

Постковидный синдром у молодых здоровых женщин: миф или реальность?

Т.Е. Белокриницкая[✉], Н.И. Фролова, В.А. Мудров, К.А. Каргина, Е.А. Шаметова, Ч.Ц. Жамьянова, Ш.Р. Осмонова

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия

Аннотация

Цель. Оценить частоту и степень выраженности новых стойких симптомов у соматически здоровых молодых женщин после перенесенного COVID-19 и у не заболевших в период пандемии.

Материалы и методы. Основная группа – пациентки, переболевшие в июле–октябре 2021 г. COVID-19, подтвержденным методом полимеразной цепной реакции (n=181); группа сравнения – женщины, не заболевшие в этот период (n=71). Критерии включения: женский пол, возраст 18–35 лет, отсутствие беременности, избытка массы тела/ожирения, сахарного диабета, хронической артериальной гипертензии и других соматических и/или хронических инфекционных заболеваний, предменструального синдрома. Постковидный синдром (ПКС) выявляли на основании симптомов, отсутствовавших до COVID-19, появившихся >4 нед от начала заболевания и длившихся не менее 2 мес, которые не могли объясняться альтернативными диагнозами. Для формирования статистической базы данных использовали первичную медицинскую документацию и интервьюирование пациенток по специальной анкете. Выраженность симптомов оценивали по 10-балльной шкале. **Результаты.** Новые стойкие симптомы в период пандемии у молодых исходно соматически здоровых женщин, переболевших COVID-19 и у незаболевших, зарегистрированы с одинаковой частотой: 96,1 и 93,0% соответственно (отношение шансов – ОШ 1,88, 95% доверительный интервал – ДИ 0,58–6,14; $p\chi^2=0,327$). Только в группе пациенток с COVID-19 отмечены кашель (43,6%), одышка (26,5%), боли в груди (18,2%), потеря массы тела (18,8%), выпадение волос (60,8%); в группе сравнения – 0,0%; $p\chi^2<0,001$. У пациенток с ПКС чаще возникали ухудшение памяти – 49,2% vs 12,7% (ОШ 6,66, 95% ДИ 3,13–14,21; $p\chi^2<0,001$); головная боль – 43,1% vs 11,3% (ОШ 5,96, 95% ДИ 2,7–13,17; $p\chi^2<0,001$); депрессия – 19,9% vs 8,5% (ОШ 2,69, 95% ДИ 1,08–6,7; $p\chi^2=0,029$); миалгия – 31,5% vs 8,5% (ОШ 4,98, 95% ДИ 2,04–12,17; $p\chi^2<0,001$). У женщин сравнимых групп с одинаковой частотой выявлены усталость/быстрая утомляемость (69,0% vs 71,8%; $p\chi^2=0,66$), сонливость (54,9% vs 43,6%; $p\chi^2=0,11$), сердцебиение (19,7% vs 29,8%; $p\chi^2=0,1$), изменение характера менструального цикла (22,5% vs 21,0%; $p\chi^2=0,865$), кожные проявления (2,8% vs 6,6%; $p\chi^2=0,24$). У перенесших COVID-19 отмечена более выраженная степень ухудшения памяти (4,0 vs 1,0 балла; $p<0,001$), головной боли (5,0 vs 3,0 балла; $p=0,001$); миалгии (5,0 vs 1,0 балла; $p<0,001$), и менее интенсивной оказалась бессонница (3,0 vs 5,0 балла; $p=0,004$).

Заключение. Симптомы ПКС широко распространены у исходно соматически здоровых женщин раннего репродуктивного возраста. Развитие аналогичных сходных по частоте встречаемости симптомов у не заболевших COVID-19 женщин может быть связано с посттравматическим стрессово-тревожным расстройством. Необходимы дальнейшие междисциплинарные исследования для выявления патофизиологических механизмов развития новых стойких симптомов, возникших у различных возрастных и социальных групп населения в пандемию COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, постковидный синдром, стресс-связанные расстройства, женщины раннего репродуктивного возраста

Для цитирования: Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Мудров В.А., Каргина К.А., Шаметова Е.А., Жамьянова Ч.Ц., Осмонова Ш.Р. Постковидный синдром у молодых здоровых женщин: миф или реальность? Гинекология. 2023;25(3):341–347. DOI: 10.26442/20795696.2023.3.202333

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Белокриницкая Татьяна Евгеньевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии педиатрического фак-та и фак-та дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЧГМА. E-mail: tanbell24@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5447-4223

Фролова Наталья Ивановна – д-р мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии педиатрического фак-та и фак-та дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЧГМА. E-mail: taasyaa@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7433-6012

Мудров Виктор Андреевич – д-р мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии педиатрического фак-та и фак-та дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЧГМА. E-mail: mudrov_viktor@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5961-5400

Каргина Кристина Андреевна – ассистент каф. акушерства и гинекологии педиатрического фак-та и фак-та дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЧГМА. E-mail: kristino4ka100@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8817-6072

Шаметова Евгения Александровна – ассистент каф. акушерства и гинекологии педиатрического фак-та и фак-та дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЧГМА. E-mail: solnce181190@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2205-2384

Жамьянова Чимита Цыреновна – клин. ординатор каф. акушерства и гинекологии педиатрического фак-та и фак-та дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЧГМА. E-mail: chimita_tunka@mail.ru; ORCID: 0009-0007-5293-615X

Осмонова Шахнозахон Рустамовна – клин. ординатор каф. акушерства и гинекологии педиатрического фак-та и фак-та дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЧГМА. E-mail: rinary_19@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5505-3818

[✉]**Tatiana E. Belokrinskaya** – D. Sci. (Med.), Prof., Chita State Medical Academy. E-mail: tanbell24@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5447-4223

Nataly I. Frolova – D. Sci. (Med.), Chita State Medical Academy. E-mail: taasyaa@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7433-6012

Viktor A. Mudrov – D. Sci. (Med.), Chita State Medical Academy. E-mail: mudrov_viktor@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5961-5400


Kristina A. Kargina – Assistant, Chita State Medical Academy. E-mail: kristino4ka100@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8817-6072

Evgeniya A. Shametova – Assistant, Chita State Medical Academy. E-mail: solnce181190@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2205-2384

Chimita Ts. Zhamyanova – Clinical Resident, Chita State Medical Academy. E-mail: chimita_tunka@mail.ru; ORCID: 0009-0007-5293-615X

Shakhnozakhon R. Osmonova – Clinical Resident, Chita State Medical Academy. E-mail: rinary_19@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5505-3818

POST-COVID-19-syndrome in young healthy women: myth or reality?

Tatiana E. Belokrinitskaya , Nataly I. Frolova, Viktor A. Mudrov, Kristina A. Kargina, Evgeniya A. Shametova, Chimita Ts. Zhamyanova, Shakhnozakhon R. Osmonova

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Abstract

Aim. To assess the incidence and severity of new persistent symptoms in somatically healthy young women with and without a history of COVID-19.

Materials and methods. The main study group included patients who had PCR-confirmed COVID-19 in July–October 2021 (n=181); the comparison group included women without COVID-19 during this period (n=71). Inclusion criteria: female sex, age 18–35 years, no pregnancy, overweight/obesity, diabetes mellitus, chronic hypertension, premenstrual syndrome, and other somatic and/or chronic infectious diseases. Post-COVID syndrome (PCS) was diagnosed based on symptoms absent before COVID-19, appeared >4 weeks from the disease onset, and lasted at least 2 months, which could not be explained by alternative diagnoses. We used primary medical records and interviewed patients using a special questionnaire to develop a statistical database. The severity of symptoms was assessed using a 10-point scale.

Results. New persistent symptoms during the pandemic in young, initially somatically healthy women with and without COVID-19 were reported with similar frequency: 96.1 and 93.0%, respectively (odds ratio – OR 1.88, 95% confidence interval – CI 0.58–6.14; $p\chi^2=0.327$). Only patients with COVID-19 reported cough (43.6%), shortness of breath (26.5%), chest pain (18.2%), weight loss (18.8%), hair loss (60.8%); in the comparison group, these symptoms were not reported; $p\chi^2<0.001$. Patients with PCS were more likely to experience memory impairment – 49.2% vs 12.7% (OR 6.66, 95% CI 3.13–14.21; $p\chi^2<0.001$); headache – 43.1% vs 11.3% (OR 5.96, 95% CI 2.7–13.17; $p\chi^2<0.001$); depression – 19.9% vs 8.5% (OR 2.69, 95% CI 1.08–6.7; $p\chi^2=0.029$); myalgia – 31.5% vs 8.5% (OR 4.98, 95% CI 2.04–12.17; $p\chi^2<0.001$). Patients of both groups showed similar frequency of fatigue (69.0% vs 71.8%; $p\chi^2=0.66$), drowsiness (54.9% vs 43.6%; $p\chi^2=0.11$), palpitations (19.7% vs 29.8%; $p\chi^2=0.1$), menstrual cycle changes (22.5% vs 21.0%; $p\chi^2=0.865$), and skin manifestations (2.8% vs 6.6%; $p\chi^2=0.24$). COVID-19 survivors had a more pronounced memory impairment (4.0 vs 1.0 points; $p<0.001$), headache (5.0 vs 3.0 points; $p=0.001$), myalgia (5.0 vs 1.0 points; $p<0.001$) and less severe insomnia (3.0 vs 5.0 points; $p=0.004$).

Conclusion. The PCS symptoms are common in initially somatically healthy women of early reproductive age. Similar symptoms in women with no history of COVID-19 may be due to post-traumatic stress anxiety disorder. Further interdisciplinary research is needed to identify the pathophysiological mechanisms for the occurrence of new persistent symptoms in different age and social groups during the COVID-19 pandemic.

Keywords: COVID-19, post-COVID syndrome, stress-related disorders, women of early reproductive age

For citation: Belokrinitskaya TE, Frolova NI, Mudrov VA, Kargina KA, Shametova EA, Zhamyanova ChTs, Osmonova ShR. POST-COVID-19-syndrome in young healthy women: myth or reality? *Gynecology*. 2023;25(3):341–347. DOI: 10.26442/20795696.2023.3.202333

Практически три с половиной года длилась пандемия COVID-19 (Coronavirus disease 2019), во время которой, по официальной статистике Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире зарегистрировано более 764 млн случаев заболевания и более 6,9 млн летальных исходов, по неофициальным данным, реальные потери составили по меньшей мере 20 млн человек [1]. А 5 мая 2023 г. глава ВОЗ Тедрос Аданом Гебрейесус на основании заключения экспертов Комитета по чрезвычайным ситуациям объявил, что статус пандемии COVID-19 отменен и при этом отметил, что вирус по-прежнему может представлять опасность, есть риск новых вспышек, поэтому всем странам и системам здравоохранения необходимо сохранять бдительность и следовать рекомендациям по долгосрочному ведению пандемии SARS-CoV-2, с учетом «Стратегического плана обеспечения готовности и реагирования на COVID-19 на 2023–2025 годы» [2].

Однако еще одной масштабной медико-социальной проблемой, связанной с пандемией, стало появление новых стойких симптомов после выздоровления пациентов от новой коронавирусной инфекции (НКИ). В публикациях исследователей из разных стран мира убедительно показано, что COVID-19 способен оказывать долгосрочное негативное воздействие практически на все системы организма: дыхательную, нервную, сердечно-сосудистую, эндокринную, пищеварительную, кожу и ее придатки, психический статус и т.д. [3–7]. Международные эксперты предложили термин «постковидный синдром» (ПКС; post-COVID-19 syndrome, long-covid), включающий новые стойкие симптомы, которых не отмечалось до заболевания COVID-19, возникшие или сохраняющиеся спустя 4 нед и более от начальных клинических проявлений коронавирусной инфекции [4, 8]. Отметим, что в настоящее время в мире еще не создана регламентированная номенклатура симптомов ПКС и не определены единые временные периоды по длительности их проявления [8–14].

Согласно консенсусу экспертов ВОЗ (октябрь 2021 г.) ПКС – это состояние после COVID-19, возникающее у лиц с вероятным или подтвержденным заражением SARS-CoV-2, которые длются не менее 2 мес и не могут объясняться альтернативным диагнозом [11]. В руководстве Centers for Disease Control and Prevention (2022 г.) используется 4-недельный срок при описании состояний, возникших после перенесенной НКИ [12]. Однако во всех имеющихся руководствах отсутствуют критерии минимального количества симптомов, необходимых для постановки диагноза [11–13]. Несмотря на наличие большого числа спорных моментов и отсутствие четких критериев диагностики, ПКС внесен в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра под кодом U09.9 – Состояние после COVID-19 неуточненное.

Частота встречаемости ПКС по обращаемости и активным опросам людей, перенесших COVID-19, очень вариабельна: после острого периода заболевания 35–87,5% пациентов отмечают разнообразные стойкие симптомы, существенно нарушающие качество жизни и работоспособность (слабость/повышенная утомляемость, головная боль, нарушения сна, памяти, боли в сердце, сердцебиение/нарушение ритма, одышка, кашель, миалгия, выпадение волос, кожные высыпания и др.) [6–9, 12, 13]. Современные научные исследования сделали заключение, что в основе патогенеза ПКС лежат иммунное хроническое воспаление, системное повреждение эндотелия, генерализованный микрососудистый тромбоз и тромбоваскулит, дисфункция нервной системы [3, 4, 6, 7, 15]. Ряд авторов выдвинули гипотезу о роли гормонов у женщин в сохранении гипервоспалительного ответа даже после выхода из острой фазы COVID-19 и этим объяснили повышенную частоту ПКС у представительниц женского пола [14].

При анализе большого количества публикаций, посвященных многочисленным аспектам проблемы ПКС, выявляются противоречия и неизученные моменты.

Во-первых, большинство авторов считают, что ПКС развивается главным образом у пациентов с фоновыми соматическими заболеваниями (артериальной гипертензией, сахарным диабетом, ожирением и др.), т.е. имеющими различные биологические причины и факторы риска [4, 12, 15–17]. В метаанализе V. Tsampasian и соавт. (2023 г.) впервые показано, что возраст старше 40 лет, курение, женский пол значимо повышают риск развития ПКС [14].

Во-вторых, одни исследователи выявили факт, что степень тяжести перенесенного COVID-19 не влияет на частоту развития и выраженность симптомов ПКС [9, 16], а другие обнаружили, что предыдущая госпитализация или поступление в отделение интенсивной терапии связаны с высоким риском развития ПКС (отношение шансов – ОШ 2,48; 95% доверительный интервал – ДИ 1,97–3,13 и ОШ 2,37; 95% ДИ 2,18–2,56 соответственно) [14].

С другой стороны, заслуживает внимания мнение, что в развитии симптомов ПКС существенный вклад вносят стресс-связанные расстройства, обусловленные страхом перед болезнью в условиях быстрого распространения COVID-19, отсутствием этиотропных методов лечения и, соответственно, массовой заболеваемостью и высокой летальностью населения. Изменение привычного уклада жизни (самоизоляция, карантин, социальная дистанция); снижение доступности плановой медицинской помощи; перестройка, перегрузка, кадровый дефицит в учреждениях системы здравоохранения; финансово-экономическая нестабильность в обществе и другие факторы также формируют негативные эмоциональные реакции и вызывают психосоматические нарушения [16, 18, 19].

При наличии достаточно большого числа исследований, изучающих клинические проявления ПКС и механизмы их развития у пациентов разных этнических групп и возрастов, мы не обнаружили в доступных отечественных и международных базах данных сведений о данном осложнении COVID-19 у молодых здоровых женщин, составляющих основу репродуктивного потенциала нации и определяющих физическое и психическое благополучие потомства [20].

Цель исследования – оценка частоты и степени выраженности новых стойких симптомов у соматически здоровых молодых женщин после перенесенного COVID-19 и у не заболевших в период пандемии.

Материалы и методы

Для исключения влияния предполагаемых факторов риска развития ПКС (артериальной гипертензии, избытка массы тела/ожирения, пожилого возраста, сахарного диабета [4, 12, 14, 16]) в клинические группы включены небеременные женщины молодого фертильного возраста (18–35 лет), без избытка массы тела/ожирения, сахарного диабета, хронической артериальной гипертензии и других соматических и хронических инфекционных заболеваний. Дополнительным критерием исключения являлось наличие в анамнезе предменструального синдрома и/или синдрома предменструальных дисфорических расстройств. Основная группа сформирована из пациенток, перенесших COVID-19 в период с июля по октябрь 2021 г., с обязательной идентификацией вируса SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции в назофарингеальном материале (n=181) [21]. Продолжительность заболевания рассчитывалась от первого дня манифестации симптомов НКИ до выздоровления, определенного по клиническим, лабораторным и вирусологическим данным. Степень тяжести течения острого периода инфекции (легкая, средняя, тяжелая, критическая) ранжировалась согласно критериям, определенным клиническими рекомендациями Минздрава России по COVID-19 [21]. Диагноз ПКС ставили на основании наличия

стойких симптомов, отсутствовавших до заболевания коронавирусной инфекцией, появившихся спустя более 4 нед от начала заболевания и длившихся не менее 2 мес, которые не могли объясняться альтернативными диагнозами [4, 8, 11, 12]. Группу сравнения составили женщины, не заболевшие в заявленный для исследования период времени и не болевшие ранее (n=71). Для исключения предменструального синдрома и предменструальных дисфорических расстройств, которые имеют ряд сходных симптомов с проявлениями ПКС, анкетирование женщин проводилось в I фазу менструального цикла.

Степень выраженности симптомов ПКС оценивали по шкале Йоркширского скрининга на реабилитацию после COVID-19 (COVID-19 Yorkshire Rehabilitation Screen): каждому симптому (жалобе) присваивали баллы от 0 (отсутствуют) до 10 (выражены очень сильно) [22].

База данных сформирована на основе первичной медицинской документации (медицинская карта пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях, – форма 025/у, история болезни – форма 003/у), интервьюирования участниц по специально разработанной анкете, включающей информацию о социальных, медико-биологических, клинических характеристиках, с детализацией сведений о стойких симптомах и тяжести их проявления. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ЧГМА (протокол №49 от 20.07.2021).

Статистический анализ результатов произведен с помощью пакета программ Statistica 10. Достоверность разницы между двумя средними показателями оценивали по критерию Стьюдента (t); между долями – по критерию χ^2 . Значения считали статистически достоверными при величине $\chi^2 > 3,84$, при $p \leq 0,05$. Силу связи между изучаемым признаком и заболеванием COVID-19 оценивали по величине показателя ОШ. ДИ строились для доверительной вероятности 95%.

Результаты

Возраст пациенток групп сравнения являлся сопоставимым: 25,0 (25,0; 26,6) года (COVID-19) vs 24,0 (24,0; 25,1) года (незаболевшие; U=5606,0; p=0,12).

Установлено, что в период пандемии новые стойкие симптомы возникли с одинаковой частотой у женщин, перенесших COVID-19, и в группе незаболевших: 96,1% (174/181) vs 93,0% (66/71) соответственно (ОШ 1,88, 95% ДИ 0,58–6,14; $p\chi^2=0,327$). Показатели распространенности ПКС, приводимые в публикациях из разных стран, демонстрируют широкую вариабельность: от 10,0 до 96,0%, составляя в большинстве наблюдений более 50,0% [4, 13, 23], что во многом объясняется гетерогенностью исследованных групп по возрасту, соматическому статусу, характеру клинического течения НКИ и его осложнений [14]. Высокий показатель частоты развития новых стойких симптомов после выздоровления от COVID-19 (96,1%) у пациенток в нашем исследовании мы объясняем их молодым возрастом (18–35 лет) и отсутствием в анамнезе соматических заболеваний: видимо, женщины более внимательно реагировали на любой ранее отсутствовавший у них клинический признак.

В метаанализе 2023 г., включившем пациентов от 40 до 90+ лет, сделан вывод, что лечение в реанимационных отделениях повышает риск развития ПКС [14]. В нашем исследовании заболевание протекало в легкой форме у 86,7% (157/181) женщин, в среднетяжелой – у 12,2% (22/181; ОШ 47,28, 95% ДИ 25,46–87,81; $\chi^2=195,5$; $p < 0,001$), существенно реже – в тяжелой форме – 1,1% (2/181, все $p\chi^2 < 0,001$), случаев критического течения не отмечено. В целом у обследованных нами женщин молодого репродуктивного возраста преобладали легкие формы НКИ, а доля заболевших

Таблица 1. Основные симптомы, появившиеся у молодых женщин в пандемию COVID-19 2021 г., риск их развития и частота
Table 1. The risk and incidence of main symptoms in young women during the COVID-19 pandemic of 2021

Виды симптомов*	Группы исследования		ОШ (95% ДИ)	χ^2, p
	перенесшие COVID-19 (n=181), абс. (%)	не заболевшие COVID-19 (n=71), абс. (%)		
<i>Общие симптомы</i>				
Потеря массы тела	18,8 (34)	0,0 (0)	–	15,42; <0,001
Усталость/быстрая утомляемость	71,8 (130)	69,0 (49)	1,14 (0,63–2,08)	0,2; 0,66
<i>Симптомы со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой системы</i>				
Одышка	26,5 (48)	0,0 (0)	–	23,26; <0,001
Боль в груди	18,2 (33)	0,0 (0)	–	14,89; <0,001
Кашель	43,6 (79)	0,0 (0)	–	45,14; <0,001
Сердцебиение	29,8 (54)	19,7 (14)	1,73 (0,89–3,37)	2,65; 0,100
<i>Неврологические симптомы</i>				
Головная боль	43,1 (78)	11,3 (8)	5,96 (2,7–13,17)	23,0; <0,001
Ухудшение памяти	49,2 (89)	12,7 (9)	6,66 (3,13–14,21)	28,58; <0,001
Депрессия	19,9 (36)	8,5 (6)	2,69 (1,08–6,7)	4,8; 0,029
Бессонница	26,0 (47)	32,4 (23)	0,73 (0,4–1,33)	6,46; 0,012
Сонливость	43,6 (79)	54,9 (39)	0,63 (0,37–1,1)	2,61; 0,110
<i>Симптомы со стороны пищеварительной системы</i>				
Диарея	14,4 (26)	7,0 (5)	2,21 (0,82–6,02)	2,53; 0,112
Запор	7,7 (14)	8,5 (6)	1,10 (0,41–2,99)	0,04; 0,849
<i>Другие симптомы</i>				
Миалгия	31,5 (57)	8,5 (6)	4,98 (2,04–12,17)	14,44; <0,001
Изменение менструального цикла	21,0 (38)	22,5 (16)	0,91 (0,47–1,77)	0,07; 0,865
Выпадение волос	60,8 (110)	0,0 (0)	–	76,57; <0,001
Кожные проявления	6,6 (12)	2,8 (2)	2,45 (0,53–11,23)	1,41; 0,24
Учащенное мочеиспускание	7,7 (14)	8,5 (6)	1,10 (0,41–2,99)	0,04; 0,849

Примечание. χ^2 – хи-квадрат Пирсона. Здесь и далее в табл. 2: p – уровень статистической значимости; *группировка симптомов произведена согласно рекомендациям CDC 2022 г. [12].

в среднетяжелой и тяжелой форме оказалась практически в 6,5 раза ниже (ОШ 42,8, 95% ДИ 23,3–78,6); $\chi^2=201,4$; $p<0,001$). Полученные нами сведения совпадают с мнением экспертов, что молодой возраст, отсутствие беременности, хронических соматических заболеваний значимо снижают риск среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19 [21, 24].

Основные симптомы, появившиеся у женщин сравнимых групп в пандемию COVID-19 2021 г. [12], их риск развития и частота представлены в табл. 1.

В табл. 2 приведена оценка степени выраженности симптомов в баллах от 0 до 10 по шкале Йоркширского скрининга [22].

Таблица 2. Оценка степени тяжести новых стойких симптомов, которых не отмечалось до пандемии COVID-19 2021 г., у пациенток сравнимых групп (баллы)

Table 2. Assessment of the severity of new persistent symptoms absent before the COVID-19 pandemic in 2021 in patients of the study groups (points)

Симптомы	Группы исследования		U, p*
	перенесшие COVID (n=181)	не заболевшие COVID (n=71)	
<i>Общие симптомы</i>			
Потеря массы тела	3,0 (3,0; 4,1)	0,0	–
Усталость/быстрая утомляемость	5,0 (4,6; 6,1)	2,0 (2,0; 2,7)	730,5; <0,001
<i>Симптомы со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой системы</i>			
Одышка	4,0 (3,6; 4,5)	0,0	–
Боль в груди	3,0 (3,0; 4,1)	0,0	–
Кашель	4,0 (3,9; 4,5)	0,0	–
Сердцебиение	3,0 (2,6; 4,5)	2,5 (2,4; 3,5)	290,5; 0,18
<i>Неврологические симптомы</i>			
Головная боль	5,0 (5,0; 5,9)	3,0 (2,4; 3,0)	96,0; 0,001
Ухудшение памяти	4,0 (3,8; 4,7)	1,0 (1,0; 2,3)	96,5; <0,001
Депрессия	4,0 (3,7; 4,7)	3,0 (2,8; 5,6)	107,0; 0,97
Бессонница	5,0 (4,4; 5,1)	3,0 (3,0; 3,7)	313,5; 0,004
Сонливость	5,0 (4,8; 5,9)	5,0 (4,9; 5,9)	1506,5; 0,84
<i>Симптомы со стороны пищеварительной системы</i>			
Диарея	3,0 (3,0; 4,7)	3,0 (2,3; 3,0)	61,0; 0,83
Запор	3,0 (2,7; 3,7)	3,0 (2,7; 3,5)	125,5; 0,98
<i>Другие симптомы</i>			
Миалгия	5,0 (4,3; 6,1)	1,0 (0,9; 1,4)	19,5; <0,001
Изменение менструального цикла	3,5 (3,0; 6,1)	3,0 (3,0; 4,6)	93,4; 0,66
Выпадение волос	5,0 (5,0; 5,6)	0,0	–
Кожные проявления	2,5 (2,4; 4,3)	2,0 (2,0; 2,6)	9,0; 0,69
Учащенное мочеиспускание	2,5 (2,1; 3,2)	2,5 (1,8; 2,5)	106,5; 0,43

Примечание. U – критерий Манна–Уитни.

Усталость и/или быстрая утомляемость стали самыми распространенными из общих симптомов и выявлены с одинаковой частотой в группах после COVID-19 и незаболевших: 71,8% (130/181) vs 69,0% (49/71; $p\chi^2=0,66$), при этом степень тяжести клинических проявлений преобладала у женщин, перенесших НКИ (5,0 vs 2,0 балла, $p<0,001$). В публикациях других авторов также сделан вывод, что данные симптомы отмечаются при ПКС с наибольшей частотой – от 46,8 до 84,5% [4, 25]. Общий симптом «потеря массы тела» зарегистрирован только у пациенток с НКИ 18,8% (34/181) vs 0,0% (0/71; $p\chi^2<0,001$).

Наличие в постковидном периоде симптомов со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой системы обусловлено патофизиологическими и патоморфологическими изменениями, вызванными НКИ: только в группе перенесших COVID-19 отмечены кашель – 43,6% (79/181) vs 0,0% (0/71; $p\chi^2<0,001$), одышка – 26,5% (48/181) vs 0,0% (0/71; $p\chi^2<0,001$), боли в груди – 18,2% (33/181) vs 0,0% (0/71; $p\chi^2<0,001$). Эксперты Национального института здоровья и качества медицинской помощи Великобритании – NICE (2020 г.), CDC (2020 г.), ВОЗ (2021 г.), Московского городского научного общества терапевтов (2021 г.) названные симптомы определили как характерные для пациентов с ПКС [4, 8–11, 22]. Исследо-

ватели объясняют эти стойкие нарушения вирус-индуцированным воспалением, которое после выздоровления от НКИ приобретает свойства иммунного и хронического, а также гиперпродукцией цитокинов, гемокоагуляционными и аутоиммунными нарушениями, оксидативным стрессом, системным поражением сосудистого эндотелия [4, 5, 7, 14, 15, 17, 26].

Из комплекса неврологических симптомов молодые женщины сравниваемых групп чаще жаловались на ухудшение памяти – 49,2% (89/181) vs 12,7% (9/71); ОШ 6,66, 95% ДИ 3,13–14,21; $p\chi^2 < 0,001$; и головную боль – 43,1% (78/181) vs 11,3% (8/71); ОШ 5,96, 95% ДИ 2,7–13,17; $p\chi^2 < 0,001$; их интенсивность у переболевших COVID-19 оказалась статистически значимо выше: 4,0 vs 1,0 балла ($p < 0,001$) и 5,0 vs 3,0 балла ($p = 0,001$) соответственно. D. Shan и соавт. (2022 г.) зарегистрировали сходную частоту развития нарушений памяти при ПКС (50%), они считают, что в основе развития данного осложнения лежат выраженные двусторонние метаболические нарушения в отделах центральной нервной системы, регулирующих когнитивные процессы, краткосрочное и долгосрочное запоминание информации [26].

По данным отечественной литературы, в постковидном периоде с высокой частотой развивается депрессия. Так, в исследовании, проведенном в популяции, включающей преимущественно женщин (78,9%) в возрасте от 18 до 55+ лет, депрессия выявлена у 68,6% пациентов [4]. Зарубежные авторы приводят меньшую распространенность данного симптома – от 8,9 до 15,97% [23].

Депрессия регистрировалась статистически значимо чаще в группе пациенток после COVID-19, чем у не заболевших женщин: 19,9% (36/181) vs 8,5% (6/71); ОШ 2,69, 95% ДИ 1,08–6,7; $p\chi^2 = 0,029$, при этом степень выраженности симптома оказалась сопоставима: 4,0 vs 3,0 балла ($p = 0,97$). Бессонница, напротив, отмечена чаще среди не заболевших в пандемию женщин: 32,4% (23/71) vs 26,0% (47/181); $p\chi^2 = 0,012$, а ее степень выраженности оказалась меньше: 3,0 vs 5,0 ($p = 0,004$). С равной частотой выявлены: сердцебиение – 19,7% (14/71) vs 29,8% (54/181); $p\chi^2 = 0,1$, усталость/быстрая физическая и психическая утомляемость – 69,0% (49/71) vs 71,8% (130/181); $p\chi^2 = 0,66$, сонливость – 54,9% (39/71) vs 43,6% (79/181); $p\chi^2 = 0,11$. Данные факты объясняются тем, что на нервно-психическое состояние населения в период пандемии COVID-19 влияло не только нейротоксическое действие вируса SARS-CoV-2. В патогенез указанных нарушений внесли вклад негативные эмоциональные реакции на самоизоляцию, социальную дистанцию, панический спрос на ряд товаров, сложность планирования своей жизни в перспективе, изменения в трудовом статусе и материальном благополучии, на регулярно поступающую информацию о числе жертв пандемии и другие стрессогенные факторы [16, 18, 27]. Аналогичным образом мы объясняем отсутствие различий в группах сравнения по частоте проявления симптомов со стороны пищеварительной системы (диарея, запоры); табл. 1.

Из группы «Другие симптомы ПКС» [11] довольно распространенными являются боли в мышцах и суставах, частота которых в популяции россиян составила 63,9% [4]. Миалгию отметили 31,5% (57/181) обследованных нами молодых женщин с COVID-19 и 8,5% – в группе незаболевших (6/71, ОШ 4,98, 95% ДИ 2,04–12,17; $p\chi^2 < 0,001$), при этом у пациенток после НКИ интенсивность синдрома закономерно оказалась более выраженной: 5,0 vs 1,0 балла ($p < 0,001$). Выпадение волос отметили только переболевшие COVID-19: 60,8% (110/181) vs 0,0% (0/71); $p\chi^2 < 0,001$. Примечательно, что остальные симптомы этой категории зарегистрированы нами с одинаковой частотой у пациенток после НКИ и у женщин группы сравнения: изменение характера менстру-

ального цикла – 22,5% (16/71) vs 21,0% (38/181; $p\chi^2 = 0,865$), кожные проявления – 2,8% (2/71) vs 6,6% (12/181); $p\chi^2 = 0,24$).

Выявленные нами факты о появлении новых стойких симптомов у женщин, не заболевших в период пандемии, отчасти объясняются работами И.И. Шепелевой и соавт. (2020 г.), Е.Ю. Абриталина (2021 г.), О.В. Котовой и соавт. (2020 г.), которые высказали предположение, что в условиях пандемии COVID-19 вирус SARS-CoV-2 оказывал не только прямое нейротоксическое, но и опосредованное действие на нервную систему и психику человека из-за боязни заражения, потери близких, трудной доступности медицинской помощи в условиях массовой заболеваемости и отсутствия эффективных методов лечения. По сути это посттравматические стресс-связанные нарушения, которые возникают преимущественно вследствие психогенных информационных и негативных социальных влияний [16, 18, 25].

Наше исследование проводилось в 2021 г., когда в популяции доминировал генетический вариант вируса SARS-CoV-2 Дельта, отличающийся от своих предшественников наибольшей патогенностью, высокой частотой развития тяжелых пневмоний, потребности в искусственной вентиляции легких, летальных исходов [27, 28]. В работах психоневрологов и психологов сделан вывод, что во время пандемии COVID-19 у людей развивался специфический синдром headline stress disorder – высокий эмоциональный ответ в виде стресса и тревожности. По мнению исследователей, этот синдром может иметь и физические симптомы: бессонницу, выраженное сердцебиение, нарушения менструального цикла и другие психосоматические расстройства [16, 18].

Таким образом, механизм формирования ПКС сложен и многоаспектен: его патогенез запускают биологические свойства вируса SARS-CoV-2, с последующими полиорганными патологическими процессами, обусловленными иммунным хроническим воспалением, генерализованными эндотелиопатией, микротромбозами, васкулитами и др. [3–5, 7, 15]. С другой стороны, нельзя исключить, что появление новых стойких симптомов у молодых исходно соматически здоровых женщин, как заболевших COVID-19, так и не заболевших в эпидемический период, может быть вызвано высоким эмоциональным ответом на изменившиеся условия жизни в пандемию, с последующим развитием посттравматического стрессово-тревожного расстройства в виде целого спектра психосоматических нарушений [16, 18, 25].

Заключение

Симптомы ПКС широко распространены у исходно соматически здоровых женщин раннего репродуктивного возраста. Развитие аналогичных сходных по частоте встречаемости симптомов у не заболевших COVID-19 женщин может быть связано с посттравматическим стрессово-тревожным расстройством. Необходимы дальнейшие междисциплинарные исследования для выявления патофизиологических механизмов развития новых стойких симптомов, возникших у различных возрастных и социальных групп населения в пандемию COVID-19.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Т.Е. Белокриницкая – концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование; Н.И. Фролова – концепция

и дизайн исследования, написание текста, редактирование; В.А. Мудров – статистическая обработка данных; К.А. Каргина – набор первичного материала, формирование баз данных; Е.А. Шаметова – набор первичного материала, формирование баз данных; Ч.Ц. Жамьянова – набор первичного материала, формирование баз данных; Ш.Р. Осмонова – набор первичного материала, формирование баз данных.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. IE Belokrinskaya – study concept and design, writing and editing of the manuscript; NI Frolova – study concept and design, writing and editing of the manuscript; VA Mudrov – statistical data processing; KA Kargina – raw data collection, the development of databases; EA Shametova – raw data collection, the development of databases; ChTs Zhamyanova – raw data collection, the development of databases; ShR Osmonova – raw data collection, the development of databases.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом (протокол №49 от 20.07.2021). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Chita State Medical Academy (протокол №49 от 20.07.2021). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Благодарности. Выражаем благодарность клиническим ординаторам кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета и факультета дополнительного профессионального образования Читинской государственной медицинской академии за помощь в проведении анкетного опроса пациенток: М.А. Агарковой, А.Н. Багышовой, Н.А. Гладышевой, Е.А. Микаелян, А.А. Пивневой, К.А. Родионовой, А.В. Тюкавкину.

Acknowledgements. We express our gratitude to the clinical residents of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Pediatric Faculty and the Faculty of Additional Professional Education of the Chita State Medical Academy for their assistance in the survey of patients: MA Agarkova, AN Bagyshova, NA Gladysheva, EA Mikaelyan, AA Pivneva, KA Rodionova, AV Tyukavkin.

Литература/References

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available at: <https://covid19.who.int/> Accessed: 29.04.2023.
2. Statement on the fifteenth meeting of the IHR (2005) Emergency Committee on the COVID-19 pandemic. Available at: [https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic). Accessed: 06.05.2023.
3. Адамян Л.В., Вечорко В.И., Конышева О.В., и др. Постковидный синдром в акушерстве и репродуктивной медицине. *Проблемы репродукции*. 2021;27(6):30-40 [Adamyant LV, Baibarina EN, Filippov OS,

- et al. Restoration of reproductive health in women who recover from COVID-19. Several aspects. *Problemy Reproduktivnoy Meditsiny*. 2021;27(6):30-40 (in Russian)]. DOI:10.17116/repro2020260416
4. Рекомендации по ведению больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 в острой фазе и при постковидном синдроме в амбулаторных условиях. Под ред. проф. П.А. Воробьева. *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2021;7-8:3-96 [Recommendations for the management of patients with COVID-19 coronavirus infection in the acute phase and with post-COVID syndrome on an outpatient basis. Ed. prof. PA Vorobyev. *Problems of standardization in healthcare*. 2021;7-8:3-96 (in Russian)]. DOI:10.26347/1607-2502202107-08003-096
5. Baig AM. Chronic COVID syndrome: need for an appropriate medical terminology for long-COVID and COVID long-haulers. *J Med Virol*. 2021;93(5):2555-6. DOI:10.1002/jmv.26624
6. Silva Andrade B, Siqueira S, de Assis Soares WR, et al. Long-COVID and Post-COVID Health Complications: An Up-to-Date Review on Clinical Conditions and Their Possible Molecular Mechanisms. *Viruses*. 2021;13(4):700. DOI:10.3390/v13040700
7. Maamar M, Artime A, Pariente E, et al. Post-COVID-19 syndrome, low-grade inflammation and inflammatory markers: a cross-sectional study. *Curr Med Res Opin*. 2022;38(6):901-9. DOI:10.1080/03007995.2022.2042991
8. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 NICE guideline [NG188] Published date: 18 December 2020. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>. Accessed: 15.02.2023.
9. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, et al. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ*. 2020;370:m3026. DOI:10.1136/bmj.m3026
10. Fernández-de-Las-Peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, et al. Defining post-COVID symptoms (postacute COVID, long COVID, persistent post-COVID): an integrative classification. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(5):2621. DOI:10.3390/ijerph18052621
11. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus 6 October 2021. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1. Accessed: 15.02.2023.
12. Services and Supports for Longer Term Impacts of COVID. Department of Health and Human Services, Office of the Assistant Secretary for Health. 200 Independence Ave SW, Washington, DC 20201. August 2022. Available at: <https://www.covid.gov/assets/files/Services-and-Supports-for-Longer-Term-Impacts-of-COVID-19-08012022.pdf>. Accessed: 15.02.2023.
13. Pavli A, Theodoridou M, Maltezos HC. Post-COVID Syndrome: Incidence, Clinical Spectrum, and Challenges for Primary Healthcare Professionals. *Arch Med Res*. 2021;52(6):575-81. DOI:10.1016/j.arcmed.2021.03.010
14. Tsampasian V, Elghazaly H, Chattopadhyay R, et al. Risk Factors Associated With Post-COVID-19 Condition: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2023;183(6):566-80. DOI:10.1001/jamainternmed.2023.0750
15. Maltezos HC, Pavli A, Tsakris A. Post-COVID Syndrome: An Insight on Its Pathogenesis. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(5):497. DOI:10.3390/vaccines9050497
16. Абриталин Е.Ю. О причинах возникновения и лечении депрессивных нарушений при COVID-19. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(8):87-92 [Abritalin EY. About the causes and therapy of depressive disorders in COVID-19. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. SS Korsakova*. 2021;121(8):87-92 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro202112108187
17. Ludvigsson JF. Case report and systematic review suggest that children may experience similar long-term effects to adults after clinical COVID-19. *Acta Paediatr*. 2021;110:914-21. DOI:10.1111/apa.15673
18. Котова О.В., Медведев В.Э., Акарачкова Е.С., Беляев А.А. Ковид-19 и стресс-связанные расстройства. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2021;121(5-2):122-8 [Kotova OV, Medvedev VE, Akarachkova ES, Belyaev AA. COVID-19 and stress-

- related disorders. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. SS Korsakova*. 2021;121(5-2):122-8 (in Russian). DOI:10.17116/jnevro2021121052122
19. Taylor S, Landry CA, Paluszczek MM et al. COVID stress syndrome: Concept, structure, and correlates. *Depress Anxiety*. 2020;37(8):706-14. DOI:10.1002/da.23071
20. Белокриницкая Т.Е., Лига В.Ф., Каргина Р.Н., Фролова Н.И. Репродуктивная медицина в свете демографических тенденций в современной России. Версии и контраргументы современной гинекологии и репродуктивной медицины: сборник трудов конференции Забайкальского общества акушеров-гинекологов, Чита, 20–21 марта 2018 г. Под ред. Т.Е. Белокриницкой, Н.И. Фроловой. Чита, 2018; с. 6-8 [Belokrinitskaia TE, Liga VF, Kargina RN, Frolova NI. Reproductivnaia meditsina v svete demograficheskikh tendentsii v sovremennoi Rossii. Versii i kontraversii sovremennoi ginekologii i reproduktivnoi meditsiny: sbornik trudov konferentsii Zabaikal'skogo obshchestva akusherov-ginekologov, Chita, 20–21 marta 2018 g. Pod red. TE Belokrinitskoi, NI Frolovoi. Chita, 2018; p. 6-8 (in Russian)].
21. Временные методические рекомендации профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Минздрав России. Версия 17 (14.12.2022). Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/254/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V17.pdf?1671088207. Ссылка активна на 15.02.2023 [Temporary methodological recommendations prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Ministry of Health of Russia. Version 17 (14.12.2022). Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/254/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V17.pdf?1671088207. Accessed: 15.02.2023 (in Russian)].
22. Sivan M, Taylor S. NICE guideline on long COVID. *BMJ*. 2020;371:m4938. DOI:10.1136/bmj.m4938
23. Kayaaslan B, Eser F, Kalem AK, et al. Post-COVID syndrome: A single-center questionnaire study on 1007 participants recovered from COVID-19. *J Med Virol*. 2021;93:6566-74. DOI:10.1002/jmv.27198
24. Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Методические рекомендации. Минздрав России. Версия 5. 28.12.2021. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/052/original/BMP_preg_5.pdf. Ссылка активна на 28.01.2023 [Organization of medical care for pregnant women, women in labor, women in labor and newborns with a new coronavirus infection COVID-19. Methodological recommendations. Ministry of Health of Russia. Version 5. 28.12.2021. Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/052/original/BMP_preg_5.pdf Accessed: 28.01.2023 (in Russian)].
25. Шепелева И.И., Чернышева А.А., Кирьянова Е.М., и др. COVID-19: поражение нервной системы и психологопсихиатрические осложнения. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2020;30(4):76-82 [Shepeleva II, Chernysheva AA, Kiryanova EM, et al. The nervous system damages and psychological and psychiatric complications on the COVID-19 pandemic. *Social and clinical psychiatry*. 2020;30(4):76-82 (in Russian)].
26. Shan D, Li S, Xu R, et al. Post-COVID-19 human memory impairment: A PRISMA-based systematic review of evidence from brain imaging studies. *Front Aging Neurosci*. 2022;14:1077384. DOI:10.3389/fnagi.2022.1077384
27. Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Колмакова К.А., Шаметова Е.А. Факторы риска и особенности течения COVID-19 у беременных: сравнительный анализ эпидемических вспышек 2020 и 2021 г. *Гинекология*. 2021;23(5):421-7 [Belokrinitskaya TE Frolova NI, Kolmakova KA, Shametova EA. Risk factors and features of COVID-19 course in pregnant women: a comparative analysis of epidemic outbreaks in 2020 and 2021. *Gynecology*. 2021;23(5):421-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2021.5.201107
28. Sharif N, Alzahrani KJ, Ahmed SN, et al. Genomic surveillance, evolution and global transmission of SARS-CoV-2 during 2019–2022. *PLoS ONE*. 2022;17(8):e0271074. DOI:10.1371/journal.pone.0271074

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.05.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 14.08.2023