ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ИНСТИТУТ ЦИТОЛОГИИ И ГЕНЕТИКИ СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»

На правах рукописи

Зорина Валентина Валентиновна

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ АСПЕКТЫ ФЕНОТИПОВ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Логвиненко Ирина Ивановна

Новосибирск — 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 5

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 15

1.1 Коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, патогенез и клинические проявления 15

1.2 Постковидный синдром 17

1.3 Клинические проявления постковидного синдрома 20

1.3.1 Психоневрологические нарушения постковидного синдрома 20

1.3.2 Бронхолёгочные нарушения постковидного синдрома 23

1.3.3 Сердечно-сосудистые нарушения постковидного синдрома 24

1.3.4 Нарушения углеводного обмена постковидного синдрома 26

1.3.5. Гастроинтестинальные нарушения постковидного синдрома 28

1.3.6. Тромботические нарушения постковидного синдрома 29

1.3.7 Другие проявления постковидного синдрома 31

1.3.8 Фенотипы постковидного синдрома 32

1.4 Биомаркеры, ассоциированные с формированием постковидного синдрома и его фенотипических вариантов 35

1.4.1 Роль показателей общего анализа крови в патогенезе, оценке риска и фенотипировании постковидного синдрома 35

1.4.2 Роль показателей биохимического анализа крови в патогенезе, оценке риска и фенотипировании постковидного синдрома 40

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ 46

2.1 Разрешительные документы 46

2.2 Обследованная выборка 47

2.3 Антропометрические методы исследования 53
2.4 Лабораторные методы исследования 54
2.5 Инструментальные методы исследования 57
2.6 Характеристика выборки 59
2.7 Статистические методы 63
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ 65
3.1 Фенотипические группы постковидного синдрома и их характеристика 65
3.2 Характеристика психоневрологического фенотипа постковидного синдрома 66
3.3 Характеристика эндокринного фенотипа постковидного синдрома 79
3.4 Характеристика фенотипа алопеции постковидного синдрома 90
3.5 Характеристика бронхолёгочного фенотипа постковидного синдрома 96
3.6 Характеристика сердечно-сосудистого фенотипа постковидного синдрома 102
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ 115
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 126
ВЫВОДЫ 128
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 129
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ 130
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 133
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА 164
Приложение А Характеристика выборки 168
Приложение Б Характеристика групп реконвалесцентов, имеющих изолированное проявление фенотипов постковидного синдрома 169

Приложение В Сравнительная характеристика лабораторных показателей реконвалесцентов COVID-19 с психоневрологическим фенотипом, остальных пациентов с постковидным синдромом и без постковидного синдрома 172

Приложение Г Сравнительная характеристика лабораторных показателей реконвалесцентов COVID-19 с эндокринным фенотипом, остальных пациентов с постковидным синдромом и без постковидного синдрома..... 173

Приложение Д Сравнительная характеристика лабораторных показателей реконвалесцентов COVID-19 с фенотипом алопеции, остальных пациентов с постковидным синдромом и без постковидного синдрома..... 174

Приложение Е Сравнительная характеристика лабораторных показателей реконвалесцентов COVID-19 с бронхолёгочным фенотипом, остальных пациентов с постковидным синдромом и без постковидного синдрома..... 176

Приложение Ж Сравнительная характеристика лабораторных показателей реконвалесцентов COVID-19 с сердечно-сосудистым фенотипом, остальных пациентов с постковидным синдромом и без постковидного синдрома 177

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность 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 [1].

Несмотря на то, что Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 5 мая 2023 года объявила об отмене статуса чрезвычайной ситуации, связанной с COVID-19, отдаленные последствия инфекции продолжают оказывать выраженное неблагоприятное влияние на состояние здоровья реконвалесцентов [2]. Согласно результатам метаанализа 48 исследований, опубликованных в 2020–2024 гг., длительно сохраняющиеся клинические проявления после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 отмечались у значительной части пациентов. Через 3 месяца и более после заболевания они регистрировались у 45,1 % обследованных, тогда как через 12 месяцев и более у 41,3 %. Включение исследований из различных географических регионов указывает на глобальный характер распространения отдаленных последствий инфекции [3]. Одним из первых нормативных документов, регламентировавших подходы к классификации состояний, связанных с COVID-19, стали рекомендации Национального института здоровья и совершенствования медицинской помощи Великобритании, опубликованные в 2020 году. В них были 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 [4].

Гетерогенность ПКС характеризуется различными фенотипическими вариантами, различающимися клинической симптоматикой, длительностью и динамикой сохраняющихся нарушений [5–9]. Однако единая классификация фенотипических групп отсутствует, что ограничивает возможность прогноза и определения групп риска.

В связи с этим комплексное исследование и систематизация фенотипов ПКС с идентификацией их клинико-лабораторных маркеров позволят прогнозировать развитие соответствующих фенотипических вариантов, определять ключевые патогенетические механизмы и обосновывать персонализированные лечебно-реабилитационные подходы. Это даст возможность своевременно предупреждать органные поражения и осложнения, снижающие трудоспособность и приводящие к инвалидизации, а также 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

ПКС представляет собой относительно новое направление для исследований, что связано с недавним периодом пандемии COVID-19 2020–2023 гг. [10]. 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.

Основной массив публикаций сфокусирован на клинических проявлениях ПКС и демонстрирует широкий спектр симптомов, включая выраженную астению, снижение толерантности к физической нагрузке, кардиореспираторные и когнитивные нарушения, психоэмоциональные изменения, артралгии, миалгии, инсомнию, дисфункцию вкуса и обоняния, а также ряд других проявлений [11–13]. В то же время предпринимаются попытки выделения фенотипических групп

пациентов с ПКС, однако такие исследования остаются ограниченными по числу включенных наблюдений и спектру анализируемых характеристик [5–9].

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. При этом большинство исследуемых показателей связаны не с конкретными фенотипами ПКС, а с самим его наличием [14]. 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

1. 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.

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

3. 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).

4. 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 [5, 6, 15–18].

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 [4] 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 результатов исследования

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 [19]. 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 диссертационной работы включает 210 источников литературы, в том числе 32 публикации отечественных авторов и 170 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.

Ограничения исследования

К ограничениям настоящего исследования относится включение в анализ реконвалесцентов COVID-19 старше 18 лет, что ограничивает экстраполяцию результатов на детскую и подростковую возрастные группы, а также одномоментный дизайн исследования, ограничивающий оценку динамики показателей. Следует учитывать ограниченную представленность отдельных фенотипических групп, включая сердечно-сосудистый (n = 16) и бронхолёгочный (n = 17) фенотипы ПКС, что может определять целесообразность дальнейшего подтверждения полученных результатов в более крупных выборках. В связи с вариабельностью клинических проявлений ПКС и отсутствием единых критериев фенотипической стратификации выделение фенотипов проводилось только при наличии возможности исключения альтернативного диагноза.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, патогенез и клинические проявления

Регистрация первых случаев респираторной инфекции неизвестной этиологии произошла в конце 2019 года в городе Ухань (Китайская Народная Республика, КНР). На первоначальном этапе этиологический агент заболевания оставался неидентифицированным [20]. О случаях пневмонии неизвестной этиологии Национальная комиссия здравоохранения КНР официально проинформировала Всемирную организацию здравоохранения (ВОЗ) и сопредельные государства. В дальнейшем методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) был обнаружен вирусный возбудитель. Последующий метагеномный анализ с использованием секвенирования нового поколения позволил установить его принадлежность к SARS-подобным коронавирусам и определить полную нуклеотидную последовательность генома. Полученные геномные данные были депонированы в базе данных GISAID, после чего возбудитель предварительно обозначили как новый коронавирус 2019 года, впоследствии получивший название вируса тяжелого острого респираторного синдрома 2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*, SARS-CoV-2) [21].

SARS-CoV-2 относится к оболочечным РНК-содержащим вирусам с одноцепочечной молекулой рибонуклеиновой кислоты положительной полярности и классифицируется как представитель семейства Coronaviridae, рода Betacoronavirus и подрода Sarbecovirus. Морфологической особенностью вирусных частиц коронавирусов является наличие поверхностных гликопротеиновых структур — пепломеров, формирующих характерный «короновидный» облик вирионов, который визуализируется при проведении электронной микроскопии. В эпидемиологическом отношении основным источником SARS-CoV-2 является

инфицированный человек, включая лиц с бессимптомным или малосимптомным течением инфекции. Наибольшая вероятность передачи вируса отмечается в период, предшествующий развитию клинических проявлений, а также на ранних этапах заболевания, что обусловлено высокой вирусной нагрузкой в данные сроки. Животные рассматриваются преимущественно как потенциальный природный резервуар, имеющий значение в контексте происхождения и первоначального формирования эпидемического процесса [22]. Передача SARS-CoV-2 преимущественно осуществляется через респираторные выделения инфицированного человека при реализации воздушно-капельного механизма. Наряду с этим рассматриваются аэрозольный путь распространения вируса и контактный механизм передачи через контаминированные объекты окружающей среды [23]. Фекально-оральный путь инфицирования встречается значительно реже и не относится к ведущим механизмам передачи возбудителя [24].

Первоначальное распространение SARS-CoV-2 в период с декабря 2019 года по март 2020 года происходило преимущественно в КНР, при этом максимальное число лабораторно подтвержденных случаев COVID-19 зарегистрировано в провинции Хубэй [25]. С конца января 2020 года в ряде стран регистрировались импортированные случаи COVID-19, что к концу февраля способствовало глобальному распространению вируса SARS-CoV-2 и вызвало объявление пандемии COVID-19 ВОЗ 11 марта 2020 года [26].

Репликация SARS-CoV-2 начинается с взаимодействия вируса с клетками-мишенями, экспрессирующими рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (*angiotensin-converting enzyme 2*, ACE2). Данный рецептор экспрессируется в эпителиальных клетках дыхательного и желудочно-кишечного трактов, определяя основные пути проникновения вируса в организм. Ключевым этапом инфицирования является связывание S-гликопротеина вируса с ACE2 после его активации трансмембранной сериновой протеазой 2-го типа (*transmembrane serine protease 2*, TMPRSS2), что обеспечивает последующее слияние вирусной и клеточной мембран и поступление вирусного генома в клетку. Широкая экспрессия рецептора ACE2 в клетках различных органов, включая альвеолярные клетки II

типа, энтероциты, эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудов, макрофаги, а также ткани дыхательной, пищеварительной, сердечно-сосудистой и нервной систем, определяет полиорганный характер поражения при инфекции SARS-CoV-2 [27, 28].

Спектр клинических проявлений COVID-19 отличается значительной вариабельностью: от отсутствия симптомов до развития тяжелых форм заболевания с формированием острого респираторного дистресс-синдрома, сепсиса и полиорганной недостаточности [29]. По данным метаанализа, включавшего 215 исследований, наиболее частыми симптомами острого COVID-19 были лихорадка (76,2 %) и кашель (60,4 %). Несколько реже отмечались астения (33,6 %) и одышка (26,2 %), что подчеркивает ведущую роль респираторных проявлений заболевания. Кроме того, сообщалось о миалгии (17,5 %), боли в горле (14,1 %), головной боли (11,7 %), диспепсических расстройствах (8,7 %), ринорее (8,2 %), кровохаркании (3,3 %) и ряде других, менее частых симптомах [30].

1.2 Постковидный синдром

В ранний период пандемии COVID-19 отсутствовало унифицированное определение длительно сохраняющихся симптомов после перенесенной инфекции, что обусловило использование различных терминологических подходов. Наиболее распространенным стал термин «длительный COVID-19» (long COVID), применявшийся при отсутствии стандартизированных диагностических критериев.

В 2020 году Национальным институтом здоровья и совершенствования медицинской помощи Великобритании совместно с профильными экспертными организациями были разработаны клинические рекомендации по оценке и ведению пациентов с сохраняющимися симптомами после перенесенной инфекции SARS-CoV-2. В руководстве была предложена классификация состояний после инфекции SARS-CoV-2 с учетом длительности сохранения симптомов: острый

COVID-19 (до 4 недель от начала заболевания), продолжающийся симптомный COVID-19 (4–12 недель) и постковидный синдром (ПКС) при сохранении симптомов более 12 недель после перенесенной инфекции SARS-CoV-2. Данная классификация сформировала единый клинико-временной подход к оценке последствий заболевания [4]. В настоящее время общепринятым является определение ПКС, предложенное в октябре 2021 года ВОЗ и сформулированное по методологии Delphi, представляющей систематический подход к формированию консенсуса экспертов на основе многоступенчатого опроса [2].

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) состояния, связанные с последствиями перенесенной инфекции SARS-CoV-2, представлены рубрикой U09.9 — «Состояние после COVID-19 неуточненное» [31]. В клинической и исследовательской практике для обозначения данного состояния используется термин ПКС, применяемый при диагностике, наблюдении за пациентами и проведении эпидемиологических исследований.

Единые данные о распространенности ПКС остаются недостаточно определенными в связи с недавним внедрением стандартизированного клинического определения и вариабельностью подходов к его диагностике и оценке. Современные систематические обзоры и мета-анализы демонстрируют высокую частоту проявлений ПКС. Так, по данным обновленного мета-анализа 2025 г., включившего 429 исследований (2021–2024 гг.), глобальная распространенность ПКС составила 36 %, при сроке наблюдения менее 1 года — 35 %, при наблюдении 1–2 года — 46 %. Региональный анализ показал наибольшую распространенность в странах Южной Америки — 51 %, в Европе — 39 %, в Азии — 35 %, в Северной Америке — 30 % [32]. Более ранний мета-анализ, охвативший 48 исследований (2021–2023 гг.), подтвердил сопоставимое распространение ПКС между регионами, что отражает глобальный характер проблемы [3]. В Российской Федерации крупным источником эпидемиологических данных является проспективное когортное исследование StopCOVID, проведенное на базе Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова и Детской городской клиники имени З.А. Башляевой, в котором у 2 509 взрослых и

849 детей с лабораторно подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 распространенность ПКС через 6 месяцев составила 50 % у взрослых и 20 % у детей, что подчеркивает клиническую значимость синдрома в различных возрастных группах [33].

Результаты мета-анализа (48 исследований 2021–2023 гг.) демонстрируют статистически значимое преобладание распространенности ПКС среди женщин по сравнению с мужчинами, что отражает половые различия в заболеваемости [3].

ПКС характеризуется полиорганным и полисистемным поражением, что подтверждается данными мета-анализа 63 исследований с общей выборкой свыше 257 000 пациентов: наиболее часто регистрируются астенические проявления (32 %), одышка (25 %), инсомния (24 %) и когнитивные нарушения (22 %) [34]. Кроме того, наблюдаются психоэмоциональные расстройства [35], дизосмия/дисгевзия [36], миалгия [37], церебральные [38], гастроинтестинальные [39] и дерматологические проявления [40].

Персистирование симптомов ПКС сопровождается стойкой мультисистемной дисфункцией, приводящей к снижению жизненной и профессиональной активности и ухудшению качества жизни реконвалесцентов COVID-19 [41].

Данные подчеркивают необходимость систематизации клинической информации и анализа факторов риска ПКС для совершенствования ранней диагностики, прогноза и индивидуализированного ведения пациентов.

1.3 Клинические проявления постковидного синдрома

1.3.1 Психоневрологические нарушения постковидного синдрома

Психоневрологические нарушения занимают ведущие позиции в структуре клинических проявлений ПКС: согласно данным метаанализа 125 исследований с участием 4 045 211 реконвалесцентов из 33 стран, наиболее часто регистрировались астенические проявления (43,3 %), когнитивные нарушения (27,8 %), инсомния (24,4 %), снижение концентрации внимания (23,8 %), цефалгия (20,3 %), головокружение (16,0 %), стресс (15,9%), депрессивные симптомы (14,0%) и тревожность (13,2%). Отмечена выраженная гетерогенность показателей по всем анализируемым симптомам. Метарегрессионный анализ продемонстрировал более высокий уровень стресса, усталости и цефалгии у женщин, а также ассоциацию повышенного ИМТ с усилением стресса и снижением концентрации внимания [38].

Астения является одним из наиболее частых психоневрологических проявлений у реконвалесцентов COVID-19. В исследовании Gómez-Eguílaz M. и др. с использованием Чалдеровской шкалы было установлено, что астенические проявления имели смешанный характер, включая как физический, так и психический компоненты. В динамике через 6 месяцев после перенесенной инфекции было отмечено снижение выраженности физической усталости, тогда как психическая усталость сохранялась [42]. По данным метаанализа 38 исследований с участием 17 738 реконвалесцентов, факторами риска астении являлись женский пол, пожилой возраст, тяжелое течение острого COVID-19, наличие сердечно-сосудистых, бронхолёгочных заболеваний, а также депрессии в анамнезе [43].

Когнитивные нарушения и инсомния также широко распространены среди реконвалесцентов COVID-19. Систематический обзор 25 исследований показал, что когнитивные нарушения проявлялись преимущественно в отсроченном

воспроизведении и обучении, а также в исполнительных функциях (абстракция, торможение, переключение и устойчивое внимание), при этом языковые и зрительно-пространственные функции поражались редко и чаще сочетались с другими психоневрологическими симптомами [44]. Данные наблюдательных исследований также свидетельствуют о высокой распространенности когнитивных нарушений среди реконвалесцентов COVID-19. Так, в исследовании Щепанкевич Л.А. и др. 2023 года установлено, что у 48,8 % реконвалесцентов COVID-19 выявлялись токсико-метаболические энцефалопатии, сопровождавшиеся умеренными когнитивными нарушениями либо деменцией [45]. Merla L. и др. показали, что у пожилых пациентов с деменцией перенесенный COVID-19 ассоциирован с ускоренным снижением когнитивных функций по данным шкалы оценки психического статуса [46].

Систематический обзор 29 исследований показал, что у реконвалесцентов COVID-19 распространенность плохого качества сна составила — 56 %, инсомнии — 38 %, чрезмерной дневной сонливости — 14 % [47]. В исследовании Robinson H. J. и др. (n = 172) выявлены ассоциации выраженности симптомов инсомнии с тревожно-депрессивной симптоматикой, соматическими и когнитивными нарушениями, а также усталостью [48].

Наряду с нарушениями сна у реконвалесцентов COVID-19 широко представлены нарушения обонятельной и вкусовой функции. По данным исследования Boscolo-Rizzo P. и др. через 12 месяцев после дебюта COVID-19 дисгевзия и дизосмия сохранялись у 22 % реконвалесцентов [36]. В испанском ретроспективном когортном исследовании через 6 месяцев после COVID-19 неврологические проявления отмечались у 20,8 % пациентов, включая персистирующую аносмию/дисгевзию и головную боль [49].

Согласно метаанализу 36 исследований (n = 9 944), парестезии выявлялись у 33,3 % пациентов с ПКС и входили в число наиболее частых клинических проявлений наряду с астенией (52,8 %), когнитивными нарушениями (35,4 %) и расстройствами сна (32,9 %) [50].

В систематическом обзоре Rocha D. M. и др. показано, что инфекция SARS-CoV-2 ассоциируется с повышенной распространенностью тревожных и депрессивных расстройств, включая проявления в постковидном периоде [35].

Более детально распространенность депрессивных расстройств у пациентов с ПКС представлена в ряде систематических обзоров и метаанализов. Систематический обзор Renaud-Charest O. и др., включивший 8 исследований, показал, что клинически значимая депрессия у пациентов с ПКС выявляется у 3–12 % при выраженной гетерогенности методик оценки [51]. Мета-анализ 18 исследований (n = 10 530) показал, что распространенность депрессии составила 17,0 % [52], тогда как в отдельном когортном исследовании этот показатель достигал 43,1 % [53]. Депрессия у реконвалесцентов с ПКС ассоциирована с женским полом, психическими расстройствами в анамнезе и признаками системного воспаления в остром периоде [52]. Однако данные о влиянии возраста и тяжести COVID-19 остаются противоречивыми [54, 55].

Тревожные расстройства также занимают значимое место в структуре психоневрологических нарушений при ПКС. В многоцентровом когортном исследовании Rivera-Izquierdo M. и др. у реконвалесцентов COVID-19 через 12 месяцев после выписки частота тревожных расстройств была статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой пациентов, госпитализированных по иным причинам [56]. В поперечном исследовании (n = 75) симптомы тревоги выявлялись у 44,0 % пациентов, депрессии — у 28,6 %. Тревожные расстройства ассоциировались с проведением искусственной вентиляции легких (ИВЛ), наличием депрессии и выраженной утомляемостью, тогда как депрессивная симптоматика — с отсутствием занятости, одышкой и тревожными проявлениями [57].

Тяжесть перенесенной инфекции SARS-CoV-2 рассматривается как один из факторов, ассоциированных с повышенным риском формирования посттравматического стрессового расстройства (ПТСР). Наиболее значимый вклад в развитие данного психопатологического состояния вносят переживание критического состояния, необходимость лечения в условиях отделения

реанимации и интенсивной терапии, а также связанные с этим выраженные психотравмирующие переживания [58].

Высокая клинико-социальная значимость психоневрологических последствий COVID-19 обусловила создание международных исследовательских инициатив, включая международный регистр неврологических проявлений COVID-19, направленный на оценку их частоты, характера и тяжести [59].

1.3.2 Бронхолёгочные нарушения постковидного синдрома

Острая стадия COVID-19 характеризуется преимущественным поражением дыхательной системы, что обусловлено тропностью SARS-CoV-2 к эпителию дыхательных путей и альвеолярным пневмоцитам. Развитие воспаления альвеолярно-капиллярного комплекса приводит к нарушению газообмена, вследствие чего выраженность респираторных симптомов определяет тяжесть течения заболевания, риск гипоксемии и потребность в респираторной поддержке [60, 61]. В постковидном периоде у части пациентов, несмотря на уменьшение выраженности острых респираторных симптомов, сохраняются функциональные нарушения и морфологические изменения лёгочной ткани [62].

В работе Han X. и др. было показано, что через 6 месяцев после тяжелой SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии фиброзные изменения в лёгких сохранялись более чем у 30 % пациентов [63]. В исследовании Li X. и др. установлено, что в течение 3–5 месяцев после перенесенной инфекции частота выявления признаков лёгочного фиброза составляла 62–87 %. У 4–49 % пациентов наблюдалась положительная динамика в виде регресса патологических изменений, что указывало на потенциальную обратимость выявленных нарушений. Факторами, ассоциированными с развитием фиброзных изменений, являлись возраст, тяжелое или критическое течение COVID-19, длительная персистенция вируса и сопутствующие заболевания [64].

Согласно ряду исследований, кашель является одним из наиболее частых респираторных проявлений ПКС и может сохраняться в течение нескольких месяцев, при значительной вариабельности тяжести симптомов в острой фазе [65, 66].

Результаты проспективного турецкого исследования указывают на возможность развития бронхиальной астмы (БА) в период реконвалесценции COVID-19: спустя не менее 8 недель после острой фазы заболевания она была диагностирована у 9,3 % пациентов [67].

Масштабная характеристика состояния пациентов в постковидном периоде была представлена в регистре «АКТИВ SARS-CoV-2», включавшем наблюдение за реконвалесцентами COVID-19. Через 3 месяца после госпитализации одышка сохранялась у 28,3 % пациентов, а через 6 месяцев — у 19,0 %. В постковидном периоде впервые диагностированная БА была зарегистрирована у 0,2 % пациентов через 3 месяца и у 0,1 % через 6 месяцев наблюдения. При анализе причин внепланового обращения за медицинской помощью обострение хронической обструктивной болезни лёгких отмечалось у 1,5 % пациентов через 3 месяца и у 1,0 % через 6 месяцев [68].

В постковидном периоде респираторные проявления встречаются реже, однако сохраняют существенное влияние на качество жизни реконвалесцентов [69].

1.3.3 Сердечно-сосудистые нарушения постковидного синдрома

Сердечно-сосудистая система является одной из мишеней инфекции SARS-CoV-2. В основе поражения лежит совокупность патогенетических механизмов, включающих вирус-опосредованную эндотелиальную дисфункцию, иммунную дисрегуляцию, системное воспаление, а также гиперкоагуляционное состояние [70]. Следствием этих механизмов служит развитие ряда

сердечно-сосудистых осложнений — в частности, миокардита, острого коронарного синдрома, аритмий и сердечной недостаточности. Риск развития указанных осложнений существенно возрастает при тяжелом течении инфекции SARS-CoV-2 [71].

Распространенность кардиоваскулярных осложнений среди лиц, перенесших инфекцию SARS-CoV-2, существенно варьирует в различных исследованиях. Такая вариабельность может быть обусловлена различиями в характеристиках обследованных когорт, дизайне исследований, продолжительности периода наблюдения, а также особенностями диагностических критериев и методов выявления сердечно-сосудистой патологии.

По данным метаанализа 37 исследований Huang L.W. и др. частота сердечно-сосудистых проявлений у реконвалесцентов COVID-19 составляла — 15 %, при этом наиболее часто регистрировались боль в грудной клетке — 22 %, пальпитации — 18 % и артериальная гипертензия (АГ) — 19 % [72].

Вместе с тем, согласно данным 8 исследований (2019–2022 гг.) с периодом наблюдения от 2 до 12 месяцев, перенесенная инфекция SARS-CoV-2 сопровождалась повышением вероятности сердечно-сосудистых осложнений; относительный риск был увеличен на 60–70 % для большинства нозологий, для миокардита и тромбоэмболических расстройств — в 3–6 раз [73].

В ретроспективном исследовании Cuomo G. и др. установлены клинические предикторы сердечно-сосудистых осложнений в постковидном периоде: АГ, эндотрахеальная интубация и возраст пациентов старше 75 лет [74].

В метаанализе Zuin M. и др. отмечена ассоциация возраста и коморбидной патологии с развитием сердечной недостаточности после перенесенной инфекции SARS-CoV-2, наиболее выраженная в раннем постостром периоде [75].

Крупное английское исследование продемонстрировало, что хронические респираторные заболевания и высокий уровень исходных обострений выступают независимыми факторами риска сердечно-сосудистых осложнений после перенесенного COVID-19, тогда как вакцинация снижает вероятность их развития [76].

Согласно данным систематического обзора, вакцинация против COVID-19 ассоциирована с более низким риском развития сердечно-сосудистых осложнений в постковидном периоде, тогда как повторные инфекции ассоциированы с повышением риска кардиальных событий [77].

В совокупности представленные данные свидетельствуют об устойчивой кардиоваскулярной уязвимости, которая может приводить к манифестации и прогрессированию сердечно-сосудистой патологии даже у ранее соматически благополучных пациентов.

1.3.4 Нарушения углеводного обмена постковидного синдрома

Нарушения углеводного обмена (НУО) у реконвалесцентов COVID-19 могут формироваться под влиянием прямого цитопатического воздействия SARS-CoV-2 на β-клетки поджелудочной железы, системного воспалительного ответа, способствующего развитию инсулинорезистентности, а также применения глюкокортикоидной терапии при тяжелом течении заболевания [78].

По результатам когортного исследования с участием 428 650 человек установлено увеличение риска впервые диагностированных НУО у пациентов с COVID-19 в остром и постостром периодах инфекции. При этом в постковидном периоде статистически значимого повышения риска развития НУО зарегистрировано не было [79].

По результатам исследования Кароновой Т.Л. и др. установлено, что оценка распространенности НУО после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 зависит от выбранной диагностической модели. Так, применение критериев ВОЗ позволило выявить НУО у 26,9 % пациентов, в то время как использование диагностических подходов Американской диабетической ассоциации увеличивало долю лиц с выявленными нарушениями до 59,6 % [80]. Также в ретроспективном исследовании Cromer S.J. и др. при медиане наблюдения 323 дня оценивалась

устойчивость НУО, впервые диагностированных во время острой инфекции COVID-19. Сахарный диабет (СД) сохранялся у 56,3 % обследованных, тогда как у 40,6 % к концу периода наблюдения отмечалась нормализация показателей углеводного обмена либо их соответствие критериям предиабета [81].

В когорте из 551 госпитализированного пациента с COVID-19 впервые выявленный СД был диагностирован у 11,6 %, а гипергликемия — у 46,0 %. В течение 6-месячного наблюдения у реконвалесцентов с впервые выявленными НУО у 2,0 % пациентов отмечено развитие СД, тогда как у 35,0 % сохранялась гипергликемия [82].

Сохранение НУО у части реконвалесцентов указывает на возможную роль метаболических факторов в их персистенции.

Так, Emiroglu C. и др. установили наличие ассоциации между ожирением и гиперлипидемией с впервые выявленным СД 2 типа и гипергликемией у реконвалесцентов COVID-19 [83].

В ретроспективном когортном исследовании с медианой наблюдения 10,9 месяца показано, что тяжелое течение острого COVID-19 ассоциировано с повышенным риском развития СД, максимальным в острой фазе заболевания и сохраняющимся статистически значимым в течение не менее 4 месяцев после дебюта инфекции [84].

По данным метаанализа 27 исследований мужской пол ассоциирован с повышенным риском впервые выявленных НУО в постковидном периоде, что, по мнению авторов, может быть связано с более тяжелым течением острой инфекции и более высокой долей мужчин среди пациентов с впервые выявленными СД или гипергликемией [85].

В ряде исследований возрастные пороговые значения риска НУО в постковидном периоде варьируют: возраст старше 45 лет рассматривается как фактор риска развития НУО в постковидном периоде [86], при этом у лиц старше 65 лет отмечается более высокий риск впервые выявленного СД в отдаленном периоде COVID-19 по сравнению с более молодыми пациентами [87].

Таким образом, накопленные данные свидетельствуют о том, что перенесенная инфекция SARS-CoV-2 может рассматриваться как потенциальный триггер метаболической дестабилизации, что обосновывает целесообразность их целенаправленного мониторинга в постковидном периоде.

1.3.5. Гастроинтестинальные нарушения постковидного синдрома

Желудочно-кишечный тракт рассматривается в качестве одного из потенциальных входных ворот для инвазии вируса SARS-CoV-2, что обусловлено экспрессией рецепторов ACE2 и TMPRSS2 на апикальной поверхности эпителиоцитов. Ключевую роль в этом процессе играют энтероциты тонкого кишечника, а также клетки слизистой оболочки желудка и пищевода [88].

Согласно данным литературы, патогенез постковидных гастроинтестинальных нарушений носит многофакторный характер, включая прямое цитопатическое действие вируса, нарушение барьерной функции кишечника, иммуновоспалительные реакции, дисбиоз микробиоты, а также влияние лекарственной терапии в остром периоде COVID-19 [89].

Совокупность этих механизмов может приводить к длительному персистированию функциональных и структурных изменений. Так, в ретроспективном исследовании с участием 785 реконвалесцентов в постковидном периоде наиболее часто регистрировались диспепсические расстройства (25,0 %), абдоминальная боль (17,0 %) и нарушения стула (11,0 %); при эндоскопическом обследовании преобладали воспалительные и рефлюкс-ассоциированные изменения слизистой оболочки желудка и пищевода (4,5–9,0 %) [39].

Перенесенная инфекция SARS-CoV-2 является фактором риска развития фиброза печени в постковидном периоде. В исследовании Кручининой М. В. и др. 2022 года был проведен сравнительный анализ состояния печени у реконвалесцентов COVID-19 (n = 30) и здоровых участников (n = 19) с

применением непрямой эластометрии и дыхательных тестов. У реконвалесцентов фиброз печени выявлялся статистически значимо чаще, чем в контрольной группе, а показатели эластичности печени были значимо выше. Формирование фибротических изменений ассоциировалось с тяжестью поражения лёгких в остром периоде заболевания (пневмония средней степени тяжести) и наличием синдрома избыточного бактериального роста [90].

Возникновение и сохранение гастроинтестинальных симптомов после COVID-19 характеризуется многофакторной природой и связано с влиянием клинико-анамнестических, инфекционных и психосоциальных факторов. В метаанализе 12 когортных исследований установлено, что наличие указанных нарушений коррелировало с тяжестью острого периода инфекции, выраженностью заболевания, женским полом, аносмией/агевзией, проведением антибиотикотерапии и психосоциальными факторами [91]. В крупном когортном исследовании Elmunzer B.J. и др. показано, что выраженность гастроинтестинальных нарушений после COVID-19 ассоциирована с уровнем ПТСР [92]. Помимо психогенных факторов, персистенция симптоматики ассоциирована с дисбиозом кишечной микробиоты [93] и сопутствующей хронической патологией [94].

Таким образом, гастроинтестинальные нарушения представляют собой важный компонент клинической картины ПКС, ассоциированный с системными патофизиологическими изменениями и более длительным течением восстановительного периода у реконвалесцентов COVID-19.

1.3.6. Тромботические нарушения постковидного синдрома

Тромботические и тромбоэмболические проявления представляют собой значимые осложнения инфекции SARS-CoV-2, как в остром, так и в отдаленном периодах заболевания. Наиболее высокий риск наблюдался в первые недели после

постановки диагноза COVID-19. Согласно данным исследования Knight R. и др. риск артериального тромбоза у пациентов с диагнозом превышал таковой у лиц без инфекции в 21,7 раза, а риск венозной тромбоэмболии ─ в 33,3 раза. В течение 27–49 недель отмечалось снижение риска до 1,3 для артериального тромбоза и до 1,8 для венозной тромбоэмболии [95].

В основе патогенеза лежит совокупность взаимосвязанных процессов, включающих повреждение эндотелия, гиперактивацию воспалительного ответа и нарушения гемостаза. Данные изменения реализуются через ACE2-зависимое поражение клеток, развитие цитокинового шторма, активацию тромбоцитов, формирование нейтрофильных внеклеточных ловушек (*Neutrophil Extracellular Traps*, NETs) и подавление фибринолиза при повышении уровня ингибитора активатора плазминогена-1 [96].

Клинические проявления варьируют от асимптомных тромбозов, до тяжелых артериальных и венозных тромбоэмболий [95, 97].

Согласно данным литературного обзора Nicolai L. и др. 2023 года, у пациентов с ПКС сохраняется состояние тромбовоспаления, характеризующееся повышением маркеров эндотелиального повреждения (VWF, фактор VIII), усилением генерации тромбина, снижением фибринолитической активности и активацией тромбоцитарно-нейтрофильного взаимодействия с образованием NETs. Микрососудистый тромбоз рассматривался как один из вожможных механизмов ПКС; в отдельных исследованиях у реконвалесцентов с ПКС выявлялись циркулирующие микротромбы, однако доказательства их патогенетической роли остаются ограниченными [97].

По данным крупного популяционного когортного исследования, перенесенный COVID-19 ассоциирован с повышенным риском развития крупных артериальных и венозных тромбоэмболических осложнений. Более высокий и длительно сохраняющийся риск отмечался у пациентов, перенесших госпитализацию, при этом величина риска различалась в зависимости от пола и расовой принадлежности [95].

Анализируя представленные данные, клиническая тактика ведения реконвалесцентов COVID-19 должна предусматривать долгосрочный мониторинг маркеров тромбообразования и воспаления, принимая во внимание отсроченный характер тромботических осложнений.

1.3.7 Другие проявления постковидного синдрома

Наряду с ранее описанными нарушениями, ПКС характеризуется вовлечением других органов и систем, формирующих дополнительный спектр клинических проявлений.

Дерматологические проявления ПКС, вероятно ассоциированные с персистирующим гипервоспалением и иммунной дисрегуляцией, включая изменения $CD8^+$-Т-клеточного звена, представлены алопецией (до 50,0 %), зудом (25,0 %), подкожными узелковыми образованиями (12,0 %), дерматитом (9,4 %), отеком (9,0 %) и пигментными изменениями кожи (6,0 %); при этом женский пол и тяжелое течение COVID-19 рассматривались как факторы, ассоциированные с развитием аутоиммунных форм поражения [40, 98, 99].

В метаанализе 33 исследований с совокупной выборкой более 25 000 реконвалесцентов показано, что в течение первого года постковидного периода доля пациентов с миалгией составляла 5,7–18,2 %, с артралгией ─ 4,6–12,1 %, с болью в грудной клетке — 7,8–23,6 % [100].

В когортном исследовании Tesch F. и др. показано сохранение повышенной частоты новых аутоиммунных заболеваний в интервале от 3 до 15 месяцев после COVID-19 как у лиц без аутоиммунной патологии в анамнезе, так и у пациентов с ранее существовавшими аутоиммунными состояниями [101].

У части реконвалесцентов COVID-19 последствия острого почечного повреждения сохранялись в течение 6–12 месяцев и проявлялись протеинурией,

гематурией и микроальбуминурией [102], преимущественно у пациентов с СД, АГ и тяжелым течением инфекции [103].

В целом ПКС характеризуется широким спектром проявлений, выходящих за рамки респираторных нарушений. Его клиническая картина отражает системный характер патофизиологических изменений после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 и включает разнообразные симптомы со стороны различных органов и систем, свидетельствующие о длительном нарушении регуляторных и иммунных механизмов гомеостаза.

1.3.8 Фенотипы постковидного синдрома

Многообразие проявлений ПКС и их сочетанный характер требует их систематизации и анализа.

В клиническом одномоментном скрининговом исследовании Масалкиной О. В. и др. с участием 802 пациентов с ПКС методом кластерного анализа были выделены 6 клинических фенотипов, отражающих преобладающую структуру симптоматики и особенности коморбидного фона: полисимптомный фенотип, ассоциированный с хронической коморбидной патологией (66,6 %), хронический респираторный (14,5 %), острый респираторный (8,0 %), кардиоваскулярный (5,2 %), ишемический (3,7 %) и тромбоэмболический (2,0 %) фенотипы [7].

Исаева А. В. и др. в 2023 году провели фенотипирование 665 пациентов с ПКС на основании системного анализа клинико-анамнестических данных и данных онлайн-анкетирования. Было выделено 7 клинических фенотипов: поражение дыхательной системы, неврологические, желудочно-кишечные нарушения, преобладание астенического синдрома, поражение опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой системы, кожи и её дериватов. Установлено, что пациенты, с более длительным течением COVID-19 и пневмонией, чаще имели

фенотип с поражением сердечно-сосудистой системы, а также с неврологическими и желудочно-кишечными нарушениями. У реконвалесцентов с сопутствующими ХНИЗ чаще регистрировались фенотипы с поражением дыхательной, сердечно-сосудистой системы, с неврологическими и желудочно-кишечными нарушениями [5].

В постковидном периоде у реконвалесцентов COVID-19 Глушкова Т. В. и др. на основании оценки диффузионной способности лёгких для оксида углерода (*Diffusing Capacity of the Lung for Carbon Monoxide*, DLCO), альвеолярного объема (*Alveolar Volume*, VA) и их соотношения (DLCO/VA) выделили 3 фенотипа нарушений газообмена: перфузионный (снижение DLCO и DLCO/VA при VA не менее 80 %), вентиляционный (снижение DLCO при VA менее 80 % при нормальном значении DLCO/VA) и смешанный (перфузионно-вентиляционный), характеризующийся снижением всех 3 показателей [8].

В работе Vlaming-van Eijk L. E. и др. на основании анализа клинических проявлений ПКС была предложена фенотипическая стратификация пациентов, включающая астено-нейропсихиатрический, нейросенсорный, респираторный, болевой, сердечно-сосудистый и полиорганный фенотипы. Астено-нейропсихиатрический фенотип характеризовался преобладанием выраженной астении, нарушением мнестико-интеллектуальных функций и аффективных расстройств; нейросенсорный — дизгевзией/дизосмией; респираторный —персистирующей одышкой и снижением толерантности к физической нагрузке; болевой — наличием миалгий, артралгий и хронического болевого синдрома; сердечно-сосудистый — кардиалгиями, ощущением сердцебиения и признаками вегетативной дисфункции; полиорганный — сочетанием поражения ряда органов и систем. Для фенотипических групп характерна значительная вариабельность клинической картины с возможным перекрытием фенотипов у одного пациента. Показано, что принадлежность к отдельным фенотипам ассоциирована с демографическими характеристиками, тяжестью перенесенной инфекции SARS-CoV-2 и наличием сопутствующей патологии [9].

По данным многонационального проспективного исследования «Opportunities for Research Collaboration on Health Effects of SARS-CoV-2 Transmission and Recovery Activities» (2023), включавшем 1 796 пациентов, фенотипическая структура ПКС анализировалась с использованием методов машинного обучения на основании совокупности клинических симптомов и показателей качества жизни. В результате были выделены 4 клинических фенотипа, характеризующиеся преобладанием симптомов хронической усталости, респираторных нарушений, хронического болевого синдрома и нейросенсорных расстройств, соответственно. Выделенные фенотипы характеризовались статистически значимыми различиями показателей качества жизни, что указывает на неоднородность функциональных последствий ПКС в зависимости от преобладающего клинического профиля [6].

В исследовании Gerritzen I. и др. 2023 года на основании анализа главных компонент и кластерного анализа 8 630 пациентов с ПКС были выделены 3 фенотипа, различавшиеся преимущественно количеством и выраженностью регистрируемых симптомов. Фенотип № 1 характеризовался относительно низкой симптомной нагрузкой, фенотип № 2 — промежуточной выраженностью клинических проявлений, фенотип № 3 — наибольшим количеством симптомов. Установлено, что увеличение симптомной нагрузки сопровождалось прогрессирующим снижением показателей качества жизни и более частым использованием медицинской помощи. Наиболее выраженные нарушения качества жизни и наибольшая потребность в медицинских ресурсах наблюдались у пациентов с фенотипом № 3. Полученные результаты подтверждают наличие фенотипических вариантов ПКС, различающихся по степени влияния на функциональное состояние пациентов [15].

Таким образом, современные исследования подтверждают выраженную клиническую гетерогенность ПКС, при этом его фенотипирование осуществляется с использованием различных статистических и аналитических подходов.

1.4 Биомаркеры, ассоциированные с формированием постковидного синдрома и его фенотипических вариантов

Несмотря на отсутствие общепризнанных лабораторных предикторов ПКС, накопленные данные указывают на ассоциацию ряда гемато-биохимических параметров с вероятностью и степенью выраженности клинической картины, прежде всего маркеров системного воспаления, иммунного ответа и метаболических дисрегуляций.

По данным систематического обзора 28 исследований, охватывающих 6 биологических классификаций, было выявлено 113 биомаркеров, ассоциированных с длительными проявлениями COVID-19: цитокины/хемокины (33,6 %), биохимические маркеры (21,2 %), сосудистые маркеры (17,7 %), неврологические маркеры (5,3 %), белки острой фазы (4,4 %) и другие (17,7 %) [104]. Несмотря на расширение спектра молекулярных и иммунологических маркеров, в клинической практике сохраняют значение показатели общего анализа крови (ОАК) и биохимических показателей крови, обеспечивающие интегральную оценку выраженности воспалительного ответа, функционального состояния органов и метаболических нарушений, ассоциированных с ПКС.

1.4.1 Роль показателей общего анализа крови в патогенезе, оценке риска и фенотипировании постковидного синдрома

Эритроцитарное звено ОАК представляет собой совокупность лабораторных показателей, характеризующих эритроциты и их количественные и морфологические характеристики, косвенно отражающие функциональное состояние кислородтранспортной системы, а также процессы эритропоэза и участие в поддержании кислотно-основного равновесия [105].

Оценка эритроцитарного звена ОАК включает определение числа эритроцитов, концентрации гемоглобина и гематокрита, а также расчет эритроцитарных индексов. К последним относятся средний объем эритроцита (MCV), среднее содержание гемоглобина в клетке (MCH) и средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC). Наряду с указанными параметрами анализируют показатель ширины распределения эритроцитов по объему (RDW), позволяющий оценить неоднородность размеров популяции эритроцитов [106].

Согласно данным литературы, вирусные инфекции способны нарушать процессы эритропоэза за счет повреждения эритроидных предшественников, активации провоспалительных механизмов и изменения регуляции гемопоэза на уровне костного мозга, что может проявляться снижением количества циркулирующих зрелых эритроцитов [107].

Kronstein-Wiedemann R. и др. в 2022 году исследовали влияние SARS-CoV-2 на клетки эритроидного ряда, включая процессы метаболизма гемоглобина и железа. Установлено, что ранние и поздние эритробласты экспрессируют рецепторы ACE2 и кластер дифференцировки 147, что подтверждено с использованием проточной цитометрии и ПЦР с обратной транскрипцией в режиме реального времени, указывая на возможную прямую восприимчивость эритроидных предшественников к вирусному воздействию. У пациентов с COVID-19 уровень плазменного ферритина был значительно выше, чем в группе контроля (1082,7 ± 198,2 мкг/л против 103,2 ± 20,2 мкг/л, $p < 0,001$), тогда как железо плазмы крови (5,21 ± 0,62 мкмоль/л против 8,59 ± 0,65 мкмоль/л, $p < 0,001$) и трансферрин (1,55 ± 0,07 г/л против 2,60 ± 0,10 г/л, $p < 0,001$) были снижены, отражая дисбаланс метаболизма железа и ухудшение кислородно-транспортной функции крови при COVID-19 [108].

В поперечном исследовании Galúcio V.C.A. и др. 2023 года, включавшем 260 реконвалесцентов COVID-19 (средняя продолжительность наблюдения — 308 ± 171 день), установлено, что в постковидном периоде наблюдались более низкие значения концентрации гемоглобина. Одновременно были

зарегистрированы изменения эритроцитарных индексов, затрагивающие MCV, MCH, MCHC и RDW [109].

Ряд исследований подтверждает сохранение указанных нарушений в течение 4–10 месяцев после дебюта COVID-19, что свидетельствует о долгосрочном влиянии SARS-CoV-2 на кислороднотранспортную функцию крови, что может быть фактором формирования постковидных проявлений [110, 111].

Лейкоцитарное звено ОАК представляет собой совокупность лабораторных показателей, отражающих содержание и соотношение лейкоцитов различных субпопуляций, участвующих в реализации врожденного и адаптивного иммунного ответа, формировании воспалительных реакций, фагоцитозе, а также регуляции межклеточных взаимодействий и тканевого гомеостаза [112].

К перечню показателей лейкоцитарного звена относятся: абсолютное количество лейкоцитов, а также лейкоцитарная формула, включающая относительное и/или абсолютное содержание основных субпопуляций лейкоцитов периферической крови (нейтрофилов, в том числе палочкоядерных и сегментоядерных форм, лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов и базофилов) [112].

Изменения показателей лейкоцитарного звена в период реконвалесценции после COVID-19 были охарактеризованы Chaves E.C.R. и др. в 2024 году. Авторы продемонстрировали, что в первые 3 месяца после заболевания эозинофилия выявлялась у 33,3 % обследованных, при этом у 63,6 % наблюдалось снижение концентрации моноцитов. При последующем наблюдении в сроки до 6 месяцев увеличение уровня моноцитов было зарегистрировано у 19,5 % реконвалесцентов. Увеличение абсолютного числа лимфоцитов ассоциировалось с госпитализацией вследствие SARS-CoV-2, тогда как повышение абсолютного числа моноцитов коррелировало с ПКС, указывая на персистирующее воспаление и хроническую активацию врожденного звена иммунитета, являющуюся потенциальным патогенетическим механизмом длительных симптомов [113].

В литературном обзоре исследований 2020–2022 гг., показано наличие персистирующей иммунной дисрегуляции при ПКС. Отмечаются стойкие изменения лейкоцитарного звена, включая активацию нейтрофилов с усилением

образования NETs, сдвиг моноцитарных субпопуляций в провоспалительную сторону и нарушения со стороны лимфоцитарного звена. Указанные изменения сопровождали повышением уровня провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF-α, IL-1β), что отражает поддержание хронического воспалительного ответа [114].

Большинство имеющихся исследований посвящено оценке взаимосвязи изменений лейкоцитарного звена с общей выраженностью и длительностью ПКС, тогда как анализ ассоциаций с отдельными клиническими фенотипами остается ограниченным.

Оценка тромбоцитарного звена ОАК основана на определении комплекса показателей, характеризующих численность и морфометрические особенности тромбоцитов. К основным из них относятся абсолютное количество тромбоцитов, средний объем тромбоцита (MPV), показатель неоднородности их размеров (PDW) и тромбокрит (PCT). Указанные параметры используются для комплексной характеристики состояния тромбоцитарного ростка кроветворения и оценки участия тромбоцитов в механизмах гемостаза [115].

Прогностическая значимость показателей тромбоцитарного звена при COVID-19 была продемонстрирована в проспективном исследовании Lahane V. и др. У пациентов с неблагоприятным исходом заболевания значения MPV и PDW были статистически значимо выше, тогда как уровень PCT, напротив, был выше у выживших. Кроме того, повышение MPV было связано с тяжелым течением COVID-19 [116].

С целью изучения персистирующих изменений системы гемостаза у реконвалесцентов COVID-19 Pretorius E. И др. в 2021 году провели исследование с участием 37 пациентов: первая группа — пациенты с острым течением COVID-19, вторая — реконвалесценты COVID-19 и третья группа — здоровые участники. В работе проводился анализ плазмы крови с использованием флуоресцентной микроскопии для выявления фибрин-амилоидных микротромбов и оценки их фибринолитической устойчивости. Установлено, что у реконвалесцентов (постострый период) микротромбы выявлялись во всех случаях и характеризовались сниженной чувствительностью к фибринолизу. Полученные

данные указывают на возможную роль персистирующих нарушений гемостаза в патогенезе ПКС. Вместе с тем следует отметить ограничения исследования, связанные с небольшим объемом выборки, отсутствием оценки стандартных показателей тромбоцитарного звена периферической крови, а также несоответствием критериев включения пациентов актуальным критериям ВОЗ по ПКС, что ограничивает возможность прямой интерпретации полученных результатов и позволяет рассматривать их лишь косвенно [117].

В итальянском исследовании 2024 года, направленном на изучение механизмов персистирующего воспаления при ПКС, было показано, что у реконвалесцентов сохраняется выраженная активация тромбоцитов, проявляющаяся увеличением экспрессии маркеров активации (в частности CD62P) в 1,5–2 раза по сравнению с контрольной группой. При этом абсолютное количество тромбоцитов периферической крови статистически значимо не отличалось от показателей здоровых участников исследования и оставалось в пределах референсных значений. Выявленные изменения сопровождались признаками низкоинтенсивного системного воспаления и снижением показателей диффузионной способности лёгких, что указывает на участие тромбоцитарного звена в поддержании постинфекционной иммуно-воспалительной активности [118].

В ряде исследований также не выявлено ассоциации изменения рутинных показателей тромбоцитарного звена с ПКС, что указывает на неоднозначность полученных данных и сохраняющуюся дискуссионность их прогностической значимости в отдаленном периоде [119, 120]. При этом указанные показатели рассматриваются преимущественно как маркеры острой фазы инфекции, тогда как их роль при длительном течении COVID-19 остается недостаточно изученной.

Таким образом, показатели ОАК, определяемые в рамках стандартного обследования пациентов с ПКС, могут рассматриваться в качестве дополнительных лабораторных маркеров, отражающих особенности течения различных фенотипов ПКС и позволяющих осуществлять мониторинг состояния здоровья реконвалесцентов.

1.4.2 Роль показателей биохимического анализа крови в патогенезе, оценке риска и фенотипировании постковидного синдрома

В настоящее время данные о роли воспалительных маркеров в постковидном периоде остаются неоднозначными. Несмотря на сообщения о длительной активации воспалительных процессов после инфекции SARS-CoV-2, результаты проведенных исследований характеризуются значительной неоднородностью. Выявленные различия связаны с вариабельностью исследуемых популяций, сроков оценки и методов анализа воспалительных маркеров [121, 122].

По данным литературного обзора исследований 2020–2022 гг., повышение уровней СРБ, фибриногена и D-димера после перенесенного COVID-19 ассоциированы с риском развития аутоиммунных реакций и мультисистемного поражения [122].

В исследовании Maamar M. и др. 2022 года у реконвалесцентов COVID-19 была выявлена ассоциация с повышенными уровнями СРБ и фибриногена, преимущественно в диапазоне, соответствующем низкоинтенсивному системному воспалению. При этом уровень фибриногена был выше у пациентов с персистирующей миалгией (510 ± 82 мг/дл против 394 ± 87 мг/дл, p = 0,013). Повышение уровня СРБ ассоциировалось с увеличением риска развития ПКС у мужчин, тогда как повышение уровня фибриногена — у женщин [123].

В целом, имеющиеся данные позволяют рассматривать воспалительные маркеры как потенциальные индикаторы постинфекционных нарушений, однако их диагностическая и прогностическая ценность в отношении фенотипических проявлений ПКС остается ограниченной.

После перенесенной инфекции SARS-CoV-2 изменения показателей углеводного обмена обусловлены комплексным воздействием вирус-индуцированных повреждений β-клеток, системного воспаления, стрессовых метаболических сдвигов и эффектов глюкокортикоидной терапии [124].

У реконвалесцентов COVID-19 по данным наблюдательного исследования с непрерывным мониторированием глюкозы установлены изменения гликемического профиля, характеризующиеся увеличением времени гликемии более 140 мг/дл, повышением средних суточных значений глюкозы и постпрандиальной гликемии. Указанные сдвиги регистрировались как у лиц без СД, так и у пациентов с СД 2 типа в анамнезе, при этом нарушения гликемического контроля отмечались в обеих группах и носили более выраженный характер у пациентов с исходным НУО [82].

Ожидаемо, наличие предшествующего НУО ассоциировано с повышенным риском развития ПКС [125]. Кроме того, у реконвалесцентов с ПКС инсулинорезистентность и гипергликемия ассоциированы с выраженностью депрессивных симптомов, что отражает влияние метаболических факторов на психоневрологические проявления ПКС [126].

Несмотря на описанные нарушения пуринового обмена в остром периоде COVID-19, имеющиеся данные о патогенетической роли мочевой кислоты в формировании ПКС остаются ограниченными и противоречивыми [127, 128].

В исследовании Chen B. и др. (ретроспективное многоцентровое наблюдательное исследование, n = 1 854) была оценена связь уровня мочевой кислоты при поступлении с тяжестью течения острого COVID-19 и неблагоприятными исходами. Было показано, что как снижение (≤ 278 мкмоль/л), так и повышение (≥ 423 мкмоль/л) концентрации мочевой кислоты ассоциировались с увеличением риска комбинированного неблагоприятного исхода, включавшего перевод в отделение интенсивной терапии, необходимость ИВЛ и летальный исход [127].

Мочевая кислота рассматривается не только как метаболит пуринового обмена, но и как медиатор оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции. При её повышении усиливается продукция активных форм кислорода и формируется провоспалительная активация, в том числе через запуск инфламмасомы, содержащей белок 3 семейства NOD-подобных рецепторов, что приводит к активации каспазы-1 и высвобождению IL-1β и IL-18. Указанные

механизмы ассоциированы с поддержанием хронического воспалительного ответа и сосудистого повреждения, что придает гиперурикемии потенциальное значение в формировании длительных постинфекционных и метаболических нарушений [128].

Показатели липидного профиля рассматриваются в качестве потенциальных маркеров кардиометаболической дисрегуляции в постковидном периоде.

В крупном когортном исследовании Xu E. и др. 2023 года показано, что у реконвалесцентов COVID-19 по сравнению с контрольной группой без перенесенной SARS-CoV-2 инфекции повышен риск развития дислипидемии. В анализ были включены данные популяционной когорты пациентов с лабораторно подтвержденной SARS-CoV-2 инфекцией, сопоставленных с контрольной группой, с последующим наблюдением до 12 месяцев после острого периода заболевания. Установлено, что нарушения липидного обмена характеризовались повышением уровней ОХС, триглицеридов (ТГ) и ХС ЛНП, а также снижением уровня ХС ЛВП. Отмечено, что данные изменения липидного профиля возникали de novo у пациентов без ранее выявленных нарушений обмена веществ, что указывает на возможную роль перенесенной SARS-CoV-2 инфекции в формировании новых кардиометаболических нарушений в отдаленном постинфекционном периоде [129].

В постковидном периоде показатели функции почек рассматриваются в качестве маркеров перенесенного системного воспалительного и эндотелиального повреждения. Почки являются органом-мишенью SARS-CoV-2 вследствие высокой экспрессии ACE2 в подоцитах и клетках проксимальных канальцев [130]. Поражение почечной ткани реализуется посредством прямого вирус-опосредованного цитопатического действия, а также через механизмы эндотелиальной дисфункции, гиперкоагуляции и иммуновоспалительного ответа [131].

Авторы Bento G. A. O. и др. представили результаты изучения отдаленного состояния нефрологического статуса пациентов после перенесенной SARS-CoV-2-инфекции, сопровождавшейся эпизодом острого повреждения почек,

с акцентом на оценку сохранности фильтрационной способности почек. По результатам длительного наблюдения (16,3 ± 3,5 месяца) у пациентов после перенесенного COVID-19-ассоциированного острого повреждения почек выявлена неблагоприятная динамика показателей почечной функции, характеризующаяся снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на 11,5 мл/мин/1,73 м^2 в год. У почти половины пациентов (45,0 %) в периоде восстановления после инфекции сформировались лабораторно-клинические признаки хронического поражения почек. Выраженность снижения функции почек ассоциирована с возрастом, длительностью госпитализации и уровнем СРБ в остром периоде COVID-19, что отражает вклад системного воспаления в формирование долгосрочной почечной дисфункции [132].

В крупном ретроспективном когортном исследовании с участием 1,7 млн пациентов показано, что перенесенная инфекция SARS-CoV-2 ассоциирована с повышенным риском снижения СКФ, развития терминальной почечной недостаточности и других неблагоприятных почечных исходов, при этом выраженность нарушений коррелирует с тяжестью течения COVID-19 [133].

Полученные результаты свидетельствуют о мультиорганном характере постковидных изменений с вовлечением почек и нарушением их функционального состояния.

В постковидном периоде изменения функции печени рассматриваются как проявление гепатотропного действия SARS-CoV-2 и ассоциированных патофизиологических механизмов.

В обзорной статье Liatsos G.D., посвященной поражению печени при инфекции SARS-CoV-2, показано, что наиболее частыми лабораторными изменениями являются повышение активности трансаминаз; реже выявляются гипербилирубинемия и признаки холестаза. В качестве основных механизмов поражения печени рассматриваются прямое вирус-опосредованное цитопатическое действие, системный воспалительный ответ, гипоксическое повреждение, лекарственно-индуцированная гепатотоксичность, эндотелиальная дисфункция и нарушения микроциркуляции. Отдельно показано, что ожирение,

неалкогольная жировая болезнь печени и СД ассоциированы с более выраженной печеночной дисфункцией при COVID-19 [134].

De Lima I.C. и др. в поперечном исследовании показали, что у реконвалесцентов COVID-19 сохраняются нарушения функции печени, проявляющиеся повышением активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ). Установлено, что повышение уровня АЛТ ассоциировано с увеличением концентраций маркеров воспаления и тканевого повреждения, а также с возрастом и мужским полом. Полученные результаты свидетельствуют о сохранении признаков печеночной дисфункции в постковидном периоде и их взаимосвязи с активностью системного воспалительного ответа [135].

Изменения активности трансаминаз, выявляемые после перенесенной SARS-CoV-2 инфекции, вероятно, отражают нарушения регуляции обменных процессов и продолжающееся влияние провоспалительных механизмов, имеющих значение в патогенезе ХНИЗ.

Таким образом, биохимический анализ крови — высокоинформативный и доступный инструмент оценки риска развития ХНИЗ в постковидном периоде, позволяющий выявлять метаболические нарушения, оценивать функцию органов-мишеней и детектировать признаки персистирующего воспаления, а также отслеживать динамику патологических изменений и эффективность терапии, что способствует профилактике долгосрочных осложнений у реконвалесцентов COVID-19.

Резюме

По данным современных исследований, ПКС характеризуется высокой распространенностью и развитием стойких нарушений, приводящих к возникновению новых или декомпенсации ранее существовавших ХНИЗ.

Клинические проявления ПКС отличаются выраженной гетерогенностью, что обусловливает необходимость выделения его фенотипических групп.

Вместе с тем характеристики и факторы риска формирования фенотипических проявлений ПКС остаются недостаточно изученными, что

затрудняет стратификацию пациентов, изучение патогенетических механизмов формирования фенотипических особенностей, а также разработку персонализированных подходов к их ведению и профилактике развития ХНИЗ у данной категории лиц.

При этом, согласно данным литературы, ряд клинико-лабораторных маркеров, ассоциированных с тяжелым течением острой инфекции SARS-CoV-2, может рассматриваться в качестве потенциальных предикторов различных фенотипических проявлений ПКС.

В клинической практике сохраняют значение ОАК и биохимические маркеры как доступные и быстро выполняемые методы, позволяющие проводить интегральную оценку выраженности воспалительного ответа, функционального состояния органов и метаболических нарушений, ассоциированных с ПКС, что обуславливает их применение в задачах стратификации пациентов, оценки риска и прогнозирования формирования фенотипических проявлений заболевания.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Разрешительные документы

Исследование выполнено 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). Материал диссертационного исследования сформирован в период реализации государственных заданий по бюджетным темам: № АААА-А19-119101490005-56 «Формирование когорт детского, подросткового, молодого населения для изучения механизмов и особенностей жизненного цикла человека в российской популяции (2019–2021 гг.)»; № 122031700115-7 «Формирование когорт детского, подросткового, молодого населения для изучения механизмов и особенностей жизненного цикла человека в российской популяции (2022–2024 гг.)»; № FWNR-2025-0001 «Формирование когорт населения для изучения механизмов и особенностей жизненного цикла человека в российской популяции (2025–2027 гг.)».

Протокол исследования прошел этическую экспертизу в локальном этическом комитете НИИТПМ — филиала ИЦИГ СО РАН (г. Новосибирск). По итогам заседания было оформлено положительное заключение о соответствии исследования этическим требованиям и допустимости его проведения (протокол № 71 от 10.11.2020 г.).

Включение пациентов в исследование осуществлялось после получения письменного информированного добровольного согласия на участие и обработку персональных данных. Проведение исследования осуществлялось в соответствии с общепринятыми этическими принципами выполнения биомедицинских исследований. Нормативной основой служили положения п. 4.6.1 Приказа № 136

(ГОСТ 91500.14.0001-2002 Минздрава России), рекомендации ВОЗ и положения Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1993), определяющие этические требования к исследованиям с участием человека.

2.2 Обследованная выборка

Набор и обследование участников проводились в течение периода с ноября 2020 года по декабрь 2021 года. Дизайн исследования представлял собой одномоментное обсервационное исследование, включавшее пациентов, перенесших инфекцию SARS-CoV-2.

На этапе формирования исследовательской выборки первично были обследованы 315 реконвалесцентов COVID-19. В процессе анализа полноты полученных данных 45 участников (14,3 %) были исключены вследствие незавершенного объема предусмотренных обследований. Таким образом, итоговая аналитическая выборка составила 270 реконвалесцентов COVID-19 в возрасте от 18 до 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 РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР во время заболевания и/или наличием антител иммуноглобулина G 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.

На основании критериев ВОЗ [4] и данных комплексного обследования была проведена стратификация участников исследования по наличию ПКС. В результате в группу пациентов с ПКС вошли 208 реконвалесцентов (77,0 % от общей выборки), средний возраст которых составил 54,5 ± 12,8 года; доля мужчин — 45,2 %. Критерии формирования группы лиц с ПКС: наличие у участников симптомов, возникающих обычно через 3 месяца после дебюта инфекции SARS-CoV-2, сохраняющихся в течение не менее 2 месяцев и не объясняющихся альтернативным диагнозом.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

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

Рисунок 1 — Дизайн исследования

В программу исследования входила комплексная оценка течения острого периода COVID-19 на основании анализа предоставленной медицинской документации, включая данные о проводимой терапии: терапии глюкокортикоидами (ГКС), антибактериальной, противовирусной, антикоагулянтной терапии, а также кислородотерапии. Дополнительно осуществлялся сбор демографических и анамнестических данных.

Курящими считались лица, выкуривающие хотя бы одну сигарету в сутки [136].

Дополнительно анализировались анамнез ХНИЗ и прием лекарственных препаратов с учетом предоставленной медицинской документации.

Оценку тяжести COVID-19 проводили по критериям временных методических рекомендаций Российской Федерации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», актуальным на период заболевания пациентов [137–142].

Физикальное и инструментальное обследование включало оценку антропометрических показателей, трехкратное определение уровня артериального давления (АД), выполнение спирометрии с бронходилатационной пробой, регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ) и эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ).

Лабораторный этап исследования предусматривал однократный забор венозной крови из локтевой вены, выполнявшийся натощак после 8–14 часов ночного голодания.

Все пациенты, включенные в исследование, были осмотрены и проконсультированы врачом-терапевтом, врачом-пульмонологом, врачом-кардиологом, врачом-неврологом, врачом-эндокринологом, врачом-сомнологом и врачом-дерматологом.

Исследование функционального и психоэмоционального статуса реконвалесцентов COVID-19 проводилось с применением комплекса валидированных шкал и опросников. В рамках обследования выполнялась оценка выраженности одышки по модифицированной шкале Медицинского

исследовательского совета (*Modified Medical Research Council Dyspnea Scale*, mMRC), респираторных симптомов — с использованием стандартизированного респираторного опросника (*Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases*, GARD). Для характеристики психоэмоционального состояния, астенических проявлений, субъективного восприятия качества жизни и психического состояния применялись госпитальная шкала тревоги и депрессии (*Hospital Anxiety and Depression Scale*, HADS), субъективная шкала оценки астении (*Multidimensional Fatigue Inventory*, MFI-20), опросник субъективной оценки качества жизни (*Short Form Health Survey*, SF-36) и опросник субъективной оценки психического состояния (*Symptom Checklist-90*, SCL-90).

Критерием впервые выявленных НУО считалась гипергликемия натощак (глюкоза плазмы крови (ГПН) ≥ 6,1 ммоль/л) при отсутствии ранее установленного диагноза, в соответствии с российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению СД 2 типа у взрослых [143].

Критерием неудовлетворительного гликемического контроля при СД 2 типа считалось недостижение индивидуальных целевых значений гликемического контроля на фоне терапии сахароснижающими препаратами в оптимальных дозах [143].

Диагноз хронической сердечной недостаточности (ХСН) устанавливался в соответствии с российскими клиническими рекомендациями по ведению ХСН у взрослых и включал сочетание характерных клинических симптомов и признаков (одышка, повышенная утомляемость, периферические отеки), данных физикального обследования и объективных инструментальных показателей, в том числе ЭхоКГ оценки фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и структурных/функциональных нарушений сердца; ХСН классифицировалась по ФВ ЛЖ: сниженная (< 40 %), промежуточная (40–49 %) или сохраненная (≥ 50 %) [144].

АГ определялась как стойкое повышение систолического АД (САД) ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолического АД (ДАД) ≥ 90 мм рт.ст. при стандартных

измерениях в условиях медицинского учреждения, в соответствии с российскими клиническими рекомендациями по АГ у взрослых [145].

Дислипидемия диагностировалась как нарушение липидного обмена при уровне ОХС ≥ 5,0 ммоль/л, ХС ЛНП ≥ 3,0 ммоль/л, ТГ ≥ 1,7 ммоль/л и/или снижении ХС ЛВП < 1,0 ммоль/л у мужчин и < 1,2 ммоль/л у женщин в соответствии с российскими клиническими рекомендациями по нарушениям липидного обмена [146].

Критерием недостаточного контроля сердечно-сосудистых заболеваний считалось недостижение индивидуальных целевых клинических и функциональных показателей сердечно-сосудистой системы на фоне оптимально подобранной медикаментозной терапии.

Впервые выявленные бронхолёгочные заболевания определялись при наличии клинических симптомов поражения дыхательных путей и подтвержденных функциональных нарушениях, включая результаты спирометрии с бронходилатационным тестом, при котором соотношение форсированной жизненной емкости за первую секунду к жизненной емкости лёгких (FEV_1/FVC) после введения бронходилататора составляло менее 0,7, в соответствии с российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению хронических обструктивных заболеваний дыхательных путей у взрослых [147].

Критерием недостаточного контроля бронхолёгочных заболеваний считалось недостижение индивидуальных целевых клинико-функциональных показателей дыхательной системы на фоне оптимальной базисной терапии.

Диффузная (телогеновая) постковидная алопеция устанавливалась врачом-дерматологом в соответствии с российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению телогенового, аногенового выпадения волос [148] и основывалась на комплексной клинической оценке, включавшей осмотр кожи волосистой части головы (отсутствие признаков рубцовой алопеции, воспалительных изменений и очагового характера выпадения), оценку характера выпадения волос (диффузное равномерное выпадение), а также анализ

анамнестических данных и исключение альтернативных причин алопеции. Дополнительно диагноз верифицировался с учетом критериев ВОЗ [4].

Оценка тревоги и депрессии проводилась врачом-неврологом на основании результатов шкалы HADS. Наличие тревоги и депрессии устанавливалось при сумме баллов ≥ 8 [149].

Оценка астенических проявлений проводилась врачом-неврологом с использованием субъективной шкалы MFI-20. Методика включала 20 вопросов, каждый из которых оценивался от 1 до 5 баллов; выраженную астению диагностировали при суммарном значении показателя ≥ 60 баллов [150].

Инсомния оценивалась врачом-сомнологом на основании клинического обследования с применением шкалы субъективной оценки сна Шпигеля. Значения < 22 баллов свидетельствовали о наличии нарушений сна, тогда как показатели ≥ 22 баллов — об их отсутствии [151].

Наличие нарушений обоняния (дизосмия/аносмия) и вкусового восприятия (дизгевзия/агевзия) оценивалось врачом-терапевтом совместно с врачом-неврологом при проведении клинического обследования.

2.3 Антропометрические методы исследования

Всем участникам исследования проводились антропометрические измерения, включающие оценку роста, массы тела, ОТ.

Определение роста осуществлялось в соответствии со стандартной методикой антропометрии: обследуемый находился в положении стоя без обуви, измерения проводились с использованием вертикального ростомера с шагом шкалы 0,5 см.

Масса тела обследуемых регистрировалась посредством электронных медицинских весов после предварительной калибровки прибора; дискретность

измерения составляла 100 г. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали с учетом значений массы тела и роста по формуле Кетле [152]:

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{m}}{\text{h}^2}, \quad (1)$$

где ИМТ — индекс массы тела, кг/м^2;

m — масса тела, кг;

h — рост, м.

Избыточная масса тела определялась при величине ИМТ 25,0–29,9 кг/м², тогда как ИМТ ≥ 30,0 кг/м^2 рассматривался как критерий ожирения [153].

ОТ измеряли с использованием сантиметровой ленты, расположенной горизонтально на уровне середины расстояния между нижним краем реберной дуги и гребнем подвздошной кости. АО диагностировали при значениях ОТ ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин [154].

Оценка уровня АД проводилась методом трехкратного измерения с двухминутным интервалом между последовательными регистрациями. Исследование выполнялось после 5-минутного отдыха, обследуемого в положении сидя, на правой руке, с применением автоматического тонометра Omron M5-I (Omron Healthcare Co., Ltd., Япония). Итоговым значением показателя считалось среднее арифметическое трех измерений.

2.4 Лабораторные методы исследования

У всех участников исследования выполнялось однократное взятие образцов венозной крови в утреннее время после периода ночного голодания продолжительностью 8–14 часов.

Исследование показателей клинического анализа крови, включая ОАК и лейкоцитарную формулу, проводилось с использованием автоматического гематологического анализатора MicroCC-20 Plus (High Technology, Inc., США) с применением сертифицированных реагентов и диагностических наборов производства Clinical Diagnostic Solution Inc. (США) и Streck Laboratories, Inc. (США). Независимо от результатов автоматизированного анализа всем образцам крови дополнительно проводилось микроскопическое исследование мазков крови («ручной» метод), включавшее определение общей концентрации лейкоцитов и процентного содержания основных субпопуляций лейкоцитов. Микроскопия мазков крови выполнялась в соответствии с общепринятыми лабораторными методиками с целью повышения достоверности полученных данных и контроля результатов автоматизированного подсчета. Определение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) осуществлялось непрямым методом Панченкова согласно действующим клинико-лабораторным рекомендациям.

Биохимические показатели крови определялись с использованием стандартных сертифицированных диагностических наборов. Исследование выполнено на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab Prime 30i (Thermo Fisher Scientific Oy, Финляндия) с применением реагентов того же производителя, согласно инструкциям и методическим рекомендациям. В рамках биохимического анализа оценивались следующие показатели: концентрация креатинина, мочевой кислоты, мочевины, фибриногена, общего белка, ГПН, СРБ, ОХС, ХС ЛВП, ТГ, активность АЛТ и АСТ, ГГТП, щелочной фосфатазы. Все определения проводились в строгом соответствии с инструкциями производителя и действующими на момент исследования клинико-лабораторными рекомендациями.

Для расчета ХС ЛНП использовали формулу Фридевальда [155]:

$$\text{ХС ЛНП} = \text{ОХС} - \left(\frac{\text{ТГ}}{2{,}2}\right) - \text{ХС ЛВП}, \qquad (2)$$

где ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ммоль/л;
ОХС — общий холестерин, ммоль/л;
ТГ — триглицериды, ммоль/л;
ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ммоль/л.

Для расчета уровня ХС не-ЛВП использовали формулу [156]:

$$\text{ХС не-ЛВП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛВП}, \quad (3)$$

где ХС не-ЛВП — холестерин, не связанный с липопротеинами высокой плотности, ммоль/л;
ОХС — общий холестерин, ммоль/л;
ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ммоль/л.

Расчетное значение ГПН определяли на основании концентрации глюкозы сыворотки крови с применением соответствующей формулы [157]:

$$\text{ГПН} = -0{,}137 + 1{,}047 * \text{ГС}, \quad (4)$$

где ГПН — глюкозы плазмы натощак, ммоль/л;
ГС — глюкоза сыворотки, ммоль/л.

Расчет СКФ проведен по формуле CKD-EPI в соответствии с рекомендациями KDIGO 2012 с учетом пола, возраста, расы и концентрации креатинина сыворотки крови [158].

2.5 Инструментальные методы исследования

Регистрацию стандартной ЭКГ покоя выполняли в 12 общепринятых отведениях у пациента в положении лежа на спине с использованием 6-канального электрокардиографа ЭК3ТЦ-3/6-04 АКСИОН (Россия, «Аксионхолдинг»). Скорость записи составляла 25 мм/с, амплитуда — 10 мм/мВ.

Функцию внешнего дыхания оценивали методом спирометрии на аппарате Spiro USB (Micro Medical Limited, Великобритания) в соответствии с актуальными рекомендациями по проведению исследования. В протокол включали три воспроизводимые попытки, результаты которых регистрировали и обрабатывали с применением компьютерной диагностической программы Spida 5. Анализ спирометрических показателей включал FEV_1, FVC и FEV_1/FVC; для каждого параметра учитывали наилучшее зарегистрированное значение. Калькуляция индексов функции внешнего дыхания выполнялась с использованием сравнительных уравнений должных значений, полученных в ходе третьего национального исследования США (NHANES III) [159].

ЭхоКГ проводилась всем пациентам с использованием цветного ультразвукового сканера Toshiba Aplio 500 (Япония).

Массу миокарда левого желудочка рассчитывали по формуле Penn Convention [160]:

$$\text{ММЛЖ} = 1{,}04 \times \left((\text{КДР}) + (\text{ТЗСЛЖ}) + (\text{ТМЖП})\right)^3 - (\text{КДР})^3) - 13{,}6, \qquad (5)$$

где ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, г;

КДР — конечный диастолический размер левого желудочка, мм;

ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, мм;

ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, мм.

Площадь поверхности тела определяли по формуле Дюбуа и Дюбуа [161]:

$$ППТ = 0{,}007184 * m^{0{,}425} * h^{0{,}725}, \quad (6)$$

где ППТ — площадь поверхности тела, м^2;

m — масса тела, кг;

h — рост, м.

Расчет относительной толщины стенки левого желудочка выполняли по формуле [162]:

$$ОТСЛЖ = \frac{ТЗСЛЖ * 2}{КДР} \quad (7)$$

где ОТСЛЖ — относительная толщина стенки левого желудочка, ед.;

ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, мм;

КДР — конечный диастолический размер левого желудочка, мм.

Индекс массы миокарда левого желудочка рассчитывали по формуле [163]:

$$ИММЛЖ = \frac{ММЛЖ}{ППТ}, \quad (8)$$

где ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, г/м^2;

ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, г;

ППТ — площадь поверхности тела, м^2.

Критериями гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) являлись: для пациентов с избыточной массой тела и ожирением, с индексацией по формуле American Society of Echocardiography (ASE), мужчины > 50 г/м^{2,7}, женщины > 47 г/м^{2,7}; для пациентов с нормальной массой тела, с индексацией на ППТ, мужчины > 115 г/м^2, женщины > 95 г/м^2 [164]. Оценка диастолической

дисфункции левого желудочка проводилась по ЭхоКГ: I степень устанавливали при соотношении скоростей раннего диастолического наполнения левого желудочка (E) и наполнения в систолу предсердий (A) (E/A) ≤ 0,8 и скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ (E) ≤ 50 см/с; II степень — при наличии двух из трех критериев: соотношение скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ и усредненной скорости подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу (E/e′) > 14, индексированный объем левого предсердия (ЛП) > 34 мл/м^2, максимальная скорость трикуспидальной регургитации (ТГР) > 2,8 м/с; III степень — при E/A > 2 [142].

2.6 Характеристика выборки

Расчет размера выборки (n) производился по формуле [19] (https://goodcalculators.com/sample-size-calculator/):

$$n = \frac{z^2 * p * (1 — p)}{e^2} \quad (9)$$

где n — размер выборки;

z — 1,96 для уровня достоверности (α) 95 %;

p — частота рассматриваемого заболевания, %;

e — допустимая ошибка.

Соответсвенно,

$$n = \frac{1{,}96^2 * 0{,}4 * (1 — 0{,}4)}{0{,}06^2}. \quad (10)$$

Расчетный объем выборки, определенный на этапе методологического планирования исследования, составил 256 участников. На базе НИИТПМ —

филиала ИЦиГ СО РАН была сформирована исходная выборка из 315 участников, перенесших COVID-19. При последующей оценке полноты представленных клинико-лабораторных и инструментальных данных часть наблюдений была исключена, в результате чего объем анализируемой выборки составил 270 участников.

Медианный возраст реконвалесцентов с ПКС составил 55,0 лет, что в 1,2 раза выше, чем у лиц без ПКС ($p = 0,003$).

Статистически значимых различий в распределении по полу между исследуемыми группами не выявлено ($p = 0,075$).

При анализе антропометрических показателей установлено, что у реконвалесцентов с ПКС значения ИМТ и ОТ были в 1,1 раза больше, чем у лиц без ПКС, соответственно ($p = 0,015$ и $p = 0,001$, соответственно).

Проведенный анализ данных наличия исходно сердечно-сосудистой патологии продемонстрировал, что частота сердечно-сосудистых заболеваний в группе реконвалесцентов с ПКС оказалась в 1,4 раза выше по сравнению с участниками без ПКС ($p = 0, 010$).

Среди показателей клинического анализа крови в группе реконвалесцентов с ПКС уровень гемоглобина был ниже на 3,5 %, чем в группе без ПКС ($p = 0,041$).

Анализ биохимических показателей показал, что у лиц с ПКС уровень ГПН был на 10,5 % выше по сравнению с аналогичным показателем у реконвалесцентов без ПКС ($p < 0,001$). При этом в группе ПКС отмечены более низкие значения креатинина — на 6,3 % ($p = 0,032$) и фибриногена — на 10,0 % ($p = 0,007$) относительно группы сравнения.

Сравнительный анализ групп реконвалесцентов COVID-19 с ПКС и без ПКС по длительности интервала от дебюта COVID-19 до скринингового обследования, статусу курения, уровню ФА, показателям гемодинамики, тяжести острого течения COVID-19, наличию исходной бронхолёгочной патологии до дебюта инфекции, ряду параметров клинического анализа крови, показателям функции печени, липидного обмена, почечной функции, СРБ статистически значимых различий не выявил ($p > 0,05$).

Данные по анализируемым клинико-лабораторным показателям представлены в таблице 1, приложении А.

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.	120,00 [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	31 (50,0)	96 (46,2)	0,594
- среднетяжелое течение	31 (50,0)	97 (46,6)	0,642
- тяжелое течение	—	15 (7,2)	—
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

Параметр	Реконвалесценты COVID-19 без ПКС n = 62	Реконвалесценты COVID-19 с ПКС n = 208	*p*
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
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**

Примечания

1 ФА — физическая активность; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; БЛЗ — бронхолёгочные заболевания; ГПН — глюкоза плазмы крови натощак; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ОХС — общий холестерин; ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ — триглицериды; ХС не-ЛВП — холестерин, не связанный с липопротеинами высокой плотности; СРБ — С-реактивный белок.

2 Значения непрерывных показателей приведены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей — Me [Q_1; Q_3]; категориальных показателей в виде абсолютных значений и относительных частот — n (%).

У реконвалесцентов на основании комплексной оценки, включающей анализ жалоб, анамнестических данных, медицинской документации, данных

осмотра специалистов (врача-терапевта, врача-пульмонолога, врача-невролога, врача-кардиолога, врача-эндокринолога, врача-сомнолога и врача-дерматолога), а также результатов физикальных, инструментальных и лабораторных исследований, шкал и опросников оценки психоневрологического статуса, были выявлены следующие постковидные нарушения:

- впервые выявленные/прогрессирующие хронические сердечно-сосудистые заболевания;
- впервые выявленные/прогрессирующие хронические бронхолёгочные заболевания, а также впервые выявленные клинико-функциональные нарушения бронхолёгочной системы;
- впервые выявленные НУО/прогрессирование ранее диагностированных НУО;
- впервые выявленная диффузная (телогеновая) постковидная алопеция;
- впервые выявленные агевзия/дисгевзия, аносмия/дизосмия;
- впервые выявленные психоневрологические проявления;
- инсомния, возникшая в постковидном периоде.

2.7 Статистические методы

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного пакета IBM SPSS Statistics (версия 13.0).

Нормальность распределения количественных переменных оценивалась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова.

В связи с ненормальным распределением большинства количественных показателей данные представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей (Me [Q_1; Q_3]). Для возраста дополнительно приводились среднее значение и стандартное отклонение (M ± SD). Категориальные переменные представлены в виде абсолютных значений и относительных частот — 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.

Для сравнения количественных показателей в двух независимых группах использовали непараметрический критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U test).

Сравнение категориальных переменных проводилось с использованием критерия χ^2 Пирсона (Pearson's chi-square test).

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). Соблюдались условия применимости логистической регрессионной модели: зависимая переменная была дихотомической (наличие/отсутствие признака), наблюдения являлись независимыми. Оценка мультиколлинеарности независимых переменных проводилась на основании корреляционного анализа ($r > 0,7$ как критерий высокой взаимосвязи). Качество модели оценивалось с использованием псевдокоэффициентов детерминации Кокса-Снелла (Cox & Snell R^2) и Нагелькерке (Nagelkerke R^2), критерия отношения правдоподобия χ^2, критерия Хосмера-Лемешоу (Hosmer-Lemeshow) и доли корректно классифицированных наблюдений.

За критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали — $p < 0,05$.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Фенотипические группы постковидного синдрома и их характеристика

После анализа клинико-функциональных и лабораторных характеристик реконвалесцентов с ПКС были выделены впервые диагностированные и прогрессирующие хронические нарушения, которые в дальнейшем были стратифицированы на 5 фенотипических групп.

Психоневрологический фенотип выявлялся у 134 пациентов (64,4 %), эндокринный — у 98 (47,1 %), фенотип алопеции — у 35 (16,8 %), бронхолёгочный — у 17 (8,2 %), сердечно-сосудистый — у 16 (7,7 %); при этом у одного пациента могли регистрироваться как один, так и несколько фенотипов.

Критерии отнесения к фенотипическим группам представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Критерии отнесения к фенотипическим группам постковидного синдрома

Фенотип	Критерии
Психоневрологический	Наличие психоневрологических проявлений, впервые выявленных в постковидном периоде
Эндокринный	Наличие впервые выявленных НУО/прогрессирование ранее диагностированных НУО в постковидном периоде
Алопеция	Наличие впервые выявленной диффузной (телогеновой) постковидной алопеции, манифестировавшей после дебюта COVID-19 и сохранявшейся в постковидном периоде
Бронхолёгочный	Наличие впервые выявленных/прогрессирование хронических бронхолёгочных заболеваний или впервые выявленных функциональных и/или клинических нарушений бронхолёгочной системы в постковидный период
Сердечно-сосудистый	Наличие впервые выявленных/прогрессирование хронических сердечно-сосудистых заболеваний после дебюта COVID-19

Большая часть реконвалесцентов с ПКС (n = 78 (37,5 %)) имела сочетание 2 и более фенотипов, реже — изолированное наличие фенотипа (Рисунок 2). Описательная характеристика групп реконвалесцентов, имеющих изолированное проявление фенотипов ПКС, представлена в приложении Б.

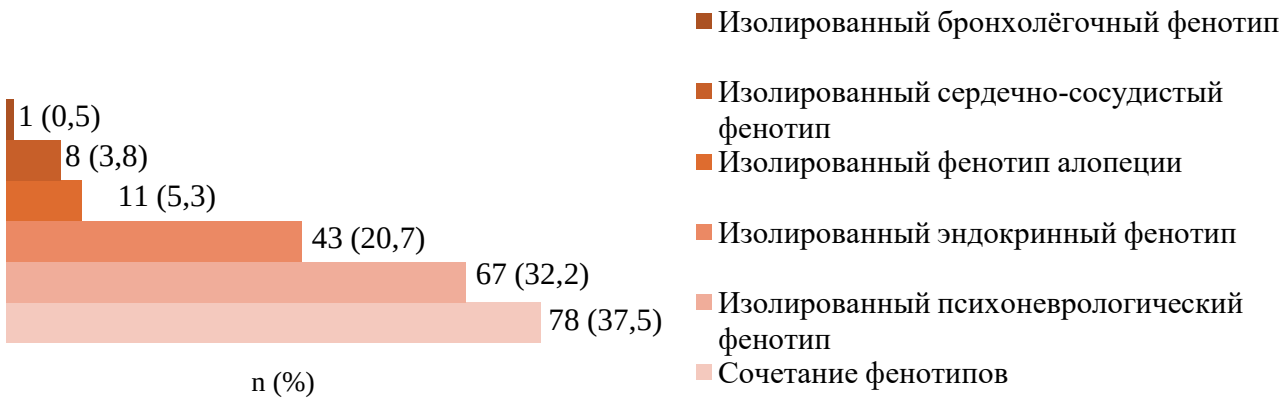


Рисунок 2 — Распределение реконвалесцентов с постковидным синдромом по числу выявленных фенотипов

3.2 Характеристика психоневрологического фенотипа постковидного синдрома

Психоневрологический фенотип был зарегистрирован у 134 из 208 реконвалесцентов с ПКС (64,4 %).

Средний возраст реконвалесцентов с психоневрологическим фенотипом — 53,8 ± 13,3 года; доля женщин — 60,4 %.

У пациентов данной группы наблюдались тревога и депрессия (шкала HADS), выраженная астения (шкала MFI-20), инсомния, а также нарушения вкусового (агевзия/дисгевзия) и обонятельного (аносмия/дизосмия) восприятия, впервые выявленные после дебюта COVID-19 (Рисунок 3).

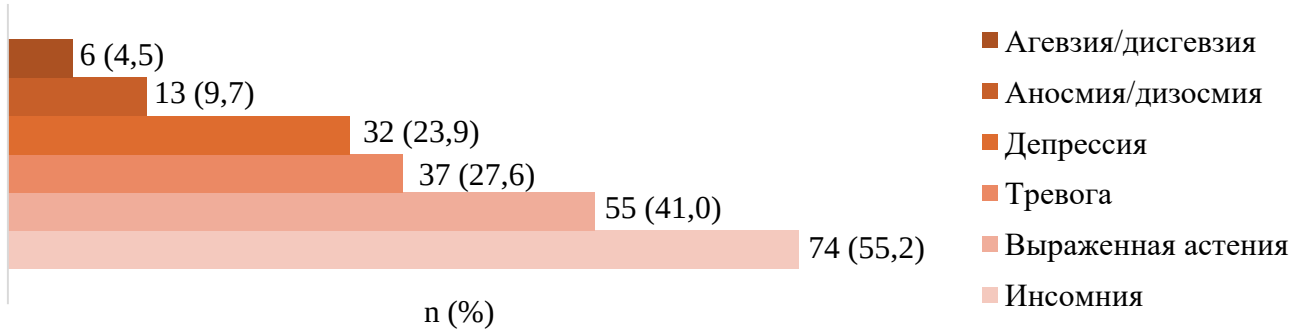
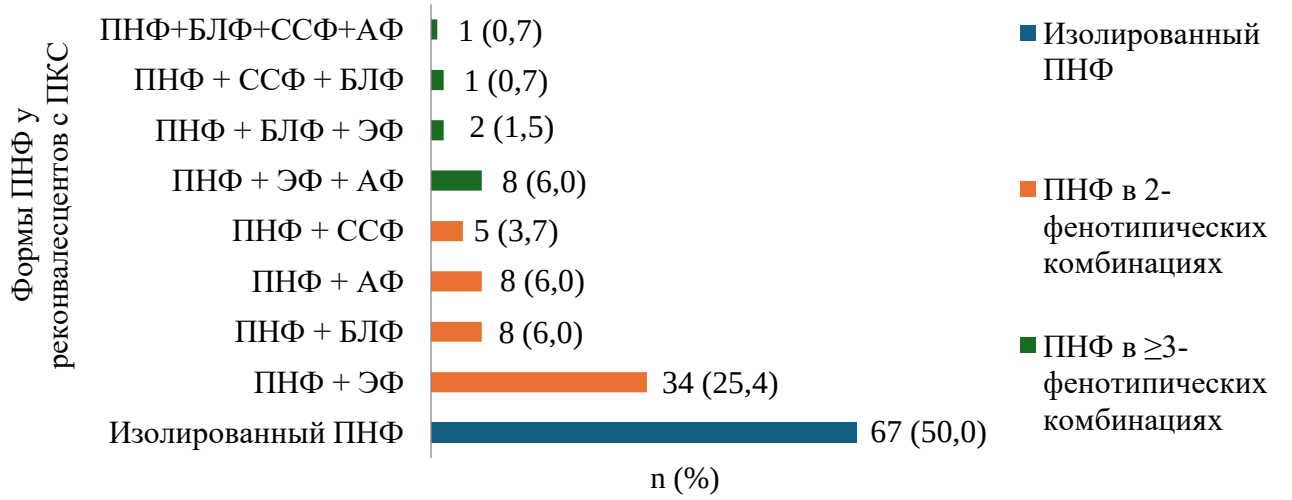


Рисунок 3 — Структура психоневрологического фенотипа постковидного синдрома

В группе с психоневрологическим фенотипом изолированное проявление фенотипа зарегистрировано у 67 реконвалесцентов (50,0 %), средний возраст — 49,9 ± 12,9 лет; доля мужчин — 41,8 %, что сопоставимо с числом лиц, имеющих 2 и более фенотипа — 67 человек (50,0 %), средний возраст — 57,69 ± 12,57 лет; доля мужчин — 37,3 %.

Анализ фенотипических сочетаний показал, что чаще психоневрологический фенотип сочетался с эндокринным фенотипом — 34 случая (25,4 %). Комбинация психоневрологического и бронхолёгочного фенотипов, а также психоневрологического фенотипа с фенотипом алопеции выявлена у 8 реконвалесцентов (6,0 %). Одновременное наличие психоневрологического и сердечно-сосудистого фенотипов зарегистрировано у 5 реконвалесцентов (3,7 %).

У части пациентов психоневрологический фенотип выявлялся в составе сложных фенотипических комбинаций ПКС. Наиболее распространенным вариантом было сочетание с эндокринным фенотипом и фенотипом алопеции (8 пациентов; 6,0 %). Сочетание психоневрологического, эндокринного и фенотипа алопеции отмечалось в 8 случаях, психоневрологического, бронхолёгочного и эндокринного фенотипов — в 2 случаях. Другие варианты многокомпонентных сочетаний встречались единично (Рисунок 4).



Примечание — ПКС — постковидный синдром; ПНФ — психоневрологический фенотип; БЛФ — бронхолёгочный фенотип; ССФ — сердечно-сосудистый фенотип; АФ — фенотип алопеции; ЭФ — эндокринный фенотип.

Рисунок 4 — Частота психоневрологического фенотипа в изолированном формате и в комбинациях

При анализе демографических характеристик установлено, что группа пациентов с психоневрологическим фенотипом и группа пациентов с другими фенотипами ПКС были сопоставимы по возрасту ($p = 0{,}467$). Доля женщин в группе пациентов с психоневрологическим фенотипом была в 1,4 раза выше, чем в группе пациентов с другими фенотипами ПКС ($p = 0{,}028$). При этом психоневрологический фенотип в 1,5 раза чаще отмечался у женщин, чем у мужчин ($p < 0{,}001$).

Данные представлены в Таблице 3.

Таблица 3 — Сравнительная характеристика клинических параметров реконвалесцентов COVID-19 с психоневрологическим фенотипом, остальных пациентов с постковидным синдромом и без постковидного синдрома

Показатели	Реконвалесценты с ПНФ, n = 134	Остальные реконвалесценты с ПКС, n = 74	*p**	Реконвалесценты без ПКС, n = 62	*p***
Возраст, лет	55,0 [43,0; 65,3]	56,0 [47,5; 65,0]	0,467	46,5 [39,0; 59,0]	**0,013**
Женщины	81 (60,4)	33 (44,6)	**0,028**	26 (41,9)	**0,015**

Показатели	Реконвалесценты с ПНФ, n = 134	Остальные реконвалесценты с ПКС, n = 74	*p**	Реконвалесценты без ПКС, n = 62	*p***
Тяжесть течения COVID-19:					
- легкое течение	65 (48,5)	31 (41,9)	0,361	31 (50,0)	0,846
- среднетяжелое течение	63 (47,0)	34 (45,9)	0,883	31 (50,0)	0,698
- тяжелое течение	6 (4,5)	9 (12,2)	**0,042**	—	—
Курение	47 (35,1)	25 (33,8)	0,851	22 (35,5)	0,956
ФА < 3 ч/нед.	94 (70,1)	52 (70,3)	0,979	51 (82,3)	0,300
ИМТ, кг/м^2	28,7 [25,0; 32,5]	29,1 [25,6; 33,7]	0,473	26,3 [23,9; 30,5]	**0,040**
ОТ, см	97,0 [87,0; 108,0]	103,0 [90,0; 111,5]	0,058	91,0 [82,0; 100,0]	**0,013**
Ожирение	55 (41,0)	33 (44,6)	0,684	16 (25,8)	**0,039**
АО	109 (81,3)	62 (83,8)	0,839	31 (50,0)	**0,001**
ЧСС, уд./мин	65,5 [60,0; 75,0]	67,0 [62,0; 73,0]	0,680	67,0 [58,0; 73,0]	0,543
САД, мм рт. ст.	127,3 [115,0; 135,0]	126,3 [117,5; 137,5]	0,577	120,0 [115,0; 130,0]	0,163
ДАД, мм рт. ст.	80,0 [74,5; 87,5]	80,0 [75,0; 87,5]	0,914	80,0 [72,0; 84,8]	0,288
Сердечно-сосудистые заболевания до COVID-19	85 (63,4)	50 (67,6)	0,550	29 (46,8)	**0,028**
Бронхолёгочные заболевания до COVID-19	11 (8,2)	10 (13,5)	0,224	7 (11,3)	0,487

Примечания

1 ПНФ — психоневрологический фенотип; ПКС — постковидный синдром; ФА — физическая активность; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; АО — абдоминальное ожирение; ЧСС — частота сердечных сокращений; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

2 Значения непрерывных показателей приведены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей — Me [Q_1; Q_3]; категориальных показателей в виде абсолютных значений и относительных частот — n (%).

3 *p** — статистическая значимость между реконвалецентами с психоневрологическим фенотипом и остальными реконвалесцентами с ПКС; *p*** — статистическая значимость между реконвалецентами с психоневрологическим фенотипом и реконвалесцентами без ПКС.

Тяжелое течение острого COVID-19 в группе пациентов с психоневрологическим фенотипом встречалось в 2,7 раза реже, чем у остальных пациентов с ПКС (p = 0,042) (Таблица 3).

Анализ проводимой терапии в остром периоде COVID-19 показал, что структура и объем терапии у лиц с психоневрологическим фенотипом статистически не отличались от терапии у остальных лиц с ПКС (Таблица 4).

Таблица 4 — Терапия острого периода COVID-19 реконвалесцентов с психоневрологическим фенотипом, остальных пациентов с постковидным синдромом и без постковидного синдрома

Виды терапии острого COVID-19	Реконвалесценты с ПНФ, n = 134	Остальные реконвалесценты с ПКС, n = 74	p*	Реконвалесценты без ПКС, n = 62	p**
Антикоагулянтная терапия	19 (14,2)	14 (18,9)	0,571	6 (9,7)	0,388
Кислородотерапия	7 (5,2)	7 (9,5)	0,266	2 (3,3)	0,382
ГКС терапия	20 (14,9)	10 (13,5)	0,559	7 (11,3)	0,225
Антибиотикотерапия	38 (28,4)	24 (32,4)	0,403	17 (27,4)	0,566
Противовирусная терапия	23 (17,2)	12 (16,2)	0,633	14 (22,6)	0,461

Примечания

1 ПНФ — психоневрологический фенотип; ПКС — постковидный синдром; ГКС терапия — глюкокортикоидная терапия.

2 Значения категориальных показателей приведены в виде абсолютных значений и относительных частот — n (%).

3 p* — статистическая значимость между реконвалецентами с психоневрологическим фенотипом и остальными реконвалесцентами с ПКС; p** — статистическая значимость между реконвалецентами с психоневрологическим фенотипом и реконвалесцентами без ПКС.

Частота курения, низкой ФА, ожирения, АО, сердечно-сосудистых и бронхолёгочных заболеваний до дебюта COVID-19, а также показатели ЧСС, САД и ДАД статистически значимо не различались между группами (p > 0,05) (Таблица 3).

Сравнительная оценка качества жизни по опроснику SF-36 показала более низкие значения всех анализируемых субшкал у пациентов с

психоневрологическим фенотипом ПКС по сравнению с остальными реконвалесцентами с ПКС (Таблица 5).

Таблица 5 — Данные опросника SF-36 реконвалесцентов COVID-19 с психоневрологическим фенотипом, остальных пациентов с постковидным синдромом и без постковидного синдрома

Показатели опросника в баллах

Показатели	Реконвалесценты с ПНФ, n = 134	Остальные реконвалесценты с ПКС, n = 74	*p**	Реконвалесценты без ПКС, n = 62	*p***
Физическое функционирование	80,0 [65,0; 95,0]	90,0 [75,0; 95,0]	**0,024**	95,0 [90,0; 100,0]	**< 0,001**
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием	75,0 [25,0; 100,0]	100,0 [50,0; 100,0]	**0,007**	100,0 [75,0; 100,0]	**< 0,001**
Интенсивность боли	74,0 [51,0; 100,0]	84,0 [69,5; 100,0]	**0,012**	84,0 [61,0; 100,0]	**0,027**
Общее состояние здоровья	57,0 [40,0; 72,0]	72,0 [60,0; 82,0]	**< 0,001**	73,5 [61,5; 87,0]	**< 0,001**
Жизненная активность	55,0 [45,0; 70,0]	70,0 [58,8; 80,0]	**< 0,001**	75,0 [60,0; 81,3]	**< 0,001**
Социальное функционирование	75,0 [62,5; 100,0]	87,5 [75,0; 100,0]	**0,001**	100,0 [87,5; 100,0]	**< 0,001**
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	66,7 [33,3; 100,0]	100,0 [66,7; 100,0]	**0,001**	100,0 [66,7; 100,0]	**< 0,001**
Психическое здоровье:	64,0 [52,0; 80,0]	80,0 [72,0; 88,0]	**< 0,001**	80,0 [64,0; 88,0]	**< 0,001**
- физический компонент здоровья	47,8 [39,2; 53,3]	51,1 [46,1; 55,0]	**0,022**	54,03[48,7; 56,4]	**< 0,001**
- психологический компонент здоровья	45,5 [35,2; 52,6]	54,0 [47,6; 58,2]	**< 0,001**	53,8 [46,8; 58,4]	**< 0,001**

Примечания

1 ПНФ — психоневрологический фенотип; ПКС — постковидный синдром.

2 Значения непрерывных показателей приведены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей — Me [Q_1; Q_3].

3 *p** — статистическая значимость между реконвалецентами с психоневрологическим фенотипом и остальными реконвалесцентами с ПКС; *p*** — статистическая значимость между реконвалецентами с психоневрологическим фенотипом и реконвалесцентами без ПКС.

Сравнительный анализ психопатологической симптоматики по данным опросника SCL-90-R выявил более высокие значения всех оцениваемых шкал у пациентов с психоневрологическим фенотипом по сравнению с реконвалесцентами с ПКС, у которых данный фенотип отсутствовал (Таблица 6).

Таблица 6 — Данные опросника SCL-90-R реконвалесцентов COVID-19 с психоневрологическим фенотипом, остальных пациентов с постковидным синдромом и без постковидного синдрома

Показатели опросника в баллах

Показатели	Реконвалесценты с ПНФ, n = 134	Остальные реконвалесценты с ПКС, n = 74	*p**	Реконвалесценты без ПКС, n = 62	*p***
Соматизация	0,8 [0,5; 1,2]	0,5 [0,3; 0,8]	**< 0,001**	0,4 [0,2; 0,6]	**< 0,001**
Обсессивно-компульсивные растройства	0,7 [0,4; 1,1]	0,4 [0,2; 0,7]	**< 0,001**	0,3 [0,2; 0,6]	**< 0,001**
Межличностная сензитивность	0,6 [0,2; 0,9]	0,3 [0,1; 0,6]	**0,001**	0,2 [0,1; 0,5]	**< 0,001**
Депрессия	0,6 [0,3; 0,9]	0,2 [0,1; 0,5]	**< 0,001**	0,2 [0,1; 0,5]	**< 0,001**
Тревожность	0,5 [0,2; 0,8]	0,2 [0,0; 0,4]	**< 0,001**	0,2 [0,0; 0,3]	**< 0,001**
Враждебность	0,5 [0,2; 0,7]	0,2 [0,0; 0,5]	**< 0,001**	0,2 [0,0; 0,4]	**< 0,001**
Фобическая тревожность	0,1 [0,0; 0,3]	0,0 [0,0; 0,1]	**0,018**	0,0 [0,0; 0,1]	**0,001**
Паранойальные симптомы	0,3 [0,0; 0,7]	0,2 [0,0; 0,3]	**0,017**	0,2 [0,0; 0,3]	**< 0,001**
Психотизм	0,2 [0,0; 0,3]	0,0 [0,0; 0,2]	**< 0,001**	0,0 [0,0; 0,1]	**< 0,001**
Суммарное число баллов:	42,0 [28,0; 75,0]	24,0 [15,0; 38,0]	**< 0,001**	21,5 [11,0; 35,5]	**< 0,001**
- общий индекс тяжести симптомов	0,5 [0,3; 0,8]	0,3 [0,2; 0,4]	**< 0,001**	0,2 [0,1; 0,4]	**< 0,001**
- индекс личного симптоматического дистресса	1,4 [1,2; 1,7]	1,2 [1,0; 1,4]	**< 0,001**	1,2 [1,1; 1,3]	**0,001**

Примечания

1 ПНФ — психоневрологический фенотип; ПКС — постковидный синдром.

2 Значения непрерывных показателей приведены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей — Me [Q_1; Q_3].

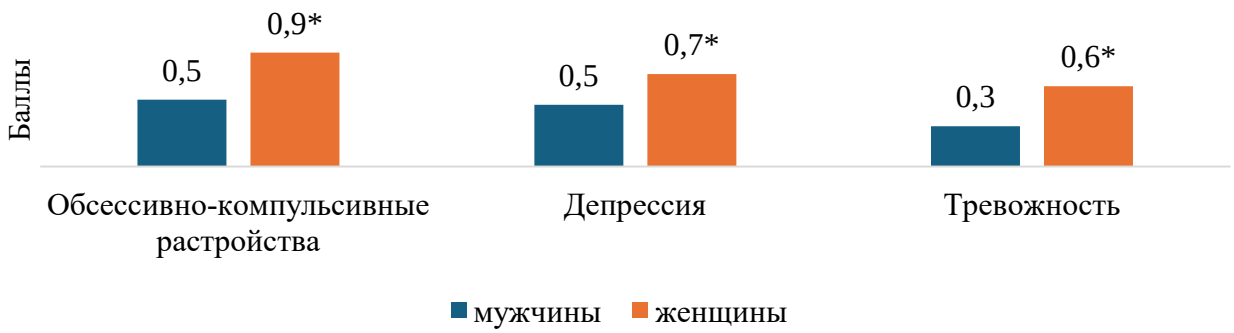
Показатели	Реконвалесценты с ПНФ, n = 134	Остальные реконвалесценты с ПКС, n = 74	*p**	Реконвалесценты без ПКС, n = 62	*p***
3 *p** — статистическая значимость между реконвалецентами с психоневрологическим фенотипом и остальными реконвалесцентами с ПКС; *p*** — статистическая значимость между реконвалецентами с психоневрологическим фенотипом и реконвалесцентами без ПКС.					

У женщин, имеющих психоневрологический фенотип по сравнению с мужчинами той же группы, наблюдалось статистически значимое снижение показателей по шкале SF-36: физическое функционирование в 1,1 раза ($p = 0{,}017$), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием в 1,6 раза ($p = 0{,}031$) (Рисунок 5).

Примечание — * указывает статистически значимые различия.

Рисунок 5 — Медианные значения бальной оценки показателей физического функционирования и ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием у женщин и мужчин с психоневрологическим фенотипом по данным опросника SF-36

Согласно результатам анализа, данных опросника SCL-90-R, у женщин с психоневрологическим фенотипом по сравнению с мужчинами той же группы наблюдались более выраженные симптомы по ряду субшкал: обсессивно-компульсивные расстройства в 1,8 раза ($p = 0{,}028$), депрессия в 1,4 раза ($p = 0{,}005$), тревожность — в 2 раза ($p = 0{,}017$). В целом у женщин наблюдался более выраженный неблагоприятный психопатологический профиль (Рисунок 6).



Примечание — * указывает статистически значимые различия.

Рисунок 6 — Медианные значения бальной оценки по опроснику выраженности психопатологической симптоматики SCL-90-R у мужчин и женщин с психоневрологическим фенотипом

По результатам оценки астенического синдрома с использованием шкалы MFI-20 выраженная астения выявлена у 20 мужчин (37,7 %) и 35 женщин (43,2 %) с психоневрологическим фенотипом ПКС. При сравнении частоты выявления астении в зависимости от пола статистически значимых различий не установлено (p = 0,744) (Рисунок 7).

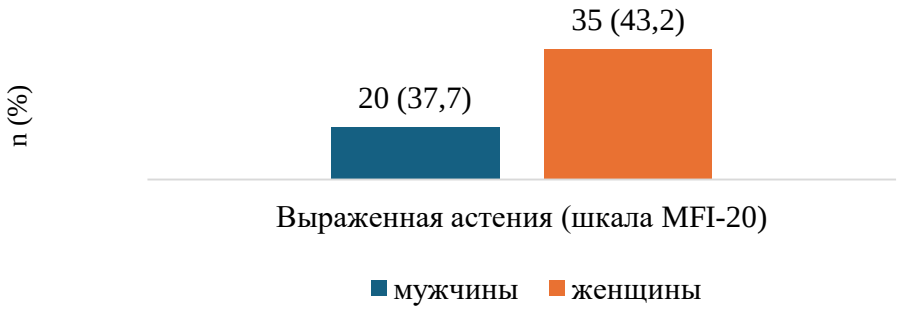


Рисунок 7 — Частота выраженной астении по шкале MFI-20 у мужчин и женщин с психоневрологическим фенотипом

По данным шкалы HADS в группе психоневрологического фенотипа депрессия у женщин встречалась в 3 раза чаще, чем у мужчин (p = 0,043). Статистически значимых различий по шкале HADS по уровню тревоги между

мужчинами и женщинами с психоневрологическим фенотипом выявлено не было (p = 0,872) (Рисунок 8).

Рисунок 8 — Частота депрессии и тревоги по шкале HADS у мужчин и женщин с психоневрологическим фенотипом

Аносмия/дизосмия наблюдалась у 5 (6,2 %) женщин и 8 (15,1 %) мужчин с психоневрологическим фенотипом, инсомния — у 51 (63,0 %) и 23 (43,4 %) соответственно, агевзия/дисгевзия — у 3 (3,7 %) и 3 (5,7 %). Статистически значимых половых различий по частоте указанных симптомов не выявлено (p = 0,088; p = 0,430; p = 0,598) (Рисунок 9).

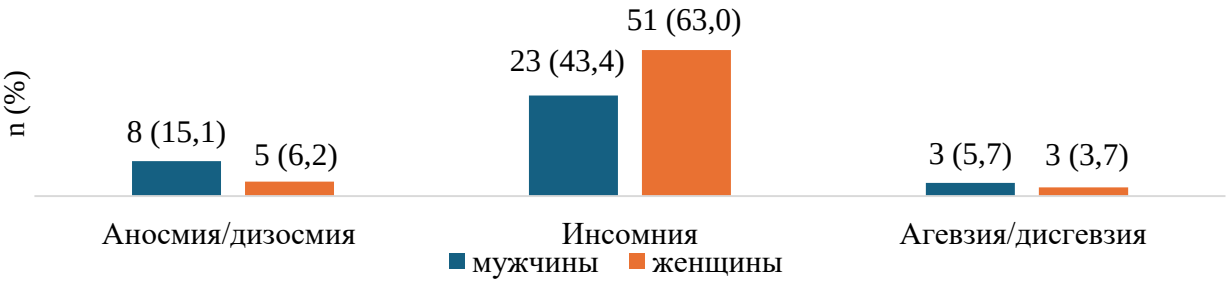


Рисунок 9 — Частота аносмии/дизосмии, инсомнии, агевзии/дисгевзии у мужчин и женщин с психоневрологическим фенотипом

У пациентов с психоневрологическим фенотипом ряд параметров, таких как уровень лейкоцитов, креатинина, ГПН, мочевой кислоты, ГГТП, мочевины был на

10–16 % ниже, чем у остальных реконвалесцентов с ПКС (p = 0,046; p < 0,001; p = 0,003; p = 0,018, p = 0,008, p = 0,034, соответственно). По остальным лабораторным показателям, включенным в исследование, статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было (p > 0,05) (Таблица 7, Приложение В).

Среди статистически значимых показателей медианные значения ГПН в обеих группах были повышены, остальные показатели соответствовали референсному диапазону (Таблица 7).

Таблица 7 — Сравнительная характеристика лабораторных показателей реконвалесцентов COVID-19 с психоневрологическим фенотипом, остальных пациентов с постковидным синдромом и без постковидного синдрома

Показатели	Реконвалесценты с ПНФ, n = 134	Остальные реконвалесценты с ПКС, n = 74	p*	Реконвалесценты без ПКС, n = 62	p**
Лейкоциты, 10^9/л	5,5 [4,8;6,6]	6,1 [5,1;7,4]	**0,046**	5,6 [4,8;6,4]	0,815
Лимфоциты, %	30,0 [25,0;35,0]	29,0 [23,0;33,0]	0,290	30,0 [25,5;34,5]	0,927
Тромбоциты, 10^9/л	222,0 [185,0;273,0]	237,0[198,0;270,5]	0,362	217,0 [182,5;253,5]	0,418
Гемоглобин, г/л	136,5 [126,0;146,0]	137,0 [126,0;149,5]	0,598	142,0 [131,0;153,0]	**0,033**
ГПН, ммоль/л	6,1 [5,7;6,7]	6,7 [5,9;7,5]	**0,003**	5,7 [5,4;6,1]	**< 0,001**
АЛТ, Ед/л	19,0 [14,0;28,0]	23,0 [16,0;32,3]	0,064	21,0 [14,8;29,5]	0,558
АСТ, Ед/л	20,0 [17,0;25,3]	21,0 [18,0;28,0]	0,157	20,0 [17,8;25,0]	0,574
Креатинин, мкмоль/л	78,0 [72,0;91,0]	88,0 [79,0;98,0]	**< 0,001**	87,5 [80,5;98,0]	**0,002**
СКФ, мл/мин/1,73 см^2	81,0 [69,0;92,0]	76,5 [67,0;89,0]	0,162	81,5 [70,8;94,3]	0,597
Мочевая кислота, мкмоль/л	331,5 [276,0;405,5]	364,5 [309,0;439,0]	**0,018**	365,5 [292,0;415,5]	0,139
Общий белок, г/л	73,5 [70,0;78,0]	74,0 [71,0;78,0]	0,256	74,0 [70,0;76,0]	0,638
ОХС, ммоль/л	5,3 [4,6;6,1]	5,4 [4,4;6,3]	0,952	5,4 [4,7;6,5]	0,241
ХС ЛНП, ммоль/л	3,3 [2,6;4,1]	3,4 [2,4;4,0]	0,873	3,4 [2,7;4,2]	0,323

Показатели	Реконвалесценты с ПНФ, n = 134	Остальные реконвалесценты с ПКС, n = 74	*p**	Реконвалесценты без ПКС, n = 62	*p***
ХС ЛВП, ммоль/л	1,3 [1,1;1,6]	1,2 [1,0;1,5]	0,152	1,3 [1,1;1,6]	0,619
ТГ, ммоль/л	1,3 [1,0;2,0]	1,6 [1,0;2,5]	0,090	1,2 [0,9;1,9]	0,446
ХС не-ЛВП, ммоль/л	4,0 [3,1;4,8]	4,1 [3,1;5,0]	0,687	4,1 [3,2;5,0]	0,244
СРБ, мг/л	3,8 [1,7;9,4]	3,9 [2,5;12,2]	0,231	3,2 [1,5;8,2]	0,342
Фибриноген, г/л	3,3 [2,7;4,0]	3,8 [3,1;4,2]	0,052	4,0 [3,2;4,7]	**0,001**
ГГТП, Ед/л	26,0 [19,0;39,5]	31,0 [22,0;49,0]	**0,008**	26,0 [20,0;40,0]	0,643
Мочевина, ммоль/л	5,3 [4,3;6,1]	5,8 [4,5;7,1]	**0,034**	5,6 [4,5;6,8]	0,190

Примечания

1 ПНФ — психоневрологический фенотип; ПКС — постковидный синдром; ГПН — глюкоза плазмы крови натощак; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ОХС — общий холестерин; ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ — триглицериды, ХС не-ЛВП — холестерин, не связанный с липопротеинами высокой плотности; СРБ — С-реактивный белок; ГГТП — гамма-глутамилтранспептидаза.

2 Значения непрерывных показателей приведены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей — Me [Q_1; Q_3].

3 *p** — статистическая значимость между реконвалецентами с психоневрологическим фенотипом и остальными реконвалесцентами с ПКС; *p*** — статистическая значимость между реконвалецентами с психоневрологическим фенотипом и реконвалесцентами без ПКС.

При проведении однофакторного логистического регрессионного анализа со стандартизацией по полу и возрасту было выявлено, что шанс наличия психоневрологического фенотипа обратно ассоциирован с уровнем мочевины (p = 0,019) и ГГТП (p = 0,012), при этом ассоциаций с другими исследуемыми показателями выявлено не было (p > 0,05) (Таблица 8).

Таблица 8 — Однофакторный логистический регрессионный анализ шанса наличия психоневрологического фенотипа постковидного синдрома со стандартизацией по полу и возрасту

Переменная	ОШ	95 % ДИ	*p*
Лейкоциты, на 1×10^9/л	0,876	0,727–1,055	0,164

Переменная	ОШ	95 % ДИ	*p*
Креатинин, на 1 мкмоль/л	0,982	0,962–1,003	0,090
ГПН, на 1 ммоль/л	0,869	0,730–1,036	0,118
Мочевая кислота, на 1 мкмоль/л	0,997	0,994–1,001	0,149
Мочевина, на 1 ммоль/л	0,807	0,675–0,965	**0,019**
ГГТП, на 1 Ед/л	0,986	0,974–0,997	**0,012**

Примечание — ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; ГПН — глюкоза плазмы крови натощак; ГГТП — гамма-глутамилтранспептидаза.

По результатам многофакторного логистического регрессионного анализа, включавшего возраст, пол, ИМТ и уровень ГПН, 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 (Таблица 9).

Таблица 9 — Многофакторный логистический регрессионный анализ шанса наличия психоневрологического фенотипа постковидного синдрома

Переменная	ОШ	95 % ДИ	*p*
Возраст, на 1 год	0,992	0,968–1,017	0,540
Пол, мужской против женского	1,908	1,049–3,469	**0,034**
ИМТ, на 1 кг/м^2	0,991	0,939–1,045	0,725
ГПН, на 1 ммоль/л	0,875	0,733–1,045	0,140

Примечания

1 ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; ИМТ — индекс массы тела; ГПН — глюкоза плазмы крови натощак.

2 Характеристика модели: псевдокоэффициенты детерминации Кокса-Снелла = 0,045 и Нагелькерке = 0,062; $\chi^2 = 9,53$ (тест отношения правдоподобия), $p = 0,049$; критерий Хосмера-Лемешоу: $\chi^2 = 13,71$, $p = 0,090$; доля корректно классифицированных наблюдений составила 65,2 %.

Резюме

Психоневрологический фенотип ПКС характеризовался тревогой и депрессией (по шкале HADS), выраженной астенией (по шкале MFI-20),

инсомнией, а также нарушениями вкусового и обонятельного восприятия, впервые выявленными после дебюта COVID-19. Данный фенотип являлся наиболее часто встречающимся вариантом и выявлялся у 64,4 % реконвалесцентов с ПКС. При сравнении с другими фенотипами ПКС различий по возрасту и основным клиническим характеристикам выявлено не было. Тяжелое течение острого COVID-19 в группе пациентов с психоневрологическим фенотипом встречалось реже, чем у остальных пациентов с ПКС. У пациентов с психоневрологическим фенотипом отмечались более низкое качество жизни и более выраженная психопатологическая симптоматика. Кроме того, в данной группе выявлены более низкие уровни лейкоцитов, ГПН, креатинина, мочевой кислоты, ГГТП и мочевины по сравнению с реконвалесцентами с другими проявлениями ПКС. Среди них медианные значения ГПН в обеих группах сравнения были повышены, тогда как остальные показатели соответствовали референсному диапазону. По данным многофакторного логистического регрессионного анализа шанс наличия психоневрологического фенотипа ассоциирован с женским полом независимо от возраста, ИМТ и уровня ГПН.

При сравнительном анализе с реконвалесцентами без ПКС в группе с психоневрологическим фенотипом преобладали женщины; кроме того, пациенты были старше, имели более высокие значения ИМТ и ОТ, а также чаще имели ожирение, АО и ССЗ до дебюта COVID-19. Уровень ГПН был выше, тогда как уровни гемоглобина, креатинина, фибриногена — ниже.

3.3 Характеристика эндокринного фенотипа постковидного синдрома

Эндокринный фенотип регистрировался у 98 из 208 реконвалесцентов с ПКС (47,1 %).

Средний возраст реконвалесцентов с эндокринным фенотипом ПКС — 59,6 ± 11,1 года; доля мужчин — 52,0 %.

У пациентов данной группы отмечались впервые выявленная гипергликемия натощак (ГПН ≥ 6,1 ммоль/л) либо прогрессирование (недостижение индивидуальных целей гликемического контроля на фоне терапии оптимальными дозами сахароснижающих препаратов или их комбинаций) НУО, диагностированных до COVID-19.

Структура эндокринного фенотипа представлена на рисунке 10.

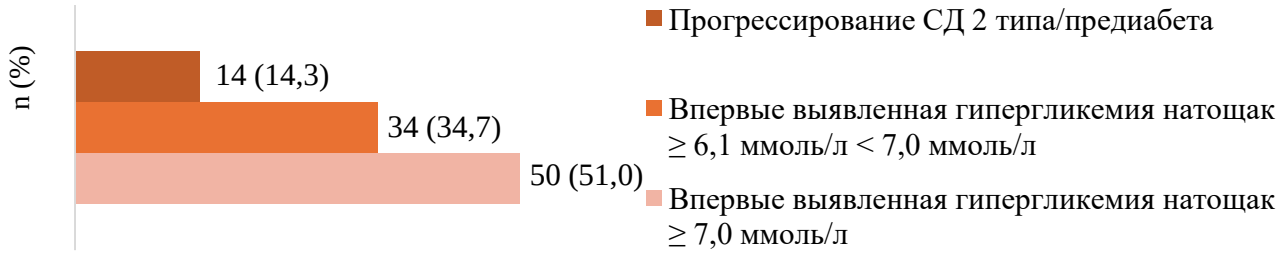


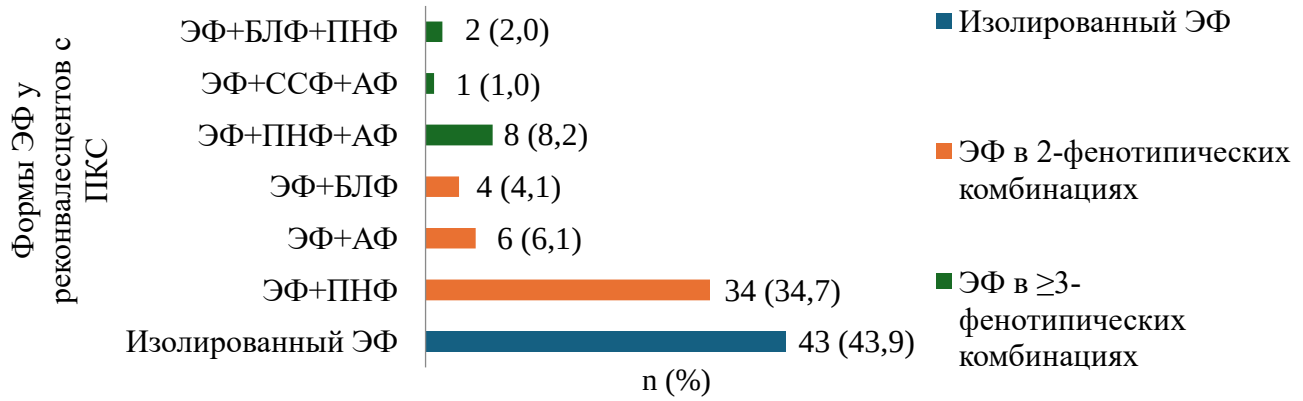
Рисунок 10 — Структура эндокринного фенотипа постковидного синдрома

Среди пациентов с эндокринным фенотипом изолированная форма регистрировалась у 43 (43,9 %) реконвалесцентов, тогда как у 55 (56,1 %) эндокринный фенотип сочетался с другими проявлениями ПКС.

Анализ сочетаний эндокринного фенотипа с другими проявлениями ПКС показал, что наиболее часто он сочетался с психоневрологическим фенотипом — у 34 (34,7 %) пациентов, реже — комбинации эндокринного и фенотипа алопеции — 6 (6,1 %), а также эндокринного и бронхолёгочного фенотипа — 4 (4,1 %).

У части обследованных эндокринный фенотип входил в состав более сложных фенотипических структур, включающих 3 фенотипа одновременно. Наиболее распространенным сочетанием являлась комбинация: эндокринного, психоневрологического фенотипа и фенотипа алопеции — у 8 пациентов (8,2 %). Единично встречались сочетания эндокринного, сердечно-сосудистого фенотипа и фенотипа алопеции — у 1 пациента (1,0 %), а также эндокринного, бронхолёгочного, психоневрологического фенотипов — у 2 пациентов (2,0 %).

Частота эндокринного фенотипа в изолированной форме и в комбинациях представлена на рисунке 11.



Примечание — ПКС — постковидный синдром; ЭФ — эндокринный фенотип; БЛФ — бронхолёгочный фенотип; ПНФ — психоневрологический фенотип; ССФ — сердечно-сосудистый фенотип; АФ — фенотип алопеции.

Рисунок 11 — Частота эндокринного фенотипа в изолированном формате и в комбинациях

Анализ клинико-анамнестических характеристик представлен в таблице 10.

Таблица 10 — Сравнительная характеристика клинических параметров реконвалесцентов COVID-19 с эндокринным фенотипом, остальных пациентов с постковидным синдромом и без постковидного синдрома

Показатель	Реконвалесценты с ЭФ, n = 98	Остальные реконвалесценты с ПКС, n = 110	*p**	Реконвалесценты без ПКС, n = 62	*p***
Возраст, лет	61,0 [52,0; 68,0]	48,0 [40,8; 60,0]	**< 0,001**	46,5 [39,0; 59,3]	**< 0,001**
Мужчины	51 (52,0)	43 (39,1)	0,061	36 (58,1)	0,456
Тяжесть течения COVID-19:					
- легкое течение	37 (37,8)	59 (53,6)	**0,023**	31 (50,0)	0,129
- среднетяжелое течение	50 (51,0)	47 (42,7)	0,233	31 (50,0)	0,900
- тяжелое течение	11 (11,2)	4 (3,6)	**0,036**	—	—
Курение	26 (26,5)	46 (41,8)	**0,021**	22 (35,5)	0,229
ФА < 3 ч/нед.	66 (67,4)	80 (72,7)	0,436	51 (82,3)	0,549
ИМТ, кг/м^2	30,4 [27,3; 34,7]	27,8 [24,1; 31,2]	**< 0,001**	26,3 [23,9; 30,5]	**< 0,001**

Показатель	Реконвалесценты с ЭФ, n = 98	Остальные реконвалесценты с ПКС, n = 110	*p**	Реконвалесценты без ПКС, n = 62	*p***
ОТ, см	104,0 [96,1; 111,8]	93,0 [84,0; 106,0]	**< 0,001**	91,0 [82,0; 100,0]	**< 0,001**
Ожирение	51 (52,0)	37 (33,6)	**0,010**	16 (25,8)	**0,001**
АО	90 (91,8)	81 (73,6)	**< 0,001**	31 (50,0)	**< 0,001**
ЧСС, уд./мин	67,0 [62,0; 75,0]	65,0 [60,0; 74,0]	0,219	67,0 [58,0; 73,0]	0,227
САД, мм рт. ст.	128,8 [120,0; 137,5]	124,8 [111,9; 134,3]	**0,010**	120,0 [115,0;130,0]	**0,005**
ДАД, мм рт. ст.	80,0 [77,5; 87,8]	80,0 [70,0; 87,1]	0,089	80,0 [72,0; 84,8]	0,054
Сердечно-сосудистые заболевания до COVID-19	80 (81,6)	52 (47,3)	**< 0,001**	29 (46,8)	**< 0,001**
Бронхолёгочные заболевания до COVID-19	12 (12,2)	9 (8,2)	0,332	7 (11,3)	0,856

Примечания

1 ЭФ — эндокринный фенотип; ПКС — постковидный синдром; ФА — физическая активность; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; АО — абдоминальное ожирение; ЧСС — частота сердечных сокращений; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

2 Значения непрерывных показателей приведены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей — Me [Q_1; Q_3]; категориальных показателей в виде абсолютных значений и относительных частот — n (%).

3 *p** — статистическая значимость между реконвалецентами с эндокринным фенотипом и остальными реконвалесцентами с ПКС; *p*** — статистическая значимость между реконвалецентами с эндокринным фенотипом и реконвалесцентами без ПКС.

Медианный возраст пациентов с эндокринным фенотипом был в 1,3 раза выше, чем у остальных реконвалесцентов с ПКС ($p < 0,001$), при отсутствии значимых различий по половому признаку ($p = 0,061$; Таблица 11).

У пациентов с эндокринным фенотипом тяжелое течение острого COVID-19 в анамнезе встречалось в 3,1 раза чаще ($p = 0,036$), тогда как легкое течение — в 1,4 раза реже, чем у остальных реконвалесцентов с ПКС ($p = 0,023$) (Таблица 11).

Анализ терапии острого периода COVID-19 показал, что ГКС терапия у пациентов с эндокринным фенотипом применялась в 1,9 раз чаще, чем у лиц с другими проявлениями ПКС ($p = 0,018$; Таблица 11).

Таблица 11 — Терапия острого периода COVID-19 реконвалесцентов с эндокринным фенотипом, остальных пациентов с постковидным синдромом и без постковидного синдрома

Виды терапии острого COVID-19	Реконвалесценты с ЭФ, n = 98	Остальные реконвалесценты с ПКС, n = 110	*p**	Реконвалесценты без ПКС, n = 62	*p***
Антикоагулянтная терапия	19 (19,4)	14 (12,7)	0,066	6 (9,7)	0,071
Кислородотерапия	9 (9,2)	5 (4,6)	0,204	2 (3,2)	0,088
ГКС терапия	19 (19,4)	11 (10,0)	**0,018**	7 (11,3)	**0,043**
Антибиотикотерапия	32 (32,7)	30 (27,3)	0,147	17 (27,4)	0,126
Противовирусная терапия	17 (17,4)	18 (16,4)	0,856	14 (22,6)	0,437

Примечания

1 ЭФ — эндокринный фенотип; ПКС — постковидный синдром; ГКС терапия — глюкокортикоидная терапия.

2 Значения категориальных показателей приведены в виде абсолютных значений и относительных частот — n (%).

3 *p** — статистическая значимость между реконвалецентами с эндокринным фенотипом и остальными реконвалесцентами с ПКС; *p*** — статистическая значимость между реконвалецентами с эндокринным фенотипом и реконвалесцентами без ПКС.

У реконвалесцентов с эндокринным фенотипом ПКС отмечались более выраженные метаболические нарушения по сравнению с другими фенотипами: ИМТ выше на 9,4 % ($p < 0,001$), ОТ — на 11,8 % ($p < 0,001$), ожирение на 54,8 % чаще ($p = 0,010$), АО — на 24,7 % чаще ($p < 0,001$).

При сравнении клинических характеристик установлено, что у реконвалесцентов с эндокринным фенотипом ПКС уровень САД и частота сердечно-сосудистых заболеваний до дебюта COVID-19 были статистически значимо выше относительно пациентов с остальными проявлениями ПКС (на 3,2 % — $p = 0,010$ и 72,5 % — $p < 0,001$, соответственно).

Эндокринный фенотип ПКС характеризовался меньшей частотой курения по сравнению с группой сравнения (ниже в 1,6 раза, $p = 0,021$).

Статистически значимых различий по частоте низкой ФА, значениям ДАД, ЧСС, а также по наличию бронхолёгочных заболеваний до дебюта COVID-19 между группами не выявлено ($p > 0,05$).

У реконвалесцентов с эндокринным фенотипом медианы ряда лабораторных показателей были выше, чем у остальных пациентов с ПКС: лейкоцитов на 7,1 % ($p = 0,022$), креатинина — на 11,5 % ($p = 0,005$), АЛТ — на 36,1 % ($p < 0,001$), АСТ — на 10,0 % ($p = 0,008$), ГПН — на 20,7 % ($p < 0,001$), мочевой кислоты — на 21,2 % ($p < 0,001$), мочевины — на 22,4 % ($p < 0,001$), ГГТП — на 39,1 % ($p < 0,001$), щелочной фосфатазы — на 12,5 % ($p < 0,001$). В липидном профиле у данной группы отмечались более высокие значения ТГ на 23,1 % ($p = 0,002$) при снижении ХС ЛВП на 14,3 % ($p = 0,031$) и ХС ЛНП на 11,4 % ($p = 0,049$). СКФ у реконвалесцентов с эндокринным фенотипом была на 7,8 % ниже по сравнению с остальными лицами с ПКС ($p = 0,004$). По остальным лабораторным показателям статистически значимых межгрупповых различий не выявлено ($p > 0,05$). Среди статистически значимых показателей в группе пациентов с эндокринным фенотипом отмечено повышение ГПН. Уровень ХС ЛНП превышал референсные значения в обеих группах. Остальные статистически значимые лабораторные показатели соответствовали референсным диапазонам (Таблица 12, Приложение Г).

Таблица 12 — Сравнительная характеристика лабораторных показателей реконвалесцентов COVID-19 с эндокринным фенотипом, остальных пациентов с постковидным синдромом и без постковидного синдрома

Показатели	Реконвалесценты с ЭФ, n = 98	Остальные реконвалесценты с ПКС, n = 110	*p**	Реконвалесценты без ПКС, n = 62	*p***
Лейкоциты, 10^9/л	6,0 [5,0; 7,4]	5,6 [4,6; 6,5]	**0,022**	5,6 [4,8; 6,4]	**0,036**
Лимфоциты, %	30,0 [23,0; 33,0]	30,0 [25,0; 35,0]	0,461	30,0 [25,5; 34,5]	0,520
Тромбоциты, 10^9/л	221,0 [184,5; 266,5]	230,0 [197,8; 276,0]	0,249	217,0 [182,5; 253,5]	0,558
Гемоглобин, г/л	137,0 [128,0; 146,5]	136,0 [123,8; 147,0]	0,560	142,0 [131,0; 153,0]	0,087

Показатели	Реконвалесценты с ЭФ, n = 98	Остальные реконвалесценты с ПКС, n = 110	*p**	Реконвалесценты без ПКС, n = 62	*p***
ГПН, ммоль/л	7,0 [6,5; 7,7]	5,8 [5,5; 6,1]	< **0,001**	5,7 [5,4; 6,1]	<**0,001**
АЛТ, Ед/л	24,5 [17,8; 38,0]	18,0 [12,8; 26,0]	< **0,001**	21,0 [14,8; 29,5]	0,059
АСТ, Ед/л	22,0 [18,0; 29,0]	20,0 [17,0; 23,0]	**0,008**	20,0 [17,8; 25,0]	0,255
Креатинин, мкмоль/л	87,0 [76,3; 96,0]	78,0 [71,0; 89,0]	**0,005**	87,5 [80,5; 98,0]	0,475
СКФ, мл/мин/1,73 м^2	77,0 [65,8; 88,0]	83,5 [71,8; 95,0]	**0,004**	81,5 [70,8; 94,3]	**0,025**
Мочевая кислота, мкмоль/л	379,5 [320,5; 438,3]	313,0 [266,0; 380,5]	< **0,001**	365,5 [292,0; 415,5]	0,142
Общий белок, г/л	74,0 [70,5; 78,0]	73,0 [70,0; 78,0]	0,381	74,0 [70,0; 76,0]	0,244
ОХС, ммоль/л	5,2 [4,3; 6,1]	5,3 [4,7; 6,2]	0,223	5,4 [4,7; 6,5]	0,113
ХС ЛНП, ммоль/л	3,1 [2,2; 3,9]	3,5 [2,7; 4,2]	**0,049**	3,4 [2,7; 4,2]	0,061
ХС ЛВП, ммоль/л	1,2 [1,0; 1,5]	1,4 [1,1; 1,7]	**0,031**	1,3 [1,1; 1,6]	0,063
ТГ, ммоль/л	1,6 [1,1; 2,6]	1,3 [1,0; 1,8]	**0,002**	1,2 [0,9; 1,9]	**0,012**
ХС не-ЛВП, ммоль/л	3,9 [3,0; 4,8]	4,1 [3,3; 4,8]	0,436	4,1 [3,2; 5,0]	0,262
СРБ, мг/л	4,0 [2,1; 12,0]	3,7 [1,8; 8,9]	0,190	3,2 [1,5; 8,2]	0,069
Фибриноген, г/л	3,6 [2,7; 4,0]	3,6 [2,9; 4,0]	0,950	4,0 [3,2; 4,7]	**0,019**
Мочевина, ммоль/л	6,0 [4,8; 7,1]	4,9 [4,2; 5,9]	< **0,001**	5,6 [4,5; 6,8]	0,105
ГГТП, Ед/л	32,0 [22,0; 50,0]	23,0 [18,0; 34,0]	< **0,001**	26,0 [20,0; 40,0]	**0,028**
Щелочная фосфатаза, Ед/л	180,0 [157,0; 219,0]	160,0 [135,0; 198,0]	< **0,001**	168,0 [134,0; 190,0]	**0,008**

Примечания

1 ЭФ — эндокринный фенотип; ПКС — постковидный синдром; СРБ — С-реактивный белок; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ОХС — общий холестерин; ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ — триглицериды; ХС не-ЛВП — холестерин, не связанный с липопротеинами высокой плотности; ГГТП — гамма-глутамилтранспептидаза.

2 Значения непрерывных показателей приведены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей — Me [Q_1; Q_3].

3 *p** — статистическая значимость между реконвалецентами с эндокринным фенотипом и остальными реконвалесцентами с ПКС; *p*** — статистическая значимость между реконвалецентами с эндокринным фенотипом и реконвалесцентами без ПКС.

По данным однофакторного логистического регрессионного анализа со стандартизацией по полу и возрасту установлено, что шанс наличия эндокринного фенотипа ПКС прямо ассоциирован: с ИМТ ($p = 0,006$), ОТ ($p < 0,001$), ожирением ($p = 0,028$), АО ($p = 0,008$), наличием сердечно-сосудистых заболеваний до дебюта COVID-19 ($p = 0,026$), а также с уровнями лейкоцитов ($p = 0,025$), АЛТ ($p < 0,001$), ГПН ($p < 0,001$), мочевой кислоты ($p = 0,013$), щелочной фосфатазы ($p = 0,007$) и ТГ ($p = 0,015$). Обратная ассоциация установлена для ХС ЛНП ($p = 0,033$). При этом ассоциации с тяжестью острого COVID-19, проведением ГКС-терапии, а также уровнями АСТ, ХС ЛВП, САД и креатинина не выявлено ($p > 0,05$) (Таблица 13).

Таблица 13 — Однофакторный логистический регрессионный анализ шанса наличия эндокринного фенотипа постковидного синдрома со стандартизацией по полу и возрасту

Переменная	ОШ	95 % ДИ	*p*
Легкое течение острого течения COVID-19, (да/нет)	0,555	0,301–1,021	0,058
Тяжелое течение острого течения COVID-19, (да/нет)	3,229	0,909–11,471	0,070
ГКС терапия, (да/нет)	2,101	0,678–6,509	0,198
Курение, (да/нет)	0,508	0,258–1,000	0,050
ИМТ, на 1 кг/м^2	1,083	1,023–1,146	**0,006**
ОТ, на 1 см	1,044	1,019–1,069	**< 0,001**
Ожирение, (да/нет)	1,993	1,076–3,690	**0,028**
АО, (да/нет)	3,884	1,423–10,599	**0,008**
САД, на 1 мм рт. ст.	1,014	0,992–1,036	0,217
Сердечно-сосудистые заболевания до COVID-19, (да/нет)	2,281	1,103–4,719	**0,026**
Лейкоциты, на 1×10^9/л	1,267	1,030–1,557	**0,025**
Креатинин, на 1 мкмоль/л	1,007	0,985–1,031	0,531

Переменная	ОШ	95 % ДИ	*p*
АЛТ, на 1 Ед/л	1,047	1,021–1,074	**< 0,001**
АСТ, на 1 Ед/л	1,034	0,996–1,073	0,079
ГПН, на 1 ммоль/л	10,600	5,149–21,821	**< 0,001**
Мочевая кислота, на 1 мкмоль/л	1,005	1,001-1,009	**0,013**
ХС ЛНП, на 1 ммоль/л	0,743	0,566–0,976	**0,033**
ХС ЛВП, на 1 ммоль/л	0,613	0,287–1,309	0,206
ТГ, на 1 ммоль/л	1,543	1,087–2,190	**0,015**
Мочевина, на 1 ммоль/л	1,330	1,080–1,637	**0,007**
ГГТП, на 1 Ед/л	1,023	1,009–1,038	**0,002**
Щелочная фосфатаза, на 1 Ед/л	1,008	1,002–1,014	**0,007**

Примечание — ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, ГКС терапия — глюкокортикоидная терапия; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; САД — систолическое артериальное давление; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ГПН — глюкоза плазмы крови натощак; ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛВП — холестерин липопротинов высокой плотности; ТГ — триглицериды; ГГТП — гамма-глутамилтранспептидаза.

По результатам многофакторного логистического регрессионного 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).

Шанс наличия эндокринного фенотипа не был ассоциирован с полом, фактом курения, наличием среднетяжелого и тяжелого течение острого COVID-19, ГКС терапией в анамнезе и уровнем ТГ ≥ 1,7 ммоль/л (p > 0,05).

Данные представлены в таблице 14.

Таблица 14 — Многофакторный логистический регрессионный анализ шанса наличия эндокринного фенотипа постковидного синдрома

Переменная	ОШ	95 % ДИ	*p*
Возраст > 45 лет, (да/нет)	5,873	1,232–27,986	**0,026**
Пол, мужской против женского	2,552	0,580–11,240	0,215
Курение, (да/нет)	0,351	0,079–1,570	0,171
Среднетяжелое и тяжелое течение острого COVID-19, (да/нет)	1,600	0,341–7,506	0,551
ГКС терапия, (да/нет)	0,635	0,132–3,060	0,571
ОТ, на 1 см	1,083	1,023–1,146	**0,006**
ТГ ≥ 1,7 ммоль/л, (да/нет)	0,876	0,182–4,207	0,868
ФА < 3 ч/нед., (да/нет)	1,789	0,100–32,132	0,693

Примечания

1 ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; ГКС терапия — глюкокортикоидная терапия; ОТ — окружность талии; ТГ — триглицериды; ФА — физическая активность.

2 Псевдокоэффициенты детерминации Кокса-Снелла ($R^2CS = 0,328$) и Нагелькерке ($R^2N = 0,439$); $\chi^2 = 25,06$ (тест отношения правдоподобия), $p = 0,002$; критерий Хосмера-Лемешоу: $\chi^2 = 9,56$, $p = 0,297$; доля корректно классифицированных наблюдений — 77,8 %.

В таблице 15 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, $p = 0,014$)).

Таблица 15 — Многофакторный логистический регрессионный анализ шанса наличия эндокринного фенотипа у мужчин и женщин старше 45 лет

Параметр	Мужчины			Женщины		
	Модель 1			Модель 2		
	ОШ	95 % ДИ	*p*	ОШ	95 % ДИ	*p*
ОТ, на 1 см	1,044	0,992–1,099	0,101	1,014	0,971–1,060	0,524
СКФ < 90 мл/мин/1,73 м^2, (да/нет)	8,311	1,628–42,442	**0,011**	1,045	0,263–4,157	0,950
Мочевая кислота, на 1 мкмоль/л	0,994	0,988–1,001	0,086	1,010	1,002–1,019	**0,014**
ТГ, на 1 ммоль/л	1,005	0,998–1,013	0,175	1,001	0,994–1,008	0,708

Примечания

1 ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; ОТ — окружность талии; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ТГ — триглицериды.

2 Характеристика модели (1): псевдокоэффициенты детерминации Кокса-Снелла = 0,183 и Нагелькерке = 0,244; χ^2 = 18,56, p = 0,001; критерий Хосмера-Лемешоу: χ^2 = 4,37, p = 0,822; доля корректно классифицированных наблюдений — 64,1 %.

3 Характеристика модели (2): псевдокоэффициенты детерминации Кокса-Снелла = 0,199 и Нагелькерке = 0,268; χ^2 = 24,66, p < 0,001; критерий Хосмера-Лемешоу: χ^2 = 25,28, p = 0,001; доля корректно классифицированных наблюдений — 70,3 %.

Резюме

Эндокринный фенотип ПКС характеризовался впервые выявленной гипергликемией натощак либо прогрессированием НУО, диагностированных до COVID-19, и встречался у 47,1 % обследованных реконвалесцентов с ПКС. Пациенты с данным фенотипом были старше, чаще имели тяжелое течение COVID-19, ГКС терапию и ССЗ в анамнезе. Также для них характерны более высокие значения ИМТ, ОТ, более высокая распространенность ожирения и АО при сопоставимом половом распределении с другими реконвалесцентами с ПКС; более высокие уровни лейкоцитов, ГПН, трансаминаз, мочевой кислоты, щелочной фосфатазы, мочевины, ГГТП, креатинина и ТГ, а также более низкие уровни ХС ЛВП, ХС ЛНП и СКФ относительно группы сравнения. При этом большинство статистически значимых показателей оставались в пределах референсных значений, за исключением ГПН и ХС ЛНП. По данным многофакторного

логистического регрессионного анализа установлена прямая ассоциация шанса наличия эндокринного фенотипа с возрастом старше 45 лет и ОТ. Дополнительно выявлены полоспецифические ассоциации: у мужчин — со снижением СКФ < 90 мл/мин/1,73 м², у женщин — с повышением уровня мочевой кислоты.

При сравнении реконвалесцентов с эндокринным фенотипом и без ПКС пациенты с эндокринным фенотипом были старше; тяжелое течение острого COVID-19 регистрировалось только в этой группе. У них чаще выявлялись ССЗ в анамнезе до дебюта COVID-19 и отмечалось применение ГКС-терапии в остром периоде заболевания. Среди клинических характеристик у пациентов данной группы отмечались более высокие значения ИМТ, ОТ и САД, а также более высокая частота ожирения и АО. При лабораторном исследовании у реконвалесцентов с эндокринным фенотипом выявлялись более высокие уровни лейкоцитов, моноцитов, ГПН, ТГ, ГГТП и щелочной фосфатазы, а также статистически значимо более низкие значения СКФ и фибриногена.

3.4 Характеристика фенотипа алопеции постковидного синдрома

Фенотип алопеции регистрировался у 35 из 208 реконвалесцентов с ПКС (16,8 %).

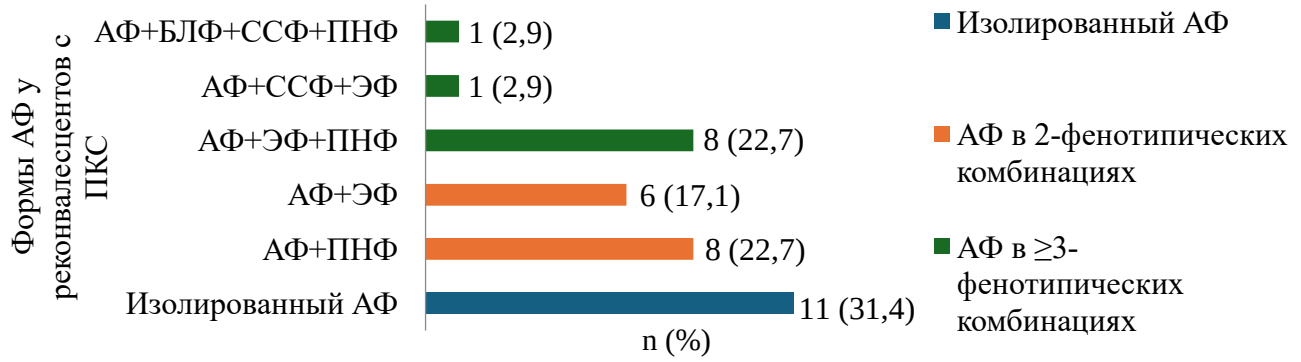
Средний возраст реконвалесцентов с фенотипом алопеции — 54,7 ± 11,4 лет; доля женщин — 88,6 %.

Для пациентов данной группы была характерна постковидная телогеновая алопеция, манифестировавшая после перенесенной инфекции SARS-CoV-2.

Среди пациентов с фенотипом алопеции изолированный вариант регистрировался у 11 (31,4 %), тогда как у большинства реконвалесцентов данный фенотип сочетался с другими клиническими проявлениями ПКС.

Наиболее часто фенотип алопеции сочетался с психоневрологическим фенотипом — у 8 реконвалесцентов (22,7 %). В равной степени отмечались

комплексные сочетания фенотипа алопеции, эндокринного и психоневрологического фенотипов — также у 8 пациентов (22,7 %). Реже — комбинации фенотипа алопеции и эндокринного фенотипа — у 6 реконвалесцентов (17,1 %). В единичных случаях регистрировались более сложные сочетания: фенотип алопеции в комбинации с бронхолёгочным, сердечно-сосудистым и психоневрологическим фенотипами — 1 пациент (2,9 %), фенотип алопеции совместно с сердечно-сосудистым и эндокринным фенотипами — 1 реконвалесцент (2,9 %). Частота фенотипа алопеции в изолированном формате и в комбинациях представлена на рисунке 12.



Примечание — ПКС — постковидный синдром; ЭФ — эндокринный фенотип; БЛФ — бронхолёгочный фенотип; ПНФ — психоневрологический фенотип; ССФ — сердечно-сосудистый фенотип; АФ — фенотип алопеции.

Рисунок 12 — Частота фенотипа алопеции в изолированном формате и в комбинациях

Медианный возраст реконвалесцентов с фенотипом алопеции был сопоставимым с возрастом остальных реконвалесцентов с ПКС ($p = 0{,}990$).

При сравнительном анализе выявлено, что доля женщин среди пациентов с фенотипом алопеции была в 1,7 раза выше, чем среди остальных реконвалесцентов с ПКС ($p < 0{,}001$). При этом фенотип алопеции у женщин встречался в 7,8 раз чаще, чем у мужчин ($p < 0{,}001$) (Таблица 16).

Таблица 16 — Сравнительная характеристика клинических параметров реконвалесцентов с фенотипом алопеции, остальных пациентов с постковидным синдромом и без постковидного синдрома

Показатели	Реконвалесценты с АФ, n = 35	Остальные реконвалесценты с ПКС, n = 173	*p**	Реконвалесценты без ПКС, n = 62	*p***
Возраст, лет	52,0 [46,0; 65,0]	56,0 [44,0; 65,0]	0,990	46,5 [39,0; 59,0]	**0,026**
Женщины	31 (88,6)	90 (52,0)	**< 0,001**	26 (41,9)	**< 0,001**
Тяжесть течения COVID-19:					
- легкое течение	15 (42,9)	81 (46,8)	0,668	31 (50,0)	0,500
- среднетяжелое течение	17 (48,6)	80 (46,2)	0,801	31 (50,0)	0,893
- тяжелое течение	3 (8,6)	12 (6,9)	0,733	—	—
Курение	12 (34,3)	60 (34,7)	0,964	22 (35,5)	0,905
ФА < 3 ч/нед.	25 (71,4)	121 (69,9)	0,957	51 (82,3)	0,395
ИМТ, кг/м^2	27,8 [24,7; 32,4]	29,0 [25,3; 33,1]	0,654	26,3 [23,9; 30,5]	0,184
ОТ, см	91,0 [86,0; 109,0]	101,0 [88,0; 109,8]	0,160	91,0 [82,0; 100,0]	0,298
Ожирение	16 (45,7)	72 (41,6)	0,620	16 (25,8)	0,934
АО	31 (88,6)	140 (80,9)	0,439	31 (50,0)	**< 0,001**
ЧСС, уд./мин	67,0 [62,0; 77,0]	67,0 [61,0; 73,5]	0,687	67,0 [58,0; 73,0]	0,227
САД, мм рт. ст.	122,5 [110,0; 132,5]	127,5 [117,3; 136,5]	0,125	120,0 [115,0; 130,0]	0,997
ДАД, мм рт. ст.	80,0 [70,0; 82,5]	80,5 [75,0; 87,5]	0,053	80,0 [72,0; 84,8]	0,480
Сердечно-сосудистые заболевания до COVID-19	21 (60,0)	111 (64,2)	0,641	29 (46,8)	0,128
Бронхолёгочные заболевания до COVID-19	3 (8,6)	18 (10,4)	0,743	7 (11,3)	0,672

Примечания

1 АФ — фенотип алопеции; ПКС — постковидный синдром; ФА — физическая активность; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ЧСС — частота сердечных сокращений; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

Показатели	Реконвалесценты с АФ, n = 35	Остальные реконвалесценты с ПКС, n = 173	*p**	Реконвалесценты без ПКС, n = 62	*p***
2 Значения непрерывных показателей приведены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей — Me [Q_1; Q_3]; категориальных показателей в виде абсолютных значений и относительных частот — n (%). 3 *p** — статистическая значимость между реконвалецентами с фенотипом алопеции и остальными реконвалесцентами с ПКС; *p*** — статистическая значимость между реконвалецентами с фенотипом алопеции и реконвалесцентами без ПКС.					

У реконвалесцентов с фенотипом алопеции тяжесть острого периода COVID-19 статистически не отличалась от тяжести острого периода остальных реконвалесцентов с ПКС ($p > 0,05$) (Таблица 16).

Анализ терапии острого COVID-19 не выявил статистической разницы между группой лиц с фенотипом алопеции и другими реконвалесцентами с ПКС (Таблица 17).

Таблица 17 — Терапия острого периода COVID-19 у реконвалесцентов с фенотипа алопеции, остальных пациентов с постковидным синдромом и без постковидного синдрома

Виды терапии острого COVID-19	Реконвалесценты с АФ, n = 35	Остальные реконвалесценты с ПКС, n = 173	*p**	Реконвалесценты без ПКС, n = 62	*p***
Антикоагулянтная терапия	9 (25,7)	24 (13,9)	0,123	6 (9,7)	0,071
Кислородотерапия	3 (8,6)	11 (6,4)	0,311	2 (3,2)	0,088
ГКС терапия	2 (5,7)	28 (16,2)	0,110	7 (11,3)	0,251
Антибиотикотерапия	12 (34,3)	50 (28,9)	0,298	17 (27,4)	0,126
Противовирусная терапия	5 (14,3)	30 (17,3)	0,808	14 (22,6)	0,437
Примечания 1 АФ — фенотип алопеции; ПКС — постковидный синдром; ГКС терапия — глюкокортикоидная терапия. 2 Значения категориальных показателей приведены в виде абсолютных значений и относительных частот — n (%). 3 *p** — статистическая значимость между реконвалецентами с фенотипом алопеции и остальными реконвалесцентами с ПКС; *p*** — статистическая значимость между реконвалецентами с фенотипом алопеции и реконвалесцентами без ПКС.					

Частота курения, низкой ФА, ожирения, АО, сердечно-сосудистых и бронхолёгочных заболеваний до дебюта COVID-19, а также показатели ЧСС, САД и ДАД не различались между группами ($p > 0,05$) (Таблица 16).

У лиц с фенотипом алопеции выявлены более низкие медианные значения ряда лабораторных показателей по сравнению с остальными пациентами с ПКС. В частности, уровень гемоглобина был ниже на 5,1 % ($p = 0,011$), АЛТ — на 27,3 % ($p = 0,024$), АСТ — на 4,8 % ($p = 0,042$), креатинина — на 9,4 % ($p = 0,007$) и мочевой кислоты — на 15,4 % ($p = 0,003$). По остальным лабораторным показателям статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было ($p > 0,05$). Медианные значения статистически значимых лабораторных показателей находились в пределах референсного диапазона, однако верхний квартиль ГПН достигал 6,9 ммоль/л, что указывало на смещение распределения в сторону верхней границы диапазона (Таблица 18, Приложение Д).

Таблица 18 — Сравнительная характеристика лабораторных показателей реконвалесцентов COVID-19 с фенотипом алопеции, остальных пациентов с постковидным синдромом и без постковидного синдрома

Показатели	Реконвалесценты с АФ фенотипом, n = 35	Остальные реконвалесценты с ПКС, n = 173	*p**	Реконвалесценты без ПКС, n = 62	*p***
Лейкоциты, 10^9/л	5,8 [4,9; 7,2]	5,6 [4,8; 6,9]	0,837	5,6 [4,8; 6,4]	0,315
Лимфоциты, %	30,0 [23,0; 34,0]	30,0 [25,0; 34,0]	0,970	30,0 [25,5; 34,5]	0,778
Тромбоциты, 10^9/л	243,0 [208,0; 290,0]	221,5 [185,0; 269,8]	0,051	217,0 [182,5; 253,5]	**0,016**
Гемоглобин, г/л	131,0 [120,0; 142,0]	138,0 [128,0; 147,0]	**0,011**	142,0 [131,0; 153,0]	**0,002**
ГПН, ммоль/л	6,0 [5,7; 6,9]	6,3 [5,7; 7,1]	0,306	5,7 [5,4; 6,1]	**0,021**
АЛТ, Ед/л	16,0 [12,0; 25,0]	22,0 [15,0; 31,0]	**0,024**	21,0 [14,8; 29,5]	0,080
АСТ, Ед/л	20,0 [16,0; 23,0]	21,0 [18,0; 27,0]	**0,042**	20,0 [17,8; 25,0]	0,135

Показатели	Реконвалесценты с АФ фенотипом, n = 35	Остальные реконвалесценты с ПКС, n = 173	*p**	Реконвалесценты без ПКС, n = 62	*p***
Креатинин, мкмоль/л	77,0 [69,0; 85,0]	85,0 [74,0; 94,0]	**0,007**	87,5 [80,5; 98,0]	< **0,001**
СКФ, мл/мин/1,73 м^2	76,0 [68,0; 89,0]	80,0 [68,5; 90,0]	0,634	81,5 [70,8; 94,3]	0,279
Мочевая кислота, мкмоль/л	303,0 [274,0; 349,0]	358,0 [293,5; 424,0]	**0,003**	365,5 [292,0; 415,5]	**0,005**
Общий белок, г/л	74,0 [71,0; 78,0]	74,0 [70,0; 78,0]	0,627	74,0 [70,0; 76,0]	0,821
СРБ, мг/л	4,2 [2,5; 7,6]	3,8 [1,8; 10,4]	0,849	3,2 [1,5; 8,2]	0,244
Фибриноген, г/л	3,6 [2,9; 4,0]	3,6 [2,9; 4,0]	0,879	4,0 [3,2; 4,7]	**0,044**

Примечания

1 АФ — фенотип алопеции; ПКС — постковидный синдром; ГПН — глюкоза плазмы крови натощак; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; СРБ — С-реактивный белок.

2 Значения непрерывных показателей приведены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей — Me [Q_1; Q_3].

3 *p** — статистическая значимость между реконвалецентами с фенотипом алопеции и остальными реконвалесцентами с ПКС; *p*** — статистическая значимость между реконвалецентами с фенотипом алопеции и реконвалесцентами без ПКС.

Резюме

Фенотип алопеции характеризовался наличием постковидной телогеновой алопеции и регистрировался у 16,8 % реконвалесцентов с ПКС. Фенотип чаще отмечался у женщин и характеризовался сопоставимыми с другими реконвалесцентами ПКС возрастным распределением, частотой тяжелого течения острого COVID-19 и отсутствием различий по основным анамнестическим и клиническим характеристикам. Лабораторно у пациентов с фенотипом алопеции выявлены более низкие медианные уровни гемоглобина, трансаминаз, креатинина и мочевой кислоты по сравнению с остальными реконвалесцентами с ПКС; при этом статистически значимые показатели оставались в пределах референсных значений, однако верхний квартиль ГПН достигал 6,9 ммоль/л. По остальным лабораторным параметрам статистически значимых различий выявлено не было.

При сравнительном анализе с реконвалесцентами без ПКС пациенты с фенотипом алопеции были старше; в данной группе была выше доля женщин и чаще выявлялось АО. У пациентов с фенотипом алопеции отмечались более высокие уровни тромбоцитов, СОЭ и ГПН, тогда как значения уровней гемоглобина, креатинина, мочевой кислоты и фибриногена были ниже, чем у реконвалесцентов без ПКС.

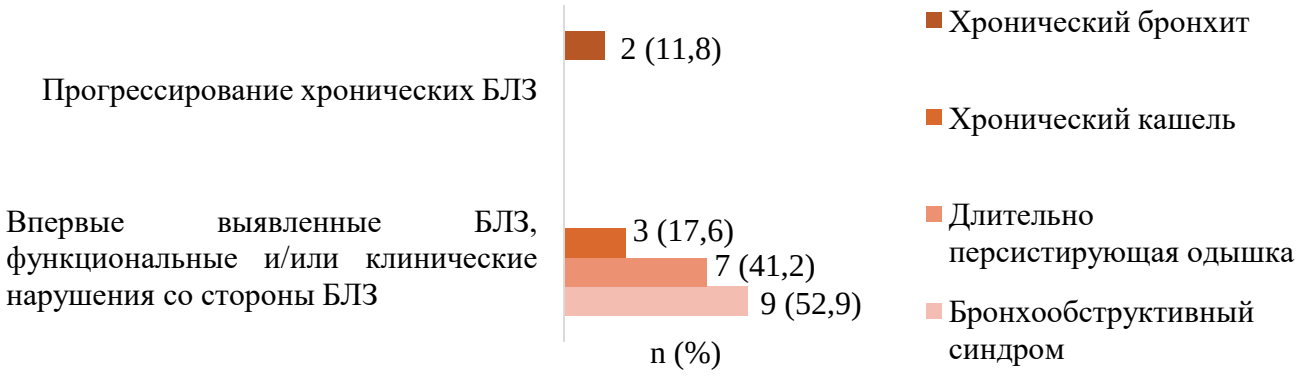
3.5 Характеристика бронхолёгочного фенотипа постковидного синдрома

Бронхолёгочный фенотип регистрировался у 17 из 208 реконвалесцентов с ПКС (8,2 %).

Средний возраст реконвалесцентов с бронхолёгочным фенотипом составил — 50,3 ± 16,9 года, доля мужчин — 64,7 %.

У пациентов данной группы наблюдались впервые выявленные бронхолёгочные заболевания, функциональные и/или клинические нарушения бронхолёгочной системы в постковидный период, а также прогрессирование (ухудшение клинических и функциональных проявлений заболевания на фоне проводимой базовой терапии) хронических заболеваний бронхолёгочной системы.

Структура бронхолёгочного фенотипа ПКС представлена на рисунке 13.

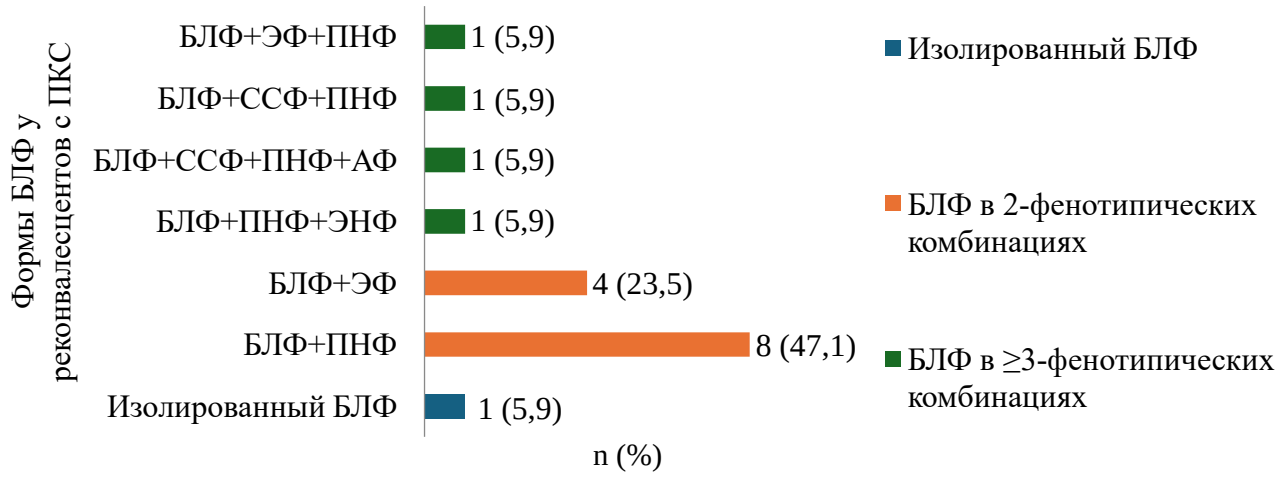


Примечание — БЛЗ — бронхолёгочные заболевания.

Рисунок 13 — Структура бронхолёгочного фенотипа постковидного синдрома

Среди пациентов с бронхолёгочным фенотипом изолированный вариант регистрировался у 1 пациента (5,9 %), тогда как в большинстве случаев данный фенотип сочетался с другими клиническими проявлениями ПКС.

Наиболее часто бронхолёгочный фенотип регистрировался с психоневрологическим фенотипом — у 8 реконвалесцентов (47,1 %). Реже наблюдались комбинации бронхолёгочного и эндокринного фенотипов — у 4 пациентов (23,5 %). Бронхолёгочный фенотип у части обследованных входил в состав более сложных фенотипических структур, включающих 3 и более фенотипов одновременно: бронхолёгочный, психоневрологический и эндокринный; бронхолёгочный, сердечно-сосудистый, психоневрологический и фенотип алопеции; бронхолёгочный, эндокринный и психоневрологический; бронхолёгочный, сердечно-сосудистый и психоневрологический фенотип — по 1 реконвалесценту в каждой группе (5,9 %) (Рисунок 14).



Примечание — ПКС — постковидный синдром; ЭФ — эндокринный фенотип; БЛФ — бронхолёгочный фенотип; ПНФ — психоневрологический фенотип; ССФ — сердечно-сосудистый фенотип; АФ — фенотип алопеции.

Рисунок 14 — Частота бронхолёгочного фенотипа в изолированном формате и в комбинациях

Пациенты с бронхолёгочным фенотипом и остальные реконвалесценты с ПКС не различались по возрасту и полу, что подтверждалось отсутствием

статистически значимых межгрупповых различий (p = 0,318 и p = 0,092, соответственно) (Таблица 19).

Таблица 19 — Сравнительная характеристика клинических параметров реконвалесцентов с бронхолёгочным фенотипом, остальных пациентов с постковидным синдромом и без постковидного синдрома

Показатели	Реконвалесценты с БЛФ, n = 17	Остальные реконвалесценты с ПКС, n = 191	p*	Реконвалесценты без ПКС, n = 62	p**
Возраст, лет	50,0 [35,0; 65,5]	55,0 [46,0; 65,0]	0,318	46,5 [39,0; 59,3]	0,825
Мужчины	11 (64,7)	83 (43,5)	0,092	26 (41,9)	0,621
Тяжесть течения COVID-19:					
- легкое течение	6 (35,3)	90 (47,1)	0,350	31 (50,0)	0,285
- среднетяжелое течение	10 (58,8)	87 (45,6)	0,294	31 (50,0)	0,521
- тяжелое течение	1 (5,9)	14 (7,3)	0,826	—	—
Курение	9 (52,9)	63 (33,0)	0,097	22 (35,5)	0,192
ФА < 3 ч/нед.	13 (76,5)	133 (69,6)	0,699	51 (82,3)	0,304
ИМТ, кг/м^2	28,7 [27,5; 34,0]	28,7 [27,5; 34,0]	0,636	26,3 [23,9; 30,5]	0,078
ОТ, см	107,0 [93,5; 110,0]	100,0 [87,0; 109,3]	0,229	91,0 [82,0; 100,0]	**0,005**
Ожирение	7 (41,2)	81 (42,4)	0,507	16 (25,8)	0,784
АО	16 (94,1)	155 (81,2)	0,243	31 (50,0)	**0,002**
ЧСС, уд./мин	65,0 [60,5; 73,0]	67,0 [61,0; 75,0]	0,796	67,0 [58,0; 73,0]	0,816
САД, мм рт.ст.	130,0 [124,8; 140,0]	126,5 [115,0; 135,0]	**0,046**	120,0 [115,0; 130,0]	**0,004**
ДАД, мм рт.ст.	85,0 [80,0; 90,0]	80,0 [72,5; 87,5]	0,058	80,0 [72,0; 84,8]	**0,022**
Сердечно-сосудистые заболевания до COVID-19	10 (58,8)	122 (63,9)	0,679	29 (46,8)	0,190

Показатели	Реконвалесценты с БЛФ, n = 17	Остальные реконвалесценты с ПКС, n = 191	*p**	Реконвалесценты без ПКС, n = 62	*p***
Бронхолёгочные заболевания до COVID-19	2 (11,8)	21 (11,0)	0,923	7 (11,3)	0,147

Примечания

1 БЛФ — бронхолёгочный фенотип; ПКС — постковидный синдром; ФА — физическая активность; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; АО — абдоминальное ожирение; ЧСС — частота сердечных сокращений; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

2 Значения непрерывных показателей приведены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей — Me [Q_1; Q_3]; категориальных показателей в виде абсолютных значений и относительных частот — n (%).

3 *p** — статистическая значимость между реконвалецентами с бронхолёгочным фенотипом и остальными реконвалесцентами с ПКС; *p*** — статистическая значимость между реконвалецентами с бронхолёгочным фенотипом и реконвалесцентами без ПКС.

Анализ тяжести острого течения COVID-19 не выявил различий между реконвалесцентами с бронхолёгочным фенотипом и остальными реконвалесцентами с ПКС ($p > 0,05$) (Таблица 19).

Проведенный анализ терапии в остром периоде COVID-19 не показал статистически значимых различий между лицами с бронхолёгочным фенотипом и реконвалесцентами, имеющими другие проявления ПКС ($p > 0,05$) (Таблица 20).

Таблица 20 — Терапия острого периода COVID-19 у реконвалесцентов с бронхолёгочным фенотипом, остальных пациентов с постковидным синдромом и без постковидного синдрома

Виды терапии острого COVID-19	Реконвалесценты с БЛФ ПКС, n = 17	Остальные реконвалесценты COVID-19 с ПКС, n = 191	*p**	Реконвалесценты без ПКС, n = 62	*p***
Антикоагулянтная терапия	4 (23,5)	29 (15,2)	0,802	6 (9,7)	0,365
Кислородотерапия	1 (5,9)	13 (6,8)	0,860	2 (3,2)	0,526
ГКС терапия	2 (11,8)	28 (14,7)	0,517	7 (11,3)	0,976
Антибиотикотерапия	6 (35,3)	56 (29,3)	0,984	17 (27,4)	0,611
Противовирусная терапия	4 (23,5)	31 (16,2)	0,758	14 (22,6)	0,767

Виды терапии острого COVID-19	Реконвалесценты с БЛФ ПКС, n = 17	Остальные реконвалесценты COVID-19 с ПКС, n = 191	*p**	Реконвалесценты без ПКС, n = 62	*p***
Примечания 1 БЛФ — бронхолёгочный фенотип; ПКС — постковидный синдром; ГКС терапия — глюкокортикоидная терапия. 2 Значения категориальных показателей приведены в виде абсолютных значений и относительных частот — n (%). 3 *p** — статистическая значимость между реконвалецентами с бронхолёгочным фенотипом и остальными реконвалесцентами с ПКС; *p*** — статистическая значимость между реконвалецентами с бронхолёгочным фенотипом и реконвалесцентами без ПКС.					

Значения уровня САД у лиц с бронхолёгочным фенотипом были на 2,8 % выше, чем у остальных реконвалесцентов с ПКС ($p = 0,046$) (Таблица 19).

Сравнительный анализ клинико-анамнестических характеристик не выявил статистически значимых различий между группами по частоте курения, низкой физической активности, ожирения и АО, наличию сердечно-сосудистых и бронхолёгочных заболеваний до перенесенной инфекции, а также по значениям ЧСС и ДАД ($p > 0,05$) (Таблица 19).

При проведении сравнительного анализа лабораторных показателей статистически значимых различий между реконвалесцентами с бронхолёгочным фенотипом и остальными реконвалесцентами с ПКС выявлено не было ($p > 0,05$) (Таблица 21, Приложение Е).

Таблица 21 — Сравнительная характеристика лабораторных показателей реконвалесцентов с бронхолёгочным фенотипом, остальных пациентов с постковидным синдромом и без постковидного синдрома

Показатели	Реконвалесценты с БЛФ, n = 17	Остальные реконвалесценты с ПКС, n = 191	*p**	Реконвалесценты без ПКС, n = 62	*p***
Лейкоциты, 10^9/л	6,0 [4,6; 6,4]	5,7 [4,9; 7,1]	0,742	5,6 [4,8; 6,4]	0,725
Лимфоциты, %	26,0 [20,0; 35,5]	30,0 [25,0; 34,0]	0,159	30,0 [25,5; 34,5]	0,193
Тромбоциты, 10^9/л	221,0 [206,0; 258,5]	229,0 [190,5; 271,3]	0,831	217,0 [182,5; 253,5]	0,342

Показатели	Реконвалесценты с БЛФ, n = 17	Остальные реконвалесценты с ПКС, n = 191	*p**	Реконвалесценты без ПКС, n = 62	*p***
Гемоглобин, г/л	138,0 [132,5; 148,5]	136,0 [125,0; 147,0]	0,445	142,0 [131,0; 153,0]	0,607
ГПН, ммоль/л	6,5 [5,8; 7,2]	6,2 [5,7; 7,0]	0,529	5,7 [5,4; 6,1]	**0,002**
ОХС, ммоль/л	4,8 [4,3; 6,0]	5,3 [4,6; 6,2]	0,206	5,4 [4,7; 6,5]	0,084
ХС ЛНП, ммоль/л	3,1 [2,2; 3,8]	3,4 [2,6; 4,1]	0,383	3,4 [2,7; 4,2]	0,154
ХС ЛВП, ммоль/л	1,1 [1,1; 1,5]	1,3 [1,0; 1,6]	0,394	1,3 [1,1; 1,6]	0,183
ТГ, ммоль/л	1,4 [1,1; 1,9]	1,4 [1,0; 2,1]	0,920	1,2 [0,9; 1,9]	0,421
ХС не-ЛВП, ммоль/л	3,8 [3,1; 4,6]	4,0 [3,1; 4,9]	0,450	4,1 [3,2; 5,0]	0,270
СРБ, мг/л	3,2 [1,7; 8,4]	3,8 [1,9; 10,4]	0,560	3,2 [1,5; 8,2]	0,783
Фибриноген, г/л	4,0 [2,9; 4,2]	3,6 [2,9; 4,0]	0,293	4,0 [3,2; 4,7]	0,320

Примечания

1 БЛФ — бронхолёгочный фенотип; ПКС — постковидный синдром; ГПН — глюкоза плазмы крови натощак; ОХС — общий холестерин; ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ — триглицериды; ХС не-ЛВП — холестерин, не связанный с липопротеинами высокой плотности; СРБ — С-реактивный белок.

2 Значения непрерывных показателей приведены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей — Me [Q_1; Q_3].

3 *p** — статистическая значимость между реконвалецентами с бронхолёгочным фенотипом и остальными реконвалесцентами с ПКС; *p*** — статистическая значимость между реконвалецентами с бронхолёгочным фенотипом и реконвалесцентами без ПКС.

Резюме

Бронхолёгочный фенотип характеризовался впервые возникшими БЛЗ, функциональными и/или клиническими нарушениями бронхолёгочной системы в постковидном периоде, а также прогрессированием хронической бронхолёгочной патологии. Фенотип был выявлен у 8,2 % реконвалесцентов с ПКС. В большинстве случаев данный фенотип регистрировался в сочетании с другими фенотипами ПКС, преимущественно с психоневрологическим фенотипом. При сравнительном анализе реконвалесцентов с бронхолёгочным фенотипом и остальных пациентов с ПКС установлено статистически значимое повышение уровня САД в исследуемой группе. По возрастно-половым характеристикам, тяжести перенесенного

COVID-19, а также основным анамнестическим и клиническим показателям статистически значимых межгрупповых различий не выявлено. Межгрупповые различия лабораторных показателей также отсутствовали.

При сравнительном анализе с реконвалесцентами без ПКС у пациентов с бронхолёгочным фенотипом установлены статистически значимо более высокие значения ОТ, более высокая частота АО, а также более высокие уровни САД, ДАД, моноцитов и ГПН.

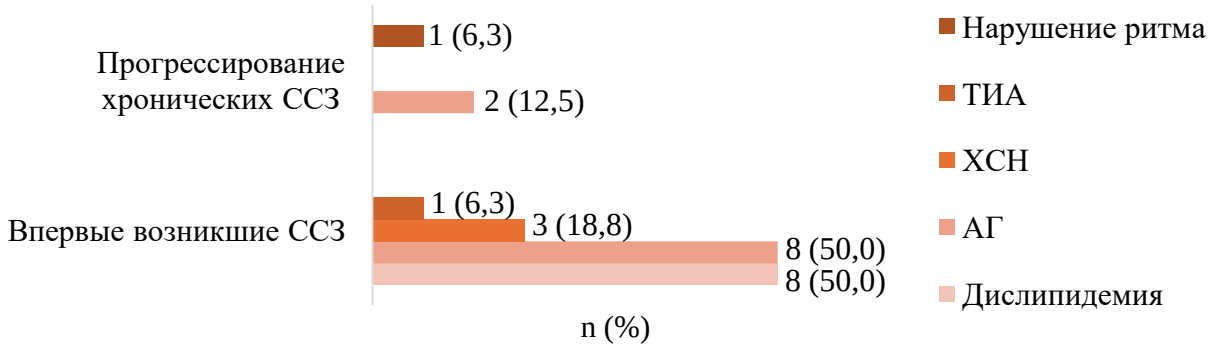
3.6 Характеристика сердечно-сосудистого фенотипа постковидного синдрома

Сердечно-сосудистый фенотип регистрировался у 16 из 208 реконвалесцентов с ПКС (7,7 %).

Средний возраст реконвалесцентов с сердечно-сосудистым фенотипом — 47,5 ± 10,3 года, доля мужчин — 56,3 %.

Сердечно-сосудистый фенотип представлен впервые выявленными сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также прогрессированием (недостижение индивидуальных целевых клинических и функциональных показателей сердечно-сосудистой системы на фоне оптимально подобранной медикаментозной терапии) хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Структура сердечно-сосудистого фенотипа представлена на рисунке 15.

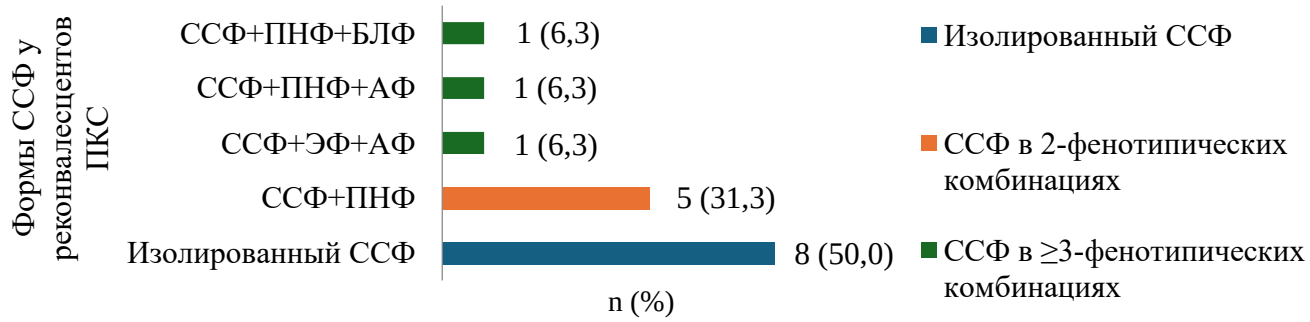


Примечание — ТИА — транзиторная ишемическая атака; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; АГ — артериальная гипертензия; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Рисунок 15 — Структура сердечно-сосудистого фенотипа постковидного синдрома

Среди реконвалесцентов с сердечно-сосудистым фенотипом его изолированный вариант регистрировался у 8 пациентов (50,0 %), тогда как у остальных данный фенотип сочетался с другими проявлениями ПКС.

Чаще сердечно-сосудистый фенотип сочетался с психоневрологическим фенотипом — у 5 реконвалесцентов (31,3 %). Реже регистрировались более сложные комбинации: сердечно-сосудистый, эндокринный и фенотип алопеции; сердечно-сосудистый, психоневрологический и фенотип алопеции; а также сердечно-сосудистый, психоневрологический и бронхолёгочный фенотип — единичные случаи (Рисунок 16).



Примечание — ПКС — постковидный синдром; ЭФ — эндокринный фенотип; БЛФ — бронхолёгочный фенотип; ПНФ — психоневрологический фенотип; ССФ — сердечно-сосудистый фенотип; АФ — фенотип алопеции.

Рисунок 16 — Частота сердечно-сососудистого фенотипа в изолированном формате и в комбинациях

При анализе демографических данных было выявлено, что медианный возраст лиц с сердечно-сосудистым фенотипом в 1,2 раза ниже, чем возраст остальных реконвалесцентов с ПКС (p = 0,016), статистически значимых различий по полу выявлено не было (p = 0,355) (Таблица 22).

Между реконвалесцентами с сердечно-сосудистым фенотипом и остальными реконвалесцентами с ПКС различий по степеням тяжести острого периода COVID-19 выявлено не было (p > 0,05) (Таблица 22).

Таблица 22 — Сравнительная характеристика клинических параметров реконвалесцентов COVID-19 с сердечно-сосудистым фенотипом, остальных пациентов с постковидным синдромом и без постковидного синдрома

Показатели	Реконвалесценты с ССФ, n = 16	Остальные реконвалесценты с ПКС, n = 192	p*	Реконвалесценты без ПКС, n = 62	p**
Возраст, лет	46,0 [41,3; 55,0]	56,0 [46,0; 65,0]	**0,016**	46,5 [39,0; 59,3]	0,833
Мужчины	9 (56,3)	85 (44,3)	0,355	26 (41,9)	0,896
Тяжесть течения COVID-19:					
- легкое течение	9 (56,3)	87 (45,3)	0,400	31 (50,0)	0,657
- среднетяжелое течение	5 (31,3)	92 (47,9)	0,201	31 (50,0)	0,184
- тяжелое течение	2 (12,5)	13 (6,8)	0,296	—	—
Курение	6 (37,5)	66 (34,4)	0,801	22 (35,5)	0,881
ФА < 3 ч/нед.	12 (75,0)	134 (69,8)	0,621	51 (82,3)	0,265
ИМТ, кг/м^2	28,0 [24,7; 32,8]	29,0 [25,1; 33,5]	0,605	26,3 [23,9; 30,5]	0,353
ОТ, см	97,0 [88,5; 106,0]	100,0 [88,0;110,0]	0,390	91,0 [82,0;100,0]	0,162
Ожирение	5 (31,3)	83 (43,2)	0,730	16 (25,8)	0,498
АО	13 (81,3)	158 (82,3)	0,733	31 (50,0)	**0,039**
ЧСС, уд./мин	67,5 [57,3; 71,5]	67,0 [62,0; 75,0]	0,295	67,0 [58,0; 73,0]	0,642

Показатели	Реконвалесценты с ССФ, n = 16	Остальные реконвалесценты с ПКС, n = 192	*p**	Реконвалесценты без ПКС, n = 62	*p***
САД, мм рт. ст.	129,8 [118,1; 140,0]	126,8 [115,6; 135,0]	0,692	120,0 [115,0; 130,0]	0,216
ДАД, мм рт. ст.	84,8 [73,1; 90,0]	80,0 [75,0; 87,4]	0,231	80,0 [72,0; 84,8]	0,124
Сердечно-сосудистые заболевания до COVID-19	3 (18,8)	132 (68,8)	< **0,001**	29 (46,8)	**0,042**
Бронхолёгочные заболевания до COVID-19	1 (6,3)	20 (10,4)	0,595	7 (11,3)	0,554

Примечания

1 ССФ — сердечно-сосудистый фенотип; ПКС — постковидный синдром; ФА — физическая активность; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ЧСС — частота сердечных сокращений; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

2 Значения непрерывных показателей приведены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей — Me [Q_1; Q_3]; категориальных показателей в виде абсолютных значений и относительных частот — n (%).

3 *p** — статистическая значимость между реконвалецентами с сердечно-сосудитым фенотипом и остальными реконвалесцентами с ПКС; *p*** — статистическая значимость между реконвалецентами с сердечно-сосудистым фенотипом и реконвалесцентами без ПКС.

Анализ терапии острого COVID-19 не выявил статистической разницы между группой лиц с сердечно-сосудистым фенотипом и другими реконвалесцентами с ПКС ($p > 0,05$) (Таблица 23).

Таблица 23 — Терапия острого периода COVID-19 у реконвалесцентов с сердечно-сосудистым фенотипом, с другими фенотипами постковидного синдрома и без постковидного синдрома

Виды терапии острого COVID-19	Реконвалесценты с ССФ, n = 16	Остальные реконвалесценты с ПКС, n = 192	*p**	Реконвалесценты без ПКС, n = 62	*p***
Антикоагулянтная терапия	3 (18,8)	30 (15,6)	0,510	6 (9,7)	0,243
Кислородотерапия	1 (6,3)	30 (15,6)	0,860	2 (3,2)	0,526
ГКС терапия	2 (12,5)	28 (14,6)	0,517	7 (11,3)	0,976

Виды терапии острого COVID-19	Реконвалесценты с ССФ, n = 16	Остальные реконвалесценты с ПКС, n = 192	*p**	Реконвалесценты без ПКС, n = 62	*p***
Антибиотикотерапия	4 (25,0)	58 (30,2)	0,264	17 (27,4)	0,687
Противовирусная терапия	1 (6,3)	34 (17,7)	0,088	14 (22,6)	0,051

Примечания

1 ССФ — сердечно-сосудистый фенотип; ПКС — постковидный синдром; ГКС терапия — глюкокортикоидная терапия.

2 Значения категориальных показателей приведены в виде абсолютных значений и относительных частот — n (%).

3 *p** — статистическая значимость между реконвалецентами с сердечно-сосудитым фенотипом и остальными реконвалесцентами с ПКС; *p*** — статистическая значимость между реконвалецентами с сердечно-сосудистым фенотипом и реконвалесцентами без ПКС.

Наличие сердечно-сосудистых заболеваний до дебюта COVID-19 у пациентов с сердечно-сосудистым фенотипом ПКС регистрировалось в 3,7 раза реже, чем у остальных реконвалесцентов с ПКС ($p < 0,001$) (Таблица 22).

Пациенты с сердечно-сосудистым фенотипом ПКС и реконвалесценты с другими проявлениями ПКС не различались по распространенности основных факторов риска (курение, низкая физическая активность, ожирение, АО), наличию бронхолёгочной патологии до COVID-19, а также по значениям ЧСС и АД ($p > 0,05$) (Таблица 22).

До дебюта COVID-19 у лиц с сердечно-сосудистым фенотипом на фоне прогрессирующего течения хронических ССЗ применялась оптимально подобранная терапия; у пациентов с АГ значения АД соответствовали целевому уровню (Таблица 24).

Таблица 24 — Сравнительная характеристика медикаментозной терапии реконвалесцентов COVID-19 с сердечно-сосудистым фенотипом, остальных пациентов с постковидным синдромом и без постковидного синдрома

Виды терапии острого COVID-19	Реконвалесценты с ССФ, n = 16	Остальные реконвалесценты с ПКС, n = 192	*p**	Реконвалесценты без ПКС, n = 62	*p***
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	1 (6,3)	51 (26,6)	0,070	4 (6,5)	0,952
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	0 (0,0)	49 (25,5)	—	0 (0,0)	—
Бета-адреноблокаторы	2 (12,5)	59 (30,7)	0,121	12 (19,4)	0,492
Блокаторы кальциевых каналов	0 (0,0)	34 (17,7)	—	3 (4,8)	—
Диуретики	0 (0,0)	54 (28,1)	—	8 (12,9)	—
Антигипертензивные препараты центрального действия	1 (6,3)	8 (4,2)	0,698	1 (1,6)	0,309

Примечания

1 ССФ — сердечно-сосудистый фенотип, ПКС — постковидный синдром.

2 Значения категориальных показателей приведены в виде абсолютных значений и относительных частот — n (%).

3 *p** — статистическая значимость между реконвалецентами с сердечно-сосудитым фенотипом и остальными реконвалесцентами с ПКС; *p*** — статистическая значимость между реконвалецентами с сердечно-сосудистым фенотипом и реконвалесцентами без ПКС.

При сравнительном анализе параметров ЭКГ и ЭхоКГ у реконвалесцентов с сердечно-сосудистым фенотипом и остальных реконвалесцентов с ПКС статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$) (Таблица 25).

Таблица 25 — Сравнительная характеристика электрокардиографических и эхокардиографических показателей реконвалесцентов COVID-19 с сердечно-сосудистым фенотипом, остальных пациентов с постковидным синдромом и без постковидного синдрома

Показатели	Реконвалесценты с ССФ, n = 16	Остальные реконвалесценты с ПКС, n = 192	*p**	Реконвалесценты без ПКС, n = 62	*p***
QT, с	0,4 [0,3; 0,4]	0,4 [0,3; 0,4]	0,713	0,4 [0,3; 0,4]	0,518
QRS, с	0,08 [0,08; 0,09]	0,08 [0,08; 0,09]	0,979	0,08 [0,08; 0,09]	0,948
Ао, мм	32,5 [29,3; 35,7]	32,0 [29,8; 35,0]	0,938	32,0 [29,7; 35,0]	0,642
Поперечник ЛП, мм	38,5 [36,8; 40,5]	38,0 [36,8; 42,0]	0,944	38,5 [35,3; 42,0]	0,890
Длинник ЛП, мм	50,5 [46,1; 52,0]	50,0 [46,0; 55,0]	0,445	51,0 [46,0; 55,0]	0,365
ПЖ, мм	25,0 [21,8; 30,3]	26,0 [21,0; 31,0]	0,951	26,0 [21,0; 31,0]	0,730
МЖП, мм	9,9 [9,3; 11,0]	10,6 [9,5; 12,0]	0,165	10,6 [9,7; 12,0]	0,719
КДР ЛЖ, мм	51,5 [49,0; 53,0]	51,0 [47,0; 54,0]	0,996	51,0 [47,2; 54,0]	0,383
КСР ЛЖ, мм	31,9 [27,8; 34,8]	31,9 [29,0; 34,0]	0,972	31,9 [29,0; 34,0]	0,766
ЗС, мм	9,0 [7,9; 9,8]	9,0 [8,3; 10,0]	0,563	9,0 [8,3; 10,0]	0,663
Поперечник ПП, мм	35,5 [33,8; 39,3]	35,0 [32,0; 38,0]	0,301	35,0 [32,0; 38,0]	0,250
Длинник ПП, мм	47,5 [43,8; 51,3]	48,0 [44,0; 51,0]	0,745	49,0 [44,0; 51,3]	0,505
Митральный клапан, Vmax, м/с	0,6 [0,6; 0,8]	0,7 [0,6; 0,8]	0,748	0,7 [0,6; 0,8]	0,379
Митральный клапан, градиент, мм рт. ст	1,6 [1,3; 2,2]	1,9 [1,2; 2,2]	0,711	2,0 [1,2; 2,2]	0,355
Аортальный клапан, Vmax, м/с	1,2 [1,1; 1,3]	1,3 [1,1; 1,3]	0,134	1,32 [1,2; 1,5]	0,550
Аортальный клапан, градиент, мм рт. ст	6,1 [5,2; 7,3]	6,8 [5,7; 8,4]	0,139	6,9 [5,7; 8,4]	0,554
Легочная артерия, Vmax, м/с	0,8 [0,7; 1,0]	0,8 [0,7; 1,0]	0,330	0,8 [0,7; 1,0]	0,065
Легочная артерия, градиент, мм рт. ст.	2,5 [2,0; 3,4]	2,8 [2,1; 3,7]	0,507	2,8 [2,1; 3,7]	0,147
ФВ по Симпсону, %	66,5 [62,8; 70,0]	67,0 [63,0; 70,0]	0,891	67,0 [63,0; 70,0]	0,890

Показатели	Реконвалесценты с ССФ, n = 16	Остальные реконвалесценты с ПКС, n = 192	*p**	Реконвалесценты без ПКС, n = 62	*p***
Расчетное давление в ЛА, мм рт. ст.	20,5 [11,0; 24,3]	20,0 [15,0; 24,0]	0,798	20,0 [15,0; 24,0]	0,857
Диастолическая дисфункция (по 1 типу)	6 (37,5)	116 (60,4)	0,188	22 (35,5)	0,375
ММ ЛЖ, г	181,5 [158,3; 197,8]	182,5 [151,8; 224,3]	0,474	183,0 [153,0; 224,0]	0,674
ИММ ЛЖ, г/м²	86,0 [77,9; 100,5]	93,3 [82,3; 111,2]	0,128	92,2 [82,0; 111,0]	0,684
ОТС ЛЖ	0,3 [0,3; 0,4]	0,3 [0,3; 0,4]	0,498	0,3 [0,3; 0,4]	0,625
ГЛЖ	2 (12,5)	13 (6,8)	0,399	8 (12,9)	0,564

Примечания

1 Ао — диаметр корня аорты; ЛП — левое предсердие; ПЖ — размер правого желудочка в четырехкамерном сечении; МЖП — толщина межжелудочковой перегородки в диастолу; КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ — конечно-систолический размер левого желудочка; ЗС — толщина задней стенки в диастолу; ПП — правое предсердие; ММ ЛЖ — масса миокарда левого желудочка; ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ОТС ЛЖ — относительная толщина стенки левого желудочка; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка.

2 Значения непрерывных показателей приведены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей — Me [Q_1; Q_3]; категориальных показателей в виде абсолютных значений и относительных частот — n (%).

3 *p** — статистическая значимость между реконвалецентами с сердечно-сосудитым фенотипом и остальными реконвалесцентами с ПКС; *p*** — статистическая значимость между реконвалецентами с сердечно-сосудистым фенотипом и реконвалесцентами без ПКС.

При анализе лабораторных параметров у реконвалесцентов с сердечно-сосудистым фенотипом медианы ряда лабораторных показателей были выше, чем у остальных реконвалесцентов с ПКС: ОХС на 11,3 % (p = 0,039), ХС ЛНП на 24,2 % (p = 0,004), ХС не-ЛВП на 25,6 % (p = 0,005); при этом уровень антиатерогенного ХС ЛВП был снижен на 15,4 % (p = 0,040). По остальным лабораторным показателям статистически значимых межгруповых различий выявлено не было (p > 0,05). Среди статистически значимых показателей в группе пациентов с сердечно-сосудистым фенотипом отмечено повышение уровней ОХС, ХС ЛНП, ХС не-ЛВП, при снижении ХС ЛВП (Таблица 26, Приложение Ж).

Таблица 26 — Сравнительная характеристика лабораторных показателей реконвалесцентов COVID-19 с сердечно-сосудистым фенотипом, остальных пациентов с постковидным синдромом и без постковидного синдрома

Показатели	Реконвалесценты с ССФ, n = 16	Остальные реконвалесценты с ПКС, n = 192	*p**	Реконвалесценты без ПКС, n = 62	*p***
Лейкоциты, 10^9/л	5,9 [4,6; 7,4]	5,7 [4,9; 6,9]	0,847	5,6 [4,8; 6,4]	0,407
Лимфоциты, %	26,0 [22,3; 31,8]	30,0 [25,0; 34,0]	0,103	30,0 [25,5; 34,5]	0,091
Тромбоциты, 10^9/л	258,0 [218,5; 293,0]	223,0 [189,0; 270,0]	0,054	217,0 [182,5; 253,5]	**0,018**
Гемоглобин, г/л	146,0 [132,5; 153,8]	136,0 [126,0; 146,0]	0,114	142,0 [131,0; 153,0]	0,669
ГПН, ммоль/л	6,0 [5,5; 6,5]	6,3 [5,7; 7,0]	0,108	5,7 [5,4; 6,1]	0,254
АЛТ, Ед/л	17,5 [14,3; 24,5]	21,0 [15,0; 29,8]	0,443	21,0 [14,8; 29,5]	0,457
АСТ, Ед/л	21,0 [17,0; 25,3]	20,0 [17,0; 26,0]	0,955	20,0 [17,8; 25,0]	0,995
Креатинин, мкмоль/л	88,0 [80,3; 97,3]	81,0 [73,0; 93,0]	0,164	87,5 [80,5; 98,0]	0,965
СКФ, мл/мин/1,73 $м^2$	86,5 [69,3; 94,5]	79,0 [68,0; 90,0]	0,358	81,5 [70,8; 94,3]	0,843
Мочевая кислота, мкмоль/л	359,0 [315,5; 478,0]	341,5 [281,5; 413,8]	0,135	365,5 [292,0; 415,5]	0,376
Общий белок, г/л	73,5 [70,3; 79,3]	74,0 [70,0; 78,0]	0,879	74,0 [70,0; 76,0]	0,491
ОХС, ммоль/л	5,9 [5,3; 6,7]	5,3 [4,5; 6,1]	**0,039**	5,4 [4,7; 6,5]	0,245
ХС ЛНП, ммоль/л	4,1 [3,6; 4,7]	3,3 [2,5; 4,0]	**0,004**	3,4 [2,7; 4,2]	0,065
ХС ЛВП, ммоль/л	1,1 [0,8; 1,4]	1,3 [1,1; 1,6]	**0,040**	1,3 [1,1; 1,6]	**0,026**
ТГ, ммоль/л	1,4 [1,1; 2,4]	1,4 [1,0; 2,1]	0,515	1,2 [0,9; 1,9]	0,198
ХС не-ЛВП, ммоль/л	4,9 [4,2; 5,7]	3,9 [3,1; 4,8]	**0,005**	4,1 [3,2; 5,0]	0,041
СРБ, мг/л	3,5 [1,9; 13,5]	3,8 [1,9; 9,3]	0,715	3,2 [1,5; 8,2]	0,234
Фибриноген, г/л	4,0 [2,9; 4,6]	3,6 [2,9; 4,0]	0,198	4,0 [3,2; 4,7]	0,719

Примечания

1 ССФ — сердечно-сосудистый фенотип; ПКС — постковидный синдром; ГПН — глюкоза плазмы крови; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ОХС — общий холестерин; ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой

Показатели	Реконвалесценты с ССФ, n = 16	Остальные реконвалесценты с ПКС, n = 192	*p**	Реконвалесценты без ПКС, n = 62	*p***
плотности; ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ — триглицериды; ХС не-ЛВП — холестерин, не связанный с липопротеинами высокой плотности; СРБ — С-реактивный белок. 2 Значения непрерывных показателей приведены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей — Me [Q_1; Q_3]. 3 *p** — статистическая значимость между реконвалецентами с сердечно-сосудитым фенотипом и остальными реконвалесцентами с ПКС; *p*** — статистическая значимость между реконвалецентами с сердечно-сосудистым фенотипом и реконвалесцентами без ПКС.					

По результатам однофакторного логистического регрессионного анализа со стандартизацией по полу и возрасту было выявлено, что шанс наличия сердечно-сосудистого фенотипа прямо ассоциирован уровнями: ОХС (p = 0,022), ХС ЛНП (p = 0,005), ХС не-ЛВП (p = 0,004); обратная ассоциация выявлена для уровня ХС ЛВП (p = 0,034) (Таблица 27).

Таблица 27 — Однофакторный логистический регрессионный анализ шанса наличия сердечно-сосудистого фенотипа постковидного синдрома со стандартизацией по полу и возрасту

Переменная	ОШ	95 % ДИ	*p*
ОХС, на 1 ммоль/л	1,622	1,071–2,456	**0,022**
ХС ЛНП, на 1 ммоль/л	2,006	1,236–3,257	**0,005**
ХС ЛВП, на 1 ммоль/л	0,182	0,038–0,878	**0,034**
ХС не-ЛВП, на 1 ммоль/л	1,858	1,216–2,840	**0,004**
Примечание — ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; ОХС — общий холестерин; ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС не-ЛВП — холестерин не связанный с липопротеинами высокой плотности.			

Данные многофакторного логистического регрессионного анализа шанса наличия сердечно-сосудистого фенотипа ПКС представлены в таблице 28.

Таблица 28 — Многофакторный логистический регрессионный анализ шанса наличия сердечно-сосудистого фенотипа постковидного синдрома

Переменная	Модель 1			Модель 2			Модель 3			Модель 4		
	ОШ	95 % ДИ	*p*	ОШ	95 % ДИ	*p*	ОШ	95 % ДИ	*p*	ОШ	95 % ДИ	*p*
Возраст, на 1 год	0,951	0,905–0,999	**0,045**	0,947	0,901–0,996	**0,034**	0,961	0,920–1,003	0,071	0,944	0,897–0,993	**0,026**
Пол, мужской против женского	0,677	0,228–2,004	0,481	0,728	0,242–196	0,574	1,008	0,322–3,156	0,989	0,803	0,263–2,453	0,700
ИМТ, на 1 кг/м^2	1,008	0,918–1,106	0,872	1,000	0,911–1,098	0,994	0,945	0,849–1,052	0,300	0,992	0,901–1,092	0,869
Гиполипидемическая терапия, (да/нет)	0,329	0,051–2,128	0,243	0,346	0,057–2,119	0,251	0,247	0,035–1,735	0,160	0,316	0,050–1,987	0,219
ОХС, на 1 ммоль/л	1,594	1,023–2,483	**0,039**	—	—	—	—	—	—	—	—	—
ХС ЛНП, на 1 ммоль/л	—	—	—	2,033	1,213–3,407	**0,007**	—	—	—	—	—	—
ХС ЛВП, на 1 ммоль/л	—	—	—	—	—	**—**	0,080	0,012–0,524	**0,008**	—	—	—
ХС не-ЛВП, на 1 ммоль/л	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1,917	1,218–3,017	**0,005**

Примечания

1 ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; ИМТ — индекс массы тела; ОХС — общий холестерин; ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС не-ЛВП — холестерин, не связанный с липопротеинами высокой плотности.

2 Характеристика модели (1): псевдокоэффициенты детерминации Кокса-Снелла ($R^2CS = 0,058$) и Нагелькерке ($R^2N = 0,138$); $\chi^2 = 12,29$ (тест отношения правдоподобия), $p = 0,031$; критерий Хосмера-Лемешоу: $\chi^2 = 5,35$, $p = 0,720$; доля корректно классифицированных наблюдений — 92,2 %.

3 Характеристика модели (2): псевдокоэффициенты детерминации Кокса-Снелла ($R^2CS = 0,073$) и Нагелькерке ($R^2N = 0,172$); $\chi^2 = 15,38$ (тест отношения правдоподобия), $p = 0,009$; критерий Хосмера-Лемешоу: $\chi^2 = 6,55$, $p = 0,586$; доля корректно классифицированных наблюдений — 92,2 %.

4 Характеристика модели (3): псевдокоэффициенты детерминации Кокса-Снелла ($R^2CS = 0,077$) и Нагелькерке ($R^2N = 0,182$); $\chi^2 = 16,41$ (тест отношения правдоподобия), $p = 0,006$; критерий Хосмера-Лемешоу: $\chi^2 = 4,65$, $p = 0,794$; доля корректно классифицированных наблюдений — 92,2 %.

5 Характеристика модели (4): псевдокоэффициенты детерминации Кокса-Снелла ($R^2CS = 0,075$) и Нагелькерке ($R^2N = 0,179$); $\chi^2 = 16,21$ (тест отношения правдоподобия), $p = 0,007$; критерий Хосмера-Лемешоу: $\chi^2 = 7,75$, $p = 0,458$; доля корректно классифицированных наблюдений — 92,2 %.

По результатам логистического многофакторного регрессионного анализа выявлено, что шанс наличия сердечно-сосудистого фенотипа прямо ассоциирован с уровнями ОХС, ХС ЛНП, ХС не-ЛВП и обратно ассоциирован 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 шанс наличия сердечно-сосудистого фенотипа увеличивался 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 раз при снижении уровня ХС ЛВП на 1 ммоль/л (ОШ = 0,080; 95 % ДИ 0,012–0,524, p = 0,008).

В модели 4 шанс наличия сердечно-сосудистого фенотипа увеличивался 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).

Резюме

Сердечно-сосудистый фенотип ПКС диагностирован у 7,7 % обследованных реконвалесцентов и характеризовался развитием новых случаев сердечно-сосудистой патологии либо прогрессированием ранее существующих заболеваний сердечно-сосудистой системы после перенесенного COVID-19. При сравнительном анализе клинико-анамнестических характеристик установлено, что пациенты с данным фенотипом были моложе и реже имели сердечно-сосудистые заболевания до дебюта инфекции SARS-CoV-2 по сравнению с остальными реконвалесцентами, имеющими ПКС. По остальным клинико-анамнестическим характеристикам статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было. По показателям ЭКГ, ЭхоКГ статистически значимых межгрупповых различий также не установлено. При анализе лабораторных параметров у пациентов с сердечно-сосудистым фенотипом были зафиксированы статистически

более высокие уровни ОХС, ХС ЛНП, ХС не-ЛВП, а также более низкие значения ХС ЛВП по сравнению с остальными реконвалесцентами с ПКС. По остальным исследованным лабораторным показателям статистически значимых межгрупповых различий не установлено. По результатам многофакторного логистического регрессионного анализа установлено, что шанс наличия сердечно-сосудистого фенотипа прямо ассоциирован с уровнями ОХС, ХС ЛНП и ХС не-ЛВП, а также обратно ассоциирован с уровнем ХС ЛВП.

При сравнительном анализе исследуемого фенотипа с реконвалесцентами без ПКС установлено, что тяжелое течение COVID-19 регистрировалось только у пациентов с сердечно-сосудистым фенотипом. Кроме того, в исследуемой группе отмечались статистически значимо более высокая частота АО и более редкая встречаемость ССЗ в анамнезе до COVID-19. По показателям ЭКГ, ЭхоКГ межгрупповых различий не выявлено. В лабораторном профиле у лиц с сердечно-сосудистым фенотипом отмечались более высокие значения тромбоцитов, моноцитов и более низкие значения ХС ЛВП.

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

ПКС представляет собой сложный комплекс мультифакториальных нарушений, возникающих после перенесенной инфекции SARS-CoV-2. Патогенетические механизмы его развития являются преимущественно опосредованными и включают воспалительные, иммунные, метаболические и нейрогуморальные нарушения, при возможном участии персистенции вируса SARS-CoV-2 [165, 166].

В соответствии с данными литературы, ПКС характеризуется широким спектром клинических проявлений со стороны различных органов и систем, что обусловливает попытки их фенотипической стратификации [4, 30, 34, 37, 41, 98, 167–169].

Применение многомерных методов фенотипирования ПКС (кластерный анализ, анализ главных компонент, латентно-классовый анализ) широко используется для выделения клинических групп на основе сочетаний симптомов. Однако в ряде подходов пациент, несмотря на наличие множественных проявлений, в итоговой интерпретации относится к одному преобладающему фенотипу — определяемому по доминирующему набору признаков либо наибольшей вероятности принадлежности к классу [5–7, 15]. В результате пациенты с частично сходной симптоматикой могут распределяться по разным фенотипическим группам, что приводит к перераспределению клинически схожих случаев и ограничению учета перекрывающихся проявлений ПКС.

В связи с полисистемным характером формирование изолированных фенотипических групп оказывается затруднительным, что подтверждается структурой исследуемой выборки, в которой число пациентов с изолированными фенотипическими проявлениями было ограниченным [4].

С учетом высокой клинической гетерогенности ПКС и нередко одновременного присутствия его различных проявлений у одного пациента в

настоящем исследовании использован подход, основанный на анализе отдельных клинических доменов как бинарных признаков, при котором каждый домен (фенотип) рассматривался как независимый бинарный признак («наличие/отсутствие»). Такой дизайн позволял оценивать факторы, ассоциированные с отдельными проявлениями ПКС, без формирования взаимоисключающих фенотипических групп и учитывать возможность одновременного наличия нескольких симптомов у одного пациента. Подобная стратегия соответствует современным подходам к анализу ПКС и в целом согласуется с исследованиями, где отдельные симптомы или фенотипические признаки рассматриваются независимо в пределах единой когорты [17, 18].

В настоящем исследовании при сравнении отдельных фенотипических групп с группой реконвалесцентов без ПКС выявлялась сходная направленность различий, как и при сравнении пациентов с ПКС и без ПКС. Это указывает на то, что полученные закономерности отражают общие характеристики ПКС, а не специфичны для отдельных фенотипических групп.

В структуре фенотипов нашего исследования у реконвалесцентов с ПКС чаще регистрировался психоневрологический фенотип, что подчеркивает значимую роль неврологических и психоэмоциональных нарушений в структуре постковидных проявлений и согласуется с данными современных метаанализов [38, 170].

Нейротропный потенциал SARS-CoV-2 определяется способностью вируса вовлекать структуры центральной нервной системы посредством взаимодействия спайк-белка с рецепторами ACE2 клеток эндотелия. Нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера при этом создает предпосылки для проникновения вирусных компонентов в нервную ткань с последующей активацией нейровоспалительных процессов, затрагивающих нейроны и глиальные клетки [171]. Эти процессы рассматриваются как возможные патогенетические основы формирования и персистирования когнитивных, психоэмоциональных и поведенческих нарушений у реконвалесцентов COVID-19.

Согласно результатам метаанализа Han Q. и др., включавшего исследования с периодом наблюдения до 1 года после острой фазы COVID-19, психоневрологические нарушения сохранялись у значительной доли реконвалесцентов. Частота выявления депрессивной симптоматики составила 23,0 %, тревожных расстройств — 22,0 %, когнитивных нарушений в виде снижения концентрации внимания — 18,0 %, а нарушений сна — 12,0 % [37].

Астенический синдром, сопровождающий инфекционные, неврологические и соматические заболевания, является одним из наиболее частых проявлений у реконвалесцентов COVID-19. По данным мета-анализа Hu W. и др. частота астении у реконвалесцентов COVID-19 в отдельных исследованиях варьировала от 3,0 % до 90,5 %, что отражает различия в дизайне исследований, методах оценки астении, длительности наблюдения и характеристиках включенных пациентов. Объединенная (пуловая) распространенность астении по данным мета-анализа составила 46,6 % (95 % ДИ 38,5–54,7 %) [43].

В нашем исследовании с целью оценки астении использовалась шкала MFI-20, позволяющая оценить несколько компонентов усталости: общую, физическую, умственную, снижение мотивации и активности. При этом для анализа было выбрано пороговое значение ≥ 60 баллов, соответствующее выраженной астении, что обусловлено необходимостью выделения клинически значимых проявлений усталости. Применение более низкого порога (≥ 30 баллов) может привести к включению пациентов с легкими и субклиническими проявлениями, которые нередко носят кратковременный и транзиторный характер, характеризуются высокой субъективной вариабельностью и ограниченной клинической значимостью. Использование более высокого порогового значения позволяет повысить специфичность оценки, минимизировать влияние неспецифических жалоб и обеспечить фокус на состояниях, ассоциированных с нарушением повседневного функционирования и качества жизни.

В настоящем исследовании выраженная астения выявлена у 41,0 % реконвалесцентов с психоневрологическим фенотипом ПКС. Несмотря на меньшую частоту по сравнению с инсомнией, данный показатель согласуется с

современными литературными данными о высокой распространенности астении и утомляемости в постковидном периоде [172, 173].

Инсомния в нашем исследовании является одним из ведущих компонентов психоневрологического фенотипа ПКС. По данным крупного метаанализа, включающего 27 исследований с общим числом участников (n = 15 362), частота нарушений сна была представлена диапазоном 26–68 %, при пуловой распространенности 45,0 % (95 % ДИ 37,0–53,0 %). Представленные данные сопоставимы с данными о частоте в проводимой работе. Данный результат представляется обоснованным с точки зрения патогенетических особенностей ПКС: нарушения сна являются ранним маркером дисрегуляции центральной нервной системы и нарушения нейроэндокринных механизмов [174].

Депрессивные симптомы также входят в число наиболее часто регистрируемых психоневрологических осложнений после перенесенной инфекции SARS-CoV2. Полученные нами данные о частоте депрессии находятся в пределах, отраженных в ранее опубликованных исследованиях [58, 59], что свидетельствует о согласованности наших результатов с имеющимися литературными данными.

По данным литературы симптомы тревоги по частоте встречаемости сопоставимы с симптомами депрессии [175]. В нашем исследовании симптомы тревоги регистрировались чаще симптомов депрессии, что, вероятно, было обусловлено влиянием социально-экономических факторов, включая меры самоизоляции. Необходимо подчеркнуть, что тревожные расстройства могут проявляться не только как самостоятельная психопатология, но и выполнять роль катализатора когнитивных нарушений, инсомнии и астенических симптомов, усиливая тем самым выраженность и комплексность клинической картины ПКС [176].

Обонятельная и вкусовая дисфункция, характерные для острой фазы COVID-19, сохраняются лишь у части реконвалесцентов в постковидном периоде [49]. В нашей выборке данные симптомы встречались относительно редко, что, по всей видимости, обусловлено как особенностями временного интервала

обследования, так и адаптационными механизмами центральной нервной системы, способствующими восстановлению сенсорных функций после острой вирусной агрессии.

Снижение качества жизни рассматривается как одно из ключевых проявлений ПКС. Так, в исследовании Rass V. и др. 2021 года, включавшем 135 реконвалесцентов COVID-19, через 3 месяца после дебюта инфекции проводилась комплексная оценка неврологического статуса, когнитивных функций, психоэмоционального состояния и качества жизни с использованием шкалы SF-36. Авторами установлено, что снижение качества жизни по SF-36 регистрировалось у 31,0 % реконвалесцентов, при этом ухудшение показателей ассоциировалось с неврологическими и психоэмоциональными нарушениями [177]. Дополнительные данные о выраженности нарушений качества жизни и их потенциальной модифицируемости представлены в поперечном сравнительном исследовании Macej M. и др. 2025 года, включившем 406 реконвалесцентов с ПКС, где показано, что прохождение реабилитации ассоциировано с более высокими значениями большинства субшкал SF-36, в частности жизненной активности и психического здоровья [178]. Полученные данные согласуются с результатами нашего исследования, в котором у пациентов с психоневрологическим фенотипом ПКС выявлены статистически значимо более низкие показатели качества жизни по шкале SF-36 по сравнению с другими фенотипами ПКС. Это подтверждает ведущую роль нейропсихиатрических и когнитивно-аффективных нарушений в формировании наиболее выраженного снижения качества жизни в структуре ПКС и указывает на фенотип-специфический характер функциональных ограничений. Дополнительно в рамках нашего исследования проведена полоспецифическая оценка SF-36, по результатам которой у женщин с ПКС чаще выявлялись более низкие значения физического функционирования и ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, по сравнению с мужчинами. Полученные данные согласуются с литературными данными, где женский пол ассоциирован с более выраженным снижением физических субшкал SF-36, что отражает более высокую симптомную нагрузку, выраженность астенических и психосоматических

проявлений и более длительную персистенцию постинфекционных нарушений при ПКС [179, 180].

Уровень психического дисстреса (по шкале SCL-90-R) оценивался в метаанализе 25 китайских исследований, где показал повышение всех субшкал у пациентов с COVID-19 с последующим частичным снижением в постинфекционном периоде и сохранением в постковидном периоде преимущественно тревоги и соматизации [181]. Полученные нами данные согласуются с этими результатами, демонстрируя повышение всех субшкал SCL-90-R, при этом у женщин с психоневрологическим фенотипом дополнительно выявлена более высокая выраженность обсессивно-компульсивных, тревожных и депрессивных симптомов, что может быть обусловлено нейроиммунными и нейроэндокринными механизмами, а также большей склонностью к тревожно-депрессивным реакциям и руминации.

Фактором риска развития психоневрологического фенотипа в нашем исследовании выступал женский пол, что соответствует ранее опубликованным современным исследованиям [182, 183]. Вместе с тем результаты нашего исследования показывают, что психоневрологические симптомы встречаются во всех возрастных категориях, хотя современные данные метаанализов указывают на их большую выраженность у молодых взрослых [184, 185]. Это подчеркивает необходимость комплексной оценки психоневрологического фенотипа ПКС вне зависимости от возраста пациентов. ГПН была включена в регрессионную модель, как маркер метаболической нагрузки, способной усиливать нейровоспаление и дисрегуляцию нервно-гуморальной системы.

По результатам проведенного исследования эндокринный фенотип ПКС выявлен у 47,1 % обследованных пациентов, что соответствует данным современных исследований, свидетельствующих о высокой распространенности НУО в постковидном периоде [186].

Возраст в нашем исследовании являлся значимым предиктором формирования НУО в постковидном периоде. Значимая ассоциация возраста с риском развития СД 2 типа после COVID-19 также была продемонстрирована в

ряде исследований: в работе Xie Y. и др. оценивалась ассоциация возраста с риском развития СД 2 типа, в том числе у лиц старше 65 лет [87], тогда как в исследовании Choi J. H. и др. данный показатель анализировался с учетом возрастного порога 50 лет [187].

Вместе с тем, согласно данным метаанализа Zhang T. и др., включавшего 9 исследований, проведенных с 2020 по 2022 год, было выявлено, что риск развития СД 2 типа также ассоциирован с молодым возрастом [186].

В рамках проведенного исследования эндокринный фенотип ПКС был ассоциирован с возрастом старше 45 лет, что согласуется с данными исследований, указывающих на значимость возраста в формировании постковидных метаболических нарушений у пациентов старших возрастных групп [82, 86, 188].

Данные литературы свидетельствуют о прогностической значимости концентрации мочевой кислоты при оценке тяжести течения COVID-19. В частности, Fukushima T. и др. выявили ассоциацию гиперурикемии с тяжелым течением заболевания в японской когорте [189].

Вместе с тем описана и обратная ассоциация: снижение концентрации мочевой кислоты ассоциировалось с повышением риска госпитализации пациентов с COVID-19 [190, 191].

В качестве возможных механизмов данного феномена рассматриваются острое повреждение почек, увеличение экскреции мочевой кислоты, её участие в антиоксидантной защите и активация компенсаторных метаболических путей [192].

В контексте НУО показано, что у пациентов с СД в острой фазе COVID-19 снижение концентрации мочевой кислоты сопровождалось усилением окислительного стресса и увеличением потребления данного метаболита в условиях инфекционно-воспалительного ответа [193].

Результаты проведенного исследования также демонстрируют взаимосвязь концентрации мочевой кислоты с наличием НУО после перенесенной инфекции SARS-CoV-2. Преобладание эндокринного фенотипа у женщин может отражать влияние половых гормонов и специфических патофизиологических механизмов,

однако подтверждение данных предположений требует проведения дополнительных исследований.

Результаты исследования Bowe B. и др. свидетельствуют о том, что COVID-19 может оказывать долгосрочное влияние на функцию почек: у пациентов без исходного поражения почечной ткани в постинфекционном периоде выявлялось устойчивое снижение СКФ [133].

Снижение СКФ коррелирует с формированием инсулинорезистентности и НУО, что, по данным литературы, опосредовано хроническим воспалением и повышенным оксидативным стрессом [194].

Результаты ряда исследований указывают на большую распространенность острого повреждения почек при COVID-19 среди мужчин, что может быть связано с особенностями половой регуляции экспрессии ACE2 и различиями в функционировании ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [195, 196].

В рамках нашего исследования установлена ассоциация между сниженным уровнем СКФ (< 90 мл/мин/1,73 м²) и риском развитием эндокринного фенотипа у мужчин. Полученные результаты подчеркивают важность регулярного контроля функции почек при оценке риска НУО в постковидном периоде, особенно у лиц мужского пола.

В нашем исследовании при сравнении пациентов с сердечно-сосудистым фенотипом и другими фенотипами ПКС выявлены различия в липидном профиле. ХС ЛВП обладают антиоксидантной и иммуномодулирующей функцией, участвуют в нейтрализации патогенных липидов. Однако в условиях воспаления ХС ЛВП подвергаются окислительной модификации, что снижает их защитные свойства. Избыточное накопление модифицированных форм ХС ЛНП и ТГ способно оказывать неблагоприятное влияние на функциональное состояние сосудистого эндотелия, создавая предпосылки для развития сердечно-сосудистых осложнений [197].

Данные литературы свидетельствуют о повышении концентрации атерогенных липидных фракций, включая ХС ЛНП и ТГ, как в остром, так и в постковидном периоде, независимо от тяжести перенесенной инфекции [198, 199].

В настоящем исследовании у реконвалесцентов с сердечно-сосудистым фенотипом выявлены изменения липидного профиля, характеризующиеся повышением содержания атерогенных фракций липидов и снижением уровня ХС ЛВП. Выявленные особенности могут свидетельствовать о нарушении липидного гомеостаза и возможном участии атерогенных механизмов в формировании сердечно-сосудистого фенотипа ПКС.

При ПКС описывается формирование структурных и функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы, включая диастолическую дисфункцию миокарда, признаки ремоделирования и клапанные нарушения. Так, Dweck M. R. и др., анализируя многонациональную когорту пациентов (69 стран), выявили, что у 55,0 % пациентов с острым COVID-19 выявлялись эхокардиографические изменения, что свидетельствует о высокой частоте вовлечения миокарда уже на ранних этапах инфекции [200]. В исследовании Ярославской Е.Н. и др. при длительном наблюдении реконвалесцентов COVID-19 было продемонстрировано снижение систолической и диастолической функции ЛЖ, ассоциированное с наличием ХСН и АГ, что указывает на возможную роль исходной кардиоваскулярной патологии в формировании постковидных изменений [201]. Канорский С.Г. и др. выявили ассоциации ПКС с диастолической дисфункцией правого желудочка, а также с изменениями внутрисердечной гемодинамики, включая увеличение градиентов давления на аортальном и митральном клапанах, что может отражать как структурное, так и функциональное ремоделирование сердечно-сосудистой системы после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 [202]. В нашем исследовании эхографические изменения у лиц с сердечно-сосудистым фенотипом не были выявлены, что может быть связано с более молодым возрастом обследованных пациентов, а также меньшей распространенностью и/или отсутствием ранее диагностированных сердечно-сосудистых заболеваний в изучаемой выборке, что потенциально ограничивает развитие структурного ремоделирования миокарда в постковидном периоде.

Бронхолёгочные проявления в постковидном периоде встречаются значительно реже, чем в острой фазе инфекции, что отражает их преимущественно

воспалительный характер и тенденцию к регрессу после купирования острого инфекционного процесса [203]. По данным систематического обзора и метаанализа Lopez-León S. и др. 2021 года, включившего 15 исследований с более чем 40 000 пациентов, наиболее частыми проявлениями ПКС являлись астения (58,0 %), головная боль (44,0 %) и нарушение внимание (27,0 %), тогда как респираторные симптомы, включая одышку и кашель, встречались существенно реже (24,0 % и 19,0 %, соответственно), а также не относились к ведущим клиническим проявлениям [204]. В систематическом обзоре и метаанализе Zheng B. и др. у реконвалесцентов COVID-19 отмечено снижение частоты одышки с 28,0 % в период 1–6 месяцев до 20,0 % в период 7–12 месяцев после перенесенной инфекции, что свидетельствует о тенденции к уменьшению распространенности симптома по мере увеличения срока наблюдения [205]; аналогичная динамика отмечена в отношении кашля [206].

В нашем исследовании бронхолёгочный фенотип был выявлен у небольшой группы реконвалесцентов и чаще сочетался с другими фенотипами ПКС. Это может свидетельствовать о мультисистемном характере постковидных нарушений, при котором респираторные симптомы нередко сопровождаются нейропсихиатрическими, астеническими и метаболическими проявлениями вследствие хронического воспаления, эндотелиальной дисфункции и персистирующей иммунной активации. Отсутствие статистически значимых различий по большинству демографических, клинических и лабораторных показателей между пациентами с бронхолёгочным фенотипом и реконвалесцентами с другими проявлениями ПКС, вероятно, связано с малой численностью группы и высокой долей фенотипических комбинаций в представленной выборке.

Данные литературы подтверждают, что постинфекционная телогеновая алопеция является относительно частым явлением после острых вирусных инфекций, включая COVID-19. Основными механизмами рассматриваются воспалительно-стрессовое повреждение волосяных фолликулов, дисбаланс иммунных реакций, а также системное воздействие ГКС и других

фармакологических вмешательств, используемых в период острого течения инфекции [207, 208]. В нашем исследовании тяжесть течения острого периода COVID-19, а также применение ГКС не были ассоциированы с наличием фенотипа алопеции, что согласуется с наблюдением Moreno-Arrones T. и др. о возможности развития телогеновой алопеции независимо от клинической выраженности SARS-CoV-2-инфекции [209]. У женщин в нашем исследовании алопеция регистрировалась чаще, чем у мужчин, что соответствует опубликованным данным о более высокой восприимчивости женщин к телогеновой алопеции на фоне стрессовых или воспалительных состояний [210].

При сравнении фенотипических групп с реконвалесцентами без ПКС выявлены общие закономерности, отражающие кардиометаболические нарушения у пациентов с ПКС. Независимо от фенотипа, группы ПКС характеризовались более старшим возрастом, большей частотой ожирения и АО, а также более высокой распространенностью ССЗ в анамнезе до COVID-19. Дополнительно отмечались неблагоприятные метаболические и лабораторные сдвиги, включая повышение ГПН и вариабельные изменения гематологических и биохимических показателей. Тяжелое течение острой инфекции COVID-19 также преимущественно регистрировалось у пациентов с ПКС, что может указывать на вклад исходной тяжести заболевания и преморбидного статуса в формирование постковидных проявлений.

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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АО	абдоминальное ожирение
АСТ	аспартатаминотрансфераза
АФ	фенотип алопеции
БЛФ	бронхолёгочный фенотип
ВОЗ	Всемирная Организация Здравоохранения
ГКС	глюкокортикостероиды
ГПН	глюкоза плазмы крови натощак
ДАД	диастолическое артериальное давление
ДД	диастолическая дисфункция
ИВЛ	искусственная вентиляция лёгких
ИММЛЖ	индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ	индекс массы тела
КДР	конечный диастолический размер левого желудочка
КНР	Китайская Народная Республика
ЛЖ	левый желудочек
ММЛЖ	масса миокарда левого желудочка
НУО	нарушение углеводного обмена
ОАК	общий анализ крови
ОТ	окружность талии
ОТС	относительная толщина стенки
ОХС	общий холестерин
ОШ	отношение шансов
ПКС	постковидный синдром
ПНФ	психоневрологический фенотип

ППТ	площадь поверхности тела
ПТСР	посттравматическое стрессовое расстройство
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РНК	рибонуклеиновая кислота
САД	систолическое артериальное давление
СД	сахарный диабет
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СРБ	С-реактивный белок
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ССФ	сердечно-сосудистый фенотип
ТГ	триглицериды
ТЗСЛЖ	толщина задней стенки левого желудочка
ТИА	транзиторная ишемическая атака
ТМЖП	толщина межжелудочковой перегородки
ФА	физическая активность
ФВ	фракция выброса
ХНИЗ	хронические неинфекционные заболевания
ХС ЛВП	холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС ЛНП	холестерин липопротеинов низкой плотности
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ХС не-ЛВП	холестерин, не связанный с липопротеинами высокой плотности
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭКГ	электрокардиограмма
ЭФ	эндокринный фенотип
ЭхоКГ	эхокардиография
COVID-19	коронавирусная инфекция 2019
DLCO	диффузионная способность лёгких для оксида углерода
FEV_1	форсированная жизненная емкость лёгких за первую секунду
FVC	жизненная емкость лёгких

GARD	стандартизированный респираторный опросник
HADS	госпитальная шкала тревоги и депрессии
IgG	иммуноглобулин G
IgM	иммуноглобулин M
MCH	среднее содержание гемоглобина в эритроците
MCHC	средняя концентрация гемоглобина в эритроците
MCV	средний объем эритроцита
MFI-20	субъективная шкала оценки астении
mMRC	шкала Медицинского исследовательского совета для оценки одышки
MPV	средний объем тромбоцитов
NICE	Национальный институт здоровья и ухода Великобритании
PCT	тромбокрит
PDW	ширина распределения тромбоцитов по объему
RDW	ширина распределения эритроцитов по объему
SARS-CoV-2	тяжелый острый респираторный синдром, связанный с коронавирусом 2 типа
SCL-90	опросник субъективной оценки психического состояния
SF-36	опросник субъективной оценки качества жизни
TMPRSS2	трансмембранная сериновая протеаза типа 2
VA	альвеолярный объем

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard : [website]. — URL: https://covid19.who.int/ (date of access: 15.04.2024).

2. World Health Organization. Statement on the fifteenth meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the coronavirus disease (COVID-19) pandemic / World Health Organization. // World Health Organization : [website]. — URL: 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 (date of access: 08.12.2025).

3. Post-COVID syndrome prevalence: a systematic review and meta-analysis / R. Sk Abd Razak, A. Ismail, A. F. Abdul Aziz [et al.]. — DOI 10.1186/s12889-024-19264-5 // BMC Public Health. — 2024. — Vol. 24. — Art. 19264. — URL: https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-024-19264-5/ (date of access: 09.06.2025).

4. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 (NICE guideline NG188) / National Institute for Health and Care Excellence. // National Institute for Health and Care Excellence : [website]. — URL: https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/ (date of access: 15.04.2024).

5. Клинические фенотипы и особенности течения постковидного синдрома / А. В. Исаева, М. В. Ветлужская, А. Н. Коробейникова, А. В. Власова. — DOI 10.17116/profmed20232609166 // Профилактическая медицина. — 2023. — Т. 26, № 9. — С. 66–73.

6. Clinical phenotypes and quality of life to define post-COVID-19 syndrome: a cluster analysis of the multinational, prospective ORCHESTRA cohort / E. Gentilotti, A. Górska, A. Tami [et al.]. — DOI 10.1016/j.eclinm.2023.102107 // EClinicalMedicine. — 2023. — Vol. 62. — Art. 102107. — URL: https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102107/ (date of access: 04.04.2026).

7. Масалкина О. В. Кластеризация фенотипов длительного постковидного синдрома и определение некоторых патофизиологических механизмов их развития / О. В. Масалкина, Н. А. Козиолова, Е. И. Мерк. — DOI 10.18565/therapy.2025.6.66-80 // Терапия. — 2025. — Vol. 11, N 6. — С. 66–80.

8. Респираторные последствия COVID-19 и фенотипы нарушения диффузионной способности лёгких в постковидном периоде / Т. В. Глушкова, И. В. Лещенко, А. В. Савельев [и др.]. — DOI 10.57014/2587-6678-2024-8-2-49-63 // Вестник ЦНИИТ. — 2024. — Т. 8, № 2. — С. 49–63.

9. Post-COVID-19 condition: clinical phenotypes, pathophysiological mechanisms, pathology, and management strategies / L. E. Vlaming-van Eijk, G. Tang, A. R. Bourgonje [et al.]. — DOI 10.1002/path.6443 // The Journal of Pathology. — 2025. — Vol. 266, N 4–5. — P. 369–389.

10. World Health Organization. WHO Timeline — COVID-19 / World Health Organization. // World Health Organization : [website]. — URL: https://www.who.int/news/item/27-04-2020-who-timeline---COVID-19/ (date of access: 10.12.2025).

11. Качество жизни и психические расстройства в постковидном периоде (систематический обзор) / А. В. Семакин, С. В. Федосенко, В. А. Малиновский [и др.]. — DOI 10.20538/1682-0363-2023-4-188-200 // Бюллетень сибирской медицины. — 2023. — Т. 22, № 4. — С. 188–200.

12. Волкова, М. В. Постковидный синдром: клинические проявления, терапевтические возможности / М. В. Волкова, Е. В. Кундер. — DOI 10.34883/PI.2023.26.2.002 // Рецепт. — 2023. — Т. 26, № 2. — С. 158–168.

13. Post-acute sequelae of COVID-19 six to 12 months after infection: population based study / R. S. Peter, A. Nieters, H. G. Kräusslich [et al.]. — DOI 10.1136/bmj-2022-071050 // BMJ. — 2022. — Vol. 379. — Art. e071050. — URL: https://www.bmj.com/content/379/bmj-2022-071050/ (date of access: 09.06.2025).

14. Risk Factors Associated With Post−COVID-19 Condition: A Systematic Review and Meta-analysis / V. Tsampasian, H. Elghazaly, R. Chattopadhyay [et al.]. — DOI 10.1001/jamainternmed.2023.0750 // JAMA Internal Medicine. — 2023. —

Vol. 183. — Art. e0750. — URL: https://jamanetwork.com/journals/jamainternmed/fullarticle/2800739/ (date of access: 11.02.2026).

15. Identification of post-COVID-19 condition phenotypes, and differences in health-related quality of life and healthcare use: a cluster analysis / I. Gerritzen, I. M. Brus, I. Spronk [et al.]. — DOI 10.1017/S0950268823001139 // Epidemiology and Infection. — 2023. — Vol. 151. — Art. e123. — URL: https://doi.org/10.1017/S0950268823001139/ (date of access: 02.03.2026).

16. Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study / A. Dennis, C. W. Wamil, J. Alberts [et al.]. — DOI 10.1136/bmjopen-2020-048391 // BMJ Open. — 2021. — Vol. 11, N 3. — Art. e048391. — URL: https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-048391/ (date of access: 12.04.2026).

17. Persistence of Symptoms 15 Months since COVID-19 Diagnosis: Prevalence, Risk Factors and Residual Work Ability / D. Sansone, A. Tassinari, R. Valentinotti [et al.]. — DOI 10.3390/life13010097// Life. — 2022. — Vol. 13, N 1. — Art. 97. — URL: https://doi.org/10.3390/life13010097/ (date of access: 11.04.2026).

18. PheWAS: demonstrating the feasibility of a phenome-wide scan to discover gene-disease associations / J. C. Denny, M. D. Ritchie, M. A. Basford [et al.]. — DOI 10.1093/bioinformatics/btq126 // Bioinformatics. — 2010. — Vol. 26, N 9. — P. 1205–1210.

19. Cochran, W. G. Sampling Techniques / W.G. Cochran. — 3rd ed. — New York : John Wiley & Sons, 1977. — 428 p.

20. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 / N. Zhu, D. Zhang, W. Wang [et al.]. — DOI 10.1056/NEJMoa2001017 // New England Journal of Medicine. — 2020. — Vol. 382, N 8. — P. 727–733.

21. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin / P. Zhou, X. L. Yang, X. G. Wang [et al.]. — DOI 10.1038/s41586-020-2012-7 // Nature. — 2020. — Vol. 579, N 7798. — P. 270–273.

22. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development / M.-Y. Wang, R. Zhao, L.-J. Gao [et al.]. — DOI 10.3389/fcimb.2020.587269 // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. — 2020. — Vol. 10. — Art. 587269. — URL: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2020.587269/ (date of access: 05.04.2026).

23. Morawska, L. Airborne transmission of SARS-CoV-2: The world should face the reality / L. Morawska, J. Cao. — DOI 10.1016/j.envint.2020.105730 // Environment International. — 2020. — Vol. 139. — Art. 105730. — URL: https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105730/ (date of access: 05.04.2026).

24. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding / Y. Xu, X. Li, B. Zhu [et al.]. — DOI 10.1038/s41591-020-0817-4 // Nature Medicine. — 2020. — Vol. 26. — P. 502–505.

25. Epidemiological and clinical features of the 2019 novel coronavirus outbreak in China / Y. Yang, Q. B. Lu, M. J. Liu [et al.]. — DOI 10.1101/2020.02.10.20021675 // medRxiv : [preprint]. — 2020. — URL: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.10.20021675/ (date of access: 09.05.2026).

26. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic / World Health Organization // World Health Organization : [website]. — URL: https://www.who.int/europe/emergencies/situations/COVID-19/ (date of access: 15.12.2025).

27. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor / M. Hoffmann, H. Kleine-Weber, S. Schroeder [et al.]. — DOI 10.1016/j.cell.2020.02.052 // Cell. — 2020. — Vol. 181, N 2. — P. 271–280.e8. — URL: https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(20)30229-4/ (date of access: 21.04.2026).

28. Expression of SARS-CoV-2 Entry Molecules ACE2 and TMPRSS2 in the Gut of Patients With IBD / J. F. Burgueño, A. Reich, H. Hazime [et al.]. — DOI

10.1093/ibd/izaa085 // Inflammatory Bowel Diseases. — 2020. — Vol. 26, N 6. — P. 797–808.

29. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review / W. J. Wiersinga, A. Rhodes, A. C. Cheng [et al.]. — DOI 10.1001/jama.2020.12839 // JAMA. — 2020. — Vol. 324, N 8. – P. 782–793.

30. Clinical features of COVID-19 patients in the first year of pandemic: a systematic review and meta-analysis / M. Al Maqbali, K. Al Badi, M. Al Sinani [et al.]. — DOI 10.1177/10998004211055866 // Biological Research For Nursing — 2021. — Vol. 24, N 2. — P. 172–185.

31. Всемирная организация здравоохранения. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра / World Health Organization. // World Health Organization : [сайт]. — URL: https://mkb-10.com/index.php?pid=23014 (дата обращения: 17.12.2025).

32. Global prevalence of long COVID, its subtypes, and risk factors: an updated systematic review and meta-analysis / Y. Hou, T. Gu, Z. Ni [et al.]. — DOI 10.1093/ofid/ofaf533 // Open Forum Infectious Diseases. — 2025. — Vol. 12, N 9. — Art. ofaf533. — URL: https://academic.oup.com/ofid/article/12/9/ofaf533// (date of access: 05.04.2026).

33. Prevalence and risk factors of post-COVID-19 condition in adults and children at 6 and 12 months after hospital discharge: a prospective cohort study in Moscow / E. Pazukhina, M. Andreeva, E. Spiridonova [et al.]. — DOI 10.1186/s12916-022-02448-4 // BMC Medicine. — 2022. — Vol. 20. N 5. — Art. 244. — URL: https://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-022-02448-4/ (date of access: 13.04.2026).

34. Prevalence of post-acute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis / M. S. Alkodaymi, O. A. Omrani, N. Ashraf [et al.]. — DOI 10.1016/j.cmi.2022.01.014 // Clinical Microbiology and Infection — 2022. — Vol. 28, N 5. — P. 657–666.

35. Predictors of anxiety, depression, and stress in long COVID: systematic review of prevalence / D. M. Rocha, A. O. Pedroso, M. G. Menegueti [et al.]. — DOI

10.3390/ijerph22060867 // International Journal of Environmental Research and Public Health. — 2025. — Vol. 22, N 6. — Art. 867. — URL: https://doi.org/10.3390/ijerph22060867/ (date of access: 11.03.2026).

36. Sequelae in adults at 12 months after mild-to-moderate coronavirus disease 2019 (COVID-19) / P. Boscolo-Rizzo, F. Guida, J. Polesel [et al.]. — DOI 10.1002/alr.22832 // International Forum of Allergy & Rhinology. — 2021. — Vol. 11, N 12. — P. 1685-1688.

37. Long-Term Sequelae of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis of One-Year Follow-Up Studies on Post-COVID Symptoms / Q. Han, B. Zheng, L. Daines, A. Sheikh. — DOI 10.3390/pathogens11020269 // Pathogens. — 2022. — Vol. 11, N 2. — Art. 269. — URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35215212// (date of access: 21.03.2025).

38. Long-term neurological and cognitive impact of COVID-19: a systematic review and meta-analysis in over 4 million patients / T. Elboraay, M. A. Ebada, M. Elsayed [et al.]. — DOI 10.1186/s12883-025-04174-9 // BMC Neurology. — 2025. — Vol. 25. — Art. 250. — URL: https://doi.org/10.1186/s12883-025-04174-9/ (date of access: 18.04.2026).

39. Длительность сохранения симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта в разные периоды коронавирусной инфекции / Л. Д. Садретдинова, Х. Х. Ганцева, И. И. Галина, А. В. Тюрин. — DOI 10.18786/2072-0505-2022-50-025 // Альманах клинической медицины. – 2022. — Т. 50, № 6. — С. 392–399.

40. Telogen effluvium and COVID-19: A cross-sectional study / A. Aldahish, R. Vasudevan, H. Salem [et al.]. — DOI 10.26355/eurrev_202308_33437 // European Review for Medical and Pharmacological Sciences. — 2023. — Vol. 27. — P. 7823–7830.

41. Post-acute COVID-19 syndrome (PCS) and health-related quality of life (HRQoL) — a systematic review and meta-analysis / P. Malik, K. Patel, C. Pinto [et al.]. — DOI 10.1002/jmv.27309 // Journal of Medical Virology. — 2021. — Vol. 7, N 1. — P. 253–262. URL: https://doi.org/10.1002/jmv.27309/ (date of access: 03.03.2026).

42. Focusing on post-COVID syndrome fatigue / M. Gómez-Eguílaz, S. López-Alava, J. L. Ramón-Trapero [et al.]. — DOI 10.1016/j.nrleng.2025.02.002 // Neurología (English Edition). — 2025. — Vol. 40, N 2. — P. 204–215.

43. The prevalence and associated factors of post-COVID-19 fatigue: a systematic review and meta-analysis / W. Hu, R. Tang, S. Gong [et al.]. — DOI 10.7759/cureus.63656 // Cureus. — 2024. — Vol. 16, N 7. — Art. e63656. — URL: https://doi.org/10.7759/cureus.63656/ (date of access: 10.01.2026).

44. Cognitive impairment in people with previous COVID-19 infection: A scoping review / M. Bertuccelli, L. Ciringione, M. Rubega [et al.]. — DOI 10.1016/j.cortex.2022.06.002 // Cortex. — 2022. — Vol. 154. — P. 212–230.

45. Постковидное поражение нервной системы (собственный опыт) / Л. А. Щепанкевич, И. Е. Архипов, В. В. Полянская [и др.]. — DOI 10.54101/ACEN.2023.1.10 // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. — 2023. — Т. 17, № 1. — С. 82-86.

46. COVID-19 Accelerated Cognitive Decline in Elderly Patients with Pre-Existing Dementia Followed up in an Outpatient Memory Care Facility / L. Merla, M. C. Montesi, J. Ticali, B. Bais [et al.]. — DOI: 10.3390/jcm12051845 // Journal of Clinical Medicine. — 2023. — Vol. 12, N 5. — Art. 1845. — URL: https://doi.org/10.3390/jcm12051845/ (date of access: 05.04.2026).

47. Chinvararak, C. Prevalence of sleep disturbances in patients with long COVID assessed by standardised questionnaires and diagnostic criteria: A systematic review and meta-analysis / C. Chinvararak, T. Chalder. — DOI 10.1016/j.jpsychores.2023.111535 // Journal of Psychosomatic Research. — 2023. — Vol. 175. — Art. 111535. — URL: https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2023.111535/ (date of access: 05.04.2026).

48. Prevalence, severity, concomitant factors, and natural trajectory of insomnia in patients with Long COVID / J. H. Robinson, H. Bakir, A. S. James [et al.]. — DOI 10.3390/jcm14176114 // Journal of Clinical Medicine. — 2025. — Vol. 14, N 17. — Art. 6114. — URL: https://doi.org/10.3390/jcm14176114/ (date of access: 26.04.2026).

49. Sequelae, persistent symptomatology and outcomes after COVID-19 hospitalization: the ANCOHVID multicentre 6-month follow-up study / Á. Romero-Duarte, M. Rivera-Izquierdo, I. Guerrero-Fernández de Alba [et al.]. — DOI 10.1186/s12916-021-02003-7 // BMC Medicine. — 2021. — Vol. 19, N 1. Art. 129. — URL: https://doi.org/10.1186/s12916-021-02003-7/ (date of access: 26.04.2026).

50. Persistent neurological manifestations in long COVID-19 syndrome: A systematic review and meta-analysis / R. T. Pinzon, V. O. Wijaya, A. Al Jody [et al.]. — DOI 10.1016/j.jiph.2022.06.013 // Journal of Infection and Public Health. — 2022. — Vol. 15, N 8. — P. 856–869.

51. Onset and frequency of depression in post-COVID-19 syndrome: a systematic review / O. Renaud-Charest, L. M. W. Lui, S. Eskander [et al.]. — DOI 10.1016/j.jpsychires.2021.09.054 // Journal of Psychiatric Research. — 2021. — Vol. 144. — P. 129–137.

52. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis / L. Premraj, N. V. Kannapadi, J. Briggs [et al.]. — DOI 10.1016/j.jns.2022.120162 // Journal of Neurological Sciences. — 2022. — Vol. 434. — Art. 120162. — URL: https://doi.org/10.1016/j.jns.2022.120162/ (date of access: 17.03.2026).

53. Patient symptoms and experience following COVID-19: results from a UK-wide survey / S. Buttery, K. E. J. Philip, P. Williams [et al.]. — DOI 10.1136/bmjresp-2021-001075 // BMJ Open Respiratory Research. — 2021. — Vol. 8, N 1. — Art. e001075. — URL: https://doi.org/10.1136/bmjresp-2021-001075/ (date of access: 17.03.2026).

54. Persistent psychopathology and neurocognitive impairment in COVID-19 survivors: effect of inflammatory biomarkers at three-month follow-up / M. G. Mazza, M. Palladini, R. De Lorenzo [et al.]. — DOI 10.1016/j.bbi.2021.02.021 // Brain, Behavior, and Immunity. — 2021. — Vol. 94. — P. 138–147.

55. Comprehensive health assessment three months after recovery from acute COVID-19 / B. van den Borst, J. B. Peters, M. Brink [et al.]. — DOI 10.1093/cid/ciaa1750 // Clinical Infectious Diseases. — 2021. — Vol. 73, N 5. —

P. e1089–e1098. — URL: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1750/ (date of access: 17.03.2026).

56. Long COVID 12 months after discharge: persistent symptoms in patients hospitalised due to COVID-19 and patients hospitalised due to other causes — a multicentre cohort study / M. Rivera-Izquierdo, A. J. Láinez-Ramos-Bossini, I. G.-F. de Alba [et al.]. — DOI 10.1186/s12916-022-02292-6 // BMC Medicine. — 2022. — Vol. 20. — Art. 92. — URL: https://doi.org/10.1186/s12916-022-02292-6/ (date of access: 11.05.2026).

57. Fatigue, cognitive complaints, dyspnea, anxiety, and depression as post-COVID syndrome: a cross-sectional study in Sfax, Southern Tunisia / Z. Mallek, R. Gargouri, H. Maamri [et al.]. — DOI 10.11604/pamj.2025.52.3.45439 // The Pan African Medical Journal. — 2025. — Vol. 52, N 3. — Art. 45439. — URL: https://doi.org/10.11604/pamj.2025.52.3.45439/ (date of access: 11.05.2026).

58. Prevalence of delirium, depression, anxiety, and post-traumatic stress disorder among COVID-19 patients: protocol for a living systematic review / J. Shi, Y. Gao, L. Zhao [et al.]. — DOI 10.1186/s13643-020-01507-2 // Systematic Reviews. — 2020. — Vol. 9, N 1. — Art. 258. — URL: https://doi.org/10.1186/s13643-020-01507-2/ (date of access: 12.04.2026).

59. Trautmann, S. The economic costs of mental disorders: do our societies react appropriately to the burden of mental disorders? / S. Trautmann, J. Rehm, H.-U. Wittchen. — DOI 10.15252/embr.201642951 // EMBO Reports. — 2016. — Vol. 17, N 9. — P. 1245–1249.

60. Respiratory epithelial cell responses to SARS-CoV-2 in COVID-19 / J. P. Bridges, E. K. Vladar, H. Huang [et al.]. — DOI 10.1136/thoraxjnl-2021-217561 // Thorax. — 2022. — Vol. 77, N 2. — P. 203–209.

61. Shirvaliloo, M. The blood-gas barrier in COVID-19: an overview of the effects of SARS-CoV-2 infection on the alveolar epithelial and endothelial cells of the lung / M. Shirvaliloo. — DOI 10.1080/21688370.2021.1937013 // Tissue Barriers. — 2021. — Vol. 9, N 4. — Art. 1937013. — URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34232823/ (date of access: 15.02.2026).

62. Chronic Pulmonary Complications After COVID-19: An Observational Study of Postinfection Lung Changes Over 2 Years / T. M. M. Mansour, A. A. A. Teleb, H. Abdalla [et al.]. — DOI 10.1016/j.chpulm.2025.100208 // Chest Infections. — 2025. — Art. 100208. — URL: https://doi.org/10.1016/j.chpulm.2025.100208/ (date of access: 09.02.2026).

63. Six-month follow-u*p* chest CT findings after severe COVID-19 pneumonia / X. Han, Y. Fan, O. Alwalid [et al.]. — DOI 10.1148/radiol.2021203153 // Radiology. — 2021. — Vol. 299, N 1. — P. E177–E186. — URL: https://doi.org/10.1148/radiol.2021203153/ (date of access: 06.04.2026).

64. Pulmonary fibrosis and its related factors in discharged patients with new coronavirus pneumonia: a cohort study / X. Li, C. Shen, L. Wang [et al.]. — DOI 10.1186/s12931-021-01798-6 // Respiratory Research. — 2021. — Vol. 22, N 1. — Art. 203. — URL: https://doi.org/10.1186/s12931-021-01798-6/ (date of access: 09.01.2026).

65. Post-discharge persistent symptoms and health -related quality of life after hospitalization for COVID-19 / E. Garrigues, P. Janvier, Y. Kherabi [et al.]. — DOI 10.1016/j.jinf.2020.08.029 // Journal of Infection. — 2020. — Vol. 81. — P. e4–e6. — URL: https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.08.029/ (date of access: 09.01.2026).

66. ‘Long-COVID’: a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19 / S. Mandal, J. Barnett, S. E. Brill [et al.]. — DOI 10.1136/thoraxjnl-2020-215818 // Thorax. — 2021. — Vol. 76, N 4. — P. 396–398.

67. Bronchodilator reversibility testing in long-term cough and dyspnea after COVID-19 viral infection: a trigger for asthma? / A. Gencer, B. Caliskaner Ozturk, S. Borekci, B. Gemicioglu. — DOI 10.1080/02770903.2022.2139719 // Journal of Asthma. — 2023. — Vol. 60, N 6. — P. 1221–1226.

68. Клинические особенности постковидного периода: результаты международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенёсших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)». Предварительные данные 6-месячного наблюдения / Г. П. Арутюнов,

Е. И. Тарловская, А. Г. Арутюнов [и др.]. — DOI 10.15829/1560-4071-2021-4708 // Российский кардиологический журнал. — 2021. — Т. 26, № 10. — С. 4708. — URL: https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4708 (дата обращения: 05.05.2025).

69. Prevalence and Persistence of Symptoms in Adult COVID-19 Survivors 3 and 18 Months after Discharge from Hospital or Corona Hotels / G. Kalak, A. Jarjou'i, A. Bohadana [et al.]. — DOI 10.3390/jcm11247413 // Journal of Clinical Medicine. — 2022. — Vol. 11, N 24. —— Art. 7413. — URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36556030/ (date of access: 15.02.2026).

70. Cardiovascular disease and COVID-19: a consensus paper from the ESC Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation, ESC Working Group on Thrombosis and the Association for Acute CardioVascular Care (ACVC), in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA) / E. Cenko, L. Badimon, R. Bugiardini [et al.]. — DOI: 10.1093/cvr/cvab298 // Cardiovascular Research. — 2021. — Vol. 117, N 14. — P. 2705–2729.

71. SARS-CoV-2 infection and cardiovascular disease: COVID-19 heart / B. P. Dhakal, N. K. Sweitzer, J. H. Indik [et al.]. — DOI 10.1016/j.hlc.2020.05.101 // Heart, Lung and Circulation. — 2020. — Vol. 29. — P. 973–987.

72. Prevalence of cardiovascular symptoms in post-acute COVID-19 syndrome: a meta-analysis / L. Huang, H. Li, B. He [et al.]. — DOI 10.1186/s12916-025-03908-3 // BMC Medicine. — 2025. — Vol. 23. — Art. 70. — URL: https://doi.org/10.1186/s12916-025-03908-3/ (date of access: 05.04.2026).

73. Cardiovascular outcomes in long COVID-19: a systematic review and meta-analysis / T. Zhang, Z. Li, Q. Mei [et al.]. — DOI 10.3389/fcvm.2025.1450470 // Frontiers in Cardiovascular Medicine. — 2025. — Vol. 12. — Art. 1450470. — URL: https://doi.org/10.3389/fcvm.2025.1450470/ (date of access: 05.04.2026).

74. Development of post-COVID-19 cardiovascular events: an analysis of clinical features and risk factors from a single hospital retrospective study / G. Cuomo, C. Puzzolante, V. Iadisernia [et al.]. — DOI 10.53854/liim-2904-6 // Infezioni in Medicina. — 2021. — Vol. 29, N 4. — P. 538–549.

75. Risk of incident heart failure after COVID-19 recovery: a systematic review and meta-analysis / M. Zuin, G. Rigatelli, L. Roncon [et al.]. — DOI 10.1007/s10741-022-10292-0 // Heart Failure Reviews. — 2023. — Vol. 28, N 4. — P. 859–864.

76. Risk of cardiovascular events following COVID-19 in people with and without pre-existing chronic respiratory disease / H. Whittaker, C. Kallis, T. Bolton [et al.]. — DOI 10.1093/ije/dyae068 // International Journal of Epidemiology. — 2024. — Vol. 53, N 3. — Art. dyae068. — URL: https://doi.org/10.1093/ije/dyae068/ (date of access: 23.05.2026).

77. Factors associated with post-COVID cardiac conditions and potential prognostic factors: a systematic review / L. F. B. Santa Maria, J. E. Tuy Batista, V. K. Wachira [et al.]. — DOI 10.3390/life15030388 // Life. — 2025. — Vol. 15, N 3. — Art. 388. — URL: https://doi.org/10.3390/life15030388/ (date of access: 23.05.2026).

78. New-Onset Diabetes After COVID-19 / S. H. Kim, I. Arora, D. S. Hsia [et al.]. — DOI 10.1210/clinem/dgad284 // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. — 2023. — Vol. 108, N 11. — P. e1164–e1174. — URL: https://doi.org/10.1210/clinem/dgad284/ (date of access: 24.04.2026).

79. Cardiometabolic outcomes u*p* to 12 months after COVID-19 infection: a matched cohort study in the UK / E. Rezel-Potts, A. Douiri, X. Sun [et al.]. — DOI 10.1371/journal.pmed.1004052 // PLoS Medicine. — 2022. — Vol. 19, N 7. — Art. e1004052. — URL: https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004052/ (date of access: 23.05.2026).

80. Нарушения углеводного обмена, ассоциированные с COVID-19: клинико-морфологическое исследование / Т. Л. Каронова, А. А. Михайлова, Д. И. Лагутина [и др.]. — DOI 10.14341/DM13041 // Сахарный диабет. — 2023. — Т. 26, № 6. — С. 456–468.

81. Newly diagnosed diabetes vs. preexisting diabetes upon admission for COVID 19: associated factors, short term outcomes, and long-term glycemic phenotypes / S. J. Cromer, C. Colling, D. Schatoff [et al.]. — DOI 10.1016/j.jdiacomp.2022.108145 // Journal of Diabetes and its Complications. — 2022. — Vol. 36, N 4. — Art. 108145. — URL: https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2022.108145/ (date of access: 11.04.2026).

82. Acute and long-term disruption of glycometabolic control after SARS-CoV-2 infection / L. Montefusco, M. Ben Nasr, F. D'Addio [et al.]. — DOI 10.1038/s42255-021-00407-6 // Nature Metabolism. — 2021. — Vol. 3, N 6. — P. 774–785.

83. Association between newly diagnosed hyperglycemia/diabetes mellitus, atherogenic index of plasma and obesity in post-COVID-19 syndrome patients / C.Emiroglu, M. Dicle, C. Yesiloglu [et al.]. — DOI 10.1007/s12020-023-03611-4 // Endocrine. — 2024. — Vol. 84, N 2. — P. 470–480.

84. Time-varying association of acute and post-acute COVID-19 with new-onset diabetes mellitus among hospitalized and non-hospitalized patients / O. Reges, T. Test, M. Hoshen [et al.]. — DOI 10.1136/bmjdrc-2022-003052 // BMJ Open Diabetes Research & Care. — 2023. — Vol. 11, N 1. — Art. e003052. — URL: https://doi.org/10.1136/bmjdrc-2022-003052/ (date of access: 11.04.2026).

85. Increased risk of new-onset diabetes in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis / L. Li, W. Li, J. Wang [et al.]. — DOI 10.3389/fpubh.2023.1170156 // Front Public Health. — 2023. — Vol. 11. — Art. 1170156. — URL: https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1170156/ (date of access: 12.05.2026).

86. Савчук, К. С. Клинические особенности течения постковидного синдрома у больных с нарушениями углеводного обмена / К. С. Савчук — DOI: 10.15275/ssmj2001028 // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2024. — Т. 20, № 1. — С. 28–33.

87. Xie, Y. Risks and burdens of incident diabetes in long COVID: a cohort study / Y. Xie, Z. Al-Aly. — DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00044-4 // The Lancet Diabetes & Endocrinology. — 2022. — Vol. 10, N 5. — P. 311–321.

88. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to Wuhan 2019-nCoV infection / X. Zou, K. Chen, J. Zou [et al.]. — DOI 10.1007/s11684-020-0724-0 // Frontiers in Medicine. — 2020. — Vol. 14, N 2. — P. 185–192.

89. Корсунский, Е. С. Постковидное поражение кишечника: клинико-эндоскопические и морфологические особенности. Результаты одноцентрового

наблюдательного проспективного когортного исследования / Е. С. Корсунский, Е. А. Белоусова, А. А. Будзинская. — DOI 10.18786/2072-0505-2023-51-047 // Альманах клинической медицины. — 2023. — Vol. 51, N 8. — P. 427–440.

90. Кручинина, М. В. Особенности дыхательных тестов (водород + метан), данных непрямой эластометрии печени у реконвалесцентов COVID-19 / М. В. Кручинина, И. О. Светлова, И. И. Логвиненко [и др.]. — DOI 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-131-144 // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2022. — Т. 203, № 7. — С. 131–144.

91. Ghoshal, U. C. 91. Gastrointestinal involvement in post-acute Coronavirus disease (COVID)-19 syndrome / U. C. Ghoshal, U. Ghoshal. — DOI 10.1097/QCO.0000000000000959 // Current Opinion in Gastroenterology. — 2023. — Vol. 39, N 6. — P. 450–457.

92. Prolonged Gastrointestinal Manifestations After Recovery From COVID-19 / B. J. Elmunzer, O. S. Palsson, N. Forbes [et al.]. — DOI 10.1016/j.cgh.2023.11.009 // Clinical Gastroenterology and Hepatology. — 2024. — Vol. 22, N 5. — P. 1098–1107.e3. — URL: https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.11.009/ (date of access: 12.05.2026).

93. Gut microbial signatures in Long COVID: potential biomarkers and therapeutic targets / S. Oh, S. An, K. Park [et al.]. — DOI 10.1007/s40121-025-01167-6 // Infectious Diseases and Therapy. — 2025. — Vol. 14. — P. 1461–1475.

94. Gastrointestinal manifestations of long-term effects after COVID-19 infection in patients with dialysis or kidney transplantation: An observational cohort study / W. Chancharoenthana, S. Kamolratanakul, A. Leelahavanichkul [et al.]. — DOI 10.3748/wjg.v29.i19.3013 // World Journal of Gastroenterology. — 2023. — Vol. 29, N 19. — P. 3013–3026.

95. Association of COVID-19 With Major Arterial and Venous Thrombotic Diseases: A Population-Wide Cohort Study of 48 Million Adults in England and Wales / R. Knight, V. Walker, S. Ip [et al.]. — DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060785 // Circulation. — 2022. — Vol. 146, № 12. — P. 892–906.

96. Cardiovascular disease and COVID-19: a consensus paper from the ESC Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation, ESC Working Group

on Thrombosis and the Association for Acute CardioVascular Care (ACVC), in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA) / E. Cenko, L. Badimon, R. Bugiardini [et al.]. — DOI 10.1093/cvr/cvab298 // Cardiovascular Research. — 2021. — Vol. 117, N 14. — P. 2705–2729.

97. Nicolai, L. Thromboinflammation in long COVID—the elusive key to postinfection sequelae? / L. Nicolai, R. Kaiser, K. Stark. — DOI 10.1016/j.jtha.2023.04.039 // Journal of Thrombosis and Haemostasis. — 2023. — Vol. 21, N 8. — P. 2020–2031.

98. Cayón Figueroa, B. A. Dermatological complications due to post-COVID-19 syndrome: a systematic review / B. A. Cayón Figueroa, W. Mendoza Rojas, D. Tiburcio Jiménez. — DOI 10.3892/mi.2024.208 // Medicine International (London). — 2024. — Vol. 5, N 1. — Art. 9. — URL: https://doi.org/10.3892/mi.2024.208/ (date of access: 14.04.2026).

99. Zou, H. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome after COVID-19 infection and vaccination / H. Zou, S. Daveluy. — DOI 10.1111/ajd.13958 // Australasian Journal of Dermatology — 2023. — Vol. 64. — P. e1–e10. — URL: https://doi.org/10.1111/ajd.13958/ (date of access: 14.04.2026).

100. Time course prevalence of post-COVID pain symptoms of musculoskeletal origin in patients who had survived severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: a systematic review and meta-analysis / C. Fernández-de-Las-Peñas, M. Navarro-Santana, G. Plaza-Manzano [et al.]. — DOI 10.1097/j.pain.0000000000002496 // Pain. — 2022. — Vol. 163, N 7. — P. 1220–1231.

101. Incident autoimmune diseases in association with SARS-CoV-2 infection: a matched cohort study / F. Tesch, F. Ehm, A. Vivirito [et al.]. — DOI 10.1007/s10067-023-06670-0 // Clinical Rheumatology. — 2023. — Vol. 42, N 10. — P. 2905–2914.

102. Post-acute COVID-19 syndrome and kidney diseases: what do we know? / S. Copur, M. Berkkan, C. Basile [et al.]. — DOI 10.1007/s40620-022-01296-y // Journal of Nephrology. — 2022. — Vol. 35, N 3. — P. 795–805.

103. Long-term effect of COVID-19 infection on kidney function among COVID-19 patients followed in post-COVID-19 recovery clinics in British Columbia,

Canada / M. Atiquzzaman, J. R. Thompson, S. Shao [et al.]. — DOI 10.1093/ndt/gfad121 // Nephrology Dialysis Transplantation. — 2023. — Vol. 38, N 12. — P. 2816–2825.

104. Biomarkers in long COVID-19: A systematic review / Y.-J. Lai, S.-H. Liu, S. Manachevakul [et al.]. — DOI 10.3389/fmed.2023.1085988 // Frontiers in Medicine (Lausanne). — 2023. — Vol. 10. — Art. 1085988. — URL: https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1085988/ (date of access: 23.05.2026).

105. Нормальная физиология человека : учебник / под редакцией Б. И.Ткаченко. — 3-е изд., испр. и доп. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 688 с. // Электронная медицинская библиотека «Консультант студента» : [сайт]. — URL: https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970428610.html (дата обращения: 23.05.2025).

106. El Brihi, J. Normal and Abnormal Complete Blood Count With Differential / J. El Brihi, S. Pathak // StatPearls [Internet]. — Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2024. — URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK604207/ (date of access: 19.04.2026)

107. Pascutti, M. F. Impact of viral infections on hematopoiesis: From beneficial to detrimental effects on bone marrow output / M. F. Pascutti, M. N. Erkelens, M. A. Nolte. — DOI 10.3389/fimmu.2016.00364 // Frontiers in Immunology. — 2016. — Vol. 7. — Art. 364. — URL: https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00364/ (date of access: 05.04.2026).

108. SARS-CoV-2 infects red blood cell progenitors and dysregulates hemoglobin and iron metabolism / R. Kronstein-Wiedemann, M. Stadtmüller, S. Traikov [et al.]. — DOI 10.1007/s12015-021-10322-8 // Stem Cell Reviews and Reports. — 2022. — Vol. 18, N 5. — P. 1809–1821.

109. Evaluation of the Hematological Patterns from U*p* to 985 Days of Long COVID: A Cross-Sectional Study / V. C. A. Galúcio, D. C. Menezes, P. D. Lima de Lima [et al.]. — DOI 10.3390/v15040879 // Viruses. — 2023. — Vol. 15, N 4. — Art. 879. — URL: https://doi.org/10.3390/v15040879/ (date of access: 08.03.2026).

110. Red Blood Cell Morphology Is Associated with Altered Hemorheological Properties and Fatigue in Patients with Long COVID / M. Grau, A. Presche, A.-L. Krüger

[et al.]. — DOI 10.3390/biology13110948 // Biology (Basel). — 2024. — Vol. 13, N 11. — Art. 948. — URL: https://doi.org/10.3390/biology13110948/ (date of access: 08.03.2026).

111. Changes in Hematological and Hemorheological Parameters Following Mild COVID-19: A 4-Month Follow-Up Study / J. Schieffer, C. Karsten, E. Hildt [et al.]. — DOI 10.3390/hematolrep15040057 // Frontiers in Physiology. — 2023. — Vol. 14. — Art. 1203472. — URL: https://doi.org/10.3390/hematolrep15040057/ (date of access: 11.04.2026).

112. Blumenreich, M. S. The White Blood Cell and Differential Count / M. S. Blumenreich // StatPearls [Internet]. — Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2024. — URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK261/ (дата обращения: 11.03.2026).

113. Altered leukocyte pattern and inflammatory markers in unvaccinated long covid patients: a cross-sectional study / E. C. R. Chaves, J. A. S. Quaresma, M. H. C. Rodrigues [et al.]. — DOI 10.1038/s41598-024-75920-1 // Scientific Reports. — 2024. — Vol. 14. — Art. 28617. — URL: https://doi.org/10.1038/s41598-024-75920-1/ (date of access: 14.03.2026).

114. Tissue injury and leukocyte changes in post-acute sequelae of SARS-CoV-2: review of 2833 post-acute patient outcomes per immune dysregulation and microbial translocation in long COVID / M. S. Islam, Z. Wang, M. Abdel-Mohsen [et al.]. — DOI 10.1093/jleuko/qiac001 // Journal of Leukocyte Biology. — 2023. — Vol. 113, N 3. — P. 236–254.

115. Study of platelet indices and their role in evaluation of thrombocytopenia / K. Saran, K. Vidya, K. Seema [et al.]. — DOI 10.4103/jfmpc.jfmpc_460_22 // Journal of Family Medicine and Primary Care. — 2022. — Vol. 11, N 10. — P. 6236–6242.

116. Platelet Indices as Novel Surrogate Markers for the Prognosis of COVID-19 Infection: An Observational Study / V. Lahane, S. Acharya, S. Shukla [et al.]. — DOI 10.7759/cureus.62243 // Journal of Thrombosis and Thrombolysis. — 2024. — Vol. 16, N 6. — P. e62243. — URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39006704/ (date of access: 05.05.2026).

117. Persistent clotting protein pathology in Long COVID/Post-Acute Sequelae of COVID-19 / E. Pretorius, M. Vlok, C. Venter [et al.]. — DOI 10.1186/s12933-021-01359-7 // Cardiovascular Diabetology. — 2021. — Vol. 20, N 1. — Art. 172. — URL: https://doi.org/10.1186/s12933-021-01359-7/ (date of access: 05.05.2026).

118. Low-Grade Inflammation in Long COVID Syndrome Sustains a Persistent Platelet Activation Associated With Lung Impairment / M. Brambilla, F. Fumoso, M. Conti [et al.]. — DOI 10.1016/j.jacbts.2024.09.007 // JACC: Basic to Translational Science. — 2024. — Vol. 27, N 1. — P. 20–39.

119. Correlations of Long COVID symptoms and inflammatory markers of complete blood count (CBC): a cross-sectional study / H. Radkhah, M. Omidali, A. Hejrati [et al.]. — DOI 10.55729/2000-9666.1259 // Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives. — 2023. — Vol. 13, N 6. — P. 112–119.

120. Clinical and biochemical characteristics of individuals experiencing symptoms associated with post-coronavirus disease 2019 infection: a prospective observational study with follow-up / A. A. Alfadda, M. Rafulla, M. Alkhwaiter [et al.]. — DOI 10.3389/fmed.2022.1067082 // Frontiers in Medicine (Lausanne). — 2022. — Vol. 9. — Art. 1067082. — URL: https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1067082/ (date of access: 18.02.2026).

121. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection / L. Townsend, A. H. Dyer, K. Jones [et al.]. — DOI 10.1371/journal.pone.0240784 // PLoS ONE. — 2020. — Vol. 15, N 11. — Art. e0240784. — URL: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240784/ (date of access: 18.02.2026).

122. Multisystem inflammatory syndrome and autoimmune diseases following COVID-19: molecular mechanisms and therapeutic opportunities / P. Hosseini, M. S. Fallahi, G. Erabi [et al.]. — DOI 10.3389/fmolb.2022.804109 // Frontiers in Molecular Biosciences. — 2022. — Vol. 9. — Art. 804109. — URL: https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.804109/ (date of access: 05.04.2026).

123. Post-COVID-19 syndrome, low-grade inflammation and inflammatory markers: a cross-sectional study / M. Maamar, A. Artime, E. Pariente [et al.]. — DOI 10.1080/03007995.2022.2042991 // Current Medical Research and Opinion. — 2022. — Vol. 38, N 6. P. 901–909.

124. Post-COVID Metabolic Fallout: A Growing Threat of New-Onset and Exacerbated Diabetes / S. Hemat Jouy, H. Tonchev, S. M. Mostafa, A. M. Mahmoud. — DOI 10.3390/biomedicines13061482 // Biomedicines. — 2025. — Vol. 13, N 6. — Art. 1482. — URL: https://doi.org/10.3390/biomedicines13061482/ (date of access: 15.02.2026).

125. Pre-pandemic diabetes and risk of long COVID: longitudinal evidence / Y. A. Adebisi, A. A. Alhur, N. Z. Alshahrani [et al.]. — DOI: 10.1007/s40200-025-01731-4 // Journal of Diabetes & Metabolic Disorders. — 2025. — Vol. 24, N 2. — Art. 207. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40979552/ (date of access: 15.02.2026).

126. Increased insulin resistance due to Long COVID is associated with depressive symptoms and partly predicted by the inflammatory response during acute infection / H. K. Al-Hakeim, H. T. Al-Rubaye, A. S. Jubran [et al.]. — DOI 10.47626/1516-4446-2022-3002 // Brazilian Journal of Psychiatry. — 2023. — Vol. 45, N 3. —– P. 205–215.

127. Serum Uric Acid Concentrations and Risk of Adverse Outcomes in Patients With COVID-19 / B. Chen, C. Lu, H.-Q. Gu [et al.]. — DOI 10.3389/fendo.2021.633767 // Frontiers in Endocrinology. —– 2021. — Vol. 12. — Art. 633767. — URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33995582/ (date of access: 23.04.2026).

128. Hyperuricemia: A key contributor to endothelial dysfunction in cardiovascular diseases / X. Wei, M. Zhang, S. Huang [et al.]. — DOI 10.1096/fj.202300393R // FASEB Journal. — 2023. — Vol. 37, N 7. – Art. e23012. — URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37272854/ (date of access: 23.04.2026).

129. Xu, E. Risks and burdens of incident dyslipidaemia in long COVID: a cohort study / E. Xu, Y. Xie, Z. Al-Aly. — DOI 10.1016/S2213-8587(22)00355-2 // The Lancet Diabetes & Endocrinology. — 2023. — Vol. 11, N 2. — P. 120–128.

130. Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis / X.-W. Pan, D. Xu, H. Zhang [et al.]. — DOI 10.1007/s00134-020-06026-1 // Intensive Care Medicine. — 2020. — Vol. 46, N 6. — P. 1114–1116.

131. SARS-CoV-2 causes a specific dysfunction of the kidney proximal tubule / A. Werion, L. Belkhir, M. Perrot [et al.]. — DOI: 10.1016/j.kint.2020.07.019 // Kidney International. — 2020. — Vol. 98, N 5. — P. 1296–1307.

132. Reduction of estimated glomerular filtration rate after COVID-19-associated acute kidney injury / G. A. O. Bento, V. L. T. Leite, R. P. Campos [et al.]. — DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2022-0179pt // Brazilian Journal of Nephrology. — 2023. — Vol. 45, N 4. — P. 488–494.

133. Bowe, B. Kidney outcomes in long COVID / B. Bowe, Y. Xie, E. Xu, Z. Al-Aly. — DOI 10.1681/ASN.2021060734 // Journal of the American Society of Nephrology. — 2021. — Vol. 32, N 11. — P. 2851–2862.

134. Liatsos, G. D. SARS-CoV-2 induced liver injury: Incidence, risk factors, impact on COVID-19 severity and prognosis in different population groups / G. D. Liatsos. — DOI 10.3748/wjg.v29.i16.2397 // World Journal of Gastroenterology. — 2023. — Vol. 29, N 16. — P. 2397–2432.

135. Liver function in patients with long-term coronavirus disease 2019 (up to 20 months): a cross-sectional study / I. C. De Lima, D. C. de Menezes, J. H. E. Uesugi [et al.]. — DOI 10.3390/ijerph20075281 // International Journal of Environmental Research and Public Health. — 2023. — Vol. 20, N 7. — Art. 5281. — URL: https://doi.org/10.3390/ijerph20075281/ (date of access: 25.04.2026).

136. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации / С. А. Бойцов, Н. В. Погосова, А. А. Аншелес [и др.]. — DOI 10.15829/1560-4071-2023-5452 // Российский кардиологический журнал. — 2023. — Т. 28, № 5. — С. 119–249.

137. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9 / Минздрав РФ. — 2020. — URL: https://static-

0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/550/original/MP_COVID-19_%28v9%29.pdf (дата обращения: 29.03.2026).

138. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10 / Минздрав РФ. — 2021. — URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/Временные_MP_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf (дата обращения: 29.03.2026).

139. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11 / Минздрав РФ. — 2021. — URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/055/735/original/BMP_COVID-19.pdf (дата обращения: 29.03.2026).

140. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 12 / Минздрав РФ. — 2021. — URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/075/original/BMP_COVID-19_V12.pdf (дата обращения: 29.03.2026).

141. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 13 / Минздрав РФ. — 2021. — URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/211/original/BMP-13.pdf (дата обращения: 29.03.2026).

142. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 13.1 / Минздрав РФ. — 2021. — URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/392/original/BMP-13.1-from-17-11-2021.pdf (дата обращения: 29.03.2026).

143. Сахарный диабет 2 типа у взрослых: клинические рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации, Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов». — Москва : Минздрав РФ,

2019. — 228 с. // Рубрикатор клинических рекомендаций : [сайт]. — URL: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/saharnyy_diabet_2_tipa_u_vzroslyh.pdf (дата обращения: 16.12.2025)

144. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 / Российское кардиологическое общество (РКО) — DOI 10.15829/1560-4071-2020-4083. — // Российский кардиологический журнал. — 2020. — Т. 25, № 11. — С. 4083. — URL: https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083 (дата обращения: 16.12.2025).

145. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 / Ж. Д. Кобалава, А. О. Конради. С.В. Недогода [и др.]. — DOI 10.15829/1560-4071-2020-3-3786 // Российский кардиологический журнал. — 2020. — Т. 25, № 3. — С. 3786. — URL: https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786 (дата обращения: 05.04.2026).

146. ESC/EAS Guidelines for themanagement of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk / F. Mach, C. Baigent, A.L. Catapano [et al.]. — DOI 10.15829/1560-4071-2020-3826 // Russian Journal of Cardiology. — 2020. — Vol. 25, N 5. — Art. 3826. — URL: https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3826 (date of access: 16.12.2025).

147. Клинические рекомендации «Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ)» / Российское респираторное общество: [сайт]. — URL: https://spulmo.ru/upload/federal_klinicheskie_rekomendiy_hobl.pdf (дата обращения: 16.12.2025).

148. Клинические рекомендации «Телогеновое и анагеновое выпадение волос» // Официальный портал клинических рекомендаций Минздрава РФ: [сайт]. — URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/ (дата обращения: 27.05.2026).

149. Zigmond, A. S. The Hospital Anxiety and Depression Scale / A. S. Zigmond, R. P. Snaith. — DOI 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x // Acta Psychiatrica Scandinavica— 1983. — Vol. 67, N 6. — P. 361–370.

150. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI): psychometric qualities of an instrument to assess fatigue / E. M. Smets, B. Garssen, B. Bonke, J. C. De Haes. —

DOI 10.1016/0022-3999(94)00125-o // Journal of Psychosomatic Research— 1995. — Vol. 39, N 3. — P. 315–325.

151. Spiegel, R. Schlafstörungen im Alter / R. Spiegel // Der Internist. — 1984. — Bd. 25, H. 9. — S. 552–555.

152. Quetelet, A. A Treatise on Man and the Development of His Faculties / A. Quetelet. — London : Bohn, 1835. — 126 p.

153. Ожирение. Клинические рекомендации 2021 / И. И. Дедов, Н. Г. Мокрышева, Г. А. Мельниченко [и др.]. — DOI 10.26442/20751753.2021.4.200832 // Consilium Medicum. — 2021. — Т. 23, № 4. — С. 311–325.

154. Эндокринология : национальное руководство / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. — 2-е изд., перераб. и доп. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. — 1112 с.

155. Friedewald, W. T. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge / W. T. Friedewald, R. I. Levy, D. S. Fredrickson. — DOI 10.1093/clinchem/18.6.499 // Clinical Chemistry. — 1972. — Vol. 18, N 6. — P. 499–502.

156. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: Российские рекомендации, VII пересмотр / В. В. Кухарчук, М. В. Ежов, И. В. Сергиенко [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. — 2020. — Т. 1, № 38. — С. 7–40.

157. 2013 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / L. Rydén, P. J. Grant, S. D. Anker [et al.]. — DOI 10.1093/eurheartj/eht108 // European Heart Journal. — 2013. — Vol. 34, N 39. — P. 3035–3087.

158. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // Kidney International Supplements. — 2013. — Vol. 3, N 1. — P. 1–150.

159. Hankinson, J. L. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population / J. L. Hankinson, J. R. Odencrantz, K. B. Fedan // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. — 1999. — Vol. 159. — P. 179–187.

160. Devereux, R. B. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method / R. B. Devereux, N. Reichek. — DOI 10.1161/01.cir.55.4.613 // Circulation. — 1977. — Vol. 55, N 4. — P. 613–618.

161. Du Bois, D. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known / D. Du Bois, E. F. Du Bois. — DOI 10.1001/archinte.1916.00080130010002 // Archives of Internal Medicine. — 1916. — Vol. 17. — P. 863–871.

162. Флакскампф, Ф. А. Курс эхокардиографии / Ф. А. Флакскампф. — Москва : Медпресс-информ, 2016. — 328 с.

163. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний» / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, Г. А. Мельниченко [и др.]. — DOI 10.14341/omet12714 // Ожирение и метаболизм. — 2021. — Т. 18, № 1. — С. 5–99.

164. Weerakkody, Y. Left ventricular mass index / Y. Weerakkody, A. Campos, D. Bell // Radiopaedia.org : [website]. — URL: https://radiopaedia.org/articles/left-ventricular-mass-index?lang=us/ (date of access: 12.04.2026).

165. Post-acute COVID-19 syndrome / A. Nalbandian, K. Sehgal, A. Gupta [et al.]. — DOI 10.1038/s41591-021-01283-z // Nature Medicine. — 2021. — Vol. 27. — P. 601–615.

166. Yong, S. J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology / S. J. Yong. — DOI 10.1080/23744235.2021.1924397 // Journal of Medical Virology. — 2021. — Vol. 93, N 7. — P. 4073–4076.

167. Anormal pulmonary function and residual CT abnormalities in rehabilitating COVID-19 patients after discharge / J. You, L. Zhang, M. Y. Ni-Jia-Ti [et al.]. — DOI 10.1016/j.jinf.2020.06.003 // Journal of Infection. — 2020. — Vol. 81, N 2. — P. e150–e152. — URL: https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.06.003/ (date of access: 12.04.2026).

168. Rochmawati, E. Persistent symptoms among post-COVID-19 survivors: a systematic review and meta-analysis / E. Rochmawati, A. C. Iskandar, F. Kamilah. — DOI 10.1111/jocn.16471 // Journal of Clinical Nursing. — 2024. — Vol. 33, N 1. — P. 29–39.

169. Potential Long Coronavirus Disease 2019 Gastrointestinal Symptoms 6 Months After Coronavirus Infection Are Associated With Mental Health Symptoms / J. W. Blackett, M. Wainberg, M. S. V. Elkind, D. E. Freedberg. — DOI 10.1053/j.gastro.2021.10.040 // Gastroenterology. — 2022. — Vol. 162, N 2. — P. 648–650. — URL: https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.10.040/ (date of access: 05.01.2026).

170. Persistent neuropsychiatric symptoms after COVID-19: a systematic review and meta-analysis / J. B. Badenoch, E. R. Rengasamy, C. Watson [et al.]. — DOI 10.1093/braincomms/fcab297 // Brain Communications. — 2021. — Vol. 4, N 1. — Art. fcab297. — URL: https://doi.org/10.1093/braincomms/fcab297/ (date of access: 11.05.2026).

171. Li J. Exploring SARS-CoV-2 impact on blood-brain barrier and its composition: A review / J. Li, S. Xu, S. Guo. — DOI 10.1097/MD.0000000000046093// Biomedicines. — 2025. — Vol. 104, N 47. — P. e46093. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41305838/ (date of access: 01.04.2026).

172. Ceban, F. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: a systematic review and meta-analysis / F. Ceban, S. Ling, L. M. W. Lui [et al.]. — DOI 10.1016/j.bbi.2021.12.020 // Brain, Behavior, and Immunity. — 2022. — Vol. 101. — P. 93–135.

173. Post-COVID-19 fatigue: a systematic review / J. Joli, P. Buck, S. Zipfel, A. Stengel. — DOI 10.3389/fpsyt.2022.947973 // Frontiers in Psychiatry. — 2022. — Vol. 13. — Art. 947973. — URL: https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.947973/ (date of access: 10.03.2026).

174. The global prevalence of depression, anxiety, and sleep disorder among patients coping with Post COVID-19 syndrome (long COVID): a systematic review and meta-analysis / N. Seighali, A. Abdollahi, A. Shafiee [et al.]. — DOI 10.1186/s12888-

023-05481-6 // BMC Psychiatry. —– 2024. — Vol. 24, N 1. — Art. 105. — URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38321404/ (date of access: 05.04.2026).

175. Huang Y. Generalized anxiety disorder, depressive symptoms and slee*p* quality during COVID-19 outbreak in China: a web-based cross-sectional survey / Y. Huang, N. Zhao. — DOI 10.1016/j.psychres.2020.112954 // Psychiatry Research. — 2020. — Vol. 288, N 12. — Art. 112954. — URL: https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112954/ (date of access: 08.04.2026).

176. Prevalence and severity of neurologic symptoms in Long-COVID and the role of pre-existing conditions, hospitalization, and mental health / H. V. Huff, H. Roberts, E. Bartrum [et al.]. — DOI 10.3389/fneur.2025.1562084 // Frontiers in Neurology. — 2025. — Vol. 16. — Art. 1562084. — URL: https://doi.org/10.3389/fneur.2025.1562084/ (date of access: 11.02.2026).

177. Neurological outcome and quality of life 3 months after COVID-19: A prospective observational cohort study / V. Rass, R. Beer, A. J. Schiefecker [et al.]. — DOI: 10.1111/ene.14803 // European Journal of Neurology. — 2021. — Vol. 28, N 10. — P. 3348–3359.

178. Quality of life and functional status in individuals with persistent post-COVID-19 symptoms: a cross-sectional comparative study depending on self-reported rehabilitation / M. Macej, K. Grus, J. Čuj [et al.]. — DOI 10.3390/medicina61122214 // Medicina (Kaunas). — 2025. — Vol. 61, N 12. — Art. 2214. — URL: https://doi.org/10.3390/medicina61122214/ (date of access: 11.02.2026).

179. Female sex is a risk factor associated with long-term post-COVID-related symptoms but not with acute COVID-19 symptoms: the LONG-COVID-EXP-CM multicenter study / C. Fernández-de-las-Peñas, J. D. Martín-Guerrero, O. J. Pellicer-Valero [et al.]. — DOI 10.3390/jcm11020413 // Journal of Clinical Medicine. — 2022. — Vol. 11, N 2. — Art. 413. — URL: https://doi.org/10.3390/jcm11020413/ (date of access: 11.02.2026).

180. Psychiatric and neuropsychiatric sequelae of COVID-19 – A systematic review / T. M. Schou, S. Joca, G. Wegener, C. Bay-Richter. — DOI

10.1016/j.bbi.2021.07.018 // Brain, Behavior, and Immunity. — 2021. — Vol. 97. — P. 328–348.

181. Understanding the psychiatric symptoms of COVID-19: a meta-analysis of studies assessing psychiatric symptoms in COVID-19 and SARS patients using the Symptom Checklist-90-Revised (SCL-90-R) / Q. Xie, X.-B. Liu, Y.-M. Xu, B.-L. Zhong. — DOI 10.1038/s41398-021-01416-5 // Translational Psychiatry. — 2021. — Vol. 11. — Art. 290. — URL: https://doi.org/10.1038/s41398-021-01416-5/ (date of access: 05.04.2026).

182. Female sex is a risk factor associated with long-term post-COVID related symptoms but not with COVID-19 symptoms: the LONG-COVID-EXP-CM multicenter study / C. Fernández-de-las-Peñas, J. D. Martín-Guerrero, Ó. J. Pellicer-Valero [et al.]. — DOI 10.3390/jcm11020413 // Journal of Clinical Medicine. — 2022. — Vol. 11, N 2. — Art. 413. — URL: https://doi.org/10.3390/jcm11020413/ (date of access: 26.04.2026).

183. Gender disparities in neurological symptoms of Long COVID: a systematic review and meta-analysis / A. Gorenshtein, L. Leibovitch, T. Liba [et al.]. — DOI 10.1159/000540919 // Neuroepidemiology. — 2025. — Vol. 59, N 4. — P. 426–440.

184. Neurologic Manifestations of Long COVID Disproportionately Affect Young and Middle-Age Adults / N. A. Choudhury, S. Mukherjee, T. Singer [et al.]. — DOI 10.1002/ana.27128 // Annals of Neurology. — 2025. — Vol. 97, N 3. — P. 369–383.

185. A Biopsychosocial Approach to Persistent Post-COVID-19 Fatigue and Cognitive Complaints: Results of the Prospective Multicenter NeNeSCo Study / S. Klinkhammer, A. A. Duits, K. Deckers [et al.]. — DOI 10.1016/j.apmr.2023.12.014// Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. — 2024. — Vol. 105, N 5. — P. 826–834.

186. Risk for newly diagnosed diabetes after COVID-19: a systematic review and meta-analysis / T. Zhang, Q. Mei, Z. Zhang [et al.]. — DOI 10.1186/s12916-022-02656-y // BMC Medicine. — 2022. — Vol. 20. — Art. 444. — URL: https://doi.org/10.1186/s12916-022-02656-y (date of access: 17.03.2026).

187. Risk for Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus after COVID-19 among Korean Adults: A Nationwide Matched Cohort Study / J. H. Choi, K. M. Kim, K. Song, G. H. Seo. — DOI 10.3803/EnM.2023.1662 // Endocrinology and Metabolism (Seoul). — 2023. — Vol. 38, No. 2. — P. 245–252.

188. Rathmann, W. Incidence of newly diagnosed diabetes after COVID-19 / W. Rathmann, O. Kuss, K. Kostev. — DOI 10.1007/s00125-022-05670-0 // Diabetologia. — 2022. — Vol. 65, N 6. — P. 949–954.

189. U-shaped association between abnormal serum uric acid levels and COVID-19 severity: reports from the Japan COVID-19 Task Force / T. Fukushima, S. Chubachi, H. Namkoong [et al.]. — DOI 10.1016/j.ijid.2022.07.014 // International Journal of Infectious Diseases. — 2022. — Vol. 122. — P. 747–754.

190. Serum uric acid, disease severity and outcomes in COVID-19 / I. Dufour, A. Werion, L. Belkhir [et al.]. — DOI 10.1186/s13054-021-03616-3 // Critical Care. — 2021. — Vol. 25, N 1. — Art. 212. — URL: https://doi.org/10.1186/s13054-021-03616-3/ (date of access: 05.03.2026).

191. Aydin Bahat, K. The effect of uric acid level on the severity of COVID-19 / K. Aydin Bahat. — DOI 10.20471/acc.2024.63.02.1 // Acta Clinica Croatica. — 2024. — Vol. 63, N 2. — P. 251–259.

192. Association between hypouricemia and reduced kidney function: a cross-sectional population-based study in Japan / M. Wakasugi, J. J. Kazama, I. Narita [et al.]. — DOI 10.1159/000381106 // American Journal of Nephrology. — 2015. — Vol. 41, N 2. — P. 138–146.

193. Characteristics of laboratory findings of COVID-19 patients with comorbid diabetes mellitus / J. J. Liang, J. Liu, Y. Chen [et al.]. — DOI 10.1016/j.diabres.2020.108351 // Diabetes Research and Clinical Practice. — 2020. — Vol. 167. — Art. 108351. — URL: https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108351/ (date of access: 22.04.2026).

194. Spoto, B. Insulin resistance in chronic kidney disease: a systematic review / B. Spoto, A. Pisano, C. Zoccali. — DOI 10.1152/ajprenal.00340.2016. // American Journal of Physiology-Renal Physiology. — 2016. — Vol. 311, N 6. — P. F1087–F1108.

195. Acute kidney injury in COVID-19: 90 days of the pandemic in a Brazilian Public Hospital / W. Zamoner, C. A. D. S. Santos, L. E. Magalhães [et al.]. — DOI 10.3389/fmed.2021.622577 // Frontiers in Medicine (Lausanne). — 2021. — Vol. 8. — Art. 622577. — URL: https://doi.org/10.3389/fmed.2021.622577/ (date of access: 22.04.2026).

196. Early predictors of acute kidney injury in COVID-19 patients / C. Yildirim, H. S. Ozger, E. Yasar [et al.]. — DOI 10.1111/nep.13856 // Nephrology (Carlton). — 2021. — Vol. 26, N 6. — P. 513–521.

197. COVID-19-Associated dyslipidemia: implications for mechanism of impaired resolution and novel therapeutic approaches / A. V. Sorokin, S. K. Karathanasis, Z. H. Yang [et al.]. — DOI 10.1096/fj.202001451 // The FASEB Journal. — 2020. — Vol. 34. — P. 9843–9853.

198. Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: A prospective, community-based study / A. Dennis, M. Wamil, J. Alberts [et al.]. — DOI 10.1136/bmjopen-2020-048391 // BMJ Open. — 2021. — Vol. 11, N 3. — Art. e048391. — URL: https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-048391/ (date of access: 22.02.2026).

199. Long-term multiple metabolic abnormalities among healthy and high-risk people following nonsevere COVID-19 / C. Washirasaksiri, N. Sayabovorn, P. Ariyakunaphan [et al.]. — DOI 10.1038/s41598-023-41523-5 // Scientific Reports. — 2023. — Vol. 13, N 1. — Art. 14336. — URL: https://doi.org/10.1038/s41598-023-41523-5/ (date of access: 27.05.2026).

200. Global evaluation of echocardiography in patients with COVID19 / M. R. Dweck, A. Bularga, R. T. Hahn [et al.]. — DOI 10.1093/ehjci/jeaa178 // European Heart Journal Cardiovascular Imaging. — 2020. — Vol. 21, N 9. — P. 949–958.

201. Сравнение клинических и эхокардиографических показателей пациентов, перенесших пневмонию COVID-19, через три месяца и через год после выписки / Е. И. Ярославская, Д. В. Криночкин, Н. Е. Широков [и др.]. — DOI 10.18087/cardio. 2022.1.n1859 // Кардиология. — 2022. — Т. 62, № 1. — С. 13–23.

202. Эхокардиографические изменения у лиц, перенесших COVID-19, через 6 и 12 месяцев после выписки из стационара / С. Г. Канорский, Д. И. Панченко, А. О. Быстров [и др.]. — DOI 10.24412/2311-1623-2023-37-17-24 // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. — 2023. — Т. 11, № 37. — С. 17–24.

203. Sonnweber, T. Investigating phenotypes of pulmonary COVID-19 recovery: a longitudinal observational prospective multicenter trial / T. Sonnweber, P. Tymoszuk, S. Sahanic [et al.]. — DOI 10.7554/eLife.72500 // eLife. — 2022. — Vol. 11. — Art. e72500. — URL: https://doi.org/10.7554/eLife.72500/ (date of access: 27.05.2026).

204. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis / S. Lopez-Leon, T. Wegman-Ostrosky, C. Perelman [et al.]. — DOI 10.1038/s41598-021-95565-8 // Scientific Reports. — 2021. — Vol. 11, N 1. — Art. 16144. — URL: https://doi.org/10.1038/s41598-021-95565-8/ (date of access: 09.02.2026).

205. Prevalence, risk factors and treatments for post-COVID-19 breathlessness: a systematic review and meta-analysis / B. Zheng, L. Daines, Q. Han [et al.]. — DOI 10.1183/16000617.0071-2022 // European Respiratory Review. — 2022. — Vol. 31, N 166. — Art. 220071. – URL: https://doi.org/10.1183/16000617.0071-2022 (date of access: 09.02.2026).

206. One-Year Temporal Changes in Long COVID Prevalence and Characteristics: A Systematic Review and Meta-Analysis / Q. Huang, M. Jia, Y. Sun [et al.]. — DOI 10.1016/j.jval.2022.11.011. // Value in Health. — 2023. — Vol. 26, N 6. — P. 934–942.

207. A systematic review of acute telogen effluvium, a harrowing post-COVID-19 manifestation / N. Hussain, P. Agarwala, K. Iqbal [et al.]. — DOI 10.1002/jmv.27534 // Journal of Medical Virology. — 2022. — Vol. 94, N 4. — P. 1391–1401.

208. SARS-CoV-2 infection — a trigger factor for telogen effluvium: review of the literature / G. M. Iancu, A. Popescu, M. Stanciu [et al.]. — DOI 10.3390/life13071576 // Life (Basel). — 2023. — Vol. 13, N 7. — Art. 1576. — URL: https://doi.org/10.3390/life13071576/ (date of access: 08.03.2026).

209. SARS-CoV-2-induced telogen effluvium: a multicentric study / O. M. Moreno-Arrones, A. Lobato-Berezo, A. Gomez-Zubiaur [et al.]. — DOI 10.1111/jdv.17045 // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. — 2021. — Vol. 35, N 3. — Art. e181–e183. — URL: https://doi.org/10.1111/jdv.17045/ (date of access: 15.04.2026).

210. Whiting, D. A. Chronic telogen effluvium: increased scal*p* hair shedding in middle-aged women / D. A. Whiting. — DOI 10.1016/S0190-9622(96)90113-9 // Journal of the American Academy of Dermatology. — 1996. — Vol. 35, N 5. — P. 899–906.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Рисунок 1 — Дизайн исследования 49
Рисунок 2 — Распределение реконвалесцентов с постковидным синдромом по числу выявленных фенотипов 66
Рисунок 3 — Структура психоневрологического фенотипа постковидного синдрома 67
Рисунок 4 — Частота психоневрологического фенотипа в изолированном формате и в комбинациях 68
Рисунок 5 — Медианные значения бальной оценки показателей физического функционирования и ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием у женщин и мужчин с психоневрологическим фенотипом по данным опросника SF-36 73
Рисунок 6 — Медианные значения бальной оценки по опроснику выраженности психопатологической симптоматики SCL-90-R у мужчин и женщин с психоневрологическим фенотипом 74
Рисунок 7 — Частота выраженной астении по шкале MFI-20 у мужчин и женщин с психоневрологическим фенотипом 74
Рисунок 8 — Частота депрессии и тревоги по шкале HADS у мужчин и женщин с психоневрологическим фенотипом 75
Рисунок 9 — Частота аносмии/дизосмии, инсомнии, агевзии/дисгевзии у мужчин и женщин с психоневрологическим фенотипом 75
Рисунок 10 — Структура эндокринного фенотипа постковидного синдрома 80
Рисунок 11 — Частота эндокринного фенотипа в изолированном формате и в комбинациях 81
Рисунок 12 — Частота фенотипа алопеции в изолированном формате и в комбинациях 91
Рисунок 13 — Структура бронхолёгочного фенотипа постковидного синдрома ... 96

Рисунок 14 — Частота бронхолёгочного фенотипа в изолированном формате и в комбинациях 97
Рисунок 15 — Структура сердечно-сосудистого фенотипа постковидного синдрома 103
Рисунок 16 — Частота сердечно-сососудистого фенотипа в изолированном формате и в комбинациях 103
Таблица 1 — Характеристика выборки 61
Таблица 2 — Критерии отнесения к фенотипическим группам постковидного синдрома 65
Таблица 3 — Сравнительная характеристика клинических параметров реконвалесцентов COVID-19 с психоневрологическим фенотипом, остальных пациентов с постковидным синдромом и без постковидного синдрома 68
Таблица 4 — Терапия острого периода COVID-19 реконвалесцентов с психоневрологическим фенотипом, остальных пациентов с постковидным синдромом и без постковидного синдрома 70
Таблица 5 — Данные опросника SF-36 реконвалесцентов COVID-19 с психоневрологическим фенотипом, остальных пациентов с постковидным синдромом и без постковидного синдрома 71
Таблица 6 — Данные опросника SCL-90-R реконвалесцентов COVID-19 с психоневрологическим фенотипом, остальных пациентов с постковидным синдромом и без постковидного синдрома 72
Таблица 7 — Сравнительная характеристика лабораторных показателей реконвалесцентов COVID-19 с психоневрологическим фенотипом, остальных пациентов с постковидным синдромом и без постковидного синдрома 76
Таблица 8 — Однофакторный логистический регрессионный анализ шанса наличия психоневрологического фенотипа постковидного синдрома со стандартизацией по полу и возрасту 77
Таблица 9 — Многофакторный логистический регрессионный анализ шанса наличия психоневрологического фенотипа постковидного синдрома 78

Таблица 10 — Сравнительная характеристика клинических параметров реконвалесцентов COVID-19 с эндокринным фенотипом, остальных пациентов с постковидным синдромом и без постковидного синдрома..... 81
Таблица 11 — Терапия острого периода COVID-19 реконвалесцентов с эндокринным фенотипом, остальных пациентов с постковидным синдромом и без постковидного синдрома 83
Таблица 12 — Сравнительная характеристика лабораторных показателей реконвалесцентов COVID-19 с эндокринным фенотипом, остальных пациентов с постковидным синдромом и без постковидного синдрома..... 84
Таблица 13 — Однофакторный логистический регрессионный анализ шанса наличия эндокринного фенотипа постковидного синдрома со стандартизацией по полу и возрасту 86
Таблица 14 — Многофакторный логистический регрессионный анализ шанса наличия эндокринного фенотипа постковидного синдрома..... 88
Таблица 15 — Многофакторный логистический регрессионный анализ шанса наличия эндокринного фенотипа у мужчин и женщин старше 45 лет 89
Таблица 16 — Сравнительная характеристика клинических параметров реконвалесцентов с фенотипом алопеции, остальных пациентов с постковидным синдромом и без постковидного синдрома..... 92
Таблица 17 — Терапия острого периода COVID-19 у реконвалесцентов с фенотипа алопеции, остальных пациентов с постковидным синдромом и без постковидного синдрома..... 93
Таблица 18 — Сравнительная характеристика лабораторных показателей реконвалесцентов COVID-19 с фенотипом алопеции, остальных пациентов с постковидным синдромом и без постковидного синдрома..... 94
Таблица 19 — Сравнительная характеристика клинических параметров реконвалесцентов с бронхолёгочным фенотипом, остальных пациентов с постковидным синдромом и без постковидного синдрома..... 98

Таблица 20 — Терапия острого периода COVID-19 у реконвалесцентов с бронхолёгочным фенотипом, остальных пациентов с постковидным синдромом и без постковидного синдрома 99
Таблица 21 — Сравнительная характеристика лабораторных показателей реконвалесцентов с бронхолёгочным фенотипом, остальных пациентов с постковидным синдромом и без постковидного синдрома 100
Таблица 22 — Сравнительная характеристика клинических параметров реконвалесцентов COVID-19 с сердечно-сосудистым фенотипом, остальных пациентов с постковидным синдромом и без постковидного синдрома 104
Таблица 23 — Терапия острого периода COVID-19 у реконвалесцентов с сердечно-сосудистым фенотипом, с другими фенотипами постковидного синдрома и без постковидного синдрома 105
Таблица 24 — Сравнительная характеристика медикаментозной терапии реконвалесцентов COVID-19 с сердечно-сосудистым фенотипом, остальных пациентов с постковидным синдромом и без постковидного синдрома 107
Таблица 25 — Сравнительная характеристика электрокардиографических и эхокардиографических показателей реконвалесцентов COVID-19 с сердечно-сосудистым фенотипом, остальных пациентов с постковидным синдромом и без постковидного синдрома 108
Таблица 26 — Сравнительная характеристика лабораторных показателей реконвалесцентов COVID-19 с сердечно-сосудистым фенотипом, остальных пациентов с постковидным синдромом и без постковидного синдрома 110
Таблица 27 — Однофакторный логистический регрессионный анализ шанса наличия сердечно-сосудистого фенотипа постковидного синдрома со стандартизацией по полу и возрасту 111
Таблица 28 — Многофакторный логистический регрессионный анализ шанса наличия сердечно-сосудистого фенотипа постковидного синдрома 112

Приложение А

(основное)

Характеристика выборки

Параметр	Реконвалесценты COVID-19 без ПКС, n = 62	Реконвалесценты COVID-19 с ПКС, n = 208	*p*
Базофилы, %	0,0 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 1,0]	0,819
Эозинофилы, %	3,0 [1,0; 5,0]	3,0 [1,0; 5,0]	0,636
Нейтрофилы палочкоядерные, %	4,0 [2,0; 6,0]	4,0 [2,0; 6,3]	0,468
Нейтрофилы сегментоядерные, %	52,0 [47,5; 59,5]	53,0 [47,0; 58,0]	0,771
Моноциты, %	7,0 [5,0; 10,0]	9,0 [6,0; 11,0]	0,051
СОЭ, мм/ч	10,0 [7,0; 19,0]	13,0 [8,0; 20,0]	0,152
Мочевина, ммоль/л	5,6 [4,5; 6,8]	5,4 [4,3; 6,4]	0,533
ГГТП, Ед/л	26,0 [20,0; 40,0]	27,0 [20,0; 42,0]	0,663
Общий билирубин, мкмоль/л	11,2 [8,8; 15,6]	11,5 [8,3; 14,3]	0,478
Щелочная фосфатаза, Ед/л	168,0 [134,0; 190,0]	167,0 [144,0; 206,5]	0,274

Примечания

1 ПКС — постковидный синдром; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; ГГТП — гамма-глутамилтранспептидаза.

2 Значения непрерывных показателей приведены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей — Me [Q_1; Q_3].

Приложение Б

(основное)

Характеристика групп реконвалесцентов, имеющих изолированное проявление фенотипов постковидного синдрома

Параметр	Изолированный психоневрологический фенотип, n = 67	Изолированный эндокринный фенотип, n = 43	Изолированный фенотип алопеции, n = 11	Изолированный сердечно-сосудистый фенотип, n = 8	Изолированный бронхолёгочный фенотип, n = 1
Возраст, лет	49,0 [40,0; 60,0]	60,0 [51,0; 65,0]	49,0 [46,0; 59,0]	47,0 [41,5; 51,0]	27,0
Мужчины	28 (41,8)	28 (65,1)	0 (0,0)	6 (75,0)	1 (100,0)
Легкое течение COVID-19	39 (58,2)	16 (37,2)	6 (54,5)	5 (62,5)	1 (100,0)
Среднетяжелое течение COVID-19	28 (41,8)	20 (46,5)	4 (36,4)	3 (37,5)	0 (0,0)
Тяжелое течение COVID-19	0 (0,0)	7 (16,3)	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
ИМТ, кг/м^2	27,9 [23,9; 31,2]	30,5 [27,5; 35,5]	24,9 [21,9; 28,7]	27,7 [24,7; 32,1]	19,4 [19,4]
ОТ, см	92,0 [83,0; 105,8]	106,0 [98,6; 114,3]	84,0 [74,0; 90,0]	98,5 [79,0; 108,3]	85,0 [85,0]
САД, мм рт. ст.	124,5 [110,0; 134,0]	129,5 [117,5; 137,5]	110,0 [90,0; 127,5]	128,8 [118,8; 141,5]	123,0 [123,0]
ДАД, мм рт. ст.	80,0 [71,0; 86,0]	82,5 [77,5; 87,5]	70,0 [65,0; 80,0]	86,3 [76,9; 96,8]	71,0 [71,0]
ЧСС, уд./мин	65,0 [60,0; 75,0]	69,0 [63,0; 75,0]	62,0 [54,0; 65,0]	69,5 [54,0; 71,5]	90,0 [90,0]
ФА < 3 ч/нед.	49 (73,1)	29 (67,4)	7 (63,6)	6 (75,0)	1 (100,0)

Параметр	Изолированный психоневрологический фенотип, n = 67	Изолированный эндокринный фенотип, n = 43	Изолированный фенотип алопеции, n = 11	Изолированный сердечно-сосудистый фенотип, n = 8	Изолированный бронхолёгочный фенотип, n = 1
Курение	27 (40,3)	15 (34,9)	4 (36,4)	3 (37,5)	1 (100,0)
Исходно ССЗ	36 (53,7)	35 (81,4)	5 (45,5)	1 (12,5)	0 (0,0)
Исходно БЛЗ	7 (10,4)	7 (16,3)	2 (18,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Лейкоциты, 10^9/л	5,5 [4,7; 6,3]	6,2 [5,1; 7,5]	5,8 [4,7; 7,2]	6,1 [4,6; 7,4]	6,3
Лимфоциты, %	30,0 [27,0; 35,0]	29,0 [23,0; 33,0]	33,0 [27,0; 40,0]	23,5 [22,3; 29,0]	41,0
Тромбоциты, 10^9/л	223,0 [183,0;276,0]	223,5 [182,0;269,3]	242,0 [208,0;334,0]	250,0 [218,5;270,0]	185,0
Гемоглобин, г/л	137,0 [125,0;147,0]	139,5 [129,8;149,3]	120,0 [118,0;134,0]	152,5 [136,5;154,8]	152,0
ГПН, ммоль/л	5,8 [5,5;6,1]	5,8 [5,5;6,1]	5,7 [5,2;5,8]	5,5 [5,3;6,2]	5,3
АЛТ, Ед/л	18,0 [13,0;26,0]	18,0 [13,0;26,0]	16,0 [9,0;22,0]	22,0 [12,3;44,0]	20,0
АСТ, Ед/л	20,0 [17,0;22,0]	20,0 [17,0;122,0]	21,0 [14,0;26,0]	22,0 [17,0;26,0]	19,0
Креатинин, мкмоль/л	78,0 [70,0;92,0]	91,0 [82,0;102,0]	79,0 [72,0;87,0]	88,0 [85,8;89,0]	87,0
СКФ, мл/мин/1,73 $м^2$	84,0 [73,0;96,0]	76,0 [63,0;87,0]	75,0 [68,0;84,0]	88,5 [78,3;94,3]	105,0
Мочевая кислота, мкмоль/л	298,0 [236,0;376,0]	298,0 [236,0;376,0]	286,0 [242,0;319,0]	401,5 [321,0; 497,8]	335,0
ОХС, ммоль/л	5,0 [4,6; 6,2]	5,3 [4,3; 6,1]	6,0 [5,0; 6,8]	5,8 [4,5; 6,7]	3,1
ХС ЛНП, ммоль/л	3,2 [2,6; 4,1]	3,1 [2,0; 3,9]	4,1 [3,0; 4,7]	3,8 [2,8; 5,0]	1,8

Параметр	Изолированный психоневрологический фенотип, n = 67	Изолированный эндокринный фенотип, n = 43	Изолированный фенотип алопеции, n = 11	Изолированный сердечно-сосудистый фенотип, n = 8	Изолированный бронхолёгочный фенотип, n = 1
ХС ЛВП, ммоль/л	1,4 [1,1; 1,7]	1,2 [1,0; 1,5]	1,4 [1,4; 1,7]	1,1 [0,8; 1,6]	1,1
ТГ, ммоль/л	1,3 [0,9; 1,8]	1,6 [1,0; 2,6]	1,2 [0,6; 2,2]	1,5 [0,9; 2,4]	0,6
ХС не-ЛВП, ммоль/л	137,0 [125,0; 147,0]	3,9 [3,1; 4,8]	4,5 [3,2; 5,4]	4,9 [3,3; 5,7]	2,1
Фибриноген, г/л	3,3 [2,9; 4,2]	3,3 [2,9; 4,2]	3,6 [3,6; 3,8]	4,0 [3,6; 5,1]	—
СРБ, мг/л	3,5 [1,5; 7,9]	3,5 [1,5; 7,9]	2,9 [2,4; 7,1]	3,2 [1,9; 13,5]	2,9

Примечания

1 ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ФА — физическая активность; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; БЛЗ — бронхолёгочные заболевания; ГПН — глюкоза плазмы крови натощак; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ОХС — общий холестерин; ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ — триглицериды; ХС не-ЛВП — холестерин, не связанный с липопротеинами высокой плотности; СРБ — С-реактивный белок.

2 Значения непрерывных показателей приведены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей — Me [Q_1; Q_3]; категориальных показателей в виде абсолютных значений и относительных частот — n (%).

Приложение В

(основное)

Сравнительная характеристика лабораторных показателей реконвалесцентов COVID-19 с психоневрологическим фенотипом, остальных пациентов с постковидным синдромом и без постковидного синдрома

Параметр	Реконвалесценты с ПНФ, n = 134	Остальные реконвалесценты с ПКС, n = 74	*p**	Реконвалесценты без ПКС, n = 62	*p***
Эритроциты, 10^{12}/л	4,8 [4,4; 5,0]	4,8 [4,4; 5,1]	0,795	4,7 [4,3; 5,3]	0,979
Базофилы, %	0,0 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 0,0]	0,089	0,0 [0,0; 1,0]	0,728
Эозинофилы, %	3,0 [1,0; 5,0]	3,0 [2,0; 6,0]	0,258	3,0 [1,0; 5,0]	0,931
Нейтрофилы палочкоядерные, %	4,0 [2,0; 6,3]	4,5 [2,0; 6,8]	> 0,999	4,0 [2,0; 6,0]	0,517
Нейтрофилы сегментоядерные, %	53,5 [47,0; 58,0]	53,0 [48,0; 58,0]	0,790	52,0 [47,5; 59,5]	0,818
Моноциты, %	9,0 [6,0; 11,0]	10,0 [6,0; 12,0]	0,146	7,0 [5,0; 10,0]	0,137
СОЭ, мм/ч	13,0 [7,0; 20,0]	15,0 [10,0; 20,0]	0,287	10,0 [7,0; 19,0]	0,311
Общий билирубин, мкмоль/л	11,5 [8,6; 14,8]	11,4 [7,5; 14,2]	0,354	11,2 [8,8; 15,6]	0,721
Щелочная фосфатаза, Ед/л	163,0 [143,5; 195,5]	178,0 [153,0; 219,8]	0,059	168,0 [134,0; 190,0]	0,644

Примечания

1 ПНФ — психоневрологический фенотип; ПКС — постковидный синдром; СОЭ — скорость оседания эритроцитов.

2 Значения непрерывных показателей приведены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей — Me [Q_1; Q_3].

3 *p** — статистическая значимость между реконвалецентами с психоневрологическим фенотипом и остальными реконвалесцентами с ПКС; *p*** — статистическая значимость между реконвалецентами с психоневрологическим фенотипом и реконвалесцентами без ПКС.

Приложение Г

(основное)

Сравнительная характеристика лабораторных показателей реконвалесцентов COVID-19 с эндокринным фенотипом, остальных пациентов с постковидным синдромом и без постковидного синдрома

Параметр	Реконвалесценты с ЭФ, n = 98	Остальные реконвалесценты с ПКС, n = 110	*p**	Реконвалесценты без ПКС, n = 62	*p***
Эритроциты, 10^{12}/л	4,8 [4,5; 5,0]	4,7 [4,3; 5,1]	0,239	4,7 [4,3; 5,3]	0,594
Базофилы, %	0,0 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 1,0]	0,698	0,0 [0,0; 1,0]	0,984
Эозинофилы, %	3,0 [1,0; 5,0]	3,0 [1,8; 5,0]	0,501	3,0 [1,0; 5,0]	0,892
Нейтрофилы палочкоядерные, %	4,0 [2,0; 6,0]	4,0 [2,0; 7,0]	0,823	4,0 [2,0; 6,0]	0,436
Нейтрофилы сегментоядерные, %	53,0 [48,0; 58,0]	53,0 [47,0; 58,0]	0,951	52,0 [47,5; 59,5]	0,827
Моноциты, %	9,0 [6,0; 12,0]	9,0 [6,0; 11,0]	0,226	7,0 [5,0; 10,0]	**0,029**
СОЭ, мм/ч	14,0 [8,0; 20,0]	12,5 [8,0; 18,0]	0,251	10,0 [7,0; 19,0]	0,085
Общий билирубин, мкмоль/л	11,5 [8,1; 14,2]	11,0 [8,4; 15,4]	0,929	11,2 [8,8; 15,6]	0,469

Примечания

1 ЭФ — эндокринный фенотип; ПКС — постковидный синдром; СОЭ — скорость оседания эритроцитов.

2 Значения непрерывных показателей приведены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей — Me [Q_1; Q_3].

3 *p** — статистическая значимость между реконвалецентами с эндокринным фенотипом и остальными реконвалесцентами с ПКС; *p*** — статистическая значимость между реконвалецентами с эндокринным фенотипом и реконвалесцентами без ПКС.

Приложение Д

(основное)

Сравнительная характеристика лабораторных показателей реконвалесцентов COVID-19 с фенотипом алопеции, остальных пациентов с постковидным синдромом и без постковидного синдрома

Параметр	Реконвалесценты с АФ, n = 35	Остальные реконвалесценты с ПКС, n = 173	*p**	Реконвалесценты без ПКС, n = 62	*p***
Эритроциты, 10^{12}/л	4,6 [4,3; 5,0]	4,8 [4,4; 5,1]	0,185	4,7 [4,3; 5,3]	0,419
Базофилы, %	0,0 [0,0; 0,5]	0,0 [0,0; 1,0]	0,440	0,0 [0,0; 1,0]	0,454
Эозинофилы, %	3,0 [1,0; 5,0]	3,0 [1,0; 5,0]	0,967	3,0 [1,0; 5,0]	0,802
Нейтрофилы палочкоядерные, %	4,0 [2,0; 7,0]	4,0 [2,0; 6,0]	0,742	4,0 [2,0; 6,0]	0,803
Нейтрофилы сегментоядерные, %	54,0 [45,0; 60,0]	53,0 [48,0; 58,0]	0,427	52,0 [47,5; 59,5]	0,807
Моноциты, %	8,0 [5,0; 12,0]	9,0 [6,0; 11,0]	0,593	7,0 [5,0; 10,0]	0,536
СОЭ, мм/ч	15,0 [12,0; 20,0]	13,0 [7,0; 20,0]	0,077	10,0 [7,0; 19,0]	**0,022**
Общий билирубин, мкмоль/л	9,6 [7,1; 14,3]	11,7 [8,6; 14,8]	0,080	11,2 [8,8; 15,6]	0,054
ГГТП, Ед/л	22,0 [18,0; 37,0]	28,0 [20,0; 43,0]	0,074	26,0 [20,0; 40,0]	0,288
ОХС, ммоль/л	5,7 [4,9; 6,1]	5,3 [4,5; 6,2]	0,131	5,4 [4,7; 6,5]	0,784
ХС ЛНП, ммоль/л	3,6 [3,0; 4,1]	3,3 [2,3; 4,1]	0,112	3,4 [2,7; 4,2]	0,737
ХС ЛВП, ммоль/л	1,3 [1,0; 1,6]	1,3 [1,0; 1,6]	0,684	1,3 [1,1; 1,6]	0,674
ТГ, ммоль/л	1,4 [1,0; 2,5]	1,4 [1,0; 2,1]	0,591	1,2 [0,8; 1,9]	0,758
ХС не-ЛВП, ммоль/л	4,3 [3,2; 5,0]	4,0 [3,1; 4,8]	0,200	4,1 [3,2; 5,0]	0,679
Мочевина, ммоль/л	4,6 [4,2; 6,2]	5,5 [4,5; 6,5]	0,111	5,6 [4,5; 6,8]	0,117
Щелочная фосфатаза, Ед/л	176,0 [149,0; 203,0]	166,0 [142,8; 208,0]	0,624	168,0 [134,0; 190,0]	0,306

Параметр	Реконвалесценты с АФ, n = 35	Остальные реконвалесценты с ПКС, n = 173	*p**	Реконвалесценты без ПКС, n = 62	*p***

Примечания

1 АФ — фенотип алопеции; ПКС — постковидный синдром; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; ГГТП — гамма-глутамилтранспептидаза; ОХС — общий холестерин; ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ — триглицериды; ХС не-ЛВП — холестерин, не связанный с липопротеинами высокой плотности.

2 Значения непрерывных показателей приведены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей — Me [Q_1; Q_3].

3 *p** — статистическая значимость между реконвалецентами с фенотипом алопеции и остальными реконвалесцентами с ПКС; *p*** — статистическая значимость между реконвалецентами с фенотипом алопеции и реконвалесцентами без ПКС.

Приложение Е

(основное)

Сравнительная характеристика лабораторных показателей реконвалесцентов COVID-19 с бронхолёгочным фенотипом, остальных пациентов с постковидным синдромом и без постковидного синдрома

Параметр	Реконвалесценты с БЛФ, n = 17	Остальные реконвалесценты с ПКС, n = 191	*p**	Реконвалесценты без ПКС, n = 62	*p***
Эритроциты, 10^{12}/л	4,8 [4,5; 5,1]	4,8 [4,4; 5,0]	0,353	4,7 [4,3; 5,3]	0,416
Базофилы, %	0,0 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 1,0]	0,623	0,0 [0,0; 1,0]	0,769
Эозинофилы, %	2,0 [1,0; 4,0]	3,0 [1,0; 5,0]	0,284	3,0 [1,0; 5,0]	0,561
Нейтрофилы палочкоядерные, %	4,0 [2,0; 7,0]	4,0 [2,0; 6,5]	0,928	4,0 [2,0; 6,0]	0,660
Нейтрофилы сегментоядерные, %	54,0 [51,0; 59,5]	53,0 [47,0; 58,0]	0,292	52,0 [47,5; 59,5]	0,452
Моноциты, %	10,0 [7,5; 12,5]	9,0 [6,0; 11,0]	0,119	7,0 [5,0; 10,0]	**0,012**
СОЭ, мм/ч	12,0 [5,5; 17,5]	13,0 [8,0; 20,0]	0,212	10,0 [7,0; 19,0]	0,680
Общий билирубин, мкмоль/л	12,2 [10,5; 17,5]	11,1 [8,1; 14,3]	0,220	11,2 [8,8; 15,6]	0,424
ГГТП, Ед/л	22,0 [17,0; 37,0]	28,0 [20,0; 42,0]	0,154	26,0 [20,0; 40,0]	0,282
Мочевина, ммоль/л	4,8 [4,3; 6,2]	5,5 [4,3; 6,5]	0,462	5,6 [4,5; 6,8]	0,337
Мочевая кислота, мкмоль/л	335,0 [315,5; 409,5]	348,0 [281,0; 417,0]	0,549	365,5 [292,0; 415,5]	0,948
Креатинин, мкмоль/л	86,0 [77,0; 96,0]	81,0 [73,0; 92,0]	0,325	87,5 [80,5; 98,0]	0,807
СКФ, мл/мин/1,73 м^2	73,0 [64,0; 88,5]	79,0 [69,0; 90,0]	0,502	81,5 [70,8; 94,3]	0,294
Общий белок, г/л	75,0 [70,0; 80,0]	74,0 [70,0; 78,0]	0,700	74,0[70,0; 76,0]	0,423
Щелочная фосфатаза, Ед/л	161,5 [134,0;168,5]	170,0 [146,0;208,0]	0,099	168,0 [134,0; 190,0]	0,286

Примечания

1 БЛФ — бронхолёгочный фенотип; ПКС — постковидный синдром; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; ГГТП — гамма-глутамилтранспептидаза; СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

2 Значения непрерывных показателей приведены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей — Me [Q_1; Q_3].

3 *p** — статистическая значимость между реконвалецентами с бронхолёгочным фенотипом и остальными реконвалесцентами с ПКС; *p*** — статистическая значимость между реконвалецентами с бронхолёгочным фенотипом и реконвалесцентами без ПКС.

Приложение Ж

(основное)

Сравнительная характеристика лабораторных показателей реконвалесцентов COVID-19 с сердечно-сосудистым фенотипом, остальных пациентов с постковидным синдромом и без постковидного синдрома

Параметр	Реконвалесценты с ССФ, n = 16	Остальные реконвалесценты с ПКС, n = 192	*p**	Реконвалесценты без ПКС, n = 62	*p***
Эритроциты, 10^{12}/л	5,0 [4,3; 5,4]	4,8 [4,4; 5,0]	0,319	4,7 [4,3; 5,3]	0,517
Базофилы, %	0,0 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 1,0]	0,113	0,0 [0,0; 1,0]	0,220
Эозинофилы, %	3,0 [1,5; 5,8]	3,0 [1,0; 5,0]	0,518	3,0 [1,0; 5,0]	0,444
Нейтрофилы палочкоядерные, %	5,0 [3,0; 6,0]	4,0 [2,0; 7,0]	0,954	4,0 [2,0; 6,0]	0,635
Нейтрофилы сегментоядерные, %	54,0 [51,3; 57,5]	53,0 [47,0; 58,0]	0,475	52,0 [47,5; 59,5]	0,593
Моноциты, %	10,0 [8,0; 11,8]	9,0 [6,0; 11,0]	0,301	7,0 [5,0; 10,0]	**0,043**
СОЭ, мм/ч	12,0 [8,5; 20,0]	13,0 [8,0; 20,0]	0,601	10,0 [7,0; 19,0]	0,696
Общий билирубин, мкмоль/л	9,6 [6,8; 18,7]	11,5 [8,4; 14,3]	0,608	11,2 [8,8; 15,6]	0,428
Мочевина, ммоль/л	4,9 [4,1; 5,7]	5,5 [4,3; 6,5]	0,105	5,6 [4,5; 6,8]	0,100
ГГТП, Ед/л	28,0 [19,5; 35,5]	27,0 [20,0; 42,8]	0,729	26,0 [20,0; 40,0]	0,990
Щелочная фосфатаза, Ед/л	156,0 [128,3; 194,8]	167,0 [147,0; 208,0]	0,129	168,0 [134,0; 190,0]	0,404

Примечания

1 ССФ — сердечно-сосудистый фенотип; ПКС — постковидный синдром; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; ГГТП — гамма-глутамилтранспептидаза.

2 Значения непрерывных показателей приведены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей — Me [Q_1; Q_3].

3 *p** — статистическая значимость между реконвалецентами с сердечно-сосудистым фенотипом и остальными реконвалесцентами с ПКС; *p*** — статистическая значимость между реконвалецентами с с сердечно-сосудистым фенотипом и реконвалесцентами без ПКС.

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор выражает глубокую благодарность научному руководителю д-ру мед. наук, профессору Логвиненко Ирине Ивановне за помощь и поддержку на протяжении всех этапов работы над диссертационным исследованием. Также автор выражает особую благодарность канд-ту мед. наук Афанасьевой Алёне Дмитриевне, д-ру мед. наук Шахтшнейдер Елене Владимировне, канд-ту мед. наук Гарбузовой Евгении Витальевне, канд-ту мед. наук Дума Светлане Николаевне, д-ру мед. наук Мустафиной Светлане Владимировне, д-ру мед. наук Суханову Андрею Владимировичу, канд-ту мед. наук Шрамко Виктории Сергеевне, Щербаковой Лилии Валерьевне, Щепиной Юлии Владимировне за неоценимую помощь в реализации данной работы.