

Научная статья

УДК 614.4

doi:10.32687/1561-5936-2022-26-4-

Лабораторный мониторинг переболевших COVID-19 в рамках углублённой диспансеризации по проекту «Здоровая Москва»

Андрей Григорьевич Комаров¹, Мунира Фадисовна Латыпова², Егор Анатольевич Слуцкий³,
Алексей Сергеевич Безымянный⁴

^{1,3}ГБУЗ города Москвы «Диагностический центр (Центр лабораторных исследований) ДЗМ», 115580, Москва, Российская Федерация;

²ГБУ города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», 115088, Москва, Российская Федерация

⁴ГКУ «Дирекция по координации деятельности медицинских организаций ДЗМ», 115280, Москва, Российская Федерация

¹agrkomarov@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2643-7791>

²kdlorg-1@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2643-7791>

³slutskiyea@dcli.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6211-006X>

⁴bezmyannyas@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3685-9111>

Аннотация. Введение. После COVID-19 переболевшие часто сообщают о постковидном синдроме (ПКС), проявляющемся широким спектром новых, повторяющихся или продолжающихся симптомов, длящихся недели или месяцы после заражения SARS-CoV-2. ПКС — малоизученное состояние из-за хронического слабо выраженного воспаления, теоретизированного как патофизиологический механизм.

Цель. Поиск биомаркеров для точной идентификации ПКС, его лечения и предотвращения у мужчин разного возраста, переболевших COVID-19, вызванного штаммами Дельта и Омикрон SARS-CoV-2.

Материалы и методы. Исследование основано на данных популяционного когортного исследования состояния здоровья москвичей в возрасте от 18 лет в ходе углублённой диспансеризации. Участники имели в анамнезе положительный результат теста на SARS-CoV-2 или диагноз COVID-19 со сроком прохождения не менее 60 дней после выздоровления. Выполнены лабораторные исследования: общий анализ крови, СОЭ (в 2022 г.), D-димер и 7 биохимических биомаркеров. Мужчины были распределены по возрастным группам: 18—39, 40—59, 60+ лет. Мы зафиксировали значения нормы, выше нормы, критически выше нормы, ниже нормы и критически ниже нормы.

Результаты. Определены статистически значимые лабораторные показатели с аномальными значениями: лейкоциты, лимфоциты, моноциты, эозинофилы, гемоглобин, тромбоциты, D-димер, холестерин, липолисахариды низкой плотности, С-реактивный белок (СРБ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), креатинин ($p < 1\%$).

Обсуждение. Разработан сокращённый рабочий перечень лабораторных биомаркеров для первичного сортирования ПКС у мужчин разных возрастных групп: 18—39 лет — ↑холестерин, ↑ЛПНП, ↑АЛТ, ↑АСТ и ↑СРБ ($p < 1\%$); 40—59 лет — ↑холестерин, ↑ЛПНП, ↑D-димер, ↑СРБ, ↑АЛТ, ↑АСТ и ↑СОЭ ($p < 1\%$); 60+ — ↑D-димер, ↑холестерин, ↑ЛПНП, ↑СОЭ, ↑СРБ, ↑креатинин, ↑АСТ, ↓тромбоциты и ↑лейкоциты ($p < 1\%$).

Заключение. Мониторинг значений установленного перечня биомаркеров эффективен для первичной адекватной сортировки мужчин после COVID-19, нуждающихся в диспансерном наблюдении и реабилитации.

Ключевые слова: COVID-19; SARS-CoV-2; Дельта; Омикрон; пост-COVID-19-синдром; углублённая диспансеризация; мужские возрастные группы; биомаркеры; общий анализ крови; СОЭ; D-димер; холестерин; липопротеины низкой плотности; С-реактивный белок; аланинаминотрансфераза; аспартатаминотрансфераза; лактатдегидрогеназа; креатинин

Для цитирования: Комаров А. Г., Латыпова М. Ф., Слуцкий Е. А., Безымянный А. С. Лабораторный мониторинг переболевших COVID-19 в рамках углублённой диспансеризации по проекту «Здоровая Москва» // Ремедиум. 2022. Т. 26, № 4. С. 347—356. doi:10.32687/1561-5936-2022-26-4-347-356.

Original article

Laboratory monitoring of successful COVID-19 as part of the in-depth medical care project «Healthy Moscow»

Andrew G. Komarov¹, Munira F. Latypova², Egor A. Slutsky³, Aleksey S. Bezmyanny⁴

^{1,3}Diagnostic Center (Laboratory Research Center) of Moscow Healthcare Department, 115580, Moscow, Russian Federation;

²Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department, 115088, Moscow, Russian Federation;

⁴Directorate for the coordination of the activities of medical organizations of Moscow Healthcare Department, 115280, Moscow, Russian Federation

¹agrkomarov@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2643-7791>

²kdlorg-1@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2643-7791>

³slutskiyea@dcli.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6211-006X>

⁴bezmyannyas@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3685-9111>

Abstract. Introduction. After COVID-19, survivors often report post-COVID syndrome (PCS), which presents with a wide range of new, recurring, or ongoing symptoms lasting weeks or months after exposure to SARS-CoV-2. PCS is a poorly understood condition due to chronic, mild inflammation theorized as a pathophysiological mechanism.

Aim. Our goal is to search for biomarkers for accurate identification of PCD, its treatment and prevention in men of different ages who recovered from COVID-19 as a result of SARS-CoV-2 Delta and Omicron.

Materials and methods. The study is based on data from a population cohort study of the health status of Muscovites aged 18 years and over during in-depth medical examinations. Participants had a history of a positive SARS-CoV-2 test result or a diagnosis of COVID-19 that was at least 60 days after recovery. He completed a list of laboratory tests: complete blood count, ESR (in 2022), D-dimer and 7 biochemical biomarkers. Men were divided into age groups: 18—39, 40—59, 60+ years old. We recorded the values of the norm, above the norm, critically above the norm, below the norm and critically below the norm.

Results. Statistically significant laboratory parameters with abnormal values were determined: leukocytes, lymphocytes, monocytes, eosinophils, hemoglobin, platelets, D-dimer, cholesterol, LDL, CRP, ALT, AST, LDH, creatinine ($p < 0.01\%$).

Discussion. An abbreviated working list of laboratory biomarkers for the primary sorter of PKC in men of different age groups was developed: "18—39 years old" — \uparrow cholesterol, \uparrow LDL, \uparrow ALT, \uparrow AST and \uparrow CRP ($p < 1\%$); «40—59 years old» — \uparrow cholesterol, \uparrow LDL, \uparrow D-dimer, \uparrow CRP, \uparrow ALT, \uparrow AST and \uparrow ESR ($p < 1\%$); «60+ years old» — \uparrow D-dimer, \uparrow cholesterol, \uparrow LDL, \uparrow ESR, \uparrow CRP, \uparrow creatinine, \uparrow AST, \downarrow platelets and \uparrow leukocytes ($p < 1\%$).

Conclusion. Monitoring the values of the established list of biomarkers is effective for the initial adequate sorting of men after COVID-19 who need dispensary observation and rehabilitation.

Key words: COVID-19; SARS-CoV-2; Delta; Omicron; post-COVID syndrome; in-depth medical examination; male age groups; biomarkers; CBC; ESR; D-dimer; cholesterol; low-density lipoprotein; C-reactive protein; alanine aminotransferase; aspartate aminotransferase; lactate dehydrogenase, creatinine

For citation: Komarov A. G., Latypova M. F., Slutsky E. A., Bezmyanny A. S.. Laboratory monitoring of successful COVID-19 as part of the in-depth medical care project «Healthy Moscow». *Remedium*. 2022;26(4):347–356. (In Russ.). doi:10.32687/1561-5936-2022-26-4-347-356.

Введение

Влияние пандемии COVID-19 на здоровье населения обычно отслеживается посредством отчётности о количестве случаев заболевания, госпитализаций и смертей. Летальный исход — не единственное негативное последствие инфекции SARS-CoV-2. Многочисленные наблюдения показали, что после первоначального заражения COVID-19, многие пациенты через несколько недель чувствуют себя лучше и начинают восстанавливаться. Однако у перенёвших любую форму заболевания, даже бессимптомную, возможен ряд других исходов в виде пост-COVID-19-синдрома (ПКС), проявляющегося широким спектром новых, повторяющихся или продолжающихся симптомов, длящихся недели или месяцы после заражения SARS-CoV-2, усиливающихся при физической или умственной деятельности³⁶. Переболевшие сообщают о крайней усталости, боли в мышцах и суставах, одышке, учащённом сердцебиении, потере или изменении вкуса и запаха, желудочно-кишечном расстройстве, проблемах с вниманием, памятью и т. д. [1—10]. Эти эффекты могут перекрываться полиорганными осложнениями, из-за разрушительного воздействия SARS-CoV-2 на многие системы органов, включая лёгкие, сердце, печень, мозг, почки и др. Признано, что ПКС может инвалидизировать человека. Несмотря на значительный прогресс в лечении острой фазы COVID-19, мало что известно о продолжительности полиорганных системных эффектов и их способности приводить к хроническим заболеваниям³⁷. На первом этапе нашего понимания пост-COVID-19 состояний необходимо получение базовой информации об истинном состоянии переболевших и данных о заболеваемости среди разных половых и возрастных групп.

Существует пробел в оценке пациентов с симптомами в сообществе. По мере того, как профиль

COVID-19 изменяется, а акцент в оказании медицинской помощи смещается в сторону диагностики, лечения и наблюдения за пределы стационаров в поликлиники, оценка состояния переболевших становится всё более актуальной.

Мониторинг результатов основных лабораторных провоспалительных биомаркеров повреждения органов и систем в совокупности с результатами других видов диагностических и клинических исследований поможет определить, как инфекция SARS-CoV-2 вызывает многогранный ПКС.

В целях широкого охвата населения города Москвы мероприятиями, направленными на раннее выявление (скрининг) осложнений после COVID-19, а также хронических неинфекционных заболеваний и факторов риска их развития, с 2021 г. ряд нормативных документов регламентировал начало углублённой диспансеризации в рамках проекта «Здоровая Москва»³⁸, с установлением сроков прохождения — не ранее 60 календарных дней после выздоровления от COVID-19).

Углублённая диспансеризация³⁹ в рамках столичного проекта «Здоровая Москва» стартовала в Москве с 1 июля 2021 г. и продолжается по настоящее время. Её прохождение организовано в 2 этапа. Первый этап, помимо приёма терапевта, включает проведение лабораторных исследований: общий (клинический) анализ крови развёрнутый; СОЭ (с 2022 г.); биохимический анализ крови (определение уровней общего холестерина (ОХ), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), С-реактивного бел-

³⁶ Long COVID or Post-COVID Conditions. URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html>

³⁷ Post-COVID Conditions: Information for Healthcare Providers. URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html>

³⁸ Приказ ДЗМ от 29.04.2021 № 402 «О возобновлении проведения профилактических обследований населения в медицинских организациях города Москвы и парковых зонах, скверах, зонах отдыха в 2021 году»; приказ ДЗМ от 01.10.2021 № 952 «О завершении проведения профилактических мероприятий в павильонах «Здоровая Москва» в 2021 году»; приказ ДЗМ от 22.04.2022 № 399 «Порядок организации профилактических обследований взрослого населения, в том числе для граждан, переболевших новой коронавирусной инфекцией COVID-19, мобильными медицинскими бригадами в сборно-разборных модулях (далее — павильоны «Здоровая Москва») в парковых зонах, скверах и зонах отдыха города Москвы».

³⁹ Приложение № 4 к Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 г. и на плановый период 2022 и 2023 гг.

ка (СРБ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатинина, D-димера в крови у граждан, перенёвших COVID-19 средней степени тяжести и выше. Для уточнения диагноза, исходя из результатов обследований, пациент может быть направлен на второй этап углублённой диспансеризации с назначением дополнительного обследования, но уже без лабораторного мониторинга. В случае обнаружения хронических неинфекционных заболеваний пациента ставят на диспансерное наблюдение. При наличии медицинских показаний ему назначают соответствующее лечение и медицинскую реабилитацию.

В Москве проведена большая работа по лабораторному обследованию пациентов, перенёвших COVID-19, со сроком не ранее чем через 60 дней после выздоровления.

Цель данной работы — определить клинически полезные лабораторные биомаркеры пост-острых последствий COVID-19 в различных возрастных группах переболевших мужчин, улучшающие диагностические и прогностические характеристики сопутствующих состояний, помогающие клиницистам в определении начала, продолжительности или масштаба терапии ПКС.

Материалы и методы

Дизайн исследования и участники

Мы провели популяционное обсервационное когортное исследование в рамках проекта «Здоровая Москва» в части, касающейся углублённой диспансеризации. Первая когорта представлена мужчинами, переболевшими во время циркуляции штамма Дельта и обследованными в период с 1 июля по 31 декабря 2021 г., вторая когорта — мужчинами, переболевшими во время циркуляции штамма Омикрон и обследованными в период с 1 января по 30 июня 2022 г. В каждой когорте сформированы три возрастные группы: 18—39, 40—59 и 60+ лет. Поскольку исследование было основано на регулярно собираемых данных в государственной системе здравоохранения, дополнительного согласия пациента не требовалось.

Все лабораторные тесты осуществляли на базе ГБУЗ «ДЦЛИ ДЗМ» по протоколу лабораторного обследования, утверждённому Московским городским фондом обязательного медицинского страхования и зарегистрированному в Приложении № 4 к Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 г. и на плановый период 2022 и 2023 гг. и одобренного Постановлением Правительства РФ от 18.06.2021 № 927. Доставка проб с биологическим материалом для исследования от переболевших COVID-19 осуществлялась 2 раза в день.

К категории граждан для прохождения углублённой диспансеризации, в том числе в первоочередном порядке, отнесены лица, перенёвшие COVID-19, при наличии 2 и более хронических неинфекционных заболеваний из группы 1 (I10—I13, I15, I20.1,

I20.8, I20.9, I25.0, I25.1, I25.2, I25.5, I25.6, I25.8, I25.9) и группы 2 (I48, J44.0, J44.8, J44.9, E11, I69.0-I69.4, I67.8), а также граждане, перенёвшие COVID-19, не относящиеся к группам 1 и 2, со сроком прохождения не ранее 60 календарных дней после выздоровления.

В перечень исследований и иных медицинских вмешательств, проводимых в рамках углублённой диспансеризации в части, касающейся лабораторной диагностики, вошли общий (клинический) анализ крови развёрнутый; СОЭ (в 2022 г.); биохимический анализ крови (включая исследования уровня ОХ, ЛПНП, СРБ, креатинина, определение активности АЛТ, АСТ, ЛДГ); определение концентрации D-димера в крови у граждан, перенёвших COVID-19 средней степени тяжести и выше.

Методы

Общий (клинический) анализ крови выполняли на реактивах «Sysmex XN-9000» с использованием контрольных материалов «XN CHECK» на гематологическом анализаторе «Sysmex XN-9000» согласно инструкции к применению с осуществлением контролей качества: внутреннего и внешнего (по программам EQAS Hematology Program и ФСВОК «Гемцитометрия 5 diff» («Sysmex») для «5-diff»-геманализаторов «Sysmex XT/XS/XN/XE/K 1000/800», «Mindray BC-6800/6600»).

В 2022 г. СОЭ по методу Вестергрена выполняли с использованием контрольных материалов Liquichek Sedimentation Rate Control («BioRad») на анализаторе «Ves-Matic Cube 200» согласно инструкции к применению с осуществлением контролей качества: внутреннего и внешнего (по программе ФСВОК «СОЭ (метод Панченкова и/или Вестергрена)»).

ОХ определяли на реактивах «Chol_2, Siemens Healthcare Diagnostics» с использованием контрольных материалов «Lyphocheck Assayed Chemistry Control» («BioRad») на анализаторе «ADVIA 2400» согласно инструкции к применению с осуществлением контролей качества: внутреннего и внешнего (по программам «EQAS Lipids Program» и ФСВОК «Липиды и аполипопротеины»).

ЛПНП определяли на реактивах «LDL, Siemens Healthcare Diagnostics» с использованием контрольных материалов «Lyphocheck Assayed Chemistry Control» («BioRad») на анализаторе «ADVIA 2400» согласно инструкции к применению с осуществлением контролей качества: внутреннего и внешнего (по программам «EQAS Lipids Program» и ФСВОК «Липиды и аполипопротеины»).

СРБ определяли на реактивах «wtCRP, Siemens Healthcare Diagnostics» с использованием контрольных материалов «Lyphocheck Immunology Plus Control» («BioRad») на анализаторе «ADVIA 2400» согласно инструкции к применению с осуществлением контролей качества: внутреннего и внешнего (по программам «EQAS Serum Proteins Program» и ФСВОК «Специфические белки»).

АЛТ определяли на реактивах «ALT, Siemens Healthcare Diagnostic» с использованием контрольных

ных материалов «Lyphochek Assayed Chemistry Control» («BioRad») на анализаторе «ADVIA 2400» согласно инструкции к применению с осуществлением контролей качества: внутреннего и внешнего (по программам «EQAS Clinical Chemistry (Monthly) Program» и ФСВОК «Общие биохимические показатели крови (11+)»).

АСТ определяли на реактивах «AST, Siemens Healthcare Diagnostic» с использованием контрольных материалов «Lyphochek Assayed Chemistry Control» («BioRad») на анализаторе «ADVIA 2400» согласно инструкции к применению с осуществлением контролей качества: внутреннего и внешнего (по программам «EQAS Clinical Chemistry (Monthly) Program» и ФСВОК «Общие биохимические показатели крови (11+)»).

ЛДГ определяли на реактивах «LDLP, Siemens Healthcare Diagnostics» с использованием контрольных материалов «Lyphochek Assayed Chemistry Control» («BioRad») на анализаторе «ADVIA 2400» согласно инструкции к применению с осуществлением контролей качества: внутреннего и внешнего (по программам «EQAS Clinical Chemistry (Monthly) Program» и ФСВОК «Общие биохимические показатели крови (11+)»).

Определение креатинина выполняли на реактивах «CREA_2, Siemens Healthcare Diagnostics» с использованием контрольных материалов «Lyphochek Assayed Chemistry Control» («BioRad») на анализаторе «ADVIA 2400» согласно инструкции к применению с осуществлением контролей качества: внутреннего и внешнего (по программам «EQAS Clinical Chemistry (Monthly) Program» и ФСВОК «Общие биохимические показатели крови (11+)»).

D-димер определяли на реактивах «INNOVANCE Ddimer, Siemens Healthcare Diagnostics» с использованием контрольных материалов «Liquichek D-dimer Control» («BioRad») на анализаторе «Sysmex CS5100i» согласно инструкции к применению с осуществлением контролей качества: внутреннего и внешнего (по программам «EQAS Cardiac Markers Program» и ФСВОК «D-димер»).

Результаты лабораторных исследований по мере готовности валидировали и выгружали из лабораторной информационной системы ГБУЗ «ДЦЛИ ДЗМ» в базу данных Единой медицинской информационно-аналитической системы Москвы. Для нашего исследования из этой системы проведена выгрузка результатов лабораторных исследований участников углублённой диспансеризации мужского пола за периоды в 2021 и 2022 гг.

Статистический анализ

Мы провели сравнение между распределениями категорий (норма, выше нормы, критически выше нормы, ниже нормы, критически ниже нормы) результатов лабораторных исследований для различных возрастных групп мужчин отдельно по 2021 и 2022 гг., а также между результатами лабораторных исследований в 2021 и 2022 гг. отдельно для каждой возрастной группы.

Нами отмечены статистически значимые ($p < 1\%$) по всем проведённым тестам) вариации распределений по категориям показателей как между различными мужскими возрастными группами, так и по отдельным возрастным группам, сравниваемым за 2021 и 2022 гг. Оценка значимости позволила нам определить действительные изменения и дифференцировать их от случайных вариаций, когда изменений не произошло. Для этого был выполнен тест Пирсона. Случайные вариации во внимание не принимались.

Сравнение производили на основе статистического критерия (теста) χ^2 Пирсона для факторных таблиц (таблиц сопряжённости). Для показателей с ненулевыми значениями в каждой из 5 категорий выполнялись 2 статистических теста: один тест — для всех 5 категорий, а для второго теста категории выше/ниже нормы и критически выше/ниже нормы объединялись в одну. В качестве уровня значимости теста принимался уровень 1%. Результаты тестов интерпретировали на основе полученных значений p . Значения p ниже принятого уровня значимости для обоих выполненных тестов (или для 1 теста, если для рассматриваемого показателя выполнен только 1 тест) указали на статистически значимое различие между сравниваемыми распределениями или, что эквивалентно, статистически значимую связь между показателем лабораторного исследования и принадлежностью к возрастной группе (при сравнении различных возрастных групп в рамках одного периода), или, соответственно, статистически значимое изменение показателя лабораторного исследования за 2 сравниваемых периода (при сравнении показателей за 2 периода в рамках одной возрастной группы).

Результаты

В рамках настоящего медицинского обследования учитывались имеющиеся у участника углублённой диспансеризации результаты лабораторных ис-

Количество обследованных человек за периоды по видам исследований

Исследование	Период	Количество обследованных			
		всего	18—39 лет	40—59 лет	60+ лет
Общий анализ крови	01.07.2021—31.12.2021	12 699	2282	4789	5626
	01.01.2022—30.06.2022	9515	4135	2196	3184
СОЭ	01.01.2022—30.06.2022	6703	3645	1263	1795
	01.07.2021—31.12.2021	42 578	9915	17 489	15 174
Биохимические исследования крови	01.01.2022—30.06.2022	32 621	8599	12 047	11 975
	01.07.2021—31.12.2021	14 857	1722	5646	7489
D-димер	01.01.2022—30.06.2022	9407	1328	3112	4967

следований, выполненные в течение последних 6 мес (таблица).

Нами определены основные статистически значимые лабораторные сдвиги, характеризующие состояния мужчин различного возраста, перенёвших COVID-19, в результате инфицирования штаммами Дельта и Омикрон. Изучены параметры общего анализа крови (лейкоциты, лимфоциты, моноциты, эозинофилы, гемоглобин, тромбоциты), D-димер) и биохимические показатели (ОХ, ЛПНП, СРБ, АЛТ, АСТ, ЛДГ, креатинин). Насколько нам известно, это первое масштабное исследование, в котором дана надёжная оценка распространённости лабораторных сдвигов у мужчин не ранее чем через 60 дней после выздоровления от COVID-19, вызванного штаммами SARS-CoV-2 Дельта и Омикрон, в разных возрастных группах: 18—39, 40—59, 60+ лет.

В нашем исследовании пороговые значения увеличения количества лейкоцитов варьировали от $9,0 \cdot 10^9$ клеток/л до $13,0 \cdot 10^9$ клеток/л. Количество мужчин с лейкоцитозом после выздоровления от Дельта и Омикрон в возрастных группах составило: 18—39 лет — 4,65 и 10,54% случаев, 40—59 лет — 6,06 и 11,38%, 60+ лет — 7,76 и 11,81% соответственно. В группах мужчин, переболевших вариантом Омикрон, лейкоцитоз наблюдали в 2 раза чаще, чем у переболевших вариантом Дельта.

При измерении уровня лимфоцитов мы учитывали пороговые значения ниже нормальных в диапазоне от $0,3 \cdot 10^9$ клеток/л до $1,0 \cdot 10^9$ клеток/л. Низкие уровни лимфоцитов определялись крайне редко и существенно не различались у переболевших вариантами Дельта и Омикрон. В группах 18—39 и 40—59 лет они выявлены у 0,48 и 0,81%, а в группах 60+ — у 2,45 и 2,73% соответственно.

Интересен тот факт, что мы практически не обнаружили лиц с уровнем содержания моноцитов ниже нормальных значений ($<0,1 \cdot 10^9$ /л), общая выявляемость составила до 0,02%. Однако мы определили мужчин с повышенным количеством моноцитов. Пороговые значения моноцитов выше нормы составляли от $0,8 \cdot 10^9$ до $2,34 \cdot 10^9$ клеток/л. Количество таких случаев в возрастных группах, перенёвших Дельта и Омикрон, составило: 18—39 лет — 8,72 и 9,94%, 40—59 лет — 11,70 и 12,40%, 60+ лет — 15,65 и 16,99% соответственно.

При измерении уровня эозинофилов нами принимались пороговые значения ниже нормы ($<0,02 \cdot 10^9$ /л), они определялись в возрастных группах после COVID-19, вызванного штаммами Дельта и Омикрон, редко: 18—39 лет — у 1,75 и 0,75%, 40—59 лет — 1,36 и 1,32%, 60+ лет — 2,01 и 1,54% соответственно. При этом мы идентифицировали мужчин с эозинофилией. Пороговые значения выше нормы составляли от $0,4 \times 10^9$ /л до $1,95 \times 10^9$ /л. Повышенные результаты после болезни, вызванной штаммами Дельта и Омикрон, в возрастных группах составили: 18—39 лет — у 5,08 и 6,41%, 40—59 лет — у 5,16 и 5,74%, 60+ лет — у 5,66 и 6,00% соответственно. Таким образом, выявляемость эозинофилии во всех группах мало различалась и составила 5,68% в каждой возрастной группе.

Пониженные уровни гемоглобина определялись у лиц, переболевших COVID-19, независимо от штамма SARS-CoV-2, т. к. величины p по всем возрастным группам превысили выбранный уровень существенности в 1% ($p > 1\%$). В нашем исследовании пороговые значения гемоглобина ниже нормы варьировали от 100 до 130 г/л. Сниженный гемоглобин у переболевших COVID-19, вызванным штаммами Дельта и Омикрон, определён в группах: 18—39 лет — 1,10 и 1,38%, 40—59 лет — 2,40 и 2,96%, 60+ лет — 11,24 и 11,70% случаев соответственно.

У некоторых мужчин, перенёвших COVID-19, независимо от штамма SARS-CoV-2, мы диагностировали тромбоцитопению. Пороговые значения тромбоцитов ниже нормы варьировали от 100×10^9 до $160 \cdot 10^9$ клеток/л. Среди мужчин, перенёвших COVID-19, вызванный штаммами Дельта и Омикрон, определены лица с низким уровнем тромбоцитов в возрастных группах: 18—39 лет — 3,51 и 1,52%, 40—59 лет — 4,95 и 4,28%, 60+ лет — 10,68 и 11,24% случаев соответственно.

При диагностике уровня D-димера пороговые значения выше нормы находились в диапазоне 550—825 нг/мл, критически выше нормы — >825 нг/мл. Повышенные уровни D-димера (выше нормы и критически выше нормы) мы наблюдали в возрастных группах мужчин, переболевших COVID-19, вызванным штаммами Дельта и Омикрон: 18—39 лет — 7,8 и 6,7%, 40—59 лет — 17,56 и 13,66%, 60+ лет — 45,93 и 39,86% случаев соответственно. При анализе результатов следует учитывать, что с увеличением возраста уровень D-димера возрастает.

В 2022 г. в объём лабораторных исследований по углублённой диспансеризации было включено исследование СОЭ — маркера воспаления. В ходе нашего исследования мы учитывали пороговые значения СОЭ выше нормы — от 10 до 100 мм/ч. Среди мужчин, переболевших COVID-19, вызванным штаммом Омикрон, мы определили количество лиц с повышенным уровнем СОЭ в возрастных группах: 18—39 лет — 3,57%, 40—59 лет — 9,9%, 60+ лет — 24,85% случаев.

Уровень СРБ проанализирован с учётом его пороговых значений выше нормы в диапазоне 5—100 мг/л. У мужчин, COVID-19, вызванный штаммами Дельта и Омикрон, мы определили повышенные результаты СРБ в возрастных группах: 18—39 лет — 8,69 и 10,22%, 40—59 лет — 13,27 и 15,54%, 60+ лет — 18,33 и 20,49% случаев соответственно.

Диагностика уровня ОХ выполнялась при пороговых значениях выше нормы (5,2—7,8 ммоль/л) и критически выше нормы ($> 7,8$ ммоль/л). Мы определили повышенные значения ОХ у мужчин, перенёвших COVID-19, вызванный штаммами Дельта и Омикрон, в возрастных группах: 18—39 лет — 32,37 и 28,71%, 40—59 лет — 53,54 и 49,71%, 60+ лет — 42,05 и 38,88% случаев соответственно. Критически повышенный уровень ОХ мы регистрировали крайне редко, независимо от штамма SARS-CoV-2, в группах мужчин: 18—39 лет — до 0,79%, 40—59 лет — до 2,08%, 60+ лет — до 1,21%.

Оценку содержания ЛПНП проводили при референсных значениях выше нормы (3,3—4,9 ммоль/л) и критически выше нормы (> 4,9 ммоль/л). В группах мужчин, переболевших COVID-19, вызванным штаммами Дельта и Омикрон, повышенные результаты ЛПНП выявлены: 18—39 лет — в 28,51 и 28,96%, 40—59 лет — в 44,46 и 44,82%, 60+ лет — в 34,63 и 35,88% случаев соответственно. Критически повышенные значения ЛПНП наблюдали в возрастных группах практически на одном уровне в обеих когортах: 18—39 лет — у 2,3%, 40—59 лет — у 5,28%, 60+ — у 3,79% человек.

При диагностике биомаркеров нарушения функции печени пороговые значения составили для АЛТ — выше нормы (40—100 ЕД/л), критически выше нормы (>100 ЕД/л), для АСТ — выше нормы (30—100 ЕД/л), критически выше нормы (>100 ЕД/л). Повышенные уровни АЛТ наблюдали в группах мужчин, выздоровевших от COVID-19, вызванного штаммами Дельта и Омикрон: 18—39 лет — 13,04 и 18,73%, 40—59 лет — 11,02 и 18,20%, 60+ лет — 4,41 и 7,69% случаев соответственно. Повышенные уровни АСТ в группах мужчин после выздоровления составили: в 18—39 лет — 12,03 и 16,41%, в 40—59 лет — 12,42 и 17,81%, в 60+ лет — 8,79 и 13,44% случаев соответственно. Критически высокие значения АЛТ и АСТ определены в группах мужчин, независимо от штамма SARS-CoV-2, в малом количестве: 18—39 лет — до 2,1%, 40—59 лет — до 1,96%, 60+ лет — до 0,57% случаев.

Результаты значений ЛДГ оценивали при пороговых значениях выше нормы (246—400 ЕД/л), критически выше нормы (> 400 ЕД/л). Мы обнаружили небольшое количество лиц с повышенными уровнями ЛДГ в группах мужчин, переболевших COVID-19, вызванным штаммами Дельта и Омикрон: 18—39 лет — 3,33 и 4,42%, 40—59 лет — 4,68 и 5,75%, 60+ лет — 7,55 и 8,13% случаев соответственно. Критически высокие значения определены во всех возрастных группах мужчин в незначительном количестве — до 0,55% случаев.

В нашем исследовании пороговые значения креатинина выше нормы находились в диапазоне 115—170 ммоль/л, критически выше нормы — > 170 ммоль/л. У мужчин, перенесших COVID-19, вызванный штаммами Дельта и Омикрон, повышенные результаты креатинина в возрастных группах составили: 18—39 лет — 1,80 и 5,28%, 40—59 лет — 3,33 и 8,02%, 60+ лет — 9,25 и 13,92% соответственно.

Ограничения исследования

Прежде чем интерпретировать полученные результаты, следует признать некоторые ограничения этого исследования. У обследуемых мужчин всех возрастных групп нами не учитывались заболевания, имеющиеся в анамнезе, и присутствующая на момент обследования клиническая симптоматика. В результате мы не дифференцировали аномальные результаты лабораторных тестов, обусловленные ПКС, от других. Поскольку мы провели лабораторное обследование только пациентов, перенёсших

COVID-19, то оценили лабораторные сдвиги как ПКС.

Обсуждение

Лабораторные параметры — важный компонент диагностических и терапевтических стратегий при инфекционных заболеваниях. Накоплены данные, что при COVID-19 некоторые гематологические проявления имеют отрицательное прогностическое значение, включая лейкоцитоз, лимфопению, тромбоцитопению, коагулопатию и др. В ходе нашего исследования проведён анализ наличия аналогичных ассоциаций у мужчин со сроком обследования не ранее чем 60 дней после выздоровления от COVID-19 для оценки долгосрочных побочных эффектов инфекции.

При комплексном рассмотрении значений исследованных лабораторных показателей общего анализа крови их распространённость у мужчин, переболевших COVID-19, вызванным штаммом Дельта, по большинству параметров существенно не различалась ($p > 1\%$) от таковых у мужчин, переболевших COVID-19, вызванным штаммом Омикрон. Однако случаев с повышенными лейкоцитами после штамма Дельта обнаруживали в 2 раза чаще, чем после штамма Омикрон.

Специалисты отмечают, что лейкоцитоз прямо пропорционально связан с тяжестью COVID-19 и возрастает у лиц в тяжёлом, по сравнению с нетяжёлым состоянием [11]. Мы определили повышенные количества лейкоцитов у мужчин после выздоровления COVID-19, вызванного штаммами Дельта и Омикрон, в возрастных группах: 18—39 лет — у каждого 22-го и 10-го обследуемого, 40—59 лет — у каждого 17-го и 9-го участника, 60+ лет — у каждого 13-го и 9-го участника соответственно. Таким образом, в когорте 2021 г. повышение лейкоцитов статистически значимо ($p < 1\%$), а в когорте 2022 г. такой вывод однозначно сделать нельзя ($p = 2,76\%$; $p = 7,56\%$).

Другое гематологическое проявление — лимфопения — после воздействия SARS-CoV-2 коррелирует со стеснением в груди и учащённым сердцебиением у людей, страдающих длительным COVID-19, у которых развились стойкие симптомы, чем у их полностью выздоровевших сверстников [12, 13]. Нами была диагностирована лимфопения у каждого 39-го участника данного обследования в возрасте 60+ лет.

Пониженные значения моноцитов выявляли крайне редко, до 0,02% случаев в каждой группе обеих когорт, а повышенные уровни — у каждого 11-го обследуемого в группе 18—39 лет, у каждого 8-го в группе 40—59 лет, у каждого 6-го в группе 60+ лет.

При анализе результатов эозинофилов мы не выявили статистически значимого различия между возрастными группами внутри каждой когорты ($p > 1\%$). Однако при сравнении когорт Дельта и Омикрон мы получили смешанные результаты для 18—39 лет ($p < 1\%$) и для групп 40—59 и 60+ лет ($p > 1\%$). Мы наблюдали истощение эозинофилов у

переболевших COVID-19, вызванным штаммами Дельта и Омикрон, у каждого 57-го и 133-го обследуемого в группе 18—39 лет, у каждого 74-го и 76-го обследуемого в группе 40—59 лет, у каждого 50-го и 65-го обследуемого в группе 60+ лет соответственно. Увеличение уровня эозинофилов после COVID-19, вызванного штаммами Дельта и Омикрон, наблюдали у каждого 20-го и 16-го в группе 18—39 лет, у каждого 19-го и 17-го в группе 40—59 лет, у каждого 18-го и 17-го в группе 60+ лет соответственно. Полученные результаты свидетельствуют о благоприятном ответе на терапевтические мероприятия во время острой фазы COVID-19. Известно, что эозинофилы участвуют в борьбе с РНК-вирусами, секретируя большое количество цитокинов. Обратный процесс — увеличение уровня эозинофилов наблюдали несколько чаще, у каждого 18-го обследуемого в каждой возрастной группе.

Специалисты отмечают, что более низкие уровни гемоглобина связаны с критическими состояниями при COVID-19 [14]. Мы считаем целесообразным мониторировать значения этого показателя у переболевших мужчин в возрасте 60+ лет, т. к. в нашем исследовании у каждого 8-го участника этой возрастной группы определены пониженные результаты.

Нами диагностирована тромбоцитопения у каждого 40-го участника в группе 18—39 лет, каждого 20-го в группе 40—59 лет, каждого 9-го в группе 60+ лет, а повышенный уровень D-димера — у каждого 14-го обследуемого в группе 18—39 лет, каждого 6-го — в группе 40—59 лет, каждого 2-го в группе 60+ лет. Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что при подтвержденном COVID-19 поврежденная легочная ткань и легочные эндотелиальные клетки могут активировать тромбоциты в легких, способствуя агрегации и образованию микротромбов [15]. Существует риск возникновения иммунной коагулопатии, характерной для COVID-19 и обычно проявляющейся протромботическим состоянием, включая венозный и артериальный тромбоз. С целью оценки образования тромбов в различных органах и системах, а также возможности возникновения последующей органной недостаточности после тяжелого течения COVID-19 контроль уровня D-димера — решающий в клинической практике ПКС. Анализ наших результатов позволяет рекомендовать одновременное исследование уровней тромбоцитов и D-димера в качестве двух критериев для диагностики иммунной коагулопатии у всех переболевших SARS-CoV-2 в возрасте старше 40 лет.

Установлено, что при COVID-19 уровень СОЭ положительно коррелирует с показателями тяжести компьютерной томографии [16]. В нашем исследовании повышенные значения СОЭ определены у каждого 28-го обследуемого в группе 18—39 лет, у каждого 10-го — в группе 40—59 лет и у каждого 4-го — в группе 60+ лет, что свидетельствует о необходимости контроля значения этого показателя у мужчин, переболевших COVID-19, в возрасте старше 40 лет.

Уровень содержания в крови другого маркера воспаления — СРБ характеризует поражение легких SARS-CoV-2 через 2 мес после госпитализации в результате COVID-19 [17, 18] и коррелирует с тяжестью компьютерной томографии и с радиологическими аномалиями сердца, печени и почек через 2—3 мес после выписки из стационара [19]. В литературе приведены данные о том, что повышенный уровень СРБ чаще наблюдали у выживших после COVID-19, у которых развились стойкие симптомы, по сравнению с полностью выздоровевшими сверстниками [20]. Повышенный уровень СРБ мы обнаружили у каждого 10-го обследуемого в группе 18—39 лет, у каждого 7-го в группе 40—59 лет и у каждого 5-го в группе 60+ лет.

Анализируя результаты, мы можем сообщить, что повышенные значения СОЭ ($p < 0,01$) и СРБ у мужчин через 2 мес и более после выздоровления от COVID-19, независимо от варианта SARS-CoV-2, положительно взаимосвязаны и отражают воспалительные реакции ПКС, поэтому мы рекомендуем их в качестве двух критериев для мониторинга улучшения состояния после COVID-19, особенно в возрасте 60+ лет.

Руководством Американского колледжа кардиологов/Американской кардиологической ассоциации по первичной профилактике атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания от 2019 г. [21] установлены предикторы риска возникновения атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний сердца. В их число входят повышенный уровень ОХ у мужчин всех возрастов и повышенный уровень ЛПНП у мужчин в возрасте до 50 лет [22]. Мы диагностировали уровни этих двух биомаркеров в нашем исследовании. Повышенный уровень ОХ определен нами у каждого 3-го обследуемого в группах 18—39 лет и 60+ лет и у каждого 2-го в группе 40—59 лет, а повышенный уровень ЛПНП выявлен у каждого 4-го обследуемого в группе 18—39 лет, у каждого 2-го в группе 40—59 лет и у каждого 3-го в группе 60+ лет. Несомненно, для этих лиц необходимы терапевтические вмешательства, направленные на снижение уровней ОХ и ЛПНП, для предотвращения атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и улучшения исходов.

В объём лабораторных исследований по углубленной диспансеризации вошли маркеры повреждения печени — АЛТ и АСТ. Нами идентифицированы повышенные значения: АЛТ — у каждого 7-го обследуемого в группах 18—39 и 40—59 лет и у каждого 17-го в группе 60+ лет; АСТ — у каждого 7-го обследуемого в группах 18—39 и 40—59 лет и у каждого 9-го в группе 60+ лет. Критически высокие значения АЛТ и АСТ у мужчин всех возрастов обнаруживали очень редко (до 0,95% случаев в каждой группе). Аномальные результаты АЛТ и, особенно, АСТ характеризуют нарушения функций печени, требующие постоянного клинического наблюдения и, возможно, специфического лечения. Поэтому значения этих двух маркеров подлежат регулярному контролю не только в остром, но и в пост-остром периоде COVID-19. Мы рекомендуем уделять боль-

ше внимания взрослым лицам, перенёсшим COVID-19 и с ранее существовавшим заболеванием печени.

В ходе нашего исследования обследуемым проведена диагностика маркера повреждения ткани/клетки — ЛДГ. Мы диагностировали повышенные значения ЛДГ у каждого 29-го обследуемого в группе 18—39 лет, у каждого 18-го — в группе 40—59 лет и у каждого 12-го — в группе 60+ лет. Поскольку сывороточная ЛДГ — важный биомаркер активности и тяжести идиопатического лёгочного фиброза [23] у лиц, перенесших COVID-19, то в пост-остром периоде повышение ЛДГ — один из наиболее важных прогностических маркеров повреждения лёгких. Невысокий процент лиц с повышенной активностью ЛДГ может свидетельствовать о благоприятном ответе на лечение острой фазы COVID-19 у участников углублённой диспансеризации.

Повышенный уровень креатинина (биомаркера повреждения почек) связан с критическим исходом COVID-19 [24] и выявлен нами у каждого 29-го обследуемого в группе 18—39 лет, у каждого 18-го — в группе 40—59 лет и у каждого 9-го — в группе 60+ лет. Критически повышенные результаты наблюдались крайне редко (до 0,93%), причём во всех возрастных группах. После выздоровления от COVID-19, вызванного штаммом Омикрон, аномальные уровни креатинина обнаруживались несколько чаще, чем после COVID-19, вызванного штаммом Дельта. Анализ полученных данных свидетельствует о том, что повышенные значения креатинина связаны с повышением активности АЛТ и АСТ, снижением уровня тромбоцитов и увеличением значений D-димера у мужчин через 2 мес и более после выздоровления от COVID-19.

При комплексном рассмотрении значений всех перечисленных лабораторных показателей мы определили характерные лабораторные сдвиги:

- в группе мужчин 18—39 лет: лейкоцитоз — у каждого 13-го участника обследования, повышенные моноциты — у каждого 11-го, эозинофилия — у каждого 18-го, тромбоцитопения — у каждого 40-го, повышенный уровень D-димера — у каждого 14-го, повышенные результаты СОЭ — у каждого 28-го, повышенный уровень СРБ — у каждого 10-го, повышенный уровень ОХ — у каждого 3-го, повышенный уровень ЛПНП — у каждого 4-го, повышенный уровень АЛТ и АСТ — у каждого 7-го, повышенные уровни ЛДГ и креатинина — у каждого 29-го;
- в группе мужчин 40—59 лет: лейкоцитоз — у каждого 11-го участника обследования, повышенные моноциты — у каждого 8-го, эозинофилия — у каждого 18-го, тромбоцитопения — у каждого 20-го, повышенный уровень D-димера — у каждого 6-го, повышенные результаты СОЭ — у каждого 10-го, повышенный уровень СРБ — у каждого 7-го, повышенные уровни ОХ и ЛПНП — у каждого 2-го, повышенные уровни АЛТ и АСТ — у каждого

7-го, повышенные уровни ЛДГ и креатинина — у каждого 18-го;

- в группе мужчин 60+ лет: лейкоцитоз — у каждого 10-го, лимфопения — у каждого 39-го, повышенные моноциты — у каждого 6-го, эозинофилия — у каждого 18-го, тромбоцитопения — у каждого 9-го, повышенный уровень D-димера — у каждого 2-го, повышенные результаты СОЭ — у каждого 4-го, повышенный уровень СРБ — у каждого 5-го, повышенные уровни ОХ и ЛПНП — у каждого 3-го, повышенный уровень АЛТ — у каждого 17-го, повышенный уровень АСТ — у каждого 9-го, повышенный уровень ЛДГ — у каждого 12-го, повышенный уровень креатинина — у каждого 9-го.

На основе полученных результатов мы предлагаем более эффективный и сокращённый рабочий перечень основных лабораторных показателей для первичного сортира пост-COVID-ных нарушений в различных возрастных группах с надёжной последовательностью их распространённости среди мужского населения города Москвы.

В группе мужчин 18—39 лет — ↑ОХ, ↑ЛПНП, ↑АЛТ, ↑АСТ и ↑СРБ. В группе мужчин 40—59 лет: ↑ОХ, ↑ЛПНП, ↑D-димер, ↑СРБ, ↑АЛТ, ↑АСТ и ↑СОЭ. В группе мужчин 60+ лет: ↑D-димер, ↑ОХ, ↑ЛПНП, ↑СОЭ, ↑СРБ, ↑креатинин, ↑АСТ, ↓тромбоциты и ↑лейкоциты.

Выводы

Это первое исследование, в котором динамика значений лабораторных показателей стратифицируется по полу и возрасту, причём не ранее чем через 60 дней после выздоровления от COVID-19, вызванного штаммами Дельта и Омикрон SARS-CoV-2. Мы представили надёжную оценку распространённости лабораторных нарушений среди мужского населения Москвы. Мониторинг значений сокращённого рабочего перечня основных лабораторных показателей эффективен для первичной адекватной сортировки мужчин разного возраста, переболевших COVID-19, нуждающихся в дальнейшем диспансерном наблюдении и реабилитации.

Наша работа явилась важным шагом вперёд к оценке ПКС, т. к. все исследованные нами лабораторные показатели являются индикаторами общего состояния здоровья пациента, указывают на инфекцию, воспаление или повреждение тканей и, таким образом, подтверждают диагноз.

Большой ценностью нашей работы является широкомасштабное проведение лабораторных исследований на реагентах одних и тех же производителей, лабораторных приборах и одних контрольных материалах. В ходе масштабного тестирования мы получили достоверную информацию, оптимизировали перечень исследований, утверждённый для прохождения углублённой диспансеризации. Наш рабочий перечень для первичного сортира ПКС эффективен для адекватной первичной оценки возможности ухудшения здоровья мужчин разного

возраста и позволяет экономить бюджетные средства.

Исследование проведено в рамках проекта Департамента здравоохранения города Москвы «Научная лаборатория „Московская поликлиника“».

The study was carried out as part of the project of the Department of Health of the city of Moscow “Scientific laboratory ‘Moscow polyclinic’”.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Shah W., Hillman T., Playford E. D. et al. Managing the long-term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline // *BMJ*. 2021. Vol. 372. P. n136. DOI: 10.1136/bmj.n136
- Cares-Marambio K., Montenegro-Jimenez Y., Torres-Castro R. et al. Prevalence of potential respiratory symptoms in survivors of hospital admission after coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis // *Chron. Respir. Dis.* 2021. Vol. 18. P. 14799731211002240. DOI: 10.1177/14799731211002240
- Rando H. M., Bennett T. D., Byrd J. B. et al. Challenges in defining Long COVID: striking differences across literature, electronic health records, and patient-reported information // *medRxiv*. 2021. DOI: 10.1101/2021.03.20.21253896
- Dennis A., Wamil M., Alberts J. et al. Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study // *BMJ Open*. 2021. Vol. 11, N 3. P. e048391. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-048391
- Lu Y., Li X., Geng D. et al. Cerebral micro-structural changes in COVID-19 patients — an MRI-based 3-month follow-up study // *EClinicalMedicine*. 2020. Vol. 25. P. 100484. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100484
- Miyazato Y., Morioka S., Tsuzuki S. et al. Prolonged and late-onset symptoms of coronavirus disease 2019 // *Open Forum Infect. Dis.* 2020. Vol. 7, N 11. P. ofaa507. DOI: 10.1093/ofid/ofaa507
- van den Borst B., Peters J. B., Brink M. et al. Comprehensive health assessment three months after recovery from acute COVID-19 // *Clin. Infect. Dis.* 2020. Vol. 73, N 5. P. e1089—e1098. DOI: 10.1093/cid/ciaa1750
- Townsend L., Dowds J., O'Brien K. et al. Persistent poor health post-COVID-19 is not associated with respiratory complications or initial disease severity // *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2021. Vol. 36, N 1. P. 41—44. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202009-1175OC
- Cheung K. S., Hung I. F.N., Chan P. P.Y. et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from a Hong Kong Cohort: systematic review and meta-analysis // *Gastroenterology*. 2020. Vol. 159, N 1. P. 81—95. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.03.065
- Mao R., Qiu Y., He J. S. et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020. Vol. 5, N 7. P. 667—678. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30126—6
- Henry B. M., de Oliveira M. H.S., Benoit S. et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2020. Vol. 58, N 7. P. 1021—1028. DOI: 10.1515/cclm-2020-0369
- Liang L., Yang B., Jiang N. et al. Three-month follow-up study of survivors of Coronavirus disease 2019 after discharge // *J. Korean Med. Sci.* 2020. Vol. 35, N 47. P. e418. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e418
- Mandal S., Barnett J., Brill S. E. et al. Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID // *Thorax*. 2021. Vol. 76, N 4. P. 396—398. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-215818
- Kim H. J., Hwang H., Hong H. et al. A systematic review and meta-analysis of regional risk factors for critical outcomes of COVID-19 during early phase of the pandemic // *Sci. Rep.* 2021. Vol. 11, N 1. P. 9784. DOI: 10.1038/S41598-021-89182-8
- Xu P., Zhou Q., Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients // *Ann. Hematol.* 2020. Vol. 99, N 6. P. 1205—1208. DOI: 10.1007/s00277-020-04019-0
- Tan C., Huang Y., Shi F. et al. C-reactive protein correlates with CT findings and predicts severe COVID-19 early // *J. Med. Virol.* 2020. Vol. 92, N 7. P. 856—862. DOI: 10.1002/jmv.25871
- Marvisi M., Ferrozzi F., Balzarini L. et al. First report on clinical and radiological features of COVID-19 pneumonitis in a Caucasian population: factors predicting fibrotic evolution // *Int. J. Infect. Dis.* 2020. Vol. 99. P. 485—488. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.08.054

- Liao B., Liu Z., Tang L. et al. Longitudinal clinical and radiographic evaluation reveals interleukin-6 as an indicator of persistent pulmonary injury in COVID-19 // *Int. J. Med. Sci.* 2021. Vol. 18, N 1. P. 29—41. DOI: 10.7150/ijms.49728
- Raman B., Cassar M. P., Tunncliffe E. M. et al. Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge // *EClinicalMedicine*. 2021. Vol. 31. P. 100683. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100683
- Mandal S., Barnett J., Brill S. E. et al. Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID // *Thorax*. 2021. Vol. 76, N 4. P. 396—398. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-215818
- Sweeney T., Quispe R., Das T. et al. The use of blood biomarkers in precision medicine for the primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: a review // *Expert Rev. Precis. Med. Drug Dev.* 2021. Vol. 6, N 4. P. 247—258. DOI: 10.1080/23808993.2021.1930531
- Ulmer H., Kelleher C., Diem G. et al. Why Eve is not Adam: prospective follow-up in 149650 women and men of cholesterol and other risk factors related to cardiovascular and all-cause mortality // *J. Womens Health*. 2004. Vol. 13, N 1. P. 41—53. DOI: 10.1089/15409904322836447
- Kishaba T., Tamaki H., Shimaoka Y. et al. Staging of acute exacerbation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis // *Lung*. 2014. Vol. 192, N 1. P. 141—149. DOI: 10.1007/s00408-013-9530-0
- Kim H. J., Hwang H., Hong H. et al. A systematic review and meta-analysis of regional risk factors for critical outcomes of COVID-19 during early phase of the pandemic // *Sci. Rep.* 2021. Vol. 11, N 1. P. 9784. DOI: 10.1038/S41598-021-89182-8

REFERENCES

- Shah W., Hillman T., Playford E. D. et al. Managing the long-term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ*. 2021; 372: n136. DOI: 10.1136/bmj.n136
- Cares-Marambio K., Montenegro-Jimenez Y., Torres-Castro R. et al. Prevalence of potential respiratory symptoms in survivors of hospital admission after coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *Chron. Respir. Dis.* 2021; 18: 14799731211002240. DOI: 10.1177/14799731211002240
- Rando H. M., Bennett T. D., Byrd J. B. et al. Challenges in defining Long COVID: striking differences across literature, electronic health records, and patient-reported information. *medRxiv*. 2021. DOI: 10.1101/2021.03.20.21253896
- Dennis A., Wamil M., Alberts J. et al. Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study. *BMJ Open*. 2021; 11(3): e048391. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-048391
- Lu Y., Li X., Geng D. et al. Cerebral micro-structural changes in COVID-19 patients — an MRI-based 3-month follow-up study. *EClinicalMedicine*. 2020; 25: 100484. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100484
- Miyazato Y., Morioka S., Tsuzuki S. et al. Prolonged and late-onset symptoms of coronavirus disease 2019. *Open Forum Infect. Dis.* 2020; 7(11): ofaa507. DOI: 10.1093/ofid/ofaa507
- van den Borst B., Peters J. B., Brink M. et al. Comprehensive health assessment three months after recovery from acute COVID-19. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 73(5): e1089—e1098. DOI: 10.1093/cid/ciaa1750
- Townsend L., Dowds J., O'Brien K. et al. Persistent poor health post-COVID-19 is not associated with respiratory complications or initial disease severity. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2021; 36(1): 41—44. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202009-1175OC
- Cheung K. S., Hung I. F.N., Chan P. P.Y. et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from a Hong Kong Cohort: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2020; 159(1): 81—95. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.03.065
- Mao R., Qiu Y., He J. S. et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 5(7): 667—678. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30126—6
- Henry B. M., de Oliveira M. H.S., Benoit S. et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2020; 58(7): 1021—1028. DOI: 10.1515/cclm-2020-0369

12. Liang L., Yang B., Jiang N. et al. Three-month follow-up study of survivors of Coronavirus disease 2019 after discharge. *J. Korean Med. Sci.* 2020; 35(47): e418. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e418
13. Mandal S., Barnett J., Brill S. E. et al. Long-COVID: a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID. *Thorax.* 2021; 76(4): 396—398. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-215818
14. Kim H. J., Hwang H., Hong H. et al. A systematic review and meta-analysis of regional risk factors for critical outcomes of COVID-19 during early phase of the pandemic. *Sci. Rep.* 2021; 11(1): 9784. DOI: 10.1038/S41598-021-89182-8.
15. Xu P., Zhou Q., Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Ann. Hematol.* 2020; 99(6): 1205—1208. DOI: 10.1007/s00277-020-04019-0
16. Tan C., Huang Y., Shi F. et al. C-reactive protein correlates with CT findings and predicts severe COVID-19 early. *J. Med. Virol.* 2020; 92(7): 856—862. DOI: 10.1002/jmv.25871
17. Marvisi M., Ferrozzi F., Balzarini L. et al. First report on clinical and radiological features of COVID-19 pneumonitis in a Caucasian population: factors predicting fibrotic evolution. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 99: 485—488. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.08.054
18. Liao B., Liu Z., Tang L. et al. Longitudinal clinical and radiographic evaluation reveals interleukin-6 as an indicator of persistent pulmonary injury in COVID-19. *Int. J. Med. Sci.* 2021; 18(1): 29—41. DOI: 10.7150/ijms.49728
19. Raman B., Cassar M. P., Tunnicliffe E. M. et al. Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge. *EClinicalMedicine.* 2021; 31: 100683. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100683
20. Mandal S., Barnett J., Brill S. E. et al. Long-COVID: a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID. *Thorax.* 2021; 76(4): 396—398. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-215818
21. Sweeney T., Quispe R., Das T. et al. The use of blood biomarkers in precision medicine for the primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: a review. *Expert Rev. Precis. Med. Drug Dev.* 2021; 6(4): 247—258. DOI: 10.1080/23808993.2021.1930531
22. Ulmer H., Kelleher C., Diem G. et al. Why Eve is not Adam: prospective follow-up in 149650 women and men of cholesterol and other risk factors related to cardiovascular and all-cause mortality. *J. Womens Health.* 2004; 13(1): 41—53. DOI: 10.1089/154099904322836447
23. Kishaba T., Tamaki H., Shimaoka Y. et al. Staging of acute exacerbation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung.* 2014; 192(1): 141—149. DOI: 10.1007/s00408-013-9530-0
24. Kim H. J., Hwang H., Hong H. et al. A systematic review and meta-analysis of regional risk factors for critical outcomes of COVID-19 during early phase of the pandemic. *Sci. Rep.* 2021; 11(1): 9784. DOI: 10.1038/S41598-021-89182-8

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.
The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 30.06.2022; одобрена после рецензирования 03.08.2022; принята к публикации 01.09.2022.
The article was submitted 30.06.2022; approved after reviewing 03.08.2022; accepted for publication 01.09.2022.