



DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-4-298-311

УДК 616.1/9-002.2-06:616.9:578.834.1-036

EDN: YEAFRC



А.А. Карасева, А.Д. Афанасьева, Е.В. Гарбузова, А.А. Кузнецов,
Ю.Ю. Палехина, Ю.В. Щепина, В.С. Шрамко, И.И. Логвиненко,
Ю.И. Рагино

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины —
филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный
исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Россия

СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА У РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ COVID-19 И ИХ АССОЦИИИ С ОСНОВНЫМИ ФАКТОРАМИ РИСКА ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

A.A. Karaseva, A.D. Afanaseva, E.V. Garbuzova, A.A. Kuznetsov,
Yu.Y. Palekhina, Yu.V. Shchepina, V.S. Shramko, I.I. Logvinenko, Yu.I. Ragino

Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology
and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences" (IIPM — Branch of IC&G SB RAS),
Novosibirsk, Russian Federation

Severity of Postcovid Syndrome in Convalescent Covid-19 and Their Association with the Main Risk Factors for Chronic Non-Communicable Diseases

Резюме

Цель исследования: оценить влияние основных факторов риска (ФР) хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) на степень тяжести постковидного синдрома (ПКС) у реконвалесцентов COVID-19. **Материалы и методы:** в обсервационное одномоментное исследование было включено 270 человек (из них 48,1 % мужчин, средний возраст $53,2 \pm 13,2$ года), являющихся реконвалесцентами COVID-19. Пациенты были разделены на 3 группы в соответствии со степенью тяжести ПКС. В группу 1 вошли 79 человек с отсутствием ПКС, в группу 2 — 97 пациентов с легкой степенью тяжести ПКС, в группу 3 — 94 пациента со средней степенью тяжести ПКС. Всем пациентам было проведено стандартное общеклиническое и лабораторное обследование, антропометрия, эхокардиография (ЭхоКГ), оценивались данные анамнеза. Лица без ПКС были моложе, чем пациенты, страдающие ПКС ($p=0,003$). У пациентов, имеющих ПКС, в сравнении с лицами, у которых ПКС не развился, статистически значимо был выше уровень глюкозы и IgG в сыворотке крови, значения систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), показатели индекса массы тела (ИМТ), окружности талии (ОТ) и индексов- триглицеридглюкозного индекса (ТГИ)/ОТ, ТГИ /ИМТ, индекса накопления липидов (LAP), индекса висцерального ожирения (VAI), количество пациентов, страдающих ожирением, и лиц, имеющих диастолическую дисфункцию левого желудочка (ДД ЛЖ). Пациенты со средней степенью тяжести ПКС чаще имели сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) до развития новой коронавирусной инфекции (НКИ). **Результаты:** Показатели объема форсированного выдоха за 1 первую секунду ($ОФВ_1$), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЭЛ) были ниже при легкой и средней степени тяжести ПКС, по сравнению с лицами без него. Обнаружена прямая связь между наличием ПКС и уровнем глюкозы ($r=3,138$, $p=0,000$), ДД ЛЖ ($r=2,876$, $p=0,008$) в общей группе. У женщин данная ассоциация была выявлена только с наличием ДД ЛЖ ($r=4,457$, $p=0,008$), а у мужчин — с уровнем глюкозы ($r=4,343$, $p=0,000$), ОТ ($r=1,068$, $p=0,060$) и наличием ДД ЛЖ ($r=3,377$, $p=0,033$). Шанс наличия ПКС средней степени тяжести у мужчин и женщин был ассоциирован с уровнем глюкозы ($r=1,537$, $p=0,001$), VAI ($r=1,256$, $p=0,005$), САД ($r=0,977$, $p=0,027$), ССЗ до COVID-19 ($r=0,465$, $p=0,036$). А в группе мужчин данная ассоциация сохранялась только с уровнем глюкозы ($r=2,357$, $p=0,004$), индексом VAI ($r=1,430$, $p=0,020$) и наличием предшествующих ССЗ ($r=0,160$, $p=0,014$). **Заключение:** наличие ПКС у реконвалесцентов COVID-19 независимо от других факторов связано с уровнем глюкозы и наличием ДД ЛЖ. ПКС средней степени тяжести ассоциирован с повышением уровня глюкозы, САД, индекса VAI и наличием ССЗ до заболевания НКИ, при этом у мужчин ПКС средней степени тяжести в большей степени ассоциирован с кардиометаболическими факторами риска (ФР).

Ключевые слова: COVID-19, постковидный синдром, степень тяжести постковидного синдрома, реконвалесценты COVID-19, новая коронавирусная инфекция, ожирение

Конфликт интересов

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

Источники финансирования

Исследование выполнено в рамках Бюджетной темы No 122031700115-7, при поддержке стипендии Президента РФ NoСП-2974.2022.4 и гранта правительства Новосибирской области, заявка No 39423 (2024 год)

Соответствие принципам этики

Все пациенты дали свое информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено Этическим комитетом НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирска (Протокол No 71 от 10.11.2020 г.)

Статья получена 28.02.2024 г.

Одобрена рецензентом 20.06.2024 г.

Принята к публикации 15.07.2024 г.

Для цитирования: Карасева А.А., Худякова А.Д., Гарбузова Е.В. и др. СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА У РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ COVID-19 И ИХ АССОЦИИАЦИИ С ОСНОВНЫМИ ФАКТОРАМИ РИСКА ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. Архивъ внутренней медицины. 2024; 14(4): 298-311. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-4-298-311. EDN: YEAFRC

Abstract

The purpose of the study is to assess the impact of the main risk factors (RF) of chronic non-communicable diseases on the severity of the post-COVID-19 syndrome (PCS) in COVID-19 convalescents. **Materials and methods:** 270 persons (48.1% of them men, mean age 53.2±13.2 years) were included in the one-time observational study and are COVID-19 convalescents. The patients were divided into three groups according to the severity of the PCS. Group 1 included 79 people with no PCS, group 2 included 97 patients with light PCS, group 3 included 94 patients with moderate PCS. All patients were given standard general clinical and laboratory examination, anthropometry, echocardiography, and anamnesis data were evaluated. Persons without PCS were younger than patients with PCS ($p=0,003$). In patients with PCS compared to persons who did not develop PCS, statistically significantly higher levels of glucose and IgG in the blood serum, systolic blood pressure and diastolic blood pressure, body mass index (BMI) waist circumference (WC) and indexes: triglyceride-glucose index (TyG /WC), TyG /BMI, lipid accumulation product (LAP), visceral adiposity index (VAI), number of obese patients and persons with diastolic left ventricular dysfunction. Patients with moderate PCS were more likely to have cardiovascular disease before developing a new coronavirus infection. **Results:** The forced expiratory volume in 1 s (FEV1), forced vital lung capacity (FVC) scores were lower for mild to moderate PCS compared to persons without PCS. There is a direct relationship between the presence of PCS and glucose level ($r=3,138$, $p=0,000$), diastolic left ventricular dysfunction ($r=2,876$, $p=0,008$) in the general group. In women, this association was detected only with the presence of diastolic left ventricular dysfunction ($r=4,457$, $p=0,008$). In men with glucose ($r=4,343$, $p=0,000$), WC ($r=1,068$, $p=0,060$) и diastolic left ventricular dysfunction ($r=3,377$, $p=0,033$). The chance of having a moderate PCS in men and women was associated with glucose level ($r=1.537$, $p=0.001$), VAI ($r=1.256$, $p=0.005$), САД ($r=0.977$, $p=0.027$), CVD before COVID-19 ($r=0.460.036$). In the group of men this association was preserved only with the level of glucose ($r=2,357$, $p=0,004$), the index VAI ($r=1,430$, $p=0,020$) and the presence of preceding CVD ($r=0,160$, $p=0,014$). **Conclusion:** the presence of PCS in convalescents COVID-19 independently of other factors is due to the level of glucose and the presence of diastolic left ventricular dysfunction. PCS of moderate severity is associated with an increase in glucose, systolic blood pressure, VAI index, and the presence of CVD prior to COVID disease, with PCS of moderate severity more associated with cardio-metabolic risk factors in men.

Key words: COVID-19, post-COVID-19 syndrome, severity of the post-COVID-19 syndrome, convalescents COVID-19, new coronavirus infection, obesity

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The study was carried out within the framework of Budget Topic No. 122031700115-7, with the support of the scholarship of the President of the Russian Federation NoSP-2974.2022.4 and a grant from the government of the Novosibirsk region, application No. 39423 (2024)

Conformity with the principles of ethics

All patients gave their informed consent to participate in the study. The study was approved by the Ethics Committee of Research Institute of Therapy and Preventive Medicine — branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution «Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences», Novosibirsk (protocol No. 71 of November 10, 2020)

Article received on 28.02.2024

Reviewer approved 20.06.2024

Accepted for publication on 15.07.2024

For citation: Karaseva A.A., Afanaseva A.D., Garbuzova E.V. et al. Severity of Postcovid Syndrome in Convalescent Covid-19 and Their Association with the Main Risk Factors for Chronic Non-Communicable Diseases. The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(4): 298-311. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-4-298-311. EDN: YEAFRC

АГ — артериальная гипертензия, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДД ЛЖ — диастолическая дисфункция левого желудочка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ИР — индекс инсулинорезистентности, НКИ — новая коронавирусная инфекция, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1 первую секунду, ПКС — постковидный синдром, ПЦР — полимеразная цепная реакция, РНК — рибонуклеиновая кислота, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГИ — триглицеридно-глюкозный индекс, ТГ — триглицериды, ФЖЭЛ — форсированная жизненная емкость легких, ФР — факторы риска, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ХС-ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ЭхоКГ — эхокардиография, AIP — Atherogenic Index of Plasma, COVID-19 — Coronavirus Disease 2019, HADS — Hospital Anxiety and Depression Scale, LAP — Lipid Accumulation Product, MFI-20 — Multidimensional Fatigue Inventory, SARS-CoV-2 — Severe Acute Respiratory Syndrome-related Coronavirus 2, VAI — Visceral Adiposity Index

Введение

На сегодняшний день медицинское сообщество все чаще сталкивается с последствиями пандемии новой коронавирусной инфекции (НКИ). Акцентирование внимания происходит на состоянии пациентов, столкнувшихся с сохранением симптомов, имеющих долгосрочный характер и, в значительной степени, усугубляющих качество жизни, снижая работоспособность. Данное состояние определяется как постковидный синдром (ПКС). По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ПКС 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 развитием симптомов, которые длятся не менее двух месяцев и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом [1]. Актуальность изучения ПКС определяется значительным ростом во всем мире пациентов с данным состоянием. В настоящее время точная оценка распространенности ПКС является сложной задачей в связи с отсутствием стандартизированных диагностических критериев. По мировым данным, частота ПКС варьируется от 4,7% до 80% [2]. Официальной статистики распространенности ПКС в России в настоящий момент нет. Разнообразие и характер проявлений ПКС у пациентов после перенесенного заболевания [3, 4] обуславливает необходимость дальнейшего углубленного изучения данной проблемы с разных сторон. Несмотря на возрастающее количество исследований, посвященных данной теме [5, 6], остаются вопросы относительно факторов, влияющих на тяжесть течения ПКС (возраст, гендерные различия, наличие коморбидной патологии и др.), так же интерес составляет выяснение причин вновь возникших заболеваний или обострения уже имеющихся симптомов в этот период, выявление групп лиц с высоким риском развития более тяжелого течения ПКС.

Учитывая тот факт, что хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ) признаны основной причиной инвалидности и преждевременной смертности населения [7], изучение основных факторов риска (ФР) их развития (повышенный уровень артериального давления, гиперхолестеринемия, гипергликемия, статус курения, избыточная масса тела или ожирение) в контексте исследования ПКС, имеет особое значение для решения проблем и последствий ПКС.

Материал и методы

Дизайн исследования — одномоментное наблюдательное исследование. Исследование проводилось 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 ИЦГ СО РАН). В исследование было включено 270 человек (из них 48,1% мужчин) в возрасте 18–84 лет (53,00 [43,00;64,00]), являющихся реконвалесцентами

COVID-19. Критерии включения в исследование: наличие COVID-19, подтвержденное положительным анализом — РНК-коронавируса SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) во время заболевания и/или наличие антител IgG к коронавирусу SARS-CoV-2 и истечение двух месяцев после реконвалесценции НКИ. Критерием исключения служило наличие сопутствующих острых инфекционных заболеваний, а также хронические заболевания в стадии острой декомпенсации.

Все пациенты дали свое информированное согласие на участие в исследовании. Исследование выполнено в рамках бюджетной темы Рег. № 122031700115-7 и при поддержке стипендии Президента РФ и гранта правительства Новосибирской области заявка № 39423 (2024 год), одобрено Этическим комитетом НИИТПМ — филиал ИЦГ СО РАН, г. Новосибирска.

Пациенты были разделены на 3 группы в соответствии со степенью тяжести ПКС, согласно критериям: наличие у пациента хотя бы одного признака развившегося во время или после лабораторно верифицированной инфекции COVID-19 и сохраняющегося в сроки более 4х недель от начала заболевания, при условии, что он не может быть объяснен другими причинами [8]. В группу 1 вошли 79 человек с отсутствием ПКС, в группу 2 — 97 пациентов с легкой степенью тяжести ПКС (нежизнеугрожающие нарушения ритма, развитие/утяжеление артериальной гипертензии (АГ), изменения спирографии не влияющие на качество жизни, хронический кашель, преддиабет, абдоминальная боль, нетяжелые неврологические проявления, субклиническая тревога/депрессия), в группу 3 — 94 пациента со средней степенью тяжести ПКС (развитие ишемической болезни сердца (ИБС), фибрилляции предсердий, сердечной недостаточности, развитие обструктивных и интерстициальных заболеваний легих, сахарный диабет (СД), нарушение мозгового кровообращения, аносмия, выраженная тревога/депрессия, алопеция).

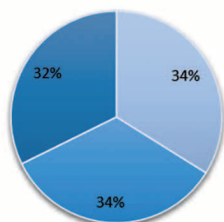
В ходе исследования учитывались демографические характеристики (пол, возраст), анамнез заболевания, наличие хронических и впервые возникших заболеваний (СД 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), включающие в себя ИБС, АГ, перенесенный инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения). Пациентам проводилась антропометрия, включающая измерение роста, веса, окружности талии (ОТ) и окружности бедер (ОБ), было проведено измерение артериального давления. Индекс массы тела (ИМТ) определяли по формуле: $\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{Вес (кг)} / \text{Рост}^2 \text{ (м}^2\text{)}$; соотношение талии и бедер $\text{(ОТ/ОБ)} = \text{ОТ (см)} / \text{ОБ (см)}$. 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 общего холестерина, триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) — прямыми ферментатическими методами. Уровни холестерина липопротеинов низкой плотности рассчитаны с использованием

формулы Фридвальда. Расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) проводился по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, модификация 2011). Учитывая детородный возраст обследованных, для стандартизации регрессионных моделей использовались данные половых гормонов (эстрадиол, тестостерон).

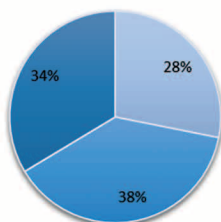
Дополнительно рассчитывали индекс атерогенности плазмы (AIP) по формуле — логарифм по основанию 10 (LOG10) [ТГ натощак (ммоль/л) / ХС ЛВП натощак (ммоль/л)] [9]. Значения AIP <0,11 считались предикторами низкого кардиоваскулярного риска, значения AIP 0,11-0,21 — среднего кардиоваскулярного риска, значения >0,21 — высокого кардиоваскулярного риска [10]. Также были рассчитаны индексы инсулинорезистентности (ИР): триглицеридно-глюкозный индекс (ТГИ) = $\text{Ln} [\text{ТГ (мг/дл)} \times \text{глюкоза плазмы натощак (мг/дл)} / 2]$, его производные: индекс ТГИ / ОТ = произведение ТГИ и ОТ; ТГИ / ИМТ = произведение ТГИ и ИМТ [11-13]. В дополнение оценивались индексы на основе липидных и антропометрических показателей: индекс накопления липидов (LAP) — формула для мужчин: $(\text{ОТ (см)} - 65) \times \text{ТГ (ммоль/л)}$; для женщин $(\text{ОТ} - 58) \times \text{ТГ}$ и индекс висцерального ожирения (VAI) — индекс висцерального ожирения

(формула для мужчин: $[\text{ОТ}/(39.68 + 1.88 \times \text{ИМТ})] \times (\text{ТГ}/1.03) \times (1.31/\text{ХС-ЛПВП})$; для женщин $[\text{ОТ}/(36.58 + 1.89 \times \text{ИМТ})] \times (\text{ТГ}/0.81) \times (1.52/\text{ХС-ЛПВП})$), где значения ТГ и ХС-ЛПВП в ммоль/л) [14]. Из инструментальных методов исследования были проведены эхокардиография (ЭхоКГ) и спирометрия. 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 $(\text{Е}/\text{А}) \leq 0,8$, а скорость наполнения ЛЖ в раннюю диастолу $(\text{Е}) \leq 50$ см/сек; ДД ЛЖ II степени устанавливалась при наличии двух критериев из трех — 1) соотношение скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ и усреднённой скорости подъёма основания ЛЖ в раннюю диастолу $(\text{Е}/\text{е}') > 14$, 2) индексированный объём левого предсердия $(> 34 \text{ мл/м}^2)$, 3) максимальная скорость трикуспидальной регургитации $> 2,8 \text{ м/с}$ [15]. Определение тревоги и депрессии проводилось с помощью госпитальной шкалы — Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) [16]. Диагноз предиабет был выставлен на основании критериев диагностики в соответствии с действующими клиническими рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов (Сахарный диабет 2 типа у взрослых, 2022 год).

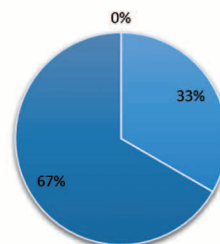
Легкое и бессимптомное течение острого периода COVID-19



Средне-тяжелое течение острого периода COVID-19



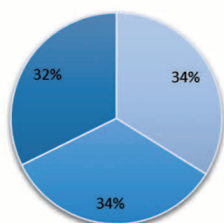
Тяжелое течение острого периода COVID-19, потребовавшее лечение в ОРИТ



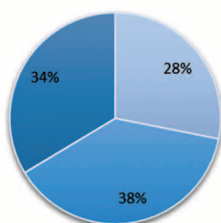
■ Нет ПКС ■ ПКС легкой степени тяжести ■ ПКС средней степени тяжести

Рисунок 1. Доля зарегистрированных случаев ПКС у реконвалесцентов COVID-19, в зависимости от течения острого периода коронавирусной инфекции

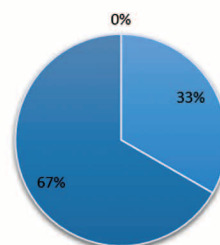
Mild and asymptomatic course of the acute period of COVID-19



Moderate-to-severe course of the acute period of COVID-19



Severe course of the acute period of COVID-19, requiring treatment in the ICU



■ PCS no ■ PCS of mild severity ■ PCS of moderate severity

Figure 1. Proportion of reported cases of PCS in COVID-19 convalescents, according to the course of the acute period of coronavirus infection

Диагностика сердечно-сосудистой патологии проводилась в соответствии с действующими на момент исследования отечественными рекомендациями. Диагноз астении был выставлен согласно полученным данным субъективной шкалы оценки астении (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20) [17].

В обследуемой выборке, до наступления НКИ, ССЗ (ИБС, АГ, хроническая сердечная недостаточность) регистрировались у 161 человека (59,6%), заболевания бронхолегочной системы (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма) — у 58 пациентов (21,5%). 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 1).

Медиана возраста обследуемых пациентов составила 53,00 [43,00;64,00] (Таблица 1). Все пациенты были распределены в три группы в соответствии со степенью тяжести ПКС. В группу 1 вошло 79 (29,3%) человек с отсутствием ПКС (45 (34,6%) мужчин, 34 (24,3%) женщины), во 2 группу — 97 (49 (37,7%) мужчин, 48 (34,3%)

женщин) пациентов с легкой степенью тяжести ПКС, в группу 3 — 94 пациента со средней степенью тяжести ПКС (36 (27,7%) мужчин, 58 (41,4%) женщин). Характеристика представлена в таблице 1.

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с использованием пакета программ SPSS (версия 20.0). Статистические оценки включали дескриптивный анализ числовых характеристик признаков. Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Учитывая то, что распределение большинства данных было отлочно от нормального, они представлены в виде медианы и квартилей (Me [Q1; Q3]). Использовались стандартные критерии оценки статистических гипотез: критерий Манна-Уитни для сравнения групп, унивариантный и многофакторный логистический регрессионный анализ для оценки отношения шансов. Сравнение групп по частотам выполнялось с помощью таблиц сопряженности с использованием критерия хи-квадрат по Пирсону. За критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали $p < 0,05$.

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 1. Characteristics of patients included in the study

Параметр/ Parameter	Нет ПКС/ PCS no n=79 (29,3%)	ПКС легкой степени тяжести/ PCS of mild severity n=97 (35,9%)	ПКС средней степени тяжести/ e PCS of moderate severity n=94 (34,8%)	p
Возраст, лет Age, years	46,0 [39,0;61,0]	56,0 [47,0;64,5]	55,5 [43,8;66,0]	p — 0,003 P ₁₋₂ — 0,002 P ₂₋₃ — 0,936 P ₁₋₃ — 0,007
Мужчины, n (%) Men, n (%)	45 (57,0%)	49 (50,5%)	36 (38,3%)	P ₁₋₂ — 0,394 P ₂₋₃ — 0,089 P ₁₋₃ — 0,014
IgM, мг/дл IgM, mg/dL	73,50 [37,25;256,25]	87,00 [44,75;297,25]	112,00 [40,25;180,00]	p — 0,559 P ₁₋₂ — 0,302 P ₂₋₃ — 0,891 P ₁₋₃ — 0,398
IgG, мг/дл IgM, mg/dL	1192,00 [367,00;1377,00]	1308,00 [773,00;1361,50]	1336,50 [1103,25;1390,25]	p — 0,080 P ₁₋₂ — 0,402 P ₂₋₃ — 0,104 P ₁₋₃ — 0,039
САД, мм рт.ст. SAD, mm Hg	121,25 [112,50;130,63]	128,00 [120,00;138,25]	125,00 [113,63;135,00]	p — 0,005 P ₁₋₂ — 0,001 P ₂₋₃ — 0,024 P ₁₋₃ — 0,422
ДАД мм рт.ст. DAD, mm Hg	80,00 [70,75;85,00]	82,50 [79,75;88,00]	80,00 [70,75;87,13]	p — 0,022 P ₁₋₂ — 0,010 P ₂₋₃ — 0,033 P ₁₋₃ — 0,734
ОТ, см WC, cm	92,00 [83,00;100,00]	101,00 [88,75;110,00]	100,00 [87,50;109,00]	p — 0,002 P ₁₋₂ — 0,001 P ₂₋₃ — 0,385 P ₁₋₃ — 0,009
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m	26,71 [23,75;30,53]	29,42 [25,85;34,66]	28,73 [24,76;32,36]	p — 0,004 P ₁₋₂ — 0,001 P ₂₋₃ — 0,169 P ₁₋₃ — 0,043

Примечание: САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ОТ—окружность талии, ИМТ — индекс массы тела
Note: SAD — systolic blood pressure, DAD — dyastolic blood pressure, WC — Waist circumference, BMI — body mass index

Результаты

Было выявлено de novo 52 (53,6%) случая развития предиабета у лиц с ПКС легкой степени тяжести, 12 (12,8%) случаев предиабета и 34 (36,2%) случая диабета у пациентов, имеющих ПКС средней степени тяжести. Так же в группе пациентов с ПКС средней степени тяжести было выявлено развитие ССЗ, астении и алопеции de novo в 17%, 37,2% и 4,3% случаях соответственно. Число пациентов, страдающих ожирением, было статистически значимо выше в 2 раза в группе с наличием ПКС легкой степени тяжести в сравнении с пациентами, у которых ПКС не развился. Пациенты со средней степенью тяжести ПКС чаще имели ССЗ до развития инфекции COVID-19 по сравнению с лицами, имеющими ПКС легкой степени тяжести (Таблица 2).

Показатели липидов крови не отличались между группами. У пациентов, имеющих ПКС легкой степени и ПКС средней тяжести, уровень глюкозы в сыворотке крови был статистически значимо выше в 1,09 раза и в 1,10 соответственно в сравнении с лицами, у которых ПКС не развился (Таблица 3).

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 ТГИ (одинаково в 1,02 раза), величина ТГИ /ОТ (соответственно в 1,13 раза и в 1,10 раза), ТГИ /ИМТ (соответственно в 1,09 раза и в 1,05), а также показатели индекса LAP (соответственно в 1,30 раза и в 1,27) (Рисунок 2). 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 ($p < 0,0001$). В отношении индекса ТГ/ХС-ЛПВП статистически значимых результатов получено не было.

Со стороны дыхательной системы было получено, что показатели ОФВ₁ были ниже при легкой и средней степени тяжести ПКС, по сравнению с лицами без него (в группе 1 — 3,51 [2,71;4,20] л/сек, в группе 2 — 3,03 [2,46;3,81] л/сек, в группе 3 — 3,05 [2,50;3,62] л/сек, $p_{1-2} = 0,029$ и $p_{1-3} = 0,002$ соответственно). Данная тенденция наблюдалась и для показателей ФЖЭЛ (в группе 1 — 4,17 [3,48;5,22] л, в группе 2 — 3,76 [3,09;4,85] л, в группе 3 — 3,74 [2,98;4,48] л, $p_{1-2} = 0,039$ $p_{1-3} = 0,002$).

Таблица 2. Частота ФР ХНИЗ у пациентов с ПКС разной степени тяжести
Table 2. Incidence of risk factors for chronic non-communicable diseases in patients with PCS of various degrees of severity

Параметр/ Parameter		Нет ПКС/ PCS no n=79 (29,3 %)	ПКС легкой степени тяжести/ PCS of mild severity n=97 (35,9 %)	ПКС средней степени тяжести/ PCS of moderate severity n=94 (34,8 %)	p
Курение, n (%) Smoking, n (%)		32 (40,5%)	30 (30,9%)	32 (34,0%)	$p_{1-2} = 0,186$
					$p_{2-3} = 0,646$
					$p_{1-3} = 0,380$
Ожирение, n (%) Obesity, n (%)		22 (27,8%)	46 (47,4%)	36 (38,3%)	$p_{1-2} = \mathbf{0,008}$
					$p_{2-3} = 0,202$
					$p_{1-3} = 0,148$
ССЗ до заболевания COVID-19, n (%) CVD before COVID-19, n (%)		38 (48,1%)	69 (71,1%)	54 (57,4%)	$p_{1-2} = \mathbf{0,002}$
					$p_{2-3} = \mathbf{0,048}$
					$p_{1-3} = 0,220$
Заболевания бронхолёгочной системы до COVID-19, n (%) Bronchopulmonary diseases before COVID-19, n (%)		9 (11,4%)	10 (10,3%)	9 (9,6%)	$p_{1-2} = 0,818$
					$p_{2-3} = 0,865$
					$p_{1-3} = 0,696$
АГ, n (%) Hypertension, n (%)		38 (48,1%)	73 (75,3%)	56 (59,6%)	$p_{1-2} = \mathbf{0,0001}$
					$p_{2-3} = 0,605$
					$p_{1-3} = \mathbf{0,004}$
Предиабет, n (%) Prediabetes, n (%)			52 (53,6%)	12 (12,8%)	$p_{2-3} < \mathbf{0,0001}$
Тревожное расстройство, n (%) Anxiety disorder, n (%)	Субклиническая стадия Subclinical stage	-	10 (10,3%)	10 (10,6%)	$p_{2-3} = 0,808$
	Выраженная стадия Severe stage	-	-	10 (10,6%)	
Депрессия, n (%)	Субклиническая стадия Subclinical stage	-	15 (15,5%)	10 (10,6%)	$p_{2-3} = 0,457$
	Выраженная стадия Severe stage	-	-	7 (7,4%)	
Астения, n (%) Asthenia, n (%)			15 (15,5%)	7 (7,4%)	$p_{2-3} = 0,083$
Алопеция, n (%) Alopecia, n (%)				35 (37,5%)	

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ПКС — постковидный синдром, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
Note: AH — arterial hypertension, PCS — postcovid syndrome, COVID-19 — Coronavirus Disease 2019, CVD — cardiovascular disease

Таблица 3. Клинико-биохимические показатели у пациентов с ПКС
Table 3. Clinical and biochemical values in patients with PCS

Параметр/ Parameter	Нет ПКС/ PCS no n=79 (29,3 %)	ПКС легкой степени тяжести/ PCS of mild severity n=97 (35,9 %)	ПКС средней степени тяжести/ PCS of moderate severity n=94 (34,8 %)	p
АЛТ, ЕД/л ALT, Ed/l	20,00 [14,00;28,00]	23,00 [16,00;31,00]	20,00 [14,75;27,00]	p — 0,165 P ₁₋₂ — 0,106 P ₂₋₃ — 0,102 P ₁₋₃ — 0,902
АСТ, ЕД/л AST, Ed/l	20,00 [17,00;26,00]	21,00 [18,00;28,00]	20,00 [16,00;24,25]	p — 0,381 P ₁₋₂ — 0,492 P ₂₋₃ — 0,155 P ₁₋₃ — 0,587
ОХС, ммоль/л TC, mmol/l	196,80 [180,30;239,90]	209,70 [179,00;242,30]	204,85 [167,10;234,95]	p — 0,549 P ₁₋₂ — 0,825 P ₂₋₃ — 0,313 P ₁₋₃ — 0,402
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/l	5,80 [5,40;6,10]	6,40 [5,70;6,90]	6,35 [5,70;7,60]	p — 0,0001 P ₁₋₂ — 0,0001 P ₂₋₃ — 0,346 P ₁₋₃ — 0,0001
ТГ, ммоль/л TG, mmol/l	114,50 [74,50;170,30]	120,00 [90,20;172,95]	125,15 [80,23;219,08]	p — 0,383 P ₁₋₂ — 0,243 P ₂₋₃ — 0,760 P ₁₋₃ — 0,218
Мочевая кислота, ммоль/л Uric acid, mmol/l	348,00 [281,00;410,00]	362,00 [282,00;418,00]	343,00 [294,25;415,50]	p — 0,857 P ₁₋₂ — 0,616 P ₂₋₃ — 0,675 P ₁₋₃ — 0,857
ХС-ЛПНП, ммоль/л LDL-C, mmol/l	127,60 [104,50;159,85]	132,90 [100,55;159,27]	131,78 [90,35;157,44]	p — 0,860 P ₁₋₂ — 0,948 P ₂₋₃ — 0,634 P ₁₋₃ — 0,641
ХС-ЛПВП, ммоль/л HDL-C, mmol/l	51,60 [39,80;63,70]	48,80 [41,25;63,80]	49,60 [36,97;56,52]	p — 0,163 P ₁₋₂ — 0,910 P ₂₋₃ — 0,108 P ₁₋₃ — 0,096
СКФ, мл/мин GFR, ml/min	84,00 [71,00;94,00]	78,00 [69,00;89,50]	78,50 [67,00;90,00]	p — 0,187 P ₁₋₂ — 0,106 P ₂₋₃ — 0,905 P ₁₋₃ — 0,110
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/l	3,77 [3,10;4,50]	3,55 [2,88;4,00]	3,55 [2,77;4,00]	p — 0,141 P ₁₋₂ — 0,055 P ₂₋₃ — 0,955 P ₁₋₃ — 0,108

Примечание: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ТГ — триглицериды, ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС-ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, СКФ — скорость клубочковой фильтрации
Note: ALT — alanine aminotransferase, AST — aspartate aminotransferase, TG — triglycerides, LDL-C — Low-density lipoprotein cholesterol, HDL-C — high-density lipoprotein cholesterol, GFR — glomerular filtration rate

При этом различий в индексе Тиффно получено не было. По данным ЭхоКГ наличие ДД ЛЖ статистически значимо чаще определялось у лиц, с различной степенью тяжести ПКС, по сравнению с лицами, не имеющих ПКС (в 1 группе — 24 (30,4 %), во 2 группе — 61 (62,9 %), в группе 3 — 59 (62,8 %) соответственно, p_{1-2} — 0,000, p_{1-3} — 0,000), однако, в отношении показателей фракции выброса ЛЖ и расчетного давления в легочной артерии статистической значимости достигнуто не было.

В последующем кардиометаболические параметры были включены в унивариантный логистический регрессионный анализ, показавший, что шанс

наличия ПКС у реконвалесцентов COVID-19 повышался в 0,97 раз при наличии ожирения, при увеличении ОТ на 1 см — в 0,96 раз, при повышении уровня глюкозы на 1 ммоль/л — в 3 раза, при увеличении ИМТ на 1 кг/м² — в 0,92 раза, при увеличении ДАД на 10 мм рт.ст. — в 0,97 раз, при наличии АГ — в 2,5 раза, при наличии ДД ЛЖ — в 3,5 раза (Табл. 4). Кроме этого, была выявлена ассоциация наличия ПКС у реконвалесцентов COVID-19 с повышением индексов ИР (ТГИ, ТГИ /ОТ, ТГИ /ИМТ). При одновременном включении в многофакторную модель логистического регрессионного анализа таких показателей как ОТ, глюкоза,

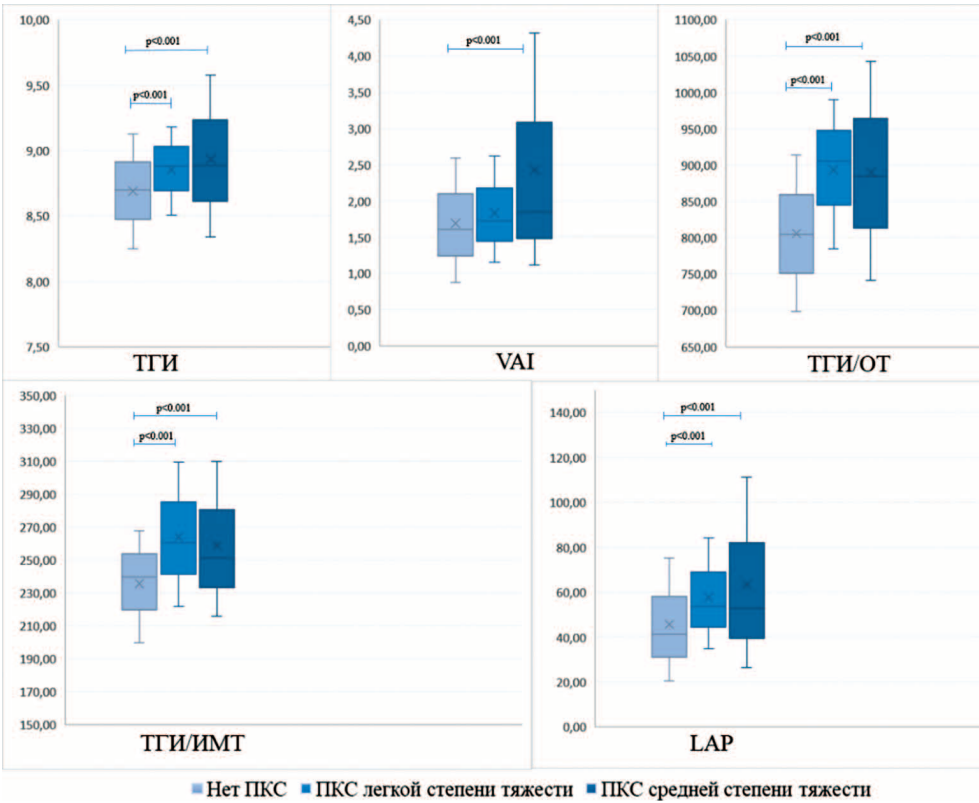


Рисунок 2. Медианы и квантили значений индексов ИР у реконвалесцентов COVID-19 в зависимости от наличия или отсутствия ПКС разной степени тяжести

Примечание: ПКС — постковидный синдром, ТГИ — триглицеридно-глюкозный индекс, ТГИ/ОТ — триглицеридно-глюкозный индекс/окружность талии, ТГИ/ИМТ — триглицеридно-глюкозный индекс/индекс массы тела, LAP (Lipid Accumulation Product) — индекс накопления липидов, VAI (Visceral Adiposity Index) — индекс висцерального ожирения

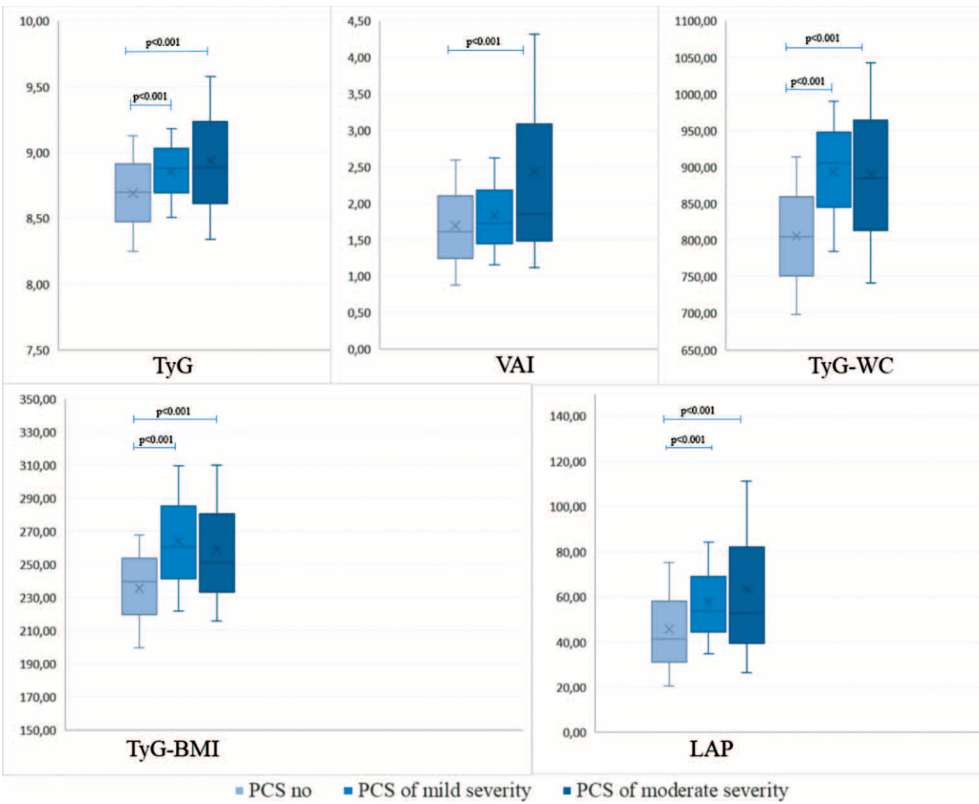


Figure 2. Median and Quartiles of insulin resistance index in COVID-19 convalescents depending on the presence or absence of PCS of different severity

Note: PCS — postcovid syndrome, TyG — triglycerides glucose index, TyG-WC — triglyceride glucose-waist circumference, TyG-BMI — triglyceride glucose-body mass index, LAP — lipid accumulation product, VAI — visceral adiposity index

ТГИ, ДАД, ДД на шанс наличия ПКС у реконвалесцентов COVID-19 оказывает влияние повышение уровня глюкозы (Exp (B) =3,138; 95 % ДИ 1,797-5,478; p=0,000) и наличие ДД ЛЖ (Exp (B) =2,876; 95 % ДИ 1,315-6,292; p=0,008).

При проведении многофакторного логистического регрессионного анализ шанса наличия ПКС у мужчин и женщин (со стандартизацией по возрасту и половым гормонам) в модель были включены показатели: возраст, глюкоза, тестостерон, эстрадиол, ДАД, ТГИ/ИМТ, ОТ, ДД ЛЖ). У мужчин было выявлено, что шанс наличия ПКС ассоциирован с повышением уровня глюкозы (Exp (B) =4,343; 95 % ДИ 1,945-9,696; p=0,000), ОТ (Exp (B) =1,068; 95 % ДИ 0,997-1,143; p=0,060) и наличием ДД ЛЖ (Exp (B) =3,377; 95 % ДИ 1,106-10,313; p=0,033). В свою очередь, у женщин данная ассоциация была выявлена только с наличием ДД ЛЖ (Exp (B) =4,457; 95 % ДИ 1,212-16,386; p=0,024).

При проведении однофакторного логистического регрессионного анализа, было показано, что шанс наличия ПКС средней степени тяжести у лиц, с развитым ПКС, повышался при увеличении параметров глюкозы, индекса VAI, САД и снижался при наличии

предшествующих ССЗ (Табл. 5). При одновременном включении в многофакторную модель логистического регрессионного анализа указанных показателей (глюкоза, VAI, САД, ССЗ до COVID-19) данная ассоциация сохранялась.

При проведении многофакторного логистического регрессионного анализа у мужчин, шанс наличия ПКС средней степени тяжести среди лиц, имеющих ПКС, повышался при увеличении уровня глюкозы на 1 мм в 2,4 раза, при увеличении индекса VAI — в 1,4 раза и снижался при наличии предшествующих ССЗ в 6,3 раза. У женщин при проведении данного анализа не было выявлено ассоциаций с описанными выше параметрами (Таблица 6).

Обсуждение

Возникшая в 2021 году пандемия НКИ 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.

Таблица 4. Логистический регрессионный анализ шанса наличия ПКС (стандартизацией по возрасту и полу)
Table 4. Logistic regression analysis of the chance of availability PCS (standardized by age and gender)

Параметр/ Parameter	Однофакторный анализ/ Univariate analysis			Многофакторный анализ/ Multivariate analysis		
	Exp B	95,0 % C.I.	p	Exp B	95,0 % C.I.	p
Возраст/ Age	-	-	-	0,985	0,956-1,015	0,326
Пол/ Gender	-	-	-	3,602	1,735-7,478	0,001
Ожирение/ Obesity	1,027	1,050-3,398	0,034	-	-	-
ОТ/ WC	1,042	1,020-1,065	0,0001	1,019	0,992-1,048	0,171
Глюкоза/ Glucose	3,038	1,924-4,798	0,0001	3,138	1,797-5,478	0,0001
ИМТ/ BMI	1,088	1,031-1,148	0,002	-	-	-
ТГИ/ TyG	1,663	1,042-2,655	0,033	0,603	0,320-1,133	0,116
ТГИ/ОТ / TyG/WS	1,004	1,002-1,006	0,0001	-	-	-
ТГИ/ИМТ / TyG/BMI	1,009	1,004-1,014	0,001	-	-	-
LAP	1,007	1,001-1,014	0,033	-	-	-
VAI	1,055	0,925-1,204	0,423	-	-	-
ДАД/ DAD	1,033	1,002-1,064	0,034	1,012	0,977-1,049	0,492
АГ/ AH	2,491	1,322-4,693	0,005	-	-	-
ДД ЛЖ/ DD LV	3,538	1,778-7,041	0,0001	2,876	1,315-6,292	0,008
ССЗ до COVID-19/ CVD before COVID-19	1,435	0,773-2,663	0,252	-	-	-
ОФВ ₁ / FEV ₁	0,952	0,636-1,424	0,812	-	-	-
ФЖЭЛ/ FVC	1,017	0,727-1,424	0,919	-	-	-
Давление в легочной артерии/ Pulmonary pressure	1,007	0,964-1,053	0,749	-	-	-

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДД ЛЖ — диастолическая дисфункция левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, ТГИ — триглицеридно-глюкозный индекс, ТГИ/ИМТ — триглицеридно-глюкозный индекс/индекс массы тела, ТГИ/ОТ — триглицеридно-глюкозный индекс/окружность талии, ФЖЭЛ — форсированная жизненная ёмкость лёгких, LAP (Lipid Accumulation Product) — индекс накопления липидов, VAI (Visceral Adiposity Index) — индекс висцерального ожирения,
Note: AH — arterial hypertension, DAD — diastolic blood pressure, DD LV — Left ventricular diastolic dysfunction, BMI — body mass index, WC — Waist circumference, TyG — triglycerides glucose index, TyG-BMI — triglyceride glucose-body mass index, TyG-WC — triglyceride glucose-waist circumference, FVC — forced vital capacity LAP — lipid accumulation product, VAI — visceral adiposity index

Таблица 5. Логистический регрессионный анализ шанса наличия ПКС средней степени тяжести у лиц с ПКС (со стандартизацией по полу и возрасту)
Table 5. Logistic regression analysis of the chance of availability PCS of moderate severity in persons with PCS (standardized by gender and age)

Параметр/ Parameter	Однофакторный анализ/ Univariate analysis			Многофакторный анализ/ Multivariate analysis		
	Exp B	95,0% C.I.	p	Exp B	95,0% C.I.	p
Возраст/ Age	-	-	-	0,995	0,966-1,025	0,733
Пол/ Gender	-	-	-	2,510	1,242-5,072	0,010
Ожирение/ Obesity	0,706	0,394-1,265	0,242	-	-	-
ОТ/ WS	0,999	0,979-1,020	0,917	-	-	-
Глюкоза/ Glucose	1,537	1,183-1,998	0,001	1,736	1,268-2,378	0,001
VAI	1,256	1,070-1,474	0,005	1,224	1,015-1,475	0,034
САД/ SAD	0,977	0,956-0,997	0,027	0,975	0,951-0,999	0,043
ДАД/ DAD	0,972	0,941-1,004	0,086	-	-	-
ССЗ до COVID-19 CVD before COVID-19	0,465	0,227-0,951	0,036	0,365	0,157-0,846	0,019

Примечание: ДАД — диастолическое артериальное давление, ОТ — окружность талии, САД — систолическое артериальное давление, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, VAI (Visceral Adiposity Index) — индекс висцерального ожирения
Note: DAD — diastolic blood pressure, WC — Waist circumference, SAD — systolic blood pressure, CVD — cardiovascular disease, VAI — visceral adiposity index

Таблица 6. Логистический регрессионный анализ шанса наличия ПКС средней степени тяжести у мужчин и женщин с ПКС (со стандартизацией по возрасту и половым гормонам)
Table 6. Logistic regression analysis of the of the chance of availability PCS of moderate severity in men and women with PCS (standardized by age and sex hormones)

Параметр/ Parameter	Мужчины/ Men			Женщины/ Women		
	Exp B	95,0% C.I.	p	Exp B	95,0% C.I.	p
Возраст/ Age	0,996	0,954-1,039	0,842	1,003	0,959-1,050	0,887
Глюкоза/ Glucose	2,357	1,319-4,211	0,004	1,443	0,916-2,241	0,115
Тестостерон/ Testosterone	1,002	0,959-1,047	0,926	-	-	-
Эстрадиол/ Estradiol	-	-	-	1,332	0,202-8,786	0,776
САД/ SAD	0,995	0,950-1,041	0,823	0,970	0,939-1,003	0,073
VAI	1,430	1,057-1,934	0,020	1,085	0,871-1,351	0,467
ССЗ до COVID-19/ CVD before COVID-19	0,160	0,037-0,687	0,014	0,506	0,165-1,555	0,235

Примечание: САД — систолическое артериальное давление, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, VAI (Visceral Adiposity Index) — индекс висцерального ожирения
Note: SAD — systolic blood pressure, CVD — cardiovascular disease, VAI — visceral adiposity index

Одним из исследуемых ФР является висцеральное ожирение, которое оказывает воздействие на развитие ССЗ и влияет на провоспалительный статус [18-20]. В нашем исследовании более половины (159 (58,9%), мужчин 43,4%) реконвалесцентов НКИ, у которых развился ПКС, страдали ожирением. Похожие цифры приводят и другие авторы. Согласно полученным данным созданной в Соединенных Штатах сети эпиднадзора COVID-NET, 90% пациентов, госпитализированных с лабораторно подтвержденной НКИ, имели сопутствующие заболевания, причем на долю ожирения приходилось 48,3% случаев [21]. По данным регистра АКТИВ, в 27,7% случаях регистрировалось наличие ожирения у пациентов, наблюдавшихся в течение 6 мес. постгоспитального периода. В результатах исследования говорится о том, что данный ФР встречался чаще у пациентов с развитием новых заболеваний (АГ, ИБС, ИМ и СД). [22]. Одним из механизмов

влияния ожирения на течение и прогноз НКИ является определяемый повышенный уровень экспрессии рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2 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 [23]. 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 [24]. В своем исследовании S.H. Loosen сосавт. (2022) определили, что дислипидемия, ожирение и принадлежность к старшим возрастным группам являются значимыми ФР развития ПКС [25]. Нами было получено, что развитие более тяжелого ПКС напрямую ассоциировано с повышением уровня индекса VAI, в отношении которого

имеются данные о независимой связи с возникновением новых случаев ИБС, СД 2 типа, АГ [26,27]. 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, фибрилляция предсердий, артрит, инсульт, бронхиальная астма, онкологическое заболевание, хроническая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, 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; $p=0,032$) [28]. Таким образом, полученные нами данные и сведения проведенных исследований дают основания предполагать, что роль ожирения в увеличении вероятности неблагоприятного исхода, при удаленном прогнозе у реконвалесцентов НКИ, имеющих ПКС, имеет ключевое значение.

Так же 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 [29,30]. Допустимо предположить, что такие данные имеют несколько причин: применяемая терапия глюкокортикостероидами 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 противовирусных препаратов на β -клетки поджелудочной железы и печень, которая и определяет уровни гликемии натошак [31].

Известно, что нарушения диастолических свойств миокарда обычно предшествуют снижению насосной функции ЛЖ и являются ФР развития кардиологической патологии [32]. По данным Чистяковой М.В. и др. (2021), у больных с умеренным и тяжелым течением НКИ спустя 98 [92;103] дней после постановки диагноза формируется нарушение диастолической функции ЛЖ [33]. По результатам нашего исследования, ДД ЛЖ продемонстрировала наличие ассоциаций с ПКС у реконвалесцентов COVID-19 независимо от других факторов. В проведенном Ramadan M.S. и др. систематическом обзоре спустя 3-6 месяцев после острого периода COVID-19 был выявлен довольно значительный процент (40 %) нарушений диастолической функции ЛЖ [34]. В литературе описаны различные механизмы, ответственные за поражение миокарда при COVID-19: действие вируса через рецепторы ангиотензинпревращающего фермента-2 на кардиомиоциты с формированием фиброза, что может проявляться нарушением диастолической функции ЛЖ [35–37], воспаление миокарда, развитие васкулита, тромбоза, или последствия

эффектов гипоксии, гемодинамической нестабильности [38]. Вероятно, ДД ЛЖ является ранним маркером изменений внутрисердечной гемодинамики вследствие перенесенной НКИ и её выявление у реконвалесцентов COVID-19 может служить ключевым элементом всесторонней оценки изменений сердца, что поможет определить риск и разработать целенаправленный подход к лечению.

Заключение

Наличие ПКС у реконвалесцентов COVID-19 независимо от других факторов связано с уровнем глюкозы и наличием ДД ЛЖ. ПКС средней степени тяжести ассоциирован с повышением уровня глюкозы, САД, индекса VAI и наличием ССЗ до заболевания НКИ. При оценке гендерных различий, у мужчин более тяжелое течение ПКС в большей степени ассоциировано с кардиометаболическими ФР (висцеральное ожирение, предшествующие ССЗ, уровень глюкозы). В свою очередь, у женщин подобных ассоциаций получено не было. Вероятно, мужчин с кардиометаболическими ФР, в частности висцеральным ожирением, можно отнести к категории высокого риска развития ПКС средней степени тяжести.

Вклад авторов:

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

Карасева А.А.: сбор, анализ, интерпретация данных, написание рукописи

Афанасьева А.Д.: разработка концепции и дизайна рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания

Гарбузова Е.В.: проверка критически важного интеллектуального содержания

Кузнецов А.А.: анализ и интерпретация данных функциональных методов исследования

Палехина Ю.Ю.: проведение ультразвукового исследования, анализ и интерпретация полученных данных

Щепина Ю.В.: проведение ультразвукового исследования, анализ и интерпретация полученных данных

Шрамко В.С.: выполнение биохимических исследований, анализ и интерпретация данных исследования

Логвиненко И.И.: руководитель проекта

Рагино Ю.И.: окончательное утверждение рукописи для публикации

Author Contribution:

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

Karaseva A.A.: data collection, analysis, interpretation, manuscript writing

Afanaseva A.D.: development of the concept and design of the manuscript, verification of critical intellectual content

Garbuzova E.V.: verification of critical intellectual content

Kuznetsov A.A.: analysis and interpretation of data from functional research methods

Palekhina Yu.Y.: ultrasound examination, analysis and interpretation of the data obtained

Shchepina Yu.V.: ultrasound examination, analysis and interpretation of the data obtained

Shramko V.S.: performing biochemical studies, analysis and interpretation of research data

Logvinenko I.I.: Project Manager


Ragino Yu.I.: final approval for the publication of the manuscript

Список литературы/ References:

1. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, et al. WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis.* 2022; 22(4): e102-e107. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9.
2. Cabrera Martimbianco AL, Pacheco RL, Bagattini ÂM, et al. Frequency, signs and symptoms, and criteria adopted for long COVID-19: A systematic review. *Int J Clin Pract.* 2021; 75(10): e14357. doi: 10.1111/ijcp.14357.
3. Michelen M, Manoharan L, Elkheir N, et al. Characterising long COVID: a living systematic review. *BMJ Glob Health.* 2021; 6(9): e005427. doi: 10.1136/bmjgh-2021-005427.
4. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)» (12 месяцев наблюдения). *Российский кардиологический журнал.* 2023; 28(1): 5270. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5270>
5. Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G., et al. Clinical features of post-COVID period. Results of an International Register "Dynamics Analysis of Comorbidities in SARS-CoV-2 Survivors (ACTIV SARS-CoV-2)" (12-month follow-up). *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(1):5270. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5270> [in Russian].
6. Погосова Н.В., Кучиев Д.Т., Попова А.Б., и др. Последствия COVID-19 на отдаленном этапе после госпитализации по данным клинко-инструментальных и лабораторных методов исследования. *Кардиологический вестник.* 2023;18(4):56–66. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20231804156>
7. Pogosova NV, Kuchiev DT, Popova AB, et al. Clinical, instrumental and laboratory data on consequences of COVID-19 in delayed period after admission. *Russian Cardiology Bulletin.* 2023;18(4):56–66. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20231804156> [in Russian].
8. Волкова М.В., Кундер Е.В., Постковидный синдром: клинические проявления, терапевтические возможности. *Рецепт.* 2023; 158-168. doi: 10.34883/pi.2023.26.2.002
9. Volkova M.V., Kunder E.V. Postcovid Syndrome: Clinical Manifestations, Therapeutic Possibilities. *Recipe.* 2023; 26 (2): 158-168. doi: 10.34883/PI.2023.26.2.002 [in Russian].
10. Казаков С.Д., Каменских Е.М., Соколова Т.С. и др. Современная эпидемиология: вызовы общественного здравоохранения и возможности их решения (обзор литературы). *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины.* 2023; 31(3): 368—378. doi: 10.32687/0869-866X-2023-31-3-368-378
11. Kazakov S.D., Kamenskikh E.M., Sokolova T.S., et al. The present-day epidemiology: challenges of public health and possibilities to settle them: publications review. *Problemi socialnoi gigieni, zdravookhraneni i istorii meditsini.* 2023; 31(3): 368–378. doi: <http://dx.doi.org/10.32687/0869-866X-2023-31-3-368-378> [in Russian].
12. Карасева А.А., Худякова А.Д., Гарбузова Е.В. и др. Степени тяжести постковидного синдрома: систематический обзор. *Архивъ внутренней медицины.* 2023; 13(6): 422-435. doi: 10.20514/2226-6704-2023-13-6-422-435.
13. Karaseva A.A., Khudiakova A.D., Garbuzova E.V. et al. Severity of Postcovid Syndrome: A Systematic Review. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2023; 13(6): 422-435. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-6-422-435. [in Russian].
14. Dobiasova M, Frohlich J. The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apoB-lipoprotein-depleted plasma (FER(HDL)). *Clinical biochemistry.* 2001; 34(7): 583-8. doi: 10.1016/S0009-9120(01)00263-6.
15. Dobiasova M., Frohlich J., Sedova M. et al. Cholesterol esterification and atherogenic index of plasma correlate with lipoprotein size and findings on coronary angiography. *Journal of lipid research,* 2011; 52 (3): 566–571. doi: 10.1194/jlr.P011668
16. Simental-Mendía LE, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metabolic syndrome and related disorders.* 2008;6(4):299-304. doi: 10.1089/met.2008.0034.
17. Zheng S, Shi S, Ren X, et al. Triglyceride glucose-waist circumference, a novel and effective predictor of diabetes in first-degree relatives of type 2 diabetes patients: cross-sectional and prospective cohort study. *Journal of translational medicine.* 2016 Sep 7; 14(1): 260. doi: 10.1186/s12967-016-1020-8.
18. Er LK, Wu S, Chou HH. et al. Triglyceride Glucose-Body Mass Index Is a Simple and Clinically Useful Surrogate Marker for Insulin Resistance in Nondiabetic Individuals. *PLoS One.* 2016;11(3):e0149731. doi: 10.1371/journal.pone.0149731.
19. Руюткина Л.А., Руюткин Д.С., Исхакова И.С. Возможности и варианты суррогатной оценки инсулинорезистентности. *Ожирение и метаболизм.* 2019; 16(1): 27-32. doi: 10.14341/omet10082
20. Ruyatkina LA, Ruyatkin DS, Iskhakova IS. Opportunities and options for surrogate assessment of insulin resistance. *Obesity and metabolism.* 2019; 16(1): 27-32. doi: 10.14341/omet10082 [in Russian].
21. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020; 25(11): 4083. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4083
22. Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4083. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083> [in Russian].
23. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta psychiatrica Scandinavica.* 1983;67(6):361–370. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.
24. Smets E.M., Garssen B., Bonke B., et al. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *Journal of psychosomatic research.* 1995; 39(3):315-25 [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(94\)00125-o](https://doi.org/10.1016/0022-3999(94)00125-o)
25. Fox, C. S., Massaro, J. M., Hoffmann, U. et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2007; 116(1): 39–48. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.675355
26. Rabkin SW. The relationship between epicardial fat and indices of obesity and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Metab Syndr Relat Disord.* 2014;12(1):31– 42. doi: 10.1089/met.2013.0107;
27. Pou KM, Massaro JM, Hoffmann U. et al. Visceral and subcutaneous adipose tissue volumes are cross-sectionally related to markers of inflammation and oxidative stress: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2007; 116(11): 1234–1241. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.710509

21. Garg, S., Kim, L., Whitaker, M. et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 — COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 2020; 69(15): 458–464. doi: 10.15585/mmwr.mm6915e3.
22. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)». Предварительные данные (6 месяцев наблюдения). *Российский кардиологический журнал*. 2021; 26(10): 4708. doi: 10.15829/1560-4071.
- Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G. Clinical features of post-COVID-19 period. Results of the international register «Dynamic analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors (AKTIV SARS-CoV-2)». Data from 6-month follow-up. *Russian Journal of Cardiology*. 2021; 26(10): 4708. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4708. [in Russian].
23. Favre G, Legueult K, Pradier C, et al. Visceral fat is associated to the severity of COVID-19. *Metabolism*. 2021; 115: 154440. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154440
24. Misumi I, Starmer J, Uchimura T. et al. Obesity Expands tinct Population of T Cells in Adipose Tissue and Increases Vulnerability to Infection. *Cell Rep*. 2019;27(2):514–524.e5. doi: 10.1016/j.celrep.2019.03.030
25. Loosen S.H., Jensen B.O., Tanislav C. et al. Obesity and lipid metabolism disorders determine the risk for development of long COVID syndrome: a cross-sectional study from 50,402 COVID-19 patients. *Infection*. 2022; 50(5): 1165–1170. doi: 10.1007/s15010-022-01784-0
26. Либис Р.А., Исаева Е.Н. Возможность применения индекса висцерального ожирения в диагностике метаболического синдрома и прогнозировании риска его осложнений. *Российский кардиологический журнал*. 2014; (9): 48–53. doi: 10.15829/1560-4071-2014-9-48-53
- Libis R.A., Isaeva E.N. Opportunities for the use of visceral obesity index in metabolic syndrome diagnostics and prognosis of its complication risk. *Russian Journal of Cardiology*. 2014; (9): 48–53. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-9-48-53> [in Russian].
27. Leite N.N., Cota B.C., Gotine AREM, et al. Visceral adiposity index is positively associated with blood pressure: A systematic review. *Obesity research & clinical practice*. 2021; 15(6): 546–556. doi: 10.1016/j.orcp.2021.10.001.
28. Арутюнов А.Г., Тарловская Е.И., Галстян Г.Р., и др. Влияние ИМТ на острый период COVID-19 и риски, формирующиеся в течение года после выписки. Находки субанализа регистров АКТИВ и АКТИВ 2. *Проблемы Эндокринологии*. 2022; 68(6): 89–109. <https://doi.org/10.14341/probl13165>
- Arutyunov A.G., Tarlovskaya E.I., Galstyan G.R., et al. The impact of BMI on the course of the acute SARS-COV-2 infection and the risks that emerge during the first year after the hospital discharge. Subanalysis evidence of the AKTIV and AKTIV 2 registries. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(6):89–109. <https://doi.org/10.14341/probl13165> [in Russian].
29. Кононова А.А., Сурхаева А.А., Минаков А.А., и др. Характер нарушений углеводного обмена у пациентов, получавших лечение по поводу пневмонии, вызванной SARS-CoV-2. *Известия Российской военно-медицинской академии*. 2022; 41(S2): 215–221.
- Kononova A.A., Surkhaeva A.A., Minakov A.A., et al. Risk factors for carbohydrate metabolism disorders in covid-19. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2022;41(S2):215–221. EDN XUANLT [in Russian].
30. Салухов В.В., Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И. и др. Влияние нарушений углеводного обмена на ранние и отдаленные клинические исходы у пациентов с COVID-19 по данным регистров АКТИВ и АКТИВ 2. *Проблемы Эндокринологии*. 2023; 69(1): 36–49. <https://doi.org/10.14341/probl13175>
- Salukhov V.V., Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., et al. The impact of carbohydrate metabolism disorders on the early and long-term clinical outcomes of patients with COVID-19 according to the AKTIV and AKTIV 2 registries. *Problems of Endocrinology*. 2023; 69(1): 36–49. <https://doi.org/10.14341/probl13175> [in Russian].
31. Ojo O., Wang X.H., Ojo O.O. et al. The Effects of COVID-19 Lockdown on Glycaemic Control and Lipid Profile in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19(3): 1095. doi: 10.3390/ijerph19031095;
32. Brutsaert, D. L., Sys, S. U., Gillebert, T. C. Diastolic failure: Pathophysiology and therapeutic implications. *Journal of the American College of Cardiology*. 1993;22(1):318–325. doi: 10.1016/0735-1097(93)90850-z.
33. Чистякова М.В., Зайцев Д.Н., Говорин А.В., и др. «Постковидный» синдром: морфо-функциональные изменения и нарушения ритма сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2021; 26(7): 4485. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4485
- Chistyakova M.V., Zaitsev D.N., Govorin A.V., et al. Post-COVID-19 syndrome: morpho-functional abnormalities of the heart and arrhythmias. *Russian Journal of Cardiology*. 2021; 26(7): 4485. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4485[in Russian].
34. Ramadan M.S., Bertolino L., Zampino R., et al. Monaldi Hospital Cardiovascular Infection Study Group. Cardiac sequelae after coronavirus disease 2019 recovery: a systematic review. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2021; 27(9): 1250–1261. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.06.015.
35. Chen, L., Li, X., Chen, M., et al. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovascular research*, 116(6), 1097–1100. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa078>
36. Потешкина Н.Г., Лысенко М.А., Ковалевская Е.А. и др. Кардиальное повреждение у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19. *Артериальная гипертензия*. 2020;26(3):277–87. doi: 10.18705/1607-419X-2020-26-3-277-287
- Poteshkina NG, Lysenko MA, Kovalevskaya EA, et al. Cardiac damage in patients with COVID-19 coronavirus infection. *Arterial Hypertension*. 2020;26(3):277–87 [in Russian].
37. Krishnamoorthy P, Croft LB, Ro R, et al. Biventricular strain by speckle tracking echocardiography in COVID-19: findings and possible prognostic implications. *Future Cardiology*. 2021 Jul; 17(4): 663–667. doi: 10.2217/fca-2020-0100. Epub 2020 Aug 4..
38. Akhmerov, A., & Marbán, E. (2020). COVID-19 and the Heart. *Circulation research*. 2020 May 8; 126(10): 1443–1455. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317055. Epub 2020 Apr 7.

Информация об авторах

Карасева Александра Александровна  — Младший научный сотрудник лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, e-mail: Sas96@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0423-5021>

Афанасьева Алёна Дмитриевна — к.м.н., зав. лабораторией генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, e-mail: alene.elene@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7875-1566>

Гарбузова Евгения Витальевна — к.м.н., Научный сотрудник лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, e-mail: stryukova.j@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5316-4664>

Кузнецов Александр Александрович — д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, e-mail: uznetsoviimed@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3502-7599>

Палехина Юлия Юрьевна — Младший научный сотрудник Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, e-mail: ukolova@hotmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9404-6987>


Щепина Юлия Владимировна — Научный сотрудник Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, e-mail: yulia@shchepin.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3465-7572>

Шрамко Виктория Сергеевна — к.м.н., профессор, научный сотрудник, заведующая отделением клиничко-биохимических и молекулярно-генетических методов исследований Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, e-mail: nosova@211.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0436-2549>

Логвиненко Ирина Ивановна — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории профилактической медицины, заместитель руководителя по лечебной работе Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, e-mail: 111157@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1348-0253>

Рагино Юлия Игоревна — член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, руководитель НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, главный научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, e-mail: ragino@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4936-8362>

Information about the authors

Alexandra A. Karaseva  — Junior Researcher of the Laboratory of Genetic and Environmental Determinants of the Human Life Cycle of the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine — branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics SB RAS", Novosibirsk, e-mail: Sas96@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0423-5021>

Alena D. Afanaseva — candidate of medical sciences, head. Laboratory of Genetic and Environmental Determinants of the Human Life Cycle of the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine — a branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics SB RAS", Novosibirsk, e-mail: alene.elene@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7875-1566>

Evgenia V. Garbuzova — Candidate of Medical Sciences, Researcher at the Laboratory of Genetic and Environmental Determinants of the Human Life Cycle of the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine — a branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics SB RAS", Novosibirsk, e-mail: stryukova.j@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5316-4664>

Aleksandr A. Kuznetsov — Doctor of Medical Sciences, leading researcher at the Laboratory of Molecular Genetic Research of Therapeutic Diseases of the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine — a branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics SB RAS", Novosibirsk, e-mail: uznetsoviimed@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3502-7599>


Yulia Yu. Palekhina — Junior Researcher of the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine — branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics SB RAS", Novosibirsk, e-mail: ukolova@hotmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9404-6987>

Yulia V. Shchepina — Researcher at the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine — a branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics SB RAS", Novosibirsk, e-mail: yulia@shchepin.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3465-7572>

Victoria S. Shramko — Candidate of Medical Sciences, Professor, Researcher, Head of the Department of Clinical, Biochemical and Molecular Genetic Research Methods of the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine — a branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics SO" RAS", Novosibirsk, e-mail: nosova@211.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0436-2549>

Irina I. Logvinenko — Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher of the Laboratory of Preventive Medicine, Deputy Head for Medical Work of the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine — a branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics SB RAS", Novosibirsk, e-mail: 111157@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1348-0253>

Yulia I. Ragino — Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of NIITPM — branch of the Institute of Cytology and Genetics SB RAS, chief researcher of the laboratory of clinical biochemical and hormonal studies of therapeutic diseases of the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine — branch of the Federal State Budgetary Scientific Research Institute institution "Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics SB RAS", Novosibirsk, e-mail: ragino@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4936-8362>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author