На правах рукописи

Зорина Валентина Валентиновна

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ АСПЕКТЫ ФЕНОТИПОВ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

3.1.18. Внутренние болезни

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2026

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»
Научно-исследовательском институте терапии и профилактической медицины – филиале Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор **Логвиненко Ирина Ивановна**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор **Шпагина Любовь Анатольевна**
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, г. Новосибирск), заведующий кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации

доктор медицинских наук, доцент **Аралова Елена Борисовна**
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул), заведующий кафедрой госпитальной терапии и эндокринологии с курсом дополнительного профессионального образования, профессор

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Тюмень)

Защита диссертации состоится «__» _____ 2026 г. в _____ на заседании диссертационного совета 24.1.239.02 созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» по адресу: 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте «НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН» (630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1, https://iimed.ru)

Автореферат разослан «_____» _____ _____ года

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент С.В Мустафина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В декабре 2019 года в г. Ухань (Китайская Народная Республика) были зафиксированы первые случаи новой коронавирусной инфекции (*coronavirus disease 2019*, COVID-19), вызванной вирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*, SARS-CoV-2). В дальнейшем инфекция приобрела пандемический характер (WHO, 2020).

Отдаленные последствия инфекции продолжают оказывать выраженное неблагоприятное влияние на состояние здоровья реконвалесцентов (WHO, 2023). Метаанализ 48 исследований, опубликованных в 2020–2024 гг., показал, что через 3 месяца и более клинические проявления после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 регистрировались у 45,1 % обследованных, а через 12 месяцев и более у 41,3 %. Включение исследований из различных географических регионов указывает на глобальный характер распространения отдаленных последствий инфекции (Abd Razak R. и др., 2024). В рекомендациях Национального института здоровья и совершенствования медицинской помощи Великобритании выделены различные периоды течения COVID-19 и сформулированы соответствующие клинические определения, согласно которым постковидный синдром (ПКС) определялся как симптомы и признаки, развивающиеся во время или после инфекции, соответствующей COVID-19, сохраняющиеся более 12 недель и не объясняющиеся альтернативным диагнозом (NICE, 2020).

Гетерогенность ПКС характеризуется различными фенотипическими вариантами, различающимися клинической симптоматикой, длительностью и динамикой сохраняющихся нарушений (Исаева А. В. и др., 2023; Gentilotti E. и др., 2023; Масалкина О. В. и др., 2025; Глушкова Т. В. и др., 2024; Vlaming-van Eijk L. E. и др., 2025). Однако единая классификация фенотипических групп отсутствует, что ограничивает возможность прогноза и определения групп риска.

Комплексное исследование и систематизация фенотипов ПКС с идентификацией их клинико-лабораторных маркеров позволят прогнозировать развитие фенотипических вариантов, определять ключевые патогенетические механизмы и обосновывать персонализированные лечебно-реабилитационные подходы, своевременно предупреждать органные поражения и осложнения, снижающие трудоспособность и приводящие к инвалидизации, существенно повысить качество медицинской помощи пациентам в постковидном периоде и уменьшить долгосрочные социально-экономические последствия инфекции SARS-CoV-2 для системы здравоохранения.

Степень разработанности темы диссертации

Несмотря на накопление значительного числа публикаций в отечественной и зарубежной литературе, комплексные работы, объединяющие клинические, лабораторные и инструментальные характеристики для выявления фенотипов и прогностически значимых предикторов, остаются единичными.

Имеющиеся публикации сфокусированы на клинических проявлениях ПКС таких как выраженная астения, снижение толерантности к физической нагрузке, кардиореспираторные и когнитивные нарушения, психоэмоциональные изменения, артралгии, миалгии, инсомния, дисфункция вкуса и обоняния (Семакин А. В. и др., 2023; Волкова М. В. и др., 2023; Peter R. S. и др., 2022). Исследования выделяющие фенотипические группы пациентов с ПКС, остаются ограниченными по числу включенных наблюдений и спектру анализируемых характеристик (Исаева А. В. и др., 2023; Gentilotti E. и др., 2023; Масалкина О. В. и др., 2025; Глушкова Т. В. и др., 2024; Vlaming-van Eijk L. E. и др., 2025).

Научные данные свидетельствуют о недостаточной изученности факторов, определяющих формирование новых хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) и прогрессирование существующих патологий у лиц, перенесших COVID-19, в постковидном периоде. Большинство исследуемых показателей связаны не с конкретными фенотипами ПКС, а с самим его наличием (Tsampasian V. и др., 2023). В связи с этим сравнительный анализ различных фенотипов ПКС представляет особый интерес для выявления их клинических и лабораторных особенностей, потенциальных биомаркеров и факторов, ассоциированных с отдельными фенотипами.

Научная гипотеза

Фенотипы постковидного синдрома представляют собой гетерогенные группы, различающиеся по спектру ассоциированных клинико-лабораторных маркеров, что отражает их патогенетическую неоднородность.

Цель исследования

Изучить характеристики различных фенотипов постковидного синдрома и их ассоциации с клинико-лабораторными маркерами.

Задачи исследования

1. Систематизировать проявления постковидного синдрома по фенотипам и изучить их клинико-лабораторные характеристики.
2. Изучить ассоциации клинико-лабораторных маркеров с наличием психоневрологического фенотипа постковидного синдрома.
3. Изучить ассоциации клинико-лабораторных маркеров с наличием эндокринного фенотипа постковидного синдрома.
4. Изучить ассоциации клинико-лабораторных маркеров с наличием сердечно-сосудистого фенотипа постковидного синдрома.

Научная новизна работы

Впервые при комплексном клинико-лабораторном обследовании реконвалесцентов COVID-19 2020–2021 года в городе Новосибирске была охарактеризована структура ПКС, что позволило выделить 5 фенотипических групп:

психоневрологический, эндокринный, сердечно-сосудистый, бронхолёгочный фенотипы, а также фенотип алопеции.

Впервые установлено, что женский пол является независимым фактором, ассоциированным с наличием психоневрологического фенотипа ПКС (ОШ = 1,908; 95 % ДИ 1,049–3,469).

Впервые установлено, что шанс наличия эндокринного фенотипа ПКС ассоциирован с возрастом старше 45 лет (ОШ = 5,873; 95 % ДИ 1,232–27,986) и увеличением окружности талии (ОТ) (ОШ = 1,083; 95 % ДИ 1,023–1,146). При этом у мужчин старше 45 лет шанс наличия данного фенотипа дополнительно ассоциирован со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 90 мл/мин/1,73 м^2 (ОШ = 8,311; 95 % ДИ 1,628–42,442), а у женщин той же возрастной группы — с повышением уровня мочевой кислоты (ОШ = 1,010; 95 % ДИ 1,002–1,019).

Впервые установлено, что наличие сердечно-сосудистого фенотипа ПКС ассоциировано с повышением уровня общего холестерина (ОХС) (ОШ = 1,594; 95 % ДИ 1,023–2,483), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) (ОШ = 2,033; 95 % ДИ 1,213–3,407) и холестерина, не связанного с липопротеинами высокой плотности (ХС не-ЛВП) (ОШ = 1,917; 95 % ДИ 1,218–3,017), а также со снижением уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) (ОШ = 0,080; 95 % ДИ 0,012–0,524).

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты работы позволили сформировать 5 фенотипических групп ПКС: психоневрологический, эндокринный, сердечно-сосудистый, бронхолёгочный и фенотип алопеции, а также охарактеризовать их ключевые клинико-лабораторные маркеры. Эти данные дают возможность стратифицировать пациентов по типу постковидных проявлений, а также использовать результаты для планирования индивидуализированного наблюдения, реабилитации, профилактики развития и декомпенсации ХНИЗ.

Выявлено, что наличие психоневрологического фенотипа ПКС ассоциировано с женским полом независимо от возраста, индекса массы тела (ИМТ) и уровня глюкозы плазмы крови натощак (ГПН). Полученные данные указывают на возможное участие полоспецифических патогенетических механизмов, а также обосновывают необходимость выделения женщин в группу риска психоневрологических нарушений после перенесенной инфекции SARS-CoV2.

Определено, что наличие эндокринного фенотипа ПКС ассоциировано с возрастом реконвалесцентов старше 45 лет и увеличением ОТ. Установлено, что у мужчин старше 45 лет наличие эндокринного фенотипа ассоциировано со снижением СКФ, тогда как у женщин аналогичной возрастной группы — с повышением уровня мочевой кислоты. Установленные ассоциации указывают на значимость контроля данных показателей после перенесенной инфекции SARS-CoV2 у представленной категории лиц с целью снижения риска развития и декомпенсации нарушений углеводного обмена (НУО) в постковидном периоде.

Установлено, что наличие сердечно-сосудистого фенотипа ПКС ассоциировано с увеличением уровней ОХС, ХС ЛНП, ХС не-ЛВП и со снижением ХС ЛВП. Полученные результаты расширяют представления о патогенетических механизмах сердечно-сосудистого фенотипа ПКС, уточняют роль дислипидемии в структуре постковидных изменений и обосновывают целесообразность динамического контроля показателей липидного профиля у реконвалесцентов COVID-19 как в раннем, так и в отдаленном постковидном периоде.

Методология и методы исследования

Методологическую основу диссертационного исследования составили современные научные данные о ПКС, сформированные на основании результатов отечественных и зарубежных исследований, рассматривающих ПКС как гетерогенное мультисистемное состояние с формированием различных клинико-лабораторных фенотипических вариантов. В настоящее время отмечается отсутствие общепринятых унифицированных критериев фенотипирования ПКС, что обусловливает использование различных методологических подходов к оценке его структуры (Исаева А. В. и др., 2023; Gentilotti E. и др., 2023; Gerritzen I. и др., 2023; Dennis A. и др., 2021; Sansone D. и др., 2023; Denny J. C. и др., 2010).

В соответствии с поставленными целью и задачами проведено одномоментное обсервационное исследование с использованием данных скринингового исследования «Реконвалесценты COVID-19», выполненного в период с ноября 2020 года по декабрь 2021 года на базе Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» (НИИТПМ — филиал ИЦИГ СО РАН). В исследование были включены 270 реконвалесцентов COVID-19 в возрасте от 18 до 84 лет, которым было проведено комплексное клинико-анамнестическое, инструментальное и лабораторное обследование. Выделение пациентов с ПКС (n = 208) осуществлялось на основании критериев ВОЗ (WHO, 2021) с учетом результатов проведенного обследования.

В последующем у пациентов с ПКС проведена систематизация постковидных проявлений по фенотипическим доменам, рассматриваемым в настоящем исследовании как фенотипы ПКС. Формирование фенотипов осуществлялось на основе комплекса соответствующих клинических и лабораторных признаков.

Определение фенотипов послужило основой для последующего анализа, выполнявшегося отдельно для каждого фенотипа с формированием групп сравнения: пациентов с наличием соответствующего фенотипа с ПКС без данного фенотипа и без ПКС.

Проведение исследования осуществлялось на основании положительного заключения локального этического комитета НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН (г. Новосибирск), полученного в отношении протокола № 71 от 10.11.2020.

Статистический анализ полученных данных выполнен с применением валидированных методов, обеспечивающих достоверность интерпретации результатов и обоснованность научных выводов.

Положения, выносимые на защиту

1. Сформированы 5 фенотипов постковидного синдрома: психоневрологический, эндокринный, сердечно-сосудистый, бронхолёгочный фенотипы и фенотип алопеции.
2. Наличие психоневрологического фенотипа постковидного синдрома ассоциировано с женским полом, независимо от возраста, уровня глюкозы плазмы крови натощак и индекса массы тела.
3. Наличие эндокринного фенотипа постковидного синдрома ассоциировано с возрастом старше 45 лет и увеличением окружности талии. У мужчин старше 45 лет шанс наличия эндокринного фенотипа постковидного синдрома ассоциирован со снижением скорости клубочковой фильтрации, у женщин той же возрастной группы — с повышением уровня мочевой кислоты.
4. Наличие сердечно-сосудистого фенотипа постковидного синдрома ассоциировано с повышением уровней общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, холестерина, не связанного с липопротеинами высокой плотности, и снижением уровня холестерина липопротеинов высокой плотности.

Степень достоверности

Достоверность результатов обеспечена достаточной численностью выборки, применением современных клинических, лабораторных и инструментальных методов, а также использованием сертифицированного оборудования, соответствующего международным стандартам качества. Лабораторные приборы и методы измерений прошли метрологическую проверку в соответствии с ГОСТ Р 8.563-96 «Государственная система обеспечения единства измерений» и имели официальные сертификаты. Для биохимических исследований применялись валидированные методики, сертифицированные Федеральной системой контроля качества. Статистическая обработка данных выполнялась с помощью IBM SPSS Statistics (версия 13.0), что обеспечивало корректность и воспроизводимость выводов.

Для расчета объема выборки использовалась формула Кокрана для оценки пропорции (Cochran W. G., 1977). Расчетный объем выборки, обоснованный на этапе методологического планирования исследования, составил 256 участников. Исходная выборка, сформированная на базе НИИТПМ — филиала ИЦИГ СО РАН, включала 315 участников, перенесших COVID-19. По результатам оценки полноты клинико-лабораторных и инструментальных данных итоговая анализируемая выборка составила 270 участников.

Апробация результатов исследования

Основные результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на: VII научно-практическом форуме с международным участием «Карачинские чтения 2024» (Новосибирская область, 2024); межрегиональной междисциплинарной научно-практической конференции «Современные подходы к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний» (г. Новосибирск, 2024); форуме терапевтов Сибирского федерального округа (г. Новосибирск, 2024); XIV Международном интернет-конгрессе специалистов по внутренним болезням (Интернист, онлайн, 2025); VIII научно-практическом форуме «Карачинские чтения 2025: Современные подходы к здоровьесбережению: актуальные исследования в области профилактики, реабилитации и курортной медицины» (Новосибирская область, 2025); Всероссийской научно-практической конференции «Клинические рекомендации для терапевтов» (г. Новосибирск, 2025); региональном Конгрессе Российского кардиологического общества (г. Красноярск, 2025).

Апробация результатов диссертационного исследования осуществлена на заседании межлабораторного семинара НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН 16.06.2026 (протокол № 02-2026).

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в деятельность НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН: в образовательный процесс (подготовка клинических ординаторов по специальностям «Терапия», «Кардиология», «Эндокринология»); в практическую деятельность клиники НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН.

Публикации

Совокупность научных публикаций по теме диссертации соответствует требованиям, предъявляемым к квалификационным работам: 4 статьи опубликованы в рецензируемых научных изданиях из перечня Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки Российской Федерации (РФ); при этом 3 статьи индексируются в международных базах цитирования Web of Science и/или Scopus.

Объем и структура диссертации

Общий объем диссертации составляет 178 страниц машинописного текста. Работа построена по традиционной структуре и включает введение, обзор литературы, раздел, посвященный материалам и методам исследования, главу с изложением результатов собственных исследований, обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, библиографический список, перечень иллюстративного материала и приложение. Библиографический список включает 210 источников, в том числе 32 публикации отечественных авторов и 178 работ зарубежных исследователей. Полученные результаты иллюстрированы 28 таблицами и 16 рисунками. Композиция работы и последовательность представления материала определены логикой

проведенного исследования и отвечают требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук.

Личный вклад автора

В процессе выполнения диссертационной работы автором разработаны концепция исследования, его дизайн и методологическое обеспечение, определены цель, задачи и подходы к стратификации обследованных пациентов. Самостоятельно сформирована и структурирована база данных, обеспечено её ведение и подготовка материалов для последующего анализа. Автором выполнены статистическая обработка результатов исследования, их комплексный анализ и научная интерпретация, что позволило сформулировать основные выводы и положения, представляемые к защите. Полученные результаты отражены в публикациях, подготовленных совместно с соавторами и опубликованных в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на базе НИИТПМ — филиала ИЦИГ СО РАН (г. Новосибирск) в рамках государственных заданий № АААА-А19-119101490005-56 (2019–2021 гг.), № 122031700115-7 (2022–2024 гг.) и № FWNR-2025-0001 (2025–2027 гг.). Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НИИТПМ — филиала ИЦИГ СО РАН (протокол № 71 от 10.11.2020 г.). Все участники предоставили письменное информированное добровольное согласие на участие и обработку персональных данных. Исследование проведено в соответствии с этическими принципами биомедицинских исследований, положениями п. 4.6.1 Приказа № 136 (ГОСТ 91500.14.0001-2002 Минздрава России), рекомендациями ВОЗ и Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации.

Обследованная выборка

Набор и обследование участников проводились с ноября 2020 года по декабрь 2021 года в рамках одномоментного обсервационного исследования реконвалесцентов COVID-19. Первично обследованы 315 человек, из которых 45 (14,3 %) исключены из-за незавершенного объема обследований. Итоговая выборка — 270 реконвалесцентов в возрасте 18–84 лет (средний возраст — 53,2 ± 13,2 года; доля мужчин — 48,1 %).

Критерии включения в исследование: мужчины и женщины в возрасте от 18 до 85 лет включительно, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных; наличие в анамнезе COVID-19, подтвержденного положительным результатом определения рибонуклеиновой кислоты (РНК) SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) во время заболевания и/или наличием антител иммуноглобулина G (IgG) к SARS-CoV-2.

Критерии невключения в исследование: наличие сопутствующих острых инфекционных заболеваний, а также хронических заболеваний в стадии декомпенсации; отсутствие подписанного добровольного информированного согласия.

Критерии исключения из исследования: отказ от выполнения отдельных клинико-лабораторных и инструментальных методов обследования.

Согласно критериям ВОЗ и результатам обследования проведена стратификация по наличию ПКС. В группу ПКС вошли 208 реконвалесцентов (средний возраст — 54,5 ± 12,8 года; доля мужчин — 45,2 %). Критерии формирования группы: симптомы, возникающие обычно через 3 месяца после дебюта инфекции SARS-CoV-2, сохраняющиеся не менее 2 месяцев и не объясняющиеся альтернативным диагнозом.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Все реконвалесценты проконсультированы и осмотрены врачом-терапевтом, врачом-кардиологом, врачом-эндокринологом, врачом-сомнологом, врачом-пульмонологом, врачом-дерматологом, врачом-неврологом. Программа исследования включала: анализ течения острого COVID-19 по данным медицинской документации с учетом тяжести заболевания и проводимой терапии; анализ демографических и анамнестических данных (статус курения, наличие ХНИЗ, принимаемая лекарственная терапия); антропометрические измерения (рост, масса тела, ОТ, расчет ИМТ по формуле Кетле); трехкратное измерение артериального давления (АД); оценку функционального и психоэмоционального статуса с использованием шкал и опросников — оценку выраженности одышки по модифицированной шкале (mMRC), респираторных симптомов с использованием стандартизированного респираторного опросника (GARD), психоэмоционального состояния, астенических проявлений, субъективного восприятия качества жизни и психического состояния — с использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), субъективной шкалы оценки астении (MFI-20), опросника субъективной оценки качества жизни (SF-36) и субъективной оценки психического состояния (SCL-90-R); инструментальное исследование: электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), спирометрия с бронходилатационной пробой; лабораторное исследование (клинический и биохимический анализ крови).

Курящими считали лиц, выкуривавших ≥ 1 сигареты в сутки. Низкой физической активностью (ФА) считали физические нагрузки < 3 раз в неделю. Тяжесть COVID-19 оценивали согласно действовавшим на период заболевания временным методическим рекомендациям РФ. НУО de novo диагностировали при ГПН ≥ 6,1 ммоль/л при отсутствии ранее (до COVID-19) установленного диагноза. Артериальную гипертензию (АГ) de novo — при повышении уровней САД ≥ 140 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 90 мм рт. ст. либо начале антигипертензивной терапии в отсутствие АГ до COVID-19. Бронхолёгочные заболевания (БЛЗ) de novo устанавливали при впервые выявленных после COVID-19 симптомах поражения дыхательной системы и функциональных нарушениях, подтвержденных данными клинико-инструментального обследования. Прогрессирование НУО, БЛЗ и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) определяли, как недостижение индивидуальных целевых клинико-лабораторных и функциональных показателей на фоне оптимально подобранной терапии. Хроническую сердечную недостаточность (ХСН) диагностировали в соответствии с российскими клиническими рекомендациями на основании клинических, физикальных и эхокардиографических

критериев, включая оценку ФВ ЛЖ и структурно-функциональных изменений сердца. ХСН классифицировали по ФВ ЛЖ: сниженная — < 40 %, промежуточная — 40–49 %, сохраненная — ≥ 50 %. Дислипидемию определяли при ОХС ≥ 5,0 ммоль/л, ХС ЛНП ≥ 3,0 ммоль/л, ТГ ≥ 1,7 ммоль/л и/или ХС ЛВП < 1,0 ммоль/л у мужчин и < 1,2 ммоль/л у женщин. Диффузную (телогеновую) постковидную алопецию диагностировал врач-дерматолог в соответствии с российскими клиническими рекомендациями и критериями ВОЗ на основании клинической оценки кожи волосистой части головы, характера выпадения волос (диффузное равномерное выпадение), анамнеза и исключения альтернативных причин алопеции. Оценка тревоги и депрессии проводилась врачом-неврологом на основании результатов шкалы HADS (при сумме баллов ≥ 8). Астенические проявления оценивал врач-невролог по шкале MFI-20; выраженной считали астению при суммарном балле ≥ 60. Инсомнию оценивал врач-сомнолог на основании клинического обследования и анкетирования по шкале Шпигеля; значения < 22 баллов расценивали как наличие, ≥ 22 баллов — отсутствие нарушений сна. Рост измеряли с использованием вертикального ростомера с ценой деления 0,5 см, массу тела — электронными медицинскими весами с дискретностью 100 г. Избыточную массу тела определяли при ИМТ 25,0–29,9 кг/м², ожирение — ≥ 30,0 кг/м². Нарушения обоняния и вкусового восприятия оценивали врач-терапевт и врач-невролог в ходе клинического обследования. ОТ измеряли между нижним краем реберной дуги и гребнем подвздошной кости; АО диагностировали — при ОТ ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин.

Венозную кровь однократно брали утром натощак после 8–14-часового голодания. Клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой выполняли на автоматическом гематологическом анализаторе MicroCC-20 Plus (High Technology, Inc., США) с использованием сертифицированных реагентов Clinical Diagnostic Solution Inc. (США) и Streck Laboratories, Inc. (США); дополнительно проводили микроскопию мазков крови. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) определяли непрямым методом Панченкова. Биохимическое исследование выполняли на анализаторе Konelab Prime 30i (Thermo Fisher Scientific Oy, Финляндия) с использованием реагентов производителя. Определяли креатинин, мочевую кислоту, мочевину, фибриноген, общий белок, ГПН, С-реактивный белок (СРБ), ОХС, ХС ЛВП, ТГ, аланинаминотрансферазу (АЛТ), аспартатаминотрансферазу (АСТ), гамма-глутамилтранспептидазу (ГГТП) и щелочную фосфатазу (ЩФ); ХС ЛНП рассчитывали по формуле Фридевальда, СКФ — по формуле CKD-EPI согласно рекомендациям KDIGO 2012.

ЭКГ покоя регистрировали в 12 отведениях в положении лежа на спине на 6-канальном электрокардиографе ЭК3ТЦ-3/6-04 АКСИОН («Аксионхолдинг», Россия; скорость 25 мм/с, амплитуда 10 мм/мВ). ЭхоКГ выполняли на ультразвуковом сканере Toshiba Aplio 500 (Япония); диастолическую дисфункцию (ДД) левого желудочка (ЛЖ) I степени определяли при E/A ≤ 0,8 и E ≤ 50 см/с. Функцию внешнего дыхания исследовали методом спирометрии на аппарате Spiro USB (Micro Medical Limited, Великобритания) с регистрацией трех воспроизводимых попыток и анализом максимальных значений FEV1, FVC и FEV1/FVC в программе Spida 5; должные значения рассчитывали по уравнениям NHANES III.

Характеристика выборки

Лица с ПКС были старше, чаще имели сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе до дебюта инфекции SARS-CoV2, а также более высокие значения ИМТ, ОТ, ГПН, более низкие значения гемоглобина, креатинина, фибриногена. Статистически значимых различий между группами по остальным анализируемым параметрам (включая демографические, анамнестические, клинические и лабораторные показатели) не выявлено (Таблица 1).

Таблица 1 — Характеристика выборки

Параметр	Реконвалесценты COVID-19 без ПКС n = 62	Реконвалесценты COVID-19 с ПКС n = 208	*p*
Возраст, лет	46,5 [39,0; 59,0]	55,0 [46,0; 65,0]	**0,003**
Мужчины	36 (58,1)	94 (45,2)	0,075
Интервал от дебюта COVID-19 до скринингового обследования, мес	6,0 [4,0; 10,0]	5,0 [4,0; 7,0]	0,139
Курение	22 (35,5)	72 (34,6)	0,900
ФА < 3 ч/нед.	51 (82,3)	146 (70,2)	0,283
ИМТ, кг/м^2	26,3 [23,9; 30,5]	29,0 [25,1; 33,0]	**0,015**
ОТ, см	91,0 [82,0; 100,0]	100,0 [88,0;109,0]	**0,001**
САД, мм рт. ст.	120,0 [115,0; 130,0]	127,0 [116,3; 135,0]	0,092
ДАД, мм рт. ст.	80,0 [72,0; 84,8]	80,0 [75,0; 87,5]	0,242
ЧСС, уд./мин	67,0 [58,0; 73,0]	67,0 [61,0; 74,0]	0,441
Тяжесть течения COVID-19: - легкое течение - среднетяжелое течение - тяжелое течение	 31 (50,0) 31 (50,0) —	 96 (46,2) 97 (46,6) 15 (7,2)	 0,594 0,642 —
Сердечно-сосудистые заболевания до COVID-19	29 (46,8)	135 (64,9)	**0,010**
Бронхолёгочные заболевания до COVID-19	7 (11,3)	21 (10,1)	0,787
Лейкоциты, 10^9/л	5,6 [4,8; 6,4]	5,7 [4,9; 6,9]	0,272
Лимфоциты, %	30,0 [25,5; 34,5]	30,0 [24,8; 34,0]	0,731
Тромбоциты, 10^9/л	217,0 [182,5; 253,5]	226,0 [192,0; 271,0]	0,221
Гемоглобин, г/л	142,0 [131,0; 153,0]	137,0 [126,0; 147,0]	**0,041**
ГПН, ммоль/л	5,7 [5,4; 6,1]	6,3 [5,7; 7,0]	**< 0,001**
АЛТ, Ед/л	21,0 [14,8; 29,5]	21,0 [15,0; 29,0]	0,974
АСТ, Ед/л	20,0 [17,8; 25,0]	20,5 [17,0; 26,0]	0,951
Креатинин, мкмоль/л	87,5 [80,5; 98,0]	82,0 [73,0; 93,0]	**0,032**
СКФ, мл/мин/1,73 м^2	81,5 [70,8; 94,3]	79,0 [68,0; 90,0]	0,293
Мочевая кислота, мкмоль/л	365,5 [292,0; 415,5]	348,0 [288,5; 416,5]	0,461
Общий белок, г/л	74,0 [70,0; 76,0]	74,0 [70,0; 78,0]	0,369
ОХС, ммоль/л	5,4 [4,7; 6,5]	5,3 [4,5; 6,1]	0,220

Параметр	Реконвалесценты COVID-19 без ПКС n = 62	Реконвалесценты COVID-19 с ПКС n = 208	*p*
ХС ЛНП, ммоль/л	3,4 [2,7; 4,2]	3,4 [2,6; 4,1]	0,265
ХС ЛВП, ммоль/л	1,3 [1,1; 1,6]	1,3 [1,0; 1,6]	0,302
ТГ, ммоль/л	1,2 [0,9; 1,9]	1,4 [1,0; 2,1]	0,183
ХС не-ЛВП, ммоль/л	4,1 [3,2; 5,0]	4,0 [3,1; 4,8]	0,321
СРБ, мг/л	3,2 [1,5; 8,2]	3,8 [1,9; 10,1]	0,157
Фибриноген, г/л	4,0 [3,2; 4,7]	3,6 [2,9; 4,0]	**0,007**

На основании комплексной оценки жалоб, анамнеза, медицинской документации, результатов осмотра специалистов, физикальных, инструментальных и лабораторных исследований, а также шкал и опросников у реконвалесцентов выявлены следующие постковидные нарушения: впервые выявленные/прогрессирующие ССЗ, БЛЗ, клинико-функциональные нарушения бронхолёгочной системы, НУО, диффузная (телогеновая) постковидная алопеция и психоневрологические проявления, включая тревогу и депрессию (HADS), выраженную астению (MFI-20), инсомнию, нарушения обоняния и вкусового восприятия.

Статистические методы

Статистическая обработка проведена в IBM SPSS Statistics 13.0. Оценка нормальности распределения количественных показателей проводилась методом Колмогорова–Смирнова. Данные представлены в виде Me [Q1; Q3], для возраста дополнительно — M ± SD; категориальные показатели — n (%). Соотношение между относительными частотами оценивали в процентах по формуле: $(P_1 - P_2) / P_2 \times 100$ % при увеличении показателя и $(P_2 - P_1) / P_1 \times 100$ % при его снижении, где P_1 — относительная частота в первой группе, P_2 — относительная частота во второй группе. Количественные показатели в двух независимых группах сравнивали с помощью критерия Манна–Уитни, категориальные — χ^2 Пирсона. Для оценки ассоциаций наличия отдельных фенотипов ПКС с клинико-лабораторными маркерами применяли бинарный логистический регрессионный анализ. Зависимой переменной являлось наличие/отсутствие соответствующего фенотипа ПКС. На первом этапе выполнялся однофакторный анализ, далее — многофакторный анализ с построением нескольких моделей логистической регрессии для определения независимых факторов, ассоциированных с исходом. Результаты представлены в виде отношения шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом (ДИ) и соответствующим уровнем статистической значимости (*p*). Мультиколлинеарность оценивали по корреляции независимых переменных ($r > 0,7$). Качество моделей оценивали по псевдокоэффициентам детерминации Кокса–Снелла и Нагелкерке, критерию отношения правдоподобия χ^2, критерию Хосмера–Лемешоу и доле правильно классифицированных наблюдений. Критический уровень статистической значимости принимали равным $p < 0,05$.

Примечание — ПКС — постковидный синдром; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; БЛЗ — бронхолёгочные заболевания.

Рисунок 1 — Дизайн исследования

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Фенотипические группы постковидного синдрома и их характеристика

На основании анализа реконвалесценты с ПКС (n = 208) были стратифицированы на 5 фенотипических групп. У одного пациента могли регистрироваться один или несколько фенотипов (Таблица 2).

Таблица 2 — Характеристика фенотипических групп постковидного синдрома

Фенотип ПКС	n (%)	Возраст, M ± SD, лет	Фенотипические проявления, n (%)
Психоневрологический	134 (64,4)	53,8 ± 13,3	de novo: инсомния — 74 (55,2), выраженная астения (MFI-20) — 55 (41,0), тревога (HADS) — 37 (27,6), депрессия (HADS) — 32 (23,9), аносмия/дизосмия — 13 (9,7), агевзия/дисгевзия — 6 (4,5)
Эндокринный	98 (47,1)	59,6 ± 11,1	de novo: ГПН ≥ 6,1– < 7,0 ммоль/л — 34 (34,7), ≥ 7,0 ммоль/л — 50 (51,0); прогрессирование НУО — 14 (14,3)
Алопеция	35 (16,8)	54,7 ± 11,4	Диффузная (телогеновая) постковидная алопеция — 35 (100,0)
Бронхолёгочный	17 (8,2)	50,3 ± 16,9	de novo: бронхообструктивный синдром — 9 (52,9), длительно персистирующая одышка — 7 (41,2), хронический кашель — 3 (17,6); прогрессирование хронического бронхита — 2 (11,8)
Сердечно-сосудистый	16 (7,7)	47,5 ± 10,3	de novo: дислипидемия — 8 (50,0), АГ — 8 (50,0), ХСН — 3 (18,8), ТИА — 1 (6,3); прогрессирование АГ — 2 (12,5) и нарушения ритма — 1 (6,3)

Психоневрологический фенотип выявлен у 67 (50,0 %) лиц изолированно и у 67 (50,0 %) — в сочетании с ≥ 2 фенотипами. Чаще он сочетался с эндокринным фенотипом — 34 (25,4 %), реже — с алопецией и бронхолёгочным — 8 (6,0 %), сердечно-сосудистым — 5 (3,7 %). Сочетание психоневрологического, эндокринного фенотипов и алопеции отмечено у 8 (6,0 %), психоневрологического, бронхолёгочного и эндокринного — у 2 (1,5 %) пациентов; другие варианты встречались единично. По возрасту лица с психоневрологическим фенотипом и остальные пациенты с ПКС не различались; доля женщин была выше (60,4 % против 44,6 %; p = 0,028), тяжелое течение COVID-19 встречалось реже (4,5 % против 12,2 %; p = 0,042). По видам терапии COVID-19, частоте курения, низкой ФА, ожирения, АО, ССЗ и БЛЗ до COVID-19, ЧСС, уровням САД и ДАД различий не выявлено. Отмечались более низкие показатели SF-36 и более высокая выраженность психопатологической симптоматики по SCL-90-R по всем субшкалам ($p \leq 0{,}024$). У женщин по сравнению с мужчинами с психоневрологическим фенотипом

показатели физического (p = 0,017) и ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (p = 0,031) (SF-36) — ниже, а выраженность обсессивно-компульсивной симптоматики (p = 0,028), депрессии (p = 0,005) и тревожности (p = 0,017) по SCL-90-R — выше; депрессия (HADS) встречалась чаще (17,1 % против 6,2 %; p = 0,043). Различий по выраженной астении (MFI-20) и тревоге (HADS) не выявлено. Уровни лейкоцитов ниже в 1,1 раза (5,5 [4,8; 6,6] против 6,1 [5,1; 7,4] $\times 10^9$/л; p = 0,046), ГПН — в 1,1 раза (6,1 [5,7; 6,7] против 6,7 [5,9; 7,5] ммоль/л; p = 0,003), креатинина — в 1,1 раза (78,0 [72,0; 91,0] против 88,0 [79,0; 98,0] мкмоль/л; p < 0,001), мочевой кислоты — в 1,1 раза (331,5 [276,0; 405,5] против 364,5 [309,0; 439,0] мкмоль/л; p = 0,018), ГГТП — в 1,2 раза (26,0 [19,0; 39,5] против 31,0 [22,0; 49,0] Ед/л; p = 0,008), мочевины — в 1,1 раза (5,3 [4,3; 6,1] против 5,8 [4,5; 7,1] ммоль/л; p = 0,034). По остальным показателям различий не выявлено. Статистически значимые показатели — в пределах референсных диапазонов, кроме ГПН — медианы выше в обеих группах.

Эндокринный фенотип выявлялся изолированно у 43 (43,9 %) лиц, с другими фенотипами — у 55 (56,1 %). Наиболее часто отмечалось сочетание с психоневрологическим — 34 (34,7 %), реже — с алопецией — 6 (6,1 %) и бронхолёгочным фенотипом — 4 (4,1 %). С психоневрологическим фенотипом и алопецией — у 8 (8,2 %), с сердечно-сосудистым и алопецией — у 1 (1,0 %), с бронхолёгочным и психоневрологическим — у 2 (2,0 %). Пациенты с эндокринным фенотипом старше остальных лиц с ПКС в 1,3 раза (61,0 [52,0; 68,0] против 48,0 [40,8; 60,0] лет; p < 0,001); по полу различий не выявлено. Тяжелое течение COVID-19 встречалось в 3,1 раза чаще (11,2 % против 3,6 %; p = 0,036), легкое — в 1,4 раза реже (37,8 % против 53,6 %; p = 0,023), ГКС-терапия применялась в 1,9 раза чаще (19,4 % против 10,0 %; p = 0,018). ИМТ выше на 9,4 % (30,4 [27,3; 34,7] против 27,8 [24,1; 31,2] кг/м²; p < 0,001), ОТ — на 11,8 % (104,0 [96,1; 111,8] против 93,0 [84,0; 106,0] см; p < 0,001), САД — на 3,2 % (128,8 [120,0; 137,5] против 124,8 [111,9; 134,3] мм рт. ст.; p = 0,010). Ожирение выявлялось чаще на 54,8 % (52,0 % против 33,6 %; p = 0,010), АО — на 24,7 % (91,8 % против 73,6 %; p < 0,001), ССЗ до COVID-19 — на 72,5 % (81,6 % против 47,3 %; p < 0,001); курение — в 1,6 раза реже (26,5 % против 41,8 %; p = 0,021). По остальным видам терапии COVID-19, низкой ФА, ДАД, ЧСС и БЛЗ до COVID-19 различий не выявлено. Уровни лейкоцитов выше на 7,1 % (6,0 [5,0; 7,4] против 5,6 [4,6; 6,5]; p = 0,022), креатинина — на 11,5 % (87,0 [76,3; 96,0] против 78,0 [71,0; 89,0]; p = 0,005), АЛТ — на 36,1 % (24,5 [17,8; 38,0] против 18,0 [12,8; 26,0]; p < 0,001), АСТ — на 10,0 % (22,0 [18,0; 29,0] против 20,0 [17,0; 23,0]; p = 0,008), ГПН — на 20,7 % (7,0 [6,5; 7,7] против 5,8 [5,5; 6,1]; p < 0,001), мочевой кислоты — на 21,2 % (379,5 [320,5; 438,3] против 313,0 [266,0; 380,5]; p < 0,001), мочевины — на 22,4 % (6,0 [4,8; 7,1] против 4,9 [4,2; 5,9]; p < 0,001), ГГТП — на 39,1 % (32,0 [22,0; 50,0] против 23,0 [18,0; 34,0]; p < 0,001), ТГ — на 23,1 % (1,6 [1,1; 2,6] против 1,3 [1,0; 1,8]; p = 0,002), ЩФ — на 12,5 % (180,0 [157,0; 219,0] против 160,0 [135,0; 198,0]; p < 0,001). Уровень ХС ЛВП ниже на 14,3 % (1,2 [1,0; 1,5] против 1,4 [1,1; 1,7]; p = 0,031), ХС ЛНП — на 11,4 % (3,1 [2,2; 3,9] против 3,5 [2,7; 4,2]; p = 0,049), СКФ — на 7,8 % (77,0 [65,8; 88,0] против 83,5 [71,8; 95,0]; p = 0,004). По остальным показателям различий не

выявлено; медианы статистически значимых показателей находились в пределах референсных диапазонов, кроме ГПН и ХС ЛНП (выше референса).

Фенотип алопеции выявлен изолированно у 11 (31,4 %) пациентов, в сочетании с психоневрологическим и эндокринным — у 8 (22,7 %), эндокринным — у 6 (17,1 %); остальные сочетания — по 1 (2,9 %) случаю. Медианный возраст был сопоставим с остальными лицами с ПКС, доля женщин была выше (88,6 % против 52,0 %; $p < 0,001$). По тяжести и видам терапии COVID-19, изучаемым клиническим характеристикам группы не различались. При алопеции уровень гемоглобина ниже на 5,1 % (131,0 [120,0; 142,0] против 138,0 [128,0; 147,0] г/л; $p = 0,011$), АЛТ — на 27,3 % (16,0 [12,0; 25,0] против 22,0 [15,0; 31,0] Ед/л; $p = 0,024$), АСТ — на 4,8 % (20,0 [16,0; 23,0] против 21,0 [18,0; 27,0] Ед/л; $p = 0,042$), креатинина — на 9,4 % (77,0 [69,0; 85,0] против 85,0 [74,0; 94,0] мкмоль/л; $p = 0,007$), мочевой кислоты — на 15,4 % (303,0 [274,0; 349,0] против 358,0 [293,5; 424,0] мкмоль/л; $p = 0,003$). По остальным показателям различий не выявлено; верхний квартиль ГПН выше референса, медианы статистически значимых показателей — в пределах референсных значений.

Бронхолёгочный фенотип выявлен изолированно у 1 (5,9 %) пациента; чаще сочетался с психоневрологическим — 8 (47,1 %) и эндокринным — 4 (23,5 %) фенотипами. Сочетания с ≥ 3 фенотипами выявлены по 1 (5,9 %) случаю каждого варианта. Группы не различались по возрасту, полу, тяжести и видам терапии COVID-19, а также по изучаемым характеристикам, за исключением САД. Его уровень в группе с бронхолёгочным фенотипом был выше, чем у остальных пациентов с ПКС на 2,8 % (130,0 [124,8; 140,0] против 126,5 [115,0; 135,0] мм рт. ст.; $p = 0,046$). Лабораторные показатели между группами не различались; медианы статистически значимых показателей соответствовали референсным диапазонам, за исключением ГПН (6,5 ммоль/л).

Сердечно-сосудистый фенотип выявлен изолированно у 8 (50,0 %) пациентов; чаще сочетался с психоневрологическим — 5 (31,3 %), остальные сочетания отмечались единично. Возраст пациентов ниже, чем у остальных реконвалесцентов с ПКС (46,0 [41,3; 55,0] против 56,0 [46,0; 65,0] лет; $p = 0,016$); по полу различий не выявлено. ССЗ до COVID-19 встречались в 3,7 раза реже (18,8 % против 68,8 %; $p < 0,001$); при наличии в анамнезе хронических ССЗ терапия была оптимально подобрана, у пациентов с АГ уровни АД соответствовали целевым значениям. По тяжести, видам терапии COVID-19, другим изучаемым клиническим характеристикам группы не различались. По ЭКГ и ЭхоКГ различий не выявлено. При сердечно-сосудистом фенотипе уровень ОХС — выше на 11,3 % (5,9 [5,3; 6,7] против 5,3 [4,5; 6,1] ммоль/л; $p = 0,039$), ХС ЛНП — на 24,2 % (4,1 [3,6; 4,7] против 3,3 [2,5; 4,0] ммоль/л; $p = 0,004$), ХС не-ЛВП — на 25,6 % (4,9 [4,2; 5,7] против 3,9 [3,1; 4,8] ммоль/л; $p = 0,005$), ХС ЛВП — ниже на 15,4 % (1,1 [0,8; 1,4] против 1,3 [1,1; 1,6] ммоль/л; $p = 0,040$). Медианы статистически значимых показателей: ОХС, ХС ЛНП и ХС не-ЛВП — выше, ХС ЛВП — ниже референсных значений.

Дополнительно при сравнении с реконвалесцентами без ПКС: (психоневрологический фенотип: выше — возраст, ИМТ, ОТ, частота лиц женского пола, ожирения, АО, ССЗ до COVID-19, уровень ГПН; ниже — уровни гемоглобина, фибриногена, креатинина), (эндокринный фенотип: выше — возраст, ИМТ, ОТ, частота

ожирения, АО, тяжелого течения COVID-19, ССЗ, уровни САД, лейкоцитов, моноцитов, ГПН, ТГ, ГГТП, ЩФ; ниже — СКФ, фибриногена), (фенотип алопеции: выше — возраст, частота лиц женского пола, АО, уровни тромбоцитов, СОЭ, ГПН; ниже — гемоглобина, креатинина, мочевой кислоты, фибриногена), (бронхолёгочный фенотип: выше — ОТ, уровни САД, ДАД, моноцитов, ГПН и частота АО), (сердечно-сосудистый фенотип: чаще — тяжелое течение COVID-19, АО; выше — уровни тромбоцитов, моноцитов; ниже — частота ССЗ в анамнезе, уровень ХС ЛВП). Таким образом, выявленные различия преимущественно отражали общие клинико-метаболические характеристики ПКС, что обосновывает преимущественно внутригрупповой анализ фенотипов.

Ассоциации клинико-лабораторных маркеров с наличием психоневрологического фенотипа постковидного синдрома

При проведении однофакторного логистического регрессионного анализа со стандартизацией по полу и возрасту было выявлено, что шанс наличия психоневрологического фенотипа обратно ассоциирован с уровнем мочевины (ОШ = 0,807; 95 % ДИ 0,675–0,965; p = 0,019) и ГГТП (ОШ = 0,986; 95 % ДИ 0,974–0,997; p = 0,012). Ассоциаций с другими статистически значимыми показателями не выявлено.

В многофакторную модель включены показатели, потенциально влияющие на наличие фенотипа. По результатам анализа установлена ассоциация женского пола с наличием психоневрологического фенотипа ПКС. У женщин шанс наличия данного фенотипа был в 1,9 раза выше, чем у мужчин (ОШ = 1,908; 95 % ДИ 1,049–3,469; p = 0,034), независимо от возраста, ИМТ и уровня ГПН (Рисунок 2).

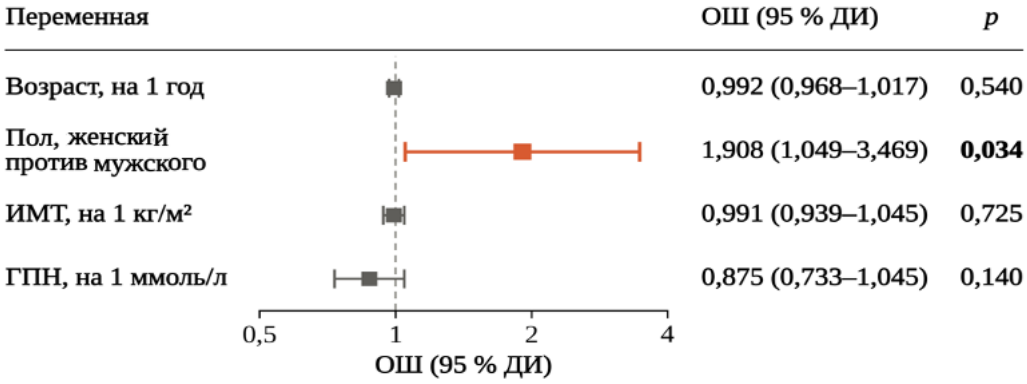

Рисунок 2 — Многофакторный логистический регрессионный анализ шанса наличия психоневрологического фенотипа постковидного синдрома

Ассоциации клинико-лабораторных маркеров с наличием эндокринного фенотипа постковидного синдрома

По данным однофакторного логистического регрессионного анализа со стандартизацией по полу и возрасту выявлено, что шанс наличия эндокринного фенотипа прямо ассоциирован: с ИМТ (ОШ = 1,083; 95 % ДИ 1,023–1,146; p = 0,006), ОТ (ОШ = 1,044; 95 % ДИ 1,019–1,069; p < 0,001), ожирением (ОШ = 1,993; 95 % ДИ

1,076–3,690; *p* = 0,028), АО (ОШ = 3,884; 95 % ДИ 1,423–10,599; *p* = 0,008), ССЗ (ОШ = 2,281; 95 % ДИ 1,103–4,719; *p* = 0,026), уровнями лейкоцитов (ОШ = 1,267; 95 % ДИ 1,030–1,557; *p* = 0,025), АЛТ (ОШ = 1,047; 95 % ДИ 1,021–1,074; *p* < 0,001), ГПН (ОШ = 10,600; 95 % ДИ 5,149–21,821; *p* < 0,001), мочевой кислоты (ОШ = 1,005; 95 % ДИ 1,001-1,009; *p* = 0,013), ЩФ (ОШ = 1,008; 95 % ДИ 1,002–1,014; *p* = 0,007), мочевины (ОШ = 1,330; 95 % ДИ 1,080–1,637; *p* = 0,007), ТГ (ОШ = 1,543; 95 % ДИ 1,087–2,190; *p* = 0,015); обратно — с ХС ЛНП (ОШ = 0,743; 95 % ДИ 0,566–0,976; *p* = 0,033). Ассоциаций с тяжестью COVID-19, ГКС-терапией, уровнями АСТ, ХС ЛВП, САД и креатинина не выявлено.

В многофакторную модель включены клинически значимые потенциальные факторы, связанные с метаболическим риском. По результатам анализа шанс наличия эндокринного фенотипа ПКС прямо ассоциирован с возрастом старше 45 лет и ОТ. Шанс наличия эндокринного фенотипа повышался в 5,9 раз при возрасте старше 45 лет (ОШ = 5,873; 95 % ДИ 1,232–27,986, *p* = 0,026) и на 8,3 % при увеличении ОТ на 1 см (ОШ = 1,083; 95 % ДИ 1,023–1,146, *p* = 0,006) (Рисунок 3).

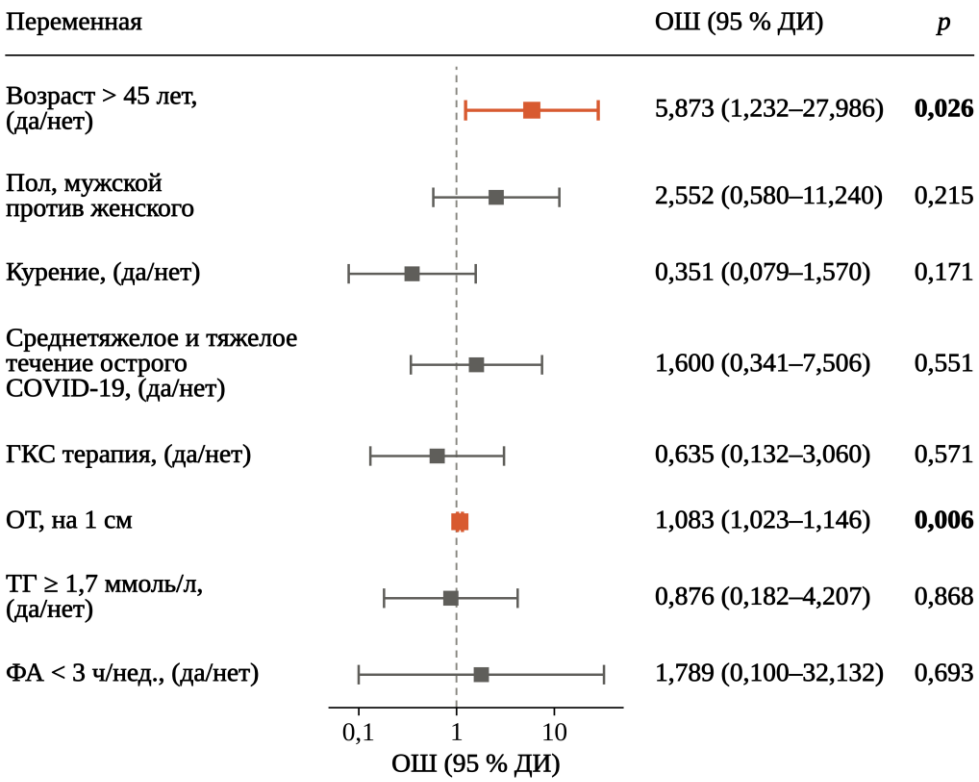

Рисунок 3 — Многофакторный логистический регрессионный анализ шанса наличия эндокринного фенотипа постковидного синдрома

На рисунке 4 представлены результаты многофакторного логистического регрессионного анализа стратифицированного по полу, у пациентов старше 45 лет: шанс наличия эндокринного фенотипа у мужчин старше 45 лет прямо ассоциирован с

СКФ < 90 мл/мин/1,73 м^2 (шанс повышался в 8,3 раза при СКФ < 90 мл/мин/1,73 м^2 (ОШ = 8,311; 95 % ДИ 1,628–42,442, *p* = 0,011)), шанс наличия эндокринного фенотипа у женщин старше 45 лет прямо ассоциирован с уровнем мочевой кислоты (шанс повышался на 1,0 % при увеличении уровня мочевой кислоты на 1 мкмоль/л (ОШ = 1,010; 95 % ДИ 1,002–1,019, *p* = 0,014)).

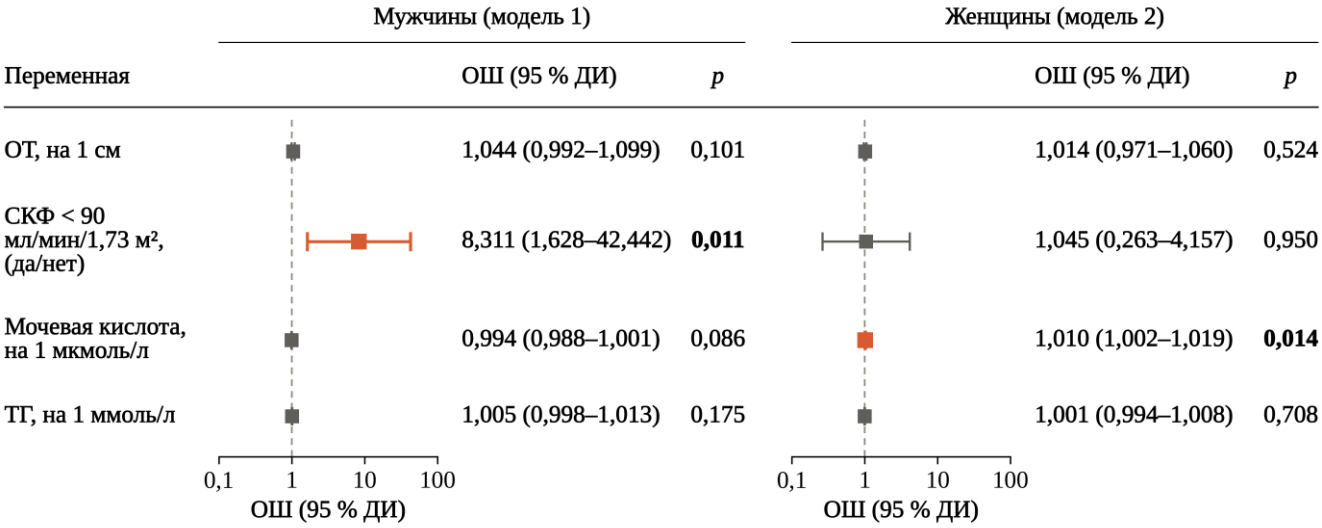

Рисунок 4 — Многофакторный логистический регрессионный анализ шанса наличия эндокринного фенотипа у мужчин и женщин старше 45 лет

Ассоциации клинико-лабораторных маркеров с наличием сердечно-сосудистого фенотипа постковидного синдрома

При проведении однофакторного логистического регрессионного анализа со стандартизацией по полу и возрасту выявлено, что шанс наличия сердечно-сосудистого фенотипа прямо ассоциирован с уровнями ОХС (ОШ = 1,622; 95 % ДИ 1,071–2,456; *p* = 0,022), ХС ЛНП (ОШ = 2,006; 95 % ДИ 1,236–3,257; *p* = 0,005) и ХС не-ЛВП (ОШ = 1,858; 95 % ДИ 1,216–2,840; *p* = 0,004), обратно — с уровнем ХС ЛВП (ОШ = 0,182; 95 % ДИ 0,038–0,878; *p* = 0,034).

В многофакторную модель включены статистически значимые показатели однофакторного анализа с учетом потенциальных клинически значимых факторов. По результатам анализа шанс наличия сердечно-сосудистого фенотипа прямо ассоциирован с уровнями ОХС, ХС ЛНП, ХС не-ЛВП и обратно — с уровнем ХС ЛВП. В модели 1 шанс наличия сердечно-сосудистого фенотипа увеличивался в 1,6 раза при повышении уровня ОХС на 1 ммоль/л (ОШ = 1,594; 95 % ДИ 1,023–2,483; *p* = 0,039). В модели 2 — в 2 раза при повышении уровня ХС ЛНП на 1 ммоль/л (ОШ = 2,033; 95 % ДИ 1,213–3,407; *p* = 0,007). В модели 3 шанс наличия сердечно-сосудистого фенотипа увеличивался в 12,5 раза при снижении уровня ХС ЛВП на 1 ммоль/л (ОШ = 0,080; 95 % ДИ 0,012–0,524; *p* = 0,008). В модели 4 — в 2 раза при повышении уровня ХС не-ЛВП на 1 ммоль/л (ОШ = 1,917; 95 % ДИ 1,218–3,017; *p* = 0,005) (Рисунок 5).

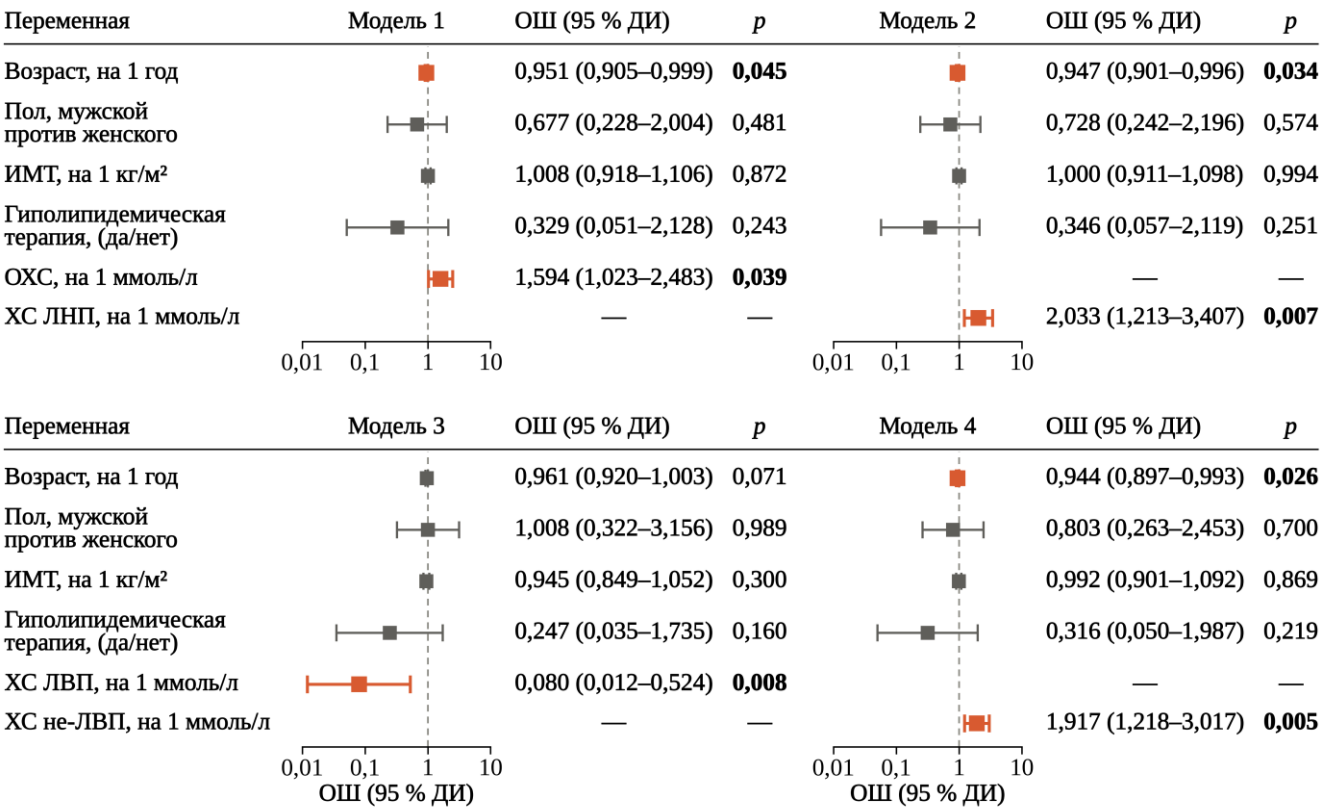

Рисунок 5 — Многофакторный логистический регрессионный анализ шанса наличия сердечно-сосудистого фенотипа постковидного синдрома

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенный комплексный системный анализ с использованием современных клинических, инструментальных и лабораторных методов, позволил охарактеризовать выборку реконвалесцентов COVID-19 города Новосибирска, определить фенотипы ПКС, а также установить ассоциации с клинико-лабораторными маркерами.

В результате проведенного исследования были сформированы 5 фенотипов ПКС, при этом ассоциации с метаболическими факторами риска выявлены для 3 фенотипов: психоневрологического, эндокринного и сердечно-сосудистого.

Полученные данные демонстрируют, что шанс наличия психоневрологического фенотипа ассоциирован с женским полом, независимо от возраста, ИМТ и уровня ГПН. Представленные результаты дают основания считать, что женский пол является фактором риска психоневрологических нарушений у реконвалесцентов COVID-19 и свидетельствуют о необходимости целенаправленного наблюдения за данной категорией лиц.

Установлено, что шанс наличия эндокринного фенотипа ПКС ассоциирован с возрастом старше 45 лет и увеличением ОТ. Дополнительно в возрастной группе старше 45 лет шанс наличия эндокринного фенотипа ПКС ассоциирован: у мужчин — со

снижением СКФ, у женщин — с повышением уровня мочевой кислоты. Полученные результаты позволяют рассматривать метаболические и возрастные факторы как значимые компоненты патогенеза эндокринного фенотипа ПКС и могут быть использованы для стратификации риска и определения тактики профилактики и коррекции выявленных метаболических нарушений.

Выявлено, что шанс наличия сердечно-сосудистого фенотипа ПКС ассоциирован с повышением уровней ОХС, ХС ЛНП, ХС не-ЛВП и снижением уровня ХС ЛВП. Полученные данные дополняют существующие представления о роли дислипидемии, указывая на возможные особенности сроков реализации её неблагоприятного воздействия на развитие сердечно-сосудистых заболеваний в постковидном периоде. Это обосновывает целесообразность контроля липидного профиля у реконвалесцентов COVID-19, в том числе при отсутствии ранее установленной дислипидемии.

Полученные данные демонстрируют значимость комплексного подхода к изучению фенотипов ПКС у реконвалесцентов COVID-19. Выявленные ассоциации психоневрологического, эндокринного и сердечно-сосудистого фенотипов с клинико-демографическими и метаболическими факторами риска могут позволить прогнозировать вероятность наличия определенного фенотипа у реконвалесцентов и применяться для стратификации риска, индивидуализации наблюдения, выбора тактики ведения и планирования профилактических мероприятий. Также, данное исследование может углубить понимание некоторых аспектов патогенеза и оптимизировать подходы к диагностике, мониторингу и лечению реконвалесцентов COVID-19.

ВЫВОДЫ

1. В группе реконвалесцентов с постковидным синдромом были определены 5 фенотипов: психоневрологический фенотип регистрировался у 64,4 % пациентов, эндокринный — у 47,1 %, фенотип алопеции — у 16,8 %, бронхолёгочный — у 8,2 %, сердечно-сосудистый — у 7,7 %.

2. Психоневрологический фенотип постковидного синдрома характеризовался наиболее низкими показателями качества жизни и наиболее высокой выраженностью психопатологической симптоматики ($p < 0,05$). Шанс наличия фенотипа ассоциирован с женским полом ($p = 0,034$).

3. У реконвалесцентов COVID-19 шанс наличия эндокринного фенотипа постковидного синдрома ассоциирован с возрастом старше 45 лет ($p = 0,026$) и увеличением окружности талии ($p = 0,006$). Дополнительно в группе старше 45 лет установлены полоспецифические ассоциации: у мужчин — со снижением скорости клубочковой фильтрации < 90 мл/мин/1,73 м^2 ($p = 0,011$), у женщин — с повышением уровня мочевой кислоты ($p = 0,014$).

4. У реконвалесцентов COVID-19 шанс наличия сердечно-сосудистого фенотипа постковидного синдрома ассоциирован с повышением уровней общего холестерина ($p = 0,039$), холестерина липопротеинов низкой плотности ($p = 0,007$), холестерина, не связанного с липопротеинами высокой плотности ($p = 0,005$), снижением уровня холестерина липопротеинов высокой плотности ($p = 0,008$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для раннего выявления психоневрологического фенотипа постковидного синдрома реконвалесцентам COVID-19 целесообразно проведение психоневрологического скрининга с акцентом на пациентов женского пола как группы повышенного риска, с последующей оценкой необходимости психокоррекционных мероприятий.

2. При диспансерном наблюдении реконвалесцентов COVID-19 рекомендуется измерение и оценка окружности талии с последующим определением глюкозы плазмы крови натощак для раннего выявления нарушений углеводного обмена в постковидном периоде. Дополнительно у пациентов старше 45 лет рекомендуется полоспецифическая оценка: у мужчин — скорости клубочковой фильтрации, у женщин — уровня мочевой кислоты.

3. При диспансерном наблюдении реконвалесцентов COVID-19 рекомендуется контроль липидного профиля с целью раннего выявления сердечно-сосудистого фенотипа постковидного синдрома.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Зорина В. В.,** Гарбузова Е. В., Афанасьева А. Д., Шахтшнейдер Е. В., Логвиненко И. И. Фенотипы постковидного синдрома и кардиометаболические факторы риска // Профилактическая медицина. — 2024. — Т. 27, № 9. — С. 44–51. DOI: 10.17116/profmed20242709144.
2. **Зорина В. В.,** Гарбузова Е. В., Афанасьева А. Д., Щепина Ю. В., Палехина Ю. Ю., Шрамко В. С., Шахтшнейдер Е. В., Логвиненко И. И. Кардиометаболические и эхокардиографические характеристики сердечно-сосудистого фенотипа постковидного синдрома // Бюллетень сибирской медицины. — 2025. — Т. 24, № 3. — С. 25–33. DOI: 10.20538/1682-0363-2025-3-25-33.
3. **Зорина В. В.,** Карасева А. А., Гарбузова Е. В., Дума С. Н., Суханов А. В., Шахтшнейдер Е. В., Логвиненко И. И., Рагино Ю. И. Характеристики психоневрологического фенотипа постковидного синдрома // Архивъ внутренней медицины. — 2025. — Т. 15, № 5. — С. 346–357. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-5-346-357.
4. **Зорина В. В.,** Афанасьева А. Д., Мустафина С. В., Шахтшнейдер Е. В., Логвиненко И. И. Клинико-лабораторные характеристики эндокринного фенотипа постковидного синдрома // Вестник терапевта. — 2025. — № 4 (69). DOI: 10.31550/2712-8601-VT-2025-4-2.
5. Афанасьева А. Д., Карасева А. А., **Зорина В. В.,** Гарбузова Е. В., Кузнецов А. А., Логвиненко И. И. «ЭКГ-нарушения у реконвалесцентов COVID-19 (ЭКГРС19)». Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2025624779 (RU), дата регистрации 29.10.2025.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия	ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
АД	артериальное давление	ТГ	триглицериды
АЛТ	аланинаминотрансфераза	ТИА	транзиторная ишемическая атака
АО	абдоминальное ожирение	ФА	физическая активность
АСТ	аспартатаминотрансфераза	ХНИЗ	хронические неинфекционные заболевания
БЛЗ	бронхолёгочные заболевания	ХС ЛВП	холестерин липопротеинов высокой плотности
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения	ХС ЛНП	холестерин липопротеинов низкой плотности
ГГТП	гамма-глутамилтранспептидаза	ХС не-ЛВП	холестерин, не связанный с липопротеинами высокой плотности
ГКС	глюкокортикоиды	ЧСС	частота сердечных сокращений
ГПН	глюкоза плазмы крови натощак	ЩФ	щелочная фосфатаза
ДАД	диастолическое артериальное давление	ЭКГ	электрокардиография
ДД	диастолическая дисфункция	ЭхоКГ	эхокардиография
ИМТ	индекс массы тела	COVID-19	coronavirus disease 2019
ЛЖ	левый желудочек	E	peak early diastolic transmitral flow velocity
НУО	нарушения углеводного обмена	E/A	ratio of peak early to late diastolic transmitral flow velocities
ОТ	окружность талии	FEV1	forced expiratory volume in 1 second
ОХС	общий холестерин	FVC	forced vital capacity
ОШ	отношение шансов	GARD	Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases
ПКС	постковидный синдром	HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
ПЦР	полимеразная цепная реакция	IgG	immunoglobulin G
РНК	рибонуклеиновая кислота	MFI-20	Multidimensional Fatigue Inventory-20
САД	систолическое артериальное давление	mMRC	modified Medical Research Council
СД	сахарный диабет	SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
СКФ	скорость клубочковой фильтрации	SCL-90-R	Symptom Checklist-90-Revised
СОЭ	скорость оседания эритроцитов	SF-36	36-Item Short Form Health Survey
СРБ	С-реактивный белок		