



DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-2-108-115
УДК [616.9:578.834.1-06]:616-036.8-008.6
EDN: LEJDUX



Т.Ю. Агафонова*¹, Н.Н. Еловикова²,
О.В. Бронникова¹, Д.А. Голядинец¹

¹ — ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России,
кафедра пропедевтики внутренних болезней № 1, Пермь, Россия

² — ООО «Городская поликлиника», Пермь, Россия

ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ: ПЕРСИСТЕНЦИЯ СИМПТОМОВ И ФАКТОРЫ РИСКА (ПРОДОЛЬНОЕ ОБСЕРВАЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

T.Yu. Agafonova*¹, N.N. Elovikova²,
O.V. Bronnikova¹, D.A. Golyadinets¹

¹ — E.A. Wagner Perm State Medical University of the Ministry of Health.
Department of Propaedeutics of Internal Diseases No. 1, Perm, Russia

² — City Polyclinic, Perm, Russia

Post-COVID Syndrome: Persistence of Symptoms and Risk Factors (Longitudinal Observational Study)

Резюме

Цель исследования: изучение динамики симптомов постковидного синдрома (в зависимости от результатов полимеразной цепной реакции на SARS-CoV-2) и факторов, оказывающих на нее влияние. **Материалы и методы.** Исследование когортное, обсервационное продольное. I этап: одномоментный анализ медицинских карт пациентов с давностью COVID-19 12 мес. (анкета на постковидный синдром, анализы крови). II этап: повторное анкетирование, давность заболевания — 24 мес. Выделены тестовая (положительная полимеразная цепная реакция, 138 чел.) и контрольная (отрицательная полимеразная цепная реакция, 87 чел.) группы. Статистический анализ: пакет Statistica 13.5.0.17. **Результаты.** Через 1 год после COVID-19 частота проявлений постковидного синдрома составила (тестовая vs контрольная группы): астения 63 % vs 64 %; снижение качества жизни 59 % vs 56 %; респираторный синдром 60 % vs 49 %; артралгии 55 % vs 49 %; кардиальный синдром 47 % vs 46 %, (разница не достоверна); симптомы, связанные с женским полом ($r=0,231-0,379$), тяжестью COVID-19 ($r=0,187-0,425$); Д-димер ($r=0,244-0,328$). Через 2 года частота симптомов составила: астения 43 % vs 45 %; кардиальные симптомы 23 % vs 15 %; респираторные симптомы 18 % vs 22 %; кожные проявления 8 % vs 12 %; снижение качества жизни 7 % vs 9 %, разница не достоверна; симптомы, связанные с возрастом ($r=0,208-0,402$). На протяжении двух лет симптомы коррелировали с тромбоцитами ($r=-0,322-0,403$), ферментами печени ($r=0,216-0,298$), липидами крови ($r=0,188-0,257$). **Заключение.** Выраженность постковидного синдрома не зависит от результатов полимеразной цепной реакции на SARS-CoV-2. Частота кардиальных и респираторных синдромов через 2 года снижается в 2-3 раза; качество жизни улучшается. Астения — самый долгосрочный синдром. Факторы риска постковидного синдрома в течение 1-го года — тяжесть COVID-19, женский пол, уровень Д-димера; со 2-го года — возраст. В течение двух лет после COVID-19 требуется контроль ферментов печени, липидного спектра, тромбоцитов.

Ключевые слова: постковидный синдром, динамика, полимеразная цепная реакция, факторы риска

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 01.02.2024 г.

Принята к публикации 11.03.2024 г.

*Контакты: Татьяна Юрьевна Агафонова, e-mail: agaf74@mail.ru

*Contacts: Tatyana Yu. Agafonova, e-mail: agaf74@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9935-0040>

Для цитирования: Агафонова Т.Ю., Еловикова Н.Н., Бронникова О.В. и др. ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ: ПЕРСИСТЕНЦИЯ СИМПТОМОВ И ФАКТОРЫ РИСКА (ПРОДОЛЬНОЕ ОБСЕРВАЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ). Архивъ внутренней медицины. 2024; 14(2): 108-115. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-2-108-115. EDN: LEJDX

Abstract

The aim — studying the dynamics of symptoms of post-COVID syndrome (depending on the results of depending on the results of the polymerase chain reaction for SARS-CoV-2) and the factors influencing it. **Materials and methods.** A study is a cohort, observational longitudinal. Stage I: snapshot analysis of medical records of patients with COVID-19 disease history 12 months. (questionnaire for post-COVID syndrome, blood tests). Stage II: questionnaire repeat, disease history — 24 months. There were test (positive polymerase chain reaction, 138 people) and control (negative polymerase chain reaction, 87 people) groups. Statistical analysis: package Statistica 13.5.0.17. **Results.** 1 year after COVID-19, the frequency of manifestations of post-COVID syndrome was (test vs control group): asthenia 63 % vs 64 %, decreased quality of life 59 % vs 56 %, respiratory syndrome 60 % vs 49 %, arthralgia 55 % vs 49 %, cardiac syndrome 47 % vs 46 % (the difference is not significant); symptoms are associated with female gender ($r=0.231-0.379$), severity of COVID-19 ($r=0.187-0.425$), D-dimer ($r=0.244-0.328$). After 2 years, the frequency of symptoms was: asthenia 43 % vs 45 %, cardiac symptoms 23 % vs 15 %, respiratory symptoms 18 % vs 22 %, skin manifestations 8 % vs 12 %, decreased quality of life 7 % vs 9 %, the difference is not significant; symptoms are associated with age ($r=0.208-0.402$). During two years, symptoms have been correlating with platelets ($r=-0.322-0.403$), liver enzymes ($r=0.216-0.298$), blood lipids ($r=0.188-0.257$). **Conclusions.** The severity of post-COVID syndrome does not depend on the results of the polymerase chain reaction for SARS-CoV-2. The frequency of cardiac and respiratory syndromes after 2 years decreases by 2-3 times; quality of life improves. Asthenia is the most long-term syndrome. Risk factors for post-COVID syndrome during the 1st year — severity of COVID-19, female gender, D-dimer level; from the 2nd year — age. For two years after COVID-19, monitoring of liver enzymes, lipids, and platelets is required.

Key words: post-COVID syndrome, dynamics, polymerase chain reaction, risk factors

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 01.02.2024

Accepted for publication on 11.03.2024

For citation: Agafonova T.Yu., Elovikova N.N., Bronnikova O.V. et al. Post-COVID Syndrome: Persistence of Symptoms and Risk Factors (Longitudinal Observational Study). The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(2): 108-115. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-2-108-115. EDN: LEJDX

АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, НКВИ — новая коронавирусная инфекция, ПЦР — полимеразная цепная реакция, COVID-19 — COroNaVIrus Disease 2019, SARS-CoV-2 — Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2

Введение

Термином «постковидный синдром» описывают стойкие или новые симптомы, возникающие через три месяца после острого заболевания COVID-19 и не связанные с альтернативными диагнозами [1, 2]. Распространенность постковидного синдрома значительно различается, составляя от 10-20 %, по данным ВОЗ, до 60-80 % по результатам мета-анализов и оригинальных исследований [3-5]. Такой значительный разброс сведений о распространенности постковидного синдрома объясняется его крайней клинической гетерогенностью, а также отсутствием единого и конкретного определения данного состояния.

Разнородные клинические симптомы, составляющие постковидный синдром, сгруппированы в кластеры (когнитивные, нервно-психические, кардиореспираторные, пищеварительные, астенические и другие) [6]. Выявлены некоторые факторы риска развития синдрома: пожилой возраст, повышенный индекс массы тела, сопутствующие заболевания, специфические симптомы острого течения COVID-19 (в частности, одышка), количество симптомов в острой фазе и женский пол [3, 7, 8].

Показано, что со временем частота симптомов значительно снижается, однако через 6, 12, 18 и 24 месяца после установления диагноза COVID-19 доля пациентов хотя бы с одним симптомом составляет 32,3 %, 30,5 %, 25,8 % и 33,3 % соответственно [9]. Самыми долгосрочными последствиями COVID-19 (при

максимальном сроке наблюдения 20 месяцев) авторы называют нарушение сна, депрессию, парестезии [6], а также гипосмию и утомляемость [10], изменения кожи и слизистых, потливость, отеки [11], наиболее продолжительные кластеры симптомов описаны у женщин в возрасте 20 лет и старше [4].

Имеются данные о связи выраженности клинических симптомов постковидного синдрома с лабораторными показателями: Д-димером, маркерами воспаления и печеночного цитолиза [8,12], а также с наличием положительной полимеразной цепной реакции (ПЦР) на SARS-CoV-2 в острой фазе заболевания [13]. В связи с этим представляет интерес продолжение обсервационных исследований в отношении постковидного синдрома: определение его максимальной продолжительности и факторов риска персистенции симптомов.

Цель исследования: изучение динамики симптомов постковидного синдрома (в зависимости от результатов ПЦР на SARS-CoV-2) и факторов, оказывающих на нее влияние.

Материалы и методы

Тип исследования: когортное, обсервационное продольное. Местом проведения исследования выбрана ООО «Городская поликлиника», г. Пермь. Дизайн исследования включал 2 этапа.

Таблица 1. Характеристика тестовой и контрольной групп
Table 1. Characterization of the test and control groups

Параметр Parameter	Тестовая группа Test group, n=138	Контрольная группа Control group, n=87	P
Количество мужчин, абс. Number of men, abs. (%)	27 (20)	18 (21)	>0,1
Возраст, лет Age, years, Me (Q25-75 %)	61 (47-70)	59 (44- 67)	0,199
Легкая степень тяжести COVID-19, абс. Mild severity of COVID-19, abs. (%)	59 (43)	49 (56)	>0,1

Примечание: p — уровень значимости различия
Note: p — level of significance of difference

Первый этап: одномоментный анализ 447 медицинских карт пациентов от 19 до 91 года, получающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, проходивших углубленную диспансеризацию в период с июля 2021 г. по октябрь 2022 г. (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 июля 2021 г. № 698н. «Об утверждении порядка направления граждан на прохождение углубленной диспансеризации, включая категории граждан, проходящих углубленную диспансеризацию в первоочередном порядке». [Электронный ресурс]. Информационно-правовой портал Гарант.ру 1990-2021. Электр. дан. <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/401344234/> (дата обращения 25.01.2024) и перенесших новую коронавирусную инфекцию (НКВИ). Исследуемых разделили на две подгруппы: тестовую с положительным результатом ПЦР на SARS-CoV-2 (227 чел.) и контрольную — с отрицательным (200 чел.). Давность COVID-19 до диспансеризации в группах составила в среднем 12 месяцев.

Таблица 2. Показатели крови пациентов с лабораторно подтвержденным (тестовая группа) и не подтвержденным (контрольная группа) перенесенным COVID-19

Показатель	Тестовая группа, n=138	Контрольная группа, n=87	p
	Me (Q25-75 %)		
Клинический анализ крови			
Эритроциты, x10 ¹² /л	4,4 (4,3-4,8)	4,5 (4,3-4,7)	0,606
Гемоглобин, г/л	134 (125-138)	133 (126-140)	0,769
Тромбоциты, x10 ⁹ /л	235 (210-270)	246 (216-270)	0,041
Лейкоциты, x10 ⁹ /л	6,3 (5,6-7,0)	6,2 (5,6-7,3)	0,882
СОЭ, мм/ч	12 (7-15)	10 (7-14)	0,075
Биохимический анализ крови			
АЛТ, ед/л	18,7 (14,9-23,9)	17,4 (12,0-25,5)	0,262
АСТ, ед/л	20,0 (17,2-24,4)	19,2 (17,3-23,0)	0,759
Глюкоза, ммоль/л	5,1 (4,8-5,6)	5,0 (4,6-5,5)	0,102
ЛПНП, ммоль/л	3,0 (2,3-3,8)	3,3 (2,6-4,0)	0,296
Холестерин, ммоль/л	5,2 (4,5-6,2)	5,4 (4,7-6,1)	0,530
Креатинин, мкмоль/л	90,0 (83,7-95,0)	89,0 (86,0-97,0)	0,004
ЛДГ, ед/л	184,9 (161,3-206,3)	187,5 (164,6-216,3)	0,449
Д-димер, нг/мл	0,36 (0,2-0,5)	0,31 (0,21-0,48)	0,283

Примечание: p — уровень значимости различия

Оценивались результаты анкетирования на выявление постковидного синдрома [13], биохимические и клинические анализы крови.

Второй этап: повторное анкетирование включенных в первый этап исследования пациентов для выявления симптомов постковидного синдрома с помощью телефонного опроса. Отклик получили от 138 чел. 61 %) в группе ПЦР-положительных и 87 чел. (44 %) в группе ПЦР-отрицательных респондентов, что определило окончательную численность тестовой и контрольной групп для описательной и сравнительной статистики. Сроки после выздоровления от COVID-19 при повторном анкетировании составили в среднем 24 месяца. Характеристика групп представлена в таблице 1.

Тестовая и контрольная группы сопоставимы по возрасту, полу, тяжести и давности НКВИ.

Этические вопросы. Пациенты дали письменное согласие на обработку персональных данных при включении их в программу углубленной диспансеризации.

Table 2. Blood parameters of patients with laboratory confirmed (test group) and unconfirmed (control group) COVID-19

Parameter	Test group, n=138	Control group, n=87	p
	Me (Q25-75 %)		
Clinical blood test			
Red blood cells, x10 ¹² /L	4,4 (4,3-4,8)	4,5 (4,3-4,7)	0,606
Hemoglobin, g/l	134 (125-138)	133 (126-140)	0,769
Platelets, x10 ⁹ /L	235 (210-270)	246 (216-270)	0,041
Leukocytes, x10 ⁹ /L	6,3 (5,6-7,0)	6,2 (5,6-7,3)	0,882
ESR, mm/h	12 (7-15)	10 (7-14)	0,075
Blood chemistry			
ALT, U/L	18,7 (14,9-23,9)	17,4 (12,0-25,5)	0,262
AST, U/L	20,0 (17,2-24,4)	19,2 (17,3-23,0)	0,759
Glucose, mmol/l	5,1 (4,8-5,6)	5,0 (4,6-5,5)	0,102
β-lipoproteins, mmol/l	3,0 (2,3-3,8)	3,3 (2,6-4,0)	0,296
Cholesterol, mmol/l	5,2 (4,5-6,2)	5,4 (4,7-6,1)	0,530
Creatinine, μmol/l	90,0 (83,7-95,0)	89,0 (86,0-97,0)	0,004
LDH, U/L	184,9 (161,3-206,3)	187,5 (164,6-216,3)	0,449
D-dimer, ng/ml	0,36 (0,2-0,5)	0,31 (0,21-0,48)	0,283

Note: p — level of significance of difference

Статистический анализ. Изучаемые количественные параметры с неправильным распределением представлены в виде медианы (Me), 25(Q25) и 75(Q75) перцентилей — Me (Q25-Q75 %), качественные переменные — в виде процентов от абсолютного количества пациентов в группах. Статистическая обработка данных проводилась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова, U-критерия Манна — Уитни, критерия χ^2 Пирсона (сравнение частот в независимых группах), критерия Мак-Немара (сравнение частот при повторном анкетировании), метода ранговой корреляции Спирмена в программе Statistica 13.5.0.17.

Результаты и обсуждение

Лабораторные данные в рамках первого этапа исследования приведены в *таблице 2*. В тестовой группе показатели креатинина выше, чем в контрольной, тем не менее они не выходят за границы нормальных значений. По показателям гемограммы разницы между группами не обнаружено.

Таблица 3. Данные анкетирования пациентов с лабораторно подтвержденным (тестовая группа) и не подтвержденным (контрольная группа) перенесенным COVID-19 для выявления постковидного синдрома

Параметр	Тестовая группа, n=138	Контрольная группа, n=87	p
Первичное анкетирование			
Усталость, мышечные боли, дисавтономия, когнитивные нарушения, %	63,0	64,4	0,841
Снижение качества жизни и работоспособности, %	59,4	56,3	0,558
Одышка, непереносимость физической нагрузки, кашель, %	56,5	49,4	0,115
Суставные боли, %	55,1	49,4	0,409
Потеря вкуса, обоняния, %	50,7	42,5	0,707
Боли в груди, сердцебиение, отеки ног, %	48,6	46,0	0,707
Выпадение волос, кожная сыпь, %	42,0	32,2	0,139
Сахарный диабет: впервые выявленный, нестабильная гипергликемия, %	14,5	12,6	0,695
Повышение температуры, %	13,8	14,9	0,806
Повторное анкетирование			
Усталость, мышечные боли, дисавтономия, когнитивные нарушения, %	42,8	44,8	0,760
Боли в груди, сердцебиение, отеки ног, %	23,2	14,9	0,132
Одышка, непереносимость физической нагрузки, кашель, %	18,1	21,8	0,493
Выпадение волос, кожная сыпь, %	8,0	11,5	0,376
Снижение качества жизни и работоспособности, %	7,2	9,2	0,600
Суставные боли, %	6,5	4,6	0,547
Потеря вкуса, обоняния, %	5,1	2,3	0,301
Сахарный диабет: впервые выявленный, нестабильная гипергликемия, %	0,0	0,0	-
Повышение температуры, %	0,0	0,0	-

Примечание: p — уровень значимости различия

Показатели первичного анкетирования (на 1-м этапе исследования) и повторного анкетирования (на 2-м этапе исследования), а также сравнительный анализ частот встречаемости субъективных симптомов постковидного синдрома у пациентов с положительными и отрицательными результатами ПЦР представлены в *таблице 3*. Наиболее частыми проявлениями при первичном анкетировании (в среднем через 12 мес. после перенесенного COVID-19) в обеих группах оказались симптомы астенического и респираторного кластеров, а также снижение качества жизни и суставной синдром. Кроме того, практически половина респондентов тестовой группы отмечала аносмию и агевзию, а респондентов контрольной группы — кардиальный синдром.

Повторное анкетирование (в среднем через 24 мес. после острой фазы НКВИ) выявило схожие тенденции в сохранении проявлений постковидного синдрома: в «пятерку» наиболее распространенных вошли астенический, респираторный, кардиальный синдром, кожные симптомы и снижение качества жизни.

Table 3. Survey data of patients with laboratory confirmed (test group) and unconfirmed (control group) COVID-19 to identify post-COVID syndrome

Parameter	Test group, n=138	Control group, n=87	p
Primary survey			
Fatigue, muscle pain, dysautonomia, cognitive deficit, %	63,0	64,4	0,841
Decreased quality of life and performance, %	59,4	56,3	0,558
Shortness of breath, exercise intolerance, cough, %	56,5	49,4	0,115
Joint pain, %	55,1	49,4	0,409
Anosmia, ageusia, %	50,7	42,5	0,707
Chest pain, tachycardia, leg swelling, %	48,6	46,0	0,707
Hair loss, skin rash, %	42,0	32,2	0,139
Diabetes mellitus: newly diagnosed, unstable hyperglycemia, %	14,5	12,6	0,695
Temperature increase, %	13,8	14,9	0,806
Repeated survey			
Fatigue, muscle pain, dysautonomia, cognitive deficit, %	42,8	44,8	0,760
Chest pain, tachycardia, leg swelling, %	23,2	14,9	0,132
Shortness of breath, exercise intolerance, cough, %	18,1	21,8	0,493
Hair loss, skin rash, %	8,0	11,5	0,376
Decreased quality of life and performance, %	7,2	9,2	0,600
Joint pain, %	6,5	4,6	0,547
Anosmia, ageusia, %	5,1	2,3	0,301
Diabetes mellitus: newly diagnosed, unstable hyperglycemia, %	0,0	0,0	-
Temperature increase, %	0,0	0,0	-

Note: p — level of significance of difference

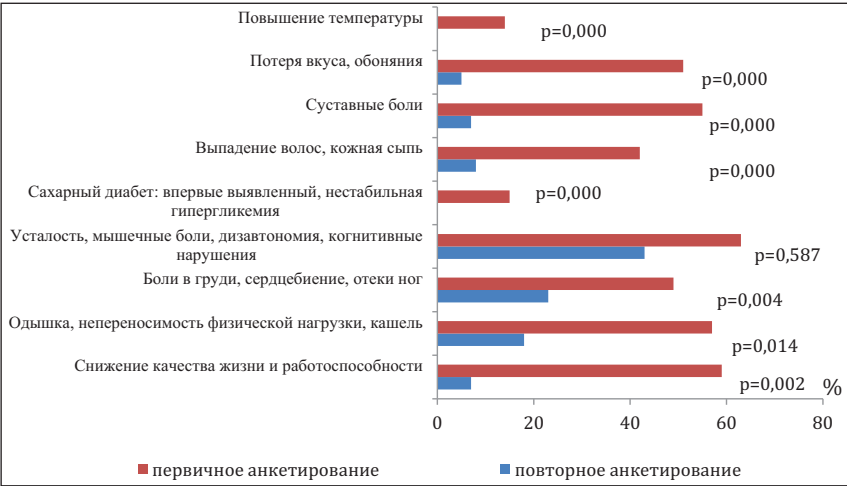


Рисунок 1. Динамика симптомов постковидного синдрома при лабораторно подтвержденной (тестовая группа) перенесенной инфекции SARS-CoV-2

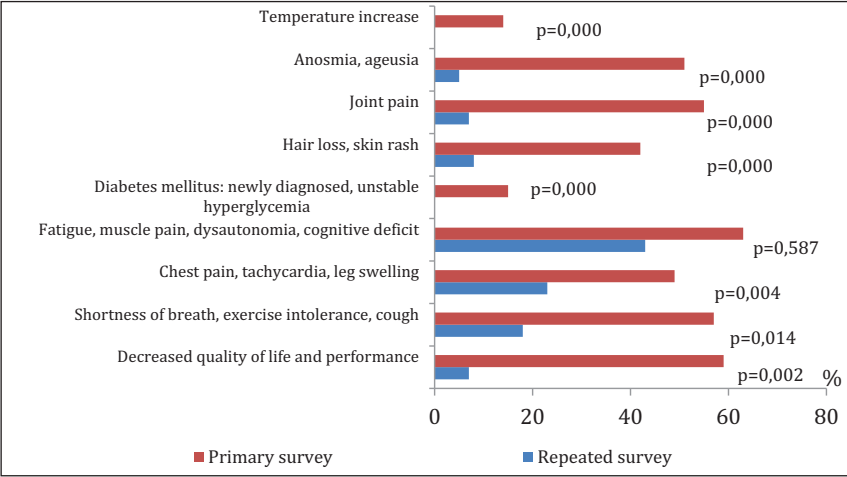


Figure 1. Dynamics of symptoms of post-Covid syndrome in laboratory-confirmed (test group) SARS-CoV-2 infection

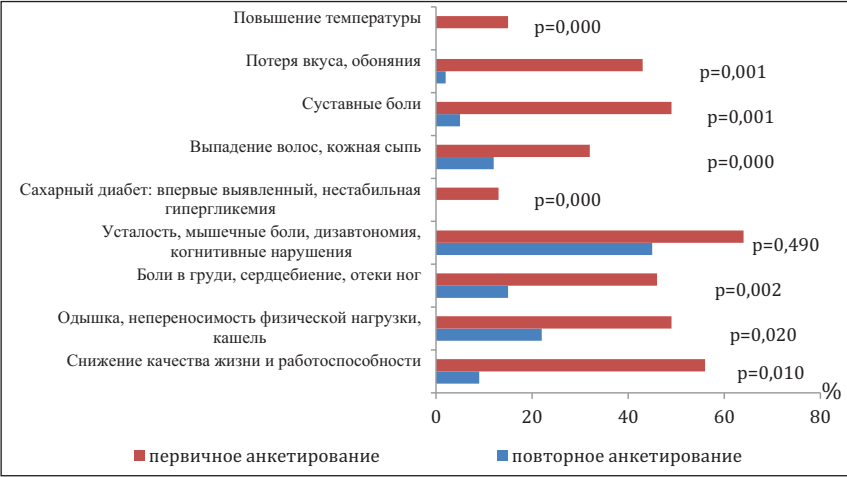


Рисунок 2. Динамика симптомов постковидного синдрома при лабораторно не подтвержденной (контрольная группа) перенесенной инфекции SARS-CoV-2

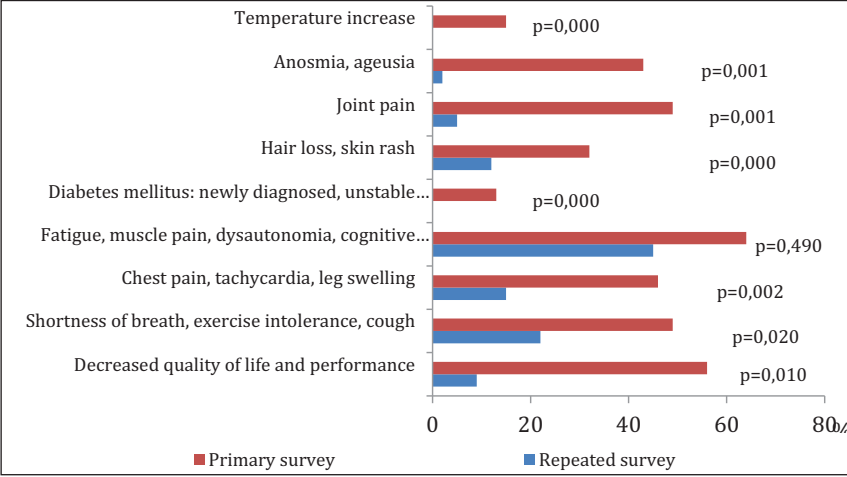


Figure 2. Dynamics of symptoms of post-Covid syndrome in laboratory-unconfirmed (control group) SARS-CoV-2 infection

Тем не менее наблюдалось смещение «акцентов» внутри набора симптомов: второе место после астенического синдрома по частоте встречаемости через 2 года после НКВИ в тестовой группе заняли кардиальные, а в контрольной — респираторные проявления. Следует также отметить, что снижение качества жизни из доминирующего симптома в течение первого года после острой фазы COVID-19 (2-е место по частоте после физической и умственной астении), через 2 года сместилось на 5-е место; а суставной синдром уступил позицию кожным проявлениям в обеих группах.

Динамика субъективных проявлений постковидного синдрома в течение года представлена на рисун-

ках 1 и 2. В тестовой и контрольной группах значительно снизилась частота всех симптомов (вплоть до исчезновения повышения температуры и гипергликемии), кроме физической и умственной астении. В когорте обследованных в целом наблюдалась подобная динамика симптомов.

Наиболее значимые достоверные взаимосвязи проявлений постковидного синдрома с изучаемыми факторами приведены в *таблице 4*. Обращает внимание то, что на существование симптомов через 1 год после острой фазы COVID-19 оказывают наибольшее влияние принадлежность к женскому полу в тестовой группе, тяжесть перенесенной НКВИ и показатели Д-димера в обеих группах.

Таблица 4. Корреляционный анализ проявлений постковидного синдрома у пациентов с лабораторно подтвержденной (тестовая группа) и не подтвержденной (контрольная группа) перенесенной инфекцией SARS-CoV-2

Показатель	Коэффициенты корреляции в тестовой группе/контрольной группе, $r, p < 0,05$						
	Усталость, мышечные боли, дизавтономия, когнитивные нарушения	Снижение качества жизни и работоспособности	Одышка, непереносимость физической нагрузки, кашель	Суставные боли	Боли в груди, сердцебиение, отеки ног	Потеря вкуса, обоняния	Выпадение волос, кожная сыпь
Пол	0,379/-	0,374/-	0,231/-	0,289/-	0,296/-	0,281/-	0,309/ 0,230
Возраст	0,402/ 0,223	-	-	-	0,208/ 0,235	-/0,237	-
Степень тяжести COVID-19	-/0,329	0,285/ 0,349	-/0,406	0,187/ 0,425	0,182/ 0,311	-/0,265	0,288 /0,226
Тромбоциты	-/-0,370 -0,403/-	-	-/-0,347	-	-/-0,322	-	-
АЛТ, АСТ, ЛДГ	0,216/-	-/0,229 0,249/-	-/0,258	-/0,298	-/0,220 0,244/-	-	-/0,222
Холестерин, ЛПНП	-/0,224	0,257/-	0,188/-	0,212/-	-	-	-
Д-димер	0,244/-	-	0,308/0,315	-	-/0,328	-	-/0,328

Примечание: красным цветом выделены коэффициенты корреляции, выявленные на 2-м этапе исследования

Table 4. Correlation analysis of manifestations of post-COVID syndrome in patients with laboratory confirmed (test group) and unconfirmed (control group) SARS-CoV-2 infection

Parameter	Correlation coefficients in the test group/control group, $r, p < 0,05$						
	Fatigue, muscle pain, dysautonomia, cognitive deficit	Decreased quality of life and performance	Shortness of breath, exercise intolerance, cough	Joint pain	Chest pain, tachycardia, leg swelling	Anosmia, ageusia	Hair loss, skin rash
Gender	0,379/-	0,374/-	0,231/-	0,289/-	0,296/-	0,281/-	0,309/ 0,230
Age	0,402/ 0,223	-	-	-	0,208/ 0,235	-/0,237	-
Severity of COVID-19	-/0,329	0,285/ 0,349	-/0,406	0,187/ 0,425	0,182/ 0,311	-/0,265	0,288 /0,226
Platelets	-/-0,370 -0,403/-	-	-/-0,347	-	-/-0,322	-	-
Alaninaminotransferase, Aspartataminotransferase, Lactate dehydrogenase	0,216/-	-/0,229 0,249/-	-/0,258	-/0,298	-/0,220 0,244/-	-	-/0,222
Cholesterol, β -lipoproteins	-/0,224	0,257/-	0,188/-	0,212/-	-	-	-
D-dimer	0,244/-	-	0,308/0,315	-	-/0,328	-	-/0,328

Note: correlation coefficients identified at the 2nd stage of the study are highlighted in red

Через 2 года на пролонгацию симптомов влияет возраст (на астенический, кардиальный синдромы в обеих группах, на агевию и аносмию в контрольной группе). В течение двух лет наблюдения сохраняют влияние на субъективные проявления постковидного синдрома уровни тромбоцитов, ферментов печени и липидов крови. Более низкие значения тромбоцитов в контрольной группе ассоциированы с астеническим и респираторным синдромами в течение 1-го года, с кардиальным синдромом через 2 года после острой фазы, в тестовой группе — с астенией, сохраняющейся в течение двух лет. Показатели печеночного цитолиза взаимосвязаны с основными симптомами в течение 1-го года в контрольной группе, 2-го года — в тестовой группе, наибольшее влияние они оказывают на качество жизни и кардиальный синдром. Уровни общего холестерина и ЛПНП взаимосвязаны с качеством жизни, респираторным и суставным синдромами в тестовой группе и с астеническим синдромом — в контрольной (через 2 года после НКВИ).

В целом результаты нашего исследования не противоречат литературным источникам, однако имеются некоторые уточнения и дополнения. В течение первого года после острой фазы НКВИ в доступных обзорах указывается следующая частота наиболее распространенных проявлений постковидного синдрома: физическая и умственная астения встречается в 46-67 %, потеря вкуса и обоняния — в 27-41 %, респираторные симптомы — в 15-37 %, кардиальные симптомы — в 31 % [6, 10, 11], боли в суставах — в 39 % [5]. У обследованных нами пациентов частота симптомов оказалась несколько выше указанной и не зависела от результатов ПЦР на SARS-CoV-2. Высокая распространенность постковидного синдрома обусловила значительное снижение качества жизни и работоспособности в течение года после перенесенной НКВИ более чем у половины пациентов.

В течение второго года после острой фазы COVID-19 значительно снизилась частота всех субъективных симптомов, кроме физической и умственной астении, которую можно считать самым пролонгированным проявлением постковидного синдрома. Уменьшение интенсивности проявлений, а также адаптация к своему состоянию с течением времени обусловили социализацию пациентов, перенесших НКВИ, что объясняет снижение количества пациентов, отметивших снижение качества жизни и работоспособности в 6-7 раз. К сожалению, количество исследований с максимальным периодом наблюдения за пациентами после COVID-19 20-24 мес. ограничено, тем не менее, они также указывают на затяжные признаки усталости и когнитивных нарушений [3, 6]. К пролонгированным постковидным симптомам следует также отнести кардиальные, респираторные кластеры и проявления со стороны кожи и ее придатков. Последние уступают по частоте суставному синдрому в течение первого года после выздоровления, однако персистируют более длительно. Долгосрочные проявления НКВИ исследователи связывают с задержкой иммунного клиренса антигена SARS-CoV-2 или с большой вирусной нагрузкой во время острого COVID-19 [14]. Последнее вызывает сомнения, поскольку в нашем исследовании

не обнаружено различия в проявлениях постковидного синдрома у пациентов с лабораторно доказанной и не подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2. Отрицательные же результаты ПЦР в острой фазе могут быть обусловлены не только несовершенством тест-систем, но и низкой вирусной нагрузкой.

В литературе есть указания на то, что продолжительность субъективных проявлений постковидного синдрома составляет 7-12 мес. среди госпитализированных и 4 мес. у негоспитализированных пациентов, что доказывает связь персистенции симптомов с тяжестью острой фазы [4]. В настоящем исследовании также выявлена связь постковидного синдрома с тяжестью перенесенной НКВИ в обеих группах. С другой стороны, тяжесть острой фазы имеет значение только для количества проявлений постковидного синдрома в течение первого года, чем, вероятно, объясняются разногласия в результатах исследований: некоторые из них утверждают, что степень тяжести не имеет значения для пролонгированного COVID-19 [9, 10].

Женский пол, указанный многими авторами как фактор риска постковидного синдрома [2, 4, 7, 9], по нашим данным, является таковым только в течение первого года после острой инфекции; на втором году персистенция симптомов (в частности, астении, кардиальных проявлений, аносмии, агевию) связана с возрастом, что может объясняться замедлением реконвалесценции и адаптации у пациентов старшей возрастной группы.

Следует отметить, что через 12 мес. после перенесенной НКВИ происходит нормализация гемограммы, показателей биохимии крови, уровня Д-димера, независимо от исходных показателей в острой фазе и лабораторного подтверждения НКВИ. Однако на персистенцию постковидного синдрома оказывает влияние уровень тромбоцитов (отрицательный коэффициент корреляции), ЛДГ, АСТ, АЛТ, холестерина и ЛПНП, Д-димера (положительные коэффициенты корреляции), причем последний влияет на наличие субъективных симптомов только в течение первого года после перенесенной НКВИ, остальные параметры — в течение двух лет. Перечисленные показатели имеют смысл контролировать в течение нескольких лет для оценки долгосрочного остаточного повреждения органов (легких, сердца, центральной нервной системы, периферической нервной системы), поскольку, например, доказано, что риск сердечно-сосудистых событий увеличивается даже через 1 год после острого заболевания, независимо от длительных симптомов COVID-19 [15].

В настоящее время проводятся многоцентровые когортные исследования, направленные на оценку состояния выздоровевших после НКВИ [2], которые дополняют данные о продолжительности и проявлениях постковидного синдрома, стандартизируют методы исследования и определяют подходы к ведению пациентов.

Выводы

1. Частота проявлений постковидного синдрома не зависит от результатов ПЦР в острой фазе инфекции SARS-CoV-2.

2. Симптомы постковидного синдрома персистируют не менее двух лет; на протяжении всего периода наблюдения основными проявлениями являются: астения, кардиальный и респираторный кластеры, снижение качества жизни, суставной синдром (последний после первого года уступил кожным проявлениям).

3. Умственная и физическая астения — самое долгосрочное проявление постковидного синдрома, распространенность не уменьшается спустя 2 года после острой фазы, сохраняется практически у половины пациентов.

4. Распространенность основных проявлений постковидного синдрома (кардиальных и респираторных) через 2 года после COVID-19 снижается в 2-3 раза; нарушение качества жизни встречается реже в 6-7 раз.

5. Факторами риска постковидного синдрома являются тяжесть острой НКВИ и женский пол в течение первого года, затем — возраст пациентов.

6. Д-димер связан с субъективными проявлениями постковидного синдрома до 1 года после острой фазы, в течение 2 и более лет наблюдения требуется контроль ферментов печеночного цитолиза, липидного спектра, тромбоцитов.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Агафонова Т.Ю. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9935-0040>): разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, обоснование и написание рукописи, окончательное утверждение для публикации, ответственность за все аспекты работы

Елови́кова Н.Н. (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-2903-1551>): разработка концепции и дизайна, написание рукописи, утверждение для публикации, ответственность за все аспекты работы
Бронникова О.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-5583-2335>): сбор, анализ данных, утверждение для публикации, ответственность за все аспекты работы

Голядинец Д.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-6194-2274>): сбор, анализ данных, утверждение для публикации, ответственность за все аспекты работы

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication.

Agafonova T.Yu. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9935-0040>): concept and design development, data analysis and interpretation, rationale and writing of the manuscript, final approval for publication, responsibility for all aspects of the work

Elovikova N.N. (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-2903-1551>): concept and design development, manuscript writing, approval for publication, responsibility for all aspects of the work

Bronnikova O.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-5583-2335>): collection, data analysis, approval for publication, responsibility for all aspects of the work

Golyadinets D.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-6194-2274>): collection, data analysis, approval for publication, responsibility for all aspects of the work

Список литературы / References:

1. NICE guideline [NG188]. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19; Published: 18 December 2020 Last updated: 25 January 2024. [Electronic resource]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188> (date of the application: 26.01.2024)

2. Varisco B., Bai F., Benedittis S. EuCARE-POSTCOVID Study: a multicentre cohort study on long-term post-COVID-19 manifestations. *BMC Infect Dis.* 2023; 23(1): 684. doi: 10.1186/s12879-023-08595-0
3. Nalbandian A., Desai A., Wan E. et al. Post-COVID-19 Condition. *Annu Rev Med.* 2023; 74: 55-64. doi: 10.1146/annurev-med-043021-030635
4. Hanson S.W., Abbafati C., Aerts J.G. Estimated Global Proportions of Individuals With Persistent Fatigue, Cognitive, and Respiratory Symptom Clusters Following Symptomatic COVID-19 in 2020 and 2021 *JAMA.* 2022; 328(16): 1604-1615. doi: 10.1001/jama.2022.18931
5. Амиров Н.Б., Давлетшина Э.И., Васильева А.Г. и др. Постковидный синдром: мультисистемные «дефициты». *Вестник современной клинической медицины.* 2021; 14(6): 94-104. doi: 10.20969/VSKM.2021.14(6).94-104
Amirov N.B., Davletshina E.I., Vasil'yeva A.G. et al. Post-COVID syndrome: multisystem "deficiencies". *Vestnik Sovremennoi Klinicheskoi Mediciny.* 2021; 14(6): 94-104. doi: 10.20969/VSKM.2021.14(6).94-104 [In Russian]
6. Tajer C., Martínez M.J., Mariani J. et al. Post COVID-19 syndrome. Severity and evolution in 4673 health care workers. *Medicina (B Aires).* 2023; 83(5): 669-682. PMID: 37870325
7. Staffolani S., Iencinella V., Cimatti M. et al. Long COVID-19 syndrome as a fourth phase of SARS-CoV-2 infection. *Infez Med.* 2022; 30(1): 22-29. doi: 10.53854/liim-3001-3
8. Shin J.Y. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infectious diseases.* 2021; 53(10): 737-754. doi: 10.1080/23744235.2021.1924397
9. Morioka S., Suzuki S., T Maruki et al. Epidemiology of post-COVID conditions beyond 1 year: a cross-sectional study. *Public Health.* 2023; 216:39-44. doi: 10.1016/j.puhe.2023.01.008
10. Tamasi J., Kalabay L. Monitoring the development of post-COVID-19 syndrome. *Orvosi hetilap.* 2022; 163(9): 335-342. doi: 10.1556/650.2022.32432
11. Гуляев П.В., Реснянская С.В., Старовская И.В. Выявление постковидного синдрома у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики.* 2022; (2): 107-128. doi: 10.24412/2312-2935-2022-2-107-128
Gulyaev P.V., Resnyanskaya S.V., Starovskaya I.V. Identification of post-covid syndrome in patients who have undergone a new coronavirus infection. *Modern problems of public health and medical statistics.* 2022; (2): 107. doi: 10.24412/2312-2935-2022-2-107-128 [In Russian]
12. Lippi G., Mullier F., Favalaro E.J. D-dimer: old dogmas, new (COVID-19) tricks. *Clinical chemistry and laboratory medicine.* 2022;14; 61(5): 841-850. doi: 10.1515/cclm-2022-0633
13. Николаев Н.А., Драпкина О.М., Ливзан М.А. Исследование «МАРКИЗ»: скрининг постковидного синдрома с использованием анкеты выявления симптомов и факторов риска неинфекционных заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2022; 21(12): 190-200. doi: 10.15829/1728-8800-2022-3484
Nikolaev N.A., Drapkina O.M., Livzan M.A. The MARKIZ study: screening for post-COVID syndrome using a questionnaire to identify symptoms and risk factors for non-communicable diseases. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2022; 21(12): 190-200. doi: 10.15829/1728-8800-2022-3484 [In Russian]
14. Antar A.A. R, Tong Yu., Demko Z. O et al. Long COVID brain fog and muscle pain are associated with longer time to clearance of SARS-CoV-2 RNA from the upper respiratory tract during acute infection. *Front Immunol.* 2023; 14: 1147549. doi: 10.3389/fimmu.2023.1147549
15. Pink I., Welte T. Frequency, spectrum and risk factors of long COVID. *Inn Med (Heidelb).* 2022; 63(8): 813-818. doi: 10.1007/s00108-022-01370-4