

Карасева Александра Александровна

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

3.1.18. Внутренние болезни

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»

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

Научный руководитель:

Член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук,
профессор

Рагино Юлия Игоревна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Шпагина Любовь Анатольевна

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

доктор медицинских наук, профессор

Аралова (Клестер) Елена Борисовна

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

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

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

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

Автореферат разослан «_____» _____ года

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

С. В. Мустафина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

С начала пандемии новой коронавирусной инфекции 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 - постковидный синдром (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 заболевания, с симптомами, которые длятся не менее 2 месяцев и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом (Soriano J. V. et al., 2022). Этот феномен стал важным объектом исследования в медицине вследствие увеличения частоты встречаемости данного состояния, пролонгированного влияния на состояние здоровья пациентов и многообразных 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 трудоспособность (Al-Aly Z. et al., 2024). Это создает серьезные вызовы для общества в целом, требуя комплексного подхода к решению этой проблемы и значительных ресурсов (Hoffmann K. et al., 2024). Научные исследования направлены на выявление факторов риска (ФР) развития ПКС и разработку стратегий профилактики и лечения с целью снижения тяжести и продолжительности симптомов.

Установлено, что во время возникшей в 2020 году пандемии COVID-19, наличие метаболических нарушений, в частности, ожирения, связано с более высоким риском тяжелого течения и неблагоприятного клинического исхода инфекции SARS-CoV-2, а также развития осложнений (Cai Z. et al., 2021). Было выдвинуто предположение, что при абдоминальном ожирении (АО) конституционная сверхэкспрессия ангиотензинпревращающего фермента, рецептора SARS-CoV-2, может способствовать развитию цитокинового шторма (Vadgama N. et al., 2022). Патогенетической основой, в том числе, является участие многих адипокинов в модуляции иммунного ответа организма с реализацией местных и системных воспалительных процессов.

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 % (Sk Abd Razak R. et al., 2024). 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 (Арутюнов А. Г. и соавт., 2021). 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 (Parums D. V. et al., 2024; Lippi G. et al., 2025), 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 болезни сердца (ИБС), а также воспалительным заболеваниями сердца (перикардит, миокардит), сердечной недостаточности и тромбоэмболии легочной артерии (Xie Y. et al., 2022).

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 особенностей в развитии постинфекционных состояний. Реакции иммунной системы после COVID-19 отличаются от иммунного ответа, наблюдаемого в остром периоде (Bekbossynova M. et al., 2022). 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 (Tsilingiris D. et al., 2022; Vojdani A. et al., 2024). Наличие метаболических нарушений в организме 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 (Ronca D. B. et al., 2025).

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. Определить критерии и признаки разных степеней тяжести постковидного синдрома у реконвалесцентов COVID-19.
2. Изучить ассоциации тяжести постковидного синдрома с наличием ожирения, в том числе абдоминального, а также других метаболических нарушений, включая липидные, у реконвалесцентов COVID-19.
3. Изучить ассоциации тяжести постковидного синдрома с уровнями в крови адипоцитокинов и метаболических гормонов у реконвалесцентов COVID-19 для уточнения и дополнения этиопатогенеза постковидного синдрома.

Научная новизна работы

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 (Exp (B) = 3,138; 95 % ДИ 1,797–4,549; $p < 0,001$) и с ОТ (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 (Exp (B) = 0,975; 95 % ДИ 0,951–0,999, $p = 0,043$), индексом висцерального ожирения и инсулинорезистентности VAI (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 (Exp (B) = 2,357; 95 % ДИ 1,319–4,211; $p = 0,004$) и индексом висцерального ожирения и инсулинорезистентности VAI (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 (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 (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 обсервационное исследование. В период с ноября 2020 года по декабрь 2021 года на базе НИИТПМ – филиала ИЦИГ СО РАН было обследовано 315 реконвалесцентов COVID-19, после исключения из выборки лиц с отсутствием клиничко – лабораторных и/или инструментальных данных, в настоящее исследование были включены 270 реконвалесцентов COVID-19.

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

Достоверность и обоснованность результатов исследования обеспечена достаточным объемом выборки ($n = 270$), 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.

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

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.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ 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.

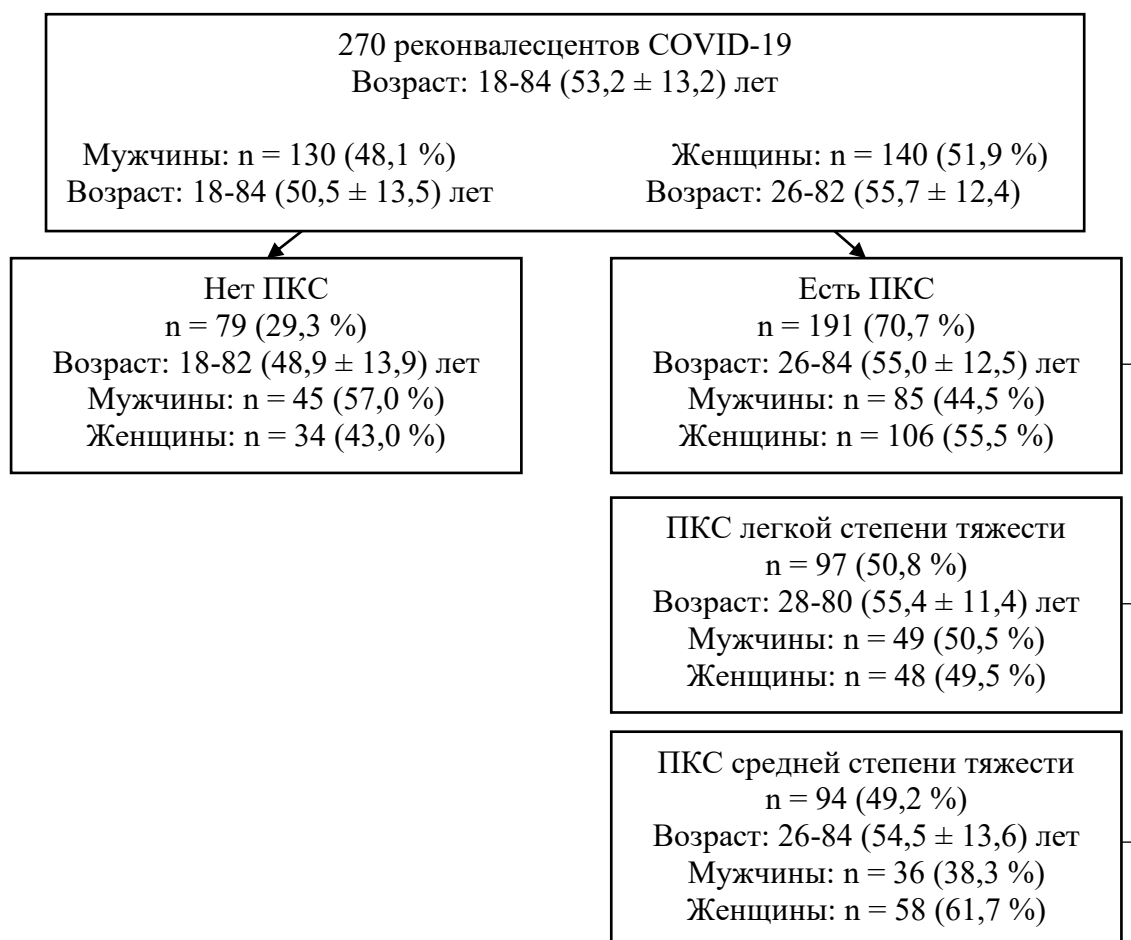


Рисунок 1 – Дизайн исследования

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 (из них 48,1 % мужчин) в возрасте 18–84 лет, средний возраст (53,2 ± 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.

Пациенты были распределены в соответствии с наличием/отсутствием ПКС 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. 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, алоpecia, гипергликемия натощак $\geq 7,0$ ммоль/л, бронхолегочные заболевания de novo, ССЗ de novo). Структура выявленного ПКС легкой и средней степени тяжести представлена на рисунке 2.

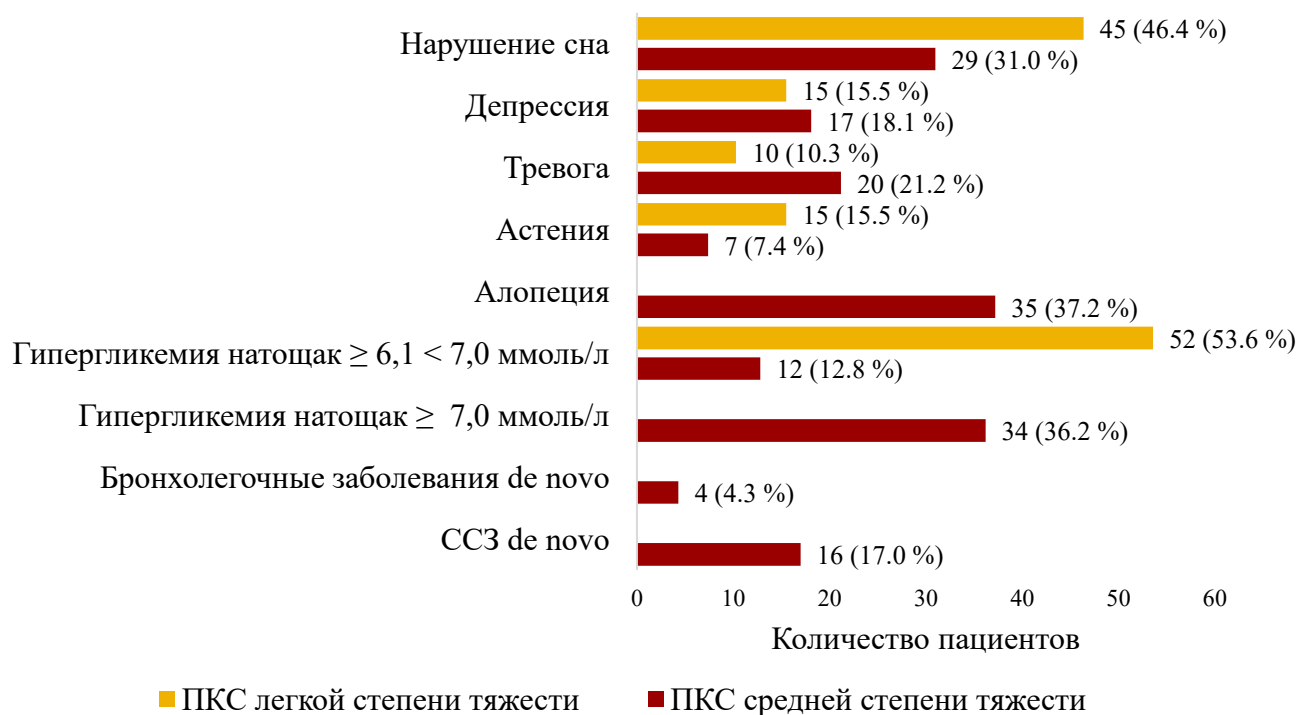


Рисунок 2 – Структура постковидного синдрома легкой и средней степени тяжести

Комплексная клиничко-инструментальная оценка состояния здоровья проводилась специалистами НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН. В обследование входили: сбор анамнестических и демографических сведений; оценка курения и медикаментозной терапии; трехкратное измерение артериального давления; антропометрия (рост, вес, окружность талии, окружность бедер, расчет индекса массы тела по формуле Кетле – $\text{кг}/\text{м}^2$); регистрация ЭКГ и другие функциональные тесты. Рост фиксировался при помощи стендового ростомера, масса тела – на электронных весах. Курящими считались лица, выкуривающие хотя бы одну сигарету в сутки. Все пациенты были осмотрены врачом-терапевтом, врачом-кардиологом, врачом-эндокринологом, врачом-сомнологом, врачом-пульмонологом, врачом-дерматовенерологом, врачом-неврологом.

АО регистрировали по данным измерения ОТ: у мужчин – более 94 см, у женщин – более 80 см. 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, 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. Диагноз алопеции был выставлен на основании осмотра врача дерматовенеролога. 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). 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. 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 .

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. Оценивались показатели глюкозы сыворотки крови натощак, параметры функции почек (креатинин, мочевины, расчет скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) проводился по формуле СКД-ЕРІ. Дополнительно рассчитывали индексы ИР: триглицеридно-глюкозный индекс (TyG), его производные: индекс TyG-WS, TyG-BMI. В дополнение были рассчитаны индексы на основе липидных и антропометрических показателей: индекс накопления липидов (LAP) и индекс висцерального ожирения (VAI).

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 $(E) \leq 50$ см/сек.

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.

Методы статистического анализа

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 сопряженности 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 ($p < 0,05$).

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, Ме [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 p₂₋₃ = 0,936 p₁₋₃ = 0,007
Мужчины, n (%)	45 (57,0 %)	49 (50,5 %)	36 (38,3 %)	p = 0,042 p₁₋₂ = 0,394 p₂₋₃ = 0,089 p₁₋₃ = 0,014
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 p₁₋₃ = 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 p₁₋₃ = 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 p₂₋₃ = 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 p₂₋₃ = 0,099 p₁₋₃ = 0,129
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 p₂₋₃ = 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 p₂₋₃ = 0,048 p₁₋₃ = 0,220
Бронхолегочные заболевания до COVID-19, n (%)	9 (11,4 %)	10 (10,3 %)	9 (9,6 %)	p = 0,818

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

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

Обобщая проанализированные данные имеющихся в литературе исследований, 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 (характеризующаяся развитием потенциально обратимых состояний с оценкой выраженности симптомов) и средняя степень тяжести ПКС (характеризующаяся развитием хронического состояния или утяжелением ранее имеющегося заболевания, а также степенью выраженности симптомов) (Таблица 2).

Наличие и степень тяжести ПКС, по нашему мнению, определяется наличием хотя бы одного признака из представленных в таблице 2 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.

Таблица 2 – Характеристика легкой и средней степеней тяжести постковидного синдрома

Система	Постковидный синдром легкой степени тяжести	Постковидный синдром средней степени тяжести
Сердечно-сосудистая система	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	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

Система	Постковидный синдром легкой степени тяжести	Постковидный синдром средней степени тяжести
	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
Желудочно-кишечные проявления	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	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	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,	Выраженные когнитивные нарушения, существенно затрудняющие повседневную жизнь

Система	Постковидный синдром легкой степени тяжести	Постковидный синдром средней степени тяжести
	ощущение «тумана в голове» и т.д.)	
	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	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	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 тромбозомболических осложнений (шкала IMPROVEDD \geq 2 баллов)

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

Число пациентов, страдающих ожирением (определенного по ИМТ \geq 30 кг/м²), было значимо выше в 2 раза в группе с наличием ПКС легкой степени тяжести в сравнении с пациентами, у которых ПКС не развился (таблица 3). У пациентов с легкой и средней степенью тяжести ПКС чаще регистрировалась АГ по сравнению с лицами, не имеющими ПКС. Число пациентов с впервые зарегистрированной гипергликемией натощак \geq 6,1 < 7,0 ммоль/л было значимо выше в 4 раза в группе с наличием ПКС легкой степени тяжести в сравнении с пациентами, имеющих ПКС средней степени тяжести.

Таблица 3 – Частота факторов риска хронических неинфекционных заболеваний у пациентов с постковидным синдромом легкой и средней степени 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 p₁₋₂ = 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 p₁₋₂ < 0,001 p ₂₋₃ = 0,605 p₁₋₃ = 0,004
Гипергликемия натощак ≥ 6,1 <7,0 ммоль/л	—	52 (53,6 %)	12 (12,8 %)	p₂₋₃ < 0,001
Гипергликемия натощак ≥ 7,0 ммоль/л	—	—	34 (36,2 %)	—
Астения	—	15 (15,5 %)	7 (7,4 %)	p ₂₋₃ = 0,083

У реконвалесцентов COVID-19 с ПКС легкой степени тяжести уровень глюкозы сыворотки крови натощак был значимо выше в 1,09 раза по сравнению с лицами, у которых ПКС не развился (6,40 [5,70; 6,90] против 5,80 [5,40; 6,10], $p_{1-2} < 0,001$). У реконвалесцентов COVID-19 с ПКС средней степени тяжести уровень глюкозы сыворотки крови натощак был значимо выше в 1,10 раз по сравнению с лицами, у которых ПКС не развился (6,35 [5,70; 7,60] против 5,80 [5,40; 6,10], $p_{1-3} < 0,001$).

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); $TyG-WC$ (в 1,13 раза и в 1,10 раза соответственно); $TyG-BMI$ (в 1,09 раза и в 1,05 раза соответственно), LAP (в 1,30 раза и в 1,27 раз соответственно) (Таблица 4). 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 имеющих ПКС.

Таблица 4 – Показатели индексов инсулинорезистентности 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
TyG, 1 усл. ед.	8,71 [8,25; 9,13]	8,88 [8,51; 9,19]	8,89 [8,35; 9,58]	p₁₋₂ = 0,036 p ₂₋₃ = 0,474 p₁₋₃ = 0,020
TyG-WC, 1 усл. ед.	804,46 [698,15; 914,60]	905,74 [785,01; 990,26]	884,85 [741,93; 1043,19]	p₁₋₂ = 0,001 p ₂₋₃ = 0,619 p₁₋₃ = 0,008
TyG-BMI, 1 усл. ед.	239,62 [199,46; 267,76]	260,83 [221,84; 309,64]	251,16 [215,91; 309,87]	p₁₋₂ = 0,001 p ₂₋₃ = 0,430 p₁₋₃ = 0,015
LAP, 1 усл. ед.	41,50 [20,54; 75,09]	53,81 [34,98; 84,35]	52,87 [26,35; 111,20]	p₁₋₂ = 0,034 p ₂₋₃ = 0,996 p₁₋₃ = 0,044
VAI, 1 усл. ед.	1,61 [0,88; 2,59]	1,74 [1,16; 2,63]	1,85 [1,12; 4,31]	p ₁₋₂ = 0,295 p ₂₋₃ = 0,131 p₁₋₃ < 0,001

При оценке функции внешнего дыхания было получено, что показатели ОФВ₁ были ниже у реконвалесцентов COVID-19 с легкой степенью тяжести ПКС по сравнению с лицами без ПКС (3,03 [2,46; 3,81] против 3,51 [2,71; 4,20], p = 0,029) и у реконвалесцентов COVID-19 со средней степенью тяжести ПКС по сравнению с лицами без ПКС (3,05 [2,50; 3,62] против 3,51 [2,71; 4,20], p = 0,003). Показатели ФЖЭЛ также были ниже у реконвалесцентов COVID-19 с легкой степенью тяжести ПКС по сравнению с лицами без ПКС (3,76 [3,09; 4,85] против 4,17 [3,48; 5,22], p = 0,009), и у реконвалесцентов COVID-19 со средней степенью тяжести ПКС по сравнению с лицами без ПКС (3,74 [2,98; 4,48] против 4,17 [3,48; 5,22], p = 0,002). При этом, различий в индексе Тиффно получено не было.

По данным ЭхоКГ, наличие ДД ЛЖ значимо чаще определялось у реконвалесцентов COVID-19 с легкой степенью тяжести ПКС по сравнению с лицами без ПКС (61 (62,9 %) против 24 (30,4 %), p < 0,001) и у реконвалесцентов COVID-19 со средней степенью тяжести ПКС по сравнению с лицами без ПКС (59 (62,8 %) против 24 (30,4 %), p < 0,001), однако в отношении показателей фракции выброса ЛЖ и расчетного давления в легочной артерии значимости получено не было.

Далее был проведен многофакторный логистический регрессионный анализ шанса наличия ПКС у реконвалесцентов COVID-19 (со стандартизацией по возрасту и полу) (Таблица 5). Было выявлено, что шанс наличия ПКС у реконвалесцентов COVID-19 прямо ассоциирован с мужским полом (p = 0,001), с увеличением ОТ на 1 см (p = 0,040) и с повышением уровня глюкозы сыворотки крови натощак на 1 ммоль/л (p < 0,001).

Таблица 5 – Многофакторный логистический регрессионный анализ шанса наличия постковидного синдрома у реконвалесцентов COVID-19 (со стандартизацией по возрасту и полу)

Параметр	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
ОТ, на 1 см	1,040	1,001–1,082	p = 0,040
Глюкоза сыворотки крови натощак, на 1 ммоль/л	3,138	1,797–4,549	p < 0,001
АГ, наличие против отсутствия	1,481	0,697–3,145	p = 0,307

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. 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.

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), 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 6).

Таблица 6 – Многофакторный логистический регрессионный анализ шанса наличия постковидного синдрома у реконвалесцентов COVID-19 (со стандартизацией по возрасту и полу)

Параметр	Многофакторный анализ		
	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
Глюкоза сыворотки крови натощак, на 1 ммоль/л	1,736	1,268–2,378	p = 0,001
VAI, на 1 усл. ед.	1,224	1,015–1,475	p = 0,034

Параметр	Многофакторный анализ		
	Exp B	95,0 % C.I.	p
САД, на 1 мм рт. ст.	0,975	0,951-0,999	p = 0,043
ССЗ до COVID-19, наличие против отсутствия	0,365	0,157-0,846	p = 0,019

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 (Exp (B) = 2,357; 95 % ДИ 1,319–4,211; p = 0,004), в 1,4 раза – при увеличении индекса VAI (Exp (B) = 1,430; 95 % ДИ 1,057–1,934; p = 0,020) и уменьшался при наличии ССЗ до COVID-19 (Exp (B) = 0,160; 95 % ДИ 0,037–0,687; p = 0,014). У женщин не было выявлено ассоциаций с описанными выше параметрами.

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

При сравнительном анализе концентрации исследуемых метаболических и воспалительных молекул у реконвалесцентов COVID-19 в зависимости от отсутствия или наличия ПКС разной степени тяжести было выявлено, что уровень в крови ИЛ-6 был выше: в 1,3 раза у лиц с ПКС в сравнении с лицами без ПКС (2,76 [1,73; 4,43] против 2,10 [1,35; 3,08], p = 0,016), в том числе уровень в крови ИЛ-6 был выше в 1,3 раза у лиц с легкой степенью тяжести ПКС в сравнении с лицами без ПКС (2,80 [1,79; 4,87] против 2,10 [1,35; 3,08], p = 0,027) и уровень в крови ИЛ-6 был выше в 1,3 раза у лиц со средней степенью тяжести ПКС в сравнении с лицами без ПКС (2,72 [1,66; 4,24] против 2,10 [1,35; 3,08], p = 0,032).

Среди мужчин с ПКС в сравнении с мужчинами без ПКС в крови были выше уровни следующих молекул: ИЛ-6 в 1,5 раза (2,77 [1,64; 4,59] против 1,82 [1,35; 2,90], p = 0,018), МСР-1 в 1,2 раза (361,11 [281,48; 420,83] против 310,19 [215,85; 392,50], p = 0,042), вчСРБ в 1,9 раз (4,41 [2,59; 10,68] против 2,32 [1,36; 7,44], p = 0,011).

У мужчин с ПКС средней степени тяжести в сравнении с мужчинами без ПКС в крови были выше уровни следующих молекул: ИЛ-6 в 1,9 раз (3,52 [1,98; 4,34] против 1,82 [1,35; 2,90], p = 0,008), вчСРБ в 1,7 раз (4,03 [2,74; 11,43] против 2,32 [1,36; 7,44], p = 0,020). Уровень вчСРБ также статистически значимо был выше в 2,1 раза у мужчин с ПКС легкой степени тяжести в сравнении с мужчинами без ПКС (4,78 [2,43; 10,65] против 2,32 [1,36; 7,44], p = 0,028).

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

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. Было выявлено, что у мужчин шанс наличия ПКС прямо ассоциирован с уровнем вчСРБ в крови ($\text{Exp}(B) = 1,113$; 95 % ДИ 1,005–1,223; $p = 0,040$).

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 ($\text{Exp}(B) = 1,132$; 95 % ДИ 1,011–1,266; $p = 0,031$).

При проведении однофакторного логистического регрессионного анализа шанса наличия ПКС средней степени тяжести у реконвалесцентов COVID-19 (со стандартизацией по полу и возрасту), было выявлено, что шанс наличия ПКС средней степени тяжести у реконвалесцентов COVID-19 прямо ассоциирован с концентрацией в крови С-пептида ($\text{Exp}(B) = 1,001$; 95 % ДИ 1,000–1,003; $p = 0,048$).

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) 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.

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 биомолекулами.

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 потенциальных 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 ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Карасева А.А.**, Худякова А.Д., Рагино Ю.И. Нарушения метаболизма и риск заболевания COVID-19 // Сибирский научный медицинский журнал. – 2022. – Т. 42, № 1. – С. 1-12. DOI: 10.18699/SSMJ20220101.
2. **Карасева А.А.**, Евдокимова Н.Е., Каширина А.П., Стрюкова Е.В., Худякова А.Д., Логвиненко И.И. Нарушения метаболизма и риск заболевания COVID-19 // Пять уроков пандемии COVID-19 в Сибири в 2020-2021 годах. Новосибирск: Федеральное государственное унитарное предприятие "Академический научно-издательский, производственно-полиграфический и книгораспространительский центр "Наука". - 2022. – С. 74-90.
3. **Карасева А.А.**, Худякова А.Д., Гарбузова Е.В., Рагино Ю.И., Логвиненко И.И. Степени тяжести постковидного синдрома: систематический обзор // Архивь внутренней медицины. – 2023. – Т. 13, № 6. – С. 422-435. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-6-422-435.
4. **Карасева А.А.**, Афанасьева А.Д., Гарбузова Е.В., Кузнецов А.А., Палехина Ю.Ю., Щепина Ю.В., Шрамко В.С., Логвиненко И.И., Рагино Ю.И. Степени тяжести постковидного синдрома у реконвалесцентов COVID-19 и их ассоциации с основными факторами риска хронических неинфекционных заболеваний // Архивь внутренней медицины. – 2024. – Т. 14, № 4. – С. 298-311. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-4-298-311.
5. **Карасева А.А.**, Афанасьева А.Д., Гарбузова Е.В., Каштанова Е.В., Полонская Я.В., Шрамко В.С., Логвиненко И.И., Рагино Ю.И. Ассоциации уровней биохимических маркеров хронического и острого воспаления, абдоминального ожирения и постковидного синдрома у реконвалесцентов COVID-19 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23, № 10. – С. 74-81. DOI: 10.15829/1728-8800-2024-4131
6. **Карасева А.А.**, Афанасьева А.Д., Гарбузова Е.В., Каштанова Е.В., Полонская Я.В., Стахнёва Е.М., Шрамко В.С., Щербакова Л.В., Логвиненко И.И., Рагино Ю.И. Ассоциации уровней метаболических и воспалительных молекул и постковидного синдрома разной степени тяжести // Бюллетень сибирской медицины. – 2025. – Т. 24, № 2. – С. 44-51. DOI: 10.20538/1682-0363-2025-2-44-51.

7. **Карасева А.А.**, Афанасьева А.Д., Гарбузова Е.В., Каштанова Е.В., Полонская Я.В., Шрамко В.С., Логвиненко И.И., Рагино Ю.И. «Способ оценки риска развития постковидного синдрома у мужчин». Патент № 2841474 С1 Российская Федерация, дата регистрации 06.06.2025.
8. **Карасева А.А.**, Афанасьева А.Д., Гарбузова Е.В., Апарцева Н.Е., Зорина В.В., Полонская Я.В., Стахнёва Е.М., Логвиненко И.И. «Адипокиновый профиль лиц с постковидным синдромом (АППКС)». Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2024623938 (RU), дата регистрации 05.09.2024.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия	СКФ	скорость клубочковой фильтрации
АО	абдоминальное ожирение	ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения	ТГ	триглицериды
вчСРБ	С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом	ФЖЭЛ	форсированная жизненная емкость легких
ДАД	диастолическое артериальное давление	ФР	факторы риска
ДД ЛЖ	диастолическая дисфункция левого желудочка	ХС ЛВП	холестерин липопротеинов высокой плотности
ИБС	ишемическая болезнь сердца	ХС ЛНП	холестерин липопротеинов низкой плотности
ИЛ	интерлейкин	ЭхоКГ	эхокардиография
ИМТ	индекс массы тела	COVID-19	Coronavirus Disease 2019
ИР	индекс инсулинорезистентности	HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
ИФН-α	интерферон альфа	LAP	Lipid Accumulation Product
ОФВ1	объем форсированного выдоха за 1 первую секунду	MCP-1	Monocyte Chemotactic Protein 1
ОШ	отношение шансов	SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus 2
ПКС	постковидный синдром	TyG	Triglyceride-glucose index
ПЦР	полимеразная цепная реакция	TyG-BMI	Triglyceride glucose-body mass index
РНК	рибонуклеиновая кислота	TyG-WC	Triglyceride-glucose-waist circumference index
САД	систолическое артериальное давление	VAI	Visceral Adiposity Index