public Health. – 2024. – Vol. 17, № 5. – P. 748-766. doi: 10.1016/j.jiph.2024.02.018.

99. Chakraborty, C. Mapping the Potential Genes and Associated Pathways Involved in Long COVID-Associated Brain Fog Using Integrative Bioinformatics and Systems Biology Strategy / C. Chakraborty, M. Bhattacharya, A. Alshammari [et al.] // Mol Biotechnol. – 2025. – Vol. 67, № 11. – P. 4305-4328. doi: 10.1007/s12033-024-01324-1

100. Chen, F. ApoE4 associated with severe COVID-19 outcomes via downregulation of ACE2 and imbalanced RAS pathway / F. Chen, Y. Chen, Q. Ke [et al.] // J Transl Med. – 2023. – Vol. 21, № 1 (103). doi: 10.1186/s12967-023-03945-7;

101. Chen, C. Association of anemia and COVID-19 in hospitalized patients / C. Chen, W. Zhou, W. Fan [et al.] // Future Virology. – 2021. – Vol. 16, № 7. – P. 459-466. doi: 10.2217/fvl-2021-0044;

102. Cheng, Y. Association between serum 5-methyltetrahydrofolate and homocysteine in Chinese hypertensive participants with different MTHFR C677T polymorphisms: a cross-sectional study / Y. Cheng, S. Liu, D. Chen [et al.] // Nutr J. – 2022. – Vol. 21(1) № 29. doi: 10.1186/s12937-022-00786-w;

103. Cheruiyot, I. Arterial Thrombosis in Coronavirus Disease 2019 Patients: A Rapid Systematic Review / I. Cheruiyot, V. Kipkorir, B. Ngure [et al.] // Ann Vasc Surg. – 2021. – Vol. 70. – P. 273-281. doi: 10.1016/j.avsg.2020.08.087

104. Chilazi, M. COVID and cardiovascular disease: what we know in 2021 / M. Chilazi, E.Y. Duffy, A Thakkar. [et al.] // Curr Atheroscler Rep. – 2021. – Vol. 23, N 7. Abstr. 37. doi: 10.1007/s11883-021-00935-2

105. Choi, M. G. Prognostic Factors for Predicting Post-COVID-19 Condition in Patients With COVID-19 in an Outpatient Setting / M.G. Choi, Y.W. Joo, M.H. Kim *[et al.] //* Journal of Korean Medical Science. – 2024. – Vol. 39, № 2. – P. 23. doi: 10.3346/jkms.2024.39.e23

106. Chopra, V. Sixty-Day Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19 / V. Chopra, S.A. Flanders, M. O'Malley [et al.] // Ann Intern Med. – 2021. – vol. 174, № 4. – P. – 576-578. doi: 10.7326/M20-5661,

107. Cihakova, D. High-value laboratory testing for hospitalized COVID-19 patients: a review / D. Cihakova, M.B. Streiff, S.P. Menez [et al.] // Future Virol. – 2021. – Vol. 10. 2217/fvl-2020-0316. doi: 10.2217/fvl-2020-0316

108. Clark, J.R. Acute-care hospital reencounters in COVID-19 patients / J.R. Clark, A. Batra, N.A. Shlobin [et al.] // Geroscience. – 2021. – Vol. 43, № 4. – P. 2041-2053. doi: 10.1007/s11357-021-00378-2;

109. Cohen, K. Risk of persistent and new clinical sequelae among adults aged 65 years and older during the post-acute phase of SARS-CoV-2 infection: Retrospective cohort study / K. Cohen, S. Ren, K. Heath [et al.] // BMJ. – 2022. – Vol. 376:e068414. doi: 10.1136/bmj-2021-068414;

110. Colarusso, C. Activation of the AIM2 Receptor in Circulating Cells of Post-COVID-19 Patients With Signs of Lung Fibrosis Is Associated With the Release of IL-1α, IFN-α and TGF-β / C. Colarusso, M. Terlizzi, A. Maglio [et al.] // Front Immunol. – 2022. – Vol. 13:934264. doi: 10.3389/fimmu.2022.934264;

111. Copur, S. Post-acute COVID-19 syndrome and kidney diseases: what do we know? / S. Copur, M. Berkkan, C. Basile [et al.] // J Nephrol. – 2022. – Vol. 35, № 3. – P. 795-805. doi: 10.1007/s40620-022-01296-y;

112. Ćosić, K. AI-Based Prediction and Prevention of Psychological and Behavioral Changes in Ex-COVID-19 Patients / K. Ćosić, S. Popović, M. Šarlija [et al.] // Front Psychol. – 2021. – Vol. 12:782866. doi: 10.3389/fpsyg.2021.782866;

113. Crook, H. Long covid-mechanisms, risk factors, and management / H. Crook, S. Raza, J. Nowell [et al.] // BMJ. – 2021. – vol. 374, № 1648. doi: 10.1136/bmj.n1648,

114. d'Ettorre, G. Health-related quality of life in survivors of severe COVID-19 infection / d'Ettorre, G., Vassalini, P., Coppolelli, V. [et al.] // Pharmacological Reports. – 2022. – Vol. 74. – P. 1286–1295. https://doi.org/10.1007/s43440-022-00433-5

115. Dalan, R. The implications of COVID-19 infection on the endothelium: A metabolic vascular perspective / R. Dalan, B.O. Boehm // Diabetes Metab Res Rev. – 2021. – Vol. 37, № 3. – P. 3402. doi: 10.1002/dmrr.3402

116. Davis, H.E. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. / H.E. Davis, G.S. Assaf, L. McCorkell [et al.] // EClinicalMedicine. – 2021. – vol. 38:101019 doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101019

117. Darawshy, F. Inflammatory, fibrotic and endothelial biomarker profiles in COVID-19 patients during and following hospitalization / F. Darawshy, D.

Padawer, A. Qadan [et al.] // Sci Rep. – 2025. – Vol. 15, № 1:24850. doi: 10.1038/s41598-025-09245-y.

118. Davis, H.E. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations / H.E. Davis, L. McCorkell, J.M. Vogel, E.J. Topol // Nat Rev Microbiol. – 2023. – Vol. 21, № 3. – P. 133-146. https://doi: 10.1038/s41579-022-00846-2;

119. Díaz-Salazar, S. Blood group O and post-COVID-19 syndrome / S. Díaz-Salazar, Navas R., Laura Sainz-Maza L [et al.] // medRxiv preprint/ – 2022/ – Vol. 12. https://doi.org/10.1101/2022.03.10.22272197

120. Díez-Cirarda, M. Multimodal neuroimaging in post-COVID syndrome and correlation with cognition / M. Díez-Cirarda, M. Yus, N. Gómez-Ruiz [et al.] // Brain. – 2023. – Vol. 146, № 5. – P. 2142-2152. doi: 10.1093/brain/awac384.

121. Del Prete, A. COVID-19, Acute Myocardial Injury, and Infarction / A. Del Prete, F. Conway, D.G. Della Rocca [et al.] // Card Electrophysiol Clin. – 2022. – Vol. 14, № 1. – P. 29-39. doi: 10.1016/j.ccep.2021.10.004

122. Deng, J. Effects of rehabilitation interventions for old adults with long COVID: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials / J. Deng, C. Qin, M. Lee [et al.] // J Glob Health. – 2024. – Vol. 14:05025. doi: 10.7189/jogh.14.05025;

123. Dennis, A. Multi-organ impairment in low-risk individuals with long COVID. / A. Dennis, M. Wamil, S. Kapur // medRxiv. – 2020. – 10.14.20212555. https://doi.org/10.1101/2020.10.14.20212555,

124. Dennis, A. Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study / A. Dennis, M. Wamil, J. Alberts [et al.] // BMJ open. – 2021. – Vol. 11, N 3. – P. 048391. doi: 10.1136/bmjopen-2020-048391

125. Devanathan G. Excess mortality during and after the COVID-19 emergency in Japan: a two-stage interrupted time-series design / G. Devanathan, P.L.C. Chua, S. Nomura [et al.] // BMJ Public Health. – 2025. – Vol. 3, № 1:e002357. doi: 10.1136/bmjph-2024-002357;

126. Egger, M. Reduced health-related quality of life, fatigue, anxiety and depression affect COVID-19 patients in the long-term after chronic critical illness / M. Egger, C. Wimmer, S. Stummer *[et al.] //* Sci Rep. – 2024. – Vol. 14, № 1:3016. doi: 10.1038/s41598-024-52908-5

127. El Din Hemimi, N.S. Prediction of the Risk for Essential Hypertension among Carriers of C825T Genetic Polymorphism of G Protein β3 (GNB3) Gene / N.S. El Din Hemimi, A.A. Mansour, M.M. Abdelsalam // Biomark Insights. – 2016. – № 11. – P. 69-75. doi: 10.4137/BMI.S38321;

128. Epsi, N.J. Precision Symptom Phenotyping Identifies Early Clinical and Proteomic Predictors of Distinct COVID-19 Sequelae / N.J. Epsi, J.G. Chenoweth, P.W. Blair [et al.] // The Journal of Infectious Diseases. – 2025. – Vol. 232, № 1. – P. 39-49. doi: 10.1093/infdis/jiae318

129. Evans, R.A. Physical, cognitive, and mental health impacts of COVID-19 after hospitalisation (PHOSP-COVID): a UK multicentre, prospective cohort study / R.A. Evans, H.J.C. McAuley, E.M. Harrison [et al.] // Lancet Respir Med. – 2021. – Vol. 9. – P. 1275-1287. DOI:10.1016/S2213-2600(21)00383-0

130. Fan, B.E. Delayed catastrophic thrombotic events in young and asymptomatic post COVID-19 patients / B.E. Fan, T. Umapathi, K. Chua [et al.] // J Thromb Thrombolysis. 2021. – Vol. 51, № 4. – P. 971-977. doi: 10.1007/s11239-020-02332-z

131. Fan, H. Change in global burden of depressive and anxiety disorders due to pandemic: Insight from GBD 2021. / H. Fan, Y. Yang, J. Li [et al.] // J Affect Disord. – 2025. – Vol. 390:119817. doi: 10.1016/j.jad.2025.119817

132. Farr, E. Diaphragm dysfunction in severe COVID-19 as determined by neuromuscular ultrasound / E. Farr, A.R. Wolfe, S. Deshmukh [et al.] // Ann Clin Transl Neurol. – 2021. – Vol. 8(8), – P. 1745-1749. doi: 10.1002/acn3.51416

133. Fakhraei, R. Social vulnerability and long-term cardiovascular Outcomes after Covid-19 hospitalization: an analysis of the American heart association Covid-19 registry linked with medicare claims data / R. Fakhraei, Y.

Song, D.S. Kazi [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2025. – Vol. 14, № 7:e038073. doi: 10.1161/JAHA.124.038073;

134. Fazzini, B. Physical and psychological impairment in survivors of acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis / B. Fazzini, D. Battaglini, L. Carenzo [et al.] //. Br J Anaesth. – 2022. – Vol. 129, № 5. – P. 801-814. doi: 10.1016/j.bja.2022.08.013;

135. Felber, R. SARS-CoV-2 and the Angiotensin-Converting Enzyme 2 Receptor: Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor/Angiotensin 2 Receptor Blocker Utilization and a Shift Towards the Renin-Angiotensin-Aldosterone System Classical Pathway / R. Felber, W. New, S.I. Riskin // Cureus. – 2024. – Vol. 16, № 3:e55563. doi: 10.7759/cureus.55563;

136. Fernandez-de-Las-Peñas, C. Persistence of post-COVID symptoms in the general population two years after SARS-CoV-2 infection: A systematic review and meta-analysis / Fernandez-de-Las-Peñas, K.I. Notarte, R. Macasaet [et al.] // Journal of Infection. – 2024. – Vol. 88, № 2. – P 77-88. doi: 10.1016/j.jinf.2023.12.004;

137. Fernández-de-Las-Peñas, C. Prevalence of post-COVID-19 symptoms in hospitalized and non-hospitalized COVID-19 survivors: A systematic review and meta-analysis. / C. Fernández-de-Las-Peñas, D. Palacios-Ceña, V. Gómez-Mayordomo [et al.]. Eur J Intern Med. – 2021. – vol. 92. – P. 55-70. doi: 10.1016/j.ejim.2021.06.009.

138. Flores, J. Therapeutic potential of Nlrp1 inflammasome, Caspase-1, or Caspase-6 against Alzheimer disease cognitive impairment / J. Flores, A. Noël, M.L. Fillion, A.C. LeBlanc // Cell Death Differ. – 2022. – Vol. 29, № 3. – P. 657-669. doi: 10.1038/s41418-021-00881-1;

139. Francavilla, F. Inflammaging and Immunosenescence in the Post-COVID Era: Small Molecules, Big Challenges / F. Francavilla, F. Intranuovo, G. La Spada [et al.] // ChemMedChem. – 2025. – Vol. 20, № 6:e202400672. doi: 10.1002/cmdc.202400672;

140. Franco, J.V.A. Post-covid-19 conditions in adults: systematic review and meta-analysis of health outcomes in controlled studies / J.V.A. Franco, L.I. Garegnani, M.I. Metzendorf [et al.] // BMJ Med. – 2024. – vol. 3, № 1:e000723. doi: 10.1136/bmjmed-2023-000723;

141. Fu, H. Associations between the polymorphisms of main components in PI3K/Akt pathway and risk of diabetic kidney disease: A meta-analysis / H. Fu, C. Guo, J. Zhang [et al.] // IUBMB Life. – 2023. – Vol. 75, № 7. – P. 624-642. doi: 10.1002/iub.2711;

142. Gandhi, R.S. The complexity of cardiovascular long COVID: where we are / R.S. Gandhi, B. Raman // Cardiovasc Res. – 2024. – Vol. 120, № 8. – P. 30-32. doi: 10.1093/cvr/cvae090

143. Garrigues, E. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19 / E. Garrigues, P. Janvier, Y. Kherabi [et al.] // J Infect. – 2020. – vol. 81, № 6 e4-e6. doi: 10.1016/j.jinf.2020.08.029

144. Gélinas, C. The Behavior Pain Assessment Tool for critically ill adults: a validation study in 28 countries / C. Gélinas, K.A. Puntillo, P. Levin, E. Azoulay // PAIN. – 2017. – Vol. 158, № 5. – P. 811-821. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000834

145. Gentilotti, E. Clinical phenotypes and quality of life to define post-COVID-19 syndrome: a cluster analysis of the multinational, prospective ORCHESTRA cohort / E. Gentilotti, A. Górska, A. Tami [et al.] // EClinicalMedicine. – 2023. – Vol. 62:102107. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.102107;

146. Giovanella, J. Diet-gene interaction: effects of polymorphisms in the ACE, AGT and BDKRB2 genes and the consumption of sodium, potassium, calcium, and magnesium on blood pressure of normotensive adult individuals / J. Giovanella, L.M. Wollinger, L. Capra [et al.] // Mol Cell Biochem. – 2021. – Vol. 476, № 2. – P. 1211-1219. doi: 10.1007/s11010-020-03983-5;

147. Giussani, G. Global COVID-19 Neuro Research Coalition. Prevalence and Trajectories of Post-COVID-19 Neurological Manifestations: A Systematic

Review and Meta-Analysis / G. Giussani, E. Westenberg, D. Garcia-Azorin [et al.] // Neuroepidemiology. -–2024. – Vol. 58, № 2. – P. 120-133. doi: 10.1159/000536352

148. Glowacka, I. Differential downregulation of ACE2 by the spike proteins of severe acute respiratory syndrome coronavirus and human coronavirus NL63 / I. Glowacka, S. Bertram, P. Herzog [et al.] // J Virol. – 2010. – Vol. 84, № 2. – P. 1198-1205. doi: 10.1128/JVI.01248-09;

149. Goërtz, Y.M.J. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? / Y.M.J. Goërtz, M. Van Herck, J.M. Delbressine [et al.] // ERJ Open Res. – 2020. – vol. 6,4 00542. doi: 10.1183/23120541.00542-2020

150. Goldowitz, I. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Board on Global Health; Board on Health Sciences Policy; Committee on Examining the Working Definition for Long COVID. A Long COVID Definition: A Chronic, Systemic Disease State with Profound Consequences / I. Goldowitz, T. Worku, L. Brown [et al.] // National Academies Press (US). – 2024. doi.org/10.17226/27768;

151. Gómez-Sánchez, L. Relationship between the structure, function and endothelial damage, and vascular ageing and the biopsychological situation in adults diagnosed with persistent COVID (BioICOPER study). A research protocol of a cross-sectional study / L. Gómez-Sánchez, O. Tamayo-Morales, N. Suárez-Moreno [et al.] // Front Physiol. – 2023. – Vol. 14:1236430. doi: 10.3389/fphys.2023.1236430;

152. Gopinathannair, R. Cardiac Arrhythmias and Autonomic Dysfunction Associated With COVID-19: A Scientific Statement From the American Heart Association / R. Gopinathannair, B. Olshansky, M.K. Chung [et al.] // Circulation. – 2024. – Vol. 150, № 21. – P. 449-465. doi: 10.1161/CIR.0000000000001290

153. Gorenshtein A. Intervention modalities for brain fog caused by long-COVID: systematic review of the literature / A. Gorenshtein, T. Liba, L. Leibovitch

[et al.] // Neurol Sci. – 2024. – Vol. 45, № 7. – P. 2951-2968. doi: 10.1007/s10072-024-07566-w;

154. Gounaridi, M.I. The Role of Rehabilitation in Arterial Function Properties of Convalescent COVID-19 Patients / Gounaridi MI, Vontetsianos A, Oikonomou E, [et al.] // J Clin Med. – 2023. – Vol. 12, № 6:2233. doi: 10.3390/jcm12062233.

155. Greenhalgh, T. Long COVID: a clinical update / T. Greenhalgh, M. Sivan, A. Perlowski, J.Ž. Nikolich // Lancet. – 2024. – Vol. 404(10453). – P. 707-724. https://doi: 10.1016/S0140-6736(24)01136-X;

156. Guo, L. The C825T polymorphism of the G-protein β3 subunit gene and its association with hypertension and stroke: an updated meta-analysis / L. Guo, L.L. Zhang, B. Zheng [et al.] // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, № 6:e65863. doi: 10.1371/journal.pone.0065863;

157. Gupta, K. Systematic review and meta-analysis of human genetic variants contributing to COVID-19 susceptibility and severity / K. Gupta, G. Kaur, T. Pathak, I. Banerjee // Gene. – 2022. – Vol. 844:146790. doi: 10.1016/j.gene.2022.146790;

158. Gupta, Y. Iron dysregulation in COVID-19 and reciprocal evolution of SARS-CoV-2: Natura nihil frustra facit / Y. Gupta, D. Maciorowski, B. Medernach [et al.] // J Cell Biochem. – 2022. – Vol. 123, № 3. – P. 601-619. doi: 10.1002/jcb.30207;

159. Hall, M.E. Weight-loss strategies for prevention and treatment of hypertension: a scientific statement from the American Heart Association / M.E. Hall, J.B. Cohen, J.D. Ard [et al.] // Hypertension. – 2021. – Vol. 78. – P. 38–50. doi: 10.1161/HYP.0000000000000202.

160. Halpin, S.J. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation / S.J. Halpin, C. McIvor, G. Whyatt [et al.] // J Med Virol. – 2021. – vol. 93, № 2. – P. 1013-1022. doi: 10.1002/jmv.26368,

161. Hartung, T.J. Predictors of non-recovery from fatigue and cognitive deficits after COVID-19: a prospective, longitudinal, population-based study / T.J. Hartung, T. Bahmer, I. Chaplinskaya-Sobol [et al.] // EClinicalMedicine. – 2024. – Vol. 69:102456. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102456;

162. Hoiland, R.L. The association of ABO blood group with indices of disease severity and multiorgan dysfunction in COVID-19. / R.L. Hoiland, N.A. Fergusson, A.R. Mitra [et al.] // Blood Adv. – 2020. – Vol. 27, № 4 (20). – P. 4981-4989

163. Hu, L.Y. Prevalence and risk factors for long COVID in China: A systematic review and meta-analysis of observational studies. / L.Y. Hu, A.Q. Cai, B. Li [et al.] // J Infect Public Health. – 2025. – Vol. 18, № 3. – P. 102652. doi: 10.1016/j.jiph.2025.102652

164. Hu, X. Polymorphisms of adiponectin gene and gene-lipid interaction with hypertension risk in Chinese coal miners: A matched case-control study / X. Hu, Y. Xi, W. Bai [et al.] // PLoS One. – 2022. – Vol. 17, № 9:e0268984. doi: 10.1371/journal.pone.0268984.

165. Huang, C. 6-Month Consequences of COVID-19 in Patients Discharged from Hospital: A Cohort Study. / C. Huang, L. Huang, Y. Wang // The Lancet. – 2021. – № 397. – P. 220-232. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8

166. Huang, C. Clinical Features of Patients Infected with 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.] // The Lancet. – 2020. – Vol. 395, – P. 497-506; doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5

167. Huang, L. Health outcomes in people 2 years after surviving hospitalisation with COVID-19: a longitudinal cohort study. / L. Huang, X. Li, X. Gu. [et al.]. // Lancet Respir Med. – 2022. – vol. 10(9). – P. 863-876. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00126-6

168. Huang, H.P. Post-COVID-19 Condition and Pulmonary Embolism / H.P. Huang, H.W. Wang, C.H. Cheng [et al.] // J Multidiscip Healthc. – 2024. – Vol. 17. – P. 6153-6159. doi: 10.2147/JMDH.S492159.

169. Huang, T. S. COVID-19 and Diabetes: Persistent Cardiovascular and Renal Risks in the Post-Pandemic Landscape / T.S. Huang, J.Y. Chao, H.H. Chang, [et al.] // Life. – 2025. – Vol. 15, № 5. – P. 726. https://doi.org/10.3390/life15050726

170. Ikonomidis, I. Myocardial work and vascular dysfunction are partially improved at 12 months after COVID-19 infection / I. Ikonomidis, V. Lambadiari, A. Mitrakou [et al.] // Eur J Heart Fail. – 2022. – Vol. 24, № 4. – P. 727-729. doi: 10.1002/ejhf.2451;

171. Inoue, S. Post-intensive care syndrome: its pathophysiology, prevention, and future directions / S. Inoue, J. Hatakeyama, Y. Kondo [et al.] // Acute Med Surg. – 2019. – Vol. 6, № 3. – P. 233-246. doi: 10.1002/ams2.415.

172. Ioannou, G.N. Rates and Factors Associated With Documentation of Diagnostic Codes for Long COVID in the National Veterans Affairs Health Care System / G.N. Ioannou, A. Baraff, A. Fox [et al.] // JAMA Netw Open. – 2022. – Vol. 5, № 7:e2224359. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.24359;

173. Ivanova, T. Risk Effects of rs1799945 Polymorphism of the HFE Gene and Intergenic Interactions of GWAS-Significant Loci for Arterial Hypertension in the Caucasian Population of Central Russia / T. Ivanova, M. Churnosova, M. Abramova [et al.] // Int J Mol Sci. – 2023. – Vol. 24, № 9:8309. doi: 10.3390/ijms24098309.

174. Ivanova, T. Sex-Specific Features of the Correlation between GWAS-Noticeable Polymorphisms and Hypertension in Europeans of Russia / T. Ivanova, M. Churnosova, M. Abramova [et al.] // Int J Mol Sci. – 2023. – Vol. 24, № 9:7799. doi: 10.3390/ijms24097799.

175. Iversen, K. Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies and reduced risk of reinfection through 6 months: a Danish observational cohort study of 44 000 healthcare workers / K. Iversen, J.H. Kristensen, R.B. Hasselbalch [et al.] // Clinical Microbiology and Infection. – 2022. – Vol. 28, № 5. – P. 710-717. doi: 10.1016/j.cmi.2021.09.005

176. Iversen, K.K. Lung Function Trajectories in Mild COVID-19 With 2-year Follow-up / K.K. Iversen, A. Ronit, M.G. Ahlström [et al.] // J Infect Dis. – 2024. – Vol. 229, № 6. – P. 1750-1758. doi: 10.1093/infdis/jiae037;

177. Izquierdo-Pujol, J. The importance of post-COVID condition phenotypes characterization to decipher the mechanisms underlying this post-viral syndrome / J. Izquierdo-Pujol, S. Morón-López // World J Pediatr. – 2024. – Vol. 20, № 6. – P. 633-634. doi: 10.1007/s12519-024-00812-3;

178. Jakubec, P. Pulmonary Complications after COVID-19 / P. Jakubec, K. Fišerová, S. Genzor, M. Kolář // Life (Basel). – 2022. – Vol. 12, № 3:357. doi: 10.3390/life12030357;

179. Jennifer, K. Post-acute sequelae of COVID-19 infection / K. Jennifer, S.B.D. Shirley, P. Avi [et al.] // Prev Med Rep. – 2023. – Vol. 31:102097. doi: 10.1016/j.pmedr.2022.102097.

180. Jimeno-Almazán, A. Post-COVID-19 Syndrome and the Potential Benefits of Exercise / A. Jimeno-Almazán, J.G. Pallarés, Á. Buendía-Romero [et al.] // Int J Environ Res Public Health. – 2021. – Vol. 18, № 10:5329. doi: 10.3390/ijerph18105329

181. Joseph, J. J. The Association of ARMC5 with the Renin-Angiotensin-Aldosterone System, Blood Pressure, and Glycemia in African Americans / J. J. Joseph, X. Zhou, M. Zilbermint [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2020. – Vol. 105, № 8. – P. 2625–2633. doi: 10.1210/clinem/dgaa290;

182. Jones, K.E. Global trends in emerging infectious diseases / K.E. Jones, N.G. Patel, M.A. Levy [et al.] // Nature. – 2008. – – Vol. 451(7181) – P. 990-993. doi:10.1038/nature06536

183. Jose, R.J. Does coronavirus disease 2019 disprove the obesity paradox in acute respiratory distress syndrome? / R.J. Jose, A. Manuel // Obesity (Silver Spring). – 2020. – vol. 28, № 6. – P. 1007. https://dx.doi.org/10.1002/oby.22835

184. Jukic, I. Association between COVID-19 Infection or Vaccination Outcomes and Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene Polymorphism: A

Systematic Review of the Literature / I. Jukic, A. Heffernan, A.F. Schelling [et al.] // J Pers Med. – 2023. – Vol. 13. № 12:1687. doi: 10.3390/jpm13121687;

185. Kakoullis, L. Powassan Virus Infections: A Systematic Review of Published Cases / L. Kakoullis, V.R. Vaz, D. Kaur [et al.] // Trop Med Infect Dis. – 2023. – Vol. 8, № 12. – P. 508. doi: 10.3390/tropicalmed8120508.

186. Kalideen, K. Genetic Factors Contributing to the Pathogenesis of Essential Hypertension in Two African Populations / K. Kalideen, B. Rayner, R. Ramesar // J Pers Med. – 2024. – Vol. 14, № 3. – P. 323. doi: 10.3390/jpm14030323. PMID: 38541065; PMCID: PMC10971352,

187. Kamal, M. Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations / M. Kamal, M. Abo Omirah, A. Hussein, H. Saeed // Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations. Int J Clin Pract. – 2021. – Vol. 75, № 3:e13746. doi: 10.1111/ijcp.13746.

188. Katsoularis, I. Risk of acute myocardial infarction and ischaemic stroke following COVID-19 in Sweden: a self-controlled case series and matched cohort study / I. Katsoularis, O. Fonseca-Rodríguez, P. Farrington [et al.] // Lancet. – 2021. – Vol. 398(10300). – P. 599-607. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00896-5;

189. Kempuraj, D. Long COVID elevated MMP-9 and release from microglia by SARS-CoV-2 Spike protein / D. Kempuraj, I. Tsilioni, K.K. Aenlle [et al.] // Transl Neurosci. – 2024. – Vol. 15, № 1:20220352. doi: 10.1515/tnsci-2022-0352.

190. Kenny, G. Identification of Distinct Long COVID Clinical Phenotypes Through Cluster Analysis of Self-Reported Symptoms / Kenny G, McCann K, O'Brien C, [et al.] // Open forum infectious diseases. – 2022. – Vol. 9, № 4. https://doi: 10.1093/ofid/ofac060;

191. Kim, Y. Long COVID prevalence and impact on quality of life 2 years after acute COVID-19 / Y. Kim, S. Bae, H.H. Chang, S.W. Kim // Sci Rep. – 2023. – *Vol.* 13, № 1:11207. doi: 10.1038/s41598-023-36995-4

192. Kirchberger, I. Subjective and Objective Cognitive Impairments in Non-Hospitalized Persons 9 Months after SARS-CoV-2 Infection / I. Kirchberger,

D. Peilstöcker, T.D. Warm [et al.] // Viruses. – 2023. – Vol. 15, № 1. – P. 256. doi: 10.3390/v15010256

193. Kronstein-Wiedemann, R. Long-COVID is Associated with Impaired Red Blood Cell Function / R. Kronstein-Wiedemann, K. Tausche, M. Kolditz [et al.] // Horm Metab Res. – 2024. – Vol. 56, № 4. – P. 318-323. doi: 10.1055/a-2186-8108

194. Krljanac, G. Cardiovascular manifestations of patients with long Covid / G. Krljanac, M. Asanin, M. Viduljevic [et al.] // Diagnostics (Basel). – 2025. – Vol. 15, № 14:1771. doi: 10.3390/diagnostics15141771;

195. Lammi, V. Genome-wide association study of long COVID / V. Lammi, T. Nakanishi, S.E. Jones // Nat Genet. – 2025. – Vol. 57 № 6. P. – 1402-1417. doi: 10.1038/s41588-025-02100-w

196. Le, G.H. Impact of elevated body mass index (BMI) on cognitive functioning and inflammation in persons with post-COVID-19 condition: a secondary analysis / G.H. Le, A.T.H. Kwan, Z. Guo [et al.] // Acta Neuropsychiatr. – 2024. – Vol. 36, № 4. – P. 211-217. doi: 10.1017/neu.2024.16;

197. Lippi, G. Epidemiology and Predisposing Factors of Post-COVID Venous Thrombosis: A Concise Review / G. Lippi, E.J. Favaloro // Semin Thromb Hemost. – 2024. – Vol. 50, № 2. P. 271-274. doi: 10.1055/s-0043-1770051

198. Li, J. The roles of lipids and inflammation in the association between the triglyceride-glucose index and arterial stiffness: evidence from two large population-based surveys / J. Li, P. Ye, X. Peng, G. Xiang // Lipids Health Dis. – 2024. – Vol. 23, № 1:190. doi: 10.1186/s12944-024-02183-0;

199. Li, Q. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia / Q. Li, M. Med., X. Guan [et al.] // The new England journal of medicine. – 2020. – VOL. 382 № 13. – P. 1199-1207. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316

200. Lechuga, G.C. Hematological alterations associated with long COVID-19 / G.C. Lechuga, C.M. Morel, S.G. De-Simone // Front Physiol. – 2023. – Vol. 14, 1203472. doi: 10.3389/fphys.2023.1203472

201. Lopez-Leon, S. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. / S. Lopez-Leon, T. Wegman-Ostrosky, C. Perelman [et al.] medRxiv [Preprint]. – 2021. – 01.27.21250617 doi: 10.1101/2021.01.27.21250617,

202. Lim, S. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management / S. Lim, J.H. Bae, H.S. Kwon, M.A. Nauck // Nat Rev Endocrinol. – 2021. – Vol. 17, № 1. – P. 11-30. doi: 10.1038/s41574-020-00435-4

203. Lip, S. Long-term effects of SARS-CoV-2 infection on blood vessels and blood pressure – LOCHINVAR / S. Lip, T.Q.B. Tran, R. Hanna [et al.] // J Hypertens. – 2025. – Vol. 43, № 6. – P. 1057-1065. doi: 10.1097/HJH.0000000000004013;

204. Lippi, G. COVID-19 and its long-term sequelae: what do we know in 2023? / G. Lippi, F. Sanchis-Gomar, B.M. Henry // Pol Arch Intern Med. – 2023. – Vol. 133, № 4:16402. doi: 10.20452/pamw.16402;

205. Lippi, G. D-dimer: old dogmas, new (COVID-19) tricks / G. Lippi, F. Mullier, E. J. Favaloro // Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. – 2023. – Vol. 61, №. 5. – P. 841-850. doi: 10.1515/cclm-2022-0633;

206. MacEwan, S.R. The Impact of Long COVID on Employment and Well-Being: A Qualitative Study of Patient Perspectives / S.R. MacEwan, S. Rahurkar, W.L. Tarver [et al.] // J Gen Intern Med. – 2025. – Vol. 40, № 5. – P. 1070-1077. doi: 10.1007/s11606-024-09062-5

207. Maestre-Muñiz, M.M. Long-Term Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 at One Year after Hospital Discharge / M.M. Maestre-Muñiz, Á. Arias, E. Mata-Vázquez [et al.] // J Clin Med. – 2021. – Vol. 10, № 13:2945. doi: 10.3390/jcm10132945;

208. Mahase, E. Long covid could be four different syndromes, review suggests / E. Mahase // BMJ. – 2020. – vol. 371:m3981. doi: 10.1136/bmj.m3981,

209. Maison, D.P. Peripheral immune progression to long COVID is associated with mitochondrial gene transcription: A meta-analysis / D.P. Maison,

V.S. Khadka, I. Mohd-Ibrahim [et al.] // Mitochondrion. – 2025. – Vol. 85. 102072. doi: 10.1016/j.mito.2025.102072

210. Mateu, L. Determinants of the onset and prognosis of the post-COVID-19 condition: a 2-year prospective observational cohort study / L. Mateu, C. Tebe, C. Loste [et al.] // The Lancet Regional Health - Europe. – 2023. – Vol. 33. – P. 100724. DOI: 100724. 10.1016/j.lanepe.2023.100724

211. Masuda, Y. Interrelationships Between Plasma Levels of Brain Natriuretic Peptide and Prolonged Symptoms Due to Long COVID / Y. Masuda, Y. Otsuka, K. Tokumasu [et al.] // J Clin M мted. – 2025. – Vol. 14, № 3. – P. 817. doi: 10.3390/jcm14030817;

212. Maruhashi, T. Pathophysiological Association of Endothelial Dysfunction with Fatal Outcome in COVID-19 / T. Maruhashi, Y. Higashi // Int J Mol Sci. – 2021. – Vol. 22, № 10:5131. doi: 10.3390/ijms22105131;

213. Maruhashi, T. Cardiovascular risk in patients receiving antihypertensive drug treatment from the perspective of endothelial function / T. Maruhashi, Y. Higashi // Hypertension Res. – 2022. – Vol. 45. – P. 1322–1333. doi: 10.1038/s41440-022-00936-x;

214. Matviichuk, A. Unveiling risk factors for post-COVID-19 syndrome development in people with type 2 diabetes / A. Matviichuk, V. Yerokhovych, Zemskov [et al.] // Front Endocrinol (Lausanne). – 2024. – Vol. 15:1459171. doi: 10.3389/fendo.2024.1459171

215. Marzoog, B. A. Gastrointestinal tract and kidney Injury Pathogenesis in Post-COVID-19 Syndrome / B.A. Marzoog // Current Diabetes Reviews. – 2024. – Vol. 20, № 4. – P. 1-9 doi: 10.2174/0115733998250889230919185305;

216. Mavraganis, G. Clinical implications of vascular dysfunction in acute and convalescent COVID-19: A systematic review / G. Mavraganis, M.A. Dimopoulou, D. Delialis [et al.] // Eur J Clin Invest. – 2022. – Vol. 52, № 11:e13859. doi: 10.1111/eci.13859;

217. McGarry, T. Hypoxia, oxidative stress and inflammation / T. McGarry, M. Biniecka, D.J. Veale, U. Fearon Hypoxia, oxidative stress and inflammation //

Free Radic Biol Med. – 2018. – Vol. 125. – P. 15-24. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.03.042;

218. McDonald, L.T. Healing after COVID-19: are survivors at risk for pulmonary fibrosis? / L.T. McDonald // Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. – 2021. – Vol. 320, № 2. – P. 257-265. doi: 10.1152/ajplung.00238.2020.

219. Medical Channel: официальный сайт. – URL: https://medach.pro/post/2684 (дата обращения: 21.10.2024). – Текст: электронный.

220. Medori, M.C. Serum proteomic profiling reveals potential inflammatory biomarkers in long-COVID patients: a comparative analysis with healthy controls / M.C. Medori, K. Dhuli, S. Tezzele [et al.] // Eur Rev Med Pharmacol Sci. – 2023. – Vol. 27, № 6. – P. 1-12. doi: 10.26355/eurrev_202312_34684;

221. Mehta, P. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression / P. Mehta, D.F. McAuley, M. Brown [et al.] // Lancet. – 2020. – Vol. 395(10229). – P. 1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0;

222. Mehta, P. Understanding post-COVID-19 interstitial lung disease (ILD): a new fibroinflammatory disease entity / P. Mehta, I. O. Rosas, M. Singer // Intensive Care Med. – 2022. – Vol. 48, № 12. – P. 1803-1806. doi: 10.1007/s00134-022-06877-w

223. Mehrotra-Varma, S. Patients with type 1 diabetes are at elevated risk of developing new hypertension, chronic kidney disease and diabetic ketoacidosis after COVID-19: Up to 40 months' follow-up / S. Mehrotra-Varma, J.Y. Lu, M.S. Boparai [et al.] // Diabetes Obes Metab. – 2024. – Vol. 26, № 11. – P. 5368-5375. doi: 10.1111/dom.15900.

224. Mitrani, R.D. COVID-19 cardiac injury: Implications for long-term surveillance and outcomes in survivors / R.D. Mitrani, N. Dabas, J.J. Goldberger // Heart Rhythm. – 2020. – Vol. 17, № 11. – P. 1984-1990. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.06.026

225. Milacić, Nena. VALIDITY OF CAT AND MMRC – DYSPNEA SCORE IN EVALUATION OF COPD SEVERITY / N. Milacić, B. Milacić, O. Dunjić, M. Milojkovic // Acta Medica Medianae. – 2015. – Vol. 54, № 1. – P. 66-70. doi:10.5633/amm.2015.0111

226. Moen, J.K. Neuroimmune pathophysiology of long COVID / J.K. Moen, C.A. Baker, A. Iwasaki // Psychiatry Clin Neurosci. – 2025. – Vol. 79, № 9. – P. 514-530. doi: 10.1111/pcn.13855

227. Montoy, J.C.C. Prevalence of Symptoms ≤12 Months After Acute Illness, by COVID-19 Testing Status Among Adults - United States, December 2020-March 2023 / J.C.C. Montoy, J. Ford, H. Yu [et al.] // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. – 2023. – Vol. 72, № 32. – P. 859-865. doi: 10.15585/mmwr.mm7232a2;

228. Moreno-Pérez, O. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study / O. Moreno-Pérez, E. Merino, J.M. Leon-Ramirez [et al.] // J Infect. – 2021. – vol. 82, № 3. P. – 378-383. doi: 10.1016/j.jinf.2021.01.004.

229. Mohammadi, A. Post-COVID-19 Pulmonary Fibrosis / A. Mohammadi, I. Balan, S. Yadav [et al.] // Cureus. – 2022. – Vol. 14, № 3. – P. 22770. doi: 10.7759/cureus.22770.

230. Mondry, A. Polymorphisms of the insertion / deletion ACE and M235T AGT genes and hypertension: surprising new findings and meta-analysis of data / A. Mondry, M. Loh, P. Liu [et al.] // BMC Nephrol. – 2005. – Vol. 6, № 1. doi: 10.1186/1471-2369-6-1;

231. Nasserie, T. Assessment of the Frequency and Variety of Persistent Symptoms Among Patients With COVID-19: A Systematic Review. / T. Nasserie, M. Hittle, S.N. Goodman // JAMA Netw Open. – 2021. – Vol. 4, № 5. e2111417. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.11417.),

232. NICE. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. Published 18 December 2020. Accessed January 25 (2024) https://www.nice.org.uk/guidance/ng188

233. Nikolaev, A. APP binds DR6 to trigger axon pruning and neuron death via distinct caspases / A. Nikolaev, T. McLaughlin, D.D. O'Leary, M. Tessier-Lavigne // Nature. – 2009. – Vol. 457(7232). – P. 981-989. doi: 10.1038/nature07767;

234. Nishi, K. A Potential Novel Treatment for Chronic Cough in Long COVID Patients: Clearance of Epipharyngeal Residual SARS-CoV-2 Spike RNA by Epipharyngeal Abrasive Therapy / K. Nishi, S. Yoshimoto, T. Tanaka [et al.] // Cureus. – 2023. – Vol. 15, №. 1:e33421. doi: 10.7759/cureus.33421;

235. Noori, M. How SARS-CoV-2 might affect potassium balance via impairing epithelial sodium channels? / M. Noori, S.A. Nejadghaderi, M.J.M. Sullman [et al.] // Mol Biol Rep. – 2021. – Vol. 48, № 9. – P. 6655-6661. doi: 10.1007/s11033-021-06642-0;

236. Nozato, Y. Hypertension management before and under the COVID-19 pandemic: lessons and future directions / Y. Nozato, K. Yamamoto, H. Rakugi // Hypertens Res. – 2023. – Vol. 46, № 6. – P. 1471-1477. doi: 10.1038/s41440-023-01253-7;

237. Ogungbe, O. Cardiac postacute sequelae symptoms of SARS-CoV-2 in community-dwelling adults: Cross-sectional study / O. Ogungbe, N.A. Gilotra, P.M. Davidson [et al.] // Open Heart. – 2022. – Vol. 9:e002084. doi: 10.1136/openhrt-2022-002084

238. Oikonomou, E. Endothelial dysfunction in acute and long standing COVID-19: a prospective cohort study / E. Oikonomou, N. Souvaliotis, S. Lampsas [et al.] // Vascul Pharmacol. – 2022. – Vol. 144:106975. doi: 10.1016/j.vph.2022.106975;

239. Owen, R. Profiling the persistent and episodic nature of long COVID symptoms and the impact on quality of life and functional status: a cohort observation study / R. Owen, R.E. Ashton, T. Bewick [et al.] // J Glob Health. – 2025. – Vol. 15:04006. doi: 10.7189/jogh.15.04006

240. Oliveira, M.R. Endothelial function provides early prognostic information in patients with COVID-19: a cohort study / M.R. Oliveira, G.D. Back,

C. da Luz Goulart [et al.] // Respir Med. – 2021. – Vol. 185:106469. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106469;

241. Oronsky, B. A. Review of Persistent Post-COVID Syndrome (PPCS) / B. Oronsky, C. Larson, T.C. Hammond [et al.] // Clin Rev Allergy Immunol. – 2023. – Vol. 64, № 1. – P. 66-74. doi: 10.1007/s12016-021-08848-3;

242. Papakonkonstantinou, E. Hypoxia differentially enchances the effects of transforming growth factor-b isorforms on the synthesis and secretion of glycosaminoglycans by human lung fibroblasts / E. Papakonkonstantinou, M. Roth, M. Tamm [et al.] // J Pharmacol Exp Ther. – 2002. – Vol. 301. – P. 830-837. doi: 10.1124/jpet.301.3.830].

243. Parkin, A. G. A Multidisciplinary NHS COVID-19 Service to Manage Post-COVID-19 Syndrome in the Community / A. Parkin, J. Davison, R. Tarrant [et al.] // J Prim Care Community Health. – 2021. – Vol. 12. 21501327211010994. doi: 10.1177/21501327211010994

244. Pavli, A. Post-COVID Syndrome: Incidence, Clinical Spectrum, and Challenges for Primary Healthcare Professionals / A. Pavli, M. Theodoridou, H.C. Maltezou // Arch Med Res. – 2021. – vol. 52, № 6. – P. 575-581. doi: 10.1016/j.arcmed.2021.03.010

245. Pecoraro, V. Genetic polymorphisms of ACE1, ACE2, IFTM3, TMPRSS2 and TNFα genes associated with susceptibility and severity of SARS-CoV-2 infection: a systematic review and meta-analysis / V. Pecoraro, M. Cuccorese, T. Trenti // Clin Exp Med. – 2023. – Vol. 23, № 7. – P. 3251-3264. doi: 10.1007/s10238-023-01038-9;

246. Pelà, G. Sex-Related Differences in Long-COVID-19 Syndrome / G. Pelà, M. Goldoni, E. Solinas [et al.] // J Womens Health (Larchmt). – 2022. – Vol. 31, №5. – P. 620-630. doi: 10.1089/jwh.2021.0411.

247. Peluso, M.J. Mechanisms of long COVID and the path toward therapeutics / M.J. Peluso, S.G. Deeks // Cell. – 2024. – Vol. 187, № 20. – P. 5500-5529. doi: 10.1016/j.cell.2024.07.054;

248. Peter, R.S. Persistent symptoms and clinical findings in adults with post-acute sequelae of COVID-19/post-COVID-19 syndrome in the second year after acute infection: A population-based, nested case-control study / R.S. Peter, A. Nieters, S. Göpel [et al.] // PLoS Med. – 2025. – Vol. 22, № 1:e1004511. doi: 10.1371/journal.pmed.1004511

249. Petrilli, C.M. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study / C.M. Petrilli, S.A. Jones, J. Yang [et al.] // BMJ. – 2020. – Vol. 369:m1966. doi: 10.1136/bmj.m1966.

250. Perottet, J. Ferritin as a predictive biomarker of severity in Covid-19 / J. Perottet, C. Gondolf, F. Grandhomme [et al.] // Ann Biol Clin (Paris). – 2022. – Vol. 80, № 4. – P. 363-368. doi: 10.1684/abc.2022.1725. PMID: 36099346.

251. Premeaux, T.A. Emerging Insights on Caspases in COVID-19 Pathogenesis, Sequelae, and Directed Therapies / T.A. Premeaux, S.T. Yeung, Z. Bukhari [et al.] // Front Immunol. – 2022. – Vol. 13:842740. doi: 10.3389/fimmu.2022.842740. PMID: 35265086; PMCID: PMC8899608,

252. Pereira, A. Impact of post-COVID-19 condition on health status and functional capacity: A cross-sectional study / A. Pereira, L. Amaral, I. Dias [et al.] // Cardiopul Phys Ther J. – 2025. – № 36. – P. 74–80. doi: 10.1097/cpt.0000000000000272

253. Pescaru, C.C. The Effects of COVID-19 on Skeletal Muscles, Muscle Fatigue and Rehabilitation Programs Outcomes / C.C. Pescaru, A. Marițescu, E.O. Costin [et al.] // Medicina (Kaunas). – 2022 – Vol. 58, № 9:1199. doi: 10.3390/medicina58091199

254. Podzolkov, V. Association of COVID-19 and Arterial Stiffness Assessed using Cardiovascular Index (CAVI) / V. Podzolkov, A. Bragina, A. Tarzimanova [et al.] // Curr Hypertens Rev. – 2024. – Vol. 20, № 1. – P. 44-51. doi: 10.2174/0115734021279173240110095037;

255. Pourali, F. Relationship between blood group and risk of infection and death in COVID-19: a live meta-analysis / F. Pourali, M. Afshari, R. Alizadeh-

Navaei [et al.] // New microbes and new infections. – 2020. – Vol. 37. – P. 100743. DOI:10.1101/2020.06.07.20124610

256. Premraj, L. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis / L. Premraj, N.V. Kannapadi, J. Briggs [et al.] // J Neurol Sci. – 2022. – Vol. 434:120162. doi: 10.1016/j.jns.2022.120162;

257. Pretorius, E. Prevalence of symptoms, comorbidities, fibrin amyloid microclots and platelet pathology in individuals with Long COVID/Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC) / E. Pretorius, C. Venter, G.J. Laubscher [et al.] // Cardiovasc Diabetol. – 2022. – Vol. 21, № 148. doi: 10.1186/s12933-022-01579-5;

258. Puntmann, V.O. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) / Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, [et al.] // JAMA Cardiol. – 2020. – Vol. 5, № 11. – P. 1265-1273. doi: 10.1001/jamacardio.2020.3557

259. Qi, L. Caspase-6 is a key regulator of cross-talk signal way in PANoptosis in cancer / L. Qi, L. Wang, M. Jin [et al.] // Immunology. – 2023. – Vol. 169, № 3. – P. 245-259. doi: 10.1111/imm.13633;

260. Qian, Z. Association between hypertension and prognosis of patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Z. Qian, Z. Li, J. Peng [et al.] // Clin Exp Hypertens. – 2022. – Vol. 44, № 5. – P. 451-458. doi: 10.1080/10641963.2022.2071914;

261. Qin, X. Interaction of serum vitamin B_{12} and folate with MTHFR genotypes on risk of ischemic stroke / X. Qin, J.D. Spence, J. Li [et al.] // Neurology. – 2020. – Vol. 94, № 11. – P. 1126-1136. doi: 10.1212/WNL.0000000000008932;

262. Rahmati, M. Long-Term Sequelae of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis of Symptoms 3 Years Post-SARS-CoV-2 Infection / M. Rahmati, R. Udeh, J. Kang [et al.] // J Med Virol. – 2025. – Vol. 97, № 6:e70429. doi: 10.1002/jmv.70429;

263. Rahmati, M. The effect of SARS-CoV-2 infection on cardiac function in post-COVID-19 survivors: A systematic review and meta-analysis / M. Rahmati, A. Koyanagi, E. Banitalebi [et al.] // J Med Virol. – 2023. – Vol. 95, № 1:e28325. doi: 10.1002/jmv.28325;

264. Raman, B. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus / B. Raman, D.A. Bluemke, T.F. Lüscher, S. Neubauer // Eur Heart J. – 2022. – Vol. 43, № 11. – P. 1157-1172. doi: 10.1093/eurheartj/ehac031;

265. Ramlall, V. Immune complement and coagulation dysfunction in adverse outcomes of SARS-CoV-2 infection / V. Ramlall, P.M. Thangaraj, C. Meydan, et al. // Nat Med. – 2020. – Vol. 26, № 10. – P. 1609-1615. DOI: 10.1038/s41591-020-1021-2

266. Ramamoorthy, R. Kidney damage in long COVID: studies in experimental mice / R. Ramamoorthy, H. Hussain, N. Ravelo [et al.] // Biology (Basel). – 2023. – Vol. 12, № 8. – P. 1070. doi: 10.3390/biology12081070.

267. Raveendran, A.V. Long COVID-19: Challenges in the diagnosis and proposed diagnostic criteria. / A.V. Raveendran // Diabetes Metab Syndr. – 2021. – vol. 15, № 1. – P. 145– 146. doi: 10.1016/j.dsx.2020.12.025

268. Reese, J.T. Generalisable long COVID subtypes: findings from the NIH N3C and RECOVER programmes / J.T. Reese, H. Blau, E. Casiraghi [et al.] // EBioMedicine. – 2023. – Vol. 87:104413. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104413;

269. Rocha, R. P. S. Post-COVID-19 syndrome among hospitalized COVID-19 patients: a cohort study assessing patients 6 and 12 months after hospital discharge / R.P.S. Rocha, A.C.S. Andrade, F.N. Melanda, A.P. Muraro // Cad Saude Publica. – 2024. – Vol. 40, № 2:e00027423. doi: 10.1590/0102-311XPT027423.

270. Rogers, J.P. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic / J.P. Rogers, E. Chesney, D. Oliver [et al.] // Lancet Psychiatry. – 2020. – vol. 7 № 7. – P. 611-627. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30203-0.

271. Sabanoglu, C. Long-term predictive value of cardiac biomarkers in patients with COVID-19 infection / C. Sabanoglu, I.H. Inanc, E. Polat, S.A. Peker // Eur Rev Med Pharmacol Sci. – 2022. – Vol. 26, № 17. – P. 6396-6403. doi: 10.26355/eurrev_202209_29667;

272. Salisu-Olatunji, S.O. COVID-19-related morbidity and mortality in people with multiple long-term conditions: a systematic review and meta-analysis of over 4 million people / S.O. Salisu-Olatunji, Y.V. Chudasama, N. Kaur [et al.] // J R Soc Med. – 2024. – Vol. 117, № 10. – P. 336-351. doi: 10.1177/01410768241261507

273. Samad, M. Natriuretic Peptides as Biomarkers: Narrative Review and Considerations in Cardiovascular and Respiratory Dysfunctions / M. Samad, S. Malempati, C.B.A. Restini // Yale J Biol Med. – 2023. – Vol. 96, № 1. – P. 137-149. DOI: 10.59249/NCST6937405;

274. Santisteban, M.M. Hypertension, Neurovascular Dysfunction, and Cognitive Impairment. Hypertension / M.M. Santisteban, C. Iadecola, D. Carnevale // Hypertension. – 2023. – Vol. 80, № 1. – P. 22-34. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.18085.;

275. Schultheiß, C. The IL-1β, IL-6, and TNF cytokine triad is associated with post-acute sequelae of COVID-19 / C. Schultheiß, E. Willscher, L. Paschold [et al.] // Cell Rep Med. – 2022. – Vol. 3, № 6:100663. doi: 10.1016/j.xcrm.2022.100663;

276. Schnaubelt, S. Arterial stiffness in acute COVID-19 and potential associations with clinical outcome / S. Schnaubelt, J. Oppenauer, D. Tihanyi [et al.] // J Intern Med. – 2021. – Vol. 290, № 2. – P. 437-443. doi: 10.1111/joim.13275;

277. Scolari, F.L. Long-Term Cardiopulmonary Function After COVID-19-Associated Acute Respiratory Distress Syndrome: A Multicenter Case-Control Study / F.L. Scolari, M.M. Rover, G. Trott [et al.] // Crit Care Explor. – 2025. – Vol. 7, № 7:e1286. doi: 10.1097/CCE.0000000000001286.

278. Shah, B. Long COVID and Wavering Incidence of Pulmonary Embolism: A Systematic Review / B. Shah, M.N. Ahmad, M. Khalid, [et al.] // J

Community Hosp Intern Med Perspect. – 2023. – Vol. 13, № 5. – P. 23-31. doi: 10.55729/2000-9666.1233.

279. Serrano Del Pueblo, V.M. Brain and cognitive changes in patients with long COVID compared with infection-recovered control subjects / V.M. Serrano Del Pueblo, G. Serrano-Heras, C.M. Romero Sánchez [et al.] // Brain. – 2024. – Vol. 147, № 10. – P. 3611-3623. doi: 10.1093/brain/awae101.

280. Shoshan-Barmatz, V. Apoptotic proteins with non-apoptotic activity: expression and function in cancer / V. Shoshan-Barmatz, T. Arif, A. Shteinfer-Kuzmine // Apoptosis. – 2023. – Vol. 28, № 5-6. – P. 730-753. doi: 10.1007/s10495-023-01835-3;

281. Seto, W.H. Infection prevention and control measures for acute respiratory infections in healthcare settings: an update / W.H. Seto, J.M. Conly, C.L. Pessoa-Silva [et al.] // East Mediterr Health J. – 2013. – Vol. 19, № 1. – P.39–47.

282. Singh, J. Kidney disease and COVID-19 disease severity-systematic review and meta-analysis / J. Singh, P. Malik, N. Patel [et al.] // Clin Exp Med. – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 125-135. doi: 10.1007/s10238-021-00715-x;

283. Simonnet, A. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation / A. Simonnet, M. Chetboun, J. Poissy [et al.] // Obesity (Silver Spring). – 2020. – Vol. 28, № 10. – P. 1195-1199. doi: 10.1002/oby.23006.

284. Sk Abd Razak, R. Post-COVID syndrome prevalence: systematic review and meta-analysis / R. Sk Abd Razak, A. Ismail, A.F. Abdul Aziz [et al.] // BMC Public Health. – 2024. – Vol. 24, № 1. – P. 1785. doi: 10.1186/s12889-024-19264-5

285. Skow, R.J. Impact of breakthrough COVID-19 cases during the omicron wave on vascular health and cardiac autonomic function in young adults / R.J. Skow, D. Nandadeva, A.K. Grotle [et al.] // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2022. – Vol. 323, № 1. – P. 59-64. doi: 10.1152/ajpheart.00189.2022;

286. Soriano, J.B. WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a

Delphi consensus. / J.B. Soriano, S. Murthy, J.C. Marshall [et al.] // Lancet Infect Dis. – 2022. – Vol. 22, № 4. – P. 102-107. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9.

287. Spicer, C.M. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Board on Health Care Services; Committee on the Long-Term Health Effects Stemming from COVID-19 and Implications for the Social Security Administration. Long-Term Health Effects of COVID-19: Disability and Function Following SARS-CoV-2 Infection / C.M. Spicer, B.X. Chu, P.A. Volberding [et al.] // National Academies Press (US). – 2024. doi:10.17226/27756;

288. Song, X. A Comprehensive review of the global epidemiology, clinical management, socio-economic impacts, and national responses to long COVID with future research directions / X. Song, W. Song, L. Cui [et al.] // Diagnostics (Basel). – 2024. – Vol. 14, №11:1168. doi: 10.3390/diagnostics14111168;

289. Song, Z.H. The Effect of Antihyperglycemic Medications on COVID-19: A Meta-analysis and Systematic Review from Observational Studies / Z.H. Song, Q.M. Huang, S.S. Xu [et al.] // Ther Innov Regul Sci. – 2024. – Vol. 58, № 4. – P. 773-787. doi: 10.1007/s43441-024-00633-6;

290. Sorets, T.R. Beyond mood screening: a pilot study of emotional, cognitive, and somatic concerns in patients with Long COVID / T.R. Sorets, J.A. Finley, W.C. Jr. LaFrance [et al.] // Front Psychol. – 2025. – Vol. 16:1517299. doi: 10.3389/fpsyg.2025.1517299;

291. Stavem, K. Persistent symptoms 1.5-6 months after COVID-19 in non-hospitalised subjects: a population-based cohort study / K. Stavem, W. Ghanima, M.K. Olsen [et al.] // Thorax. – 2021. – Vol. 76, № 4. – P. 405-407. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-216377

292. Stefanou, M-I. Neurological manifestations of long-COVID syndrome: a narrative review / M-I. Stefanou, L. Palaiodimou, E. Bakola [et al.] // Ther Adv Chronic Dis. – 2022. – vol. 13:20406223221076890. doi: 10.1177/20406223221076890

293. Stelson, E.A. Return-to-work with long COVID: An Episodic Disability and Total Worker Health® analysis / E.A. Stelson, D. Dash, L. McCorkell [et al.] // Soc Sci Med. – 2023 – Vol. 338:116336. doi: 10.1016/j.socscimed.2023.116336.

294. Stewart, S. Long COVID risk - a signal to address sex hormones and women's health. S. Stewart, L. Newson, T.A. Briggs [et al.] // Lancet Reg Health Eur. – 2021. – Vol. 11:100242. doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100242.

295. Su, Y. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae / Y. Su, D. Yuan, D.G. Chen [et al.] // Cell. – 2022. – Vol. 3 № 185(5). – P. 881-895.e20. doi: 10.1016/j.cell.2022.01.014.

296. Sudre, C. H. Attributes and predictors of long COVID / C.H. Sudre, B. Murray, T. Varsavsky [et al.] // Nature Medicine. – 2021. – Vol. 27. №. 4. – P. 626-631. doi: 10.1038/s41591-021-01292-y.

297. Suh, Y.J. Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis / Suh YJ, Hong H, Ohana M, [et al.] // Radiology. – 2021. – Vol. 298, № 2. – P. 70-80. doi: 10.1148/radiol.2020203557;

298. Suresh, K. A nonapoptotic endothelial barrier-protective role for caspase-3 / K. Suresh, K. Carino, L. Johnston [et al.] // Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. – 2019. – Vol. 316, № 6. – P. 1118-1126. doi: 10.1152/ajplung.00487.2018;

299. Surendran, P. Discovery of rare variants associated with blood pressure regulation through meta-analysis of 1.3 million individuals / P. Surendran, E. V. Feofanova, N. Lahrouchi [et al.] // Nat Genet. – 2020. – Vol. 52, № 12. – P. 1314-1332

300. Sweeney, R.M. Acute respiratory distress syndrome / R.M. Sweeney, D.F. McAuley // Lancet. – 2016. – Vol. 388(10058). – P. 2416-2430. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00578-X

301. Tam, C.F. Impact of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak on ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Care in Hong Kong, China / C.F. Tam, K.S. Cheung, S. Lam [et al.] // Circ Cardiovasc Qual Outcomes. – 2020. – Vol. 13, N 4, e006631. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.120.006631.

302. Tao, Z. Anemia is associated with severe illness in COVID-19: a retrospective cohort study / Z. Tao, J. Xu, W. Chen [et al.] // Journal of medical virology. – 2021. – Vol. 93, № 3. – P. 1478-1488. doi: 10.1002/jmv.26444;

303. Taquet, M. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records / M. Taquet, J.R. Geddes, M. Husain [et al.] // Lancet Psychiatry. – 2021. – Vol. 8, № 5. – P. 416-427. https://doi: 10.1016/S2215-0366(21)00084-5;

304. Tateishi, K. Impact of cardiac and cerebrovascular complications during hospitalization on long-term prognosis in patients with Covid-19 / K. Tateishi, H. Hmoud, L. De Gregorio [et al.] // Am J Cardiol. – 2023. – Vol. 209. – P. 114-119. doi: 10.1016/j.amjcard.2023.09.083;

305. Thapa, S. Risk of dementia following herpes zoster infection among patients undertreatment versus those not: A systematic review and meta-analysis / S. Thapa, S. Shah, A. Bhattarai [et al.] // Health Sci Rep. – 2024. – Vol. 7, № 3:e1941. doi: 10.1002/hsr2.1941.

306. Thaweethai, T. Development of a Definition of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection / T. Thaweethai, S.E. Jolley, E.W. Karlson [et al.] // JAMA. – 2023. – Vol. 329, № 22. – P. 1934-1946. https://doi: 10.1001/jama.2023.8823;

307. The effectiveness of vaccination against long COVID. UK Health Security Agency. February 2022 URL: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1184822/The-effectiveness-of-vaccination-against-long-COVID-a-rapid-evidence-briefing.pdf (дата обращения: 03.03.2025). – Текст: электронный

308. Thomas C. Blood Biomarkers of Long COVID: A Systematic Review / C. Thomas, M.A. Faghy, C. Chidley [et al.] // Mol Diagn Ther. – 2024. – Vol. 28, № 5. – P. 537-574. doi: 10.1007/s40291-024-00731-z

309. Thompson, E.J. Risk factors for long COVID: analyses of 10 longitudinal studies and electronic health records in the UK. / E.J. Thompson, D.M. Williams, A.J. Walke [et al.] // Nat Commun. – 2022. – vol. 28. № 13(1). 3528. doi: 10.1038/s41467-022-30836-0

310. Tisch, N. Caspase-8 modulates physiological and pathological angiogenesis during retina development / N. Tisch, A. Freire-Valls, R. Yerbes [et al.] // J Clin Invest. – 2019. – Vol. 129, № 12. – P. 5092-5107. doi: 10.1172/JCI122767;

311. Tomczyk, P. Pulmonary embolism in patients in acute COVID-19, long-COVID and post-COVID syndrome / P. Tomczyk, D. Tomczyk // Przegl Epidemiol. – 2023. – Vol. 77, № 2. – P. 172-184. doi: 10.32394/pe.77.17.

312. Toupchian, O. The effects of resveratrol supplementation on PPARα, p16, p53, p21 gene expressions, and sCD163/sTWEAK ratio in patients with type 2 diabetes mellitus: A double-blind controlled randomized trial / O. Toupchian, S. Abdollahi, A. Salehi-Abargouei [et al.] // Phytother Res. – 2021. – Vol. 35, № 6. – P. 3205-3213. doi: 10.1002/ptr.7031;

313. Tuharov, Y. Plasma Levels of MMPs and TIMP-1 in Patients with Osteoarthritis After Recovery from COVID-19 / Tuharov Y, Krenytska D, Halenova T, [et al.] // Rev Recent Clin Trials. – 2023. – Vol. 18, № 2. – P. 123-128. doi: 10.2174/1574887118666230131141608

314. Tsampasian, V. Risk Factors Associated With Post-COVID-19 Condition: A Systematic Review and Meta-analysis / V. Tsampasian, H. Elghazaly, R. Chattopadhyay [et al.] // JAMA Intern Med. – 2023. – Vol. 183, № 6. – P. 566-580. doi: 10.1001/jamainternmed.2023.0750;

315. Trapani, G. Long COVID-19 in children: an Italian cohort study. / Trapani, G., Verlato, G., Bertino, E. [et al.] // Ital J Pediatr. – 2022. – Vol. 3, № 48(1), – P. 83. https://doi.org/10.1186/s13052-022-01282-x

316. Tsampasian, V. Cardiovascular disease as part of Long COVID: a systematic review / V. Tsampasian, M. Bäck, M. Bernardi [et al.] // Eur J Prev Cardiol. – 2025. – vol. 32 № 6. – P. 485-498. doi: 10.1093/eurjpc/zwae070

317. Uribe, V. Rescue from excitotoxicity and axonal degeneration accompanied by age-dependent behavioral and neuroanatomical alterations in caspase-6-deficient mice / V. Uribe, B.K. Wong, R.K. Graham [et al.] // Hum Mol Genet. – 2012. – Vol. 21, № 9. – P. 1954-1967. doi: 10.1093/hmg/dds005;

318. Van der Feltz-Cornelis, C. Prevalence of mental health conditions and brain fog in people with long COVID: A systematic review and meta-analysis / C. Van der Feltz-Cornelis, F. Turk, J. Sweetman [et al.] // Gen Hosp Psychiatry. – 2024. – Vol. 88. – P. 10-22. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2024.02.009;

319. Valencia, I. Mechanisms of endothelial activation, hypercoagulation and thrombosis in COVID-19: a link with diabetes mellitus / I. Valencia, J. Lumpuy-Castillo, G. Magalhaes, [et al.] // Cardiovasc Diabetol. – 2024. – Vol. 23, № 1. – P. 75. doi: 10.1186/s12933-023-02097-8

320. Van Heuvelen, M.J.G. Cognitive deficits in human ApoE4 knock-in mice: A systematic review and meta-analysis / M.J.G. van Heuvelen, M.B. van der Lei, P.M. Alferink [et al.] // Behav Brain Res. – 2024. – Vol. 471, 115123. doi: 10.1016/j.bbr.2024.115123;

321. Wang, R. Predictors of post-COVID-19 syndrome: a meta-analysis / R. Wang, M. Lin, S. Yu [et al.] // J Infect Dev Ctries. – 2025. – Vol. 19, № 4. – P. 490-497. doi: 10.3855/jidc.18574

322. Vanichkachorn, G. Post-COVID-19 Syndrome (Long Haul Syndrome): Description of a Multidisciplinary Clinic at Mayo Clinic and Characteristics of the Initial Patient Cohort / G. Vanichkachorn, R. Newcomb, C.T. Cowl [et al.] // Mayo Clin Proc. – 2021. – vol. 96, № 7. – P. 1782-1791. doi: 10.1016/j.mayocp.2021.04.024,

323. Venkatesan, P. NICE guideline on long COVID / P. Venkatesan // Lancet Respir Med. – 2021. – Vol. 9, № 2.129. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00031-X;

324. Vera-Delgado, V. Mortality and Covid infection: predictors of mortality 10 months after discharge / V. Vera-Delgado, D. García-Rosado, O. Pérez-Hernández [et al.] // Diseases. – 2024. – Vol. 12, № 6:123. doi: 10.3390/diseases12060123;

325. Veronese, N. Anemia as a risk factor for disease progression in patients admitted for COVID-19: data from a large, multicenter cohort study / N. Veronese,

F.V. Segala, L. Carruba [et al.] //Scientific Reports. – 2023. – Vol. 13, № 1. – P. 9035. doi: 10.1038/s41598-023-36208-y

326. Vibholm, L.K. SARS-CoV-2 persistence is associated with antigen-specific CD8 T-cell responses / L.K. Vibholm, S.S.F. Nielsen, M.H. Pahus [et al.] // EBioMedicine. – 2021. – vol. 64:103230. doi:10.1016/j.ebiom.2021.103230

327. Vilaplana-Carnerero, C. Atherosclerosis, Cardiovascular Disease, and COVID-19: A Narrative Review / C. Vilaplana-Carnerero, M. Giner-Soriano, À. Dominguez [et al.] // Biomedicines. – 2023. – Vol. 11, № 4. – P. 1206. doi: 10.3390/biomedicines11041206;

328. Villegas Sánchez, V. A Systematic Review of Genetic Variants in Glutathione S-Transferase Genes and Their Dual Role in SARS-CoV-2 Pathogenesis: From Acute Respiratory Complications to Long COVID / V Villegas Sánchez, o JLChávez Pachec, M.I. Palacios Arreola // Antioxidants (Basel). – 2025. – Vol. 14, № 8 – P. 912. doi: 10.3390/antiox14080912.

329. Willi, S. COVID-19 sequelae in adults aged less than 50 years: A systematic review / S. Willi, R. Lüthold, A. Hunt, [et al.] // Travel Med Infect Dis. – 2021. – vol. 40. – P. 101995. doi: 10.1016/j.tmaid.2021.101995.

330. Vlaming-van E.L.E. Post-COVID-19 condition: clinical phenotypes, pathophysiological mechanisms, pathology, and management strategies / L.E. Vlaming-van Eijk, G. Tang, A.R. Bourgonje [et al.] // J Pathol. – 2025. – Vol. 266, № 4-5. – P. 369-389. doi: 10.1002/path.6443;

331. Volfovitch, Y. The intercorrelations between blood levels of ferritin, sCD163, and IL-18 in COVID-19 patients and their association to prognosis / Y. Volfovitch, A.M. Tsur, M. Gurevitch [et al.] // Immunol Res. – 2022. – Vol. 70, № 6. – P. 817-828. doi: 10.1007/s12026-022-09312-w.

332. Vosko, I. Impact of COVID-19 on Cardiovascular Disease / I. Vosko, A. Zirlik, H. Bugger // Viruses. – 2023. – Vol. 15, № 2:508. doi: 10.3390/v15020508;

333. Wagner, N. Pharmacological Utility of PPAR Modulation for Angiogenesis in Cardiovascular Disease / N. Wagner, K.D. Wagner // Int J Mol Sci. – 2023. – Vol. 24, № 3:2345. doi: 10.3390/ijms24032345

334. Wang, D. Caspse-11-GSDMD pathway is required for serum ferritin secretion in sepsis / D. Wang, S. Yu, Y. Zhang [et al.] // Clin Immunol. – 2019. – Vol. 205. – P. 148-152. doi: 10.1016/j.clim.2018.11.005;

335. Wang, L. Association between NT-proBNP Level and the Severity of COVID-19 Pneumonia / L. Wang, F. Chen, L. Bai [et al.] // Cardiol Res Pract. – 2021. – 5537275. doi: 10.1155/2021/5537275

336. Watanabe, C. Caspase 6 regulates B cell activation and differentiation into plasma cells / C. Watanabe, G.L. Shu, T.S. Zheng [et al.] // J Immunol. – 2008. – Vol. 181, № 10:6810-9. doi: 10.4049/jimmunol.181.10.6810.

337. Wei, J. Analysis of thin-section CT in patients with coronavirus disease (COVID-19) after hospital discharge / J. Wei, H. Yang, P. Lei [et al.] // Journal of X-ray Science and Technology. – 2020. – Vol. 28, № 3. – P. 383-389. doi: 10.3233/XST-200685

338. West, C.P. Interventions to prevent and reduce physician burnout: a systematic review and meta-analysis / C.P. West, L.N. Dyrbye, P.J. Erwin, T.D. Shanafelt // Lancet. – 2016. – Vol. 388(10057). – P. 2272-2281. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31279-X.

339. Wróbel-Nowicka, K. The Role of Oxidative Stress and Inflammatory Parameters in Heart Failure / K. Wróbel-Nowicka, C. Wojciechowska, W. Jacheć [et al.] // Medicina (Kaunas). – 2024. – Vol. 60, № 5:760. doi: 10.3390/medicina60050760;

340. Wu, J.Y. Nutritional deficiency anemia and post-acute sequelae in patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: A six-month retrospective cohort analysis of 30 892 patients / J.Y. Wu, M.Y. Liu, K.C. Hung [et al.] // J Med Virol. – 2023. – Vol. 95, № 11:e29246. doi: 10.1002/jmv.29246.

341. Wu, Y. Aging and respiratory viral infection: from acute morbidity to chronic sequelae / Y. Wu, N.P. Goplen, J. Sun // Cell Biosci. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 112. DOI: 10.1186/s13578-021-00624-2.

342. Xie, Y. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19 / Y. Xie, E. Xu, B. Bowe, Z. Al-Aly // Nat Med. – 2022. – Vol. 28, № 3. – P. 583-590. doi: 10.1038/s41591-022-01689-3;

343. Xie, Y. Long-term outcomes following hospital admission for COVID-19 versus seasonal influenza: a cohort study / Y. Xie, T. Choi, Z. Al-Aly // Lancet Infect Dis. – 2024. – Vol. 24, № 3. – P. 239-255. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00684-9;

344. Xu, J. SARS-CoV-2 induces transcriptional signatures in human lung epithelial cells that promote lung fibrosis / J. Xu, X. Xu, L. Jiang, [et al.] // Respiratory Research. – 2020. – Vol. 21, № 1. – P. 182. doi: 10.1186/s12931-020-01445-6

345. Yao, S. Long-term cardiovascular outcomes in patients with omicron Covid-19 and elevated cardiac biomarkers: a prospective multicenter cohort study in Shanghai, China / S. Yao, Y. Xu, Z. Xie [et al.] // Int J Med Sci. – 2025. – Vol. 22, № 12. P. 2884-2895. doi: 10.7150/ijms.112282;

346. Yeo, T.J. Have a heart during the COVID-19 crisis: Making the case for cardiac rehabilitation in the face of an ongoing pandemic / T.J. Yeo, Y.L. Wang, T.T. Low // European Journal of Preventive Cardiology. – 2020. – Vol. 27, № 9. – P. 903-905. doi: 10.1177/2047487320915665

347. Yin, M. Patterns of brain structural alteration in COPD with different levels of pulmonary function impairment and its association with cognitive deficits / M. Yin, H. Wang, X. Hu [et al.] // BMC Pulm Med. – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 203. doi: 10.1186/s12890-019-0955-y

348. Yokoyama, S. Importance of blood glucose measurement for predicting the prognosis of long Covid: A retrospective study in Japan / S. Yokoyama, H. Honda, Y. Otsuka [et al.] // J Clin Med. – 2024. – Vol. 13, № 14:4099. doi: 10.3390/jcm13144099;

349. Yong, S.J. Inflammatory and vascular biomarkers in post-COVID-19 syndrome: A systematic review and meta-analysis of over 20 biomarkers / S.J. Yong, A. Halim, M. Halim [et al.] // Rev Med Virol. – 2023. – Vol. 33, № 2:e2424. doi: 10.1002/rmv.2424;

350. Yong, S.J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments / S.J. Yong // Infect Dis (Lond). – 2021. – Vol. 53, № 10. – P. 737-754. doi: 10.1080/23744235.2021.1924397;

351. Yong, S. J. Proposed subtypes of post-COVID-19 syndrome (or long-COVID) and their respective potential therapies / S.J. Yong, S. Liu // Rev Med Virol. – 2022. – Vol. 32, №. 4:e2315. doi: 10.1002/rmv.2315

352. Yuan, L. A meta-analysis of risk factors for acute kidney injury in pneumonia: Effectiveness of nursing interventions / L. Yuan, A. Mehmood, L. Meng // Ther Apher Dial. – 2024. – Vol. 28, № 4. – P. 518-533. doi: 10.1111/1744-9987.14124;

353. Zanoli, L. Vascular dysfunction of COVID-19 is partially reverted in the long-term / L. Zanoli, A. Gaudio, D.P. Mikhailidis [et al.] // Circulation Res. – 2022. – Vol. 130. – P. 1276–1285. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.320460.

354. Zhao, J. Longitudinal Assessment of Pulmonary Involvement and Prognosis in Different Subtypes of COVID-19 Patients After One Year Using Low-Dose CT: A Prospective Observational Study / J. Zhao, L. Dong, X. Jiao [et al.] // Academic radiology. 2025. – Vol. 32, № 5. – P. 3006-3022. doi: 10.1016/j.acra.2025.01.006

355. Zhang, C. Discharge may not be the end of treatment: Pay attention to pulmonary fibrosis caused by severe COVID-19. / C. Zhang, Z. Wu, J.W. Li [et al.] // J Med Virol. – 2021. – Vol. 93, № 3. – P. 1378-1386. doi: 10.1002/jmv.26634

356. Zheng, M. Caspase-6 Is a Key Regulator of Innate Immunity, Inflammasome Activation, and Host Defense / M. Zheng, R. Karki, P. Vogel, T.D. Kanneganti // Cell. – 2020. – Vol. 181, № 3. – P. 674-687.e13. doi: 10.1016/j.cell.2020.03.040;

357. Zheng, M. Impaired NLRP3 inflammasome activation/pyroptosis leads to robust inflammatory cell death via caspase-8/RIPK3 during coronavirus infection / M. Zheng, E.P. Williams, R.K.S. Malireddi [et al.] // J Biol Chem. – 2020. – Vol. 295, № 41. – P. 14040-14052. doi: 10.1074/jbc.RA120.015036;

358. Zheng, R. The long-term prognosis of cardiovascular disease and all-cause mortality for metabolically healthy obesity: a systematic review and meta-analysis / R. Zheng, D. Zhou, Y. Zhu // J Epidemiol Community Health. – 2016. – Vol. 70, № 10. – P. 1024-1031. DOI: 10.1136/jech-2015-206948

359. Zheng, S. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study / S. Zheng, J. Fan, F. Yu [et al.] // BMJ. – 2020. – vol. 369. – P. 1443. doi: 10.1136/bmj.m1443

360. Zhou, F. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, R. Du [et al.] // Lancet. – 2020. – Vol. 395 (10229). – P. 1054-1062. https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3

361. Zhou, Y. Obesity and diabetes as high-risk factors for severe coronavirus disease 2019 (Covid-19) / Y. Zhou, J. Chi, W. Lv, Y. Wang // Diabetes Metab Res Rev. – 2021. – Vol. 37, № 2:e3377. doi: 10.1002/dmrr.3377;

362. Zhu, Z. Cardiac biomarkers, cardiac injury, and comorbidities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis / Z. Zhu, M. Wang, W. Lin [et al.] // Immun Inflamm Dis. – 2021. – Vol. 9, № 4. – P. 1071-1100. doi: 10.1002/iid3.471;

363. Zingaropoli, M.A. Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinases-1 (TIMP-1) and Pulmonary Involvement in COVID-19 Pneumonia / M. A. Zingaropoli, T. Latronico, P. Pasculli [et al.] // Biomolecules. – 2023. – Vol. 13, № 7. – P. 1040 doi: 10.3390/biom13071040;

364. Zota, I.M. Acute and Long-Term Consequences of COVID-19 on Arterial Stiffness-A Narrative Review / I.M. Zota, C. Stătescu, R.A. Sascău [et al.] // Life (Basel). – 2022. – Vol. 12, № 6:781. doi: 10.3390/life12060781;

365. Zuin, M. Risk of incident heart failure after COVID-19 recovery: a systematic review and meta-analysis / M. Zuin, G. Rigatelli, L. Roncon [et al.] // Heart Fail Rev. – 2023. – Vol. 28, № 4. – P. 859-864. doi: 10.1007/s10741-022-10292-0;