

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

На правах рукописи

Карасева Александра Александровна

**ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ ЛЕГКОЙ И СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ
ТЯЖЕСТИ И ЕГО АССОЦИИ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ
ПАРАМЕТРАМИ**

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук,
профессор
Рагино Юлия Игоревна

Новосибирск – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	14
1.1 Новая коронавирусная инфекция COVID-19.	14
1.2 Нарушение метаболизма при COVID-19.	16
1.2.1 Ожирение и COVID-19.	16
1.2.2 Нарушение углеводного обмена и COVID-19.	18
1.2.3 Нарушения гепатобилиарной системы и COVID-19.	20
1.2.4 Нарушение липидного обмена и COVID-19.	22
1.3 Постковидный синдром.	24
1.3.1 Сердечно-сосудистые проявления постковидного синдрома.	29
1.3.2 Бронхолегочные проявления постковидного синдрома.	31
1.3.3 Желудочно-кишечные проявления постковидного синдрома.	34
1.3.4 Эндокринологические проявления постковидного синдрома.	35
1.3.5 Неврологические проявления постковидного синдрома.	36
1.3.6 Психические и поведенческие расстройства при постковидном синдроме.	38
1.3.7 Изменения со стороны других органов и систем при постковидном синдроме.	39
1.3.8 Тяжелые проявления в постковидный период.	41
1.4 Биомаркеры постковидного синдрома.	42
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.	45
2.1 Дизайн и схема исследования.	44
2.2 Общая характеристика обследования пациентов.	45
2.3 Лабораторные методы исследования.	54
2.4 Статистическая обработка.	56
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.	58
3.1 Критерии и признаки легкой и средней степеней тяжести постковидного синдрома у реконвалесцентов COVID-19.	58

3.2 Ассоциации тяжести постковидного синдрома с клинико-антропометрическими и биохимическими параметрами у реконвалесцентов COVID-19.	62
3.3 Ассоциации тяжести постковидного синдрома с уровнями в крови адипоцитокинов и метаболических гормонов у реконвалесцентов COVID-19.	78
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.	89
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	98
ВЫВОДЫ.	100
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	101
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.	102
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	104
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	146

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

С начала пандемии новой коронавирусной инфекции (Coronavirus Disease 2019, COVID-19) системы здравоохранения во всем мире столкнулись с увеличением количества лиц, переболевших COVID-19, которые предъявляют жалобы на персистирующие симптомы заболевания и отсутствие полного выздоровления. Впоследствии эти клинические проявления получили классификационное наименование в виде постковидного синдрома (ПКС). По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ПКС определяется как состояние после COVID-19, которое возникает у лиц с вероятной или подтвержденной инфекцией Severe Acute Respiratory Syndrome-related Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) в анамнезе, обычно через 3 месяца от начала, с симптомами, которые длятся не менее 2 месяцев и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом [1]. Этот феномен стал важным объектом исследования в медицине и биологии, вследствие увеличения частоты встречаемости данного состояния, пролонгированного влияния на состояние здоровья пациентов и выявления устойчивых постинфекционных нарушений.

Изучение ПКС вносит вклад в понимание потенциальных патогенетических механизмов, которые лежат в основе длительного воспаления и повреждения тканей, вызванного COVID-19. В область исследований входит изучение иммунного ответа, воспалительных процессов и долгосрочных эффектов вируса на различные органы и системы организма.

Тяжелое течение ПКС приводит к усугублению качества жизни пациентов, что затрудняет выполнение повседневных задач и снижает производительность труда [2]. Это создает серьезные вызовы для общества в целом, требуя комплексного подхода к решению этой проблемы и значительных ресурсов [3].

В Российской Федерации ежегодно наблюдается прирост числа пациентов, которые становятся на диспансерный учет с постковидными нарушениями, и, в скором времени, такой поток пациентов может увеличить нагрузку на систему

здравоохранения, что приведет к серьезным последствиям для экономики. В связи с чем, существует необходимость разработки новых методов диагностики и мониторинга состояния здоровья пациентов с ПКС.

Научные исследования направлены на выявление факторов риска (ФР) развития постковидного синдрома и разработку стратегий профилактики и лечения, с целью снижения тяжести и продолжительности симптомов.

Продолжающийся рост в популяции числа лиц с избыточным весом и ожирением рассматривается медицинским обществом как пандемия XXI века, пандемия ожирения [4]. Установлено, что во время возникшей в 2020 году пандемии COVID-19, ожирение, в частности, абдоминальное ожирение (АО), связано с более высоким риском тяжелого течения и неблагоприятного клинического исхода инфекции SARS-CoV-2, а также развития осложнений [5]. Было выдвинуто предположение, что при абдоминальном ожирении конституционная сверхэкспрессия ангиотензинпревращающего фермента, рецептора SARS-CoV-2, может способствовать развитию цитокинового шторма [6]. Патогенетической основой, в том числе, является участие многих адипокинов в модуляции иммунного ответа организма с реализацией местных и системных воспалительных процессов. Вследствие чего отмечается важность изучения этих параллельно идущих пандемических процессов, в том числе, и изучение их ассоциативных связей.

В связи с вышеизложенным, дальнейшее изучение механизмов повышенной склонности к развитию инфекции и постинфекционных осложнений пациентов, перенесших COVID-19, особенностей клинического течения последствий, поиска потенциальных биомаркеров и тактики ведения данной категории пациентов становится актуальной современной темой.

Степень разработанности темы диссертации

В настоящее время точная оценка распространенности ПКС является сложной задачей в связи с отсутствием стандартизированных диагностических критериев. Предполагаемая совокупная распространённость ПКС во всём мире,

по данным литературы, составляет 41,79 % [7]. Официальной статистики распространенности ПКС в России в настоящий момент нет.

Проявления ПКС весьма разнообразны и затрагивают все органы и системы: от неврологических симптомов до респираторных, сердечно-сосудистых заболеваний, а также метаболических и гастроэнтерологических проявлений [8]. Симптомы могут возникать впервые после выздоровления или сохраняться после первоначального заболевания, могут изменяться или рецидивировать с течением времени и различаться по степени тяжести.

Несмотря на возрастающее количество научных работ, посвященных ПКС [9, 10], неисследованными остаются вопросы относительно факторов, влияющих на тяжесть его течения (возраст, гендерные различия, наличие коморбидной патологии и др.). Интерес представляет выяснение причин вновь возникших заболеваний или обострения уже имеющихся симптомов в этот период, выявление групп лиц с высоким риском развития более тяжелого течения ПКС. На настоящий момент выявлено, что спустя месяц после заражения, пациенты с COVID-19 подвержены повышенному риску возникновения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), цереброваскулярным нарушениям, нарушений ритма, ишемической и не ишемической болезни сердца (ИБС), а также воспалительным заболеваниями сердца (перикардит, миокардит), сердечной недостаточности и тромбоэмболии легочной артерии [11].

Патогенетические механизмы развития ПКС в настоящее время все еще остаются предметом научного медицинского исследования. Особый интерес представляет изучение иммунного ответа, возникающего как в момент инфицирования COVID-19, так и его участия в развитии постинфекционных состояний. Реакции иммунной системы после COVID-19 отличаются от иммунного ответа, наблюдаемого в остром периоде [12]. В основе патофизиологических механизмов развития различных осложнений COVID-19, в том числе, лежат ассоциированные с ожирением нарушения метаболических процессов, состояние хронического системного воспалительного ответа вследствие гиперсекреции провоспалительных адипоцитокинов, скопление вируса

SARSCoV-2 в жировой ткани [13, 14]. Наличие метаболических нарушений в организме, в том числе ожирения, по данным многочисленных исследований последних лет, делают организм более подверженным к инфицированию COVID-19, а при заражении способствуют развитию осложнений и неблагоприятных исходов у данных пациентов [15].

Учитывая изложенные данные, представляется актуальным проведение углубленных исследований, посвященных изучению ПКС среди реконвалесцентов COVID-19, направленных на выявление ассоциаций между степенью выраженности данного патологического состояния и метаболическими нарушениями в организме.

Цель исследования

Изучить постковидный синдром легкой и средней степени тяжести и его ассоциации с клинико-антропометрическими, биохимическими параметрами и метаболическими молекулами.

Задачи исследования

1. Разработать критерии и признаки легкой и средней степеней тяжести постковидного синдрома у реконвалесцентов COVID-19.
2. Изучить ассоциации тяжести постковидного синдрома с клинико-антропометрическими и биохимическими параметрами у реконвалесцентов COVID-19.
3. Изучить ассоциации тяжести постковидного синдрома с уровнями в крови метаболических молекул у реконвалесцентов COVID-19.

Научная новизна

Впервые были разработаны и предложены критерии легкой и средней степеней тяжести постковидного синдрома у реконвалесцентов COVID-19. Легкая степень тяжести постковидного синдрома определяется наличием у пациента с вероятной или подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 в анамнезе хотя бы

одного из выявленных признаков, характеризующегося развитием потенциально обратимых состояний легкой и умеренной степени выраженности симптомов (нежизнеугрожающие нарушения ритма; клинически незначимое повышение уровня высокочувствительного тропонина Т; развитие/утяжеление артериальной гипертензии (АГ); изменения спирографии, изменения по результатам томографии, не влияющие на качество жизни; одышка легкой степени тяжести; хронический кашель; преддиабет; гипергликемия натощак $\geq 6,1 < 7,0$ ммоль/л; субклинический гипотиреоз; невыраженные желудочно-кишечные проявления; нетяжелые неврологические проявления; субклиническая тревога/депрессия; инсомния; нетяжелые изменения со стороны других органов и систем), развившегося через 3 месяца от начала заболевания COVID-19, продолжительностью не менее 2 месяцев при условии, что он не может быть объяснен другими причинами. Средняя степень тяжести постковидного синдрома определяется наличием у пациента с вероятной или подтвержденной инфекцией SARS CoV-2 в анамнезе хотя бы одного из признаков, характеризующегося развитием хронического состояния или утяжелением ранее имеющегося заболевания, с учетом степени выраженности их проявлений (развитие *de novo*/декомпенсация ИБС, фибрилляции предсердий, сердечной недостаточности; развитие обструктивных и интерстициальных заболеваний легких; выраженные желудочно-кишечные проявления; развитие *de novo* / декомпенсация сахарного диабета (СД); гипергликемия натощак $\geq 7,0$ ммоль/л развитие подострого тиреоидита; манифестного гипотиреоза; субклинического гипертиреоза и манифестного тиреотоксикоза; нарушение мозгового кровообращения; выраженные когнитивные нарушения; выраженная головная боль; выраженная тревога/депрессия, алопеция; развитие *de novo* ревматологических заболеваний; выраженные изменения в системе гемостаза), развившегося через 3 месяца от начала заболевания COVID-19, продолжительностью не менее 2 месяцев при условии, что он не может быть объяснен другими причинами.

Впервые выявлено, что наличие постковидного синдрома у реконвалесцентов COVID-19 независимо от других факторов ассоциировано с уровнем глюкозы сыворотки крови натощак ($\text{Exp (B)} = 3,138$; 95 % ДИ 1,797–4,549; $p < 0,001$) и с ОТ ($\text{Exp (B)} = 1,040$; 95 % ДИ 1,001–1,082; $p = 0,040$). Постковидный синдром средней степени тяжести у реконвалесцентов COVID-19 ассоциирован с уровнем систолического артериального давления ($\text{Exp (B)} = 0,975$; 95 % ДИ 0,951–0,999, $p = 0,043$), индексом висцерального ожирения и инсулинорезистентности VAI ($\text{Exp (B)} = 1,224$; 95 % ДИ 1,015–1,475; $p = 0,034$). У мужчин наличие постковидного синдрома средней степени тяжести ассоциировано с уровнем глюкозы сыворотки крови натощак ($\text{Exp (B)} = 2,357$; 95 % ДИ 1,319–4,211; $p = 0,004$) и индексом висцерального ожирения и инсулинорезистентности VAI ($\text{Exp (B)} = 1,430$; 95 % ДИ 1,057–1,934; $p = 0,020$).

Впервые выявлено, что шанс наличия постковидного синдрома средней степени тяжести у реконвалесцентов COVID-19 ассоциирован с уровнем в крови С-пептида ($\text{Exp (B)} = 1,001$; 95 % ДИ 1,000–1,003; $p = 0,048$). У мужчин шанс наличия постковидного синдрома ассоциирован с уровнем в крови вчСРБ ($\text{Exp (B)} = 1,113$; 95 % ДИ 1,005–1,223; $p = 0,040$).

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработаны критерии легкой и средней степеней тяжести постковидного синдрома, что позволяет стратифицировать пациентов в соответствии со степенью выраженности возникших проявлений и может способствовать оптимизации подходов к организации диспансерного наблюдения и лечебно-профилактической коррекции.

Продемонстрировано, что наличие средней степени тяжести постковидного синдрома у реконвалесцентов COVID-19, в том числе у лиц мужского пола, ассоциировано с более высоким уровнем глюкозы в крови, концентрацией в крови С-пептида, с увеличением индекса висцерального ожирения и инсулинорезистентности VAI, что указывает на значимость контроля данных

параметров с целью персонализированного подхода к профилактике постковидного синдрома средней степени тяжести.

Определено, что уровни в крови провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, вчСРБ) повышены у пациентов с постковидным синдромом, особенно среди лиц мужского пола. Полученные данные способствуют пониманию патофизиологических механизмов вклада хронического воспаления в развитие постинфекционных проявлений.

Методология и методы исследования

Методология диссертационного исследования основана на научных работах зарубежных и отечественных авторов в области изучения постковидного синдрома у реконвалесцентов COVID-19, его особенностей и степени выраженности, а также факторов риска развития осложнений после перенесенной новой коронавирусной инфекции. В соответствии с целью исследования для решения поставленных задач проведено одномоментное наблюдательное исследование. 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 – филиала ИЦИГ СО РАН) было обследовано 315 реконвалесцентов COVID-19, после исключения из выборки лиц с отсутствием клинико лабораторных и/или инструментальных данных, в настоящее исследование были включены 270 реконвалесцентов COVID-19. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом НИИТПМ – филиала ИЦИГ СО РАН, г. Новосибирска (протокол № 71 от 10.11.2020 г.).

Полученные данные были проанализированы с использованием комплекса современных методов статистического анализа, что обеспечило получение достоверных результатов и позволило сформулировать обоснованные выводы.

Положения, выносимые на защиту

1. Разработаны критерии легкой и средней степеней тяжести постковидного синдрома у реконвалесцентов COVID-19.

2. Наличие постковидного синдрома средней степени тяжести у реконвалесцентов COVID-19 прямо ассоциировано с уровнем глюкозы в крови и индексом инсулинорезистентности VAI, обратно ассоциировано с уровнем систолического артериального давления.

3. Наличие постковидного синдрома средней степени тяжести у реконвалесцентов COVID-19 прямо ассоциировано с уровнем в крови С-пептида. У мужчин наличие постковидного синдрома прямо ассоциировано с уровнем в крови вчСРБ.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность и обоснованность результатов исследования обеспечена достаточным объемом выборки, использованием современных методов исследования, согласно международным стандартам качества сертифицированного оборудования. Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением пакета программ IBM SPSS Statistics (версия 13.0). Выводы, сформулированные в работе, аргументированы и соответствуют поставленным задачам.

Расчет размера выборки (n) производился по формуле:

$$n = z^2 * p * (1 - p) / e^2 \quad (1)$$

Рекомендуемый размер выборки составил 385 человек. Исходно через скрининг-центр НИИТПМ-филиала ИЦИГ СО РАН прошло 315 реконвалесцентов COVID-19, после исключения из выборки лиц с отсутствием клинико-лабораторных и/или инструментальных данных, в исследование были включены 270 человек.

Апробация результатов исследования

Основные положения диссертации представлены на: VII научно-практическом форуме с международным участием «Карачинские чтения 2024» (НСО, 2024); Форуме терапевтов СИБФО (Новосибирск, 2024); Межрегиональной междисциплинарной научно-практической конференции «Современные подходы к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний» (Новосибирск, 2024); XIV Международном интернет конгрессе специалистов по внутренним болезням (Интернист, онлайн, 2025); VIII научно-практическом форуме с международным участием «Карачинские чтения 2025» (НСО, 2025); Межрегиональной междисциплинарной научно-практической конференции «Кардиометаболические заболевания: проблемы в Сибири» (Новосибирск, 2025).

Апробация диссертационной работы была проведена 09 сентября 2025 года на заседании межлабораторного семинара НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертации получены в рамках бюджетной темы НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН «Формирование когорт населения для изучения особенностей жизненного цикла человека в российской популяции (FWNR-2025-0001), регистрационный номер 125062407405-6, а также в рамках гранта правительства Новосибирской области ГР-24 от 18.06.2024 г. и при поддержке стипендии Президента РФ № СП-2974.2022.4. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирска (протокол № 71 от 10.11.2020 г.).

Материалы и выводы диссертации используются в работе Отдела Образования НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН (курсы лекций, семинаров для клинических ординаторов по специальностям Терапия, Кардиология, Эндокринология). Результаты исследования внедрены в практику работы клиники НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 8 научных работ, в том числе 5, входящих в Перечень Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации, из них 5 статей в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и систем цитирования (Scopus и/или Web of Science), глава в монографии, свидетельство о государственной регистрации базы данных и патент на изобретение.

Объем и структура диссертации.

Диссертация изложена на 149 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав материалов и методов, результатов исследования, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 253 публикациями (среди которых 39 отечественных и 214 зарубежных). Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 17 таблиц и 15 рисунков.

Личный вклад автора

Автор участвовал в разработке концепции, дизайна исследования, создании и ведении базы данных. Автором лично сформирована база данных, проведены анализ и научная интерпретация полученных результатов. Совместно с сотрудниками лаборатории клинических биохимических гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН автор выполнял биохимические исследования. Статистическая обработка данных произведена совместно с математиком НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН, старшим научным сотрудником Л. В. Щербаковой. В соавторстве написаны и опубликованы все печатные работы в журналах, рекомендованных перечнем ВАК, в которых отражены полученные результаты по теме диссертации.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Новая коронавирусная инфекция COVID-19

21 декабря 2019 года в г. Ухань китайской провинции Хубэй впервые был зарегистрирован первый случай пневмонии неизвестной этиологии. 3 января 2020 года Национальная комиссия здравоохранения Китайской Народной Республики уведомила о начале эпидемии ВОЗ и соседние страны. 8 января 2020 года учёные Национального института по контролю и профилактике вирусных заболеваний в Китае с помощью секвенирования определили первый полный геном нового коронавируса рода Betacoronavirus, который получил название SARS-CoV-2, коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2 типа [16].

Исследователями было выявлено, что ближайшим известным родственником SARS-CoV-2 является вирус SARS-CoV-1, коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 1 типа, возбудитель первой пандемии XXI века, который вызвал вспышку атипичной пневмонии в 2002–2003 годах в Юго-Восточной Азии, с 8 098 случаями заболевания и 774 смертельными исходами [17]. Вирусы SARS-CoV-1 и SARS-CoV-2 на 79 % идентичны в своем геноме и имеют один клеточный рецептор, а именно ангиотензинпревращающий фермент 2 типа (АПФ2) для их проникновения в организм человека, однако именно SARS-CoV-2 обладает высоким сродством к данному рецептору [18]. Данные рецепторы находятся в различных клетках организма, в том числе в цитоплазматической мембране альвеолярных клетках II типа в легких и энтероцитах тонкого кишечника, эндотелиальных клетках артерий и вен, клетках центральной нервной системы и лимфоидных, макрофагах и др. [19]. Вирус SARS-CoV-2, проникая в организм человека посредством рецептора АПФ2 инициирует развитие различных реакций со стороны иммунной системы, которые могут приводить к полиорганным поражениям. Также вирус SARS-CoV-2 распознается врожденной иммунной системой через Толл-подобные рецепторы

[20], которые находятся в эпителиальных клетках бронхов, альвеол, кишечника, клетках сосудистого эндотелия, приводя к образованию большого количества провоспалительных цитокинов, что может инициировать цитокиновый шторм [21]. На данный момент в литературе представлено несколько патофизиологических механизмов действия вируса SARS-CoV-2: прямое цитопатическое действие вируса на органы и ткани организма и его длительная персистенция, подавление АПФ2 с нарушением ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, развитие цитокин-опосредованной дисрегуляции иммунного ответа с формированием SARS-CoV-2-ассоциированной эндотелиальной дисфункции [22]. Механизм передачи вируса SARS-CoV-2 среди людей – аэрозольный (аспирационный). Пути передачи являются воздушно-капельный, воздушно-пылевой и контактный [23].

Коронавирусы являются РНК-содержащими вирусами и, следовательно, обладают высокой скоростью наблюдаемой и измеримой эволюцией, которая происходит в течение нескольких месяцев или лет. Эта эволюция вируса обусловлена скоростью возникновения мутаций и их распространения в популяции. На сегодняшний день известно несколько эпидемиологически значимых штаммов SARS-CoV-2, классифицированных согласно международной номенклатуре как альфа-, бета-, гамма-, дельта-штаммы, вариант дельта-плюс, а также омикрон-штамм и его производные субварианты.

Таким образом, несмотря на появление новых вариантов SARS-CoV-2, тяжесть и смертность, вызванные COVID-19, к настоящему времени снизились по сравнению с началом пандемии, однако эпидемиологические последствия сохраняет статус актуальной глобально значимой проблемы, оказывая влияние на здоровье всего населения.

1.2 Нарушение метаболизма при COVID-19

1.2.1 Ожирение и COVID-19

Ожирение играет важную роль в патогенезе инфекции COVID-19, так как приводит к снижению эффективного иммунного ответа и предрасполагает к возникновению вирусных инфекций и респираторных заболеваний [24, 25]. В свою очередь, иммунная система, которая также является ключевым звеном в патогенезе COVID-19, играет важную роль в развитии воспаления жировой ткани. Например, количество рецепторов CD8 и Т-клеток увеличивается, наблюдается активация макрофагов, в то время как противовоспалительные клетки Т-хелперы второго типа, способствующие дифференциации макрофагов в M2 фенотип, уменьшаются [26]. В условиях ожирения провоспалительные Т-хелперы 1 типа, секретирующие интерферон гамма, повышают уровень воспаления. Данное воспаление приводит к метаболической дисфункции, которая потенцирует развитие дислипидемии, резистентности к инсулину, СД 2 типа, ССЗ. В жировой ткани уровни экспрессии АПФ2 превышают таковые в легких [27]. Люди с ожирением имеют увеличенный объем жировой ткани и, следовательно, более высокие уровни АПФ2, что приводит к увеличению их восприимчивости к COVID-19. Richardson S. с коллегами исследовали 5 700 пациентов в период с 1 марта 2020 года по 4 апреля 2020 года с подтвержденной коронавирусной инфекцией, среди которых на долю страдающих ожирением приходилось 41,7 % [28]. По данным Национального центра аудита и исследований интенсивной терапии (ICNARC) в Великобритании выявлено, что 38 % пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии по поводу COVID-19, страдали ожирением [29]. Вероятность госпитализации в отделение интенсивной терапии у данных пациентов повышается по мере увеличения выраженности ожирения [30]. В ретроспективном когортном исследовании (n = 6 916) была выявлена J-образная ассоциация между индексом массы тела (ИМТ) и риском летального исхода у пациентов, инфицированных COVID-19, даже после корректировки

сопутствующих заболеваний, связанных с ожирением [31]. Аналогичные данные получены в проспективном когортном исследовании, проведенном в Италии, где было показано, что из 233 госпитализированных пациентов с COVID-19 было зарегистрировано 48 летальных случаев, среди которых была выявлена более высокая распространенность ожирения, чем у тех, кто выжил (27,1 % против 13,5 %; $p = 0,029$) [32]. В систематическом обзоре 63 включенных исследований было определено, что средняя продолжительность пребывания в больнице была больше у пациентов с уровнем (ИМТ = 25–30) кг/м², чем у пациентов с нормальным весом, та же тенденция наблюдалась и при сравнении людей, имеющих ожирение (ИМТ > 30 кг/м² или выше) и людей без ожирения [33].

Ожирение способно вызывать гиперактивацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы: адипоциты потенцируют выработку циркулирующего в крови ангиотензиногена, который после метаболизма ренином и АПФ продуцирует ангиотензин II (АТ II), который, в свою очередь, оказывает свое воздействие через связь с двумя подтипами рецепторов – АТ1 и АТ2. Преимущественно АТ II связывается с АТ1-рецепторами, что приводит к вазоконстрикторному, пролиферативному, провоспалительному эффектам, и, в целом, к развитию склеротических изменений тканей и сосудов [34, 35]. В небольшом исследовании, проведенном Liu Y. с соавторами, было показано, что у пациентов с инфекцией COVID-19, страдающих ожирением, повышен уровень АТ II, который отразил корреляцию с тяжестью повреждения легких, измеренной с помощью индекса оксигенации PaO₂/FiO₂ [36]. Высокий уровень АТ II в легких может вызвать легочную вазоконстрикцию, приводящую к несоответствию вентиляции/перфузии и гипоксемии, а также к воспалению и окислительному повреждению, способствуя острому повреждению легких. Сама по себе жировая ткань способна синтезировать большое количество адипокинов – гормонов, которые оказывают влияние на чувствительность тканей к инсулину, энергетический обмен, системное воспаление, окислительный стресс [37]. В своем исследовании Blot M. с коллегами изучали связи между адипокинами плазмы (лептин и адипонектин), статусом COVID-19, иммунным ответом и исходами

тяжелой пневмонии, связанными с SARS-CoV-2 [38]. В своей работе авторы смогли подтвердить, что циркулирующие уровни лептина и адипонектина являются постоянными биомаркерами ожирения и метаболизма глюкозы даже в контексте тяжелой пневмонии, о чем свидетельствуют полученные сильные корреляции, которые наблюдались с ИМТ, концентрацией глюкозы и инсулина. Однако исследователям не удалось показать связь с большинством медиаторов воспаления, тяжестью или исходами тяжелой пневмонии, связанной с COVID-19. Rebello С. J. с соавторами определили, что избыточная выработка лептина у лиц с ожирением предрасполагает пациентов к заболеваемости и смертности от инфекции SARS-CoV-2 вследствие ослабленного иммунного ответа [39]. Лептин, который секретируется пропорционально массе адипоцитов, является регулятором иммунного ответа, увеличивая ответ Т-хелперов 1 типа, активацию моноцитов/макрофагов и высвобождение провоспалительных цитокинов, что является отличительными признаками иммунного ответа, связанного с более тяжелым течением COVID-19 [40–42]. Иммунологическая дисрегуляция и другие реакции, связанные с воспалением у пациентов с ожирением, могут усугубить цитокиновый шторм и привести к увеличению вирусного распространения и распространению инфекций, которые ускоряют тяжесть COVID-19 у пациентов с ожирением.

1.2.2 Нарушение углеводного обмена и COVID-19

Гипергликемия – ключевой признак СД 2 типа, которая тесно связана с ожирением. В ряде проведенных исследований доказано, что повышенный уровень глюкозы в сыворотке крови значительно увеличивает смертность от COVID-19 [43, 44]. Выявлено, что во время течения инфекции неконтролируемый уровень глюкозы сыворотки крови может прямо или опосредованно нарушать функцию иммунных клеток через образование оксидантов и продуктов гликирования [45]. Пациенты с СД 2 типа в анамнезе чаще имеют различные серьезные осложнения, большую частоту госпитализаций в отделения

интенсивной терапии, а также более длительный срок пребывания в стационаре и более высокий риск смертности от COVID-19. По данным, полученным в ходе проведенного мета-анализа с включением 16 наблюдательных исследований, посвященных изучению влияния гипергликемии, выявленной при поступлении у пациентов, и течением COVID-19, было установлено, что гипергликемия ассоциирована как с повышенной смертностью у данной категории пациентов (OR = 3,45 при 95 % ДИ 2,26–5,26), так и развитием тяжелых осложнений (OR = 2,08 при 95 % ДИ 1,45–2,99) [46].

Исследование 174 пациентов с инфекцией COVID-19, проведенное в Ухане, показало, что наиболее распространенными из основных сопутствующих заболеваний среди госпитализированных, были хронические заболевания, такие как АГ (24,7 %) и СД 2 типа (21,2 %). По сравнению с пациентами без СД, пациенты с СД имели больше ССЗ (32,4 % против 14,6 %). Было выявлено, что пациенты, страдающие СД, имели более высокие значения маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок (СРБ), ферритин сыворотки, скорость оседания эритроцитов, интерлейкина-6 (ИЛ-6), а также параметров коагуляции, таких как D-димер и фибриноген. Эти данные показали, что пациенты с СД, госпитализированные по поводу COVID-19, подвергаются более высокому риску чрезмерных неконтролируемых реакций воспаления и гиперкоагуляционного состояния, что может способствовать ухудшению течения новой коронавирусной инфекции [47]. Известно, что цитокиновый шторм при COVID-19 характеризуется экстремальным ростом воспалительных цитокинов и хемокинов, которые включают интерлейкины (ИЛ)- 2, 7, 10, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, моноцитарный хемоаттрактирующий протеин-1 (MCP-1) воспалительный белок макрофагов 1 альфа, фактор некроза опухоли, СХС-хемокин-лиганд 10 и СРБ, ферритин и D-димер [48]. Среди всех повышенных медиаторов воспалительного синдрома уровень ИЛ-6 в крови показал сильную корреляционную связь со смертностью от заболевания и его время экспрессии больше, чем у других цитокинов. Herold T. с коллегами в своем исследовании выявили, что повышенный уровень ИЛ-6 связан с необходимостью

искусственной вентиляции легких [49]. Кроме того, значительное повышение ферритина в сыворотке крови указывает на активацию системы моноцитов-макрофагов, которая является важнейшей частью цитокинового шторма. Эти результаты свидетельствуют о том, что больные СД подвержены возникновению синдрома высвобождения цитокинов, который, в конечном итоге, приводит к быстрому ухудшению состояния пациентов с COVID-19. В систематическом обзоре и мета-анализе 9 ретроспективных исследований показано, что более тяжелое поражение легких и более высокие уровни маркеров коагуляции и воспаления у пациентов с коронавирусной инфекцией были повышены в группе с высоким уровнем гликированного гемоглобина, что указывает на возможность использования данного показателя как одного из клиничко-лабораторных предикторов неблагоприятного клинического течения и смертности у больных COVID-19 [50]. Известно, что связь между диабетом и COVID-19 является двунаправленной. В связи с тем, что экспрессия АПФ2 на β -клетках поджелудочной железы может оказывать прямое влияние на функцию β -клеток, ученые предполагают, что СД может быть не только ФР тяжелой формы заболевания COVID-19, но и что инфекция может потенцировать начало диабета [51, 52]. Так, в мета-анализе 7 эпидемиологических исследований по изучению частоты впервые возникшего СД 2 типа у пациентов с COVID-19 и их ассоциаций установлено, что 19,7 % пациентов с COVID-19 имели ассоциированный СД, в то время как распространенность гипергликемии, связанной с COVID-19, составляет 25,23 %, а частота летальных исходов среди пациентов с впервые возникшей гипергликемией составила 10,59 %, и 24,96 % среди пациентов с СД, ассоциированного с COVID-19 [53].

1.2.3 Нарушения гепатобилиарной системы и COVID-19

В исследованиях, посвященных заболеваниям печени при новой коронавирусной инфекции, показано, что распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) составляет от 14,8 до 53 % [54, 55]. В основе

патогенеза поражения печени при COVID-19 рассматривается цитотоксическое действие вируса, инициируемое через экспрессирующиеся на холангиоцитах рецепторы АПФ2, которое способствует их дисфункции с развитием системной воспалительной реакции [19]. Определено, что патологические изменения преобладают непосредственно в гепатоцитах, а не в протоках печени. Ji D. et al. выявили ассоциации между наличием НАЖБП и высоким риском тяжелого течения инфекции COVID-19 [56]. У пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, повышена активность ферментов печени (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтранспептидазы) [57], при этом связь между наличием НАЖБП и увеличением активности АЛТ, АСТ и гамма-глутамилтранспептидазы является достоверной [58]. НАЖБП часто сопровождается наличием ключевых компонентов метаболического синдрома. Zheng K. I. et al. выявили, что риск тяжелого течения COVID-19 у госпитализированных пациентов, страдающих ожирением и НАЖБП, возрастает примерно в 6 раз [59]. В ряде исследований, проведенных в Великобритании и США, посвященных влиянию стеатоза печени на течение новой коронавирусной инфекции, показано, что избыточное накопление липидов в печени независимо связано с высокой вероятностью положительного теста на SARSCoV-2 и повышенным риском госпитализации по поводу COVID-19 [60, 61]. В проспективном когортном исследовании, в которое было включено 26 896 пациентов, показано, что бариатрическая хирургия и медикаментозное лечение метаболического синдрома, проводимое до инфицирования SARS-CoV-2, ассоциировано со значительным снижением риска госпитализации по поводу COVID-19 (отношение шансов (ОШ) 0,46 при 95 % ДИ от 0,33 до 0,68; $p < 0,001$ при хирургической операции; ОШ 0,71 при 95 % ДИ от 0,65 до 0,83; $p < 0,001$ при использовании статинов) [61].

1.2.4 Нарушение липидного обмена и COVID-19

В проведенном мета-анализе 6 исследований ($n = 209\,569$) было показано, что распространенность дислипидемии среди госпитализированных пациентов с COVID-19, составила 20,5 % случаев (95 % ДИ от 6,7–47,8 %; $p = 0,03$) [62]. Известно, что липиды являются структурной частью вирусных и клеточных мембран. Доказана их роль в патогенезе и прогрессировании инфекции на различных стадиях репликации вируса [63, 64]. Например, в исследовании Müller С. и соавторов было показано, что фермент, участвующий в метаболизме липидов, цитозольная фосфолипаза A2 α , влияет на репликацию коронавируса и развитие двумембранных везикул, которые обеспечивают закрепление транскрипционных комплексов вирусной репликации с целью изолирования их компонентов от распознавания клеточными факторами, участвующими в защитном иммунном ответе хозяина [65]. Таким образом, в нескольких исследованиях отражено, что ингибирование фермента цитозольной фосфолипазы A2 α может представлять собой потенциальную мишень для разработки противовирусных препаратов широкого спектра действия [65–67]. Выявлено, что в результате вирусной агрессии нарушается липидный обмен [68]. При анализе данных ретроспективных и проспективных исследований, полученных за период с 1 января 2020 г. по 13 января 2021 г., включающих 5 690 пациентов, было показано, что у пациентов с тяжелой степенью тяжести COVID-19 по сравнению с пациентами с нетяжелой формой COVID-19 выявлено снижение уровней общего холестерина (ОХС), липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) и липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП). Кроме того, среди летальных исходов были обнаружены те же тенденции в сравнении с выжившими пациентами, что указывает на связь, как с тяжестью, так и со смертностью у пациентов с COVID-19 такого параметра как липидный профиль, что может быть рассмотрено для использования оценки тяжести и прогноза COVID-19 [69, 70]. Дислипидемия, диагностируемая у пациентов до инфицирования COVID-19, в значительной степени связана с более высоким риском раннего летального исхода

(ОШ 1,69 при 95 % ДИ от 1,19–2,41; $p = 0,003$) [71]. У пациентов, имеющих дислипидемию, избыточное накопление ХС ЛНП и триглицеридов (ТГ) может потенцировать развитие эндотелиальной дисфункции [72]. Эта эндотелиальная дисфункция может быть особенно важна при инфекции COVID-19, так как рецептор для SARS-CoV-2 – АПФ2, также экспрессируется в эндотелиальных клетках [73]. У пациентов с дислипидемией часто встречается низкий уровень ХС ЛВП, которые участвуют в регуляции врожденного иммунного ответа через взаимодействие с транспортером ABCA1 или ABCG1, оказывая негативную регуляцию на активацию Т-клеток и экспрессию воспалительных медиаторов в макрофагах и дендритных клетках. По данным некоторых исследований пониженный уровень ХС ЛВП обратно связан с уровнем СРБ [74]. Таким образом, малые значения ХС ЛВП потенцирует развитие дисрегуляции врожденного иммунного ответа [75]. Wang G. с коллегами в своем исследовании показали, что низкие уровни ХС ЛВП наблюдались у пациентов с тяжелой формой коронавирусной инфекции, также у данных пациентов был высокий уровень СРБ, высокий риск развития тяжелых событий в сравнении с пациентами с высоким уровнем ХС ЛВП (ОР 2,827; 95 % ДИ 1,190–6,714; $p = 0,019$) [76]. Среди предикторов неблагоприятного прогноза у пациентов с коронавирусной инфекцией может рассматриваться и уровень ХС ЛНП [64]. В ряде исследований степень снижения уровня ХС ЛНП была связана с тяжестью течения и смертностью от COVID-19 [77–79]. Также в литературе изучен индекс АИР у пациентов с COVID-19, который рассчитывается как отношение ТГ и ХС ЛВП. Выявлено, что данный индекс связан с ССЗ, атеросклерозом, СД, АГ [80–83]. В работе Turgay Y. и соавторов показано, что уровень АИР был достоверно выше у пациентов с COVID-19 с пневмонией, в группе пациентов, нуждающихся в интенсивной терапии, а также у пациентов с проводимой интубацией, та же тенденция наблюдалась среди лиц с летальным исходом [84].

Таким образом, исследование метаболических нарушений, возникающих в результате новой коронавирусной инфекции, а также детальное изучение их механизмов патогенеза вносят существенный вклад в разработку эффективных

стратегий первичной профилактики, направленных на предотвращение развития ПКС и ассоциированных с ним осложнений.

1.3 Постковидный синдром

Состояние после COVID-19 получило широкое признание в научных и медицинских сообществах [85].

В настоящее время всемирного общепринятого определения ПКС не существует. Однако в декабре 2020 года Национальный институт здравоохранения и совершенствования медицинской помощи Великобритании (The National Institute for Health and Care Excellence, NICE) выпустил краткое руководство по COVID-19 совместно с Шотландской межколлегиальной организацией по разработке клинических рекомендаций (The Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN) и Королевским колледжем врачей общей практики (The Royal College of General Practitioners, RCGP), в котором отражены клинические определения заболевания на разных стадиях. Согласно данному документу: острая стадия коронавирусной инфекции (Acute COVID-19 Symptoms, ACS) – симптомы длятся до 4 недель от манифестации заболевания; продолжающаяся симптомная стадия (ongoing symptomatic COVID-19) – симптомы сохраняются от 4 до 12 недель от начала; ПКС (post-COVID-19 syndrome) – признаки и симптомы, которые развиваются во время или после инфекции, характерной для COVID-19, которые продолжаются более 12 недель и не объясняются альтернативным диагнозом [86].

Национальное управление здравоохранения Франции определило долгосрочную персистенцию COVID-19 как сохранение одного или нескольких начальных симптомов в течение не менее 4 недель после дебюта инфекции, когда ни один из этих симптомов не может быть объяснен другой причиной [87].

В октябре 2021 года ВОЗ разработала определение клинического состояния после COVID-19 по методологии Delphi – состояние после COVID-19 возникает у лиц с вероятной или подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 в анамнезе, обычно

через 3 месяца от начала, с симптомами, которые длятся не менее 2 месяцев и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом [1].

В 2024 году ведущие сотрудники Национальных академий наук, инженерии и медицины (NASSEM) разработали более точное определение ПКС – это связанное с инфекцией хроническое заболевание, которое возникает после заражения SARS-CoV-2 и проявляется в течение, как минимум, 3 месяцев в виде непрерывного, рецидивирующего или прогрессирующего заболевания, поражающего одну или несколько систем органов [88]. В связи с распространенностью и клинической значимостью, данный синдром получил официальный статус болезни и был внесен в новую редакцию Международной классификации болезней 10-го пересмотра как «Состояние после COVID-19 неуточненное» с кодом U09.9, также трактуется как постковидное состояние или ПКС [89].

Известно, что употребляемый термин «долгий, длительный ковид» был впервые сформулирован пациентами в социальных сетях для описания длительно сохраняющихся симптомов после COVID-19, далее распространился в средствах массовой информации и в медицинском обществе. В научной литературе он нередко используется как синоним ПКС или 2-го и 3-го вариантов течения COVID-19 по классификации NICE, в то время как другие исследователи разделяют эти состояния, считая ПКС осложнением излеченной инфекции, а второй – хронической персистенцией вируса в организме. Согласно методическим рекомендациям Российского научного медицинского общества терапевтов, национального научного общества инфекционистов и союза реабилитологов России (2022) «лонг-ковид» следует рассматривать как клинические проявления заболевания длительностью более 4, но менее 12 недель с начала инфекции, а термины «хронический ковид» или ПКС – использовать при наличии симптомов в период после 12 недель с момента развития заболевания [90].

По данным проведенных исследований, зарегистрированная распространенность длительного COVID варьируется во многих странах и внутри них: Великобритания 1,6–71 %, Германия 35–77 %, Китай 49–76 %, Африка 68 %,

Индия 22 %, Бангладеш 16–46 %, Дания 1 %, Италия 5–51 %, США 16–53 %, Норвегия 61 % [91].

По данным регистра АКТИВ (Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2), при обследовании 9 364 пациентов было выявлено, что более чем у половины, перенесших COVID-19, длительно (до одного года) сохраняются беспокоящие их симптомы, которые являются вновь возникшими или следствием обострения уже имевшихся симптомов. Плохое самочувствие вынуждало 2/3 пациентов обращаться за внеплановой медицинской помощью в течение всех 12 месяцев после выписки из стационара [92]. Проведенное в России проспективное когортное исследование детей и взрослых с подтвержденным COVID-19 в Москве, выявило распространенность состояния после COVID-19 через 6 и 12 месяцев наблюдения среди ранее госпитализированных взрослых и детей. Это исследование показало, что половина взрослых и каждый пятый ребенок имеют состояние после COVID-19 [93].

По данным многоцентровой клинико-эпидемиологической наблюдательной программы КОРТЕКС установлено, что ежедневно к врачам обращались с жалобами после перенесенного COVID-19 в среднем до 5 пациентов (до 30 % в общей структуре амбулаторного неврологического приема) [94].

Проявления ПКС весьма разнообразны и варьируются от неврологических симптомов до респираторных, сердечно-сосудистых проблем, а также метаболических заболеваний и гастроэнтерологических проявлений. Симптомы могут возникать впервые после выздоровления или сохраняться после первоначального заболевания, а также могут изменяться или рецидивировать с течением времени.

Известно, что SARS-CoV-1 и MERS-CoV, которые являются двумя предыдущими вспышками вирусной инфекции, аналогичной нынешней пандемии COVID-19, имели длительные симптомы после полного выздоровления от острого заболевания. В проведенном метаанализе Ahmed H. et al. выявили, что примерно одна треть пациентов страдала от длительной тревоги, депрессии и

посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) в течение 6 месяцев после манифестации инфекции. Более того, они обнаружили, что у 11–45 % пациентов наблюдалось снижение диффузионной способности легких при однолетнем наблюдении [95].

На данный момент какой-либо категоризации симптомов ПКС в клинической практике врача еще не разработано, что является предметом научного интереса. Однако ученые Германии разработали порядковую шкалу самооценки состояния для пациентов после перенесенного COVID-19 (Post-COVID-19 Functional Status scale, PCFS), целью которой является определение степени функциональной независимости и тяжести течения заболевания. Данная шкала содержит пять ступеней функциональных ограничений: 0 (нет функциональных ограничений), 1 (незначительные), 2 (легкие), 3 (умеренные) и 4 (выраженные) [96].

В своей работе Sykes D. L. et al. определили, что 86 % пациентов после перенесенного COVID-19, сообщали, по крайней мере, о возникновении одного симптома при последующем их наблюдении [97].

Исследование, проведенное в Швеции, показало, что из 431 пациента с COVID-19, 40 % нуждались в повторном обращении в медицинские учреждения (семейный врач, скорая медицинская помощь, госпитализация) через 6–8 месяцев после дебюта инфекции. В 18 % случаев были поставлены новые медицинские диагнозы. Наиболее часто сообщаемые заболевания, возникшие после COVID-19, касались дыхательной системы (56 %), за которой следовали нервно-когнитивные (30 %), сердечно-сосудистые (11 %) и кожные заболевания (11 %) [98].

По результатам ретроспективного исследования, проведенного в Нидерландах, было выявлено, что из 1 886 исследованных лиц из разных этнических групп, в общей сложности 483 пациента (26 %, 95 % ДИ 24–28 %) имели какие-либо продолжающиеся симптомы через 12 недель после выписки из больницы по поводу COVID-19. Наиболее частыми симптомами, о которых сообщалось спустя 3 месяца после выписки из больницы, были одышка и

усталость (16 %). Примечательно, что в течение одного года наблюдения у 40 (14 %) пациентов сохранялись длительные симптомы COVID-19 [99].

Согласно данным результатов, которые были получены за 6 месяцев наблюдения, международного регистра АКТИВ было выявлено, что в постгоспитальном периоде в течение 3 и 6 месяцев наблюдения у 5,6 % и 6,4 % пациентов были диагностированы новые заболевания. Среди пациентов с вновь возникшими заболеваниями через 3 и 4–6 месяцев наблюдения преобладали пациенты с АГ, доля которой составила 41,5 % и 46,7 % в структуре новых заболеваний. Обращает на себя внимание, что по сравнению с первыми 3 месяцами, доля пациентов с АГ возросла за 4–6 месяцев наблюдения. Кроме того, увеличилась доля пациентов с новой ИБС за 4–6 месяцев (22,1 %) по сравнению с 3 месяцами (9,7 %). За 4–6 месяцев наблюдалось больше случаев инфаркта миокарда (ИМ), чем за первые 3 месяца (3,9 % против 0,8 %). Аналогичная динамика наблюдалась для артритов, доля которых была больше за 4–6 месяцев наблюдения (5,2 %) в сравнении с первыми 3 месяцами (4,9 %), а также для новой хронической сердечной недостаточности (ХСН), которая была зарегистрирована у 0,8 % в первые 3 месяца и у 1,3 % за 4–6 месяцев. Примечательно, что доля таких новых заболеваний, как СД 2 типа, фибрилляция предсердий (ФП), инсульт, бронхиальная астма, онкологическое заболевание, хроническая болезнь почек и СД 1 типа в структуре вновь возникших заболеваний снизилась в период 4–6 месяцев по сравнению с первыми 3 месяцами [92].

В проведенном метаанализе Han Q. et al. выяснили, что усталость/слабость (28 %, 95 %), одышка (18 %), миалгия (26 %), депрессия (23 %), тревога (22 %), потеря памяти (19 %), трудности с концентрацией внимания (18 %) и бессонница (12 %) были наиболее распространенными симптомами при однолетнем наблюдении [100].

Для более четкого понимания симптомов и состояний ПКС следует разделить их группы.

1.3.1 Сердечно-сосудистые проявления постковидного синдрома

Для обозначения кардиальных проявлений COVID-19 в зарубежной литературе предложен термин «acute COVID-19 cardiovascular syndrome», обозначающий широкий спектр патологических состояний.

В крупном исследовании, проведенном в США, в котором приняли участие 690 892 выживших после COVID-19 и 690 892 человека из контрольной группы, не связанной с новой коронавирусной инфекцией, было обнаружено, что выжившие после COVID-19 имеют более высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, таких как инсульт (ОШ 1,618; 95 % ДИ 1,545–1,694), ФП (ОШ 2,407; 95 % ДИ 2,296–2,523), миокардит (ОШ 4,406; 95 % ДИ 2,890–6,716), ишемическая кардиомиопатия (ОШ 2,811; 95 % ДИ 2,477–3,190), сердечная недостаточность (ОШ 2,296; 95 % ДИ 2,200–2,396), тромбоэмболия легочной артерии (ОШ 2,648; 95 % ДИ 2,443–2,870) [101].

По результатам проведенного метаанализа, основанном на популяции более чем 20 миллионов человек, было показано, что лица, выздоровевшие от COVID-19, имели дополнительно 90 % риск развития сердечной недостаточности в течение 9 месяцев после острой инфекции [102].

По данным исследования Погосовой Н. В. и др., по программе «COVID-19 – отдаленное наблюдение», новые случаи АГ были выявлены у 4,2 %, новые случаи ИБС – у 1,9 % пациентов [103]. Исследование 153 пациентов спустя месяц после COVID-19 показало, что как систолическое, так и диастолическое артериальное давление (ДАД) было выше в постковидном периоде, чем на момент госпитализации [104]. В своем исследовании Ayoubkhani D. et al. приводят данные о возникновении 4,8 % новых случаев сердечно-сосудистых осложнений (ИМ, инсульт, смерть от ССЗ) после выписки из стационара по поводу COVID-19 [105].

Maestre-Muñiz M. et al. оценивали наличие ПКС у лиц, госпитализированных по поводу COVID-19, спустя год после выздоровления. Было выявлено, что 56,9 % пациентов все еще страдали от ПКС через год после

острой инфекции, а у 2 % присутствовала АГ с новым началом и ХСН de novo [106].

В течение 2020–2022 гг. было проведено клиническое проспективное наблюдательное исследование, целью которого являлось определить распространенность и показать особенности формирования впервые выявленной ХСН у больных с одышкой после перенесенной новой коронавирусной инфекции. В исследование последовательно было включено 368 больных с одышкой, которые обратились амбулаторно в поликлинику, средний срок обращения после COVID-19 составил 3,5 [1,5; 22,4] месяца. Было выявлено, что распространенность ХСН среди больных с одышкой, перенесших COVID-19, по обращаемости в поликлинику была статистически значимо выше, чем у пациентов без данной патологии в анамнезе и составила 19,0 % vs 9,8 % ($p = 0,021$). У каждого пятого больного с одышкой в среднем через 3,5 месяца после COVID-19 формируется более тяжелая ХСН, как по данным клинических тестов, так и по концентрации NT-proBNP в крови [107].

Интересно, что синдром постуральной ортостатической тахикардии (СПОТ) у пациентов с пост-COVID-19 рассматривается как отдельный тип ПКС, характеризующийся синусовой тахикардией, постуральной тахикардией и неадекватной синусовой тахикардией [108]. Шведские ученые описали серию случаев 3 пациентов с диагнозом СПОТ через 3 месяца после первичного заражения COVID-19 [109]. Данный синдром чаще встречается у женщин и является аутоиммунной реакцией на инфекцию SARS-CoV-2 [110]. Miglis M. G. et al. был описан клинический случай развития СПОТ у 26-летней медсестры после заражения SARS-CoV-2. Симптомы вегетативных нарушений у девушки сохранялись и усиливались в течение следующих нескольких месяцев после выздоровления от COVID-19 [111].

Багдасарьян А. С. с коллегами в своем исследовании определили, что через 12 и более недель после COVID-19 в 100 % случаев диагностирован синдром постковидной тахикардии, проявляющийся у 64,6 % в виде СПОТ, у 19,1 % – неадекватной синусовой тахикардией [112].

При исследовании 104 пациентов на базе научно-практического центра лечения ПКС Университетской клиники ФГБОУ ВО Тверской ГМУ за период сентябрь 2021 г. – август 2022 г. было выявлено, что у большинства пациентов с диагностированным ПКС, при проведении классической ортостатической пробы отмечается неадекватный ответ, проявляющийся чаще всего в увеличении частоты сердечных сокращений более чем на 30 ударов в минуту и повышении систолического артериального давления более чем на 20 мм рт. ст. при вставании с кушетки [113]. Pelà G. et al. в своей работе выявили специфический фенотип выраженной тахикардии при физической нагрузке у пациентов после COVID-19 и определили ее связь с легочными и сердечными осложнениями [114].

Целью исследования когорты немецких пациентов, выздоровевших от инфекции COVID-19, являлось определение серологических маркеров повреждения сердца (анализ высокочувствительного тропонина Т и NT-proBNP) и проведение высоко стандартизированной углубленной визуализации сердца с помощью магнитно-резонансной томографии. Медиана между положительным тестом на COVID-19 и обследованием пациентов составила 71 (64–92) дня. Было выявлено, что высокочувствительные значения тропонина Т более 3 нг/мл были обнаружены у 71 пациента (71 %), и значительно повышены (более 13,9 нг/мл) у 5 (5 %). По сравнению со здоровой контрольной группой пациенты, выздоровевшие от COVID-19, имели более низкую фракцию выброса левого желудочка и правого желудочка, более высокий объем левого желудочка и повышенные нативные показатели T1 и T2 по результатам магнитно-резонансной томографии [115].

1.3.2 Бронхолегочные проявления постковидного синдрома

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что легкие являются органом, наиболее подверженным изменениям от COVID-19 с различными патофизиологическими изменениями, включая диффузную деструкцию альвеолярного эпителия, образование гиалиновых мембран, повреждение сосудов

и, как следствие, кровотечение, а также фиброзную пролиферацию и консолидацию легких [90, 116, 117].

По данным ретроспективного когортного исследования, проведенного в Англии в период с 1 января по 30 сентября 2020 года, в анализ которого вошло 47 780 пациентов, было выявлено, что респираторные заболевания были диагностированы у 14 140 человек (29,6 %) после выписки, причем 6 085 из них были диагностированы впервые [105].

Исследование, проведенное в Китае, направленное на изучение наличия долгосрочных симптомов у лиц, выздоровевших от COVID-19 спустя 6 месяцев после выписки, продемонстрировало, что значительная часть (22–56 % по разным шкалам тяжести) участников имели снижение диффузионной способности легких, определенной при помощи спирографии. В анализ были включены 1 733 пациента, где более половины из них на момент обследования (при среднем периоде наблюдения 186 дней) все еще имели аномалии по результатам компьютерной томографии (КТ) грудной клетки, которые были независимо связаны с поражением легких во время их острого заболевания [118].

Аналогичные данные были представлены в исследовании You J. et al., где у 83,3 % пациентов спустя месяц после выписки наблюдались аномальные результаты КТ грудной клетки с высокой долей развития легочного фиброза. А при оценке функции легких с помощью спирометрии преобладали рестриктивные нарушения (снижение общей емкости легких менее 80 % от должного или форсированной жизненной емкости легких менее 80 % от должного при нормальном или повышенном соотношении форсированной жизненной емкости легких к объему форсированного выдоха за одну секунду и снижением диффузионной способности легких менее 80 % от должного) [119].

При шестимесячном наблюдении после выздоровления от COVID-19 Caruso D. et al. выявили, что у 72 % пациентов по результатам проведенной КТ наблюдались фиброзоподобные изменения [120].

Mehta P. et al. в своей работе предложили использовать термин «постковидное интерстициальное заболевание легких» для пациентов с

респираторными симптомами (кашель, одышка), персистирующими дольше 3 месяцев после острой фазы COVID-19, при этом уплотнения в легочной ткани должны занимать больше 10 % площади легких [121]. В большинстве случаев постковидный легочный фиброз не прогрессирует, но стойкие интерстициальные изменения в легких нередко сопровождаются развитием хронической дыхательной недостаточности с гипоксемией, индуцируемой физической нагрузкой, таким образом, ухудшают качество жизни и прогноз пациентов, что требует соответствующего лечения.

В проспективном когортном исследовании, проведенном во Франции, были обследованы пациенты через 4 месяца после госпитализации по поводу COVID-19. В ходе телефонного интервью 244 пациента заявили, как минимум, об одном симптоме, которого не было до COVID-19, среди которых впервые возникшая одышка была отмечена у 16 % обследованных. КТ легких была выполнена 171 пациенту, по результатам которой, фиброзные поражения наблюдались у 19,3 % пациентов, а изменения по типу матового стекла у 42,4 % [122].

Также, в первом проведенном исследовании в Великобритании, в котором сообщается о долгосрочных симптомах у людей, выздоровевших от COVID-19, было определено, что впервые возникшая одышка встречалась в 65,6 % случаев в группе пациентов, которые проходили лечение в отделении интенсивной терапии и в 42,6 % в отделении терапевтического профиля [123].

В одноцентровом проспективном когортном исследовании 183 пациента сообщили о стойких симптомах через 35 дней после выздоровления от COVID-19, среди которых у 58 пациентов сохранялась одышка, а у 46 пациентов кашель [124].

Lindahl A. et al. в своем исследовании выявили, что 90 % пациентов страдают от некоторых симптомов еще через шесть месяцев после стационарного лечения COVID-19. По полученным данным одышка была зарегистрирована у 66 пациентов (70 %) и кашель у 57 (61 %) соответственно. Одышка была измерена с помощью шкалы mMRC (Modified Medical Research Council), при этом

большинство мужчин сообщали о степени 1, а большинство женщин о степени 2 [125].

По данным международного регистра АКТИВ, при опросе 9 364 пациентов через 3 месяца после выздоровления от COVID-19 было установлено, что 38,7 % обследованных предъявляли жалобы на одышку [92].

При обследовании 65 студентов Тверского ГМУ в возрасте от 18 до 25 лет в постковидном периоде было определено, что частота встречаемости таких симптомов как кашель и одышка составляет 7,7 % [126].

Xiong Q с коллегами в своей работе выявили, что респонденты после среднего периода в (79 ± 17) дней (время между появлением первых симптомов COVID-19 и заполнением анкеты на предмет сохранения долгосрочных симптомов после выздоровления) предъявляли жалобы на такой симптом как боль в горле [127]. Наличие данного симптома при наблюдении за пациентами спустя 6 месяцев после выписки по поводу COVID-19 наблюдалось в 4 % случаев (у 69 пациентов из 1 655 обследованных) [118].

1.3.3 Желудочно-кишечные проявления постковидного синдрома

В основном в литературе представлены данные об обострении течения хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), таких как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, язвенная болезнь, синдром раздраженного кишечника [128–130]. При этом основными проявлениями поражения ЖКТ являются диарея и боль в животе, которые могут сохраняться до 4 недель после острого периода COVID-19 и носят неспецифический характер [131]. Ряд российских и зарубежных исследований показали, что частота нарушений со стороны моторной функции кишечника (диарея/запор) варьировалась от 3,6 % до 48 %, болей в животе любой локализации от 9 % до 32 % [132–134].

Поражение гепатобилиарной системы также носит временный характер и характеризуется развитием острого гепатита, лекарственного поражения печени и

обострением уже имеющихся хронических гепатобилиарных заболеваний [135]. Повышение уровней АЛТ, АСТ и билирубина также носит временный характер и прямо ассоциировано со степенью тяжести перенесенного COVID-19 и проводимой терапией [136]. Стойкие же изменения показателей печени наблюдаются при ранее существовавших заболеваниях [137]. Соответственно, представленные исследования в основном отражают изменения со стороны ЖКТ в острую стадию продолжающегося COVID-19 и редко сохраняются более 12 недель.

1.3.4 Эндокринологические проявления постковидного синдрома

Известно, что у пациентов с COVID-19 уровни тощачковой глюкозы значительно выше, чем у пациентов с бактериальными пневмониями, причем как у лиц с СД, так и без [138, 139]. Механизмы нарушения углеводного обмена при COVID-19 многообразны и включают в себя и тропность вируса к эндокринным клеткам поджелудочной железы [140], и инсулинорезистентность (ИР), вызванную системной провоспалительной реакцией на фоне «цитокинового шторма» [141], а также особенностями лечения инфекции COVID-19. Крупное когортное исследование (47 780 реконвалесцентов COVID-19), проведенное в Англии, показало, что диагноз СД после перенесенной новой коронавирусной инфекции был поставлен у 4,9 % респондентов [142].

В своем исследовании Ruggeri R. M. et al. описали клинический случай развития у женщины подострого тиреоидита с тиреотоксикозом спустя шесть недель после начала инфекции SARS-COV-2 [143]. При изучении большой когорты пациентов с целью определения сохранения изменений функции щитовидной железы при выздоровлении от COVID-19, Khoo B. и коллеги определили, что в среднем через 79 дней наблюдения у двух пациентов был выявлен субклинический гипотиреоз, у 4 – вторичный гипотиреоз и в 2 случаях наблюдался субклинический гипертиреоз при отсутствии ранее существовавших заболеваний щитовидной железы у респондентов [144].

1.3.5 Неврологические проявления постковидного синдрома

Выявлено, что наиболее распространенным симптомом в постковидном периоде является утомляемость, поражая 58 % пациентов [145]. В метаанализе, посвященном изучению распространенности симптомов длительного COVID-19, включающем 7 исследований (47 910 пациентов в возрасте от 17 до 87 лет) показано, что наиболее частыми симптомами являются: чувство усталости (58 %), головная боль (44 %), расстройства внимания (27 %) [146].

В крупном метаанализе, посвященном стойким неврологическим проявлениям, в который вошло 9 944 пациентов, сообщается, что наиболее распространенным симптомом среди обследуемых с предшествующим анамнезом инфекции COVID-19 была усталость (52,8 %), за которым следовали когнитивные расстройства (35,4 %), парестезии (33,3 %), нарушение сна (32,9 %) и головокружение (26,4 %) [147].

При исследовании пациентов через 4 недели после выздоровления и получения отрицательного результата ПЦР-теста на наличие инфекции COVID-19, основным симптомом, который отметили пациенты, была усталость 84,8 % (n = 420). Частота встречаемости данного симптома, оцененная спустя 12 недель, составляла 82,9 % (n = 295) [148].

В своей статье Rudroff T. et al. определяют усталость после перенесенного COVID-19 как снижение физической и/или умственной работоспособности в результате изменений центральных, психологических и/или периферических механизмов вследствие COVID-19 [149].

В МКБ-10 это проявление ПКС рубрифицируется как G93.3 Синдром усталости после перенесенной вирусной инфекции.

Данные исследованной когорты амбулаторных пациентов (n = 458) показали высокую распространенность (46 %) стойкого чувства усталости спустя 4 месяца после выздоровления, оцененную с помощью по шкалы усталости Чалдера (CFQ-11) [150]. Также с использованием данной шкалы была проанализирована частота развития этого симптома в исследовании, где из 128 участников

(49,5 ± 15) лет 54 % женщин)) более половины сообщили о постоянной усталости (67 человек, 52,3 %) в среднем через 10 недель после появления первых симптомов COVID-19 [151].

Halpin S. et al. определили, что о появлении усталости после выписки (через 4–8 недель) сообщили 72 % пациентов, которые проходили лечение в палате интенсивной терапии в острой стадии заболевания и 60,3 % обследованных, с анамнезом лечения в отделении общетерапевтического профиля [123].

Как свидетельствуют результаты многих исследований, наиболее частыми и стойкими проявлениями ПКС, помимо астении, являются когнитивные нарушения, в первую очередь расстройства внимания и снижение концентрации, ощущение «тумана в голове» [152, 153].

В исследовании, проведенном на базе ГБУЗ НСО «Государственной Новосибирской областной клинической больницы», целью которого являлась характеристика неврологических вариантов ПКС (на примере пациентов неврологического отделения с лабораторно подтвержденным COVID-19 в анамнезе) было определено преобладание токсико-метаболических энцефалопатий – у 412 человек из 455 обследованных. Эта патология проявлялась преимущественно синдромами спутанности и угнетения сознания у 211 (51,2 %) человек, когнитивными нарушениями (умеренные когнитивные нарушения, деменции) у 201 (48,8 %). Так же был зарегистрирован случай манифестации цереброваскулярной патологии в виде острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу у женщины 36 лет, не имеющей в анамнезе сосудистых факторов риска [154].

При обследовании испанской когорты в течение 6 месяцев после выписки из больницы по поводу COVID-19, неврологические проявления были выявлены в 20,8 % случаев. Наиболее распространенными симптомами были персистирующая anosmia или дисгевзия (7,2 %), головная боль (5,3 %), спутанность сознания (2,6 %). У 3,4 % обследуемых были выявлены симптомы парестезии и тремора [155]. Персистирующая обонятельная дисфункция возникает у 10–20 % пациентов в постковидном периоде [156].

По данным проспективного исследования, проведенного итальянскими учеными, было выявлено, что спустя год после COVID-19 об ухудшении обоняния или вкуса сообщили 22,0 % обследованных (67 пациентов из 161) [157].

Из 356 лиц, сообщивших о сохраняющихся симптомах COVID-19 через 12 недель после постановки диагноза, 12 (3,4 %) пациентов отметили наличие агевзии, 8 (2,2 %) – сохранение головной боли, 18 (5,1 %) – аносмии [148].

1.3.6 Психические и поведенческие расстройства при постковидном синдроме

ПКС существенно снижает уровень качества жизни пациентов и оказывает неблагоприятное воздействие на состояние их психоэмоциональной сферы [158]. В исследовании, проведенном Romero-Duarte Á. et al., частота симптомов психических расстройств составила 12,2 % после госпитализации по поводу COVID-19. Ученые обнаружили высокую частоту тревоги (6,8 %), нарушений сна (4,9 %) и депрессивных симптомов (4,4 %), чаще проявляющихся у женщин [155]. Аналогичные данные представлены в исследовании, проведенном в Китае – проблемы со сном встречались в 26 % (у 437 лиц из 1655 обследованных), тревога или депрессия были зарегистрированы у 23 % пациентов [118]. Установлено, что инсомния выступает значимым клиническим признаком, характеризующим течение постострого инфекционного синдрома, в частности ПКС [159].

Крупный метаанализ распространенности психиатрических изменений в постковидный период, включавший 66 (от 3 до 266 586 участников) исследований, выявил, что в 40 исследованиях сообщалось о тревоге и/или депрессии, в 20 исследованиях сообщалось о симптомах ПТСР, в 27 исследованиях сообщалось о когнитивном дефиците, в 32 статьях отмечалась усталость при последующем наблюдении, а в 23 исследованиях были обнаружены нарушения сна. Выделенными факторами риска были тяжесть заболевания, продолжительность симптомов и женский пол [160].

Полученные данные проведенного опросника качества жизни SF-36 в исследовании Arnold DT свидетельствуют о низких показателях как физического, так и психологического компонентов здоровья после перенесенной новой коронавирусной инфекции [161].

Баллы по всем шкалам SF-36 были снижены в исследовании В. van den Borst, особенно по физическому компоненту здоровья и общему состоянию здоровья. Также по данным использованной в своей работе госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) были выявлены аномальные показатели у 10 % и 12 % обследованных по соответствующим показателям [162].

Ухудшение качества жизни наблюдалось у 44,1 % пациентов при оценке по шкале EQ-5D в среднем через 60,3 дней после появления первого симптома COVID-19 [163]. При наблюдении за пациентами спустя 4 и 7 месяцев после появления симптомов COVID-19, anosmia, ageusia и усталость были определены как наиболее распространенные симптомы у пациентов с ПКС [164].

1.3.7 Изменения со стороны других органов и систем при постковидном синдроме

Симптомом, встречающимся наиболее часто, описанным в исследовании Romero-Duarte Á. et al., была экзантема (3,1 %) [155]. Обращает на себя внимание и высокая частота алопеции (3,0 %) особенно чаще у женщин [155]. В работе Augustin M. et al. 9 (2,5 %) пациентов из 353 обследуемых отметили наличие алопеции спустя 7 месяцев наблюдения [164].

По прошествии 35 дней после выписки из больницы по поводу COVID-19 о сохранении постоянных мышечных болей сообщили 51 % респондентов [124]. По данным, представленным в методических рекомендациях Российского научного медицинского общества терапевтов «Особенности течения long-COVID-инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия», развитие поствирусного артрита выявляется у 22,6 % пациентов реконвалесцентов COVID-19 с быстрым купированием суставного синдрома на фоне приема

нестероидных противовоспалительных препаратов. Среди пациентов с недифференцированным артритом определенный диагноз ревматического заболевания был верифицирован в 49 % случаев в течение 3–6 месяцев (недифференцированный артрит с выявленным антинуклеарным фактором – 10 случаев (26,3 %), болезнь Шегрена – два случая (5,2 %), системная красная волчанка – один случай (2,6 %), неуточненное аутоиммунное заболевание – один случай (2,6 %), ревматоидный артрит – два случая (5,2 %), недифференцированный артрит – два случая (5,2 %)) [90].

Представленные результаты имеющихся исследований демонстрируют длительно сохраняющиеся изменения в системе гемостаза после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Однако четкого определения патогенеза изменений данных параметров на сегодняшний момент нет. В нескольких работах были определены повышенные уровни таких показателей как Д-димер, СРБ, ферритин у лиц в постковидном периоде [165–168].

Артемяева Г. А. с соавторами обследовали 100 реконвалесцентов COVID-19 (55 пациентов через 70–116 (медиана 99) дней от даты госпитализации, 45 пациентов – через 139–173 (медиана 160) дня). Группа контроля составляла 37 человек. Всем пациентам проводили коагулологическое исследование, агрегометрию, исследовали тромбодинамику и фибринолиз. Были получены результаты, что через 2–6 месяцев после заболевания у пациентов отмечается нормализация параметров тромбообразования, но остается повышенной активация системы фибринолиза [169]. Townsend L. et al. в своем исследовании выявили, что повышенный уровень Д-димера сохранялся даже через 2 месяца после разрешения острой инфекции COVID-19 и наблюдался в когорте, состоящей преимущественно из молодых пациентов [165]. В своей работе Venturelli S. с коллегами сообщили о нескольких случаях развития тромбоза легочной артерии с определением уровня Д-димера более 2 000 нг/мл спустя 80 дней после выписки по поводу COVID-19 [170]. Однако стоит отметить, что исследований, посвященных клиническим проявлениям нарушения свертывающей системы в постковидный период крайне мало, они

ограничены количеством наблюдений и, в основном, продолжаются не более месяца после острого COVID-19. Nalbandian A. с соавторами в своем систематическом обзоре предположили, что частота венозных тромбозов в постостром периоде COVID-19 составляет менее 5 % [171].

Кроме этого, ряд исследований сообщает о длительном повышении в крови ряда цитокинов, таких как ИЛ-6, фактор некроза опухоли-альфа, фактор роста нервных клеток и др. [172, 173]. Однако эти данные в большей степени носят фундаментальный характер, так как исследование этих биомаркеров в рутинной клинической практике является крайне дорогостоящим.

Таким образом, изучение ПКС играет ключевую роль в понимании этиопатогенеза вируса SARS-CoV-2, дает детальное представление о клинических проявлениях данного состояния, его распространённости, что вносит вклад в объективную оценку масштаба эпидемиологической угрозы и в разработку и принятие мер для минимизации последствий пандемии COVID-19, а также оптимизации терапевтических стратегий.

1.3.8 Тяжелые проявления в постковидный период

Тяжелые инвалидизирующие последствия перенесенной новой коронавирусной инфекции относятся к отдельной категории проявлений.

Описанные случаи развития в постковидный период таких состояний как инфаркт миокарда, инсульт, мезентериальный тромбоз, тромбоз лёгочной артерии (ТЭЛА) и др. [174, 175], являются критическими жизнеугрожающими состояниями, однако трактовка этих патологических состояний как ПКС видится некорректной, поскольку в основе понятия ПКС лежит длительно сохраняющиеся симптомы и признаки заболевания [1]. При этом тяжелые последствия сосудистых катастроф, такие как парезы, апраксия и т. д., приводящие к стойкой утрате трудоспособности и резкому снижению качества жизни пациента, по нашему мнению, должны рассматриваться в контексте особой группы постковидных проявлений.

В проведенном Игнатъевой О. И. и соавт. исследовании было выявлено, что в группе пациентов с COVID-19 ассоциированным инсультом ($n = 44$) преобладали двигательные расстройства (58 %), речевые расстройства по типу афазии – 31 %, дизартрии – 19 %. В ходе исследования была проведена оценка выраженности двигательных нарушений у лиц с COVID-19 ассоциированным инсультом по шкале Рэнкин [176], где у 45 % пациентов были определены выраженные нарушения передвижения (больные не способны ходить без посторонней помощи), у 55 % – грубые (прикованы к постели). При этом сообщается, что скорость регресса клинических проявлений возникшего кардиоэмболического инсульта напрямую зависит от объема первоначальных проявлений [177].

Подобная категория пациентов относится к тяжелому течению постковидного синдрома. Это продиктовано стойкостью и тяжестью возникших нарушений. Однако малочисленность данной группы ставит под сомнение целесообразность отдельного определения тяжелой степени постковидного синдрома.

1.4 Биомаркеры постковидного синдрома

Многообразие клинической картины и отсутствие четких диагностических критериев существенно усложняют диагностику и лечение постковидного синдрома. Одним из наиболее актуальных направлений исследований становится разработка неинвазивных либо малоинвазивных биомаркеров развития ПКС и определения тяжести его течения.

В настоящее время известны некоторые лабораторные признаки, имеющие прогностическое значение для определения вероятности развития тяжелого течения острого периода COVID-19. К ним относят: лимфопению, изолированную или в сочетании с повышенным абсолютным количеством нейтрофилов; повышенную концентрацию С-реактивного белка, ИЛ-6, рецептора ИЛ-2;

повышенный уровень лактатдегидрогеназы, D-димера, ферритина, маркеров функции печени и тропонинов [178–180].

Учитывая неспецифический характер большинства клинических проявлений ПКС, различные механизмы его патогенеза (персистенция вируса, дисфункция эндотелия, нарушения свертываемости крови, нарушение микробиоты кишечника, нейровоспаление, аутоиммунные реакции, активация тучных клеток, нарушения в работе вегетативной нервной системы и др.) выявление потенциальных биомаркеров является весьма затруднительным.

В настоящее время ведется изучение диагностической значимости биомаркеров, уровень которых может отражать степень тяжести ПКС. В проведенном Tsilingiris D. и соавт. крупном литературном обзоре, авторами была предложена классификация биомаркеров ПКС на основе патогенетических механизмов развития данного состояния и основных его симптомов [181]. Наиболее часто упоминаемыми биомаркерами в исследованиях были ИЛ-6 и СРБ, поскольку выявлено, что они могут сохраняться повышенными у лиц с ПКС до 7 месяцев, а также описаны ИЛ-10 и интерферон гамма.

Кроме того, сообщается, что у пациентов с ПКС наблюдается провоспалительный профиль, характеризующийся более высоким уровнем ИЛ-1 бета, ИЛ-13, ИЛ-17А, фактора некроза опухоли альфа [182]. Наблюдаемые изменения уровня цитокинов приводят к хроническому провоспалительному состоянию, которое, вероятно, отражает аномальный иммунный ответ организма, вызванный постоянной репликацией вируса, постоянным высвобождением вирусных антигенов и/или нарушением регуляции активности иммунных клеток.

Таким образом, определение клинически значимых потенциальных биомаркеров может помочь как в оценке состояния пациентов после перенесенной инфекции COVID-19, так и позволить определить степень тяжести течения ПКС.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Дизайн и схема исследования

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 – филиала ИЦИГ СО РАН) в период с ноября 2020 года по декабрь 2021 года было проведено одномоментное обсервационное исследование. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

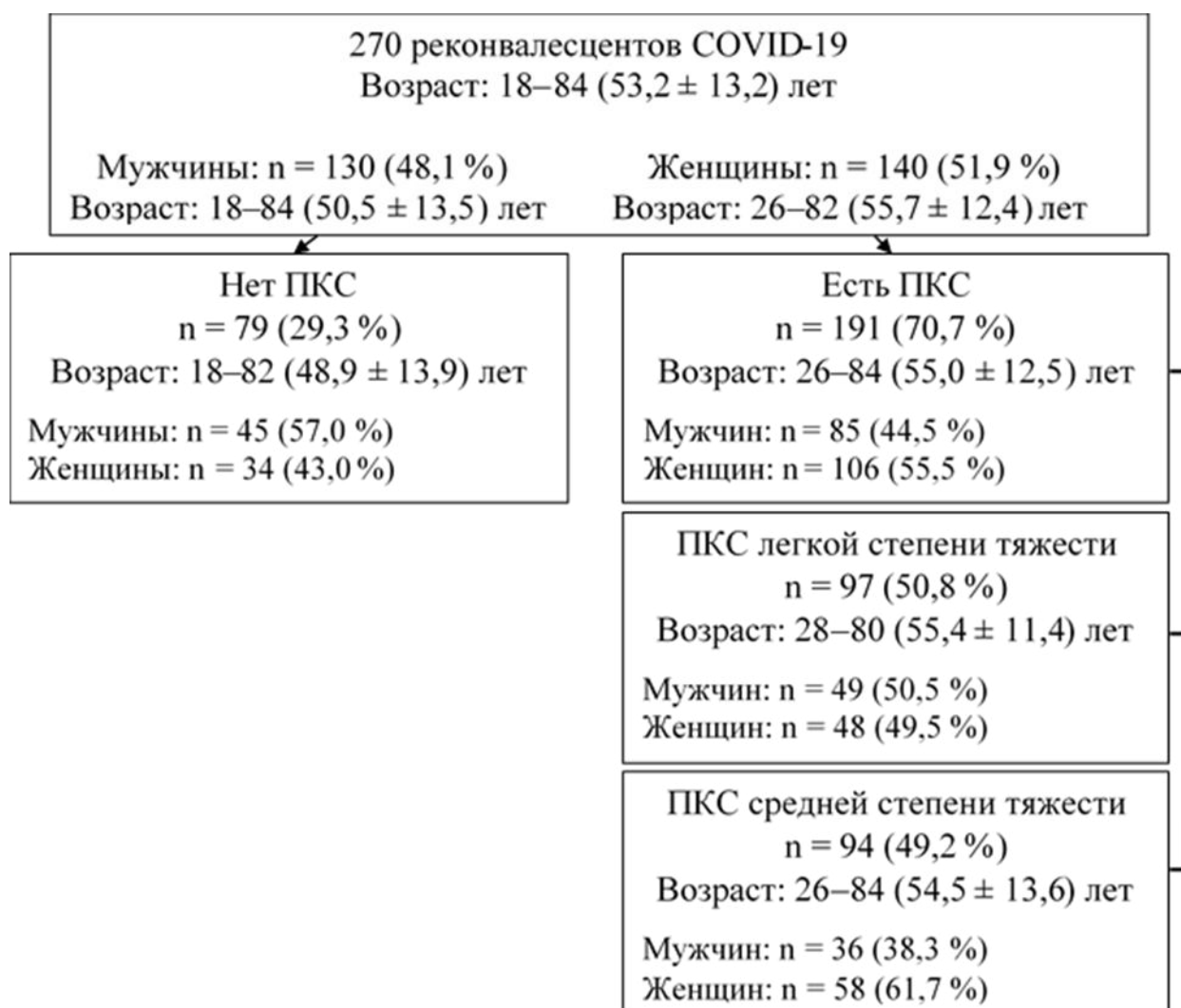


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом НИИТПМ – филиала ИЦИГ СО РАН, г. Новосибирска (протокол № 71 от 10.11.2020 г.).

Все пациенты заполняли форму Информированного согласия на участие в исследовании в соответствии с п. 4.6.1 Приказа № 136 (ГОСТ 91500.14.0001–2002 Минздрава России), международными этическими требованиями ВОЗ, а также Хельсинской декларацией всемирной медицинской ассоциации (Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования, 1993) и обработку персональных данных.

2.2 Общая характеристика обследования пациентов

Исходно через скрининг-центр НИИТПМ – филиала ИЦИГ СО РАН прошло 315 реконвалесцентов COVID-19. После исключения из выборки лиц с отсутствием клиничко-лабораторных и/или инструментальных данных, в исследование были включены 270 человек (из них 48,1 % мужчин) в возрасте 18–84 лет, средний возраст ($53,2 \pm 13,2$) года.

Критерии включения в исследование: мужчины и женщины в возрасте от 18 до 85 лет включительно, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании; наличие COVID-19, подтвержденное положительным анализом – РНК-коронавируса SARS-CoV-2 методом ПЦР во время заболевания и/или наличие антител IgG к коронавирусу SARS-CoV-2; истечение двух месяцев после реконвалесценции. Критериями невключения служили наличие сопутствующих острых инфекционных заболеваний, а также хронические заболевания в стадии острой декомпенсации.

С целью определения критериев ПКС легкой и средней степени тяжести был проведен систематический обзор литературы. Для поиска литературных источников были использованы ключевые слова: «постковидный синдром», «степень тяжести постковидного синдрома», «постковид», «Long COVID», «Post-COVID-19 Syndrome», «Post-acute COVID-19 syndrome». В ходе работы

использовались поисковые системы «eLIBRARY.RU – Научная электронная библиотека» и PubMed.gov. В анализ включались статьи, в которых исследуемые пациенты были старше 18 лет, после подтвержденной лабораторно перенесенной новой коронавирусной инфекции с остаточными клиническими признаками и/или биохимическими изменениями, не менее чем через месяц после реконвалесценции по поводу перенесенного COVID-19. В анализ включались только публикации последних 3 лет (2020–2023 гг.), и не включались литературные обзоры, клинические исследования препаратов и исследования, проведенные на животных. Всего по двум поисковым системам было найдено 2 920 публикаций, после удаления дубликатов, обзоров литературы, клинических исследований лекарственных препаратов и исследований, проведенных на животных, для анализа было отобрано 1 617 публикаций. Всего в русскоязычной поисковой системе было найдено 964 источника, 840 статей исключено из анализа, поскольку обследование лиц проводилось менее чем через месяц после выздоровления, 115 – поскольку средний возраст обследованных лиц был менее 18 лет. Таким образом, в итоговый анализ вошли 9 русскоязычных статей. Всего в англоязычной поисковой системе было найдено 653 источника, 440 статей исключено из анализа, поскольку обследование лиц проводилось менее чем через месяц после выздоровления, 159 – поскольку средний возраст обследованных лиц был менее 18 лет. Таким образом, в итоговый анализ вошли 54 англоязычных статьи. Всего было отобрано 63 статьи, удовлетворяющих критериям включения в анализ (Рисунок 2).

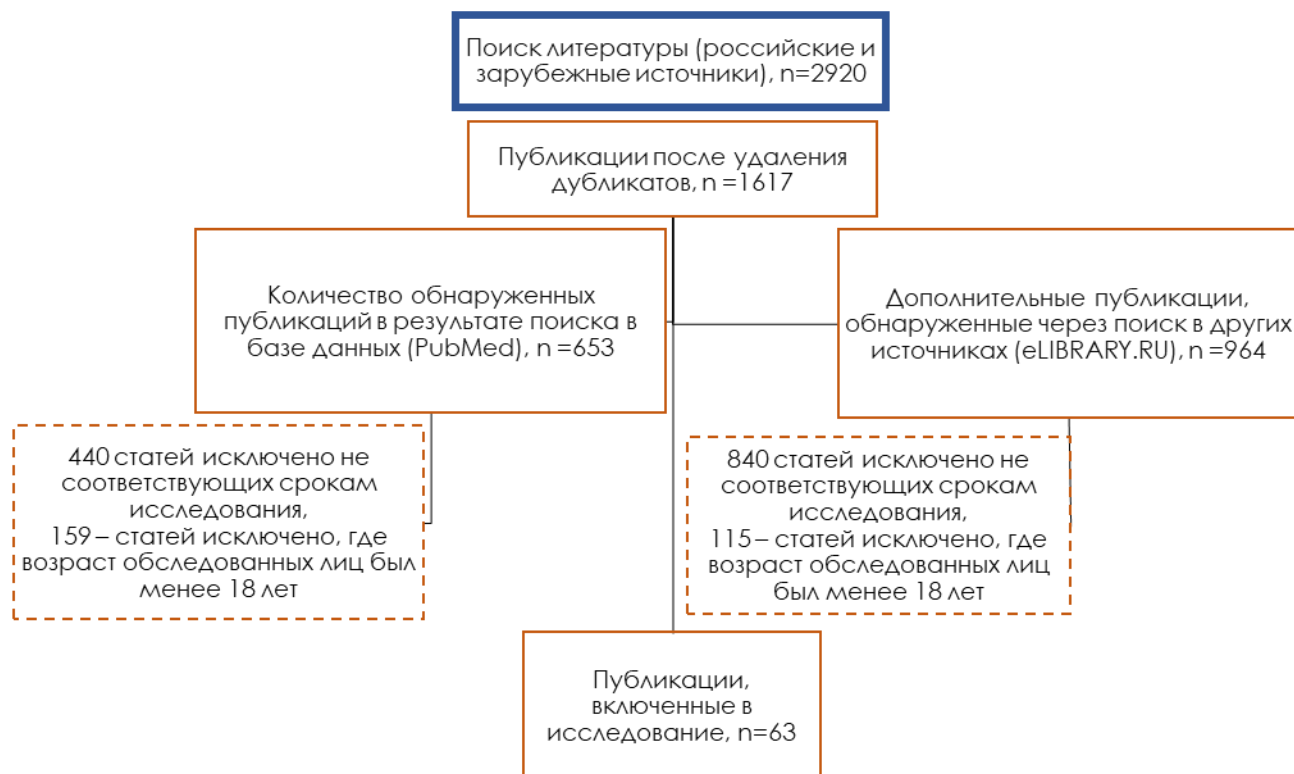


Рисунок 2 – Блок-схема исследования

Пациенты были распределены в соответствии с наличием/отсутствием постковидного синдрома [1] и его степенью тяжести, согласно критериям: наличие у пациента хотя бы одного впервые выявленного признака или симптома, а также впервые развившихся заболеваний и/или декомпенсация существующих, которые развились через 3 месяца от начала заболевания COVID-19, продолжительностью не менее 2 месяцев при условии, что они не могут быть объяснены другими причинами [183]. В группу с отсутствием ПКС вошло 79 человек, в группу с наличием ПКС – 191 человек: в группу с легкой степенью тяжести ПКС – 97 пациентов (нарушение сна, субклинически выраженная депрессия, субклинически выраженная тревога, астения, гипергликемия натощак $\geq 6,1 < 7,0$ ммоль/л), в группу со средней степенью тяжести ПКС – 94 пациента (клинически выраженная депрессия, клинически выраженная тревога, алопеция,

гипергликемия натощак $\geq 7,0$ ммоль/л, бронхолегочные заболевания de novo, ССЗ de novo).

Структура выявленного ПКС у реконвалесцентов COVID-19 представлена на рисунке 3.



Рисунок 3 – Структура постковидного синдрома у реконвалесцентов COVID-19

В ходе исследования учитывались демографические характеристики (пол, возраст), анамнез заболевания, наличие хронических и впервые возникших заболеваний (СД 2 типа, ССЗ, включающие в себя ИБС, АГ, перенесенный ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения, бронхолегочные заболевания).

Курящими считались лица, выкуривающие хотя бы одну сигарету в сутки [184].

Все пациенты были осмотрены врачом-терапевтом, врачом-кардиологом, врачом-эндокринологом, врачом-сомнологом, врачом-пульмонологом, врачом-дерматовенерологом, врачом-неврологом.

Пациентам проводилась антропометрия, включающая измерение роста, веса, окружности талии (ОТ) и окружности бедер (ОБ). Измерение роста производили при помощи ростомера со стандартными точками касания обследуемым планки ростомера (пятки, крестец, межлопаточная область, затылок). Измерение ОТ определяли при помощи наложения сантиметровой ленты посередине между нижним краем нижнего ребра и вершиной подвздошного гребня. Измерение ОБ определяли при помощи наложения сантиметровой ленты в самой широкой части ягодиц или бедра. ИМТ определяли по формуле – $ИМТ (кг/м^2) = Вес (кг)/Рост^2 (м^2)$ [185]; соотношение окружности талии и бедер $ОТ (см)/ОБ (см)$. Абдоминальное ожирение (АО) регистрировали по данным измерения ОТ: у мужчин – более 94 см, у женщин – более 80 см [186].

Измерение артериального давления (АД) проводилось на правой руке трижды, с интервалом в две минуты, в положении сидя с помощью автоматического тонометра Omron («Omron Healthcare Co., Ltd. M5-I», Япония) с регистрацией среднего значения. АГ de novo регистрировалась в случае впервые возникшего повышения САД ≥ 140 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 90 мм рт. ст. или по факту приема антигипертензивных препаратов, инициированного в острый период COVID-19 или в период ПКС. Критерием декомпенсации АГ являлось отсутствие достижения индивидуальных целей АД на фоне лечения оптимальными дозами антигипертензивных препаратов.

Критерием декомпенсации ИБС являлось повышение функционального класса стенокардии по классификации Канадского кардиологического общества [187], несмотря на проводимое в полном объеме медикаментозное лечение.

Критерием декомпенсации СД 2 типа являлось отсутствие достижения индивидуальных целей гликемического контроля на фоне лечения оптимальными дозами сахароснижающих препаратов [188].

Диагноз алопеции был выставлен на основании осмотра врача-дерматовенеролога [189].

Нарушение сна было выставлено на основании осмотра врача-сомнолога при помощи оценки жалоб и проведенного анкетирования (анкета балльной оценки субъективных характеристик сна Шпигеля, где при наборе баллов менее 22 – нарушение сна есть, ≥ 22 – нарушений сна нет) [190].

Тревога и депрессия были диагностированы врачом-неврологом по данным госпитальной шкалы тревоги и депрессии «The Hospital Anxiety and Depression Scale» (HADS) при сумме баллов ≥ 8 . Выраженность тревоги и депрессии оценивалась как: отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги/депрессии при 0–7 баллах, субклинически выраженная тревога/депрессия при 8–10 баллах, клинически выраженная тревога/депрессия при сумме баллов 11 баллов и выше. [191]

Астения была определена врачом-неврологом с помощью субъективной шкалы оценки астении MFI-20 (Multidimensional Fatigue Inventory), состоящей из 20 вопросов с вариантами ответов от 1 до 5 баллов на каждый, при суммарном балле ≥ 30 [192].

Степень тяжести течения острого периода коронавирусной инфекции определялась в соответствии с российскими методическими рекомендациями «Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», актуальными на момент даты госпитализации пациентов.

Среди обследуемых пациентов не было получено значимых различий по степени тяжести острого периода COVID-19 и наличию проявлений ПКС, при этом все пациенты, имеющие тяжелое течение острого периода COVID-19, имели ПКС (Рисунок 4).



Рисунок 4 – Доля зарегистрированных случаев постковидного синдрома, в зависимости от течения острого периода инфекции COVID-19

Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1. Лица, имеющие ПКС как легкой, так и средней степени тяжести были старше в сравнении с лицами, у которых ПКС не развился. Уровни САД и ДАД у лиц с ПКС легкой степени тяжести были выше в сравнении с лицами, имеющими ПКС средней степени тяжести и теми, у кого ПКС не развился. Значения ОТ и ИМТ были выше у лиц, имеющих ПКС как легкой, так и средней степени тяжести в сравнении с лицами, у которых ПКС не развился. ССЗ до COVID-19 значимо чаще встречались у лиц с ПКС легкой степени тяжести в сравнении с лицами без ПКС. Значимых различий в частоте встречаемости бронхолегочных заболеваний, зарегистрированных до COVID-19, получено не было.

Таблица 1 – Характеристика пациентов, включенных в исследование, Me [Q₂₅; Q₇₅]

Параметр	Нет ПКС (1) n = 79	ПКС легкой степени тяжести (2) n = 97	ПКС средней степени тяжести (3) n = 94	p
Возраст, лет	46,0 [39,0; 61,0]	56,0 [47,0; 64,5]	55,5 [43,8; 66,0]	p = 0,003 p₁₋₂ = 0,002 p ₂₋₃ = 0,936 p₁₋₃ = 0,007
Мужчины, n (%)	45 (57,0 %)	49 (50,5 %)	36 (38,3 %)	p = 0,042 p ₁₋₂ = 0,394 p ₂₋₃ = 0,089 p₁₋₃ = 0,014
IgM, мг/дл	73,50 [37,25; 256,25]	87,00 [44,75; 297,25]	112,00 [40,25; 180,00]	p = 0,559
IgG, мг/дл	1192,00 [367,00; 1377,00]	1308,00 [773,00; 1361,50]	1336,50 [1103,25; 1390,25]	p = 0,080
САД, мм рт.ст.	121,25 [112,50; 130,63]	128,00 [120,00; 138,25]	125,00 [113,63; 135,00]	p = 0,005 p₁₋₂ = 0,001 p₂₋₃ = 0,024 p ₁₋₃ = 0,422
ДАД мм рт.ст.	80,00 [70,75; 85,00]	82,50 [79,75; 88,00]	80,00 [70,75; 87,13]	p = 0,022 p₁₋₂ = 0,010 p₂₋₃ = 0,033 p ₁₋₃ = 0,734
ОТ, см	92,00 [83,00; 100,00]	101,00 [88,75; 110,00]	100,00 [87,50; 109,00]	p = 0,002 p₁₋₂ = 0,001 p ₂₋₃ = 0,385 p₁₋₃ = 0,009
ОБ, см	105,00 [98,00; 111,00]	109,00 [102,00; 116,00]	107,00 [99,00; 115,00]	p = 0,009 p₁₋₂ = 0,002 p ₂₋₃ = 0,099 p ₁₋₃ = 0,129

Параметр	Нет ПКС (1) n = 79	ПКС легкой степени тяжести (2) n = 97	ПКС средней степени тяжести (3) n = 94	p
ОТ/ОБ	0,88 [0,81; 0,93]	0,92 [0,84; 0,98]	0,92 [0,83; 0,99]	p = 0,052
ИМТ, кг/м ²	26,71 [23,75; 30,53]	29,42 [25,85; 34,66]	28,73 [24,76; 32,36]	p = 0,004 p₁₋₂ = 0,001 p ₂₋₃ = 0,169 p₁₋₃ = 0,043
ССЗ до COVID-19, n (%)	38 (48,1 %)	69 (71,1 %)	54 (57,4 %)	p = 0,007 p₁₋₂ = 0,002 p ₂₋₃ = 0,048 p ₁₋₃ = 0,220
Бронхолёгочные заболевания до COVID-19, n (%)	9 (11,4 %)	10 (10,3 %)	9 (9,6 %)	p = 0,818
Примечание – IgM – иммуноглобулины класса М; IgG – иммуноглобулины класса G; COVID-19 – Coronavirus Disease 2019; САД – систолическое артериальное давление; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ДАД – диастолическое артериальное давление; ОТ – окружность талии; ОБ – окружность бедер; ОТ/ОБ – соотношение окружности талии к окружности бедер; ИМТ – индекс массы тела.				

Терапия, получаемая пациентами в острый период COVID-19, представлена в таблице 2. Значимых различий между тремя группами при анализе принимаемой терапии в острый период COVID-19 получено не было.

Таблица 2 – Терапия острого периода COVID-19, n (%)

Параметр	Нет ПКС n = 79	ПКС легкой степени тяжести n = 97	ПКС средней степени тяжести n = 94	p
ГКС	11 (13,9 %)	16 (16,5 %)	13 (13,8 %)	p = 0,617
АБТ	26 (39,2 %)	31 (32,0 %)	31 (33,0 %)	p = 0,893
Антикоагулянты	9 (11,4 %)	14 (14,4 %)	20 (21,3 %)	p = 0,159
O ₂	3 (3,8 %)	4 (4,1 %)	10 (10,6 %)	p = 0,112
ИВЛ	—	—	4 (4,3 %)	—
Противовирусные	21 (26,6 %)	19 (19,6 %)	15 (16,0 %)	p = 0,132
Примечание – ГКС – глюкокортикостероиды; АБТ – антибиотикотерапия; O ₂ -килородотерапия; ИВЛ – искусственная вентиляция легких.				

2.3 Лабораторные методы исследования

У пациентов были взяты образцы сыворотки крови натощак, после 8–14 часового ночного периода голодания. С использованием наборов «Thermo Fisher Scientific» (Финляндия) на биохимическом анализаторе «Konelab Prime 30i» (Thermo Fisher Scientific, Финляндия) определялись концентрации ОХ, ТГ и ХС ЛВП – прямыми энзиматическими методами. Уровни ХС ЛНП рассчитаны с использованием формулы Фридвальда [193]. Оценивались показатели глюкозы сыворотки крови натощак, параметры функции почек (креатинин, мочевины, расчет скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) проводился по формуле СКД-ЕРІ [194].

Дополнительно рассчитывали индексы ИР: триглицеридно-глюкозный индекс (TyG) = $\text{Ln} [\text{TГ (мг/дл)} \times \text{глюкоза плазмы натощак (мг/дл)} / 2]$, его производные: индекс TyG-WC = TyG \times ОТ (см); TyG-BMI = TyG \times ИМТ (кг/м²) [195–197]. В дополнение были рассчитаны индексы на основе липидных и антропометрических показателей: индекс накопления липидов (LAP) – формула

для мужчин: $(OT \text{ (см)} - 65) \times TG \text{ (ммоль/л)}$; для женщин: $(OT \text{ (см)} - 58) \times TG \text{ (ммоль/л)}$) и индекс висцерального ожирения (VAI) – формула для мужчин: $[OT \text{ (см)} / (39,68 + 1,88 \times ИМТ \text{ (кг/м}^2))] \times (TG \text{ (ммоль/л)} / 1,03) \times (1,31 / ХС ЛВП \text{ (ммоль/л)})$]; для женщин: $[OT \text{ (см)} / (36,58 + 1,89 \times ИМТ \text{ (кг/м}^2))] \times (TG \text{ (ммоль/л)} / 0,81) \times (1,52 / ХС ЛВП \text{ (ммоль/л)})$] [198].

Из инструментальных методов исследования были проведены эхокардиография (ЭхоКГ) и спирометрия. ЭхоКГ проводилась всем пациентам с использованием цветного УЗ сканера «Toshiba Aplio 500» (Япония). Оценка наличия диастолической дисфункции левого желудочка (ДД ЛЖ) была проведена с помощью ЭхоКГ критериев: ДД ЛЖ I степени была установлена, если соотношение скоростей наполнения ЛЖ в раннюю диастолу и в систолу предсердий было $(E/A) \leq 0,8$, а скорость наполнения ЛЖ в раннюю диастолу $(E) \leq 50 \text{ см/сек}$ [199].

В сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с использованием наборов АО «Вектор-Бест» (Россия) были определены уровни следующих биомолекул – интерферон альфа (ИФН-а), ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, МСР-1, инсулина, С-пептида, СРБ, определенного высокочувствительным методом (вчСРБ), а также уровни IgM и IgG к вирусу SARS-CoV-2; с использованием тест-системы «ЭСТРАДИОЛ-ИФА» (ООО «ХЕМА», Россия) был определен уровень эстрадиола; с использованием тест-системы «Тестостерон-Имаксиз (ИМАХУЗ)» (АО «Витал Девелопмент Корпорэйшн», Россия) был определен уровень общего тестостерона. Анализ проводился с помощью микропланшетного ридера (Multiscan EX, Thermo, Финляндия), вошера (Thermo, Финляндия) в полуавтоматическом режиме при использовании стандартного программного обеспечения, прилагаемого к анализатору.

2.4 Статистическая обработка

Расчет размера выборки (n) производился по формуле:

$$n = z^2 * p * (1 - p) / e^2 \quad (1)$$

Где: $z = 1,96$ для уровня достоверности (α) 95 %;

p = доля (выраженная в процентах);

e = погрешность.

$z = 1,96$; $p = 0,5$; $e = 0,052$;

$n = 1,962 * 0,5 * (1-0,5)/0,052$

$n = 0,9604/0,0025 = 384,16$

$n \approx 385$

(<https://goodcalculators.com/sample-size-calculator/>)

Рекомендуемый размер выборки составил 385 человек. Исходно через скрининг-центр НИИТПМ-филиала ИЦИГ СО РАН прошло 315 реконвалесцентов COVID-19, после исключения из выборки лиц с отсутствием клиничко-лабораторных и/или инструментальных данных, в исследование были включены 270 человек.

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics (версия 13.0). Проверка на нормальность распределения непрерывных признаков проводилась методом Колмогорова-Смирнова. В случае нормального распределения, показатели представлены в виде ($M \pm SD$), где M – среднее арифметическое значение, SD – стандартное отклонение. В случаях непараметрического распределения количественных показателей для представления данных использовалась медиана интерквартильного размаха $Me [Q25; Q75]$. Статистическую значимость различий количественных показателей в двух группах оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. В случаях, где количество групп более двух, использовался критерий Крускала-Уоллиса с применением

непараметрического метода множественного сравнения – критерия Данна. Сравнение групп по частотам выполнялось с помощью таблиц сопряжённости с использованием критерия χ^2 Пирсона. Ассоциативные связи были изучены с помощью однофакторной и многофакторной логистических регрессионных моделей. Явление мультиколлинеарности было исключено ввиду отсутствия сильных корреляционных связей между переменными ($r = 0,8$) в регрессионных моделях. За критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали ($p < 0,05$).

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Критерии и признаки легкой и средней степеней тяжести постковидного синдрома у реконвалесцентов COVID-19

Обобщая проанализированные данные имеющихся в литературе исследований [90, 101, 130, 140, 157, 160], в которых изучалось наличие ПКС у лиц с вероятной или подтвержденной лабораторно перенесённой инфекцией COVID-19, были определены две степени тяжести ПКС в зависимости от наличия впервые выявленных признаков и/или симптомов, а также впервые развившихся заболеваний и/или декомпенсации существующих: легкая степень тяжести ПКС (характеризующуюся развитием потенциально обратимых состояний и оценкой выраженности симптомов) и средняя степень тяжести ПКС (характеризующаяся развитием хронического состояния или утяжелением ранее имеющегося заболевания, а также степенью выраженности симптомов) (Таблица 3).

Наличие и степень тяжести ПКС, по нашему мнению, определяется наличием хотя бы одного признака из представленных в таблице 3 у лиц с вероятной или подтвержденной инфекцией SARS CoV-2 в анамнезе, развившегося через 3 месяца от начала заболевания COVID-19, продолжительностью не менее 2 месяцев при условии, что он не может быть объяснен другими причинами [1].

Таблица 3 – Характеристика легкой и средней степеней тяжести постковидного синдрома

Система	Постковидный синдром легкой степени тяжести	Постковидный синдром средней степени тяжести
Сердечно-сосудистая система [101–115]	Нефизиологическая синусовая тахикардия	Развитие de novo/декомпенсация 1. Ишемическая болезнь сердца, в том числе развитие инфаркта миокарда в острый и постострый период COVID-19 2. Фибрилляция предсердий 3. Клинически значимая хроническая сердечная недостаточность (ФК II-III по NYHA)
	Повышение уровня высокочувствительного тропонина Т без клиники инфаркта миокарда	
	Синдром постковидной тахикардии (СПОТ, неадекватная синусовая тахикардия)	
	Развитие de novo/утяжеление степени артериальной гипертензии	
Бронхолёгочная система [90; 105; 118–127]	Изменения по результатам компьютерной томографии (не влияющие на качество жизни)	Изменения по результатам компьютерной томографии (влияющие на качество жизни) с преобладанием рестриктивных нарушений по данным спирографии
	Изменения по спирографии (не влияющие на качество жизни)	Развитие обратимой и необратимой бронхообструкции
	Одышка 0–1 степени (по шкале mMRC)	Одышка 2–5 степени (по шкале mMRC)
	Хронический кашель	Развитие интерстициальных заболеваний легких

Система	Постковидный синдром легкой степени тяжести	Постковидный синдром средней степени тяжести
Желудочно-кишечные проявления [128–137]	Функциональная абдоминальная боль (шкала ВАШ 1–5 баллов)	Выраженная абдоминальная боль (ВАШ 6–10 баллов)
	Функциональная диарея/функциональный запор	Обострение течения хронических заболеваний:
	Неспецифические функциональные расстройства кишечника	1. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь 2. Язвенная болезнь 3. Синдром раздраженного кишечника 4. Обострение заболеваний гепатобилиарной системы
		Лекарственное поражение печени
Эндокринологические проявления [138, 140–144, 146–149]	Предиабет Гипергликемия натощак $\geq 6,1 < 7,0$ ммоль/л	Развитие СД de novo/ декомпенсация СД Гипергликемия натощак $\geq 7,0$ ммоль/л
		Подострый тиреоидит
	Субклинический гипотиреоз	Манифестный гипотиреоз
		Субклинический гипертиреоз и манифестный тиреотоксикоз
Неврологические проявления [123, 146–151, 154, 155, 157, 160–164]	Синдром усталости после перенесенной вирусной инфекции	Острое нарушение мозгового кровообращения и/или транзиторная ишемическая атака развившиеся в острый и постострый периоды COVID-19 и их последствия.
	Парестезии	
	Эссенциальный тремор	
	Головокружение	
	Легкие и умеренные когнитивные нарушения (расстройства внимания и снижение концентрации, ощущение «тумана в голове» и т.д.)	Выраженные когнитивные нарушения, существенно затрудняющие повседневную жизнь

Система	Постковидный синдром легкой степени тяжести	Постковидный синдром средней степени тяжести
	Головная боль (шкала ВАШ 1–5 баллов)	Головная боль (шкала ВАШ 6–10 баллов)
	Паросмия Длительно персистирующая гипо- /аносмия и/или дисгевзия	
Психические и поведенческие расстройства [118, 157, 160, 162]	Развитие субклинически выраженной тревоги / депрессии (Шкала HADS 8–10 баллов, Шкала Спилбергера менее 45 баллов)	Развитие клинически выраженной тревоги / депрессии (Шкала HADS 11 и более баллов, Шкала Спилбергера более 45 баллов)
	Нарушения сна	Развитие посттравматического стрессового расстройства (ПТСР)
Изменения со стороны других органов и систем [90, 124, 155, 164, 165–167, 169–173]	Экзантема	Алопеция
	Мышечные боли	Развитие de novo ревматологических заболеваний
	Нарушения в системе гемостаза без клинических проявлений и с низкой вероятностью развития тромбоза (шкала IMPROVEDD < 2 баллов)	Высокие риски развития тромбоэмболических осложнений (шкала IMPROVEDD ≥ 2 баллов)
<p>Примечание – ВАШ – визуальная аналоговая шкала боли; СД – сахарный диабет; ФК – функциональный класс; HADS – The Hospital Anxiety and Depression Scale; NYHA – The New York Heart Association; COVID-19 – Coronavirus Disease 2019; mMRC – The Modified Medical Research Council Dyspnea Scale; IMPROVEDD – International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism (+D-dimer).</p>		

3.2 Ассоциации тяжести постковидного синдрома с клинико-антропометрическими и биохимическими параметрами у реконвалесцентов COVID-19

Число пациентов, страдающих ожирением (определенного по ИМТ ≥ 30 кг/м²), было статистически значимо выше в 2 раза в группе с наличием ПКС легкой степени тяжести в сравнении с пациентами, у которых ПКС не развился (Таблица 4). Пациенты со средней степенью тяжести ПКС чаще имели ССЗ до развития инфекции COVID-19 по сравнению с лицами, имеющими ПКС легкой степени тяжести. Число пациентов с впервые зарегистрированной гипергликемией натощак $\geq 6,1 < 7,0$ ммоль/л было статистически значимо выше в 4 раза в группе с наличием ПКС легкой степени тяжести в сравнении с пациентами, имеющих ПКС средней степени тяжести.

Таблица 4 – Частота факторов риска хронических неинфекционных заболеваний у пациентов с постковидным синдромом легкой и средней степеней тяжести, n (%)

Параметр	Нет ПКС (1) n = 79	ПКС легкой степени тяжести (2) n = 97	ПКС средней степени тяжести (3) n = 94	p
Курение	32 (40,5 %)	30 (30,9 %)	32 (34,0 %)	p = 0,345
Ожирение	22 (27,8 %)	46 (47,4 %)	36 (38,3 %)	p = 0,030 p ₁₋₂ = 0,008 p ₂₋₃ = 0,202 p ₁₋₃ = 0,148
АГ	38 (48,1 %)	73 (75,3 %)	56 (59,6 %)	p < 0,001 p ₁₋₂ < 0,001 p ₂₋₃ = 0,605 p ₁₋₃ = 0,004
Гипергликемия натощак $\geq 6,1 < 7,0$ ммоль/л	—	52 (53,6 %)	12 (12,8 %)	p₂₋₃ < 0,001

Параметр	Нет ПКС (1) n = 79	ПКС легкой степени тяжести (2) n = 97	ПКС средней степени тяжести (3) n = 94	p
Гипергликемия натошак ≥ 7,0 ммоль/л	—	—	34 (36,2 %)	—
Астения	—	15 (15,5 %)	7 (7,4 %)	p ₂₋₃ = 0,083

Примечание – АГ – артериальная гипертензия; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ПКС – постковидный синдром; COVID-19 – Coronavirus Disease 2019.

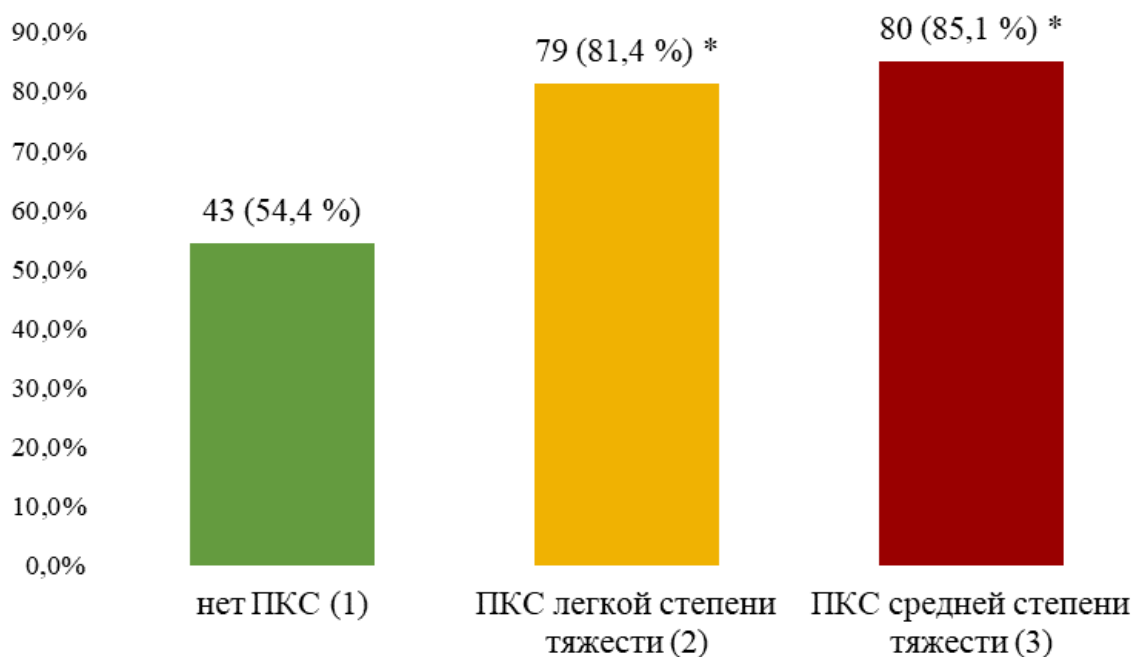
Частота тревоги и депрессии не отличалась между реконвалесцентами COVID-19 с легкой и средней степенями тяжести ПКС (Рисунок 5).



Рисунок 5 – Частота выявленных случаев тревоги и депрессии разной степени выраженности, согласно опроснику HADS, у пациентов с постковидным синдромом легкой и средней степени тяжести

Абдоминальное ожирение было выявлено у 159 (83,2 %) реконвалесцентов COVID-19 с ПКС. Количество пациентов, имеющих абдоминальное ожирение,

было статистически значимо выше в группе с наличием ПКС легкой и средней степенями тяжести в сравнении с пациентами, у которых ПКС не развился ($p_{1-2} < 0,001$) и ($p_{1-3} < 0,001$) (Рисунок 6).



Примечание – * – ($p < 0,05$).

Рисунок 6 – Частота абдоминального ожирения у реконвалесцентов COVID-19 в зависимости от отсутствия или наличия постковидного синдрома легкой и средней степени тяжести

Аналогичные данные были получены для лиц мужского ($p_{1-2} = 0,001$) и ($p_{1-3} = 0,004$) и женского пола ($p_{1-2} = 0,039$) и ($p_{1-3} = 0,009$) (Рисунок 7).

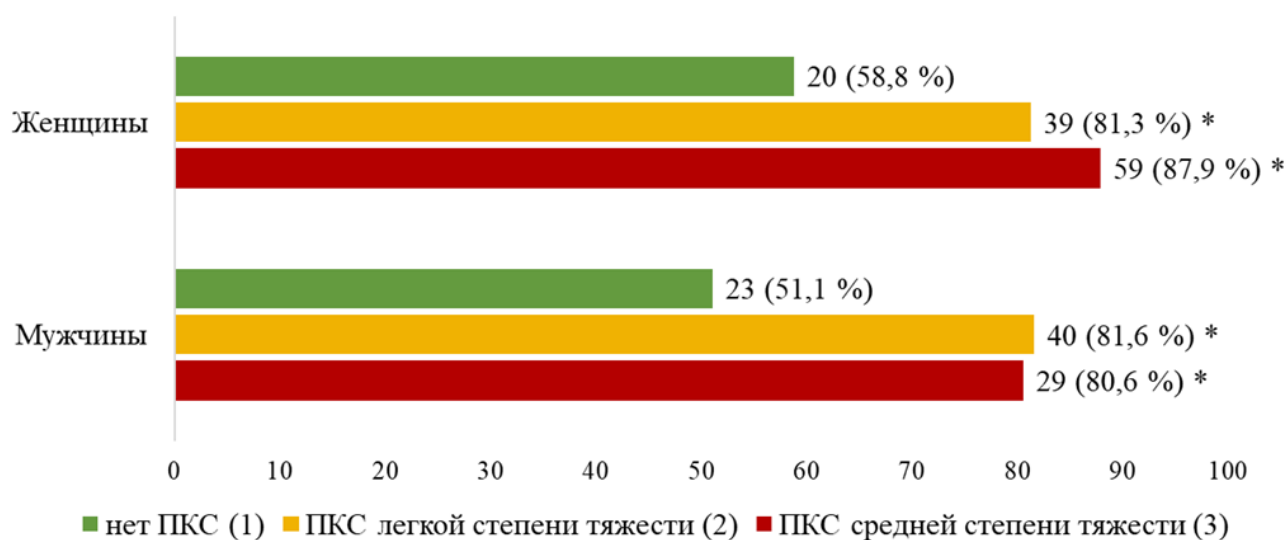


Рисунок 7 – Частота абдоминального ожирения у мужчин и женщин в зависимости от отсутствия или наличия постковидного синдрома легкой и средней степени тяжести

Показатели липидов крови не отличались между группами. У пациентов, имеющих ПКС легкой и средней степени тяжести, уровень глюкозы сыворотки крови натощак был статистически значимо выше в 1,09 раза и в 1,10 раз соответственно в сравнении с лицами, у которых ПКС не развился (Таблица 5).

Таблица 5 – Клинико-биохимические показатели у реконвалесцентов COVID-19 в зависимости от отсутствия или наличия постковидного синдрома легкой и средней степеней тяжести, Ме [Q₂₅; Q₇₅]

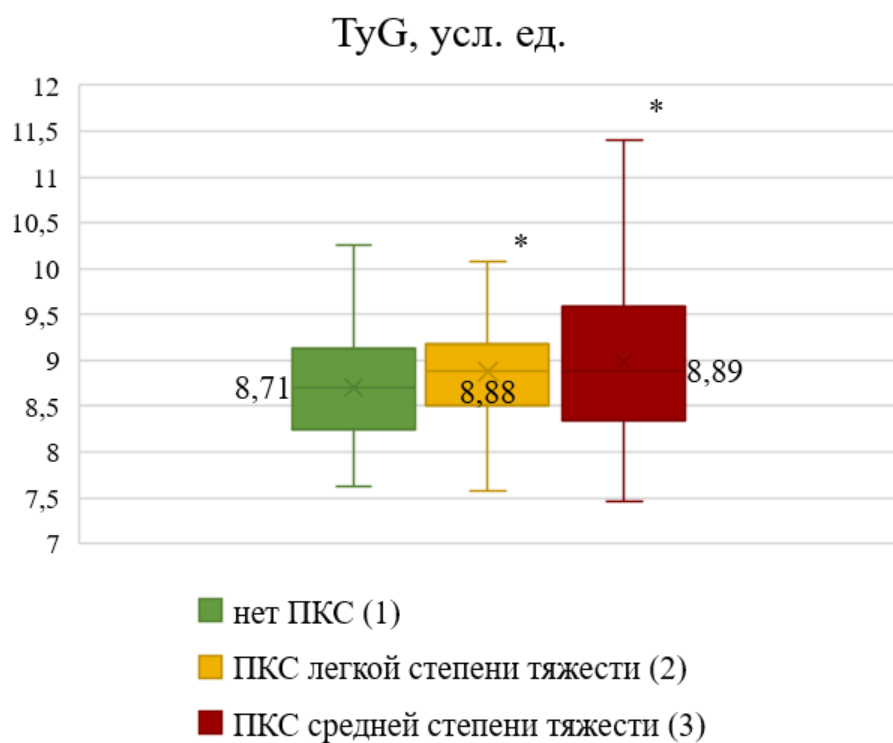
Параметр	Нет ПКС (1) n = 79	ПКС легкой степени тяжести (2) n = 97	ПКС средней степени тяжести (3) n = 94	p
АЛТ, ЕД/л	20,00 [14,00; 28,00]	23,00 [16,00; 31,00]	20,00 [14,75; 27,00]	p = 0,165
АСТ, ЕД/л	20,00 [17,00; 26,00]	21,00 [18,00; 28,00]	20,00 [16,00; 24,25]	p = 0,381

Параметр	Нет ПКС (1) n = 79	ПКС легкой степени тяжести (2) n = 97	ПКС средней степени тяжести (3) n = 94	p
Глюкоза сыворотки крови натощак, ммоль/л	5,80 [5,40; 6,10]	6,40 [5,70; 6,90]	6,35 [5,70; 7,60]	p < 0,001 p₁₋₂ < 0,001 p ₂₋₃ = 0,346 p₁₋₃ < 0,001
ТГ, мг/дл	114,50 [74,50; 170,30]	120,00 [90,20; 172,95]	125,15 [80,23; 219,08]	p = 0,383
Мочевая кислота, ммоль/л	348,00 [281,00; 410,00]	362,00 [282,00; 418,00]	343,00 [294,25; 415,50]	p = 0,857
ОХС, мг/дл	196,80 [180,30; 239,90]	209,70 [179,00; 242,30]	204,85 [167,10; 234,95]	p = 0,549
ХС ЛНП, мг/дл	127,60 [104,50; 159,85]	132,90 [100,55; 159,27]	131,78 [90,35; 157,44]	p = 0,860
ХС ЛВП, мг/дл	51,60 [39,80; 63,70]	48,80 [41,25; 63,80]	49,60 [36,97; 56,52]	p = 0,163
Креатинин, мкмоль/л	86,00 [75,00; 97,00]	83,00 [74,00; 94,00]	82,50 [73,00; 92,25]	p = 0,491
Мочевина, ммоль/л	5,50 [4,50; 6,40]	5,30 [4,45; 6,10]	5,75 [4,30; 7,03]	p = 0,727
рСКФ, мл/мин	84,00 [71,00; 94,00]	78,00 [69,00; 89,50]	78,50 [67,00; 90,00]	p = 0,187
Фибриноген, г/л	3,77 [3,10; 4,50]	3,55 [2,88; 4,00]	3,55 [2,77; 4,00]	p = 0,141

Примечание – АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; ТГ – триглицериды; ОХС – общий холестерин; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

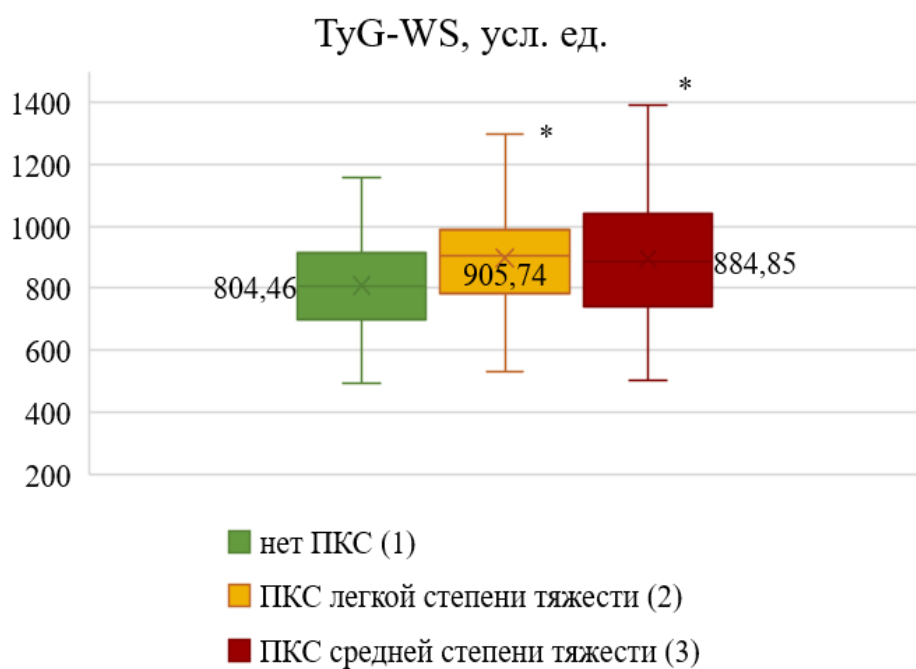
При расчете индексов ИР было получено, что у пациентов с легкой и средней степенью тяжести ПКС были больше, чем у пациентов с отсутствием синдрома, показатели: TyG (одинаково в 1,02 раза; (p₁₋₂ = 0,036) и (p₁₋₃ = 0,020) соответственно); величина TyG-WC (в 1,13 раза (p₁₋₂ = 0,001) и в 1,10 раза (p₁₋₃ = 0,008) соответственно); TyG-BMI (в 1,09 раза (p₁₋₂ = 0,001) и в 1,05 раза

($p_{1-3} = 0,015$) соответственно), а также показатели индекса LAP (в 1,30 раза ($p_{1-2} = 0,034$) и в 1,27 раз ($p_{1-3} = 0,044$) соответственно) (Рисунок 8–11).



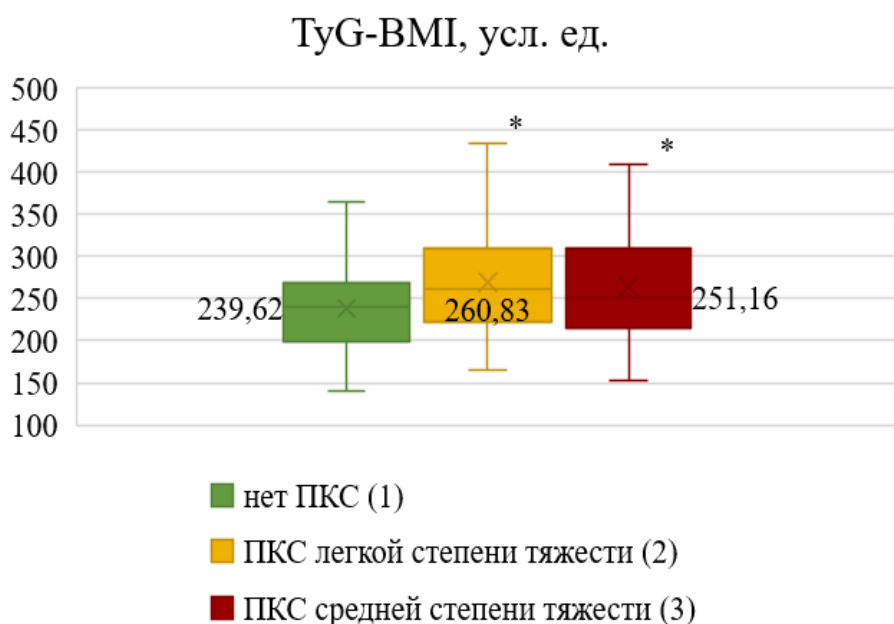
Примечание – * – ($p < 0,05$).

Рисунок 8 – Показатели TuG (Me [Q25; Q75]) в зависимости от отсутствия или наличия постковидного синдрома легкой и средней степеней тяжести



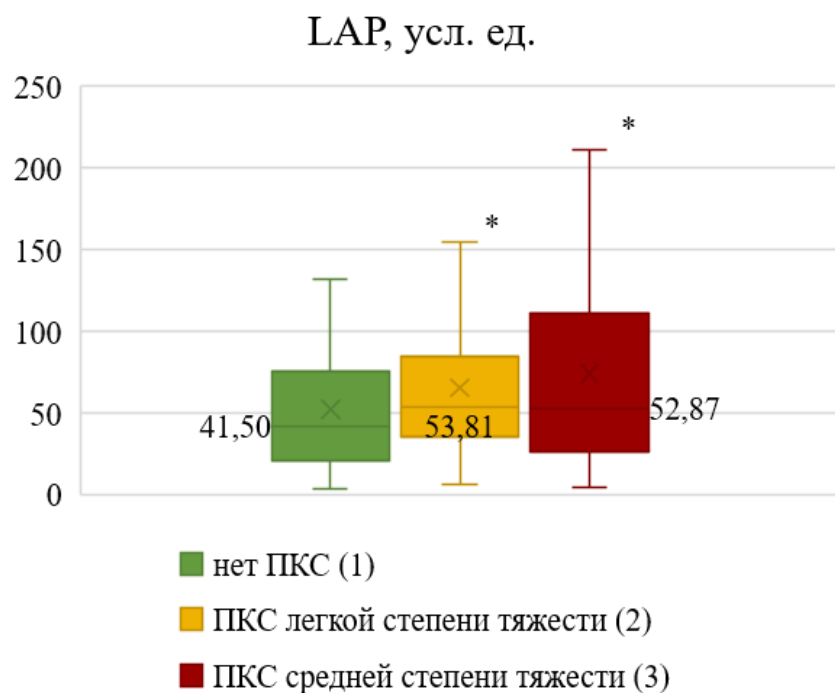
Примечание – * – ($p < 0,05$).

Рисунок 9 – Показатели TyG-WS (Me [Q25; Q75]) в зависимости от отсутствия или наличия постковидного синдрома легкой и средней степеней тяжести



Примечание – * – ($p < 0,05$).

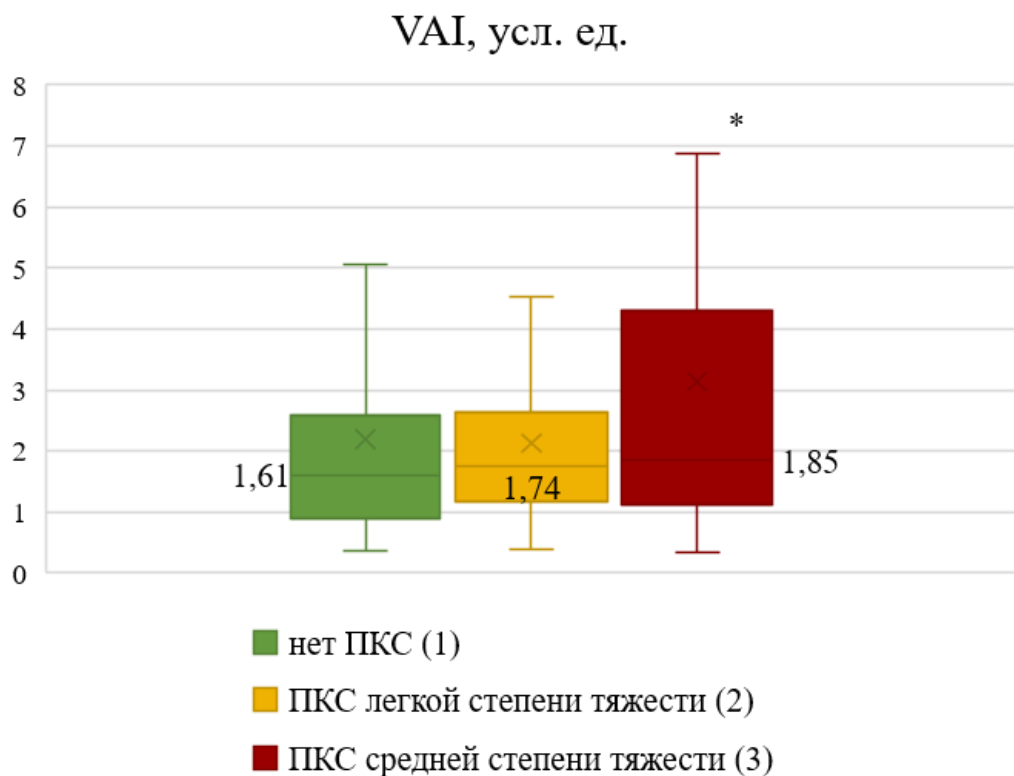
Рисунок 10 – Показатели TyG-BMI (Me [Q25; Q75]) в зависимости от отсутствия или наличия постковидного синдрома легкой и средней степеней тяжести



Примечание – * – ($p < 0,05$).

Рисунок 11 – Показатели индекса LAP (Me [Q25; Q75]) в зависимости от отсутствия или наличия постковидного синдрома легкой и средней степеней тяжести

Данные индекса висцерального ожирения VAI были статистически значимо выше в 1,15 раза в группе пациентов со средней степенью тяжести ПКС, по сравнению с лицами, не имеющими ПКС ($p < 0,001$) (Рисунок 12).



Примечание – * – ($p < 0,05$).

Рисунок 12 – Показатели индекса VAI (Me [Q25; Q75]) в зависимости от отсутствия или наличия постковидного синдрома легкой и средней степеней тяжести

Со стороны дыхательной системы было получено, что показатели $ОФВ_1$ были ниже при легкой и средней степени тяжести ПКС по сравнению с лицами без ПКС ($p_{1-2} = 0,029$) и ($p_{1-3} = 0,003$) соответственно. Данная тенденция наблюдалась и для показателей ФЖЭЛ ($p_{1-2} = 0,009$), ($p_{1-3} = 0,002$). При этом, различий в индексе Тиффно получено не было (Таблица 6).

Таблица 6 – Показатели функции внешнего дыхания у реконвалесцентов COVID-19 в зависимости от отсутствия или наличия постковидного синдрома легкой и средней степеней тяжести, Ме [Q₂₅; Q₇₅]

Параметр	Нет ПКС (1) n = 79	ПКС легкой степени тяжести (2) n = 97	ПКС средней степени тяжести (3) n = 94	p
ОФВ ₁ , л	3,51 [2,71; 4,20]	3,03 [2,46; 3,81]	3,05 [2,50; 3,62]	p = 0,007 p₁₋₂ = 0,029 p ₂₋₃ = 0,443 p₁₋₃ = 0,003
ФЖЭЛ, л	4,17 [3,48; 5,22]	3,76 [3,09; 4,85]	3,74 [2,98; 4,48]	p = 0,009 p ₁₋₂ = 0,039 p ₂₋₃ = 0,307 p₁₋₃ = 0,002
ОФВ ₁ /ФЖЭЛ, %	80,00 [77,00; 83,50]	79,00 [73,00; 83,00]	79,50 [76,00; 83,00]	p = 0,186
Примечание – ОФВ ₁ – объем форсированного выдоха за 1 первую секунду; ФЖЭЛ – форсированная жизненная емкость легких.				

По данным ЭхоКГ, наличие ДД ЛЖ статистически значимо чаще определялось у лиц с различной степенью тяжести ПКС по сравнению с лицами, не имеющих ПКС ($p_{1-2} < 0,001$), ($p_{1-3} < 0,001$), однако в отношении показателей фракции выброса ЛЖ и расчетного давления в легочной артерии статистической значимости получено не было (Таблица 7).

Таблица 7 – Показатели трансторакального ЭхоКГ у реконвалесцентов COVID-19 в зависимости от отсутствия или наличия постковидного синдрома легкой и средней степеней тяжести

Параметр	Нет ПКС (1) n = 79	ПКС легкой степени тяжести (2) n = 97	ПКС средней степени тяжести (3) n = 94	p
Диастолическая дисфункция ЛЖ, n (%)	24 (30,4 %)	61 (62,9 %)	59 (62,8 %)	p < 0,001 p₁₋₂ < 0,001 p ₂₋₃ – 0,933 p₁₋₃ < 0,001
Фракция выброса ЛЖ, n (%)	67,00 [64,50; 69,00]	66,00 [62,00; 69,50]	67,00 [63,00; 70,75]	p = 0,394
Расчетное давление в легочной артерии, мм рт. ст., Ме [Q25; Q75]	19,00 [14,00; 23,00]	20,00 [15,50; 24,50]	20,00 [13,75; 24,00]	p = 0,422
Примечание – ЛЖ – левый желудочек.				

В последующем кардиометаболические параметры были включены в однофакторный логистический регрессионный анализ, показавший, что шанс наличия ПКС у реконвалесцентов COVID-19 повышался при наличии ожирения, при увеличении ОТ на 1 см, при повышении уровня глюкозы сыворотки крови натощак на 1 ммоль/л, при увеличении ИМТ на 1 кг/м², при увеличении ДАД на 10 мм рт. ст., при наличии АГ. Кроме этого была выявлена прямая ассоциация наличия ПКС у реконвалесцентов COVID-19 с повышением индексов ИР (TyG, TyG-WC, TyG-BMI).

При одновременном включении в многофакторную модель логистического регрессионного анализа таких показателей как ОТ, глюкоза сыворотки крови натощак и АГ было выявлено, что шанс наличия ПКС у реконвалесцентов COVID-19 прямо ассоциирован с мужским полом (Exp (B) = 3,602; 95 % ДИ 1,735–7,478; p = 0,001), с увеличением ОТ на 1 см (Exp (B) = 1,040; 95 % ДИ 1,001–1,082; p = 0,040), с повышением уровня глюкозы сыворотки крови натощак на 1 ммоль/л (Exp (B) = 3,138; 95 % ДИ 1,797–4,549; p < 0,001) (Таблица 8).

Таблица 8 – Логистический регрессионный анализ шанса наличия постковидного синдрома у реконвалесцентов COVID-19 (со стандартизацией по возрасту и полу)

Параметр	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	Exp B	95,0 % C.I.	p	Exp B	95,0 % C.I.	p
Возраст, на 1 год	—	—	—	0,985	0,956–1,015	p = 0,326
Пол, мужской против женского	—	—	—	3,602	1,735–7,478	p = 0,001
Тяжесть течения острого периода COVID-19, легкое течение против среднетяжелого течения	1,330	0,771–2,292	p = 0,305	—	—	—
Прием ГКС в острый период COVID-19, да против нет	1,070	0,454–2,518	p = 0,878	—	—	—
Ожирение, наличие против отсутствия	1,027	1,050–3,398	p = 0,034	—	—	—
ОТ, на 1 см	1,042	1,020–1,065	p < 0,001	1,040	1,001–1,082	p = 0,040
Глюкоза сыворотки крови натощак, на 1 ммоль/л	3,038	1,924–4,798	p < 0,001	3,138	1,797–4,549	p < 0,001
ИМТ, на 1 кг/м ²	1,088	1,031–1,148	p = 0,002	—	—	—
ТyG, на 1 усл. ед.	1,663	1,042–2,655	p = 0,033	—	—	—
ТyG-WC, на 1 усл. ед.	1,004	1,002–1,006	p < 0,001	—	—	—
ТyG-BMI, на 1 усл. ед.	1,009	1,004–1,014	p = 0,001	—	—	—

Параметр	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	Exp B	95,0 % C.I.	p	Exp B	95,0 % C.I.	p
LAP, на 1 усл. ед.	1,007	1,001–1,014	p = 0,033	—	—	—
VAI, на 1 усл. ед.	1,055	0,925–1,204	p = 0,423	—	—	—
ДАД, на 10 мм рт. ст.	1,033	1,002–1,064	p = 0,034	—	—	—
АГ, наличие против отсутствия	2,491	1,322–4,693	p = 0,005	1,481	0,697–3,145	p = 0,307
ССЗ до COVID-19, наличие против отсутствия	1,435	0,773–2,663	p = 0,252	—	—	—
ОФВ ₁ , на 0,1 л	0,952	0,636–1,424	p = 0,812	—	—	—
ФЖЭЛ, на 0,1 л	1,017	0,727–1,424	p = 0,919	—	—	—
<p>Примечания</p> <p>1 Характеристика модели $R^2 = 0,206$ (Hosmer & Lemeshow); 0,222 (Cox & Snell); 0,314 (Nagelkerke). Хи-квадрат модели 61,14; ($p < 0,001$). Прогностическая точность 74,2 %.</p> <p>2 ГКС – глюкокортикостероиды; ОТ – окружность талии; ИМТ – индекс массы миокарда; COVID-19 – Coronavirus Disease 2019; TyG – триглицеридно-глюкозный индекс; TyG – WC (Triglyceride-glucose-waist circumference index); TyG – BMI (Triglyceride glucose-body mass index); LAP (Lipid accumulation product) – индекс накопления липидов; VAI (Visceral adiposity index) – индекс висцерального ожирения; ДАД – диастолическое артериальное давление; АГ – артериальная гипертензия ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1 первую секунду; ФЖЭЛ – форсированная жизненная емкость легких.</p>						

При проведении многофакторного логистического регрессионного анализа шанса наличия ПКС отдельно у мужчин и женщин (со стандартизацией по возрасту и половым гормонам) в модель были включены показатели: глюкоза сыворотки крови натощак, ОТ, ССЗ до COVID-19) (Таблица 9). Было выявлено, что у мужчин шанс наличия ПКС прямо ассоциирован с повышением уровня глюкозы сыворотки крови натощак на 1 ммоль/л (Exp (B) = 4,155; 95 % ДИ 1,927–8,963; $p < 0,001$) и увеличением ОТ на 1 см (Exp (B) = 1,040; 95 % ДИ 1,003–1,078; $p = 0,034$), обратно ассоциирован с наличием ССЗ до COVID-19 (Exp (B) = 0,281; 95 % ДИ 0,087–0,905; $p = 0,033$). У женщин ассоциаций выявлено не было.

Таблица 9 – Логистический регрессионный анализ шанса наличия постковидного синдрома у мужчин и женщин, реконвалесцентов COVID-19 (со стандартизацией по возрасту и половым гормонам)

Параметр	Мужчины (1)			Женщины (2)		
	Exp B	95,0 % C.I.	p	Exp B	95,0 % C.I.	p
Возраст, на 1 год	1,034	0,992–1,077	$p = 0,111$	0,985	0,942–1,031	$p = 0,525$
Тестостерон, на 1 нмоль/л	0,999	0,957–1,043	$p = 0,976$	—	—	—
Эстрадиол, на 1 нмоль/л	—	—	—	0,705	0,062–8,032	$p = 0,778$
Глюкоза сыворотки крови натощак, на 1 ммоль/л	4,155	1,927–8,963	$p < 0,001$	2,121	1,015–4,432	$p = 0,125$
ОТ, на 1 см	1,040	1,003–1,078	$p = 0,034$	1,017	0,981–1,054	$p = 0,364$
ССЗ до COVID-19, наличие против отсутствия	0,281	0,087–0,905	$p = 0,033$	1,673	0,586–4,782	$p = 0,336$
Примечания						
1 Характеристика модели (1) $R^2 = 0,253$ (Hosmer & Lemeshow); 0,280 (Cox & Snell); 0,385 (Nagelkerke). Хи-квадрат модели 40,82; ($p < 0,001$). Прогностическая точность 74,2 %.						
2 ОТ – окружность талии; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.						

При проведении однофакторного логистического регрессионного анализа шанса наличия ПКС средней степени тяжести у реконвалесцентов COVID-19, было выявлено, что шанс наличия ПКС средней степени тяжести повышался при увеличении параметров: глюкозы сыворотки крови натощак на 1 ммоль/л (Exp (B) = 1,537; 95 % ДИ 1,183–1,998; p = 0,001), индекса VAI (Exp (B) = 1,256; 95 % ДИ 1,070–1,474; p = 0,005) и снижался при увеличении САД на 1 мм рт. ст. (Exp (B) = 0,977; 95 % ДИ 0,956–0,997; p = 0,027) и наличии предшествующих ССЗ (Exp (B) = 0,465; 95 % ДИ 0,227–0,951; p = 0,036).

При одновременном включении в многофакторную модель логистического регрессионного анализа параметров, показавших значимость в однофакторном логистическом регрессионном анализе, было выявлено, что шанс наличия ПКС средней степени тяжести прямо ассоциирован с мужским полом (Exp (B) = 2,510; 95 % ДИ 1,242–5,072; p = 0,010), с уровнем глюкозы сыворотки крови натощак (Exp (B) = 1,736; 95 % ДИ 1,268–2,378; p = 0,001), индексом VAI (Exp (B) = 1,224; 95 % ДИ 1,015–1,475; p = 0,034), и обратно ассоциирован с уровнем САД (Exp (B) = 0,975; 95 % ДИ 0,951–0,999; p = 0,043) и наличием ССЗ до COVID-19 (Exp (B) = 0,365; 95 % ДИ 0,157–0,846; p = 0,019) (Таблица 10).

Таблица 10 – Логистический регрессионный анализ шанса наличия постковидного синдрома средней степени тяжести у реконвалесцентов COVID-19 (со стандартизацией по полу и возрасту)

Параметр	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	Exp B	95,0 % C.I.	p	Exp B	95,0 % C.I.	p
Возраст, на 1 год	—	—	—	0,995	0,966–1,025	p = 0,733
Пол, мужской против женского	—	—	—	2,510	1,242–5,072	p = 0,010
Тяжесть течения острого периода COVID-19, легкое течение против среднетяжелого течения	1,031	0,578–1,841	p = 0,918	—	—	—

Параметр	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	Exp B	95,0 % C.I.	p	Exp B	95,0 % C.I.	p
Прием ГКС в острый период COVID-19, да против нет	0,706	0,285–1,750	p = 0,453	—	—	—
Ожирение, наличие против отсутствия	0,706	0,394–1,265	p = 0,242	—	—	—
ОТ, на 1 см	0,999	0,979–1,020	p = 0,917	—	—	—
Глюкоза сыворотки крови натощак, на 1 ммоль/л	1,537	1,183–1,998	p = 0,001	1,736	1,268-2,378	p = 0,001
VAI, на 1 усл. ед.	1,256	1,070–1,474	p = 0,005	1,224	1,015-1,475	p = 0,034
САД, на 1 мм рт. ст.	0,977	0,956–0,997	p = 0,027	0,975	0,951-0,999	p = 0,043
ДАД, на 1 мм рт. ст.	0,972	0,941–1,004	p = 0,086	—	—	—
ССЗ до COVID-19, наличие против отсутствия	0,465	0,227–0,951	p = 0,036	0,365	0,157-0,846	p = 0,019
<p>Примечания</p> <p>1 Характеристика многофакторной логистической регрессионной модели $R^2 = 0,198$ (Hosmer & Lemeshow); 0,184 (Cox & Snell); 0,246 (Nagelkerke). Хи-квадрат модели 37,85; ($p < 0,001$). Прогностическая точность 68,8 %.</p> <p>2. COVID-19 – Coronavirus Disease 2019; ГКС – глюкокортикостероиды, ОТ – окружность талии; VAI (Visceral Adiposity Index) – индекс висцерального ожирения; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.</p>						

При проведении многофакторного логистического регрессионного анализа шанса наличия ПКС средней степени тяжести у мужчин и женщин, было выявлено, что у мужчин шанс наличия ПКС средней степени тяжести повышался в 2,4 раза при увеличении уровня глюкозы сыворотки крови натощак на 1 ммоль/л, в 1,4 раза – при увеличении индекса VAI и уменьшался при наличии ССЗ до COVID-19. У женщин не было выявлено ассоциаций с описанными выше параметрами (Таблица 11).

Таблица 11 – Логистический регрессионный анализ шанса наличия постковидного синдрома средней степени тяжести у мужчин и женщин (со стандартизацией по возрасту и половым гормонам)

Параметр	Мужчины (1)			Женщины (2)		
	Exp B	95,0 % C.I.	p	Exp B	95,0 % C.I.	p
Возраст, на 1 год	0,996	0,954–1,039	p = 0,842	1,003	0,959–1,050	p = 0,887
Глюкоза сыворотки крови натощак, на 1 ммоль/л	2,357	1,319–4,211	p = 0,004	1,443	0,916–2,241	p = 0,115
Тестостерон, на 1 нмоль/л	1,002	0,959–1,047	p = 0,926	—	—	—
Эстрадиол, на 1 нмоль/л	—	—	—	1,332	0,202–8,786	p = 0,776
САД, на 1 мм рт. ст.	0,995	0,950–1,041	p = 0,823	0,970	0,939–1,003	p = 0,073
VAI, на 1 усл. ед.	1,430	1,057–1,934	p = 0,020	1,085	0,871–1,351	p = 0,467
ССЗ до COVID-19, наличие против отсутствия	0,160	0,037–0,687	p = 0,014	0,506	0,165–1,555	p = 0,235
<p>Примечания:</p> <p>1. Характеристика модели (1): $R^2 = 0,223$ (Hosmer & Lemeshow); 0,263 (Cox & Snell); 0,353 (Nagelkerke). Хи-квадрат модели 24,40; ($p < 0,001$). Прогностическая точность 70,0 %.</p> <p>2. САД – систолическое артериальное давление; VAI (Visceral Adiposity Index) – индекс висцерального ожирения; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.</p>						

3.3 Ассоциации тяжести постковидного синдрома с уровнями в крови адипоцитокинов и метаболических гормонов у реконвалесцентов COVID-19

Сравнительный анализ концентрации исследуемых метаболических и воспалительных молекул у реконвалесцентов COVID-19 в зависимости от отсутствия или наличия ПКС разной степени тяжести представлен в таблице 12. У лиц с ПКС, в том числе с легкой и средней степенями тяжести ПКС, уровень в крови ИЛ-6 был выше в 1,3 раза в сравнении с лицами без ПКС.

Таблица 12 – Вариабельность уровня исследуемых метаболических и воспалительных молекул у реконвалесцентов COVID-19 в зависимости от отсутствия или наличия постковидного синдрома легкой и средней степеней тяжести, Ме [Q₂₅; Q₇₅]

Параметр	Нет ПКС (1) n = 79	Есть ПКС (2) n = 191	ПКС легкой степени тяжести (3) n = 97	ПКС средней степени тяжести (4) n = 94	p
ИФН-а, пг/мл	0,82 [0,34; 4,06]	1,05 [0,27; 4,80]	1,09 [0,27; 4,08]	1,05 [0,41; 5,03]	p ₁₋₂ = 0,312 p ₁₋₃ = 0,383 p ₁₋₄ = 0,333
ИЛ-1β, пг/мл	2,06 [1,28; 3,27]	2,42 [1,41; 3,51]	2,56 [1,38; 3,76]	2,11 [1,51; 3,26]	p ₁₋₂ = 0,507 p ₁₋₃ = 0,273 p ₁₋₄ = 0,977
ИЛ-6, пг/мл	2,10 [1,35; 3,08]	2,76 [1,73; 4,43]	2,80 [1,79; 4,87]	2,72 [1,66; 4,24]	p₁₋₂ = 0,016 p₁₋₃ = 0,027 p₁₋₄ = 0,032
ИЛ-8, пг/мл	7,19 [5,26; 11,45]	8,81 [5,84; 12,15]	8,55 [5,29; 12,22]	9,06 [6,44; 12,11]	p ₁₋₂ = 0,180 p ₁₋₃ = 0,452 p ₁₋₄ = 0,080
МСР-1, пг/мл	302,55 [211,27; 402,67]	342,68 [258,42; 433,39]	339,78 [263,15; 415,90]	353,24 [256,48; 441,55]	p ₁₋₂ = 0,085 p ₁₋₃ = 0,134 p ₁₋₄ = 0,101
Инсулин, мМЕ/л	3,34 [0,76; 8,25]	3,71 [1,31; 9,83]	4,14 [1,34; 10,19]	3,62 [1,11; 9,10]	p ₁₋₂ = 0,136 p ₁₋₃ = 0,138 p ₁₋₄ = 0,230
С-пептид, пмоль/л	98,21 [50,27; 280,17]	143,27 [50,80; 377,14]	128,85 [54,46; 312,57]	172,97 [45,75; 411,88]	p ₁₋₂ = 0,294 p ₁₋₃ = 0,417 p ₁₋₄ = 0,264
вчСРБ, мг/л	2,70 [1,36; 8,93]	3,76 [1,90; 9,31]	3,60 [1,71; 9,31]	3,80 [2,42; 9,27]	p ₁₋₂ = 0,138 p ₁₋₃ = 0,238 p ₁₋₄ = 0,105

Примечание – ИФН-а – интерферон альфа; ИЛ-1β – интерлейкин 1бета; ИЛ-6 – интерлейкин-6; ИЛ-8 – интерлейкин-8; МСР-1 – моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1; вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок.

Среди мужчин с ПКС уровень в крови ИЛ-6 был в 1,5 раз выше, МСР-1 – в 1,2 раза выше, вчСРБ – в 1,9 раз выше, чем у мужчин без ПКС (Таблица 13). У мужчин с ПКС средней степени тяжести уровень в крови ИЛ-6 был выше в 1,9 раз, уровень вчСРБ выше в 1,7 раз, чем у мужчин без ПКС. Уровень вчСРБ также статистически значимо был выше в 2,1 раза у мужчин с ПКС легкой степени тяжести в сравнении с мужчинами без ПКС.

Таблица 13 – Вариабельность уровня исследуемых метаболических и воспалительных молекул у мужчин, реконвалесцентов COVID-19, в зависимости от отсутствия или наличия постковидного синдрома легкой и средней степеней тяжести, Me [Q₂₅; Q₇₅]

Параметр	Нет ПКС (1) n = 29	Есть ПКС (2) n = 75	ПКС легкой степени тяжести (3) n = 46	ПКС средней степени тяжести (4) n = 29	p
ИФН-а, пг/мл	0,54 [0,00; 4,68]	1,28 [0,51; 5,03]	2,30 [0,51; 5,05]	1,09 [0,14; 5,93]	p ₁₋₂ = 0,178 p ₁₋₃ = 0,140 p ₁₋₄ = 0,432
ИЛ-1β, пг/мл	2,63 [1,35; 4,15]	2,47 [1,11; 3,79]	2,49 [0,99; 4,03]	2,31 [1,71; 3,58]	p ₁₋₂ = 0,679 p ₁₋₃ = 0,840 p ₁₋₄ = 0,549
ИЛ-6, пг/мл	1,82 [1,35; 2,90]	2,77 [1,64; 4,59]	2,36 [1,59; 4,80]	3,52 [1,98; 4,34]	p₁₋₂ = 0,018 p ₁₋₃ = 0,089 p₁₋₄ = 0,008
ИЛ-8, пг/мл	7,02 [5,01; 10,59]	8,03 [5,57; 11,98]	7,67 [5,31; 11,66]	8,54 [6,13; 12,01]	p ₁₋₂ = 0,413 p ₁₋₃ = 0,652 p ₁₋₄ = 0,266
МСР-1, пг/мл	310,19 [215,85; 392,50]	361,11 [281,48; 420,83]	351,14 [254,65; 415,39]	376,39 [288,29; 436,45]	p₁₋₂ = 0,042 p ₁₋₃ = 0,095 p ₁₋₄ = 0,047

Параметр	Нет ПКС (1) n = 29	Есть ПКС (2) n = 75	ПКС легкой степени тяжести (3) n = 46	ПКС средней степени тяжести (4) n = 29	p
Инсулин, мМЕ/л	4,77 [0,88; 8,26]	7,19 [1,86; 11,86]	7,38 [1,91; 11,18]	6,39 [1,70; 12,54]	p ₁₋₂ = 0,087 p ₁₋₃ = 0,105 p ₁₋₄ = 0,176
С-пептид, пмоль/л	123,08 [29,58; 335,04]	198,08 [67,57; 434,57]	189,42 [66,89; 425,78]	198,08 [66,57; 536,64]	p ₁₋₂ = 0,140 p ₁₋₃ = 0,213 p ₁₋₄ = 0,166
вчСРБ, мг/л	2,32 [1,36; 7,44]	4,41 [2,59; 10,68]	4,78 [2,43; 10,65]	4,03 [2,74; 11,43]	p₁₋₂ = 0,011 p₁₋₃ = 0,028 p₁₋₄ = 0,020
Примечание – ИФН-а – интерферон альфа; ИЛ-1β – интерлейкин 1бета; ИЛ-6 – интерлейкин-6; ИЛ-8 – интерлейкин-8; МСР-1 – моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1; вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок.					

Проведенный аналогичный анализ у женщин не показал статистически значимых различий по уровням исследуемых метаболических и воспалительных молекул в данных подгруппах (Таблица 14).

Таблица 14 – Вариабельность уровня исследуемых метаболических и воспалительных молекул у женщин, реконвалесцентов COVID-19, в зависимости от отсутствия или наличия постковидного синдрома легкой и средней степеней тяжести, Me [Q₂₅; Q₇₅]

Параметр	Нет ПКС (1) n = 34	Есть ПКС (2) n = 106	ПКС легкой степени тяжести (3) n = 48	ПКС средней степени тяжести (4) n = 58	p
ИФН-а, пг/мл	1,28 [0,00; 4,68]	1,05 [0,27; 4,47]	0,82 [0,26; 3,16]	1,05 [0,43; 4,93]	p ₁₋₂ = 0,338 p ₁₋₃ = 0,102 p ₁₋₄ = 0,652

Параметр	Нет ПКС (1) n = 34	Есть ПКС (2) n = 106	ПКС легкой степени тяжести (3) n = 48	ПКС средней степени тяжести (4) n = 58	p
ИЛ-1 β , пг/мл	1,84 [1,21; 2,17]	2,22 [1,42; 3,31]	2,63 [1,65; 3,35]	2,04 [1,30; 3,16]	p ₁₋₂ = 0,099 p ₁₋₃ = 0,565 p ₁₋₄ = 0,112
ИЛ-6, пг/мл	2,61 [1,29; 5,26]	2,72 [1,80; 4,24]	3,09 [1,97; 4,92]	2,57 [1,57; 4,18]	p ₁₋₂ = 0,238 p ₁₋₃ = 0,489 p ₁₋₄ = 0,158
ИЛ-8, пг/мл	7,36 [5,28; 11,92]	9,54 [6,23; 12,31]	9,21 [5,19; 12,31]	9,72 [6,51; 12,97]	p ₁₋₂ = 0,513 p ₁₋₃ = 0,624 p ₁₋₄ = 0,866
МСР-1, пг/мл	288,33 [192,31; 439,58]	327,95 [256,02; 451,11]	327,95 [267,53; 416,05]	333,56 [239,74; 452,49]	p ₁₋₂ = 0,092 p ₁₋₃ = 0,163 p ₁₋₄ = 0,087
Инсулин, мМЕ/л	1,52 [0,28; 8,25]	2,86 [0,92; 8,00]	2,35 [1,03; 8,00]	3,29 [0,87; 7,79]	p ₁₋₂ = 0,152 p ₁₋₃ = 0,095 p ₁₋₄ = 0,125
С-пептид, пмоль/л	76,60 [57,14; 198,08]	86,49 [37,84; 279,30]	82,98 [36,17; 244,23]	137,50 [40,45; 364,22]	p ₁₋₂ = 0,166 p ₁₋₃ = 0,645 p ₁₋₄ = 0,232
вчСРБ, мг/л	2,96 [1,24; 15,57]	3,41 [1,67; 7,88]	2,99 [1,47; 7,38]	3,60 [2,14; 8,35]	p ₁₋₂ = 0,088 p ₁₋₃ = 0,103 p ₁₋₄ = 0,099
Примечание – ИФН- α – интерферон альфа; ИЛ-1 β – интерлейкин 1бета; ИЛ-6 – интерлейкин-6; ИЛ-8 – интерлейкин-8; МСР-1 – моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1; вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок.					

При сравнительном анализе концентрации исследуемых метаболитических и воспалительных молекул у мужчин и женщин с наличием ПКС было выявлено, что уровни в крови инсулина, С-пептида и вчСРБ были выше у мужчин ($p = 0,003$), ($p = 0,008$), ($p = 0,047$) соответственно (Рисунок 13–15). При отсутствии ПКС различий в уровнях данных молекул у мужчин и женщин получено не было.

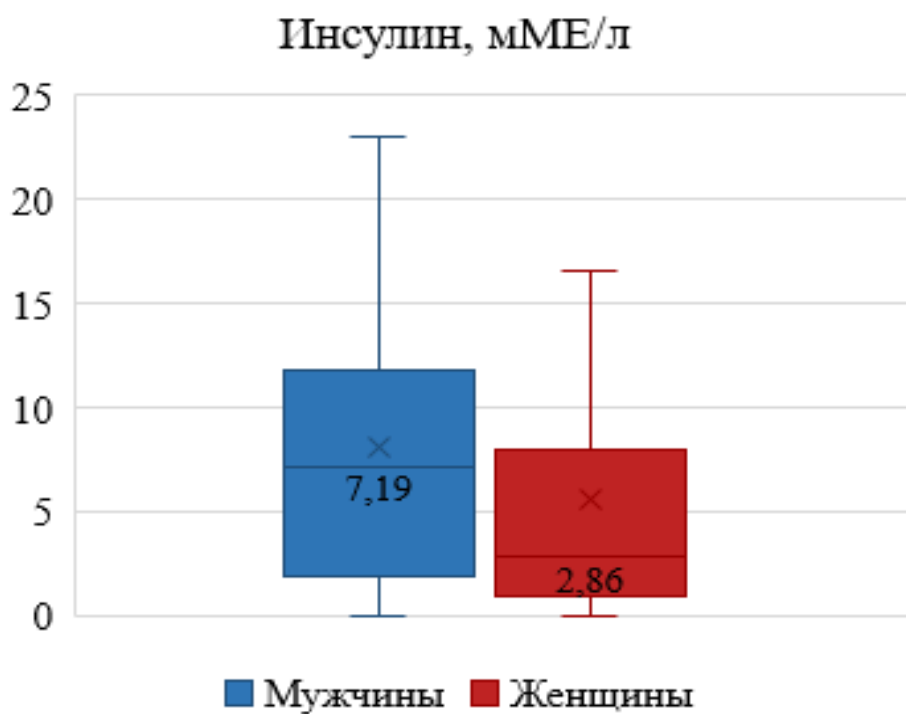


Рисунок 13 – Концентрации в крови инсулина у мужчин и женщин при наличии постковидного синдрома

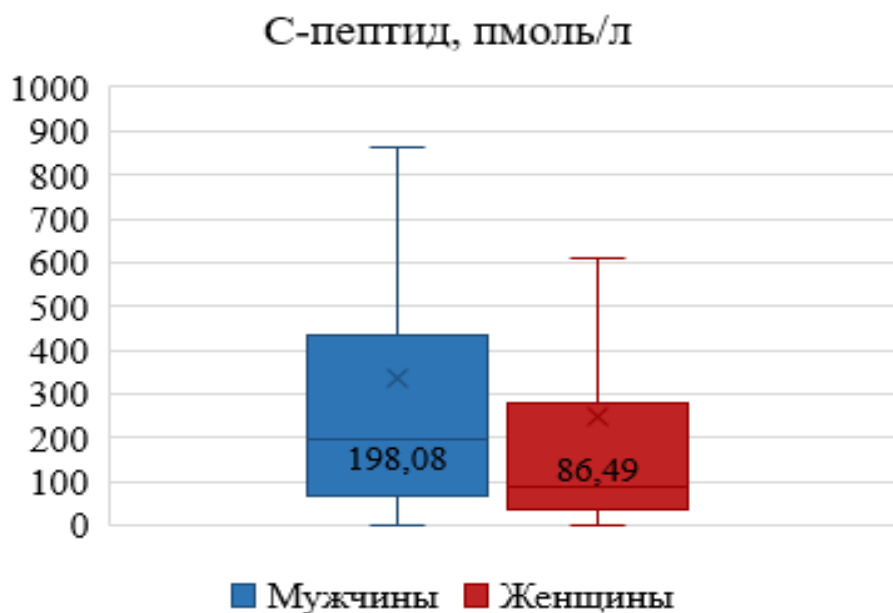


Рисунок 14 – Концентрации в крови С-пептида у мужчин и женщин при наличии постковидного синдрома

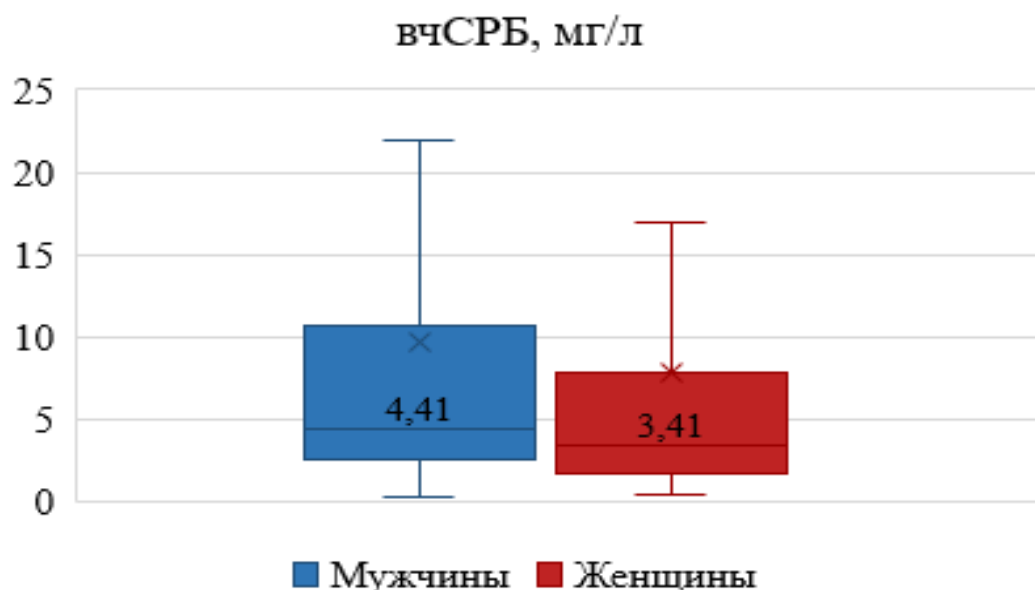


Рисунок 15 – Концентрации в крови вЧСРБ у мужчин и женщин при наличии постковидного синдрома

На следующем этапе статистической обработки исследуемые метаболические и воспалительные молекулы последовательно были включены в модель однофакторного логистического регрессионного анализа шанса наличия ПКС у реконвалесцентов COVID-19 (со стандартизацией по полу и возрасту) (Таблица 15). Было выявлено, что у мужчин шанс наличия ПКС прямо ассоциирован с уровнем вЧСРБ в крови.

Таблица 15 – Однофакторный логистический регрессионный анализ шанса наличия постковидного синдрома у реконвалесцентов COVID-19

Параметр		Exp B	95,0 % C.I.	p
ИФН-а, пг/мл	Все	0,874	0,924–1,069	p = 0,994
	Мужчины	1,002	0,901–1,114	p = 0,970
	Женщины	1,000	0,905–1,105	p = 0,998

Параметр		Exp B	95,0 % C.I.	p
ИЛ-1 β , пг/мл	Все	0,989	0,900–1,088	p = 0,826
	Мужчины	0,973	0,804–1,178	p = 0,781
	Женщины	0,976	0,885–1,076	p = 0,621
ИЛ-6, пг/мл	Все	1,157	0,959–1,396	p = 0,127
	Мужчины	1,309	0,982–1,745	p = 0,067
	Женщины	1,041	0,816–1,328	p = 0,745
ИЛ-8, пг/мл	Все	1,014	0,950–1,082	p = 0,678
	Мужчины	1,020	0,929–1,120	p = 0,679
	Женщины	0,986	0,911–1,068	p = 0,731
МСР-1, пг/мл	Все	1,001	0,998–1,003	p = 0,617
	Мужчины	1,002	0,998–1,006	p = 0,308
	Женщины	0,999	0,995–1,002	p = 0,423
Инсулин, мМЕ/л	Все	1,023	0,969–1,081	p = 0,407
	Мужчины	1,050	0,971–1,136	p = 0,219
	Женщины	1,010	0,939–1,088	p = 0,783
С-пептид, пмоль/л	Все	1,001	1,000–1,002	p = 0,128
	Мужчины	1,001	0,999–1,003	p = 0,217
	Женщины	1,002	0,999–1,004	p = 0,198
вчСРБ, мг/л	Все	1,015	0,982–1,050	p = 0,364
	Мужчины	1,113	1,005–1,223	p = 0,040
	Женщины	0,993	0,960–1,028	p = 0,698
Примечание – ИФН- α – интерферон альфа; ИЛ-1 β – интерлейкин 1бета; ИЛ-6 – интерлейкин-6; ИЛ-8 – интерлейкин-8; МСР-1 – моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1; вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок.				

При проведении однофакторного логистического регрессионного анализа шанса наличия ПКС легкой степени тяжести у реконвалесцентов COVID-19 было выявлено, что у мужчин шанс наличия ПКС легкой степени тяжести прямо ассоциирован с уровнем вчСРБ в крови (Таблица 16).

Таблица 16 – Однофакторный логистический регрессионный анализ шанса наличия постковидного синдрома легкой степени тяжести у реконвалесцентов COVID-19

Параметр		Exp B	95,0 % C.I.	p
ИФН-а, пг/мл	Все	0,983	0,909–1,064	p = 0,673
	Мужчины	1,023	0,913–1,148	p = 0,693
	Женщины	0,968	0,867–1,080	p = 0,557
ИЛ-1β, пг/мл	Все	0,980	0,865–1,110	p = 0,750
	Мужчины	0,967	0,794–1,178	p = 0,737
	Женщины	0,923	0,796–1,071	p = 0,291
ИЛ-6, пг/мл	Все	1,165	0,957–1,418	p = 0,129
	Мужчины	1,209	0,919–1,591	p = 0,175
	Женщины	1,093	0,829–1,439	p = 0,529
ИЛ-8, пг/мл	Все	1,009	0,942–1,080	p = 0,802
	Мужчины	1,010	0,923–1,105	p = 0,835
	Женщины	0,947	0,856–1,048	p = 0,295
МСР-1, пг/мл	Все	1,000	0,998–1,003	p = 0,729
	Мужчины	1,000	0,996–1,004	p = 0,931
	Женщины	0,999	0,995–1,002	p = 0,431
Инсулин, мМЕ/л	Все	1,019	0,958–1,083	p = 0,556
	Мужчины	1,074	0,977–1,181	p = 0,138
	Женщины	1,004	0,925–1,090	p = 0,915
С-пептид, пмоль/л	Все	1,001	0,999–1,002	p = 0,354
	Мужчины	1,001	0,999–1,003	p = 0,167
	Женщины	1,001	0,998–1,004	p = 0,441

Параметр		Exp B	95,0 % C.I.	p
вчСРБ, мг/л	Все	1,013	0,979–1,049	p = 0,460
	Мужчины	1,132	1,011–1,266	p = 0,031
	Женщины	0,991	0,954–1,030	p = 0,652
Примечание – ИФН-а – интерферон альфа; ИЛ-1β – интерлейкин 1бета; ИЛ-6 – интерлейкин-6; ИЛ-8 – интерлейкин-8; МСР-1 – моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1; вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок.				

При проведении однофакторного логистического регрессионного анализа шанса наличия ПКС средней степени тяжести у реконвалесцентов COVID-19, было выявлено, что шанс наличия ПКС средней степени тяжести во всей выборке прямо ассоциирован с концентрацией в крови С-пептида ($p = 0,048$) (Таблица 17).

Таблица 17 – Однофакторный логистический регрессионный анализ шанса наличия постковидного синдрома средней степени тяжести у реконвалесцентов COVID-19

Параметр		Exp B	95,0 % C.I.	p
ИФН-а, пг/мл	Все	1,004	0,928-1,086	0,921
	Мужчины	1,016	0,886-1,164	0,824
	Женщины	1,017	0,920-1,125	0,740
ИЛ-1β, пг/мл	Все	0,780	0,901-1,081	0,780
	Мужчины	0,933	0,704-1,235	0,627
	Женщины	0,989	0,900-1,087	0,818
ИЛ-6, пг/мл	Все	1,162	0,936-1,442	0,173
	Мужчины	1,318	0,937-1,854	0,113
	Женщины	1,006	0,779-1,300	0,961

Параметр		Exp B	95,0 % C.I.	p
ИЛ-8, пг/мл	Все	1,015	0,942-1,094	0,701
	Мужчины	0,970	0,848-1,110	0,655
	Женщины	1,009	0,929-1,097	0,827
МСР-1, пг/мл	Все	1,001	0,998-1,003	0,695
	Мужчины	1,002	0,997-1,007	0,430
	Женщины	0,999	0,995-1,002	0,500
Инсулин, мМЕ/л	Все	1,027	0,972-1,085	0,339
	Мужчины	1,042	0,955-1,137	0,356
	Женщины	1,019	0,949-1,095	0,600
С-пептид, пмоль/л	Все	1,001	1,000-1,003	0,048
	Мужчины	1,001	0,999-1,003	0,200
	Женщины	1,002	1,000-1,004	0,112
вчСРБ, мг/л	Все	1,015	0,979-1,052	0,425
	Мужчины	1,077	0,964-1,023	0,191
	Женщины	0,992	0,952-1,033	0,689
Примечание – ИФН-а – интерферон альфа; ИЛ-1 β – интерлейкин 1бета; ИЛ-6 – интерлейкин-6; ИЛ-8 – интерлейкин-8; МСР-1 – моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1; вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок.				

При включении в модель многофакторного логистического регрессионного анализа исследуемых метаболических и воспалительных молекул, показавших статистически значимую разницу между подгруппами (ИЛ-6, МСР-1, С-пептид, вчСРБ) одновременно, у реконвалесцентов COVID-19 и, отдельно у мужчин и женщин, статистически значимых ассоциативных связей с шансом наличия ПКС и его степеней тяжести получено не было.

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Согласно данным, полученным в проведенных в последние годы исследований, отмечается значительная гетерогенность и выраженность клинических проявлений ПКС среди общей популяции [200, 201]. Тем самым предопределяя необходимость исследований паттернов симптоматики и клинических форм проявлений ПКС, что позволит выявить ключевые ФР формирования данного состояния, которое в значительной степени может оказывать влияние на повседневную деятельность пациентов, и которое способно приводить к развитию стойкой утраты трудоспособности [202]. На сегодняшний день существует несколько исследовательских работ, авторы которых предприняли попытку стратификации ПКС, позволяющей получить детальное представление о многообразии клинических проявлений данного состояния посредством выделения фенотипических групп методом кластерного анализа [203–206]. Одними из немногих, Fischer A. et al. в своей работе предприняли попытку определить подкатегории постковидного синдрома в зависимости от степени тяжести его проявлений [207]. Ученые выделили три формы ПКС – легкая, умеренная и тяжелая на основе следующих характеристик: социально-демографические данные, тяжесть течения острого периода COVID-19, сопутствующие заболевания, симптомы на момент включения в исследование и качество жизни. Несмотря на использование кластерного анализа в данном исследовании, критерии разделения пациентов на группы по степеням тяжести ПКС остаются недостаточно ясными, что является недостатком данной работы. В исследовании Zhang B. et al. (2025 г.) был использован опросник Post-COVID Syndrome Questionnaire (PCSQ), на основании которого [208] пациентов классифицировали на три группы : 1-я – отсутствие ПКС/легкий ПКС (балл < 10,75), умеренный ПКС (10,75–26,25) или тяжелый ПКС (балл > 26,25, указывающий на клинически значимый ПКС). Данный опросник был разработан группой ученых на основании проводимого популяционного исследования

COVIDOM [209]. В основе опросника Post-COVID Syndrome Questionnaire лежат 12 клинически значимых симптомокомплекса, включающих 35 симптомов. Следует подчеркнуть, что симптомы, вошедшие в 12 симптомокомплексов, оценивались исключительно при помощи стандартизированных интервью, что исключает объективизацию данных и является его недостатком.

Учитывая полученные данные в настоящем исследовании, мы предполагаем, что выделение степеней тяжести ПКС целесообразно не только с позиции классификации и обобщения информации, имеющейся по этому вопросу, но и для разработки профилактических и лечебных мероприятий. Учитывая проанализированные, имеющиеся на сегодняшний день исследования [90, 101, 130, 140, 157, 160], наиболее рациональным представляется деление ПКС на две степени тяжести – легкую степень ПКС (характеризующуюся развитием потенциально обратимых состояний, легкой и умеренной степени выраженности симптомов) и ПКС средней степени тяжести (характеризующийся развитием хронического состояния или утяжелением ранее имеющегося заболевания, с учетом степени выраженности их проявлений). При этом следует учитывать влияние тех или иных симптомов на качество жизни пациента. Например, тяжелое тревожное расстройство имеет более негативное влияние на качество жизни пациента, чем депрессия легкой степени; даже выраженные фиброзные изменения в легких по КТ не всегда влияют на качество жизни одних пациентов, но приводят к выраженным рестриктивным вентиляционным нарушениям у других. Данная работа направлена на разработку простой в использовании классификации ПКС для практикующих врачей, которая поможет стратифицировать пациентов с постковидными симптомами.

Возникшая в 2021 году пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 определила необходимость приложить все усилия для выявления прогностических ФР развития осложнений и последствий COVID-19, которые непосредственно оказывают влияние на долгосрочный функциональный статус и качество жизни пациентов.

Полученные результаты, имеющиеся в мировой литературе, которые касаются ассоциации мужского пола и шанса наличия ПКС, как было получено в настоящем исследовании, весьма неоднозначны. В проведенном в 2024 году крупном метаанализе, посвященном распространенности ПКС, было показано, что доля мужчин, страдающих ПКС, составляет около 47,2 %, тогда как среди женщин ПКС встречается в 52,7 % случаев [210]. Полученные собственные данные также свидетельствуют о преобладании женского пола (55,5 % против 44,5 %). Несмотря на преобладание ПКС среди женского пола, некоторые исследования указывают на различие в клинических проявлениях и выраженности симптомов между полами. Так, в исследовании Лагеревой Ю. Г. и др. продемонстрировано значительное снижение показателей эректильной функции и либидо у мужчин после перенесённой коронавирусной инфекции. Известно, что различия в иммунном ответе по признаку пола варьируются на протяжении всего жизненного цикла. Эти эффекты могут быть обусловлены половыми гормонами: эстрадиолом, прогестероном и андрогенами [211]. У мужчин в пожилом возрасте в связи со снижением выработки тестостерона растет продукция воспалительных цитокинов [212], что может обуславливать их восприимчивость к развитию постковидных симптомов. В то время как повышенная концентрация гормона эстрогена у женщин может играть защитную роль, повышая устойчивость к некоторым неблагоприятным последствиям COVID-19. Несмотря на существование некоторого количества научных работ, свидетельствующих о половых различиях в контексте формирования и проявлений ПКС, окончательно утверждать доминирование какого-либо конкретного пола преждевременно. Необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на выявление механизмов, лежащих в основе подобных ассоциаций.

Одним из исследуемых факторов риска развития ПКС является висцеральное ожирение, которое оказывает воздействие на развитие ССЗ и влияет на провоспалительный статус [213–215]. В диссертационном исследовании более половины (83,2 %) реконвалесцентов COVID-19, у которых развился ПКС, имели абдоминальное ожирение. Согласно полученным данным созданной в

Соединенных Штатах сети эпиднадзора COVID-NET, 90 % пациентов, госпитализированных с лабораторно подтвержденной COVID-19, имели сопутствующие заболевания, причем на долю ожирения приходилось 48,3 % случаев [216]. По данным регистра АКТИВ, в 27,7 % случаях регистрировалось наличие ожирения у пациентов, наблюдавшихся в течение 6 месяцев постгоспитального периода. В результатах исследования говорится о том, что данный ФР встречался чаще у пациентов с развитием в постковидном периоде новых заболеваний (АГ, ИБС, ИМ и СД) [92]. Одним из механизмов влияния ожирения на течение и прогноз COVID-19 является определяемый повышенный уровень экспрессии рецептора АПФ2 в висцеральной жировой ткани, что, в свою очередь, ведет к увеличению тропизма вируса SARS-CoV-2 к адипоцитам и создает депо вируса в данных клетках [217]. Иммунологические и метаболические нарушения, характерные для пациентов, страдающих ожирением, создают условия для хронического воспалительного состояния организма, что приводит к большей приверженности инфекциям и, вероятно, определяют вектор развития постинфекционных изменений [218]. В своем исследовании Loosen S. H. с соавт. (2022) определили, что дислипидемия, ожирение и принадлежность к старшим возрастным группам являются значимыми ФР развития ПКС [219]. Нами было получено, что развитие более тяжелого ПКС напрямую ассоциировано с повышением уровня индекса VAI (суррогатного маркера висцерального ожирения и ИР) в отношении которого имеются данные о независимой связи с возникновением новых случаев ИБС, СД 2 типа, АГ в постковидном периоде [220, 221]. Примечательно, что в рамках проведенных исследований АКТИВ и АКТИВ 2 было выявлено, что наличие ожирения у реконвалесцентов COVID-19 с развитым ПКС, было ассоциировано с дебютом таких заболеваний как: АГ, СД 1 и 2 типа, ИБС, ФП, артрит, инсульт, бронхиальная астма, онкологическое заболевание, хроническая сердечная недостаточность, ИМ, хроническая болезнь почек, что существенно утяжеляет степень проявления ПКС; а в течение трех месяцев постковидного периода наличие ожирения у лиц старше 60 лет приводило к увеличению шанса летального исхода (ОШ = 2,23; 95 %

ДИ 1,05–4,72; $p = 0,032$) [222]. Таким образом, полученные нами данные и сведения проведенных исследований дают основания предполагать, что роль ожирения имеет ключевое значение в увеличении вероятности неблагоприятного исхода при удаленном прогнозе у реконвалесцентов COVID-19, имеющих ПКС.

Также одним из ФР, который вносит свой вклад в развитие ПКС, является гипергликемия. Мы определили, что наличие ПКС разной степени тяжести у реконвалесцентов COVID-19 независимо от других факторов связано с уровнем глюкозы. Исследователями сообщается, что повышенный уровень глюкозы в постковидном периоде может как нивелироваться, так и трансформироваться в СД, что, в свою очередь, может оказывать влияние на утяжеление течения ПКС [223, 224]. Допустимо предположить, что такие данные имеют несколько причин: применяемая терапия ГКС в острый период и во время реконвалесценции; продолжительное сохранение провоспалительного статуса (в том числе повышенных уровней цитокинов) после завершения инфекционного процесса; непосредственное влияние SARS-CoV-2 и применяемых противовирусных препаратов на β -клетки поджелудочной железы и печень. Вероятно, выявленные патогенетические механизмы обуславливают развитие гипергликемии у данной категории пациентов, а также могут способствовать усугублению клинической симптоматики постковидного состояния [225].

По данным диссертационного исследования было выявлено, что шанс наличия ПКС средней степени тяжести обратно ассоциирован с САД. Мы предполагаем, что пациенты с повышенным исходным уровнем САД имеют повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений и развития летального исхода непосредственно от COVID-19. Таким образом, многие из этих пациентов не успевают достигнуть этапа формирования ПКС средней степени тяжести, так как умирают раньше. Для подтверждения или опровержения предложенной гипотезы необходимы проспективные когортные исследования с большой выборкой пациентов, измеряющих динамику уровней САД перед заражением, во время острой фазы COVID-19 и после неё, одновременно оценивая тяжесть и продолжительность постковидных проявлений.

Сообщается, что нарушения диастолических свойств миокарда предшествуют снижению насосной функции ЛЖ и являются ФР развития кардиологической патологии [226]. В результате полученных данных в работе Чистяковой М. В. и др. (2021), было выявлено, что у пациентов с умеренным и тяжелым течением новой коронавирусной инфекции, спустя 98 дней [92, 103] после перенесенного заболевания формируется нарушение диастолической функции ЛЖ [227]. В диссертационной работе было выявлено, что у реконвалесцентов COVID-19 с ПКС как легкой, так и средней степенью тяжести чаще регистрировалась ДД ЛЖ в сравнении с лицами, у которых ПКС не развился. В проведенном Ramadan M. S. и др. систематическом обзоре, спустя 3–6 месяцев после острого периода COVID-19 у реконвалесцентов был выявлен довольно значительный процент (40 %) нарушений диастолической функции ЛЖ [228]. В литературе описаны различные механизмы, ответственные за поражение миокарда при COVID-19: действие вируса через рецепторы АПФ2 на кардиомиоциты с формированием фиброза, что может проявляться нарушением диастолической функции ЛЖ [229–231], воспаление миокарда, развитие васкулита, тромбоза, или последствия эффектов гипоксии, гемодинамической нестабильности [232]. Вероятно, ДД ЛЖ является ранним маркером изменений внутрисердечной гемодинамики вследствие перенесённой новой коронавирусной инфекции.

При изучении долгосрочного влияния SARS-CoV-2 на функции системы органов дыхания, было выявлено, что среди нарушений наиболее часто в постковидный период регистрировались нарушения диффузионной способности легких, нарушение вентиляции по рестриктивному типу, а нарушения обструкции дыхательных путей встречались реже [233–236]. Полученные данные в ходе настоящего исследования соотносятся с результатами проведенных работ, нами было выявлено, что лица, имеющие ПКС как легкой так и средней степени тяжести имели значимо сниженные показатели $ОФВ_1$ и ФЖЭЛ в сравнении с лицами без ПКС. В исследовании Guziejko K. и соавт. были продемонстрированы аналогичные данные: у лиц, имеющих кашель спустя 6 месяцев после

реконвалесценции COVID-19, были снижены показатели функции внешнего дыхания, такие как общая емкость легких, $ОФВ_1$, ФЖЭЛ, диффузионная способность лёгких ($p < 0,05$) [237]. В диссертационной работе значимых различий в соотношении $ОФВ_1/ФЖЭЛ$ получено не было, такие данные приведены и в работе Manohara G. и соавт. [238]. Наши данные подтверждают рестриктивный характер нарушений в дыхательной системе у реконвалесцентов COVID-19 с ПКС разной степени тяжести.

Изучение патофизиологических изменений и механизмов, которые обуславливают возникновение как продолжающихся, так и возникших *de novo* симптомов ПКС, продолжается по настоящее время. Учитывая существующие данные о наличии более высокого уровня метаболических и воспалительных молекул (в частности, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, MCP-1, инсулина, С-пептида, вчСРБ) у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, в остром периоде и их ассоциаций с риском тяжелого течения коронавирусной инфекции [239–241], мы оценили данный профиль в сыворотке крови реконвалесцентов COVID-19.

В исследовании Schultheiß C. и соавт. было показано наличие достоверно значимо более высоких уровней ИЛ-1 β и ИЛ-6 в сыворотке крови в группе пациентов с наличием ПКС по сравнению с лицами без ПКС. Также авторы продемонстрировали данные, отражающие положительную корреляционную связь молекул как между собой, так и с наличием ПКС [182]. Жданова Е. В. и соавт. приводят аналогичные данные: медианы уровней ИЛ-1 β и ИЛ-6 были выше в 1,3 и 4,5 раза соответственно, в группе пациентов с ПКС в сравнении со здоровыми лицами [242]. В исследовании RHOSP-COVID был продемонстрирован повышенный уровень ИЛ-6 спустя 5 месяцев после госпитализации по поводу COVID-19 в группе реконвалесцентов с выявленными умеренными когнитивными нарушениями [243]. Наши результаты согласуются с литературными данными – уровень ИЛ-6 был в 1,3 раза выше у реконвалесцентов COVID-19 с наличием ПКС в сравнении с лицами без ПКС. А также мы выявили повышенное содержание ИЛ-6 в сыворотке крови у лиц с ПКС разной степени тяжести. Сообщается, что ИЛ-6 представляет собой ключевой воспалительный

фактор иммунопатогенеза новой коронавирусной инфекции, что находит отражение в его применении как маркера тяжести при COVID-19 [244]. Принимая во внимание гипотезу о длительной персистенции вируса в постковидном периоде [245], повышение уровня провоспалительных молекул, в частности ИЛ-6, может объясняться продолжающимися иммунными реакциями против вирусных антигенов.

По данным исследований, MCP-1 (провоспалительный хемокин) является ключевым медиатором, участвующим в патогенезе COVID-19, его уровень был выше у пациентов в критическом состоянии и коррелировал с дыхательной недостаточностью, острой почечной недостаточностью и со смертью от COVID-19 [240, 246, 247]. В нашем исследовании медиана уровня MCP-1 была значимо выше у мужчин только в группе пациентов с наличием ПКС в сравнении с лицами без ПКС. Вероятно, это может быть связано с тем, что мужской пол является фактором риска тяжёлого течения COVID-19 [248, 249].

Особый интерес привлекают результаты, которые демонстрируют двунаправленное влияние нарушения углеводного обмена и COVID-19. По некоторым данным установлено, что СД связан с тяжестью течения COVID-19 и летальностью [250]. В исследовании Man D. и соавт. сообщается, что ПКС является основным фактором риска изменения метаболического статуса пациентов, приводя к ИР [251]. По результатам проведенного субанализа объединенных регистров АКТИВ и АКТИВ 2 было выявлено, что через год после перенесенной инфекции у пациентов с СД 2 типа и впервые выявленной гипергликемией, чаще сохраняются жалобы, характерные для постковидного синдрома [224]. Существует несколько механизмов, лежащих в основе патологического взаимодействия вируса SARS-CoV-2 и нарушения углеводного обмена. Так как СД характеризуется хроническим воспалением, это могло способствовать как развитию более тяжелого течения острого периода заболевания, так и усилению системного воспаления в последующем наблюдении. С другой стороны, воздействие острого воспалительного процесса приводит к ИР в организме. Вероятно, совокупность этих данных может определять полученный

результат настоящего исследования в отношении прямой ассоциации шанса наличия ПКС средней степени тяжести с уровнем в крови С-пептида.

Исследование уровня вчСРБ во время пандемии COVID-19 приобрело дополнительную значимость и в постковидный период. Мониторинг вчСРБ как одного из маркеров воспаления включен в методические рекомендации «Особенности течения LONG-COVID инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия» [90]. Castro G. с соавт. в своем исследовании сравнили пациентов ($n = 277$), которые были госпитализированны в 2020 году во время первой волны COVID-19 в Бразилии, в зависимости от отсутствия/наличия у них развитого ПКС. Через 6–12 месяцев после выписки из больницы у пациентов был исследован обширный профиль биомолекул в сыворотке крови, где в группе пациентов с ПКС был отмечен более высокий уровень вчСРБ по сравнению с лицами без ПКС [252]. В исследовании Maamar M. и соавт. сообщается, что у мужчин с уровнем вчСРБ в диапазоне низкого интенсивного воспаления ($> 0,3$ мг/дл и $< 1,0$ мг/дл) риск развития постковидного синдрома был повышен в 10–17 раз [253]. Полученные нами результаты в отношении прямой ассоциации шанса наличия ПКС с уровнем вчСРБ в крови, согласуются с данными литературы. Преимуществом определения данного воспалительного маркера перед другими (например, уровень ферритина и ИЛ-6) является доступность его диагностики в реальной клинической практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведен большой комплекс исследований с использованием современных функциональных, клинических и фундаментальных биохимических методов анализа, что позволило определить факторы риска развития постковидного синдрома, классифицировать выявленные нарушения постковидного синдрома по степеням тяжести, и выявить их ассоциации с метаболическими и воспалительными биомолекулам.

В результате выполненного исследования впервые были предложены критерии легкой и средней степеней тяжести постковидного синдрома. Классификация постковидного синдрома по предложенным степеням тяжести основана на степени функциональных нарушений, возникающих вследствие перенесённой новой коронавирусной инфекции. Данная классификация может помочь врачам в определении тактики ведения пациентов и обосновании необходимости проведения дополнительных обследований.

Полученные результаты указывают на значимые ассоциации наличия постковидного синдрома у реконвалесцентов COVID-19 и кардиометаболических факторов риска. Нарушение углеводного обмена играет важную роль как в формировании постковидного синдрома, так и утяжеления его течения независимо от других факторов риска. Выявлено, что более половины (159 (58,9 %), мужчин 43,4 %) реконвалесцентов COVID-19, у которых развился постковидный синдром, страдали ожирением. Развитие более тяжелого течения постковидного синдрома напрямую ассоциировано с повышением уровня индекса висцерального ожирения VAI. Эти данные дают основания предполагать, что роль ожирения в увеличении вероятности неблагоприятного исхода при удаленном прогнозе у реконвалесцентов COVID-19, имеющих постковидный синдром, имеет ключевое значение.

Полученные результаты указывают на ассоциации некоторых метаболических изменений с наличием постковидного синдрома. С-пептид ассоциирован с наличием постковидного синдрома средней степени тяжести

независимо от пола, вЧСРБ ассоциирован с наличием постковидного синдрома у мужчин. Определение уровней данных молекул может рассматриваться в качестве перспективных для дальнейшего изучения биомаркеров развития постковидного синдрома. Преимуществом определения данных молекул перед другими (например, уровень ферритина и ИЛ-6) является доступность их диагностики в реальной клинической практике.

Полученные данные могут послужить основой для более глубокого изучения постковидного синдрома и механизмов его развития. Подобные исследования могут помочь улучшить подходы к диагностике, прогнозированию течения заболевания и разработку новых методов лечения данного патологического процесса.

ВЫВОДЫ

1. Разработаны критерии степеней тяжести постковидного синдрома, включающие легкую степень тяжести постковидного синдрома (характеризующуюся развитием потенциально обратимых состояний, легкой и умеренной степени выраженности симптомов) и среднюю степень тяжести постковидного синдрома (характеризующуюся развитием хронического состояния или утяжелением ранее имеющегося заболевания, с учетом степени выраженности их проявлений).

2. По результатам многофакторного регрессионного анализа выявлено, что наличие постковидного синдрома средней степени тяжести у реконвалесцентов COVID-19 прямо ассоциировано с уровнем глюкозы сыворотки крови натощак ($\text{Exp (B)} = 1,736$; $p < 0,001$) и индексом инсулинорезистентности VAI ($\text{Exp (B)} = 1,224$; $p = 0,034$), и обратно ассоциировано с уровнем систолического артериального давления ($\text{Exp (B)} = 0,975$; $p = 0,043$). У мужчин наличие постковидного синдрома средней степени тяжести прямо ассоциировано с уровнем глюкозы сыворотки крови натощак ($\text{Exp (B)} = 2,357$; $p = 0,004$) и индексом инсулинорезистентности VAI ($\text{Exp (B)} = 1,430$; $p = 0,020$).

3. У реконвалесцентов COVID-19 с постковидным синдромом уровень в крови ИЛ-6 выше в 1,3 раза ($p = 0,016$), чем у лиц без постковидного синдрома. Наличие постковидного синдрома средней степени тяжести у реконвалесцентов COVID-19 прямо ассоциировано с концентрацией в крови С-пептида ($\text{Exp (B)} = 1,001$; $p = 0,048$).

4. У мужчин с постковидным синдромом уровни в крови ИЛ-6 выше в 1,5 раза ($p = 0,018$), МСР-1 выше в 1,2 раза ($p = 0,042$), вчСРБ выше в 1,9 раз ($p = 0,011$), чем у мужчин без постковидного синдрома. У мужчин с постковидным синдромом средней степени тяжести уровни в крови ИЛ-6 выше в 1,9 раз ($p = 0,008$), вчСРБ выше в 1,7 раз ($p = 0,020$), чем у мужчин без постковидного синдрома. У мужчин наличие постковидного синдрома прямо ассоциировано с концентрацией в крови вчСРБ ($\text{Exp (B)} = 1,113$; $p = 0,040$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У реконвалесцентов COVID-19 с целью профилактики развития постковидного синдрома, в том числе его средней степени тяжести, необходимо контролировать уровень глюкозы в крови, индекс инсулинорезистентности VAI и уровень систолического артериального давления.

2. С целью профилактики развития постковидного синдрома средней степени тяжести у реконвалесцентов COVID-19, необходимо контролировать уровень в крови С-пептида. У мужчин реконвалесцентов COVID-19 с целью профилактики развития постковидного синдрома необходимо контролировать уровень в крови вчСРБ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АО	абдоминальное ожирение
АПФ2	агиотензинпревращающий фермент 2 типа
АСТ	аспартатаминотрансфераза
АТ II	ангиотензин II
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
вчСРБ	С-реактивный белок, определенный высококчувствительным методом
ДАД	диастолическое артериальное давление
ДД ЛЖ	диастолическая дисфункция левого желудочка
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИЛ	интерлейкин
ИМ	инфаркт миокарда
ИМТ	индекс массы тела
ИР	индекс инсулинорезистентности
ИФН-а	интерферон альфа
КТ	компьютерная томография
НАЖБП	неалкогольная жировая болезнь печени
ОБ	окружность бедер
ОТ	окружность талии
ОХС	общий холестерин
ОФВ1	объем форсированного выдоха за 1 первую секунду
ОШ	отношение шансов
ПКС	постковидный синдром
ПТСР	посттравматическое стрессовое расстройство
ПЦР	полимеразная цепная реакция

РНК	рибонуклеиновая кислота
САД	систолическое артериальное давление
СД	сахарный диабет
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СПОТ	постуральная ортостатическая тахикардия
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ТГ	триглицериды
ФЖЭЛ	форсированная жизненная емкость легких
ФП	фибриляция предсердий
ФР	факторы риска
ХБП	хроническая болезнь почек
ХС ЛВП	холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС ЛНП	холестерин липопротеинов низкой плотности
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЭхоКГ	эхокардиография
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
LAP	Lipid Accumulation Product
MCP-1	Monocyte Chemotactic Protein 1
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus 2
TyG	Triglyceride-glucose index
TyG-BMI	Triglyceride glucose-body mass index
TyG-WC	Triglyceride-glucose-waist circumference index
VAI	Visceral Adiposity Index

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus / J. B. Soriano, S. Murthy, J. C. Marshall [et al.]. – DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9. – Text : electronic // *Lancet Infect. Dis.* – 2022. – Vol. 22, N 4. – P. 102–107. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34951953/> (date of access: 05.06.2025).
2. Long COVID science, research and policy / Z. Al-Aly, H. Davis, L. McCorkell [et al.]. – DOI: 10.1038/s41591-024-03173-6. – Text : electronic // *Nat. Med.* – 2024. – Vol. 30, N 8 – P. 2148-2164. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39122965/> (date of access: 05.06.2025).
3. A Practical Approach to Tailor the Term Long COVID for Diagnostics, Therapy and Epidemiological Research for Improved Long COVID Patient Care / K. Hoffmann, M. Stingl, L. O'Mahony, E. Untersmayr. – DOI: 10.1007/s40121-024-01025-x. – Text : electronic // *Infect. Dis. Ther.* – 2024. – Vol. 13, N 9 – P. 1921–1928. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39127990/> (date of access: 05.06.2025).
4. Hancková, M. Pandemics of the 21st Century: The Risk Factor for Obese People / M. Hancková, T. Betáková. – DOI: 10.3390/v14010025. – Text : electronic // *Viruses.* – 2021. – Vol. 14, N 1 – P. 25. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35062229/> (date of access: 05.06.2025).
5. Cai, Z. Obesity is associated with severe disease and mortality in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis / Z. Cai, Y. Yang, J. Zhang. – DOI: 10.1186/s12889-021-11546-6. – Text : electronic // *BMC Public Health.* – 2021. – Vol. 21, N 1 – P. 1505. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34348687/> (date of access: 05.06.2025).
6. SARS-CoV-2 Susceptibility and ACE2 Gene Variations Within Diverse Ethnic Backgrounds / N. Vadgama, A. Kreymerman, J. Campbell [et al.]. – DOI: 10.3389/fgene.2022.888025. – Text : electronic // *Front. Genet.* – 2022. – Vol. 13.

– P. 888025. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35571054/> (date of access: 05.06.2025).

7. 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. – Text : electronic // BMC Public. Health. – 2024. – Vol. 24, N 1 – P. 1785. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38965510/> (date of access: 05.06.2025).

8. Реабилитация после COVID-19. Резолюция Международного совета экспертов Евразийской ассоциации терапевтов и Российского кардиологического общества / А. Г. Арутюнов, П. Сеферович, И. Г. Бакулин [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 9. – С. 4694.

9. Parums, D. V. Long COVID or Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection (PASC) and the Urgent Need to Identify Diagnostic Biomarkers and Risk Factors / D. V. Parums. – DOI: 10.12659/MSM.946512. – Text : electronic // Med. Sci. Monit. – 2024. – Vol. 30. – P. e946512. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39289865/> (date of access: 05.06.2025).

10. Lippi, G. Mortality of Post-COVID-19 Condition / G. Lippi, F. Sanchis-Gomar. – DOI: 10.3390/covid5010011. – Text : electronic // Update. COVID. – 2025. – Vol. 5, N 1 – P. 11. – URL: <https://www.mdpi.com/2673-8112/5/1/11> (date of access: 05.06.2025).

11. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19 / Y. Xie, E. Xu, B. Bowe, Z. Al-Aly. – DOI: 10.1038/s41591-022-01689-3. – Text : electronic // Nat. Med. – 2022. – Vol. 28, N 3. – P. 583–590. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35132265/> (date of access: 05.06.2025).

12. Unraveling acute and post-COVID cytokine patterns to anticipate future challenges / M. Bekbossynova, A. Tauekelova, A. Sailybayeva [et al.]. – DOI: 10.3390/jcm12165224. – Text : electronic // Clin. Med. – 2023. – Vol. 12, N 16. – P. 5224. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37629267/> (date of access: 05.06.2025).

13. Tsilingiris, D. SARS-CoV-2 adipose tissue infection and hyperglycemia: A further step towards the understanding of severe COVID-19 / D. Tsilingiris,

M. Dalamaga, J. Liu. – DOI: 10.1016/j.metop.2022.100163. – Text : electronic // *Metabol. Open.* – 2022. – Vol. 13. – P. 100163. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35039801/> (date of access: 15.06.2025).

14. Editorial: Cross-reactive immunity and COVID-19 / A. Vojdani, A. Yaqinuddin, A. Beretta, P. A. Reche. – DOI: 10.3389/fimmu.2024.1509379. – Text : electronic // *Front. Immunol.* – 2024. – Vol. 15. – P. 1509379. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39717772/> (date of access: 09.05.2025).

15. Excess weight is associated with neurological and neuropsychiatric symptoms in post-COVID-19 condition: A systematic review and meta-analysis / D. B. Ronca, L. O. Mesquita, D. Oliveira [et al.]. – DOI: 10.1371/journal.pone.0314892. – Text : electronic // *PLoS ONE.* – 2025. – Vol. 20, N 5. – P. e0314892. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40333633/> (date of access: 14.06.2025).

16. Alizon, S. Sofonea MT. SARS-CoV-2 epidemiology, kinetics, and evolution: A narrative review / S. Alizon, M. T. Sofonea. – DOI: 10.1080/21505594.2025.2480633. – Text : electronic // *Virulence.* – 2025. – Vol. 16, N 1. – P. 2480633. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40197159/> (date of access: 14.06.2025).

17. Hui, D. S. C. Severe Acute Respiratory Syndrome: Historical, Epidemiologic, and Clinical Features / D. S. C. Hui, A. Zumla. – DOI: 10.1016/j.idc.2019.07.001. – Text : electronic // *Infect. Dis. Clin. North Am.* – 2019. – Vol. 33, N 4. – P. 869–889. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31668196/> (date of access: 14.06.2025).

18. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2 / J. Shang, Y. Wan, C. Luo [et al.]. – DOI: 10.1073/pnas.2003138117. – Text : electronic // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2020. – Vol. 117, N 21. – P. 11727–11734. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32376634/> (date of access: 14.06.2025).

19. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection / X. Chai, L. Hu, Y. Zhang [et al.]. – DOI: 10.1101/2020.02.03.931766. – Text : electronic // *bioRxiv.* – 2020. – ID 931766.

– URL: <https://www.researchgate.net/publication/339049916> (date of access: 14.06.2025).

20. Глазанова, Т. В. Факторы риска развития COVID-19: иммунологические аспекты / Т. В. Глазанова, Е. Р. Шилова, И. Е. Павлова. – DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-11-5. – Текст : электронный // Русский медицинский журнал. – 2023. – Т. 7, № 11. – С. 751–758. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/factory-riska-razvitiya-covid-19-immunologicheskie-aspekty/viewer> (дата обращения: 14.06.2025).

21. Болевич, С. Б. Комплексный механизм развития COVID-19 / С. Б. Болевич, С. С. Болевич. – DOI: 10.47093/2218-7332.2020.11.2.50-61. – Текст : электронный // Сеченовский вестник. – 2020. – Т. 11, № 2. – С. 50–61. – URL: https://www.sechenovmedj.com/jour/article/view/241/129?locale=ru_RU (дата обращения: 14.06.2025).

22. New insights into the pathogenesis of SARS-CoV-2 during and after the COVID-19 pandemic / J. J. Carvajal, V. García-Castillo, S. V. Cuellar [et al.]. – DOI: 10.3389/fimmu.2024.1363572. – Text : electronic // Front. Immunol. – 2024. – Vol. 15. – P. 1363572. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38911850/> (date of access: 14.06.2025).

23. Comprehensive Review of COVID-19: Epidemiology, Pathogenesis, Advancement in Diagnostic and Detection Techniques, and Post-Pandemic Treatment Strategies / Y. S. Chung, C. Y. Lam, P. H. Tan [et al.]. – DOI: 10.3390/ijms25158155. – Text : electronic // Int. J. Mol. Sci. – 2024. – Vol. 25, N 15. – P. 8155. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39125722/> (date of access: 14.06.2025).

24. COVID-19 and non-alcoholic fatty liver disease: Two intersecting pandemics / P. Portincasa, M. Krawczyk, W. Smyk [et al.]. – DOI: 10.1111/eci.13338. – Text : electronic // Eur. J. Clin. Invest. – 2020. – Vol. 50, N 10. – P. e13338. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32589264/> (date of access: 14.06.2025).

25. Underweight, overweight, and obesity as independent risk factors for hospitalization in adults and children from influenza and other respiratory viruses / J. S. Moser, A. Galindo-Fraga, A. A. Ortiz-Hernández [et al.]. –

DOI: 10.1111/irv.12618. – Text : electronic // *Influenza Other Respir. Viruses*. – 2019. – Vol. 13, N 1. – P. 3–9. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30515985/> (date of access: 14.06.2025).

26. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis / W. J. Guan, W. H. Liang, Y. Zhao [et al.]. – DOI: 10.1183/13993003.00547-2020. – Text : electronic // *Eur. Respir. J.* – 2020. – Vol. 55, N 5. – P. 2000547. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32217650/> (date of access: 14.06.2025).

27. Two things about COVID-19 might need attention / X. Jia, C. Yin, S. Lu [et al.]. – DOI: 10.20944/preprints202002.0315.v1. – Text : electronic // *Sci. Res.* 2020. – ID 2020020315. – URL: <https://www.researchgate.net/publication/339477688> (date of access: 14.06.2025).

28. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area / S. Richardson, J. S. Hirsch, M. Narasimhan [et al.]. – DOI: 10.1001/jama.2020.6775. – Text : electronic // *JAMA*. – 2020. – Vol. 323, N 20. – P. 2052–2059. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32320003/> (date of access: 14.06.2025).

29. ICNARC Report on COVID-19 in Critical Care. – 2020 // www.icnarc.org : [website]. – URL: https://old.medlib.am/covid_books/ICNARC_report_2020-05-29.pdf (date of access: 14.06.2025). – Text : electronic.

30. Obesity in Patients Younger Than 60 Years Is a Risk Factor for COVID-19 Hospital Admission / J. Lighter, M. Phillips, S. Hochman [et al.]. – DOI: 10.1093/cid/ciaa415. – Text : electronic // *Clin. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 71, N 15. – P. 896–897. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32271368/> (date of access: 14.06.2025).

31. Obesity and Mortality Among Patients Diagnosed With COVID-19: Results From an Integrated Health Care Organization / S. Y. Tartof, L. Qian, V. Hong [et al.]. – DOI: 10.7326/M20-3742. – Text : electronic // *Ann. Intern. Med.* – 2020. – Vol. 173, N 10. – P. 773–781. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32783686/> (date of access: 14.06.2025).

32. 30-day mortality in patients hospitalized with COVID-19 during the first wave of the Italian epidemic: A prospective cohort study / A. Giacomelli, A. L. Ridolfo, L. Milazzo [et al.]. – DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104931. – Text : electronic // Pharmacol. Res. – 2020. – Vol. 158. – N 104931. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32446978/> (date of access: 14.06.2025).

33. Impact of obesity on COVID-19 patients / W. Yu, K. E. Rohli, S. Yang, P. Jia [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107817. – Text : electronic // J. Diabetes Complications. – 2021. – Vol. 35, N 3. – P. 107817. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33358523/> (date of access: 14.06.2025).

34. Cabandugama, P. K. The renin angiotensin aldosterone system in obesity and hypertension: roles in the cardiorenal metabolic syndrome / P. K. Cabandugama, M. J. Gardner, J. R. Sowers. – DOI: 10.1016/j.mcna.2016.08.009. – Text : electronic // Med. Clin. North Am. – 2017. – Vol. 101, N 1. – P. 129–137. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27884224/> (date of access: 14.06.2025).

35. Шестакова, М. В. Роль тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии метаболического синдрома, сахарного диабета и его сосудистых осложнений / М. В. Шестакова. – DOI: 10.14341/2072-0351-5481. – Текст : электронный // Сахарный диабет. – 2010. – Т. 13, № 3. – С. 14–19. – URL: <https://www.dia-endojournals.ru/jour/article/view/5481> (дата обращения: 12.06.2025).

36. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury / Y. Liu, Y. Yang, C. Zhang [et al.]. – DOI: 10.1007/s11427-020-1643-8. – Text : electronic // Sci. China Life Sci. – 2020. – Vol. 63, N 3. – P. 364–374. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32048163/> (date of access: 14.06.2025).

37. Eckel, R. H. The metabolic syndrome / R. H. Eckel, S. M. Grundy, P. Z. Zimmet. – DOI: 10.1016/S0140-6736(05)66378-7. – Text : electronic // Lancet. – 2005. – Vol. 365, N 9468. – P. 1415–1428. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15836891/> (date of access: 14.06.2025).

38. Are adipokines the missing link between obesity, immune response, and outcomes in severe COVID-19? / M. Blot, D. Masson, M. Nguyen [et al.]. – DOI: 10.1038/s41366-021-00868-5. – Text : electronic // *Int. J. Obes. (Lond)*. – 2021. – Vol. 45, N 9. – P. 2126–2131. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34059786/> (date of access: 14.06.2025).

39. Rebello, C. J. Obesity, the most common comorbidity in SARS-CoV-2: is leptin the link? / C. J. Rebello, J. P. Kirwan, F. L. Greenway. – DOI: 10.1038/s41366-020-0640-5. – Text : electronic // *Int. J. Obes. (Lond)*. – 2020. – Vol. 44, N 9. – P. 1810–1817. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32647360/> (date of access: 14.06.2025).

40. Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships / B. M. Popkin, S. Du, W. D. Green [et al.]. – DOI: 10.1111/obr.13128. – Text : electronic // *Obes. Rev.* – 2020. – Vol. 21, N 11. – P. e13128. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32845580/> (date of access: 14.06.2025).

41. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue / S. P. Weisberg, D. McCann, M. Desai [et al.]. – DOI: 10.1172/JCI19246. – Text : electronic // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 112, N 12. – P. 1796–1808. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14679176/> (date of access: 14.06.2025).

42. Obesity, Fat Mass and Immune System: Role for Leptin / V. Francisco, J. Pino, V. Campos-Cabaleiro [et al.]. – DOI: 10.3389/fphys.2018.00640. – Text : electronic // *Front. Physiol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 640. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29910742/> (date of access: 14.06.2025).

43. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes / L. Zhu, Z. G. She, X. Cheng [et al.]. – DOI: 10.1016/j.cmet.2020.04.021. – Text : electronic // *Cell Metab.* – 2020. – Vol. 31, N 6. – P. 1068–1077.e3. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32369736/> (date of access: 14.06.2025).

44. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19 / S. R. Bornstein, F. Rubino, K. Khunti [et al.]. – DOI: 10.1016/S2213-

8587(20)30152-2. – Text : electronic // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2020. – Vol. 8, N 6. – P. 546–550. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32334646/> (date of access: 14.06.2025).

45. Sheetz, M. J. Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications / M. J. Sheetz, G. L. King. – DOI: 10.1001/jama.288.20.2579. – Text : electronic // *JAMA.* – 2002. – Vol. 288, N 20. – P. 2579–2588. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12444865/> (date of access: 14.06.2025).

46. Yang, Y. Hyperglycemia at admission is a strong predictor of mortality and severe/critical complications in COVID-19 patients: a metaanalysis / Y. Yang, Z. Cai, J. Zhang. – DOI: 10.1042/BSR20203584. – Text : electronic // *Biosci. Rep.* – 2021. – Vol. 41, N 2. – P. BSR20203584. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33480978/> (date of access: 14.06.2025).

47. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19 / W. Guo, M. Li, Y. Dong [et al.]. – DOI: 10.1002/dmrr.3319. – Text : electronic // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2020. – Vol. 36, N 7. – P. e3319. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32233013/> (date of access: 14.06.2025).

48. How COVID-19 induces cytokine storm with high mortality / S. Hojyo, M. Uchida, K. Tanaka [et al.]. – DOI: 10.1186/s41232-020-00146-3. – Text : electronic // *Inflamm. Regen.* – 2020. – Vol. 1, N 40. – P. 37. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33014208/> (date of access: 14.06.2025).

49. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19 / T. Herold, V. Jurinovic, C. Arnreich [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jaci.2020.05.008. – Text : electronic // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2020. – Vol. 146, N 1. – P. 128–136.e4. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32425269/> (date of access: 14.06.2025).

50. Zhu, Z. Predictive value of HbA1c for in-hospital adverse prognosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis / Z. Zhu, Y. Mao, G. Chen. – DOI: 10.1016/j.pcd.2021.07.013. – Text : electronic // *Prim. Care Diabetes.* – 2021. –

Vol. 15, N 6. – P. 910–917. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34420899/> (date of access: 14.06.2025).

51. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes / J. K. Yang, S. S. Lin, X. J. Ji, L. M. Guo. – DOI: 10.1007/s00592-009-0109-4. – Text : electronic // *Acta Diabetol.* – 2010. – Vol. 47, N 3. – P. 193–199. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19333547/> (date of access: 14.06.2025).

52. Bindom, S. M. The sweeter side of ACE2: physiological evidence for a role in diabetes / S. M. Bindom, E. Lazartigues. – DOI: 10.1016/j.mce.2008.09.020. – Text : electronic // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2009. – Vol. 302, N 2. – P. 193–202. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18948167/> (date of access: 17.06.2025).

53. New-onset diabetes in COVID-19 and clinical outcomes: A systematic review and meta-analysis / D. B. Shrestha, P. Budhathoki, S. Raut [et al.]. – DOI: 10.5501/wjv.v10.i5.27535. – Text : electronic // *World J. Virol.* – 2021. – Vol. 10, N 5. – P. 275–287. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34631477/> (date of access: 17.06.2025).

54. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections / L. Xu, J. Liu, M. Lu [et al.]. – DOI: 10.1111/liv.14435. – Text : electronic // *Liver. Int.* – 2020. – Vol. 40, N 5. – P. 998–1004. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32170806/> (date of access: 17.06.2025).

55. Clinical features of COVID-19 patients with non-alcoholic fatty liver disease / R. Huang, L. Zhu, J. Wang [et al.]. – DOI: 10.1002/hep4.1592. – Text : electronic // *Hepatol. Commun.* – 2020. – Vol. 4, N 12. – P. 1758–1768. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32838108/> (date of access: 17.06.2025).

56. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: A retrospective study / D. Ji, E. Qin, J. Xu [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jhep.2020.03.044. – Text : electronic // *J. Hepatol.* – 2020. – Vol. 73, N 2. – P. 451–453. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32278005/> (date of access: 17.06.2025).

57. COVID-19: Abnormal liver function tests / Q. Cai, D. Huang, H. Yu [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jhep.2020.04.006. – Text : electronic // *J. Hepatol.* – 2020. –

Vol. 73, N 3. – P. 566–574. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32298767/> (date of access: 17.06.2025).

58. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболические нарушения печени при новой коронавирусной инфекции / А. А. Карасева, Н. Е. Евдокимова, А. Д. Худякова [и др.]. – DOI: 10.18699/SSMJ20210608. – Текст : электронный // Сибирский научный медицинский журнал. – 2021. – Т. 41, № 6. – С. 68–75. – URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_47377650_96477181.pdf (дата обращения: 17.06.2025).

59. Letter to the editor: Obesity as a risk factor for greater severity of COVID-19 in patients with metabolic associated fatty liver disease / K. I. Zheng, F. Gao, X. B. Wang [et al.]. – DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154244. – Text : electronic // Metabolism. – 2020. – Vol. 108. – P. 154244. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32320741/> (date of access: 17.06.2025).

60. Hepatic steatosis, rather than underlying obesity, increases the risk of infection and hospitalization for COVID-19 / A. Roca-Fernández, A. Dennis, R. Nicholls [et al.]. – DOI: 10.3389/fmed.2021.636637. – Text : electronic // Front. Med. (Lausanne). – 2021. – Vol. 8. – P. 636637. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33855033/> (date of access: 17.06.2025).

61. Metabolic surgery may protect against admission for COVID-19 in persons with nonalcoholic fatty liver disease / C. J. Tignanelli, C. T. Bramante, N. Dutta [et al.]. – DOI: 10.1016/j.soard.2021.05.029. – Text : electronic // Surg. Obes. Relat. Dis. – 2021. – Vol. 17, N 10. – P. 1780–1786. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34326020/> (date of access: 17.06.2025).

62. Prognostic role of metabolic syndrome in COVID-19 patients: a systematic review meta-analysis / M. Zuin, G. Rigatelli, C. Bilato [et al.]. – DOI: 10.3390/v13101938. – Text : electronic // Viruses. – 2021. – Vol. 13, N 10. – P. 1938. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34696368/> (date of access: 17.06.2025).

63. Lorizate, M. Role of lipids in virus replication / M. Lorizate, H. G. Kräusslich. – DOI: 10.1101/cshperspect.a004820. – Text : electronic // Cold

Spring Harb. Perspect. Biol. – 2011. – Vol. 3, N 10. – P. a004820. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21628428/> (date of access: 17.06.2025).

64. Decreased high-density lipoprotein cholesterol level is an early prognostic marker for organ dysfunction and death in patients with suspected sepsis / M. Cirstea, K. R. Walley, J. A. Russell [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jcrc.2016.11.041. – Text : electronic // J. Crit. Care. – 2017. – Vol. 38. – P. 289–294. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28013095/> (date of access: 17.06.2025).

65. Inhibition of cytosolic phospholipase A2 α impairs an early step of coronavirus replication in cell culture / M. Hardt, D. Schwudke, B. W. Neuman [et al.]. – DOI: 10.1128/JVI.01463-17. – Text : electronic // J. Virol. – 2018. – Vol. 92, N 4. – P. e01463–01417. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29167338/> (date of access: 17.06.2025).

66. Large-scale plasma analysis revealed new mechanisms and molecules associated with the host response to SARSCoV-2 / E. Barberis, S. Timo, E. Amede [et al.]. – DOI: 10.3390/ijms21228623. – Text : electronic // Int. J. Mol. Sci. – 2020. – Vol. 21, N 22. – P. 8623. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33207699/> (date of access: 17.06.2025).

67. Bock, J. O. Re-analysis of SARS-CoV-2-infected host cell proteomics time-course data by impact pathway analysis and network analysis: a potential link with inflammatory response / J. O. Bock, I. Ortea. – DOI: 10.18632/aging.103524. – Text : electronic // Aging (Albany NY). – 2020. – Vol. 12, N 12. – P. 11277–11286. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32575076/> (date of access: 17.06.2025).

68. The role of lipid metabolism in COVID-19 virus infection and as a drug target / M. Abu-Farha, T. A. Thanaraj, M. G. Qaddoumi [et al.]. – DOI: 10.3390/ijms21103544. – Text : electronic // Int. J. Mol. Sci. – 2020. – Vol. 21, N 10. – P. 3544. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32429572/> (date of access: 17.06.2025).

69. Lipid profile as an indicator of COVID-19 severity: A systematic review and meta-analysis / R. K. Mahat, V. Rathore, N. Singh [et al.]. – DOI: 10.1016/j.clnesp.2021.07.023. – Text : electronic // Clin. Nutr. ESPEN. – 2021. –

Vol. 45. – P. 91–101. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34620375/> (date of access: 17.06.2025).

70. Declined serum high density lipoprotein cholesterol is associated with the severity of COVID-19 infection / X. Hu, D. Chen, L. Wu [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jcca.2020.07.015. – Text : electronic // Clin. Chim. Acta. – 2020. – Vol. 510. – P. 105–110. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32653486/> (date of access: 17.06.2025).

71. Dyslipidaemia and mortality in COVID-19 patients: a meta-analysis / M. Zuin, G. Rigatelli, C. Bilato [et al.]. – DOI: 10.1093/qjmed/hcab071. – Text : electronic // QJM. – 2021. – Vol. 114, N 6. – P. 390–397. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33822215/> (date of access: 17.06.2025).

72. Role of lipotoxicity in endothelial dysfunction / J. A. Kim, M. Montagnani, S. Chandrasekran, M. J. Quon. – DOI: 10.1016/j.hfc.2012.06.012. – Text : electronic // Heart Fail. Clin. – 2012. – Vol. 8, N 4. – P. 589–607. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22999242/> (date of access: 17.06.2025).

73. Froidi, G. Endothelial dysfunction in Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Gender and age influences / G. Froidi, P. Dorigo. – DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110015. – Text : electronic // Med. Hypotheses. – 2020. – Vol. 144. – P. 110015. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32592919/> (date of access: 17.06.2025).

74. Kaji, H. High-density lipoproteins and the immune system / H. Kaji. – DOI: 10.1155/2013/684903. – Text : electronic // J. Lipids. – 2013. – Vol. 2013. – P. 684903. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23431458/> (date of access: 17.06.2025).

75. McKechnie, J. L. The innate immune system: fighting on the front lines or fanning the flames of COVID-19? / J. L. McKechnie, C. A. Blish. – DOI: 10.1016/j.chom.2020.05.009. – Text : electronic // Cell Host Microbe. – 2020. – Vol. 27, N 6. – P. 863–869. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32464098/> (date of access: 17.06.2025).

76. Low high-density lipoprotein level is correlated with the severity of COVID-19 patients: an observational study / G. Wang, Q. Zhang, X. Zhao [et al.]. – DOI: 10.1186/s12944-020-01382-9. – Text : electronic // *Lipids Health Dis.* – 2020. – Vol. 19, N 1. – P. 204. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32892746/> (date of access: 17.06.2025).

77. Hypolipidemia is associated with the severity of COVID-19 / X. Wei, W. Zeng, J. Su [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jacl.2020.04.008. – Text : electronic // *J. Clin. Lipidol.* – 2020. – Vol. 14, N 3. – P. 297–304. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32430154/> (date of access: 26.06.2025).

78. Letter to the editor: Low-density lipoprotein is a potential predictor of poor prognosis in patients with coronavirus disease 2019 / J. Fan, H. Wang, G. Ye [et al.]. – DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154243. – Text : electronic // *Metabolism.* – 2020. – Vol. 107. – P. 154243. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32320740/> (date of access: 26.06.2025).

79. Low-density lipoprotein cholesterol levels are associated with poor clinical outcomes in COVID-19 / Á. Aparisi, C. Iglesias-Echeverría, C. Ybarra-Falcón [et al.]. – DOI: 10.1016/j.numecd.2021.06.016. – Text : electronic // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2021. – Vol. 31, N 9. – P. 2619–2627. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34353699/> (date of access: 26.06.2025).

80. Cholesterol esterification and atherogenic index of plasma correlate with lipoprotein size and findings on coronary angiography / M. Dobiasova, J. Frohlich, M. Sedova [et al.]. – DOI: 10.1194/jlr.P011668. – Text : electronic // *J. Lipid Res.* – 2011. – Vol. 52, N 3. – P. 566–571. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21224290/> (date of access: 26.06.2025).

81. «Atherogenic index of plasma» (log10 triglyceride/high-density lipoprotein-cholesterol) predicts high blood pressure, diabetes, and vascular events / A. Onat, G. Can, H. Kaya, G. Hergenç. – [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jacl.2010.02.005. – Text : electronic // *J. Clin. Lipidol.* – 2010. – Vol. 4, N 2. – P. 89–98. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21122635/> (date of access: 26.06.2025).

82. Evaluation of association between atherogenic index of plasma and intima-media thickness of the carotid artery for subclinic atherosclerosis in patients on maintenance hemodialysis / G. Yildiz, A. Duman, H. Aydin [et al.]. – DOI: 10.1111/hdi.12041. – Text : electronic // Hemodial. Int. – 2013. – Vol. 7, N 3. – P. 397–405. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23551383/> (date of access: 26.06.2025).

83. Atherogenic index of plasma (AIP): A marker of cardiovascular disease / S. Niroumand, M. Khajedaluae, M. Khadem-Rezaiyan [et al.] // Med. J. Islam. Repub. Iran. – 2015. – Vol. 29, N 24. – P. 240.

84. Yıldırım, Ö. T. The atherogenic index of plasma as a predictor of mortality in patients with COVID-19 / Ö. T. Yıldırım, Ş. Kaya. – DOI: 10.1016/j.hrtlng.2021.01.01666. – Text : electronic // Heart Lung. – 2021. – Vol. 50, N 2. – P. 329–333. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33524862/> (date of access: 21.06.2025).

85. Use and Characteristics of Clinical Coding for Post-COVID Conditions in a Retrospective US Cohort / N. D. Ford, S. Baca, A. F. Dalton [et al.]. – DOI: 10.1097/PHH.0000000000002137. – Text : electronic // J. Public Health Manag. Pract. – 2025. – Vol. 31, N 5. – P. E292-E302. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40042337/> (date of access: 21.06.2025).

86. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 / National Institute for Health and Care Excellence (NICE). – London, 2024. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33555768/> (date of access: 21.06.2025). – Text : electronic.

87. Les formes prolongées de la COVID-19 ou COVID long: formes cliniques et prise en charge / S. D. Ceron, D. Davido, R. Tubiana [et al.]. – DOI: 10.1016/j.mmifmc.2021.12.001. – Text : electronic // Méd. Mal. Infect. Form. – 2022. – Vol. 1, N 19. – P. 24–33. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8815008/> (date of access: 21.06.2025).

88. A Long COVID Definition: A Chronic, Systemic Disease State with Profound Consequences / National Academies of Sciences; I. Goldowitz, T. Worku,

L. Brown, H. V. Fineberg editors. – Washington (DC) : National Academies Press (US), 2024. – URL: <https://www.amazon.com/Long-COVID-Definition-Systemic-Consequences/dp/0309719089> (date of access: 21.06.2025). – Text : electronic. – ISBN 978-0309719087.

89. Всемирная Ассамблея Здравоохранения, 43-я. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра. – URL: <https://mkb-10.com/index.php?pid=23014> (дата обращения: 04.07.2025). – Текст : электронный.

90. Особенности течения Long-COVID-инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия : метод. рек. / А. И. Мартынов, А. В. Горелов, А. Г. Малявин [и др.] // Терапия. – 2022. – Прил. № 1. – С. 1–147. – URL: [10.18565/therapy.2022.1suppl.1-147](https://doi.org/10.18565/therapy.2022.1suppl.1-147) (дата обращения: 04.07.2025). – Текст : электронный.

91. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus / B. Raman, D. A. Bluemke, T. F. Lüscher, S. Neubauer. – DOI: [10.1093/eurheartj/ehac031](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac031). – Text : electronic // Eur. Heart J. – 2022. – Vol. 43, N 11. – P. 1157–1172. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35176758/> (date of access: 21.06.2025).

92. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARSCoV-2)». Предварительные данные (6 месяцев наблюдения) / Г. П. Арутюнов, Е. И. Тарловская, А. Г. Арутюнов [и др.]. – DOI: [10.15829/1560-4071-2021-4708](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4708) // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 10. – С. 4708.

93. 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 (StopCOVID) / E. Pazukhina, M. Andreeva, E. Spiridonova [et al.]. – DOI: [10.1186/s12916-022-02448-4](https://doi.org/10.1186/s12916-022-02448-4). – Text : electronic // BMC Med. – 2022. – Vol. 20, N 1. – P. 244. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35794549/> (date of access: 21.06.2025).

94. Определение распространенности постковидного синдрома и оценка эффективности препарата Кортексин в терапии неврологических нарушений у пациентов с постковидным синдромом. Результаты многоцентровой наблюдательной программы КОРТЕКС / М. В. Путилина, З. Ю. Мутовина, О. В. Курушина [и др.]. – DOI: 10.17116/jnevro202212201184. – Текст : электронный // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – Т. 122, № 1. – С. 84–90. – URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psihiatrii-im-s-s-korsakova/2022/1/1199772982022011084> (дата обращения: 16.07.2025).

95. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU admission: A systematic review and meta-analysis / H. Ahmed, K. Patel, D. C. Greenwood [et al.]. – DOI: 10.2340/16501977-2694. – Text : electronic // J. Rehabil. Med. – 2020. – Vol. 52, N 5. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32449782/> (date of access: 21.06.2025).

96. The Post-COVID-19 Functional Status scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19 / F. A. Klok, G. J. Boon, S. Barco [et al.]. – DOI: 10.1183/13993003.01494-2020. – Text : electronic // Eur. Respir. J. – 2020. – Vol. 56, N 1. – P. 2001494. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32398306/> (date of access: 21.06.2025).

97. Post-COVID-19 Symptom Burden: What is Long-COVID and How Should We Manage It? / D. L. Sykes, L. Holdsworth, N. Jawad [et al.]. – DOI: 10.1007/s00408-021-00423-z. – Text : electronic // Lung. – 2021. – Vol. 199, N 2. – P. 113–119. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33569660/> (date of access: 21.06.2025).

98. Burden of post-COVID-19 syndrome and implications for healthcare service planning: a population-based cohort study / D. Menges, T. Ballouz, A. Anagnostopoulos [et al.]. – DOI: 10.1371/journal.pone.0254523. – Text : electronic // PLoS One. – 2021. – Vol. 16, N 7. – P. e0254523. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34252157/> (date of access: 21.06.2025).

99. Differences in incidence, nature of symptoms, and duration of long COVID among hospitalized migrant and non-migrant patients in the Netherlands: a retrospective cohort study / F. P. Chilunga, B. Appelman, M. van Vugt [et al.]. – DOI: 10.1016/j.lanepe.2023.100630. – Text : electronic // Lancet Reg. Health Eur. – 2023. – Vol. 29. – P. 100630. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37261215/> (date of access: 21.06.2025).

100. 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. – Text : electronic // Pathogens. – 2022. – Vol. 11, N 12. – P. 269. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35215212/> (date of access: 21.06.2025).

101. Long-term cardiovascular outcomes in COVID-19 survivors among non-vaccinated population: A retrospective cohort study from the TriNetX US collaborative networks / W. Wang, C. Y. Wang, S. I. Wang, J. C. -C. Wei. – DOI: 10.1016/j.eclinm.2022.101619. – Text : electronic // EClinicalMedicine. – 2022. – Vol. 53. – P. 101619. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35971425/> (date of access: 21.06.2025).

102. 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. – Text : electronic // Heart Fail. Rev. – 2022. – Vol. 28, N 4. – P. 859–864. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36572763/> (date of access: 21.06.2025).

103. Последствия COVID-19 на отдаленном этапе после госпитализации / Н. В. Погосова, Ф. Н. Палеев, А. К. Аушева [и др.]. – DOI: 10.20996/1819-6446-2022-04-03. – Текст : электронный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2022. – Т. 18, № 2. – С. 118–126. – URL: https://www.rpcardio.online/jour/article/view/2705?locale=ru_RU (дата обращения: 16.07.2025).

104. Акрек, М. Does COVID-19 Cause Hypertension? / М. Акрек. – DOI: 10.1177/00033197211053903. – Text : electronic // Angiology. – 2022. – Vol. 73,

N 7. – P. 682–687. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34889662/> (date of access: 21.06.2025).

105. Post-COVID syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study / D. Ayoubkhani, K. Khunti, V. Nafilyan [et al.]. – DOI: 10.1136/bmj.n693. – Text : electronic // BMJ. – 2021. – Vol. 37, N 2. – P. 693 – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33789877/> (date of access: 21.06.2025).

106. Long-term outcomes of patients with coronavirus disease 2019 at one year after hospital discharge / M. Maestre-Muñiz, Á. Arias, E. Mata-Vázquez [et al.]. – DOI: 10.3390/jcm10132945. – Text : electronic // J. Clin. Med. – 2021. – Vol. 10, N 13. – P. 2945. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34209085/> (date of access: 21.06.2025).

107. Масалкина, О. В. Распространенность и характеристика впервые выявленной хронической сердечной недостаточности у больных с одышкой, перенесших новую коронавирусную инфекцию / О. В. Масалкина, Н. А. Козиолова, Н. М. Сюзева. – DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5385. – Текст : электронный // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 3. – URL: <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/5385> (дата обращения: 16.07.2025).

108. PostCOVID-19 Tachycardia Syndrome: A Distinct Pheno-type of PostAcute COVID-19 Syndrome / M. Stahlberg, U. Reistam, A. Fedorowski [et al.]. – DOI: 10.1016/j.amjmed.2021.07.004. – Text : electronic // Am. J. Med. – 2021. – Vol. 134, N 12. – P. 1451–1456. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34390682/> (date of access: 21.06.2025).

109. Long-haul postCOVID-19 symptoms presenting as a variant of postural orthostatic tachycardia syndrome: the Swedish experience / M. Johansson, M. Stahlberg, M. Runold [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jaccas.2021.01.009. – Text : electronic // JACC Case Rep. – 2021. – Vol. 3, N 4. – P. 573–580. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33723532/> (date of access: 21.06.2025).

110. Persistent endothelial dysfunction in post-acute COVID-19 syndrome: a case-control study / P. Ambrosino, I. Calcaterra, A. Molino [et al.]. –

DOI: 10.3390/biomedicines9080957. – Text : electronic // *Biomedicines*. – 2021. – Vol. 9, N 8. – P. 957. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34440161/> (date of access: 21.06.2025).

111. A case report of postural tachycardia syndrome after COVID-19 / M. G. Miglis, T. Prieto, R. Shaik [et al.]. – DOI: 10.1007/s10286-020-00727-9. – Text : electronic // *Clin. Auton. Res.* – 2020. – Vol. 30, N 5. – P. 449–451. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32880754/> (date of access: 21.06.2025).

112. Кардиальные маски постковидного синдрома: тахикардия / А. С. Багдасарьян, А. А. Сирунянц, Д. В. Пухняк [и др.] – DOI: 10.24884/2072-6716-2023-24-1-30-36. – Текст : электронный // *Скорая медицинская помощь*. – 2023. – Т. 24, № 1. – С. 30–36. – URL: <https://smp.spb.ru/jour/article/view/613> (дата обращения: 16.07.2025).

113. Вегетативная дисфункция у пациентов с диагностированным постковидным синдромом / Л. В. Чичановская, А. А. Виноградова, А. К. Рауд [и др.] // *Тверской медицинский журнал*. – 2023. – № 1. – С. 82–85.

114. Post-COVID-19 exaggerated exertional tachycardia: Relationship with pulmonary and cardiac sequelae / G. Pelà, A. Frizzelli, R. Pisi [et al.]. – DOI: 10.1016/j.hrtlng.2025.05.017. – Text : electronic // *Heart Lung*. – 2025. – Vol. 73. – P. 228–235. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40482598/> (date of access: 21.06.2025).

115. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) / V. O. Puntmann, M. L. Carerj, I. Wieters [et al.]. – DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3557. – Text : electronic // *JAMA Cardiol.* – 2020. – Vol. 5, N 11. – P. 1265–1273. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32730619/> (date of access: 21.06.2025).

116. Vreeman, E. C. A. Post-COVID pulmonary sequelae: Mechanisms and potential targets to reduce persistent fibrosis / E. C. A. Vreeman, J. Pillay, J. K. Burgess. – DOI: 10.1016/j.pharmthera.2025.108891. – Text : electronic // *Pharmacol. Ther.* – 2025. – Vol. 272. – P. 108891. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40447142/> (date of access: 21.06.2025).

117. Gershon, A. S. Diagnosing Respiratory Long COVID: a Practical Approach / A. S. Gershon, D. Fung, G. Y. Lam. – DOI: 10.1016/j.chest.2025.06.028. – Text : electronic // Chest. – 2025. – Vol. 168, N 4. – P. 874–879. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40684905/> (date of access: 21.06.2025).

118. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study / C. Huang, L. Huang, Y. Wang [et al.]. – DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8. – Text : electronic // Lancet. – 2021. – Vol. 397, N 10270. – P. 220–232. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33428867/> (date of access: 21.06.2025).

119. 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. – Text : electronic // J. Infect. – 2020. – Vol. 81, N 2. – P. e150–e152. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32512021/> (date of access: 21.06.2025).

120. Post-Acute Sequelae of COVID-19 Pneumonia: Six-month Chest CT Follow-up / D. Caruso, G. Guido, M. Zerunian [et al.]. – DOI: 10.1148/radiol.2021210834. – Text : electronic // Radiology. – 2021. – Vol. 301, N 2. – P. E396–E405. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34313468/> (date of access: 21.06.2025).

121. Mehta, P. Understanding postCOVID-19 interstitial lung disease (ILD): a new fibroinflammatory disease entity / P. Mehta, I. O. Rosas, M. Singer. – DOI: 10.1007/s00134-022-06877-w. – Text : electronic // Intensive Care Med. – 2022. – Vol. 48, N 12. – P. 1803–1806. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-022-06877-w> (date of access: 21.06.2025).

122. Four-Month Clinical Status of a Cohort of Patients After Hospitalization for COVID-19 / Writing Committee for the COMEBAC Study Group. – DOI: 10.1001/jama.2021.3331. – Text : electronic // JAMA. – 2021. – Vol. 3235, N 15. – P. 1525–1534. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33729425/> (date of access: 21.06.2025).

123. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A crosssectional evaluation / S. J. Halpin, C. McIvor, G. Whyatt [et al.]. – DOI: 10.1002/jmv.26368. – Text : electronic // J. Med. Virol. – 2021. – Vol. 93, N 2. – P. 1013–1022. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32729939/> (date of access: 21.06.2025).

124. Persistence of symptoms and quality of life at 35 days after hospitalization for COVID-19 infection / L. G. Jacobs, G. E. Paleoudis, D. L.-D. Bari [et al.]. – DOI: 10.1371/journal.pone.0243882. – Text : electronic // PLoS One. – 2020. – Vol. 15, N 12. – P. e0243882. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33306721/> (date of access: 21.06.2025).

125. Women report more symptoms and impaired quality of life: A survey of Finnish COVID-19 survivors / A. Lindahl, M. Aro, J. Reijula [et al.]. – DOI: 10.1080/23744235.2021.1965210. – Text : electronic // Infect. Dis. – 2022. – Vol. 54, N 1. – P. 53–62. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34410220/> (date of access: 21.06.2025).

126. Зябрева, И. А. Особенности течения коронавирусной инфекции и постковидного синдрома у лиц молодого возраста / И. А. Зябрева, С. А. Воробьев, В. О. Харенко // Тверской медицинский журнал. – 2023. – № 1. – С. 156–160.

127. Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: a single-centre longitudinal study / Q. Xiong, M. Xu, J. Li [et al.]. – DOI: 10.1016/j.cmi.2020.09.023. – Text : electronic // Clin. Microbiol. Infect. – 2021. – Vol. 27, N 1. – P. 89–95. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32979574/> (date of access: 21.06.2025).

128. The impact of laryngopharyngeal reflux disease on 95 hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective study / G. Jiang, Y. Cai, X. Yi [et al.]. – DOI: 10.1002/jmv.25998. – Text : electronic // J. Med. Virol. – 2020. – Vol. 92, N 10. – P. 2124–2129. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32396239/> (date of access: 21.06.2025).

129. Gastric ulcers with upper gastrointestinal bleeding in patients with severe SARS-CoV-2 / F. P. Roldan, Z. M. Javed, J. L. Compadre [et al.]. – DOI: 10.17235/reed.2021.7759/2020. – Text : electronic // Rev. Esp. Enferm. Dig. –

2021. – Vol. 113, N 2. – P. 122–124. –
 URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33478228/> (date of access: 21.06.2025).

130. Impacts of the COVID-19 pandemic on functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: A population-based survey / T. Oshima, K. T. H. Siah, T. Yoshimoto [et al.]. – DOI: 10.1111/jgh.15346. – Text : electronic // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2021. – Vol. 36, N 7. – P. 1820–1827. –
 URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33197076/> (date of access: 21.06.2025).

131. Post-COVID syndrome. A case series and comprehensive review / J. M. Anaya, M. Rojas, M. L. Salinas [et al.]. – DOI: 10.1016/j.autrev.2021. – Text : electronic // *Autoimmun. Rev.* – 2021. – Vol. 20, N 11. – P. 102947. –
 URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34509649/> (date of access: 21.06.2025).

132. 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. – Text : electronic // *Gastroenterology.* – 2022. – Vol. 162, N 2. – P. 648–650.e2. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34728186/> (date of access: 21.06.2025).

133. Al-Aly, Z. High-dimensional characterization of postacute sequelae of COVID-19 / Z. Al-Aly, Y. Xie, B. Bowe. – DOI: 10.1038/s41586-021-03553-9. – Text : electronic // *Nature.* – 2021. – Vol. 594, N 7862. – P. 259–264. –
 URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33887749/> (date of access: 21.06.2025).

134. Vorobiev, P. A. Post-covid syndrome: disease character, pathogenesis concept and classification / P. A. Vorobiev, A. P. Vorobyev, L. S. Krasnova. – DOI: 10.26347/1607-2502202105-06011-017. – Text : electronic // *Health Care Stand. Probl.* – 2021. – N 5–6. – P. 11–17. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34066007/> (date of access: 21.06.2025).

135. Amin, M. COVID-19 and the liver: Overview / M. Amin. – DOI: 10.1097/MEG.0000000000001808. – Text : electronic // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2021. – Vol. 33, N 3. – P. 309–311. –
 URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32558697/> (date of access: 21.06.2025).

136. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China / W. J. Guan, Z. Y. Ni, Y. Hu [et al.]. – DOI: 10.1056/NEJMoa2002032. – Text : electronic // N. Engl. J. Med. – 2020. – Vol. 382, N 18. – P. 1708–1720. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32109013/> (date of access: 21.06.2025).

137. 12-Month Post-Discharge Liver Function Test Abnormalities Among Patients With COVID-19: A Single-Center Prospective Cohort Study / X. Liao, D. Li, Z. Ma [et al.]. – DOI: 10.3389/fcimb.2022.864933. – Text : electronic // Front. Cell Infect. Microbiol. – 2022. – Vol. 12. – P. 864933. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35493732/> (date of access: 21.06.2025).

138. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study / N. Chen, M. Zhou, X. Dong [et al.]. – DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7. – Text : electronic // Lancet. – 2020. – Vol. 395, N 10223. – P. 507–13. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32007143/> (date of access: 03.07.2025).

139. New onset of type 1 and type 2 diabetes post-COVID-19 infection: a systematic review / A. El-Naas, O. Hamad, S. Nair [et al.]. – DOI: 10.1080/22221751.2025.2492211. – Text : electronic // Emerg. Microbes Infect. – 2025. – Vol. 14, N 1. – P. 2492211. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40326310/> (date of access: 03.07.2025).

140. Expression of SARS-CoV-2 entry factors in the pancreas of normal organ donors and individuals with COVID-19 / I. Kusmartseva, W. Wu, F. Syed [et al.]. – DOI: 10.1016/j.cmet.2020.11.005. – Text : electronic // Cell Metab. – 2020. – Vol. 32, N 6. – P. 1041–1051.e6. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33207244/> (date of access: 03.07.2025).

141. SARS-CoV-2 infects and replicates in cells of the human endocrine and exocrine pancreas / J. A. Muller, R. Grob, C. Conzelmann [et al.]. – DOI: 10.1038/s42255-021-00347-1. – Text : electronic // Nat. Metab. – 2021. – Vol. 3, N 2. – P. 149–165. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33536639/> (date of access: 03.07.2025).

142. Epidemiology of post-COVID syndrome following hospitalisation with coronavirus: Aretrospective cohort study / D. Ayoubkhani, D. A. K. Khunti, V. Nafilyan [et al.]. – DOI: 10.1101/2021.01.15.21249885. – Text : electronic // BMJ. – 2021. – Vol. 37, N 2. – P. n693. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33789877/> (date of access: 03.07.2025).

143. Subacute thyroiditis in a patient infected with SARS-COV-2: an endocrine complication linked to the COVID-19 pandemic / R. M. Ruggeri, A. Campenni, M. Siracusa [et al.]. – DOI: 10.1007/s42000-020-00230-w. – Text : electronic // Hormones (Athens). – 2021. – Vol. 20, N 1. – P. 219–221. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32676935/> (date of access: 03.07.2025).

144. Thyroid Function Before, During, and After COVID-19 / B. Khoo, T. Tan, S. A. Clarke [et al.]. – DOI: 10.1210/clinem/dgaa830. – Text : electronic // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2021. – Vol. 106, N 2. – P. e803–e811. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33180932/> (date of access: 03.07.2025).

145. Whole-body hyperthermia as part of a multimodal treatment for patients with post-covid syndrome - a case series / J. Vagedes, T. Breitkreuz, V. Heinrich [et al.]. – DOI: 10.1080/02656736.2025.2488792. – Text : electronic // Int. J. Hyperthermia. – 2025. – Vol. 42, N 1. – P. 2488792. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40336247/> (date of access: 03.07.2025).

146. 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. – Text : electronic // Sci. Rep. – 2021. – Vol. 11, N 1. – P. 16144. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33532785/> (date of access: 03.07.2025).

147. Persistent neurological manifestations in long COVID-19 syndrome: A systematic review and meta-analysis / R. T. Pinzon, V. O. Wijaya, A. A. Jody [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jiph.2022.06.013. – Text : electronic // J. Infect. Public Health. – 2022. – Vol. 15, N 8. – P. 856–869. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35785594/> (date of access: 03.07.2025).

148. Prevalence of Long COVID symptoms in Bangladesh: a prospective Inception Cohort Study of COVID-19 survivors / M. A. Hossain, K. M. A. Hossain, K. Saunders [et al.]. – DOI: 10.1136/bmjgh-2021-006838. – Text : electronic // *BMJ Glob. Health.* – 2021. – Vol. 6, N 12. – P. e006838. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34906986/> (date of access: 03.07.2025).

149. Post-COVID-19 Fatigue: Potential Contributing Factors / T. Rudroff, A. C. Fietsam, J. R. Deters [et al.]. – DOI: 10.3390/brainsci10121012. – Text : electronic // *Brain Sci.* – 2020. – Vol. 10, N 12. – P. 1012. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33352638/> (date of access: 03.07.2025).

150. Prevalence and Determinants of Fatigue after COVID-19 in Non-Hospitalized Subjects: A Population-Based Study / K. Stavem, W. Ghanima, M. K. Olsen [et al.]. – DOI: 10.3390/ijerph18042030. – Text : electronic // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2021. – Vol. 18, N 4. – P. 2030. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33669714/> (date of access: 03.07.2025).

151. 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. – Text : electronic // *PLoS One.* – 2020. – Vol. 9, N 15. – P. e0240784. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33166287/> (date of access: 03.07.2025).

152. 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. – Text : electronic // *Neurologia (Engl. Ed).* – 2025. – Vol. 40, N 2. – P. 204–215. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39947285/> (date of access: 03.07.2025).

153. Emotional and sleep disturbances among patients previously hospitalized due to COVID-19 / Ż. Chatys-Bogacka, I. Mazurkiewicz, J. Słowik [et al.]. – DOI: 10.12740/PP/190406. – Text : electronic // *Psychiatr. Pol.* – 2025. – Vol. 58, N 6. – P. 957–980. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40178556/> (date of access: 03.07.2025).

154. Постковидное поражение нервной системы (собственный опыт) / Л. А. Щепанкевич, И. Е. Архипов, В. В. Полянская [и др.]. –

DOI: 10.54101/ACEN.2023.1.10. – Текст : электронный // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2023. – Т. 17, № 1. – С. 82–86. – URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_50496859_56117532.pdf (дата обращения: 23.06.2025).

155. *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. – Text : electronic // *BMC Med.* – 2021. – Vol. 19, N 1. – P. 129. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34011359/> (date of access: 03.07.2025).

156. *3-Year Assessment of Cognitive and Olfactory Disturbances Among COVID-19 Convalescent Patients Grouped by Olfactory Hallucination Status in Armenia: A Qualitative and Quantitative Study* / K. Melkumyan, S. Simonyan, D. Shingala [et al.]. – DOI: 10.1016/j.clinme.2025.100489. – Text : electronic // *Clin. Med. (Lond)*. – 2025. – Vol. 25, N 5. – P. 100489. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40680857/> (date of access: 03.07.2025).

157. *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. – Text : electronic // *Int. Forum Allergy. Rhinol.* – 2021. – Vol. 11, N 12. – P. 1685–1688. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34109765/> (date of access: 03.07.2025).

158. *Impact of Post-COVID syndrome on quality of life and mental health among COVID-19 survivors: A study from a tertiary care center in Lebanon* / H. Bou Fakhreddine, S. Zeineldine, H. Itani [et al.]. – DOI: 10.1016/j.rmed.2025.108173. – Text : electronic // *Respir. Med.* – 2025. – Vol. 244, N 108173. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40409740/> (date of access: 03.07.2025).

159. *Pandemic-disordered sleep: longer illness and more fatigue but little SARS-CoV-2 effect* / C. J. Steves, S. Mukherjee, E. L. Duncan [et al.]. – DOI: 10.1183/23120541.00975-2024. – Text : electronic // *ERJ Open Res.* – 2025. –

Vol. 11, N 4. – P. 00975-2024. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40661935/> (date of access: 03.07.2025).

160. 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. – Text : electronic // Brain Behav. Immun. – 2021. – Vol. 97. – P. 328–348. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34339806/> (date of access: 03.07.2025).

161. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort / D. T. Arnold, F. W. Hamilton, A. Milne [et al.]. – DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-216086. – Text : electronic // Thorax. – 2021. – Vol. 76, N 4. – P. 399–401. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33273026/> (date of access: 03.07.2025).

162. Comprehensive Health Assessment 3 Months After Recovery From Acute Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) / B. van den Borst, J. B. Peters, M. Brink [et al.]. – DOI: 10.1093/cid/ciaa1750. – Text : electronic // Clin. Infect. Dis. – 2021. – Vol. 73, N 5. – P. e1089-e1098. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33220049/> (date of access: 03.07.2025).

163. Carfi, A. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19 / A. Carfi, R. Bernabei, F. Landi. – DOI: 10.1001/jama.2020.12603. – Text : electronic // JAMA. – 2020. – Vol. 324, N 6. – P. 603–605. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32644129/> (date of access: 03.07.2025).

164. Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study / M. Augustin, P. Schommers, M. Stecher [et al.]. – DOI: 10.1016/j.lanep.2021.100122. – Text : electronic // Lancet Reg. Health Eur. – 2021. – Vol. 6, N 100122. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34027514/> (date of access: 03.07.2025).

165. Prolonged elevation of D-dimer levels in convalescent COVID-19 patients is independent of the acute phase response / L. Townsend, H. Fogarty, A. Dyer [et al.]. – DOI: 10.1111/jth.15267. – Text : electronic // J. Thromb. Haemost. – 2021. – Vol. 19,

N 4. – P. 1064–1070. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33587810/> (date of access: 03.07.2025).

166. Persistent Poor Health after COVID-19 Is Not Associated with Respiratory Complications or Initial Disease Severity / L. Townsend, J. Dowds, K. O'Brien [et al.]. – DOI: 10.1513/AnnalsATS.202009-1175OC. – Text : electronic // Ann. Am. Thorac. Soc. – 2021. – Vol. 18, N 6. – P. 997–1003. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33413026/> (date of access: 14.06.2025).

167. '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. – Text : electronic // Thorax. – 2021. – Vol. 76, N 4. – P. 396–398. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33172844/> (date of access: 14.06.2025).

168. Plasma protein biomarkers for long COVID-19: Predictors of symptom severity and mortality risk / K. Maqsood, S. Ahmad, A. Saeed, N. Roohi. – DOI: 10.1016/j.cca.2025.120350. – Text : electronic // Clin. Chim. Acta. – 2025. – Vol. 15, N 575. – P. 120350. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40379198/> (date of access: 14.06.2025).

169. Изменения гемостаза в отдаленный период после перенесенной коронавирусной инфекции / Г. А. Артемьева, А. И. Калинская, А. С. Мальцева [и др.]. – DOI: 10.24022/1997-3187-2021-15-3-377-388. – Текст : электронный // Креативная кардиология. – 2021. – Т. 15, № 3. – С. 377–388. – URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_46623847_90821969.pdf (дата обращения: 14.06.2025).

170. Surviving COVID-19 in Bergamo province: a post-acute outpatient re-evaluation / S. Venturelli, S. V. Benatti, M. Casati [et al.]. – DOI: 10.1017/S0950268821000145. – Text : electronic // Epidemiol. Infect. – 2021. – Vol. 19, N 149. – P. e32. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33461632/> (date of access: 14.06.2025).

171. Post-acute COVID-19 syndrome / A. Nalbandian, K. Sehgal, A. Gupta [et al.]. – DOI: 10.1038/s41591-021-01283-z. – Text : electronic // Nat. Med. – 2021. –

Vol. 27, N 4. – P. 601–615. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33753937/> (date of access: 14.06.2025).

172. Biomarkers in long COVID-19: A systematic review / Y. J. Lai, S. H. Liu, S. Manachevakul [et al.]. – DOI: 10.3389/fmed.2023.1085988. – Text : electronic // Front. Med. (Lausanne). – 2023. – Vol. 10, N 10. – P. 1085988. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36744129/> (date of access: 14.06.2025).

173. Plasma Markers of Neurologic Injury and Inflammation in People With Self-Reported Neurologic Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection / M. J. Peluso, H. M. Sans, C. A. Forman [et al.]. – DOI: 10.1212/NXI.000000000200003. – Text : electronic // Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm. – 2022. – Vol. 9, N 5. – P. e200003. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35701186/> (date of access: 11.06.2025).

174. Increased risk of acute myocardial infarction after COVID-19 recovery: A systematic review and meta-analysis / M. Zuin, G. Rigatelli, V. Battisti [et al.]. – DOI: 10.1016/j.ijcard.2022.12.032. – Text : electronic // Int. J. Cardiol. – 2023. – Vol. 373. – P. 138–143. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36535564/> (date of access: 11.06.2025).

175. Long-COVID and Post-COVID Health Complications: An Up-to-Date Review on Clinical Conditions and Their Possible Molecular Mechanisms / B. S. Andrade, S. Siqueira, W. R. de Assis Soares [et al.]. – DOI: 10.3390/v13040700. – Text : electronic // Viruses. – 2021. – Vol. 13, N 4. – P. 700. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33919537/> (date of access: 11.06.2025).

176. Валидация модифицированной шкалы Рэнкина (The Modified Rankin Scale, MRS) в России / Н. А. Супонева, Д. Г. Юсупова, Е. С. Жирова [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2018. – Т. 10, № 4. – С. 36–39.

177. Инсульт как клиническая форма в структуре поражения центральной нервной системы при COVID-19 с летальным исходом / О. И. Игнатьева, О. А. Алексеева, А. А. Максимкина [и др.]. – DOI: 10.17513/spno.32211. – Текст : электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 6–1.

URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=32211> (дата обращения: 06.10.2025).

178. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019 / G. Chen, D. Wu, W. Guo [et al.]. – DOI: 10.1172/JCI137244. – Text : electronic // J. Clin. Investig. – 2020. – Vol. 130, N 5. – P. 2620–2629. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32217835/> (date of access: 11.06.2025).

179. Patterns of myocardial injury in recovered troponin-positive COVID-19 patients assessed by cardiovascular magnetic resonance / T. Kotecha, D. S. Knight, Y. Razvi [et al.]. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehab075. – Text : electronic // Eur. Heart J. – 2021. – Vol. 42, N 19. – P. 1866–1878. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33596594/> (date of access: 11.06.2025).

180. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: A multicenter prospective cohort study / J. Helms, C. Tacquard, F. Severac [et al.]. – DOI: 10.1007/s00134-020-06062-x. – Text : electronic // Intensive Care Med. – 2020. – Vol. 46, N 6. – P. 1089–1098. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32367170/> (date of access: 11.06.2025).

181. Laboratory Findings and Biomarkers in Long COVID: What Do We Know So Far? Insights into Epidemiology, Pathogenesis, Therapeutic Perspectives and Challenges / D. Tsilingiris, N. G. Vallianou, I. Karampela [et al.]. – DOI: 10.3390/ijms241310458. – Text : electronic // Int. J. Mol. Sci. – 2023. – Vol. 24, N 13. – P. 10458. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37445634/> (date of access: 13.08.2025).

182. The IL-1 β , IL-6, and TNF cytokine triad is associated with post-acute sequelae of COVID-19 / C. Schultheiß, E. Willscher, L. Paschold [et al.]. – DOI: 10.1016/j.xcrm.2022.100663. – Text : electronic // Cell Rep. Med. – 2022. – Vol. 3, N 6. – P. 100663. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35732153/> (date of access: 13.08.2025).

183. Степени тяжести постковидного синдрома: систематический обзор / А. А. Карасева, А. Д. Худякова, Е. В. Гарбузова [и др.]. – DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-6-422-435. – Текст : электронный // Архивь внутренней медицины. –

2023. – Т. 13, № 6. – С. 422–435. –
 URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_58815119_25815865.pdf (дата обращения: 06.10.2025).

184. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации / С. А. Бойцов, Н. В. Погосова, А. А. Аншелес [и др.]. – DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5452. – Текст : электронный // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 5. – С. 119–249. – URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_53969228_94713876.pdf (дата обращения: 06.10.2025).

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

186. Эндокринология : национальное руководство / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 1112 с. : ил. – ISBN 978-5-9704-6054-2.

187. Campeau, L. Letter: Grading of angina pectoris / L. Campeau // Circulation. – 1976. – Vol. 54. – P. 522–523.

188. Сахарный диабет 2 типа у взрослых: клинические рекомендации / утв. Министерством здравоохранения РФ. – Москва, 2022 – Текст : электронный // Рубрикатор клинических рекомендаций : [сайт]. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view cr/290_2/ (дата обращения: 05.06.2025).

189. Гнездная алопеция. Клинические рекомендации : МКБ L63 / утв. Министерством здравоохранения РФ. – Москва, 2024. – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_... (дата обращения: 07.08.2024). Утверждены Министерством здравоохранения Российской Федерации

190. Spiegel, R. Schlafstörungen im Alter / R. Spiegel // Der Internist. – 1984. – Vol. 25, N 9. – P. 552–555.

191. Zigmond, A. S. The Hospital Anxiety and Depression Scale / A. S. Zigmond, R. P. Snaith. – DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x. – Text :

electronic // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1983. – Vol. 67, N 6. – P. 361–370. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6880820/> (date of access: 13.08.2025).

192. 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. – Text : electronic // *J. Psychosom. Res.* – 1995. – Vol. 39, N 3. – P. 315–325. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7636775/> (date of access: 13.08.2025).

193. Садовников, П. С. Расчетный метод определения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности на основании современной парадигмы метаболизма липидов / П. С. Садовников, А. Ю. Ольховик, В. С. Гуревич. – DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.03.0003. – Текст : электронный // *Атеросклероз и дислипидемии.* – 2022. – № 3 (48). – С. 21–28. – URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_49500432_52449471.pdf (дата обращения: 13.08.2025).

194. Волкова, И. А. Особенности методов оценки скорости клубочковой фильтрации / И. А. Волкова, М. И. Савина // *Медицинский алфавит. Сер. Современная лаборатория.* – 2019. – Т. 3, № 22 (397). – С. 43–47.

195. Simental-Mendía, L. E. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects / L. E. Simental-Mendía, M. Rodríguez-Morán, F. Guerrero-Romero. – DOI: 10.1089/met.2008.0034. – Text : electronic // *Metab. Syndr. Relat. Disord.* – 2008. – Vol. 6, N 4. – P. 299–304. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19067533/> (date of access: 13.08.2025).

196. Triglyceride Glucose-Waist Circumference (TyG-WC) Is a Reliable Marker to Predict Non-Alcoholic Fatty Liver Disease / S. Song, D. H. Son, S. J. Baik [et al.]. – DOI: 10.3390/biomedicines10092251. – Text : electronic // *Biomedicines.* – 2022. – Vol. 10, N 9. – P. 2251. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36140352/> (date of access: 13.08.2025).

197. Triglyceride Glucose-Body Mass Index Is a Simple and Clinically Useful Surrogate Marker for Insulin Resistance in Nondiabetic Individuals / L. K. Er, S. Wu,

H. H. Chou [et al.]. – DOI: 10.1371/journal.pone.0149731. – Text : electronic // PLoS One. – 2016. – Vol. 11, N 3. – P. e0149731. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26930652/> (date of access: 13.08.2025).

198. Рюаткина, Л. А. Возможности и варианты суррогатной оценки инсулинорезистентности / Л. А. Рюаткина, Д. С. Рюаткин, И. С. Исхакова DOI: 10.14341/omet10082. – Текст : электронный // Ожирение и метаболизм. – 2019. – Т. 16, № 1. – С. 27–33. – URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_38220664_46916482.pdf (дата обращения: 13.08.2025).

199. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 / С. Н. Терещенко, А. С. Галявич, Т. М. Ускач [и др.]. – DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083. – Текст : электронный // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 11. – С. 311–374. – URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_44319225_93918740.pdf (дата обращения: 13.08.2025).

200. Definitions and symptoms of the post-COVID syndrome: an updated systematic umbrella review / J. Gutzeit, M. Weiß, C. Nürnberger [et al.]. – DOI: 10.1007/s00406-024-01868-y. – Text : electronic // Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. – 2025. – Vol. 275, N 1. – P. 129–140. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39052056/> (date of access: 13.08.2025).

201. 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. – Text : electronic // J. Pathol. – 2025. – Vol. 266, N 4–5. – P. 369–389. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40492581/> (date of access: 13.08.2025).

202. Characteristics and impact of Long Covid: Findings from an online survey / N. Ziauddeen, D. Gurdasani, M. E. O’Hara [et al.]. – DOI: 10.1371/journal.pone.0264331. – Text : electronic // PLoS One. – 2022. – Vol. 17, N 3. – P. 0264331. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35259179/> (date of access: 13.08.2025).

203. Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection in a random community sample of 508,707 people / M. Whitaker, J. Elliott, M. Chadeau-Hyam [et al.]. – DOI: 10.1101/2021.06.28.21259452. – Text : electronic // medRxiv : [website]. – 2021. – URL: https://www.researchgate.net/publication/352981306_ (date of access: 14.06.2025).

204. Clustering analysis reveals different profiles associating long-term post-COVID symptoms, COVID-19 symptoms at hospital admission and previous medical co-morbidities in previously hospitalized COVID-19 survivors / C. Fernández-De-Las-Peñas, J. D. Martín-Guerrero, L. L. Florencio [et al.]. – DOI: 10.1007/s15010-022-01822-x. – Text : electronic // Infection. – 2023. – Vol. 51, N 1. – P. 61–69. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35451721/> (date of access: 14.06.2025).

205. Identification of Distinct Long COVID Clinical Phenotypes Through Cluster Analysis of Self-Reported Symptoms / G. Kenny, K. McCann, C. O'Brien [et al.]. – DOI: 10.1093/ofid/ofac060. – Text : electronic // Open Forum Infect. Dis. – 2022. – Vol. 9, N 4. – P. ofac060. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35265728/> (date of access: 07.09.2025).

206. Generalizable Long COVID Subtypes: Findings from the NIH N3C and RECOVER Programs / J. Reese, H. Blau, T. Bergquist [et al.]. – DOI: 10.1101/2022.05.24.22275398. – Text : electronic // medRxiv : [website]. – 2022. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35665012/> (date of access: 07.09.2025).

207. Long COVID Classification: Findings from a Clustering Analysis in the Predi-COVID Cohort Study / A. Fischer, N. Badier, L. Zhang [et al.]. – DOI: 10.3390/ijerph192316018. – Text : electronic // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2022. – Vol. 19, N 23. – P. 16018. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36498091/> (date of access: 07.09.2025).

208. Post-COVID-19 Condition in Track and Field Master Athletes: Severity, Symptoms, and Associations With Quality of Life and C-Reactive Protein Levels / B. Zhang, M. Grau, C. Puta [et al.]. – DOI: 10.1111/sms.70106. – Text : electronic // Scand. J. Med. Sci. Sports. – 2025. – Vol. 35, N 7. – P. e70106. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40650463/> (date of access: 07.09.2025).

209. Long-term health sequelae and quality of life at least 6 months after infection with SARS-CoV-2: design and rationale of the COVIDOM-study as part of the NAPKON population-based cohort platform (POP) / A. Horn, L. Krist, W. Lieb [et al.]. – DOI: 10.1007/s15010-021-01707-5. – Text : electronic // *Infection*. – 2021. – Vol. 49, N 6. – P. 1277–1287. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34642875/> (date of access: 07.09.2025).

210. Post-COVID syndrome prevalence: a systematic review and meta-analysis / R. S. A. Razak, A. Ismail, A. F. A. Aziz [et al.]. – DOI: 10.1186/s12889-024-19264-5. – Text : electronic // *BMC Public Health*. – 2024. – Vol. 24, N 1. – P. 1785. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38965510/> (date of access: 07.09.2025).

211. Гендер-специфические иммунологические различия у детей и взрослых / Ю. Г. Лагерева, С. В. Беляева, Я. Б. Бейкин [и др.] // *Российский иммунологический журнал*. – 2012. – Т. 6, № 4. – С. 363–369.

212. Тестостерон как инструмент метаболического контроля мужского здоровья (обзор литературы) / И. А. Хрипун, З. Р. Гусова, Е. О. Дзантиева [и др.]. DOI: 10.21886/2219-8075-2014-4-19-22. – Текст : электронный // *Медицинский вестник Юга России*. – 2014. – № 4. – С. 19–22. – URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23660073> (дата обращения: 07.09.2025).

213. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study / C. S. Fox, J. M. Massaro, U. Hoffmann [et al.]. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.675355. – Text : electronic // *Circulation*. – 2007. – Vol. 116, N 1. – P. 39–48. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17576866/> (date of access: 07.09.2025).

214. Rabkin, S. W. The relationship between epicardial fat and indices of obesity and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis / S. W. Rabkin // *Metab. Syndr. Relat. Disord.* – 2014. – Vol. 12, N 1. – P. 31–42.

215. Visceral and subcutaneous adipose tissue volumes are cross-sectionally related to markers of inflammation and oxidative stress: the Framingham Heart Study / K. M. Pou, J. M. Massaro, U. Hoffmann [et al.]. –

DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.710509. – Text : electronic // Circulation. – 2007. – Vol. 116, N 11. – P. 1234–1241. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17709633/> (date of access: 07.09.2025).

216. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 – COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020 / S. Garg, L. Kim, M. Whitaker [et al.]. – DOI: 10.15585/mmwr.mm6915e3. – Text : electronic // MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep. – 2020. – Vol. 69, N 15. – P. 458–464. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32298251/> (date of access: 07.09.2025).

217. Visceral fat is associated to the severity of COVID-19 / G. Favre, K. Legueult, C. Pradier [et al.]. – DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154440. – Text : electronic // Metabolism. – 2021. – Vol. 115. – P. 154440. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33246009/> (date of access: 07.09.2025).

218. Obesity Expands tinct Population of T Cells in Adipose Tissue and Increases Vulnerability to Infection / I. Misumi, J. Starmer, T. Uchimura [et al.]. – DOI: 10.1016/j.celrep.2019.03.030. – Text : electronic // Cell Rep. – 2019. – Vol. 27, N 2. – P. 514–524.e5. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30970254/> (date of access: 07.09.2025).

219. Obesity and lipid metabolism disorders determine the risk for development of long COVID syndrome: a cross-sectional study from 50,402 COVID-19 patients / S. H. Loosen, B. O. Jensen, C. Tanislav [et al.]. – DOI: 10.1007/s15010-022-01784-0. – Text : electronic // Infection. – 2022. – Vol. 50, N 5. – P. 1165–1170. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35355237/> (date of access: 07.09.2025).

220. Либис, Р. А. Возможность применения индекса висцерального ожирения в диагностике метаболического синдрома и прогнозировании риска его осложнений / Р. А. Либис, Е. Н. Исаева. – DOI: 10.15829/1560-4071-2014-9-48-53. – Текст : электронный // Российский кардиологический журнал. – 2014. – Т. 19, № 9. – С. 48–53. – URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21947320> (дата обращения: 07.09.2025).

221. Visceral adiposity index is positively associated with blood pressure: A systematic review / N. N. Leite, B. C. Cota, A. R. E. M. Gotine [et al.]. – DOI: 10.1016/j.orcp.2021.10.001. – Text : electronic // *Obes. Res. Clin. Pract.* – 2021. – Vol. 15, N 6. – P. 546–556. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34696990/> (date of access: 07.09.2025).

222. Влияние ИМТ на острый период COVID-19 и риски, формирующиеся в течение года после выписки. Находки субанализа регистров АКТИВ и АКТИВ 2 / А. Г. Арутюнов, Е. И. Тарловская, Г. Р. Галстян [и др.] // *Проблемы эндокринологии.* – 2022. – Т. 68, № 6. – С. 89–109.

223. Характер нарушений углеводного обмена у пациентов, получавших лечение по поводу пневмонии, вызванной SARS-CoV-2 / А. А. Кононова, А. А. Сурхаева, А. А. Минаков, В. В. Салухов // *Известия Российской военно-медицинской академии.* – 2022. – Т. 41, № S2. – С. 215–221.

224. Влияние нарушений углеводного обмена на ранние и отдаленные клинические исходы у пациентов с COVID-19 по данным регистров АКТИВ и АКТИВ 2 / В. В. Салухов, Г. П. Арутюнов, Е. И. Тарловская [и др.] // *Проблемы эндокринологии.* – 2023. – Т. 69, № 1. – С. 36–49.

225. The Effects of COVID-19 Lockdown on Glycaemic Control and Lipid Profile in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis / O. Ojo, X. H. Wang, O. O. Ojo [et al.]. – DOI: 10.3390/ijerph19031095. – Text : electronic // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2022. – Vol. 19, N 3. – P. 1095. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35162117/> (date of access: 07.09.2025).

226. Brutsaert, D. L. Diastolic failure: Pathophysiology and therapeutic implications / D. L. Brutsaert, S. U. Sys, T. C. Gillebert [et al.]. – DOI: 10.1016/0735-1097(93)90850-z. – Text : electronic // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1993. – Vol. 22, N 1. – P. 318–325. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8509558/> (date of access: 07.09.2025).

227. «Постковидный» синдром: морфо-функциональные изменения и нарушения ритма сердца / М. В. Чистякова, Д. Н. Зайцев, А. В. Говорин [и др.]. – DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4485. – Текст : электронный // *Российский*

кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 7. – С. 32–39. – URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_46398127_88078133.pdf (дата обращения: 07.09.2025).

228. Cardiac sequelae after coronavirus disease 2019 recovery: a systematic review / M. S. Ramadan, L. Bertolino, R. Zampino, E. Durante-Mangoni. – DOI: 10.1016/j.cmi.2021.06.015. – Text : electronic // Clin. Microbiol. Infect. – 2021. – Vol. 27, N 9. – P. 1250–1261. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34171458/> (date of access: 07.09.2025).

229. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2 / L. Chen, X. Li, M. Chen [et al.]. – DOI: 10.1093/cvr/cvaa078. – Text : electronic // Cardiovasc. Res. – 2020. – Vol. 116, N 6. – P. 1097–1100. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32227090/> (date of access: 07.09.2025).

230. Кардиальное повреждение у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 / Н. Г. Потешкина, М. А. Лысенко, Е. А. Ковалевская [и др.]. – DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-3-277-287. – Текст : электронный // Артериальная гипертензия. – 2020. – Т. 26, № 3. – С. 277–287. – URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_43022755_45304238.pdf (дата обращения: 07.09.2025).

231. Biventricular strain by speckle tracking echocardiography in COVID-19: findings and possible prognostic implications / P. Krishnamoorthy, L. B. Croft, R. Ro [et al.]. – DOI: 10.2217/fca-2020-0100. – Text : electronic // Future Cardiol. – 2020. – Vol. 17, N 4. – P. 663–667. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32749151/> (date of access: 07.09.2025).

232. Akhmerov, A. COVID-19 and the Heart / A. Akhmerov, E. Marbán. – DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317055. – Text : electronic // Circ. Res. – 2020. – Vol. 126, N 10. – P. 1443–1455. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32252591/> (date of access: 07.09.2025).

233. Evaluation of Pulmonary Function in Post-convalescent COVID-19 Adults: A Comparative Insight / G. E. Elgarawany, E. Ghada, S. Aldebi [et al.]. –

DOI: 10.7759/cureus.61773. – Text : electronic // Cureus. – 2024. – Vol. 16, N 6. – P. e61773. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38975396/> (date of access: 07.09.2025).

234. Анализ функциональных показателей респираторной системы в разные сроки после перенесенной COVID-19 / О. И. Савушкина, Е. С. Муравьева, С. Н. Авдеев [и др.]. – DOI: 10.58838/2075-1230-2023-101-6-42-49. – Текст : электронный // Туберкулез и болезни легких. – 2023. – Т. 101, № 6. – С. 42–49. – URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_56573665_25344827.pdf (дата обращения: 07.09.2025).

235. Результаты отдаленного обследования пациентов после COVID-19 / Н. А. Карчевская, И. М. Скоробогач, А. В. Черняк [и др.]. – DOI: 10.26442/00403660.2022.03.201399. – Текст : электронный // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94, № 3. – С. 378–388. – URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=48336260> (дата обращения: 07.09.2025).

236. Lee, J. H. Pulmonary function and chest computed tomography abnormalities 6–12 months after recovery from COVID-19: a systematic review and meta-analysis / J. H. Lee, J. J. Yim, J. Park. – DOI: 10.1186/s12931-022-02163-x. – Text : electronic // Respir. Res. – 2022. – Vol. 23, N 1. – P. 233. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36068582/> (date of access: 07.09.2025).

237. Assessment of Pulmonary Function Tests in COVID-19 Convalescents Six Months after Infection / K. Guziejko, A. Moniuszko-Malinowska, P. Czupryna [et al.]. – DOI: 10.3390/jcm11237052. – Text : electronic // J. Clin. Med. – 2022. – Vol. 11, N 23. – P. 7052. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36498626/> (date of access: 07.09.2025).

238. Manohara, H. G. Long-term health consequences of COVID-19 in young adults: a focus on respiratory and cardiovascular endurance / H. G. Manohara, M. B. Agni. – DOI: 10.1007/s11845-025-03950-3. – Text : electronic // Ir. J. Med. Sci. – 2025. – Vol. 194, N 3. – P. 1021–1029. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40167955/> (date of access: 07.09.2025).

239. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts / J. Wang, M. Jiang, X. Chen, L. J. Montaner. – DOI: 10.1002/JLB.3COVR0520-272R. – Text : electronic // *J. Leukoc. Biol.* – 2020. – Vol. 108, N 1. – P. 17–41. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32534467/> (date of access: 07.09.2025).

240. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li Czupryna [et al.]. – DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. – Text : electronic // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395. – P. 497–506. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31986264/> (date of access: 07.09.2025).

241. 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. – Text : electronic // *Nat. Metab.* – 2021. – Vol. 3, N 6. – P. 774–785. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34035524/> (date of access: 07.09.2025).

242. Жданова, Е. В. Клинико-иммунологическая характеристика постковидного синдрома / Е. В. Жданова, Е. В. Рубцова, Е. Г. Костоломова. – DOI: 10.20538/1682-0363-2024-2-46-54. – Текст : электронный // *Бюллетень сибирской медицины.* – 2024. – Т. 23, № 2. – С. 46–54. – URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_67991225_11268594.pdf (дата обращения: 07.09.2025).

243. Clinical characteristics with inflammation profiling of long COVID and association with 1-year recovery following hospitalisation in the UK: a prospective observational study / PHOSP-COVID Collaborative Group. – DOI: 10.1016/S2213-2600(22)00127-8. – Text : electronic // *Lancet Respir. Med.* – 2022. – Vol. 10, N 8. – P. 761–775. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35472304/> (date of access: 07.09.2025).

244. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival / D. M. Del Valle, S. Kim-Schulze, H. H. Huang [et al.]. – DOI: 10.1038/s41591-020-1051-9. – Text : electronic // *Nat. Med.* – 2020. – Vol. 26,

N 10. – P. 1636–1643. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32839624/> (date of access: 07.09.2025).

245. The immunology and immunopathology of COVID-19 / M. Merad, C. A. Blish, F. Sallusto, A. Iwasaki. – DOI: 10.1126/science.abm8108. – Text : electronic // Science. – 2022. – Vol. 375, N 6585. – P. 1122–1127. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35271343/> (date of access: 07.09.2025).

246. Increased levels of plasma cytokines and correlations to organ failure and 30-day mortality in critically ill Covid-19 patients / S. B. Anderberg, T. Luther, M. Berglund [et al.]. – DOI: 10.1016/j.cyto.2020.155389. – Text : electronic // Cytokine. – 2021. – Vol. 138. – P. 155389. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33348065/> (date of access: 07.09.2025).

247. An immune-based biomarker signature is associated with mortality in COVID-19 patients / M. S. Abers, O. M. Delmonte, E. E. Ricotta [et al.]. – DOI: 10.1172/jci.insight.144455. – Text : electronic // JCI Insight. – 2021. – Vol. 6, N 1. – P. e144455. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33232303/> (date of access: 07.09.2025).

248. Sexual dimorphism in COVID-19: potential clinical and public health implications / N. Bechmann, A. Barthel, A. Schedl [et al.]. – DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00346-6. – Text : electronic // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2022. – Vol. 10, N 3. – P. 221–230. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35114136/> (date of access: 07.09.2025).

249. Bunders, M. J. Implications of sex differences in immunity for SARS-CoV-2 pathogenesis and design of therapeutic Interventions / M. J. Bunders, M. Altfeld. – DOI: 10.1016/j.immuni.2020.08.003. – Text : electronic // Immunity. – 2020. – Vol. 53, N 3. – P. 487–495. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32853545/> (date of access: 11.09.2025).

250. Diabetes and COVID-19: A pooled analysis related to disease severity and mortality / S. R. Varikasuvu, N. Dutt, B. Thangappazham, S. Varshney [et al.]. – DOI: 10.1016/j.pcd.2020.08.015. – Text : electronic // Prim. Care Diabetes. – 2021. –

Vol. 15, N 1. – P. 24–27. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32891525/> (date of access: 11.09.2025).

251. Insulin Resistance in Long COVID-19 Syndrome / D. E. Man, M. Andor, V. Buda [et al.]. – DOI: 10.3390/jpm14090911. – Text : electronic // J. Pers Med. – 2024. – Vol. 14, N 9. – P. 911. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39338165/> (date of access: 11.09.2025).

252. Post-COVID-19 condition: systemic inflammation and low functional exercise capacity / G. S. de Castro, L. R. Gama, A. F. Ramos [et al.]. – DOI: 10.3389/fnut.2024.1295026. – Text : electronic // Front. Nutr. – 2024. – Vol. 11. – P. 1295026. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38549752/> (date of access: 11.09.2025).

253. 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. – Text : electronic // Curr. Med. Res. Opin. – 2022. – Vol. 38, N 6. – P. 901–909. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35166141/> (date of access: 11.09.2025).

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 1 – Дизайн исследования. С. 44
2. Рисунок 2 – Блок-схема исследования. С. 47
3. Рисунок 3 – Структура постковидного синдрома у реконвалесцентов COVID-19. С. 48
4. Рисунок 4 – Доля зарегистрированных случаев постковидного синдрома, в зависимости от течения острого периода инфекции COVID-19. С. 51
5. Рисунок 5 – Частота выявленных случаев тревоги и депрессии разной степени выраженности, согласно опроснику HADS, у пациентов с постковидным синдромом легкой и средней степени тяжести. С. 63
6. Рисунок 6 – Частота абдоминального ожирения у реконвалесцентов COVID-19 в зависимости от отсутствия или наличия постковидного синдрома легкой и средней степени тяжести. С. 64
7. Рисунок 7 – Частота абдоминального ожирения у мужчин и женщин в зависимости от отсутствия или наличия постковидного синдрома легкой и средней степени тяжести. С. 65
8. Рисунок 8 – Показатели TyG (Me [Q25; Q75]) в зависимости от отсутствия или наличия постковидного синдрома легкой и средней степеней тяжести. С. 67
9. Рисунок 9 – Показатели TyG-WC (Me [Q25; Q75]) в зависимости от отсутствия или наличия постковидного синдрома легкой и средней степеней тяжести. С. 68
10. Рисунок 10– Показатели TyG-BMI (Me [Q25; Q75]) в зависимости от отсутствия или наличия постковидного синдрома легкой и средней степеней тяжести. С. 68

11. Рисунок 11 – Показатели индекса LAP (Ме [Q25; Q75]) в зависимости от отсутствия или наличия постковидного синдрома легкой и средней степеней тяжести. С. 69
12. Рисунок 12 – Показатели индекса VAI (Ме [Q25; Q75]) в зависимости от отсутствия или наличия постковидного синдрома легкой и средней степеней тяжести. С. 70
13. Рисунок 13 – Концентрации в крови инсулина у мужчин и женщин при наличии постковидного синдрома. С. 83
14. Рисунок 14 – Концентрации в крови С-пептида у мужчин и женщин при наличии постковидного синдрома. С. 83
15. Рисунок 15 – Концентрации в крови вчСРБ у мужчин и женщин при наличии постковидного синдрома. С. 84
16. Таблица 1 – Характеристика пациентов, включенных в исследование, Ме [Q₂₅; Q₇₅] С. 52
17. Таблица 2 – Терапия острого периода COVID-19, n (%). С. 54
18. Таблица 3 – Характеристика легкой и средней степеней тяжести постковидного синдрома. С. 59
19. Таблица 4 – Частота факторов риска хронических неинфекционных заболеваний у пациентов с постковидным синдромом легкой и средней степеней тяжести, n (%). С. 62
20. Таблица 5 – Клинико-биохимические показатели у реконвалесцентов COVID-19 в зависимости от отсутствия или наличия постковидного синдрома легкой и средней степеней тяжести, Ме [Q₂₅; Q₇₅]. С. 65
21. Таблица 6 – Показатели функции внешнего дыхания у реконвалесцентов COVID-19 в зависимости от отсутствия или наличия постковидного синдрома легкой и средней степеней тяжести, Ме [Q₂₅; Q₇₅] С. 71

22. Таблица 7 – Показатели трансторакального ЭхоКГ у реконвалесцентов COVID-19 в зависимости от отсутствия или наличия постковидного синдрома легкой и средней степеней тяжести. С. 72
23. Таблица 8 – Логистический регрессионный анализ шанса наличия постковидного синдрома у реконвалесцентов COVID-19 (со стандартизацией по возрасту и полу) С. 73
24. Таблица 9 – Логистический регрессионный анализ шанса наличия постковидного синдрома у мужчин и женщин, реконвалесцентов COVID-19 (со стандартизацией по возрасту и половым гормонам) С. 75
25. Таблица 10 – Логистический регрессионный анализ шанса наличия постковидного синдрома средней степени тяжести у реконвалесцентов COVID-19 (со стандартизацией по полу и возрасту) С. 76
26. Таблица 11 – Логистический регрессионный анализ шанса наличия постковидного синдрома средней степени тяжести у мужчин и женщин (со стандартизацией по возрасту и половым гормонам) С. 78
27. Таблица 12 – Вариабельность уровня исследуемых метаболических и воспалительных молекул у реконвалесцентов COVID-19 в зависимости от отсутствия или наличия постковидного синдрома легкой и средней степеней тяжести, Me [Q₂₅; Q₇₅]. С. 79
28. Таблица 13 – Вариабельность уровня исследуемых метаболических и воспалительных молекул у мужчин, реконвалесцентов COVID-19, в зависимости от отсутствия или наличия постковидного синдрома легкой и средней степеней тяжести, Me [Q₂₅; Q₇₅]. С. 80
29. Таблица 14 – Вариабельность уровня исследуемых метаболических и воспалительных молекул у женщин, реконвалесцентов COVID-19, в зависимости от отсутствия или наличия постковидного синдрома легкой и средней степеней тяжести, Me [Q₂₅; Q₇₅]. С. 81

30. Таблица 15 – Однофакторный логистический регрессионный анализ шанса наличия постковидного синдрома у реконвалесцентов COVID-19. С. 84
31. Таблица 16 – Однофакторный логистический регрессионный анализ шанса наличия постковидного синдрома легкой степени тяжести у реконвалесцентов COVID-19. С. 86
32. Таблица 17 – Однофакторный логистический регрессионный анализ шанса наличия постковидного синдрома средней степени тяжести у реконвалесцентов COVID-19. С. 87

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор выражает глубокую благодарность научному руководителю чл.-корр. РАН, д-ру мед. наук, профессору Рагино Юлии Игоревне за помощь и поддержку на протяжении всех этапов работы над диссертационным исследованием. Также автор выражает особую благодарность канд-ту мед. наук Афанасьевой Алёне Дмитриевне, канд-ту мед. наук Гарбузовой Евгении Витальевне, д-ру мед. наук, профессору Логвиненко Ирине Ивановне, д-ру биол. наук, доценту Каштановой Елене Владимировне, д-ру биол. наук Полонской Яне Владимировне, д-ру биол. наук Стахнёвой Екатерине Михайловне, канд-ту мед. наук Шрамко Виктории Сергеевне, канд-ту мед. наук Щербаковой Лилии Валерьевне за неоценимую помощь в реализации данной работы.