

Масалкина О. В., Чернявина А. И., Козиолова Н. А., Полянская Е. А., Миронова С. В., Улыбина Е. В.
ФГОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Минздрава РФ, Пермь, Россия

ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ С ОДЫШКОЙ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПОСТКОВИДНОМ СИНДРОМЕ

Цель	Определить распространенность и предикторы развития впервые выявленной хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных с одышкой при длительном постковидном синдроме.
Материал и методы	С апреля 2020 г. по апрель 2024 г. проведено скрининговое одномоментное клиническое исследование в 2 этапа в условиях поликлиники. На первом этапе было скринировано 878 больных с одышкой спустя 3 и более месяца после перенесенной коронавирусной болезни COVID-19 (КВБ COVID-19) и выполнена верификация наличия не менее 3 диагностических критериев ХСН при отсутствии их в анамнезе. На втором этапе была отобрана группа больных из 192 человек с 2 и более диагностическими критериями ХСН, которые соответствовали критериям включения и не имели критериев исключения. Больные второго этапа были разделены на 2 группы в зависимости от концентрации N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) в крови: в первую включены 108 больных с уровнем ≤ 125 пг/мл, во вторую – 84 с уровнем > 125 пг/мл.
Результаты	Впервые выявленная ХСН была зарегистрирована у 84 (9,57%) больных с одышкой, обратившихся в поликлинику, при длительном постковидном синдроме по трем и более диагностическим критериям (симптомы/признаки, структурно-функциональные изменения сердца по данным эхокардиографии, увеличение уровня NT-proBNP) преимущественно с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) (97,9%). При увеличении индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) > 110 г/м ² увеличивалось отношение шансов (ОШ) развития впервые выявленной ХСН в 2,201 раза, относительный риск (ОР) – в 1,801 раза; при развитии пневмонии на фоне КВБ COVID-19 – ОШ увеличивалось на 45,5%, ОР – на 70,8%; при развитии пневмонии у больных с КВБ COVID-19, требующей госпитализации, ОШ увеличивается на 34,7%, ОР – на 54,7%; при увеличении скорости оседания эритроцитов > 11 мм/ч ОШ увеличивалось на 41,7% ОР – на 74,1%; при снижении содержания калия в крови $< 4,43$ ммоль/л ОШ увеличивалось в 4,529 раза, ОР – в 3,189 раза; при увеличении ферритина > 178 мкг/мл в сочетании с коэффициентом насыщения трансферрина железом $< 20\%$ ОШ увеличивалось на 38,8%, ОР – на 45,1%; при увеличении уровня каспазы-6 в крови до 28,2 пг/мл и выше ОШ увеличивалось на 28,8%, ОР – на 35,4%.
Заключение	Среди 878 амбулаторных больных, обратившихся в поликлинику с одышкой при длительном постковидном синдроме, распространенность впервые выявленной ХСН, верифицированной по трем и более диагностическим критериям, составила 9,57%, преимущественно с сохраненной ФВ ЛЖ. Развитие ХСН у больных с одышкой при длительном постковидном синдроме было взаимосвязано с более тяжелыми формами перенесенной КВБ COVID-19, осложненной пневмонией и требующей госпитализации, увеличением ИММЛЖ до 110 г/м ² и более, активацией низкоинтенсивного неспецифического воспаления, метаболическими нарушениями, связанными со снижением концентрации калия в крови даже в диапазоне нормальных значений, латентным дефицитом железа и увеличением процессов апоптоза.
Ключевые слова	Одышка; впервые выявленная сердечная недостаточность; постковидный синдром; N-терминальный мозговой натрийуретический пропептид
Для цитирования	Masalkina O. V., Chernyavina A. I., Koziołova N. A., Polyanskaya E. A., Mironova S. V., Ulybina E. V. Predictors of The Development of Newly Diagnosed Chronic Heart Failure in Patients With Shortness of Breath in Long-Term Post-COVID Syndrome. Kardiologiia. 2025;65(8):42–52. [Russian: Масалкина О. В., Чернявина А. И., Козиолова Н. А., Полянская Е. А., Миронова С. В., Улыбина Е. В. Предикторы развития впервые выявленной хронической сердечной недостаточности у больных с одышкой при длительном постковидном синдроме. Кардиология. 2025;65(8):42–52].
Автор для переписки	Масалкина Ольга Владимировна. E-mail: omasalkina@mail.ru

Введение

Одышка является одним из наиболее частых симптомов длительного постковидного синдрома, который может как регистрироваться самостоятельно без каких-ли-

бо других заболеваний, сопровождающихся дыхательной недостаточностью, так и быть симптомом патологии сердца и легких [1, 2]. Имеются сведения о том, что у больных, перенесших коронавирусную болезнь COVID-19 (КВБ

COVID-19), высока частота формирования фиброза легких, особенно после тяжелых форм пневмонии на фоне КВБ COVID-19, и развития или прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН), которые требуют ранней диагностики и своевременного лечения [3, 4].

Одним из диагностических критериев стабильной ХСН у больных с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) наряду с наличием симптомов и признаков является увеличение концентрации N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) более 125 пг/мл [5]. У больных с одышкой повышение уровня натрийуретических пептидов может быть связано с пожилым возрастом, хронической болезнью почек, обструктивным апноэ сна, тяжелой пневмонией, легочной гипертензией, сепсисом, злокачественными новообразованиями и другими причинами, что требует дифференциальной диагностики [6, 7].

Особого внимания в целях предупреждения неблагоприятного прогноза заслуживают пациенты, перенесшие КВБ COVID-19, у которых причины одышки и повышения уровня NT-proBNP могут быть связаны с развитием ХСН [2].

Таким образом, определение распространенности и предикторов развития ХСН у больных с одышкой, пе-

ренесших КВБ COVID-19, является одним из перспективных направлений в кардиологии, позволяющих предотвратить развитие ХСН и возникновение кардиоваскулярных осложнений с фатальным исходом.

Цель

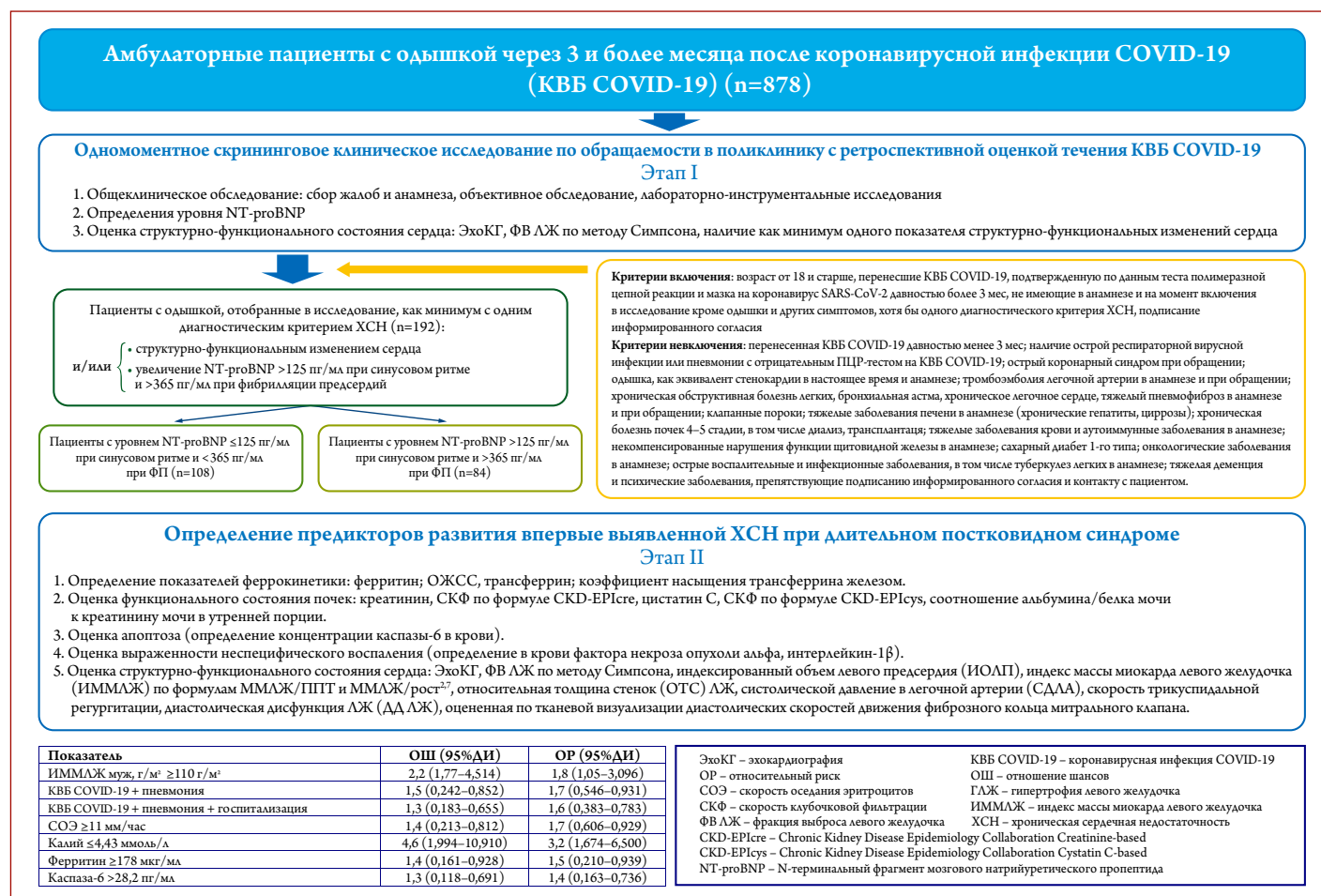
Цель исследования: определить распространенность и предикторы развития впервые выявленной ХСН у больных с одышкой при длительном постковидном синдроме.

Материал и методы

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.

С апреля 2020 г. по апрель 2024 г. проведено скрининговое одномоментное клиническое исследование в 2 этапа в условиях поликлиники. На первом этапе для изучения распространенности впервые выявленной ХСН

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



у больных с одышкой при длительном постковидном синдроме по обращаемости было последовательно скринировано 878 амбулаторных пациентов с одышкой спустя 3 и более месяца после перенесенной КВБ COVID-19, которым для верификации ХСН были выполнены эхокардиография (ЭхоКГ) и определение NT-proBNP в соответствии с клиническими рекомендациями Российского кардиологического общества (РКО), одобренными Министерством здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ) (2020) с последующей реклассификацией ХСН согласно рекомендациям РКО и МЗ РФ (2024) [5].

На втором этапе для определения предикторов развития впервые выявленной ХСН при длительном постковидном синдроме были включены 192 больных, у которых, кроме наличия симптома/симптомов, был выявлен хотя бы один диагностический критерий ХСН, соответствующий структурно-функциональным изменениям сердца и/или увеличению уровня NT-proBNP >125 пг/мл при синусовом ритме и >365 пг/мл при фибрилляции предсердий (ФП). Больные на втором этапе должны были также соответствовать критериям включения и не иметь критериев исключения.

Критерии включения на втором этапе: амбулаторные пациенты с одышкой в возрасте 18 лет и старше, перенесшие КВБ COVID-19, подтвержденную по данным теста полимеразной цепной реакции (ПЦР) и мазка на коронавирус SARS-CoV-2 давностью более 3 мес, не имеющие в анамнезе и на момент заболевания КВБ COVID-19 симптомов и признаков ХСН; наличие на момент включения в исследование, кроме одышки и других симптомов, еще хотя бы одного диагностического критерия ХСН.

Критериями невключения в исследование явились: перенесенная КВБ COVID-19 давностью менее 3 мес, наличие острой респираторной вирусной инфекции или пневмонии с отрицательным тестом ПЦР на КВБ COVID-19; острый коронарный синдром при обращении; одышка как эквивалент стенокардии в настоящее время и в анамнезе, тромбоэмболия легочной артерии в анамнезе и при обращении, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, хроническое легочное сердце, тяжелый пневмофиброз, клапанные пороки, тяжелые заболевания печени в анамнезе (хронические гепатиты, циррозы), хроническая болезнь почек 4–5-й стадии, в том числе диализ, трансплантация; тяжелые заболевания крови и аутоиммунные заболевания в анамнезе; некомпенсированные нарушения функции щитовидной железы в анамнезе; сахарный диабет 1-го типа; онкологические заболевания в анамнезе; острые воспалительные и инфекционные заболевания, в том числе туберкулез легких в анамнезе; тяжелая деменция и психические расстройства, препятствующие подписанию информированного согласия и контакту с пациентом.

Длительный постковидный синдром определялся согласно критериям Национального института передового опыта в области здравоохранения Великобритании, которые определялись наличием признаков и симптомов, развивающихся во время или после инфекции, соответствующей критериям КВБ COVID-19, продолжающихся более 12 нед, при отсутствии других альтернативных диагнозов [8].

Диагноз ХСН был верифицирован в соответствии с клиническими рекомендациями РКО, одобренными МЗ РФ (2024): при наличии клинических симптомов и/или признаков в сочетании со снижением фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $<50\%$ по данным ЭхоКГ, при ФВ ЛЖ $>50\%$ – наличие хотя бы одного показателя структурно-функциональных изменений ЛЖ по ЭхоКГ, представленных в Рекомендациях РКО и МЗ РФ (2024), и увеличение уровня NT-proBNP >125 пг/мл при синусовом ритме и >365 пг/мл при ФП [5].

У 97,9% больных с одышкой, включенных в исследование на втором этапе, была выявлена сохраненная ФВ ЛЖ, но у всех больных были установлены структурно-функциональные изменения сердца, соответствующие критериям ХСН. На основании этих данных для более строгой верификации наличия ХСН обязательным критерием считали увеличение уровня NT-proBNP в крови в соответствии с диагностическими значениями. Поэтому для определения предикторов впервые выявленной ХСН при длительном постковидном синдроме пациенты на втором этапе были разделены на 2 группы в зависимости от концентрации NT-proBNP в крови: в первую группу были включены 108 пациентов с одышкой и хотя бы одним показателем структурно-функционального изменения сердца, соответствующим наличию ХСН, но с уровнем NT-proBNP ≤ 125 пг/мл при синусовом ритме и <365 пг/мл при ФП, во вторую группу – 84 обследуемых с одышкой, хотя бы одним показателем структурно-функционального изменения сердца, соответствующим наличию ХСН, и с уровнем NT-proBNP >125 пг/мл при синусовом ритме и >365 пг/мл при ФП.

С целью оценки структурно-функционального состояния сердца проводилась ЭхоКГ с помощью ультразвукового сканера VIVID 7 (GE Healthcare, США) в соответствии с рекомендациями Американского и Европейского обществ эхокардиографии. Определялась ФВ ЛЖ (%) по методу Симпсона. Для верификации структурно-функциональных изменений ЛЖ, соответствующих диагностическим критериям ХСН при сохраненной ФВ ЛЖ согласно Рекомендациям по ХСН РКО, МЗ РФ (2024), определялись следующие показатели: индексированный объем левого предсердия (ИОЛП), индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) по формулам ММЛЖ/площадь поверхности тела (ППТ) для лиц

с нормальной массой тела и ММЖ/рост^{2,7} для лиц с ожирением, относительная толщина стенок (ОТС) ЛЖ, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), скорость трикуспидальной регургитации, диастолическая дисфункция ЛЖ (ДД ЛЖ), оцененная по тканевой визуализации диастолических скоростей движения фиброзного кольца митрального клапана.

NT-proBNP в крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) ELISA на анализаторе Expert Plus Microplate reader («Biochrom Ltd», Великобритания) с использованием набора реагентов «NT-proBNP-ИФА-БЕСТ» (Новосибирск, Россия).

Всем пациентам второго этапа проводилось определение показателей феррокинетики. Концентрацию ферритина в сыворотке крови определяли методом ИФА ELISA на анализаторе Expert Plus Microplate reader («Biochrom Ltd», Великобритания) с использованием набора «ИФА-ферритин» ООО «Компания Алкор Био» (Санкт-Петербург, Россия). Для определения трансферрина крови использовался биохимический анализатор BS-200E («Mindray», Китай) с применением набора реагентов для клинической биохимии «Randox Laboratories» (Великобритания). Коэффициент насыщения трансферрина железом (КНТЖ) рассчитывали как отношение железа сыворотки к общей железосвязывающей способности сыворотки, выраженное в процентах.

Для оценки функции почек всем больным на втором этапе определяли уровень сывороточного креатинина и цистатина С, производился расчет скорости клубочковой фильтрации (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 ИФА ELISA на анализаторе Expert Plus Microplate reader («Biochrom Ltd», Великобритания) с использованием набора реагентов «Цистатин С-ИФА-БЕСТ» («Вектор-Бест», Новосибирск, Россия).

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

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

Статистическая обработка данных производилась с помощью пакета программ STATISTICA 10.0. Провер-

ка 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 – $Me [Q1; Q3]$. Для качественных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления признака, частота проявления признака в процентах (%). При сравнении количественных показателей применялся критерий Стьюдента при нормальном распределении, при сравнении показателей, не соответствующих закону нормального распределения, использовали критерий Манна-Уитни, для качественных переменных применяли критерий χ^2 . Для изучения взаимосвязи между количественными признаками, не соответствующими закону нормального распределения, применяли 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 оценки показателей риска развития ХСН у больных с одышкой, перенесших КВБ COVID-19, определяли точку отсечения с помощью метода построения ROC-кривой для всех значений с расчетом количественного показателя площади под кривой – AUC (Area Under Curve) $>0,5$ при $p < 0,05$ и характеристик чувствительности и специфичности. Для определения отношения шансов (ОШ), относительного риска (ОР) развития впервые выявленной ХСН при длительном постковидном синдроме и их 95% доверительного интервала (ДИ) были составлены таблицы сопряженности 2×2 с вычислением достигнутого уровня значимости с поправкой Йетса на непрерывность. За критический уровень статистической значимости нулевых гипотез при оценке взаимосвязи был принят уровень $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

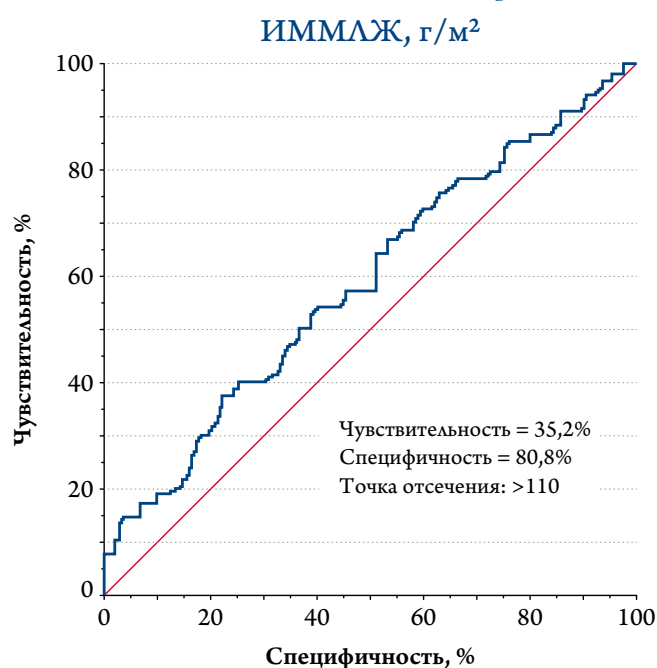
Медиана продолжительности постковидного синдрома составила 7,3 [3,2; 12,8] мес. Впервые выявленная ХСН у больных с одышкой при длительном постковидном синдроме при обязательной регистрации 3 и более диагностических критериев (симптомы/признаки, структурно-функциональные изменения сердца, соответствующие критериям ХСН, увеличение NT-proBNP) была выявлена у 84 (9,57%) больных при обращаемости в поликлинику.

Таблица 1. Структурно-функциональные параметры сердца по данным эхокардиографии в группах сравнения

Показатель	Первая группа (NT-proBNP ≤125 пг/мл, n=108)	Вторая группа (NT-proBNP >125 пг/мл, n=84)	p
ФВ ЛЖ, %, M±SD	64,08±5,06	63,01±5,98	0,162
ФВ ЛЖ >50%, абс (%)	108 (100,00)	80 (95,24)	0,075
ФВ ЛЖ 41–49%, абс (%)	0 (0,00)	4 (4,76)	0,084
Е/е', Ме [Q1; Q3]	8,2 [5,8; 12,6]	8,6 [6,4; 13,5]	0,153
Е/е' >9, абс (%)	32 (29,63)	21 (25,00)	0,495
ИММЛЖ жен, г/м ² , г/м ^{2,7} M±SD	88,93±23,54	101,40±37,01	0,144
ИММЛЖ муж, г/м ² , г/м ^{2,7} M±SD	91,78±25,53	116,79±28,47	0,012
ИММЛЖ средний, г/м ² , г/м ^{2,7} M±SD (n=85)	89,87±24,13	103,93±36,03	0,017
ИММЛЖ жен, г/м ^{2,7} , Ме [Q1; Q3]	39,41 [18,43; 50,19]	42,93 [19,35; 54,47]	0,098
ИММЛЖ муж, г/м ^{2,7} , Ме [Q1; Q3]	45,08 [17,04; 57,21]	46,64 [19,18; 60,42]	0,087
ИММЛЖ средний, г/м ^{2,7} , Ме [Q1; Q3] (n=107)	42,42 [17,65; 51,71]	44,60 [19,54; 57,81]	0,102
ИММЛЖ > 110 г/м ^{2,7} , абс (%)	20 (18,51)	31 (36,90)	0,029
ГЛЖ, абс (%)	17 (15,74)	36 (42,86)	<0,001
ОТС, Ме [Q1; Q3]	0,36 [0,28; 0,44]	0,38 [0,29; 0,46]	0,121
ОТС > 0,42, абс (%)	4 (3,70)	6 (7,14)	0,462
ИОЛП, мл/м ² , Ме [Q1; Q3]	25,0 [19,0; 33,5]	30,0 [25,0; 35,0]	0,193
ИОЛП > 34 мл/м ² , абс (%)	9 (8,33)	7 (8,33)	0,998
рСДЛА, мм рт. ст., M ± SD	22,70±8,96	22,70±8,96	0,446
рСДЛА > 35 мм рт. ст., абс (%)	9 (8,33)	5 (5,95)	0,538
ПСТР, м/с, Ме [Q1; Q3]	1,84 [1,62; 3,01]	1,92 [2,11; 3,45]	0,399
ПСТР > 2,8 м/с, абс (%)	5/4,63	5/5,95	0,984
NT-proBNP, пг/мл	86,12 [25,41; 118,94]	367,29 [156,2; 803,12]	<0,001

NT-proBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрий-уретического пропептида, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, Е/е' – максимальная скорость раннего наполнения ЛЖ/ранняя диастолическая скорость движения фиброзного кольца, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ОТС – относительная толщина стенок ЛЖ; ИОЛП – индексированный объем левого предсердия, рСДЛА – расчетное систолическое давление в легочной артерии, ПСТР – пиковая скорость трикуспидальной регургитации.

Группы больных второго этапа статистически значимо не отличались по факторам сердечно-сосудистого риска, по структуре и тяжести сопутствующей терапии, частоте применения вакцинации против КВБ COVID-19, по структуре и дозам постоянной медикаментозной терапии, показателям СКФ и результатам тестирования на альбуминурию. Пациенты с уровнем NT-proBNP >125 пг/мл были статистически значимо старше и пре-

Рисунок 1. ROC-кривая для ИММЛЖ (г/м²) как предиктора развития впервые выявленной ХСН у пациентов с одышкой и длительным постковидным синдромом

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка.

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

В таблице 1 показано, что у 2 (2,38%) больных второй группы на основании регистрации ФВ ЛЖ в диапазоне 41–49% была верифицирована ХСН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ, у остальных – с сохраненной ФВ ЛЖ.

Пациенты в группе с уровнем NT-proBNP >125 пг/мл имели статистически значимо более высокие средние значения ММЛЖ/ППТ, преимущественно за счет мужчин, и более высокую частоту ГЛЖ (см. табл. 1).

При проведении корреляционного анализа были получены прямые средней силы взаимосвязи между уровнем NT-proBNP и ИММЛЖ ($r=0,21$; $p=0,017$).

При построении ROC-кривой и оценке всех значений ИММЛЖ была получена точка отсечения 110 г/м² (AUC=0,60; $p=0,044$) (рис. 1).

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

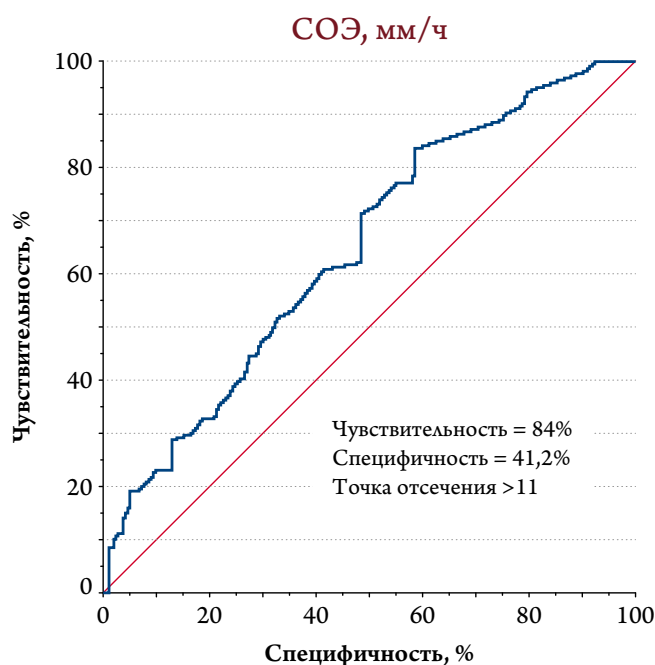
Характеристика течения КВБ COVID-19 по данным ретроспективной оценки представлена в таблице 2.

Таблица 2. Характеристика течения КВБ COVID-19 у пациентов групп сравнения

Показатель	Первая группа (NT-proBNP ≤125 пг/мл, n=108)	Вторая группа (NT-proBNP >125 пг/мл, n=84)	p
КВБ COVID-19 без госпитализации, абс (%)	69 (62,7)	28 (33,3)	<0,001
КВБ COVID-19 + пневмония, абс (%)	50 (46,3)	55 (65,5)	0,013
КВБ COVID-19 + пневмония + госпитализация, абс (%)	33 (30,6)	47 (56,0)	0,002
КВБ COVID-19 + пневмония + ПИТ, абс (%)	11 (10,2)	14 (16,7)	0,181

NT-proBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида,
КВБ COVID-19 – коронавирусная болезнь COVID-19, ПИТ – палата интенсивной терапии.

Рисунок 2. ROC-кривая для СОЭ как предиктора развития впервые выявленной ХСН у больных с одышкой и длительным постковидным синдромом

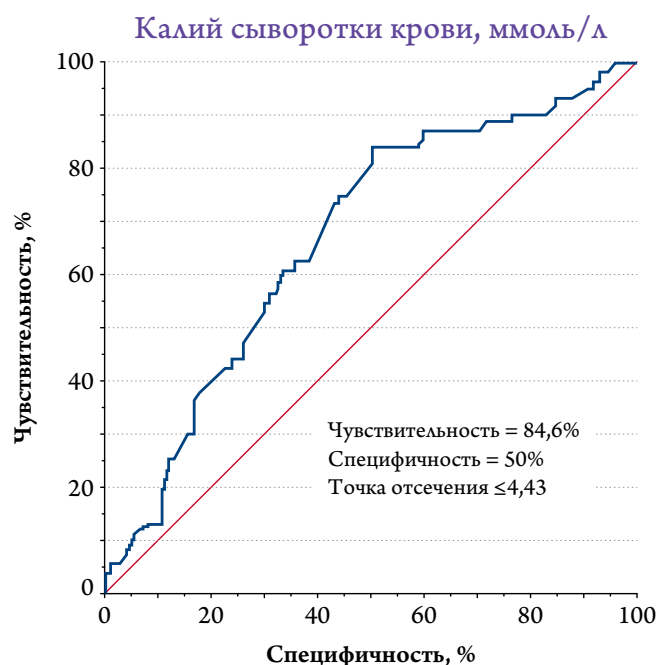


СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

У пациентов с уровнем NT-proBNP >125 пг/мл статистически значимо чаще регистрировалась КВБ COVID-19 с пневмонией, КВБ COVID-19 с пневмонией, требующая госпитализации. При этом частота встречаемости легкого течения КВБ COVID-19 без госпитализации была статистически значимо выше у пациентов с уровнем NT-proBNP ≤125 пг/мл.

При проведении корреляционного анализа выявлены прямые средней силы взаимосвязи уровня NT-proBNP >125 пг/мл с частотой КВБ COVID-19 + пневмония ($r=0,29$; $p=0,008$) и с частотой КВБ COVID-19 + пневмония + госпитализация ($r=0,25$; $p<0,001$). Следовательно, при развитии пневмонии у больных с КВБ COVID-19 ОШ развития впервые выявленной ХСН при длительном постковидном синдроме увеличивается на 45,5% (95% ДИ 0,242–0,852), ОР – на 70,8% (95% ДИ 0,546–0,931); при развитии пневмонии у больных с КВБ COVID-19, требующей госпитализации, ОШ увеличивается

Рисунок 3. ROC-кривая для концентрации калия в сыворотке крови как предиктора развития впервые выявленной ХСН у больных с одышкой и длительным постковидным синдромом



на 34,7% (95% ДИ 0,183–0,655), ОР – на 54,7% (95% ДИ 0,383–0,783).

У пациентов с уровнем NT-proBNP >125 пг/мл оказались статистически значимо более высокие показатели скорости оседания эритроцитов (СОЭ) ($p<0,001$), С-реактивного белка (СРБ) ($p=0,041$) и концентрации калия ($p<0,001$).

Корреляционный анализ показал средней силы прямую взаимосвязь между концентрацией в крови NT-proBNP и СОЭ ($r=0,26$; $p<0,05$) и наличие средней силы обратной взаимосвязи между концентрацией NT-proBNP и уровнем калия в сыворотке крови ($r=-0,30$; $p<0,05$).

При построении ROC-кривой и оценке всех значений СОЭ была получена точка отсечения 11 мм/ч (AUC=0,65; $p=0,041$) (рис. 2).

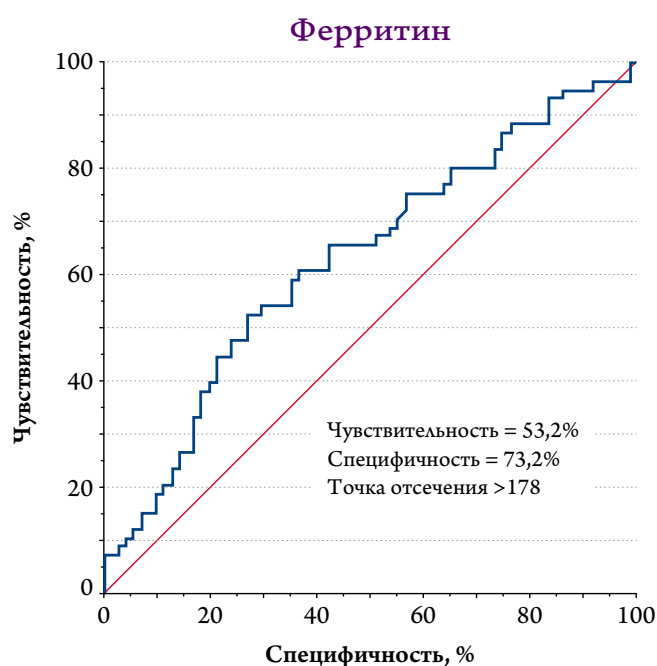
Чувствительность и специфичность данного показателя составили 84,0 и 41,2% соответственно ($p<0,05$ для всех). В первой группе значение СОЭ 11 мм/ч и выше было определено у 60 (55,6%) больных, во второй группе – у 63 (75,0%) пациентов ($p=0,009$).

Таблица 3. Показатели феррокинетики у пациентов в группах сравнения

Показатель	Первая группа (NT-proBNP ≤125 пг/мл, n=108)	Вторая группа (NT-proBNP >125 пг/мл, n=84)	p
Гемоглобин, г/л, M±SD	141,08±17,95	131,32±16,70	0,001
Сывороточное железо, мкмоль/л, M±SD	18,58±7,73	11,0 [6,93; 19,63]	0,085
ОЖСС, мкмоль/л, M±SD	58,20±12,67	60,13±16,22	0,959
Ферритин, нг/мл, Ме [Q1; Q3]	88,0 [63,41; 190,44]	193,0 [113,70; 253,69]	0,012
Ферритин >178 мкг/мл при КНТЖ <20%, абс (%)	11 (10,2)	19 (22,6)	0,032
Трансферрин, мг/мл, Ме [Q1; Q3]	3,0 [2,11; 4,16]	3,0 [1,99; 4,23]	0,860
КНТЖ, %, Ме [Q1; Q3]	32,0 [17,4; 41,8]	18,3 [12,7; 39,0]	0,004

NT-proBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида,
ОЖСС – общая железосвязывающая способность сыворотки; КНТЖ – коэффициент насыщения трансферрина железом.

Рисунок 4. ROC-кривая для показателя ферритина 178 нг/мл и КНТЖ <20% как предиктора развития впервые выявленной ХСН у больных с одышкой и длительным постковидным синдромом



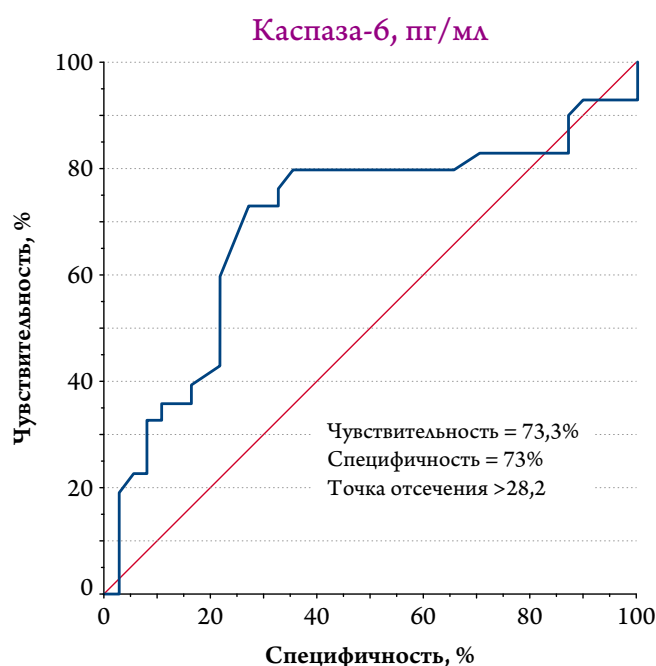
При построении ROC-кривой и оценке всех показателей уровня калия в сыворотке крови была получена точка отсечения 4,43 ммоль/л (AUC=0,68; p=0,044) (рис. 3).

Чувствительность и специфичность данного фактора составили 84,6 и 50,0%. В первой группе концентрация калия в крови 4,43 ммоль/л и ниже была определена у 60 (55,6%) больных, во второй группе – у 63 (75,0%) пациентов (p<0,001).

Следовательно, при увеличении СОЭ >11 мм/ч у больных с одышкой при длительном постковидном синдроме ОШ впервые выявленной ХСН увеличивалось на 41,7% (95% ДИ 0,213–0,812), ОР – на 74,1% (95% ДИ 0,606–0,929); при снижении калия в крови <4,43 ммоль/л ОШ увеличивалось в 4,59 раза (95% ДИ 1,994–10,510), ОР – в 3,19 раза (95% ДИ 1,674–6,500).

В таблице 3 представлены показатели феррокинетики в группах обследуемых.

Рисунок 5. ROC-кривая для концентрации каспазы-6 в крови у больных с одышкой и длительным постковидным синдромом, как предиктора развития впервые выявленной ХСН



Пациенты, перенесшие КВБ COVID-19, в группе с уровнем NT-proBNP >125 пг/мл имели статистически значимо более низкий уровень гемоглобина в диапазоне нормальных значений, более высокий уровень ферритина в диапазоне от 100 до 300 нг/мл в сочетании с КНТЖ менее 20%.

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

Путем построения ROC-кривой и оценки всех значений ферритина в диапазоне 100–300 нг/мл в сочетании с КНТЖ <20% у пациентов с одышкой, перенесших КВБ COVID-19, была получена точка отсечения 178 мкг/мл (AUC=0,64; p=0,048) (рис. 4).

Чувствительность данного параметра – 53,2%, специфичность – 73,2%. Следовательно, при увеличении фер-

ритина >178 мкг/мл в сочетании с КНТЖ <20% у больных с одышкой при длительном постковидном синдроме ОШ развития впервые выявленной ХСН увеличивается на 38,8% (95% ДИ 0,161–0,928), ОР – на 45,1% (95% ДИ 0,210–0,939).

У пациентов, перенесших КВБ COVID-19, имеющих уровень NT-proBNP >125 пг/мл, оказался статистически значимо более высокий уровень каспазы-6 в диапазоне нормальных значений.

Корреляционный анализ продемонстрировал наличие средней силы прямой взаимосвязи между концентрацией NT-proBNP и каспазы-6 в крови ($r=0,35$; $p<0,05$).

При построении ROC-кривой (рис. 5) и оценке всех значений концентрации каспазы-6 в крови в диапазоне нормальных значений была получена точка отсечения 28,2 пг/мл (AUC=0,70; $p=0,047$).

Чувствительность и специфичность данного параметра составили 79,2 и 43,8% соответственно. В первой группе концентрация каспазы-6 в крови 28,2 пг/мл и выше была определена у 10 (9,3%) больных, во второй группе – у 22 (26,2%) пациентов ($p=0,004$). Следовательно, при увеличении каспазы-6 в крови до 28,2 пг/мл и выше у больных с одышкой при длительном постковидном синдроме ОШ развития впервые выявленной ХСН увеличивается на 28,8% (95% ДИ 0,118–0,691), ОР – на 35,4% (95% ДИ 0,163–0,736).

В нашем исследовании среди 878 больных, перенесших КВБ COVID-19 3 и более месяцев назад и обратившихся с одышкой в поликлинику, у 9,57% ($n=84$) была впервые выявлена ХСН преимущественно с сохраненной ФВ ЛЖ (97,9%), верифицированная по трем диагностическим критериям (симптомы/признаки, структурно-функциональные изменения сердца, соответствующие наличию ХСН, увеличение NT-proBNP выше диагностических значений). Наши данные отличаются от других исследований и демонстрируют более высокую частоту развития впервые выявленной ХСН. Так, в исследовании М. М. Maestre-Muñiz и соавт. (2021), через 12 мес наблюдения распространенность впервые возникшей ХСН достигла 2% [9]. В метаанализе 5 ретроспективных исследований с включением 1 628 424 больных, перенесших КВБ COVID-19, также была дана оценка риска развития ХСН [10]. Средняя продолжительность наблюдения составила 9,2 мес. Модель случайных эффектов выявила совокупную заболеваемость ХСН после КВБ COVID-19 только в 1,1% случаев (95% ДИ 0,7–1,6, $I^2=99,8\%$). Но выздоровевшие пациенты с КВБ COVID-19 показали повышенный риск развития впервые выявленной ХСН (ОР 1,90, 95% ДИ 1,54–3,24; $p<0,0001$, $I^2=96,5\%$).

Более высокая частота развития ХСН в нашем исследовании связана с тем, что нами выполнялась диагностика ХСН в полном объеме в соответствии с Рекомендациями

РКО, МЗ РФ (2024), а не только по клинической симптоматике, как это представлено в большинстве выполненных работ и систематических обзоров [8, 9]. Более того, в наше исследование не включались больные с анамнезом ХСН, без симптомов и признаков ХСН, даже при увеличении концентрации в крови уровня NT-proBNP, что обеспечило более строгую верификацию ХСН.

Нами установлено, что у каждого четвертого больного с одышкой и впервые выявленной ХСН регистрировалась ГЛЖ, а ИММЛЖ >110 г/м² был определен как предиктор риска развития ХСН у больных с длительным постковидным синдромом. С одной стороны, можно предположить, что ГЛЖ у больных, перенесших КВБ COVID-19, связана с высокой частотой артериальной гипертензии у данной категории больных и представляет собой орган-мишень при дестабилизации артериального давления (АД) [11]. С другой стороны, мы предполагаем, что процесс ремоделирования миокарда с формированием гипертрофического фенотипа с фиброзом начинается уже в острый период КВБ COVID-19 независимо от уровня АД. Так, в систематическом обзоре R. Almamlouk и соавт. (2022), в котором при патологоанатомическом исследовании сердечно-сосудистой системы умерших больных от КВБ COVID-19 было обнаружено, что гипертрофия миоцитов (медиана 69,0% [46,8–92,1%] и фиброз (медиана 35,0% [35,0–90,5%] являются наиболее распространенными хроническими изменениями [12]. SARS-CoV-2 был обнаружен в миокарде со средней распространенностью 60,8% [40,4–95,6%]. По-видимому, и в постковидный период происходит дальнейшее прогрессирование ГЛЖ, как представлено в метаанализе 21 наблюдательного исследования, в котором была определена связь постковидного синдрома с увеличением ММЛЖ и правожелудочковой дисфункцией [13].

В нашей работе мы подтвердили, что одним из патогенетических механизмов формирования ХСН у больных с одышкой в постковидный период может быть длительная активация неспецифического низкоинтенсивного воспаления, которая отвечает как за повреждение кардиомиоцитов, так и за интерстициальный фиброз. Действительно, многочисленные исследования показали, что тяжелое течение КВБ COVID-19 связано с повышенной иммунной активацией, о чем свидетельствует повышенный уровень воспалительных медиаторов. Так, в метаанализе 103 наблюдательных исследований С-реактивный белок и 21 цитокин показали значительно повышенные уровни у пациентов с «long-COVID» по сравнению с больными без проявлений постковидного синдрома [14]. В нашем исследовании показатель СОЭ 11 мм/ч и более явился предиктором риска развития ХСН у больных с одышкой, перенесших КВБ COVID-19. Мы предполагаем, что при формировании ХСН в постковидный

период увеличение СОЭ даже в диапазоне нормальных значений – это вторая волна активации неспецифического воспаления после КВБ COVID-19, которая появляется за счет усиления окислительного стресса, обусловленного уже самой ХСН, продукты которой усиливают провоспалительные реакции. Это мнение также поддерживается рядом исследователей [15, 16].

В нашей работе значение калия $<4,43$ ммоль/л у пациентов с одышкой, перенесших КВБ COVID-19, позволяет рассматривать его как предиктор риска развития ХСН. О нарушениях уровня электролитов, особенно калия, неоднократно сообщалось как о клинических проявлениях КВБ COVID-19 [17]. SARS-CoV-2 может влиять на баланс калия, ухудшая активность эпителиальных натриевых каналов. Первая гипотеза может оправдать частоту гипокалиемии. Вход в клетки SARS-CoV-2 через ангиотензинпревращающий фермент 2 может усилить активность классической оси ренин–ангиотензин–альдостероновой системы и в дальнейшем привести к чрезмерному производству альдостерона. Альдостерон способен усиливать активность эпителиальных натриевых каналов и приводить к потере калия из эпителиальных клеток. Тем не менее, трансмембранная сериновая протеаза II типа способна ингибировать эпителиальные натриевые каналы, но она активируется в случае проникновения в клетки SARS-CoV-2, поэтому эпителиальные натриевые каналы остаются активированными. Вторая гипотеза описывает частоту гиперкалиемии на основе ключевой роли фурина. Фурин необходим для расщепления как шипового белка SARS-CoV-2, так и субъединиц эпителиальных натриевых каналов. В то время как фурин захвачен вирусом, ожидается снижение активности эпителиальных натриевых каналов, что вызывает задержку ионов калия и гиперкалиемию. Учитывая, что встречается у пациентов с КВБ COVID-19 гипокалиемии выше, чем гиперкалиемии, первая гипотеза может оказать большее влияние на уровень калия. Дальнейшие исследования оправданы для определения точной роли эпителиальных натриевых каналов в патогенезе постковидного синдрома и ХСН.

В нашем исследовании было выявлено, что при значении ферритина >178 нг/мл до 300 нг/мл и КНТЖ $<20\%$ увеличивается риск развития ХСН преимущественно с сохраненной ФВ ЛЖ у больных с одышкой, перенесших КВБ COVID-19. Известно, что дефицит железа, который в нашем исследовании явился предиктором риска развития ХСН у больных с одышкой в постковидном периоде, широко распространен, достигает у больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ 59% и связан с ухудшением толерантности к нагрузке и качества жизни [18]. Примечательно, что КВБ COVID-19 имеет худший прогноз у тяжелых пациентов с дисрегуляцией железа и гипоксией, кото-

рый до сих пор плохо изучен [19]. Исследования показали аномально низкий уровень железа в сыворотке крови при тяжелой инфекции КВБ COVID-19, но высокую перегрузку железом в фиброзной ткани легких [20]. В свою очередь, уровни ферритина положительно коррелируют с тяжестью КВБ COVID-19 [21]. Высокая гиперферритинемия ассоциирована с вторичным гемофагоцитарным лимфогистиозом, известным также как синдром активации макрофагов, угрожающим жизни гипервоспалительным повреждением, связанным с инфекцией, что согласуется с результатами ряда работ [22]. В постковидном периоде концентрация ферритина в крови снижается до нормальных значений [23]. Механизмы латентного дефицита железа при затяжном течении КВБ COVID-19 неизвестны.

В нашем исследовании было установлено, что значение капсазы-6 $>28,2$ пг/мл у пациентов с одышкой, перенесших КВБ COVID-19, можно рассматривать как предиктор риска развития ХСН преимущественно с сохраненной ФВ ЛЖ. Известно, что активация каспаз приводит к значительным морфологическим изменениям в клетке – увеличению процесса программируемой клеточной гибели – апоптозу [24]. Можно предположить, что увеличение каспазы-6 в крови у больных ХСН после КВБ COVID-19 является лишь свидетелем формирования ХСН и связано с процессом уничтожения воспалительных клеток, способствуя активации запрограммированных путей гибели клеток, включая пироптоз, апоптоз и некроптоз, что обеспечивает защиту хозяина от инфекции [25]. Роль каспаз в подавлении воспаления показана в экспериментальных исследованиях с КВБ COVID-19 [25].

Ограничения исследования

Ограничением данного исследования является отсутствие достаточного объема данных у больных до КВБ COVID-19, позволяющих более точно исключить наличие ХСН в анамнезе. Мы предполагаем, что у ряда больных нами были определены не вновь выявленная ХСН после КВБ COVID-19, а ее прогрессирование. Изучение на большей популяции, в том числе, дополнительных биомаркеров фиброза, апоптоза, могло ответить на вопрос о закономерностях формирования ХСН у пациентов, перенесших КВБ COVID-19.

Заключение

Среди 878 амбулаторных больных, обратившихся с одышкой в поликлинику в постковидный период (7,3 [3,2; 12,8] мес) от начала новой коронавирусной инфекции, распространенность впервые выявленной хронической сердечной недостаточности составила 9,57%, преимущественно с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, верифицированной по трем и более ди-

агностическим критериям. Развитие впервые выявленной хронической сердечной недостаточности у больных с одышкой при длительном постковидном синдроме было взаимосвязано с более тяжелыми формами перенесенной новой коронавирусной инфекции, осложненной пневмонией и требующей госпитализации, увеличением индекса массы миокарда левого желудочка до 110 г/м² и более по данным эхокардиографии, активацией низкоинтенсивного неспецифического воспаления, метаболическими нарушениями, связанными со снижением концентрации калия в крови даже в диапазоне нормальных значений, латентным дефицитом железа и увеличением процессов апоптоза.

Вклад авторов

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределен

следующим образом: М. О. В. – проведение исследования, подготовка, создание и презентация рукописи, в частности написание первоначального проекта; К. Н. А. – концептуализация, анализ, редактирование рукописи, общее руководство; Ч. А. И. – методология, валидация, исследование, создание черновика; П. Е. А. – проверка общей воспроизводимости результатов, критический обзор и редактирование. М. С. В. – валидация, редактирование; У. Е. В. – методология, редактирование.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов

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

Статья поступила 15.07.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Xuereb R-A, Borg M, Vella K, Gatt A, Xuereb RG, Barbara C et al. Long COVID Syndrome: A Case-Control Study: A Case-Control Study. The American Journal of Medicine. 2025;138(1):131–9. DOI: 10.1016/j.amjmed.2023.04.022
- Luo D, Mei B, Wang P, Li X, Chen X, Wei G et al. Prevalence and risk factors for persistent symptoms after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Clinical Microbiology and Infection. 2024;30(3):328–35. DOI: 10.1016/j.cmi.2023.10.016
- Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. Nature Medicine. 2022;28(3):583–90. DOI: 10.1038/s41591-022-01689-3
- Olumuyide E, Agwuegbo CC, Ahmed EN. Exploring the Heart Failure Connection in Long COVID Patients: A Narrative Review. Cureus. 2024;16(4):e58694. DOI: 10.7759/cureus.58694
- Galyavich A.S., Tereshchenko S.N., Uskach T.M., Ageev F.T., Aronov D.M., Arutyunov G.P. et al. 2024 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(11):251–349. [Russian: Галявич А.С., Терещенко С.Н., Ускач Т.М., Агеев Ф.Т., Аронов Д.М., Арутюнов Г.П. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(11):251–349]. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6162
- Samad M, Malempati S, Restini CBA. Natriuretic Peptides as Biomarkers: Narrative Review and Considerations in Cardiovascular and Respiratory Dysfunctions. The Yale Journal of Biology and Medicine. 2023;96(1):137–49. DOI: 10.59249/NCST6937
- Schneider MP, Schmid M, Nadal J, Krane V, Saritas T, Busch M et al. Copeptin, Natriuretic Peptides, and Cardiovascular Outcomes in Patients With CKD: The German Chronic Kidney Disease (GCKD) Study. Kidney Medicine. 2023;5(11):100725. DOI: 10.1016/j.xkme.2023.100725
- NICE. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. - London: National Institute for Health and Care Excellence; 2024. – 50p. ISBN 978-1-4731-3943-5
- Maestre-Muñoz MM, Arias Á, Mata-Vázquez E, Martín-Toledano M, López-Larramona G, Ruiz-Chicote AM et al. Long-Term Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 at One Year after Hospital Discharge. Journal of Clinical Medicine. 2021;10(13):2945. DOI: 10.3390/jcm10132945
- Zuin M, Rigatelli G, Roncon L, Pasquetto G, Bilato C. Risk of incident heart failure after COVID-19 recovery: a systematic review and meta-analysis. Heart Failure Reviews. 2022;28(4):859–64. DOI: 10.1007/s10741-022-10292-0
- Qian Z, Li Z, Peng J, Gao Q, Cai S, Xu X. Association between hypertension and prognosis of patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Clinical and Experimental Hypertension. 2022;44(5):451–8. DOI: 10.1080/10641963.2022.2071914
- Almamlouk R, Kashour T, Obeidat S, Bois MC, Maleszewski JJ, Omrani OA et al. COVID-19–Associated cardiac pathology at the post-mortem evaluation: a collaborative systematic review. Clinical Microbiology and Infection. 2022;28(8):1066–75. DOI: 10.1016/j.cmi.2022.03.021
- Rahmati M, Koyanagi A, Banitalebi E, Yon DK, Lee SW, Il Shin J et al. The effect of SARS-CoV-2 infection on cardiac function in post-COVID-19 survivors: A systematic review and meta-analysis. Journal of Medical Virology. 2023;95(1):e28325. DOI: 10.1002/jmv.28325
- Almulla AF, Thipakorn Y, Zhou B, Vojdani A, Maes M. Immune activation and immune-associated neurotoxicity in Long-COVID: A systematic review and meta-analysis of 103 studies comprising 58 cytokines/chemokines/growth factors. Brain, Behavior, and Immunity. 2024;122:75–94. DOI: 10.1016/j.bbi.2024.07.036
- McGarry TJ, Biniecka M, Veale DJ, Fearon U. Hypoxia, oxidative stress and inflammation. Free Radical Biology and Medicine. 2018;125:15–24. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.03.042
- Wróbel-Nowicka K, Wojciechowska C, Jacheć W, Zalewska M, Romuk E. The Role of Oxidative Stress and Inflammatory Parameters in Heart Failure. Medicina (Kaunas). 2024;60(5):760. DOI: 10.3390/medicina60050760
- Noori M, Nejadghaderi SA, Sullman MJM, Carson-Chahhoud K, Ardalan M, Kolahi A-A et al. How SARS-CoV-2 might affect potassium balance via impairing epithelial sodium channels? Molecular Biology Reports. 2021;48(9):6655–61. DOI: 10.1007/s11033-021-06642-0
- Beale AL, Warren JL, Roberts N, Meyer P, Townsend NP, Kaye D. Iron deficiency in heart failure with preserved ejection fraction: a sys-

- tematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2019;6(1):e001012. DOI: 10.1136/openhrt-2019-001012
19. Wu J, Liu M, Hung K, Hsu W, Tsai Y, Liu T et al. Nutritional deficiency anemia and post-acute sequelae in patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: A six-month retrospective cohort analysis of 30 892 patients. *Journal of Medical Virology*. 2023;95(11):e29246. DOI: 10.1002/jmv.29246
20. Gupta Y, Maciorowski D, Medernach B, Becker DP, Durvasula R, Libertin CR et al. Iron dysregulation in COVID-19 and reciprocal evolution of SARS-CoV-2: *Natura nihil frustra facit*. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2022;123(3):601–19. DOI: 10.1002/jcb.30207
21. Perottet J, Gondolf C, Grandhomme F, Creveuil C, Allouche S. Ferritin as a predictive biomarker of severity in Covid-19: *Annales de Biologie Clinique (Paris)*. 2022;80(4):363–8. DOI: 10.1684/abc.2022.1725
22. Cihakova D, Streiff MB, Menez SP, Chen TK, Gilotra NA, Michos ED et al. High-value Laboratory Testing for Hospitalized COVID-19 Patients: A Review. *Future Virology*. 2021;16(10):691–705. DOI: 10.2217/fvl-2020-0316
23. Yong SJ, Halim A, Halim M, Liu S, Aljeldah M, Al Shammari BR et al. Inflammatory and vascular biomarkers in post-COVID-19 syndrome: A systematic review and meta-analysis of over 20 biomarkers. *Reviews in Medical Virology*. 2023;33(2):e2424. DOI: 10.1002/rmv.2424
24. 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
25. Zheng M, Williams EP, Malireddi RKS, Karki R, Banoth B, Burton A et al. Impaired NLRP3 inflammasome activation/pyroptosis leads to robust inflammatory cell death via caspase-8/RIPK3 during coronavirus infection. *Journal of Biological Chemistry*. 2020;295(41):14040–52. DOI: 10.1074/jbc.RA120.015036