

Научная статья

УДК 616.98: 578.834.1]-059-02

DOI: 10.17816/pmj42566-79

НЕБЛАГОПРИЯТНЫЙ ПРОГНОЗ БОЛЬНЫХ С ДЛИТЕЛЬНЫМ ПОСТКОВИДНЫМ СИНДРОМОМ И ПРЕДИКТОРЫ ЕГО РАЗВИТИЯ

О.В. Масалкина*, Н.А. Козиолова

Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Российская Федерация

POOR PROGNOSIS IN PATIENTS WITH PROLONGED POST-COVID SYNDROME AND PREDICTORS OF ITS DEVELOPMENT

O.V. Masalkina*, N.A. Koziołova

Ye.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Цель. Оценить частоту неблагоприятных событий у пациентов с длительным постковидным синдромом и определить предикторы их развития

Материалы и методы. Проведено двухэтапное проспективное клиническое исследование. Первый этап представлял одномоментное скрининговое исследование, в котором в течение трех лет в соответствии с критериями включения и исключения было выделено 305 больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию (НКВИ) 3 месяца назад и более: 200 – с длительным постковидным синдромом, 105 – без симптомов длительного COVID-19. Второй этап представлял собой проспективное наблюдательное исследование, в течение которого фиксировались все смертельные события и госпитализации больных, включенных в исследование с ретроспективной оценкой данных. Для определения предикторов неблагоприятного прогноза пациенты с длительным постковидным синдромом ($n = 200$) в конце исследования были разделены на две 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.

Результаты. Период наблюдения больных в исследовании составил 24,6 [12,4; 47,7] месяца. Среди 200 больных с длительным постковидным синдромом 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 зафиксированы 22 события. Анализ выживаемости не показал статистически значимых различий по частоте наступления смертельных событий между группами. Частота госпитализаций, а также частота объединенного показателя смертности и госпитализаций

© Масалкина О.В., Козиолова Н.А., 2025

e-mail: omasalkina@mail.ru

[Масалкина О.В. ("контактное лицо") – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней и кардиологии, ORCID: 0009-0006-3364-0591; Козиолова Н.А. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней и кардиологии, ORCID: 0000-0001-7003-5186].

© Masalkina O.V., Koziołova N.A., 2025

e-mail: omasalkina@mail.ru

[Masalkina O.V. ("contact person") – PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Internal Diseases and Cardiology, ORCID: 0009-0006-3364-0591; Koziołova N.A. – DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Internal Diseases and Cardiology, ORCID: 0000-0001-7003-5186].

были статистически значимо выше в группе больных с постковидным синдромом. Определено, что развитие длительного постковидного синдрома у больных, перенесших НКВИ, увеличивает ОР необходимости в госпитализациях в 2,110 раза, смертельных исходов и госпитализаций – в 2,197 раза. Предикторную ценность развития неблагоприятного прогноза у больных с длительным постковидным синдромом продемонстрировали показатели, отражающие тяжелое течение НКВИ в острой фазе, полисимптомность длительного постковидного синдрома, симптомы тревоги, депрессии, нарушения когнитивных функций, наличие определенной коморбидной патологии и факторов риска без отягощенного анамнеза до верификации длительного постковидного синдрома, ремоделирование сердца и артерий с высоким миокардиальным стрессом, неспецифическое воспаление, фиброз и апоптоз.

Выводы. У пациентов с длительным постковидным синдромом регистрируется высокая частота развития неблагоприятных клинических исходов, составляющая 44,5 %, связанная с увеличением потребности в госпитализациях и частоты смертельных исходов. Среди 124 параметров предикторную значимость неблагоприятного прогноза при длительном постковидном синдроме продемонстрировали 20 показателей, отражающие различные демографические, клинические и патогенетические детерминанты.

Ключевые слова. Длительный постковидный синдром, неблагоприятный прогноз, предикторы.

Objective. To assess the incidence of adverse events in patients with prolonged post-COVID syndrome and to determine the predictors of their development.

Materials and methods. A two-stage prospective clinical trial was conducted. The first stage was a cross-sectional screening study that identified, over a 3-year period, 305 patients who had had a new coronavirus infection (NCVI) 3 or more months earlier, based on the inclusion and exclusion criteria: 200 with prolonged post-COVID syndrome, 105 without symptoms of long-term COVID-19. The second phase was a prospective observational study, during which all deaths and hospitalizations of patients included into the study were recorded with retrospective evaluation of the data. At the end of the study, to determine the predictors of poor prognosis in patients with prolonged post-COVID syndrome, the patients in this group were divided into 2 subgroups ($n=200$) depending on the prognosis: the first subgroup included 85 patients with adverse events, and the second one contained 115 patients without adverse events during the observation period.

Results. The follow-up period of patients in the study lasted 24.6 [12.4; 47.7] months. Among 200 patients with prolonged post-COVID syndrome, 89 adverse clinical outcomes were detected in 85 (44.5 %) patients, in the group of patients without long-term symptoms of COVID-19, of 105 examined people, 22 adverse events in 22 (21.0 %) patients were revealed. Survival analysis showed no statistically significant differences in the incidence of fatal events between the groups. The frequency of hospitalizations, as well as the frequency of combined mortality and hospitalizations rate, were statistically significantly higher in the group of patients with post-COVID syndrome. It was determined that the development of prolonged post-COVID syndrome in patients who had NCVI increased the relative risk of the need for hospitalizations by 2.110 times, deaths and hospitalizations by 2.197 times. The predictive value of the development of a poor prognosis in patients with prolonged post-COVID syndrome was demonstrated by indicators reflecting the severe course of NCVI in the acute phase, the polysymptomatic presentation of long-term post-COVID syndrome, symptoms of anxiety, depression, cognitive impairments, the presence of a certain comorbid pathology and risk factors with no significant medical history before the verification of prolonged post-COVID syndrome, remodeling of the heart and arteries with high myocardial stress, non-specific inflammation, fibrosis and apoptosis.

Conclusions. In patients with prolonged post-COVID syndrome, a high incidence of adverse clinical outcomes is recorded, amounting to 44.5 %, associated with an increase in the need for hospitalizations and the frequency of deaths. Among the 124 parameters, 20 indicators reflecting various demographic, clinical and pathogenetic determinants demonstrated predictive significance of a poor prognosis in prolonged post-COVID syndrome.

Keywords. Prolonged post-COVID syndrome, poor prognosis, predictors.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на то что эпидемия новой коронавирусной инфекции признана официально завершенной более двух лет назад, вирус SARS-CoV-2 сохраняется, мутирует, создает новые штаммы и напоминает о себе периодическими всплесками COVID-19. Так в 2025 г. появилась информация о новом штамме вируса 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 у 30–80 % больных, перенесших COVID 19, с большим разнообразием симптомов и синдромов, длительность которых может быть от нескольких месяцев до нескольких лет, что значительно ухудшает качество жизни пациентов и оказывает негативное влияние на глобальное здравоохранение [1; 2].

Данные о влиянии длительного постковидного синдрома на смертность и неблагоприятные клинические исходы противоречивы и крайне ограничены, особенно у молодых больных и среднего возраста безотягощенного анамнеза. Так, в Японии было проведено исследование, направленное на оценку избыточной смертности от всех причин у больных новой коронавирусной инфекцией (НКВИ) и после выздоровления [3]. Несмотря на первоначальный успех в снижении избыточной смертности в 2023 г., 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 ключе-

вого показателя динамики общественного здравоохранения. В одном из наблюдательных исследований было показано, что у больных с длительным постковидным синдромом потребность в оказании медицинской помощи после выписки, в том числе госпитализаций, была выше, чем у пациентов без длительных симптомов COVID-19 [4]. Тем не менее в метаанализе 63 контролируемых когортных исследований, охватывающих более 96 млн участников, было обнаружено в течение трех лет наблюдения снижение только общего качества жизни между людьми с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 и длительным постковидным синдромом по сравнению с контрольными группами, без увеличения общей смертности и urgentных госпитализаций [5].

Таким образом, оценка неблагоприятных событий у больных с длительным постковидным синдромом позволит определить вклад этого осложнения НКВИ не только на качество жизни, но и его влияние на прогноз, что дает возможность разработать систему профилактических мероприятий и обосновать алгоритм ведения больных для предупреждения негативных последствий НКВИ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом «Пермского краевого клинического госпиталя для ветеранов войн» (№ 137 от 21.04.2020). До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Проведено двухэтапное проспективное клиническое исследование. Первый

этап представлял собой одномоментное скрининговое исследование, в течение трех лет с целью выявления больных с длительном постковидным синдромом и его клинических особенностей было скринировано 878 больных, обратившихся амбулаторно спустя три месяца и более после перенесенной НКВИ. Вторым этапом представлял собой проспективное наблюдательное исследование, в течение которого фиксировались все смертельные события и госпитализации больных, включенных в исследование на втором этапе. На второй этап исследования было включено 305 больных, перенесших НКВИ три месяца назад и более. Больные на втором этапе должны были соответствовать критериям включения и не иметь критериев исключения.

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 трех месяцев.

Критериями невключения в исследование явились: перенесенная НКВИ давностью менее трех месяцев, 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 пяти лет, хроническая болезнь почек 4–5-й стадии, в том числе диализ, трансплантация; тяжелые заболевания крови и аутоиммунные заболевания в анамнезе; некомпенсированные нару-

шения функции щитовидной железы в анамнезе; сахарный диабет 1-го 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.

На втором этапе больных разделили на две группы: первую группу составили 200 больных с симптомами длительного постковидного синдрома; вторую группу – 105 пациентов, перенесших НКВИ и не имевших диагностических критериев длительного постковидного синдрома.

Для определения предикторов неблагоприятного прогноза пациентов с длительным постковидным синдромом ($n = 200$) в конце исследования разделили на две 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.

Длительный постковидный синдром определялся согласно критериям Национального института здоровья и совершенствования медицинской помощи Великобритании, которые представлены наличием признаков и симптомов, развивающихся во время или после инфекции, соответствующей COVID-19, продолжающиеся более 12 недель при отсутствии других альтернативных диагнозов*.

В исследование включались пациенты при наличии следующих наиболее часто

* NICE. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. Published March 11, 2022. Accessed January 19 (2024), available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/resources/covid-19-rapid-guideline-managing-the-longterm-effects-of-covid19-pdf-51035515742>

встречающихся симптомов длительного постковидного синдрома по данным метаанализов наблюдательных исследований: постоянная слабость (усталость), одышка при физической нагрузке, когнитивные нарушения, болевой синдром любой локализации, бессонница, наличие симптомов депрессии и тревожности [6; 7].

Всем пациентам, включенным во второй этап исследования, проводилось клиническое, лабораторно-инструментальное обследование при обращении в поликлинику с оценкой данных амбулаторной карты и других медицинских документов.

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 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 N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пропептида (Nt-proBNP) в крови методом иммуноферментного анализа (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 Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPIcre и CKD-EPIcys) с помощью online-калькулятора, а также соотношение альбумина/белка мочи к креатинину мочи в утренней порции. Кон-

центрацию цистатина С в сыворотке крови определяли методом ИФА ELISA на анализаторе Expert Plus Microplate reader (Biochrom Ltd., Великобритания) с использованием набора реагентов «Цистатин С – ИФА-БЕСТ» («Вектор Бест», Россия, Новосибирск).

Для оценки выраженности неспецифического воспаления определяли в крови фактор некроза опухоли альфа (α -ФНО), интерлейкин-1 β 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 (ридере) Stat Fax 2100 (Awareness technology, США).

Для интегральной оценки фиброза определяли концентрацию тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1-го типа (TIMP1) методом ИФА с использованием набора SEA 552Hu компании Cloud-Clone Corp. (США – Китай) на фотометре Stat Fax 2100 (Awareness technology, США).

Для определения тревожности и депрессии использовалась «Госпитальная шкала тревоги и депрессии» (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS).

Для выявления когнитивных нарушений применяли краткую шкалу оценки психического статуса MMSE (Mini Mental State Examination).

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%-ный доверительный интервал (ДИ). Для качественных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления признака, частота проявления признака в процентах (%). При сравнении количественных показателей применялся критерий Стьюдента, при сравнении показателей, не соответствующих закону нормального распределения, для статистического анализа использовали критерий Манна – Уитни, для качественных – критерий χ^2 . 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. Для определения отношения шансов (ОШ), относительного риска (ОР) и 95 % ДИ для ОШ и ОР развития впервые выявленной ХСН при длительном постковидном синдроме были составлены таблицы сопряженности 2×2 , рассчитан χ^2 с вычислением достигнутого уровня значимости с поправкой Йетса на непрерывность. За критический уровень статистической значимости

нулевых гипотез при оценке взаимосвязи был принят уровень $p < 0,05$.

Для анализа наступления неблагоприятных событий использовали непараметрический метод Каплана – Мейера с представлением данных в виде графического изображения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Период наблюдения больных в исследовании составил 24,6 [12,4; 47,7] месяца. Средний возраст больных, включенных в исследование, составил 59,6 [31,3; 64,7] года. Группы больных с длительным постковидным синдромом 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 постковидным синдромом 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 зафиксированы 22 события.

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, один – инфаркт миокарда, один – ишемический инсульт, 2 – терминальная сердечная недостаточность, 2 – онкологические заболевания, один – травма, не совместимая с жизнью. Во второй группе умерло 2 больных: один – цирроз печени, один – внезапная смерть. На рис. 1 представлены кривые наступления смертельных исходов у больных, перенесших НКВИ, по группам обследуемых.

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

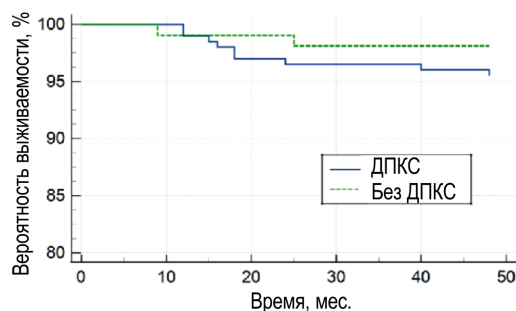


Рис. 1. Кривые выживаемости Каплана – Мейера по группам обследуемых, перенесших НКВИ ($n = 305$). Примечание: ДПКС – длительный постковидный синдром

В первой группе за весь период наблюдения зарегистрировано 80 госпитализаций (40,0 %): 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 %): 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. 2 представлены кривые по частоте и времени наступления госпитализаций у больных, перенесших НКВИ, по группам обследуемых.

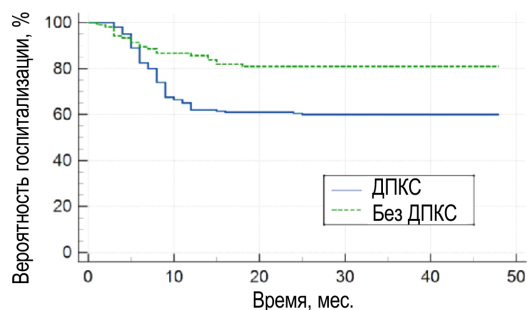


Рис. 2. Кривые наступления госпитализаций Каплана – Мейера по группам обследуемых, перенесших НКВИ ($n = 305$). Примечание: ДПКС – длительный постковидный синдром

Анализ наступления частоты госпитализаций показал статистически значимые различия между группами ($p = 0,0004$). Определено, что развитие длительного постковидного синдрома у больных, перенесших НКВИ, увеличивает ОР необходимости в госпитализациях в 2,110 раза [95 % ДИ 1,393; 3,193].

Объединенный анализ выживаемости и частоте наступления госпитализаций представлен на рис. 3.

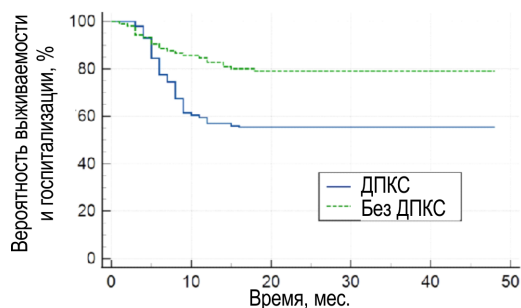


Рис. 3. Кривые выживаемости и наступления госпитализаций Каплана – Мейера по группам обследуемых, перенесших НКВИ ($n = 305$). Примечание: ДПКС – длительный постковидный синдром

Объединенный анализ выживаемости и наступления госпитализаций показал статистически значимые различия между группами ($p < 0,001$). Определено, что развитие длительного постковидного синдрома у больных, перенесших НКВИ, увеличивает ОР смерти и необходимости в госпитализациях в 2,197 раза [95 % ДИ 1,481; 3,257].

Для определения предикторов развития неблагоприятных событий (объединенный показатель выживаемости и наступления госпитализаций) при длительном постковидном синдроме больные первой группы были разделены на две подгруппы в зависимости от прогноза, и был проведен ретроспективный сравнительный анализ всех показателей по подгруппам, а также клинических исходов в течение периода наблюдения. При выявлении параметров статистически значимо отличающихся между под-

группами, была оценена их взаимосвязь с развитием неблагоприятных событий.

Среди 200 больных с длительным постковидным синдромом были выявлено 88 неблагоприятных клинических исходов у 85 (42,5 %) пациентов.

В итоге в табл. 1 представлены показатели, статистически значимо отличающиеся между подгруппами, а корреляционный анализ показал их взаимосвязь с неблагоприятным прогнозом. Среди 124 параметров пре-

дикторную значимость продемонстрировали 20 показателей. По показателям, не представленным в табл. 1, подгруппы статистически значимо не отличались, либо эти показатели не были связаны со смертельными событиями или госпитализациями.

ОШ и ОР развития неблагоприятного прогноза у больных с длительным постковидным синдромом в зависимости от 20 взаимосвязанных с ним параметров представлены в табл. 2.

Таблица 1

Сравнительная характеристика пациентов с длительным постковидным синдромом по подгруппам обследуемых, $n = 200$

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/1,75 м ² , абс.	36/42,4	32/27,8	0,046
α -ФНО > 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-го 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

Примечание: НКВИ – новая коронавирусная инфекция, НП – неблагоприятный прогноз, БП – благоприятный прогноз, MMSE – Mini-mental State Examination, HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale, ИМТ – индекс массы тела, СМАД – суточное мониторирование артериального давления, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, CAVI1 – Cardio-Ankle Vascular Index 1, СКФ – скорость пульсовой волны, ФНО – фактор некроза опухоли, Nt-proBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида, TIMP1 – тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ 1-го типа, ИМ – инфаркт миокарда, НТГ – нарушение толерантности к глюкозе, СД – сахарный диабет, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, БА – бронхиальная астма.

**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)
α-ФНО > 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-го 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)

Примечание: ОШ – отношение шансов, ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал, НКВИ – новая коронавирусная инфекция, НП – неблагоприятный прогноз, БП – благоприятный прогноз, MMSE – Mini-mental State Examination, HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale, ИМТ – индекс массы тела, СМАД – суточное мониторирование артериального давления, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, CAVI1 – Cardio-Ankle Vascular Index 1, СКФ – скорость пульсовой волны, ФНО – фактор некроза опухоли, Nt-proBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида, TIMP1 – тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ 1-го типа, ИМ – инфаркт миокарда, НТГ – нарушение толерантности к глюкозе, СД – сахарный диабет, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, БА – бронхиальная астма.

В нашем исследовании за 24,6 месяца наблюдения у больных с длительным постковидным синдромом общая смертность составила 4,5 % и статистически значимо не отличалась от таковой у пациентов, перенесших НКВИ, без длительных симптомов COVID-19. Но частота госпитализаций, как и объединенный показатель со смертностью, были статистически значимо выше при дли-

тельном 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 нега-

тивное 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]) [8]. Мы также в исследование не включали больных, у которых в острый период НКВИ развились острые сердечно-сосудистые и церебральные заболевания, что могло бы быть причиной неблагоприятного прогноза. Этому есть подтверждения в исследовании K. Tateishi et al., которые продемонстрировали, что сердечно-сосудистые и цереброваскулярные осложнения, связанные с госпитализацией в связи с COVID-19, оказались значительным независимым предикторами долгосрочной смертности, особенно ишемический инсульт [9].

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 [10]. 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 продемонстрировали, что значения NT-proBNP > 503,5 пг/мл [ОР = 5,00 (3,06–8,19)], мочевины > 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 лейкоци-

ты > 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 показано, что у больных с длительным постковидным синдромом в течение года наблюдения высокие концентрации тропонина 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) [11].

Выявленные нами предикторы объединенного показателя неблагоприятного прогноза согласуются с данными литературы по ряду параметров. В нашем исследовании также возрастание 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 метаанализе 5 ретроспективных исследований с включением 1 628 424 больных, перенесших инфекцию COVID-19, была дана оценка риска развития ХСН [12]. Выздоровевшие пациенты с COVID-19 показали повышенный риск развития впервые выявленной ХСН (ОР 1,90, 95 % ДИ: 1,54–3,24, $p < 0,0001$, $I^2 = 96,5$ %).

Мы подтвердили данные S. Yokoyama et al., что гипергликемические состояния (нарушение толерантности к глюкозе и СД 2-го типа) связаны с замедлением выздоровления после длительного COVID-19 [13], в нашем исследовании – с ухудшением прогноза. В одном из наблюдательных исследований было обнаружено, что гликемические состояния и пожилой возраст старше 60 лет являют-

ся предикторами неблагоприятных почечных исходов с развитием ХБП у каждого третьего больного при длительном постковидном синдроме [14]. В нашем исследовании СКФцис < 60 мл/мин/1,75м² увеличивает ОР неблагоприятного прогноза в 1,52 раза.

По данным С. 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 однолетней смертности [15].

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. [16]. 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-19 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 R. Almamlouk et al. (2022), в котором при патолого-анатомическом исследовании сердечно-сосудистой системы больных, умерших 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 [17]. Данные метаанализа 21 наблюдательного исследования подтверждают связь постковидного синдрома с увеличением ММЛЖ и правожелудочковой дисфункцией [18].

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, 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 [19].

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 [20]. 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

Период наблюдения больных в исследовании составил 24,6 [12,4; 47,7] месяца. Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил 59,6 [31,3; 64,7] года. Среди 200 больных с длительным постковидным синдромом было выявлено 89 неблагоприятных клинических исходов у 85 (44,5 %) пациентов, в группе без длительных симптомов COVID-19 среди 105 обследуемых – у 22 (21,0 %) человек зафиксированы 22 события. Анализ выживаемости не показал статистически значимых различий по

частоте наступления смертельных событий между группами. Частота госпитализаций, а также частота объединенного показателя смертности и госпитализаций были статистически значимо выше в группе больных с постковидным синдромом. Определено, что развитие длительного постковидного синдрома у пациентов, перенесших НКВИ, увеличивает ОР необходимости в госпитализациях в 2,110 раза, смертельных исходов и госпитализаций – в 2,197 раза. Прогностическую ценность в развитии неблагоприятного прогноза у больных с длительным постковидным синдромом продемонстрировали показатели, отражающие тяжелое течение НКВИ в острой фазе, полисимптомность длительного постковидного синдрома, симптомы тревоги, депрессии, нарушения когнитивных функций, наличие определенной коморбидной патологии и факторов риска без отягощенного анамнеза до верификации длительного постковидного синдрома, ремоделирование сердца и артерий с высоким миокардиальным стрессом, неспецифическое воспаление, фиброз и апоптоз.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Pretorius E., Venter C., Laubscher G.J. et al. Prevalence of symptoms, comorbidities, fibrin amyloid microclots and platelet pathology in individuals with Long COVID/Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC). *Cardiovasc Diabetol.* 2022; 21 (1): 148. DOI: 10.1186/s12933-022-01579-5
2. Cabrera Martimbianco A.L., Pacheco R.L., Bagattini Â.M. et al. Frequency, signs and symptoms, and criteria adopted for long COVID-19: A systematic review. *Int J Clin Pract.* 2021; 75 (10): e14357. DOI: 10.1111/ijcp.14357
3. Devanathan G., Chua P.L.C., Nomura S. et al. Excess mortality during and after the COVID-19 emergency in Japan: a two-stage interrupted time-series design. *BMJ Public Health.* 2025; 3 (1): e002357. DOI: 10.1136/bmjph-2024-002357
4. Huang L., Li X., Gu X. et al. Health outcomes in people 2 years after surviving hospitalisation with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet Respir Med.* 2022; 10 (9): 863–876. DOI: 10.1016/S2213-2600(22)00126-6
5. Franco J.V.A., Garegnani L.I., Metzendorf M.I. et al. Post-covid-19 conditions in adults: systematic review and meta-analysis of health outcomes in controlled studies. *BMJ Med.* 2024; 3 (1): e000723. DOI: 10.1136/bmjmed-2023-000723

6. *Rahmati M., Udeh R., Yon D.K. et al.* A systematic review and meta-analysis of long-term sequelae of COVID-19 2-year after SARS-CoV-2 infection: A call to action for neurological, physical, and psychological sciences. *J Med Virol* 2023; 95: e28852. DOI: 10.1002/jmv.28852

7. *Fernandez-de-Las-Peñas C., Notarte K.I., Macasaet R. et al.* Persistence of post-COVID symptoms in the general population two years after SARS-CoV-2 infection: A systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2024; 88 (2): 77–88. DOI: 10.1016/j.jinf.2023.12.004

8. *Fakbraei R., Song Y., Kazi D.S. et al.* 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. *J Am Heart Assoc.* 2025; 14 (7): e038073. DOI: 10.1161/JAHA.124.038073

9. *Tateishi K., Hmoud H., De Gregorio L. et al.* Impact of cardiac and cerebrovascular complications during hospitalization on long-term prognosis in patients with Covid-19. *Am J Cardiol.* 2023; 209: 114–119. DOI: 10.1016/j.amjcard.2023.09.083

10. *Vera-Delgado V., García-Rosado D., Pérez-Hernández O. et al.* Mortality and Covid infection: predictors of mortality 10 months after discharge. *Diseases.* 2024; 12 (6): 123. DOI: 10.3390/diseases12060123

11. *Yao S., Xu Y., Xie Z. et al.* Long-term cardiovascular outcomes in patients with omicron Covid-19 and elevated cardiac biomarkers: a prospective multicenter cohort study in Shanghai, China. *Int J Med Sci.* 2025; 22 (12): 2884–2895. DOI: 10.7150/ijms.112282

12. *Zuin M., Rigatelli G., Roncon L. et al.* Risk of incident heart failure after Covid-19 recovery: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev.* 2023; 28 (4): 859–864. DOI: 10.1007/s10741-022-10292-0.

13. *Yokoyama S., Honda H., Otsuka Y. et al.* Importance of blood glucose measurement for predicting the prognosis of long Covid: A retrospective study in Japan. *J Clin Med.* 2024; 13 (14): 4099. DOI: 10.3390/jcm13144099

14. *Assis G.M.C.C., Veiga I.G.D., Reis R.N.R. et al.* Investigation of renal function in patients with long COVID in the Amazon region: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis.* 2025; 25 (1): 202. DOI: 10.1186/s12879-024-10355-7

15. *Sabanoglu C., Inanc I.H., Polat E. et al.* Long-term predictive value of cardiac biomarkers in patients with COVID-19 infection. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022; 26 (17): 6396–6403. DOI: 10.26355/eurrev_202209_29667

16. *Krljanac G., Asanin M., Viduljevic M. et al.* Cardiovascular manifestations of patients with long Covid. *Diagnostics (Basel)* 2025; 15 (14): 1771. DOI: 10.3390/diagnostics15141771

17. *Almamlouk R., Kashour T., Obeidat S. et al.* COVID-19-Associated cardiac pathology at the postmortem evaluation: a collaborative systematic review. *Clin Microbiol Infect* 2022; 28 (8): 1066–1075. DOI: 10.1016/j.cmi.2022.03.021

18. *Rahmati M., Koyanagi A., Banitalebi E. et al.* The effect of SARS-CoV-2 infection on cardiac function in post-COVID-19 survivors: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2023; 95 (1): e28325. DOI: 10.1002/jmv.28325

19. *Abu-Ismaïl L., Taha M.J.J., Abuauwad M.T. et al.* COVID-19 and anemia: what do we know so far? *Hemoglobin* 2023; 47 (3): 122–129. DOI: 10.1080/03630269.2023.2236546

20. *Song X., Song W., Cui L. et al.* A Comprehensive review of the global epidemiology, clinical management, socio-economic impacts, and national responses to long COVID with future research directions. *Diagnostics (Basel)* 2024; 14 (11): 1168. DOI: 10.3390/diagnostics14111168

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

Масалкина О.В. – проведение исследования, работа с данными, анализ, подготовка и написание черновика рукописи.

Козиолова Н.А. – определение концепции, методология, визуализация, пересмотр и редактирование рукописи.

Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты настоящей работы, гарантируют надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой ее части.

Ограничение исследования. Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ ПК «Пермский краевой клинический госпиталь для ветеранов войн» (№ 137 от 21.04.2020). Перед началом исследования все пациенты подтвердили свое участие письменным информированным добровольным согласием.

Поступила: 10.09.2025

Одобрена: 19.09.2025

Принята к публикации: 09.10.2025

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Масалкина, О.В. Неблагоприятный прогноз больных с длительным постковидным синдромом и предикторы его развития / О.В. Масалкина, Н.А. Козиолова // Пермский медицинский журнал. – 2025. – Т. 42, № 5. – С. 66–79. DOI: 10.17816/pmj42566-79

Please cite this article in English as: Masalkina O.V., Koziolova N.A. Poor prognosis in patients with prolonged post-COVID syndrome and predictors of its development. *Perm Medical Journal*, 2025, vol. 42, no. 5, pp. 66-79. DOI: 10.17816/pmj42566-79