

Предикторы формирования длительного постковидного синдрома с основным симптомом одышки у больных с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции

О.В. Масалкина ✉, А.И. Чернявина, Н.А. Козиолова, Е.А. Полянская

Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Пермь, Россия

Аннотация. Цель исследования: определить предикторы формирования длительного постковидного синдрома с основным симптомом одышки у больных с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции (НКВИ). **Материалы и методы исследования.** Проведено скрининговое одномоментное клиническое исследование с ретроспективной оценкой течения НКВИ. В течение 4 лет в поликлинику к пульмонологу по поводу одышки спустя 3 и более месяцев после перенесенной НКВИ обратилось 878 пациентов. Длительный постковидный синдром был верифицирован у 205 (23,35 %) больных с основным симптомом одышки без различий по полу, которые были включены в исследование в соответствии с критериями включения и исключения. Госпитализация во время НКВИ определялась как тяжелое течение инфекции. В зависимости от наличия или отсутствия госпитализации во время НКВИ включенные в исследование пациенты с одышкой и длительным постковидным синдромом были разделены на две группы. В первую группу были включены 103 больных с одышкой и длительным постковидным синдромом и тяжелым течением НКВИ, во вторую группу – 102 пациента, течение НКВИ у которых протекало в легкой форме и не требовало госпитализации. **Результаты.** Средний возраст пациентов составил $(57,15 \pm 12,4)$ лет. Клинико-анамнестический анализ показал, что независимо от тяжести перенесенной НКВИ, группы больных с одышкой после дебюта НКВИ через 7,3 [3,2; 12,8] мес. 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. Выраженность одышки по опроснику mMRC >2 у больных с тяжелым течением НКВИ в анамнезе взаимосвязана с увеличением отношения шансов (ОШ) формирования длительного постковидного синдрома в 3,704 раза, относительного риска (ОР) – в 1,630 раза; при снижении $\text{SaO}_2 \leq 96 \%$ после 6-минутного теста ходьбы ОШ увеличивалось в 5,828 раз, ОР – в 1,891 раза; при поражении легких более 45 % во время острого периода НКВИ ОШ увеличивалось в 2,772 раза, ОР – 1,981 раза; при во зникновении тревожности и депрессии более 6 баллов по шкале HADS ОШ увеличивалось в 12,142 раза, ОР – в 2,839 раза; при развитии когнитивных нарушений по шкале MMSE ≤ 27 баллов ОШ увеличивалось в 6,117 раз, ОР – в 4,528 раза; при увеличении N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пропептида более 139 пг/мл ОШ увеличивалось в 5,553 раза, ОР – в 3,962 раза; при концентрации каспазы 6 в крови более 28,8 пг/мл ОШ увеличивалось в 4,861 раза, ОР – в 3,962 раза. **Выводы.** Течение длительного постковидного синдрома у больных, перенесших тяжелые формы НКВИ, характеризуется более выраженной одышкой, наличием множественных симптомов, ухудшающих качество жизни, статистически более значимым снижением толерантности к физической нагрузке. 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 постковидного синдрома у больных с одышкой, перенесших тяжелое течение НКВИ в остром периоде.

Ключевые слова: тяжелое течение новой коронавирусной инфекции, длительный постковидный синдром

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2025-22-3-3-13>

Predictors of the formation of long-term post-COVID syndrome with the main symptom of dyspnea in patients with a severe course of a new coronavirus infection

O.V. Masalkina ✉, A.I. Chernyavina, N.A. Koziołova, E.A. Polyanskaya

Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Perm, Russia

Abstract. Objective: to determine the predictors of the formation of long-term post-COVID syndrome with the main symptom of dyspnea in patients with severe new coronavirus infection (NCVI). **Materials and methods:** A single-stage screening clinical study with a retrospective assessment of the course of NCVI was carried out. Over the course of 4 years, 878 patients went to the clinic for shortness of breath 3 or more months after suffering from NCVI. Long-term post-COVID syndrome was verified in 205 (23.35 %) patients with the main symptom of dyspnea without distinction by sex, who were included in the study according to the inclusion and non-inclusion criteria. Hospitalization during NCVI was defined as a severe course of infection. Depending on the presence or absence of hospitalization during NCVI, patients with dyspnea and long-term post-COVID syndrome included in the study were divided into two groups. The first group included 103 patients with dyspnea and prolonged post-COVID syndrome and severe NCVI,

the second group included 102 patients with mild NCVI and did not require hospitalization. **Results:** The mean age of the patients was (57.15 ± 12.4) years. Clinical and anamnestic analysis showed that regardless of the severity of the NCVI suffered, the group of patients with dyspnea after the onset of NCVI after 7.3 [3.2; 12.8] months were comparable in terms of sex, age, cardiovascular risk factors, concomitant pathology, structure, frequency and doses of constantly used drugs, indicators reflecting the state of the heart, filtration function of the kidneys, ferrokinetics, markers of nonspecific inflammation. The severity of dyspnea according to the mMRC >2 questionnaire in patients with a history of severe NCVI is associated with an increase in the odds ratio (OR) the formation of long-term post-COVID syndrome by 3.704 times, relative risk (RR) by 1.630 times; with a decrease in $\text{SaO}_2 \leq 96\%$ after a 6-minute walking test, the OR increased by 5.828 times, the RR by 1.891 times; with lung damage of more than 45 % during the acute period of NCVI, the OR increased 2.772-fold, the RR – 1.981-fold; when anxiety and depression occurred more than 6 points on the HADS scale, the OR increased by 12.142 times, the RR – by 2.839 times; with the development of cognitive impairment on the MMSE scale ≤ 27 points, the OR increased 6.117-fold, the RR – 4.528-fold; when the N-terminal fragment of the brain natriuretic propeptide (NT-proBNP) increased by more than 139 pg/ml, the OR increased by 5.553 times, and the RR increased by 3.962 times; at a blood concentration of caspase 6 of more than 28.8 pg/ml, the OR increased 4.861-fold, and the RR increased 3.962-fold. **Conclusion:** The course of long-term post-COVID syndrome in patients who have had severe forms of NCVI is characterized by more pronounced shortness of breath, the presence of multiple symptoms that worsen the quality of life, and a statistically more significant decrease in tolerance to physical activity. The presence and severity of anxiety, depression, cognitive impairment, increased levels of myocardial stress assessed by NT-proBNP and panoptosis assessed by caspase level 6 in the normal range are predictors of the development of long-term post-COVID syndrome in patients with dyspnea who have experienced severe NCVI in the acute period.

Keywords: severe course of a new coronavirus infection, prolonged post-COVID syndrome

Вирус SARS-CoV-2 стал частью нашей биосферы, он продолжает мутировать, что приводит к появлению новых штаммов, которые могут быть потенциально более вирулентными, устойчивыми к существующим вакцинам или вызывать тяжелые осложнения. Так, к концу ноября 2024 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) сообщила о более чем 776 млн случаев заболевания новой коронавирусной инфекцией (НКВИ) и около 7 млн подтвержденных случаев смерти от COVID-19 [1].

Распространенность длительного постковидного синдрома сохраняется на высоком уровне и составляет от 40 до 60 % с увеличением длительности его персистенции [2, 3].

Всемирная организация здравоохранения определяет постковидный синдром или «long-Covid» как развитие новых симптомов через 3 мес. после первоначальной инфекции SARS-CoV-2, при этом эти симптомы сохраняются не менее 2 мес. без другого объяснения причин [4]. Синдром включает в себя широкий спектр симптомов, таких как усталость, одышка, когнитивные нарушения и другие проявления заболевания, которые могут сохраняться месяцы и годы после острой фазы заболевания.

В настоящее время остается много нерешенных проблем длительного постковидного синдрома, такие как: ранняя диагностика, взаимосвязь с тяжестью течения НКВИ, разработка схем лечения данной патологии, а также диспансерное наблюдение. По мнению многих экспертов, НКВИ, приобретая черты сезонной инфекции, сохраняет свой высокий потенциал развития длительного постковидного синдрома, значительно ухудшающего качество жизни [5].

Вклад тяжелого течения НКВИ в формирование длительного постковидного синдрома является предметом дискуссии в последнее время. Понимание этого процесса позволит оптимизировать лечение таких пациентов, а также разработать стратегии по профилактике и реабилитации.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определить предикторы формирования длительного постковидного синдрома с основным симптомом одышки у больных с тяжелым течением НКВИ.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Проведено скрининговое одномоментное клиническое исследование с ретроспективной оценкой течения НКВИ.

Длительный постковидный синдром верифицировался согласно критериям Национального института передового опыта в области здравоохранения Великобритании, которые определялись наличием признаков и симптомов, развивающихся во время или после инфекции, соответствующей COVID-19, продолжающихся более 12 недель при отсутствии других альтернативных диагнозов [6].

В течение 4 лет в поликлинику к пульмонологу по поводу одышки спустя 3 и более мес. после перенесенной НКВИ обратилось 878 пациентов. Длительный постковидный синдром был верифицирован у 205 (23,35 %) больных с основным симптомом одышки без различий по полу, которые были включены в исследование в соответствии с критериями включения и исключения.

Критерии включения: амбулаторные пациенты с ведущим симптомом одышки в возрасте 18 лет и старше с длительным постковидным синдромом.

Критериями исключения в исследование явились: перенесенная НКВИ давностью менее 3 мес., наличие других альтернативных диагнозов, сопровождающихся одышкой (острая респираторная вирусная

инфекция или пневмония с отрицательным ПЦР-тестом на НКВИ; обострение хронической обструктивной болезни легких, прогрессирование течения бронхиальной астмы; тяжелый пневмофиброз в анамнезе и при обращении, эмфизема легких в анамнезе и при обращении; острый коронарный синдром при обращении; тромбоэмболия легочной артерии в анамнезе и при обращении, клапанные пороки), тяжелые заболевания печени в анамнезе, хроническая болезнь почек 4–5-й стадии, рассчитанная по скорости клубочковой фильтрации (СКФ), в том числе диализ, трансплантация; заболевания крови и аутоиммунные заболевания в анамнезе; дисфункция щитовидной железы в анамнезе и при обращении; сахарный диабет 1-го типа; онкологические заболевания в анамнезе и при обращении; тяжелая деменция и психические расстройства, препятствующие подписанию информированного согласия и контакту с пациентом.

Госпитализация во время НКВИ определялась как тяжелое течение инфекции.

В зависимости от наличия или отсутствия госпитализации во время НКВИ включенные в исследование пациенты с одышкой и длительным постковидным синдромом были разделены на две группы. В первую группу были включены 103 больных с одышкой и длительным постковидным синдромом и тяжелым течением НКВИ, во вторую группу – 102 пациента, течение НКВИ у которых протекало в легкой форме и не требовало госпитализации.

Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование.

Для оценки одышки использовали шкалу mMRC: модифицированный опросник Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки.

Всем больным исследовали показатели феррокинетики: сывороточное железо, общую железосвязывающую способность крови, концентрацию ферритина, трансферрина в сыворотке крови, коэффициент насыщения трансферрина железом.

Для оценки структурно-функциональных показателей сердца всем больным проводилась эхокардиография (ЭхоКГ) на ультразвуковом сканере Vivid S5 (General Electric, США) в соответствии с рекомендациями Американского и Европейского общества ЭхоКГ.

Для оценки выраженности миокардиального стресса определяли концентрацию Nt-proBNP в крови методом ИФА ELISA на анализаторе Expert Plus Microplate reader ("Biochrom Ltd.", Великобритания) с использованием набора реагентов «Nt-proBNP-ИФА-БЕСТ» (Россия, Новосибирск).

Для оценки фильтрационной функции почек определяли концентрацию креатинина и цистатина С в крови, производился расчет СКФ по формуле CKD-EPI_{cre} и CKD-EPI_{cs} с помощью online калькулятора, а также

соотношение альбумина/белка мочи к креатинину мочи в утренней порции. Концентрацию цистатина С в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) ELISA на анализаторе Expert Plus Microplate reader ("Biochrom Ltd.", Великобритания) с использованием набора реагентов «Цистатин С – ИФА-БЕСТ» («Вектор Бест», Россия, Новосибирск).

Для оценки выраженности неспецифического воспаления определяли в крови фактор некроза опухоли альфа и интерлейкин-6 методом ИФА с использованием набора реактивов компании АО «Вектор-Бест» (Россия) на анализаторе «Lazurite» (Dynex Technologies Inc., США).

Для оценки апоптоза определяли концентрацию каспазы-6 методом ИФА с использованием набора реактивов SEA 552Hu компании Cloud-Clone Corp. (США-Китай) на фотометре (ридепре) Stat Fax 2100 (Awareness technology, США).

Для определения тревожности и депрессии использовалась Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS). Сумма баллов от 0 до 7 расценивалась как отсутствие симптомов тревоги и депрессии, 8–10 баллов – как субклинически выраженная тревога / депрессия, 11 баллов и выше – клинически выраженная тревога / депрессия.

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.

Для оценки качества жизни был использован тест CAT (COPD Assessment Test), применяющийся для оценки качества жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Значения: 0–10 баллов – незначительное влияние; 11–20 баллов – умеренное; 21–30 баллов – сильное; 31–40 баллов – чрезвычайно сильное.

Статистическая обработка данных производилась с помощью пакета программ STATISTICA 10.0. При проведении статистической обработки данных критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. Проверка нормальности распределения признаков в группах проводилась с использованием критериев Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова. Для количественных признаков, соответствующих закону нормального распределения, производился расчет средних арифметических значений и среднеквадратических отклонений ($M \pm SD$), при распределении, не соответствующем закону нормального распределения, определялась медиана с нижним и верхним квартилем (Med [LQ; UQ]) или 95%-й доверительный интервал (ДИ). Для качественных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления признака, частота проявления признака в процентах (%).

При сравнении количественных показателей при нормальном распределении значений применялся критерий Стьюдента, при сравнении показателей, не соответствующих закону нормального распределения, для статистического анализа использовали критерий Манна – Уитни, для качественных – критерий χ^2 . Для изучения взаимосвязи между количественными признаками, соответствующими закону нормального распределения, применяли корреляционный анализ Пирсона, при несоответствии закону нормального распределения и при ранжированных данных – 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. Для показателей кандидатов-предикторов развития длительного постковидного синдрома с основным симптомом одышки у больных с тяжелым течением НКВИ в анамнезе определяли точку отсечения с помощью метода построения ROC-кривой для всех значений с расчетом

количественного показателя AUC (Area Under Curve) $>0,5$ при $p < 0,05$ и операционных характеристик чувствительности и специфичности. Для определения отношения шансов (ОШ), относительного риска (ОР) и 95%-го ДИ для ОШ и ОР были составлены таблицы сопряженности 2×2 , рассчитан χ^2 с вычислением достигнутого уровня значимости с поправкой Йетса на непрерывность.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст пациентов составил $(57,15 \pm 12,4)$ года.

Клинико-анамнестический анализ показал, что независимо от тяжести перенесенной НКВИ, группы больных с одышкой после дебюта НКВИ через 7,3 [3,2; 12,8] мес. 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 представлены статистически значимо отличающиеся показатели по группам обследуемых.

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	$2,73 \pm 0,86$	$1,90 \pm 0,74$	0,001
Тест 6MWT	$420,68 \pm 66,99$	$483,2 \pm 57,7$	0,008
SaO ₂ %, после теста 6MWT	$94,44 \pm 3,10$	$97,50 \pm 0,97$	< 0,001
Количество больных с поражением легких по данным рентгенографии при развитии НКВИ, абс. / %	71/68,9	20/19,5	< 0,001
Средний объем поражения 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	$9,53 \pm 2,05$	$3,5 [2,25; 4,0]$	< 0,001
HADS шкала, 0–7 баллов, абс./%	32/31,1	94/92,2	< 0,001
HADS шкала, 8–210 баллов, абс./%	61/59,2	5/4,9	< 0,001
HADS шкала, 11 и более баллов, абс./%	10/9,7	3/2,9	0,089
MMSE шкала, балл	$27,29 \pm 1,62$	$29,01 \pm 1,05$	< 0,001
MMSE шкала, 29–30 баллов, абс./%	46/44,7	67/65,7	0,005
MMSE шкала, 28 баллов, абс./%	25/24,3	28/27,5	0,719
MMSE шкала, 25–27 баллов, абс./%	30/29,1	7/6,9	< 0,001
MMSE шкала, 20–24 баллов, абс./%	1/1,0	0/0	0,998
MMSE шкала, 10–19 баллов, абс./%	1/1,0	0/0	0,998
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	$22,41 \pm 4,75$	$15,10 \pm 5,04$	< 0,001

Примечание. НКВИ – новая коронавирусная инфекция; mMRC – The Modified Medical Research Council Dyspnea Scale; 6MWT – Six-Minute Walk Test; SaO₂ – сатурация артериальной крови кислородом; HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale); MMSE – Mini-Mental State Examination; NT-proBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида.

Пациенты с одышкой и длительным постковидным синдромом, пережившие тяжелое течение НКВИ с госпитализацией, имели более выраженную одышку по mMRC-опроснику при включении в исследование, более низкие значения теста 6-минутной ходьбы и сатурации 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 постковидного синдрома 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 2 балла ($AUC = 0,774$, $p < 0,001$) (рис. 1). Чувствительность и специфичность данного параметра составили 67,7 и 80,0 % соответственно.

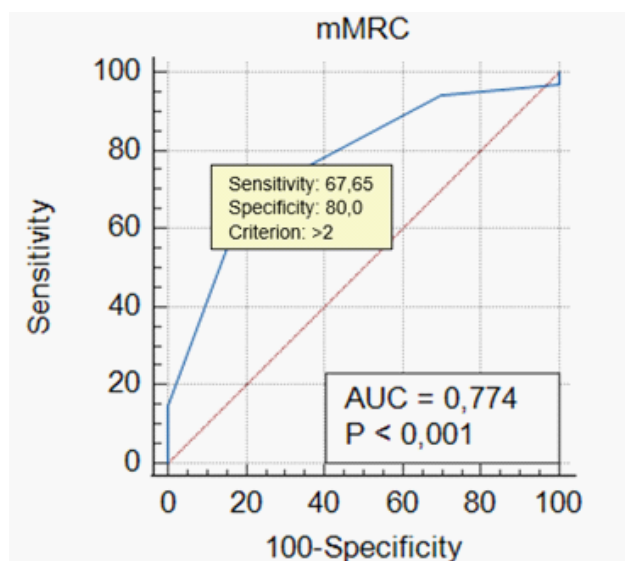


Рис. 1. ROC-кривая для опросника mMRC >2 баллов у больных с одышкой, перенесших тяжелое течение НКВИ, как предиктора развития длительного постковидного синдрома

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 – у 48 (47,1 %) обследуемых ($p < 0,001$). При выполнении расчета ОШ и ОР получены следующие данные: выраженность одышки по опроснику mMRC >2 у больных с тяжелым течением НКВИ в анамнезе

взаимосвязана с увеличением ОШ формирования длительного постковидного синдрома в 3,704 раза (95%-й ДИ = 1,951–7,069), ОР – в 1,630 раза (95%-й ДИ = 1,288–2,036).

Корреляционный анализ продемонстрировал обратную сильную взаимосвязь между уровнем SaO_2 % после теста 6-минутной ходьбы у больных с одышкой на фоне постковидного синдрома с длительностью постковидного синдрома у больных с тяжелым течением НКВИ в острый период ($r = -0,528$, $p < 0,001$).

При построении ROC-кривой для всех значений SaO_2 % после теста 6-минутной ходьбы была получена точка отсечения ≤ 96 % ($AUC = 0,859$, $p < 0,001$) (рис. 2). Чувствительность и специфичность данного параметра составили 73,5 и 90,0 % соответственно.

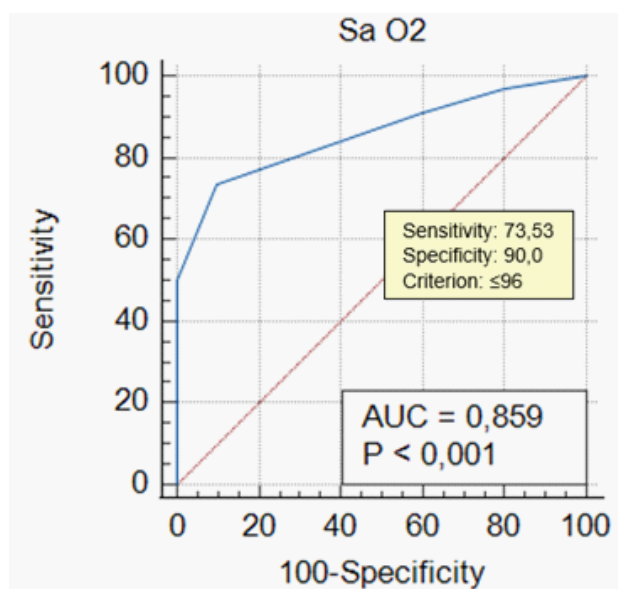


Рис. 2. ROC-кривая для $SaO_2 \leq 96$ % после 6-минутного теста ходьбы у больных с одышкой, перенесших тяжелое течение НКВИ, как предиктора развития длительного постковидного синдрома

В первой группе у 84 (81,6 %) больных было зарегистрировано снижение $SaO_2 \leq 96$ % после 6-минутного теста ходьбы, во второй группе – у 44 (43,1 %) пациентов ($p < 0,001$). Было рассчитано, что при снижении $SaO_2 \leq 96$ % после 6-минутного теста ходьбы у больных с одышкой, перенесших тяжелое течение НКВИ, ОШ развития длительного постковидного синдрома увеличивалось в 5,828 раз (95%-й ДИ = 2,960–11,574), ОР – в 1,891 раза (95%-й ДИ = 1,495–1,341).

Корреляционный анализ продемонстрировал у больных с одышкой на фоне длительного постковидного синдрома прямую высокой силы взаимосвязь между объемом поражения легких по данным рентгенографии в острый период НКВИ с длительностью постковидного синдрома 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 постковидным синдромом была получена точка отсечения $>45\%$ ($AUC = 0,878$, $p < 0,001$) (рис. 3). Чувствительность и специфичность данного параметра составили 64,4 и 100,0 % соответственно.

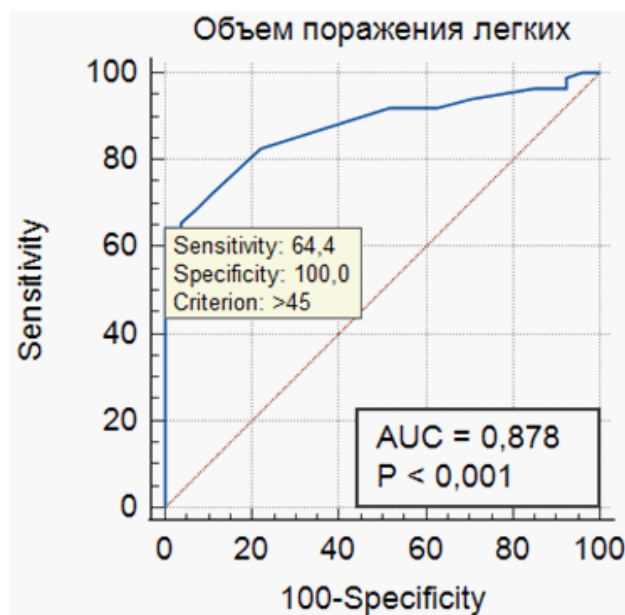


Рис. 3. ROC-кривая для объема поражения легких $>45\%$ в острый период НКВИ у больных с одышкой, перенесших тяжелое течение НКВИ, как предиктора развития длительного постковидного синдрома

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%-й ДИ = 1,451–5,321), ОР – 1,981 (95%-й ДИ = 1,281–3,124) для развития длительного постковидного синдрома 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 постковидного синдрома прямую высокой силы взаимосвязь между уровнем тревожности и депрессии по шкале HADS с длительностью постковидного синдрома 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. 4). Чувствительность и специфичность данного параметра составили 94,1 и 90,0 % соответственно.

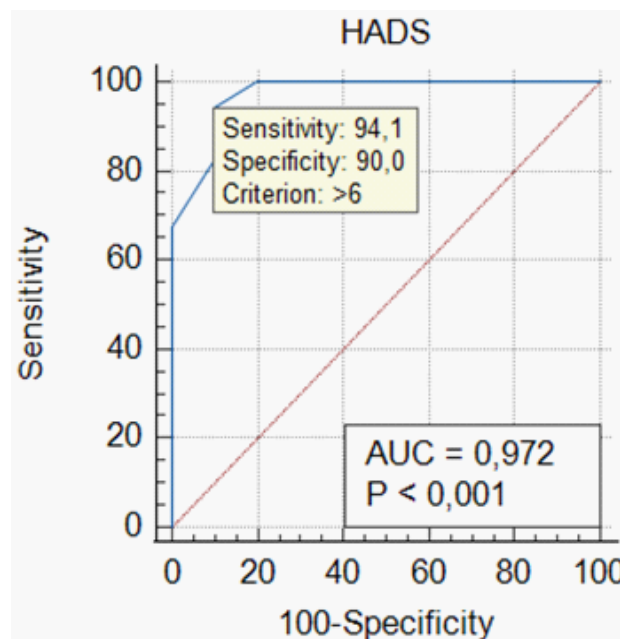


Рис. 4. ROC-кривая для HADS >6 баллов у больных с одышкой, перенесших тяжелое течение НКВИ, как предиктора развития длительного постковидного синдрома

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 постковидного в 12,142 раза (95%-й ДИ = 5,905–25,279), ОР – в 2,839 раза (95%-й 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 постковидным синдромом обратную сильную взаимосвязь между выраженностью когнитивных нарушений, оцененных по шкале MMSE, с длительностью постковидного синдрома 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. 5). Чувствительность и специфичность данного параметра составили 73,5 и 90,0 % соответственно.

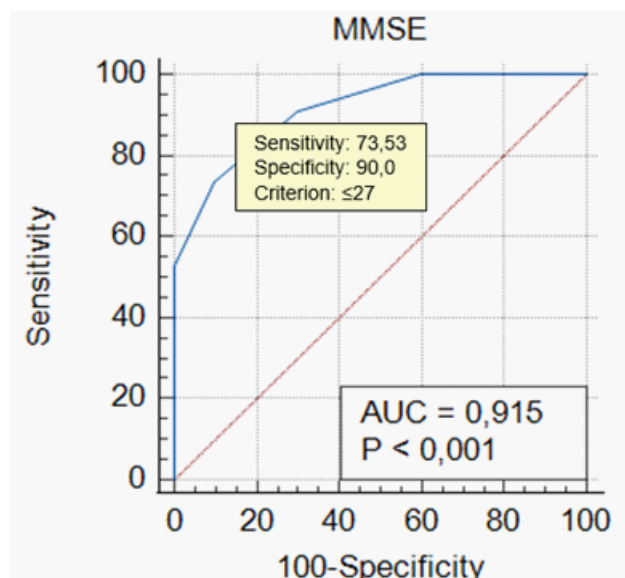


Рис. 5. ROC-кривая для $MMSE \leq 27$ баллов у больных с одышкой, перенесших тяжелое течение НКВИ, как предиктора развития длительного постковидного синдрома

В первой группе зарегистрировано 32 (31,1 %) больных с $MMSE \leq 27$ 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 $MMSE \leq 27$ баллов у больных с одышкой, перенесших тяжелое течение НКВИ в острый период, увеличивается ОШ развития длительного постковидного синдрома в 6,117 раза (95%-й ДИ = 2,405–16,205), ОР – в 4,528 раза (95%-й ДИ = 2,047–10,926).

Корреляционный анализ продемонстрировал у больных с одышкой и длительным постковидным синдромом прямую средней силы взаимосвязь между концентрацией NT-proBNP в крови с длительностью постковидного синдрома 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. 6). Чувствительность и специфичность данного параметра составили 54,4 и 75,2 % соответственно.

В первой группе у 36 (35,0 %) больных было определено увеличение Nt-proBNP более 139 пг/мл, во второй группе – у 9 (8,8 %) пациентов ($p < 0,001$). У больных с одышкой, перенесших тяжелое течение НКВИ в острый период, при увеличении Nt-proBNP более 139 пг/мл ОШ развития длительного постковидного синдрома увеличивается в 5,553 раза (95%-й ДИ = 2,372–13,347), ОР – в 3,962 (95%-й 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 постковидного синдрома у больных, перенесших тяжелое течение НКВИ в острый период ($r = 0,628$, $p = 0,028$).

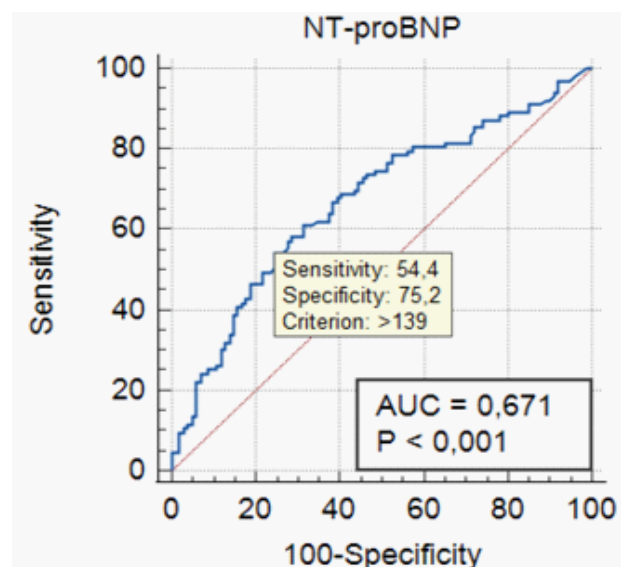


Рис. 6. ROC-кривая для $Nt-proBNP > 139$ пг/мл у больных с одышкой, перенесших тяжелое течение НКВИ, как предиктора развития длительного постковидного синдрома

При построении ROC-кривой для всех значений каспазы-6 была получена точка отсечения $>28,8$ пг/мл ($AUC = 0,658$, $p = 0,024$) (рис. 7). Чувствительность и специфичность данного параметра составили 62,5 и 74,3 % соответственно.

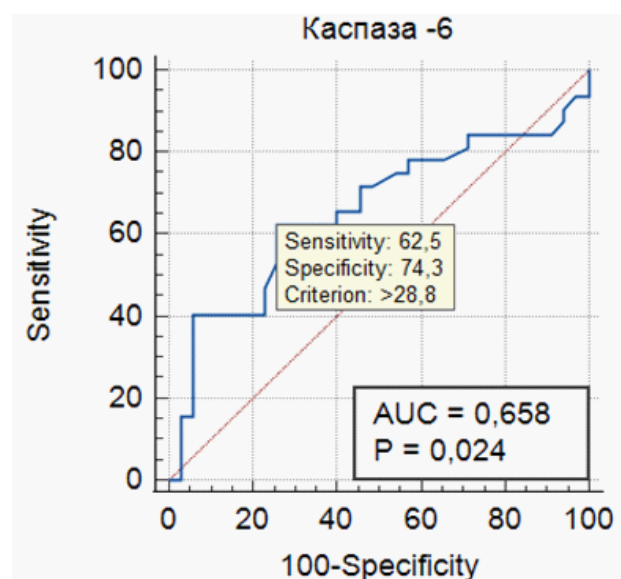


Рис. 7. ROC-кривая для каспазы 6 $>28,8$ пг/мл у больных с одышкой, перенесших тяжелое течение НКВИ, как предиктора развития длительного постковидного синдрома

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 постковидного синдрома в 4,861 раза (95%-й ДИ = 1,773–14,025), ОР – в 3,962 раза (95%-й ДИ = 1,633–10,557).

Корреляционный анализ продемонстрировал прямую сильную взаимосвязь между уровнем качества жизни, оцененным по опроснику CAT, с длительностью постковидного синдрома 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. 8). Чувствительность и специфичность данного параметра составили 100,0 и 66,7 % соответственно.

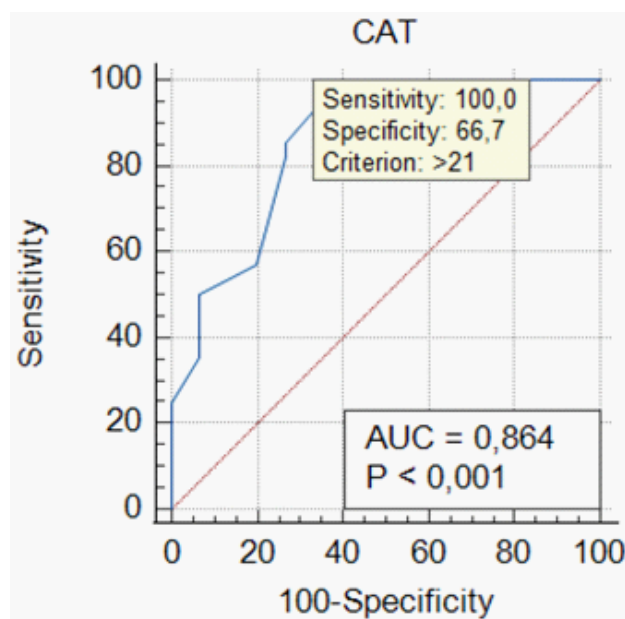


Рис. 8. ROC-кривая для показателя CAT >21 балла у больных с одышкой, перенесших тяжелое течение НКВИ, как предиктора развития длительного постковидного синдрома

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, увеличивает ОШ развития длительного постковидного синдрома в 5,282 раза (95%-й ДИ = 2,740–10,255), ОР – в 2,746 раза (95%-й ДИ = 1,830–4,216).

В нашем исследовании распространенность длительного постковидного синдрома, изученная по обращаемости к пульмонологу в поликлинику, составила 23,35 % среди 878 больных с одышкой, перенесших НКВИ. Постковидный период составил 7,3 [3,2; 12,8] мес. от начала НКВИ. В метаанализе Sk Abd Razak R. и соавт. была продемонстрирована более высокая распространенность длительного постковидного синдрома, которая составила 41,79 % и снижалась при увеличении времени наблюдения за больными: через ≥ 3 мес., ≥ 6 мес., ≥ 12 мес. и составляла 45,06 % (95%-й ДИ: 41,25–48,87 %), 41,30 % (95%-й ДИ: 34,37–48,24 %) и 41,32 % (95%-й ДИ: 39,27–43,37 %) соответственно [2]. Как и в нашем исследовании, распространенность длительного постковидного синдрома, стратифицированного по полу, не продемонстрировала гендерных различий и составила 47,23 % (95%-й ДИ: 44,03–50,42 %) у мужчин и 52,77 % (95%-й ДИ: 49,58–55,97 %) у женщин.

В метаанализе, представленным Fernández-de-Las-Peñas C. и соавт., 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 [3]. 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 [7]. Так, в многоцентровом контролируемом исследовании Scolari F.L. и соавт. 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 мес. после перенесенной инфекции COVID 19 [8]. Нарушения функции легких встречались наиболее часто. По данным метаанализа 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 [9].

Известно, что у больных, перенесших ОРДС во время НКВИ, формируется три фазы течения заболевания: экссудативная, пролиферативная, фибротическая, длительность которых может составлять более 5 лет [3]. В экссудативной фазе происходит

высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 β , 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. и соавт. подтвердили, что даже легкая инфекция COVID-19 влияет на функцию легких, а время восстановления примерно 2 года после заражения [10]. Mehta P. и соавт. доказали, что легкие являются основной мишенью для НКВИ, если первые волны COVID-19 были высокопатогенными и поражение легких проявлялось в виде организуемой пневмонии, острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), при этом степень фиброзирующего потенциала тяжелого ОРДС, вызванного SARS-CoV-2 заболевания были неясны, то в настоящее время доказано, что у пациентов может развиваться интерстициальное поражение легких после COVID-19 независимо от наличия ОРДС во время острой фазы [11].

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. и соавт. даже у больных в среднем через $(20,9 \pm 8,6)$ мес. после заражения НКВИ [12], 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 метаанализе, представленном Giussani G. и соавт., 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 anosmia/гипосмия, усталость, головная боль, энцефалопатия, когнитивные нарушения и цереброваскулярные заболевания [13]. 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, anosmia/гипосмии и головной боли. При 12-месячном наблюдении распространенность когнитивных нарушений снизилась, но высокими оставались некоторые расстройства, такие как усталость и anosmia.

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 [14].

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 [15]. По данным исследования Sorets T.R. и соавт. 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 [16]. 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 является следствием тромбоза сосудов мелкого и среднего калибра, приводящего к ишемии головного мозга [13].

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. и соавт. было показано, что повышенный уровень NT-proBNP положительно коррелировал с уровнями тяжелой пневмонии, тяжестью повреждения легких по данным компьютерной томографии и, независимо от других показателей, был ассоциирован со смертностью от всех причин [17]. 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 апоптоза, 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 [18].

Результаты нашего исследования нашли подтверждение в метаанализе, представленном Giussani G. и соавт., относительно значительного снижения качества жизни у пациентов с длительным постковидным синдромом [13]. В 63 контролируемых когортных исследованиях, охватывающих более 96 млн 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 мес.

Ограничением данного исследования является отсутствие достаточного объема данных у больных до НКВИ, позволяющих более точно установить причины формирования длительного постковидного синдрома. Мы исключили из исследования пациентов с ухудшением или обострением течения коморбидных заболеваний, но формирование длительного постковидного синдрома у данной категории больных является еще более приоритетной задачей внутренней медицины.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Распространенность длительного постковидного синдрома через 7,3 [3,2; 12,8] месяца от начала НКВИ по обращаемости к пульмонологу в течение 4 лет среди 878 больных с одышкой составила 23,35 %. Течение длительного постковидного синдрома у больных, перенесших тяжелые формы НКВИ, характеризуется более выраженной одышкой, наличием множественных симптомов, ухудшающих качество жизни, статистически более значимым снижением толерантности к физической нагрузке. Наличие и выраженность тревожности, депрессии, когнитивных нарушений,

повышенный уровень миокардиального стресса, оцененного по уровню NT-proBNP и апоптоза, оцененного по уровню каспазы-6 в диапазоне нормальных значений, являются предикторами развития длительного постковидного синдрома у больных с одышкой, перенесших тяжелое течение НКВИ в остром периоде.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ). Эпидемиологическая сводка COVID-19 – 6 ноября 2024 г. URL: <https://www.covid19.who.int/November2024>.
2. Sk Abd Razak R., Ismail A., Abdul Aziz A.F., Suddin L.S., Azzeri A., Sha'ari N.I. Post-COVID syndrome prevalence: systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2024;24(1):1785. doi: 10.1186/s12889-024-19264-5.
3. Fernandez-de-Las-Peñas C., Notarte K.I., Macasaet R., Velasco J.V., Catahay J.A., Ver A.Th. et al. Persistence of post-COVID symptoms in the general population two years after SARS-CoV-2 infection: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*. 2024;88(2):77–88. doi: 10.1016/j.jinf.2023.12.004.
4. WHO. Post COVID-19 condition (Long COVID). Published (2022) December 7. URL: <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/post-covid-19-condition> (accessed: 23.01.2024).
5. Oronsky B., Larson C., Hammond T.C., Oronsky A., Kesari S., Lybeck M. et al. A Review of Persistent Post-COVID Syndrome (PPCS). *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2023;64(1):66–74. doi: 10.1007/s12016-021-08848-3.
6. NICE. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. Published March 11, 2022. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/resources/covid19-rapid-guideline-managing-the-longterm-effects-of-covid19-pdf-51035515742> (accessed: 19.01.2024).
7. Darawshy F., Padawer D., Qadan A., Salaymeh Ya., Berkman N. Inflammatory, fibrotic and endothelial biomarker profiles in COVID-19 patients during and following hospitalization. *Scientific reports*. 2025;15(1):24850. doi: 10.1038/s41598-025-09245-y.
8. Scolari F.L., Rover M.M., Trott G., Dias da Silva M.M., de Souza D., Miozzo A.P. et al. Pos-COVID Brazil 3 Group Investigators. Long-Term Cardiopulmonary Function After COVID-19-Associated Acute Respiratory Distress Syndrome: A Multicenter Case-Control Study. *Critical care explorations*. 2025;7(7):e1286. doi: 10.1097/CCE.0000000000001286.
9. Fazzini B., Battaglini D., Carenzo L., Pelosi P., Cecconi M., Puthucherry Z. Physical and psychological impairment in survivors of acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *British journal of anaesthesia*. 2022;129(5):801–814. doi: 10.1016/j.bja.2022.08.013.
10. Iversen K.K., Ronit A., Ahlström M.G., Nordestgaard B.G., Afzal S., Benfield T. Lung Function Trajectories in Mild COVID-19 With 2-year Follow-up. *The Journal of infectious diseases*. 2024;229(6):1750–1758. doi: 10.1093/infdis/jiae037.

11. Mehta P., Rosas I.O., Singer M. Understanding post-COVID-19 interstitial lung disease (ILD): a new fibroinflammatory disease entity. *Intensive care medicine*. 2022;48(12):1803–1806. doi: 10.1007/s00134-022-06877-w.

12. Cabello Fernandez C., Didone V., Slama H., Dupuis G., Fery P., Delrue G. et al. Profiles of Individuals With Long COVID Reporting Persistent Cognitive Complaints. *Archives of clinical neuropsychology: the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*. 2025;acaf064. doi: 10.1093/arclin/afaf064.

13. Giussani G., Westenberg E., Garcia-Azorin D., Bianchi E., Yusof Khan A.H.K., Allegri R.F. et al. Global COVID-19 Neuro Research Coalition. Prevalence and Trajectories of Post-COVID-19 Neurological Manifestations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology*. 2024;58(2):120–133. doi: 10.1159/000536352.

14. Kirchberger I., Peilstöcker D., Warm T.D., Linseisen J., Hyhlik-Dürr A., Meisinger C. et al. Subjective and Objective Cognitive Impairments in Non-Hospitalized Persons 9

Months after SARS-CoV-2 Infection. *Viruses*. 2023;15(1):256. doi: 10.3390/v15010256.

15. Fan H., Yang Y., Li J., Huang Z., Zhou B. Change in global burden of depressive and anxiety disorders due to pandemic: Insight from GBD 2021. *Journal of affective disorders*. 2025;390:119817. doi: 10.1016/j.jad.2025.119817.

16. Sorets T.R., Finley J.A., LaFrance W.C. Jr., Patten R.V., Mordecai K., Jimenez M. et al. Beyond mood screening: a pilot study of emotional, cognitive, and somatic concerns in patients with Long COVID. *Frontiers in psychology*. 2025;16:1517299. doi: 10.3389/fpsyg.2025.1517299.

17. Wang L., Chen F., Bai L., Bai L., Huang Z., Peng Y. Association between NT-proBNP Level and the Severity of COVID-19 Pneumonia. *Cardiology research and practice*. 2021;2021:5537275. doi: 10.1155/2021/5537275.

18. Zheng M., Karki R., Vogel P., Kanneganti T.D. Caspase-6 Is a Key Regulator of Innate Immunity, Inflammasome Activation, and Host Defense. *Cell*. 2020;181(3):674–687.e13. doi: 10.1016/j.cell.2020.03.040.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этические требования соблюдены. Текст не сгенерирован нейросетью

Информация об авторах

Ольга Владимировна Масалкина – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней и кардиологии, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Пермь, Россия; ✉omasalkina@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0006-3364-0591>

Анна Ивановна Чернявина – доктор медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней и кардиологии, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Пермь, Россия; anna_chernyavina@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0051-6694>

Наталья Андреевна Козиолова – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней и кардиологии, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Пермь, Россия; nakoziolova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7003-5186>

Елена Александровна Полянская – доктор медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней и кардиологии, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Пермь, Россия; eapolyanskaya@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3694-3647>

Статья поступила в редакцию 28.07.2025; одобрена после рецензирования 08.08.2025; принята к публикации 20.08.2025.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Ethical requirements are met. The text is not generated by a neural network.

Information about the authors

Olga V. Masalkina – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Diseases and Cardiology, Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Perm, Russia; ✉omasalkina@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0006-3364-0591>

Anna I. Chernyavina – MD, Associate Professor, Department of Internal Medicine and Cardiology, Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Perm, Russia; anna_chernyavina@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0051-6694>

Natalia A. Koziova – MD, Professor, Head of the Department of Internal Medicine and Cardiology, Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Perm, Russia; nakoziolova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7003-5186>

Elena A. Polyanskaya – MD, Associate Professor of the Department of Internal Diseases and Cardiology, Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Perm, Russia; eapolyanskaya@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3694-3647>

The article was submitted 28.07.2025; approved after reviewing 08.08.2025; accepted for publication 20.08.2025.