

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2026.10.1.2798>

ФЕНОТИПЫ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА ПО РЕЗУЛЬТАТАМ КЛАСТЕРНОГО АНАЛИЗА И ИХ СВЯЗЬ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ МАРКЕРАМИ

Ю.В. Репина, Э.А. Доценко, М.В. Шолкова

УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь
yulikost@mail.ru

УДК 004.93+616.98:578.834.1-039.3-036.12-07:577.171.55

Ключевые слова: постковидный синдром, машинное обучение, кластерный анализ, дислипидемия, кардиоваскулярный риск, маркеры воспаления, молодые взрослые, ферритин.**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ.** Ю.В. Репина, Э.А. Доценко, М.В. Шолкова. Фенотипы постковидного синдрома по результатам кластерного анализа и их связь с метаболическими маркерами. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2026, Т. 10, № 1, С. 2798–2809

Введение. Постковидный синдром поражает около 36% лиц, перенёсших коронавирусную инфекцию COVID-19, и характеризуется клинической гетерогенностью. Кардиоваскулярные проявления постковидного синдрома (миокардит, нарушения ритма, тромбозомболические осложнения) и дислипидемия сохраняются до 3 лет после острой инфекции, однако фенотипическая структура постковидного синдрома и её связь с метаболическими маркерами риска у молодых пациентов изучены недостаточно.

Цель — выделить основные фенотипы пациентов с постковидным синдромом в возрастной группе 18–44 лет методом кластерного анализа симптомов и оценить их связь с метаболическими маркерами (липидный профиль, индексы системного воспаления, показатели гемостаза), потенциально ассоциированными с кардиоваскулярным риском.

Материалы и методы. Одноцентровое поперечное исследование ($n = 251$, возраст 18–44 лет). Фенотипирование выполнялось методом кластерного анализа k -средних по 9 бинарным симптомным признакам. Оптимальное число кластеров определялось по коэффициенту силуэта. Оценивались липидный профиль (холестерин-липопротеиды низкой плотности, общий холестерин, триглицериды, холестерин-липопротеиды высокой плотности), индексы системного воспаления (нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс, индекс системного иммунного воспаления), показатели гемостаза (D-димер, фибриноген), уровни ферритина и С-реактивного белка. Статистический анализ включал критерий Краскела–Уоллиса, тест Манна–Уитни с поправкой Бонферрони, критерий χ^2 .

Результаты. Выделены три фенотипа: малосимптомный (Фенотип 1, $n = 100$; 39,8%), нейрокогнитивно-психоэмоциональный (Фенотип 2, $n = 83$; 33,1%) и мультисистемный (Фенотип 3, $n = 68$; 27,1%). Фенотипы достоверно различались по синдромной нагрузке (медиана 4, 8 и 12 баллов; $H = 160,8$; $p < 0,001$), полу ($\chi^2 = 15,9$; $p = 0,0004$), возрасту ($H = 18,2$; $p = 0,0001$) и частоте избыточной массы тела ($p = 0,003$). Метаболическим маркером с межфенотипическими различиями оказался ферритин ($p = 0,030$): наибольший уровень — Фенотип 1 (медиана 64,8 нг/мл), что может отражать субклиническое воспаление. По показателям липидного профиля, индексам системного воспаления и гемостаза значимых различий между фенотипами не выявлено (все $p > 0,10$). Вместе с тем в когорте молодых пациентов с постковидным синдромом зафиксирована высокая распространённость дислипидемии: холестерин-липопротеиды низкой плотности $> 3,0$ ммоль/л отмечен у 52,0%, холестерин-липопротеиды низкой плотности $> 2,6$ ммоль/л — у 70,5%.

Заключение. Мультисистемный фенотип несет наибольшее кардиоваскулярное бремя (наибольший возраст, преобладание женщин, высокая частота артериальной гипертензии в анамнезе и избыточной массы тела) и представляет приоритетную группу для углубленного кардиологического наблюдения. Высокая распространенность дислипидемии в выборке, независимая от фенотипа, обосновывает рутинное исследование липидного профиля у молодых лиц с ПКС в первичном звене здравоохранения.

PHENOTYPES OF POST-COVID SYNDROME IDENTIFIED BY CLUSTER ANALYSIS AND THEIR ASSOCIATION WITH METABOLIC MARKERS

Yu.V. Repina, E.A. Dotsenko, M.V. Sholkava

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Key words: post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection, machine learning, cluster analysis, dyslipidemias, cardiovascular risk factors, inflammation biomarkers, young adults, ferritin.**FOR REFERENCES.** EYu.V. Repina, E.A. Dotsenko, M.V. Sholkava. Phenotypes of Post-COVID syndrome identified by cluster analysis and their association with metabolic markers. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2026, vol. 10, no. 1, pp. 2798–2809.

Introduction. Post-COVID syndrome (PCS, long COVID, ICD-10 code U09.9) affects approximately 36% of individuals who have had COVID-19 and is characterized by clinical heterogeneity spanning cardiorespiratory, neurocognitive, musculoskeletal, and psychoemotional domains. Cardiovascular manifestations of PCS (myocarditis, arrhythmias, thromboembolic events), and dyslipidaemia may persist for up to three years after acute infection; however, the phenotypic structure of PCS and its association with metabolic risk markers in young patients remain insufficiently studied.

Aim. To identify the main PCS phenotypes in patients aged 18–44 years using symptom-based cluster analysis (k-means) and to assess their association with metabolic markers (lipid profile, systemic inflammation indices, haemostasis parameters).

Materials and methods. A single-centre cross-sectional study (n = 251, aged 18–44 years). Phenotyping was performed by k-means clustering using 9 binary symptom variables. The optimal number of clusters was determined by silhouette coefficient. Assessments included lipid profile, systemic inflammation indices (NLR, PLR, SII), haemostasis markers (D-dimer, fibrinogen), ferritin, and CRP. Statistics: Kruskal–Wallis test, Mann–Whitney test with Bonferroni correction, chi-square test.

Results. Three phenotypes were identified: low-symptom (P1, n = 100; 39.8%), neurocognitive–psychoemotional (P2, n = 83; 33.1%), and multisystem (P3, n = 68; 27.1%). Phenotypes differed significantly in symptom burden (medians 4, 8, and 12 points; $H = 160.8$; $p < 0.001$), sex ($\chi^2 = 15.9$; $p = 0.0004$), age ($H = 18.2$; $p = 0.0001$), and prevalence of overweight ($p = 0.003$). Ferritin proved to be the only metabolic marker with significant inter-phenotype differences ($p = 0.030$), with the highest level in P1 (median 64.8 ng/mL), possibly reflecting subclinical inflammatory activation in the presence of minimal symptoms. No significant differences between phenotypes were found for lipid profile (LDL, TC, TG, HDL), systemic inflammation indices (NLR, PLR, SII), or haemostasis markers (fibrinogen, D-dimer) (all $p > 0.10$). Nevertheless, dyslipidaemia was highly prevalent across the entire PCS cohort: LDL > 3.0 mmol/L in 52.0% and LDL > 2.6 mmol/L in 70.5% of participants.

Conclusion. The multisystem phenotype carries the greatest cumulative cardiovascular burden (oldest age, female predominance, highest prevalence of hypertension history and overweight) and represents a priority group for in-depth cardiological follow-up. The high prevalence of dyslipidaemia across all phenotypes supports routine lipid profiling in young PCS patients in primary care.

Введение

Пандемия COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, обусловила формирование масштабной медицинской проблемы – постковидного синдрома (ПКС, «long COVID», код U09.9 по МКБ-10). По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ПКС – это состояние, возникающее у лиц с подтвержденным или вероятным COVID-19, как правило через 3 месяца от дебюта заболевания, с симптомами продолжительностью не менее 2 месяцев, которые не могут быть объяснены альтернативным диагнозом [1, 2]. Глобальная распространенность ПКС, по данным систематического обзора 429 исследований с суммарным охватом более 2 миллионов пациентов, составила 36% (95% ДИ 33–40%), достигая до 46% при сроках наблюдения 1–2 года [3].

Клинический спектр ПКС отличается выраженной гетерогенностью, охватывая кардиореспираторную, нейрокогнитивную, мышечно-скелетную, вегетативную, метаболическую и психоэмоциональную сферы; описано более 200 симптомов, в том числе постоянная усталость, когнитивные нарушения («мозговой туман»), одышка, нарушения ритма сердца и вегетативная дисфункция [4]. По данным метаанализа, наиболее стабильными во времени симптомами служат усталость, одышка, нейрокогнитивные нарушения и кашель [5]. Иерархический кластерный анализ симптомов через 9 и 12 месяцев после положительного ПЦР-теста подтвердил, что ПКС неоднороден по своим клиническим проявлениям: кластерная структура сохранялась стабильной при обоих временных срезах наблюдения [6]. Проспективная когорта ORCHESTRA (Connecting European Cohorts to Increase Common and Effective Preparedness and Response to SARS-CoV-2 Pandemic,

n > 4500) на основании латентного кластерного анализа выделила тяжелый фенотип с персистенцией респираторных симптомов, хронической усталостью и болевым синдромом, а также более легкие варианты с преимущественно нейрокогнитивными нарушениями [7]. Факторами риска развития ПКС, согласно метаанализу, являются: отсутствие вакцинации (ОШ 2,09; 95% ДИ 1,55–2,81), инфицирование доомикронными вариантами (ОШ 1,74; 95% ДИ 1,40–2,17) и женский пол (ОШ 1,56; 95% ДИ 1,32–1,84) [3].

Поражение сердечно-сосудистой системы занимает одно из центральных мест в структуре ПКС. SARS-CoV-2 реализует прямое повреждение эндотелия через связывание спайк-белка с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 типа (АПФ-2), высоко экспрессируемым в кардиомиоцитах, эндотелиоцитах и перицитах [8, 9]. Это взаимодействие нарушает баланс ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), создавая условия для хронического воспаления, оксидативного стресса и прокоагулянтного состояния. Морфологические исследования выявили признаки эндотелиита, тромботической микроангиопатии и микрокровоизлияний в миокарде даже у пациентов с легким течением COVID-19 [10]. В постострой фазе у пациентов с ПКС длительно сохраняются повышенные уровни провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО- α , ИФН- γ) и аутоантитела к рецепторам вегетативной нервной системы, что обуславливает хроническую иммуновоспалительную активацию [11, 12].

Спектр кардиоваскулярных проявлений ПКС весьма широк. В популяционном исследовании на базе реестра Veteran Affairs (n > 150000, США) у перенесших COVID-19 достоверно возрастал риск миокардита (ОР = 4,72), инфаркта миокарда (ОР = 1,63),

нарушений ритма и тромбоэмболических осложнений, при этом повышенный риск тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) сохранялся до 49 недель после острой инфекции [13, 14]. По данным реестра TriNetX ($n > 4,1$ млн, США), у выживших после COVID-19 пациентов достоверно возрастали риски ишемического инсульта (ОР 1,62; 95% ДИ 1,55–1,69), фибрилляции предсердий (ОР 2,41), ишемической кардиомиопатии (ОР 2,81), сердечной недостаточности (ОР 2,30) и ТЭЛА (ОР 2,65) [15]. Перенесенный COVID-19 удваивает долгосрочный риск инфаркта миокарда, инсульта и смерти на протяжении не менее 3 лет, а тяжелое течение острой инфекции по величине риска сопоставимо с ишемической болезнью сердца (ИБС) [16]. Кроме того, исследование Е. Ху с соавт. продемонстрировало достоверное возрастание частоты впервые выявленной дислипидемии и необходимости назначения гиполипидемической терапии в постострой фазе COVID-19 [17].

Помимо прямого кардиотропного действия, важную патогенетическую роль играет хроническое субклиническое воспаление, сопровождающееся стойким повышением уровней интегральных гематологических индексов системного воспаления: нейтрофильно-лимфоцитарного индекса (Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, NLR – рассчитывается как отношение абсолютного числа нейтрофилов к абсолютному числу лимфоцитов), тромбоцитарно-лимфоцитарного индекса (Platelet-to-Lymphocyte Ratio, PLR – отношение числа тромбоцитов к числу лимфоцитов), индекса системного иммунного воспаления (Systemic Immune-Inflammation Index, SII – рассчитывается как отношение произведения тромбоцитов и нейтрофилов к числу лимфоцитов), индекса системного воспалительного ответа (Systemic Inflammation Response Index, SIRI – произведение нейтрофилов и моноцитов, деленное на число лимфоцитов), а также совокупного индекса системного воспаления (Aggregate Index of Systemic Inflammation, AISI – отношение произведения абсолютного числа нейтрофилов, моноцитов и тромбоцитов, к числу лимфоцитов). Указанные индексы отражают дисбаланс между врожденным и адаптивным иммунитетом и демонстрируют устойчивые ассоциации с тяжестью ПКС и его кардиоваскулярными проявлениями [18, 19]. Нарушения гемостаза – персистирующий рост D-димера и фибриногена – зафиксированы в постострой фазе на протяжении 6–12 месяцев и более [20]. COVID-19 индуцирует дисрегуляцию липидного обмена: снижение уровней холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), окисление холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и нарушение анти-

оксидантной функции ХС-ЛПВП, что может опосредовать прогрессирование субклинического атеросклероза [21, 22]. Постуральная ортостатическая тахикардия (POTS) встречается у 22–40% пациентов с ПКС, а субклиническая легочная гипертензия выявляется по данным эхокардиографии у 11–29% [23, 24].

Особую значимость представляет проблема ПКС у молодых пациентов. Ранние представления о COVID-19 как угрозе преимущественно для пожилых и коморбидных пациентов были пересмотрены по мере накопления данных. По результатам когортного исследования ($n > 4000$), у лиц 18–49 лет ПКС встречался не реже, чем в старших возрастных группах [25]. В исследовании REACT-2 ($n = 508707$, Великобритания) среди пациентов 18–24 лет с подтвержденным COVID-19 у 13,7% симптомы сохранялись более 12 недель. Среди факторов риска развития ПКС в молодом возрасте выявлены женский пол (ОШ 1,56), ожирение (ОШ 1,33) и наличие 5 и более симптомов в первую неделю болезни (ОШ 3,53) [26]. R.Dhariwal с соавт. показали, что нарушения когнитивных функций и ментального здоровья (включая нарушения сна и тревогу) доминируют в симптомном профиле молодых пациентов (18–25 лет) с ПКС, что подчеркивает необходимость целенаправленного ведения этой группы [27]. По данным систематического обзора биомаркеров ПКС у молодых взрослых, доказательная база для данной возрастной категории остается недостаточной [28].

Отечественные данные согласуются с международными наблюдениями. По результатам многоцентрового исследования, проведенного в учреждениях здравоохранения Республики Беларусь, ПКС верифицирован у 27,3% пациентов трудоспособного возраста, перенесших COVID-19 амбулаторно, а у госпитализированных – у 41,8% [16]. В российских когортах частота сохраняющейся симптоматики через 3 месяца после выписки составила 35–47%, при этом лица 25–44 лет формировали наибольшую долю пациентов с ПКС [30, 31].

Учитывая клиническую гетерогенность ПКС, традиционные статистические подходы оказываются недостаточно эффективными для анализа многомерных клинических данных с нелинейными взаимосвязями. Применение методов машинного обучения (МО) и искусственного интеллекта (ИИ) позволяет решать ключевые задачи: идентифицировать скрытые кластеры пациентов без априорных гипотез, строить предсказательные модели риска ПКС и его осложнений, а также интегрировать разнородные клинические, лабораторные и омические данные [32, 33]. В исследовании PHOSP-COVID ($n = 1077$) методом k-средних (k-means) было идентифицирова-

но 4 кластера пациентов через 5 месяцев после выписки из стационара, различавшихся по степени восстановления и доминирующим системным нарушениям [34]. Исследование RECOVER (n = 9764), применившее латентный профильный анализ, выявило 4 фенотипа ПКС с различающейся симптомной структурой, причем кластер с постэкзерционной симптомологией наиболее часто включал POTS и кардиоваскулярные проявления [27]. Работа J. Klein с соавт., использовавшая мультиомный МО-анализ, позволила идентифицировать 4 биологических драйвера ПКС (реактивация вируса Эпштейна–Барр, персистенция SARS-CoV-2, аутоантитела, гипокортизолизм) с диагностической точностью 0,93 [29]. Инструменты точного фенотипирования на основе электронных медицинских записей также продемонстрировали высокую эффективность в автоматизированной идентификации пациентов с ПКС [14].

Несмотря на значительный объем накопленных данных, фенотипическая структура ПКС и ее связь с метаболическими маркерами кардиоваскулярного риска у молодых пациентов остаются недостаточно изученными. Большинство крупных когортных исследований включали преимущественно лиц среднего и пожилого возраста. Исследование кардиоваскулярных проявлений ПКС в сочетании с фенотипическим подходом и анализом индексов системного воспаления у молодых пациентов актуально как для стратификации риска, так и для разработки персонализированных программ реабилитации.

Цель исследования. Выделить основные фенотипы пациентов с постковидным синдромом в возрастной группе 18–44 лет методом кластерного анализа симптомов и оценить их связь с метаболическими маркерами (липидный профиль, индексы системного воспаления, показатели гемостаза), потенциально ассоциированными с кардиоваскулярным риском.

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования. Проведено одноцентровое поперечное (cross-sectional) исследование на базе УЗ «6-я городская клиническая больница» г. Минска. Критерии включения: возраст 18–44 лет; подтвержденный COVID-19 в 2020–2024 гг. (положительный ПЦР-тест на SARS-CoV-2 и/или наличие сероконверсии по IgM и IgG); типичная клиническая симптоматика острого COVID-19; срок от дебюта острой инфекции до включения в исследование более 3 месяцев. Критерии не включения: тяжелая сопутствующая патология (хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III–IV функционального класса по классификации NYHA, хрониче-

ская болезнь почек (ХБП) 4–5-й стадии, злокачественные новообразования); зависимость от психоактивных веществ и алкоголя.

Участники отбирались методом простой случайной выборки.

Для выявления ПКС применялся валидированный «Вопросник для первичной самооценки здоровья пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию», разработанный Междисциплинарным советом экспертов [15]. Критерием наличия ПКС служил утвердительный ответ на вопросы о сохраняющихся симптомах, не имеющих иного клинического объяснения. Вопросник охватывал 25 доменов (конституциональный, нейрокognитивный, кардиореспираторный, гастроинтестинальный, мочеполовой, скелетно-мышечный, психоэмоциональный и другие). Синдромная нагрузка рассчитывалась как суммарный балл числа утвердительных ответов (0–25 баллов).

Всем участникам выполнялись: общий анализ крови с последующим расчетом индексов системного воспаления – нейтрофильно-лимфоцитарного индекса (NLR), тромбоцитарно-лимфоцитарного индекса (PLR), индекса системного иммунного воспаления (SII); биохимический анализ крови (глюкоза, высокочувствительный С-реактивный белок (СРБ), ферритин, аланинаминотрансфераза (АЛат), аспартатаминотрансфераза (АСаТ), креатинфосфокиназа (КФК), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), мочевины, креатинина, общий белок, альбумин, билирубин, иммуноглобулины, электролиты, сывороточное железо, общий холестерин (ОХ), триглицериды (ТГ), холестерин-липопротеиды высокой плотности (ХС-ЛПВП), холестерин-липопротеиды низкой плотности (ХС-ЛПНП), коэффициент атерогенности (КА = $(\text{ОХ} - \text{ХС-ЛПВП}) / \text{ХС-ЛПВП}$); коагулограмма (фибриноген А, Д-димер); электрокардиография (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях.

Идентификация клинических фенотипов ПКС выполнялась с помощью машинного обучения методом кластерного анализа k-средних (k-means). Входной набор признаков составили 9 бинарных переменных, отражающих наличие ключевых симптомов ПКС: общая слабость, сердцебиение/боль в грудной клетке, головная боль, снижение памяти, бессонница/сонливость, тревога/сниженное настроение, боли в суставах/мышцах, онемение/слабость в конечностях, отеки нижних конечностей. Выбор симптомных, а не лабораторных переменных в качестве признаков кластеризации обусловлен задачей формирования клинически интерпретируемых фенотипов, применимых в условиях первичного звена здравоохранения. Оценка связи полученных фенотипов с метаболическими маркерами выполнялась на последующем анали-

тическом этапе. Перед кластеризацией все переменные стандартизировались методом z-преобразования. Алгоритм запускался 300 раз с независимыми инициализациями центроидов ($n_{init} = 20$), из которых выбиралось решение с минимальной внутрикластерной суммой квадратов отклонений.

Выбор оптимального числа кластеров осуществлялся с помощью коэффициента силуэта (silhouette coefficient) – метрики внутрикластерной компактности и межкластерной разделимости (диапазон значений от -1 до +1). При k от 2 до 6 получены значения: 0,191; 0,162; 0,161; 0,148 и 0,141 соответственно. Несмотря на наибольший силуэт при $k = 2$, двухкластерное решение разграничивало пациентов лишь по уровню симптомной нагрузки без выделения качественно различных клинических паттернов. Трехкластерное решение ($k = 3$, силуэт 0,162) обеспечивало принципиально более высокую клиническую содержательность, формируя три отличимых симптомных профиля – малосимптомный, нейрокогнитивно-психоэмоциональный и мультисистемный, – тогда как при $k = 4$ (силуэт 0,161) выделялся один избыточный кластер без самостоятельного клинического значения. Выбор $k = 3$ соответствует принципу

ных показателей между фенотипами применялся критерий Краскела–Уоллиса, для post-hoc попарных сравнений – критерий Манна–Уитни с поправкой Бонферрони. Для сравнения категориальных переменных использовался критерий χ^2 или точный тест Фишера. Статистически значимым считался $p < 0,05$, тенденцией к значимости – $p < 0,10$.

Кластеризация и статистический анализ выполнены с использованием облачной платформы Google Colaboratory (Google Colab) на языке Python 3.12 с применением библиотек scikit-learn v.1.5 (алгоритм k-means, расчет силуэтных коэффициентов), pandas (предобработка данных) и scipy (статистический анализ).

Исследование одобрено локальным этическим комитетом учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» (БГМУ), протокол № 2 от 20.12.2023 г. Все участники подписали письменное информированное согласие.

Результаты и обсуждение

Итоговая выборка составила 251 пациента. Общая характеристика выборки представлена в таблице 1.

Таблица 1.
Общая характеристика
выборки пациентов
с ПКС ($n = 251$)

Table 1.
General characteristics
of the study sample
of patients with PCS
($n = 251$)

Показатель Parameters	Значение Value
Возраст, лет, Ме [Q1-Q3] Age, years, Me [Q1-Q3]	25,4 [22,6-35,3]
Пол: женщины, n (%) Gender: female, n (%)	169 (67,3%)
Пол: мужчины, n (%) Gender: male, n (%)	82 (32,7%)
COVID-19 с пневмонией, n (%) COVID-19 with pneumonia, n (%)	21 (8,4%)
Потеря обоняния в острой фазе, n (%) Anosmia in the acute phase, n (%)	182 (72,5%)
Лихорадка в острой фазе, n (%) Fever in the acute phase, n (%)	148 (59,0%)
Вакцинация от COVID-19, n (%) COVID-19 vaccination, n (%)	106 (42,2%)
Число симптомов постковидного синдрома, $M \pm SD$, Ме [Q1-Q3] Number of PCS symptoms, $M \pm SD$, Me [Q1-Q3]	$7,2 \pm 4,1$; 7,0 [4,0-10,0]
Курение, n (%) Smoking, n (%)	74 (29,5%)

определения оптимального числа кластеров по совокупности статистического критерия и клинической интерпретируемости и согласуется с трехуровневой типологией тяжести ПКС в исследованиях PHOSP-COVID, ORCHESTRA и обзоре M. Moniz с соавт [2, 7, 34].

Статистический анализ: количественные показатели представлены в виде $M \pm SD$ и медианы [Q1-Q3]. Для сравнения количествен-

В выборке преобладали женщины (67,3%), что согласуется с данными мета-анализов о значимо более высоком риске ПКС у лиц женского пола (ОШ 1,56) [3]. Медиана возраста составила 25,4 [22,6–35,3] лет. Легкое течение острой фазы (отсутствие пневмонии) отмечалось у 91,6% пациентов. Наиболее распространенными симптомами ПКС в выборке оказались бессонница/сонливость (62,9%),

боли в суставах/мышцах (52,2%), тревога/пониженное настроение (54,6%), слабость и головная боль (по 49,8% каждый), снижение памяти (48,6%).

Лабораторные показатели и индексы системного воспаления, проанализированные в соответствии целью исследования и продемонстрировавшие клиническую или статистическую значимость, представлены в таблице 2.

У 52,0% пациентов выборки уровень ХС-ЛПНП превышал 3,0 ммоль/л, а у 70,5% – 2,6 ммоль/л (целевой порог для пациентов умеренного сердечно-сосудистого риска), что свидетельствует о высокой распространенности проатерогенного липидного профиля у молодых лиц с ПКС и согласуется с данн

ми о повышении бремени дислипидемии в постострой фазе COVID-19 [17, 21, 22].

Показатели Д-димера и фибриногена в целом по выборке находились в пределах референсных значений, что согласуется с отдалённым сроком обследования (более 3 месяцев после острой фазы) и нетяжелым течением инфекции.

Клинические фенотипы ПКС

По результатам k-means-кластеризации 251 пациента по 9 симптомным признакам выделены три устойчивых фенотипа. Симптомная нагрузка по фенотипам представлена в таблице 3.

Показатель Parameter	M±SD	Медиана [Q1-Q3] Median [Q1-Q3]	Референтные значения Reference ranges
Общий холестерин, ммоль/л Total cholesterol, mmol/L	4,81 ± 0,96	4,71 [4,21-5,32] > 5,0: 38,3%	2,82–5,2
ХС-ЛПНП, ммоль/л LDL, mmol/L	3,19 ± 0,94	3,06 [2,55-3,72] > 3,0: 52,0% > 2,6: 70,5%	1,61–3,37
ХС-ЛПВП, ммоль/л HDL, mmol/L	1,63 ± 0,46	1,59 [1,30-1,91] < 1,2: 15,9%	0,78–1,63
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/L	0,86 ± 0,49	0,70 [0,58-0,97] > 1,7: 6,1%	0,42–1,67
Коэффициент атерогенности Atherogenic index	2,29 ± 3,04	1,87 [1,50-2,49] > 3,0: 14,7%	2–3
С-реактивный белок, мг/л C-reactive protein, mg/L	1,20 ± 2,24	0,56 [0,26-1,13]	0–6
Ферритин, нг/мл Ferritin, ng/mL	74,1 ± 55,0	57,7 [40,6-86,2]	30–300
NLR	1,97 ± 2,20	1,56 [1,21-2,13]	–
PLR	132,0 ± 92,8	121,1 [96,2-147,2]	–
SII	502,4 ± 646,8	399,5 [287,7-537,0]	–
Фибриноген А, г/л Fibrinogen, g/L	3,83 ± 2,07	3,63 [3,26-4,13]	2,5–4,75
Д-димер D-dimer	71,7 ± 65,3	56,0 [23,0-104,0]	0–250
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/L	5,02 ± 0,47	4,98 [4,71-5,33]	3,9–6,4
Частота сердечных сокращений, уд/мин Heart rate, bpm	69,9 ± 6,9	–	–

Примечания: ХС-ЛПНП – холестерин-липопротеиды низкой плотности, ХС-ЛПВП – холестерин-липопротеиды высокой плотности, NLR – отношение нейтрофилов к лимфоцитам, PLR – отношение тромбоцитов к лимфоцитам, SII – индекс системного иммунного воспаления.

Notes: low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, NLR – neutrophil-to-lymphocyte ratio, PLR – platelet-to-lymphocyte ratio, SII – systemic immune-inflammation ratio.

Симптом Symptom	Фенотип 1 (n = 100) Phenotypes 1 (n = 100)	Фенотип 2 (n = 83) Phenotypes 2 (n = 83)	Фенотип 3 (n = 68) Phenotypes 3 (n = 68)	p-value
Число симптомов постковидного синдрома, M±SD, Me [Q1-Q3] Post-COVID syndrome symptom count, M±SD, Me [Q1-Q3]	3,6 ± 2,2	8,1 ± 2,3	11,4 ± 3,3	< 0,001
Общая слабость, % General weakness, %	16%	72%	72%	< 0,001
Сердцебиение/боль в груди, % Palpitations/chest pain, %	11%	31%	54%	< 0,001

Таблица 2.
Основные лабораторные показатели выборки (n = 251)

Table 2.
Main laboratory parameters of the study sample (n = 251)

Таблица 3.
Симптомная нагрузка по фенотипам (n = 251)

Table 3.
Symptom Burden by Phenotypes (n = 251)

Окончание табл. 3 / End of Table 3

Симптом Symptom	Фенотип 1 (n = 100) Phenotypes 1 (n = 100)	Фенотип 2 (n = 83) Phenotypes 2 (n = 83)	Фенотип 3 (n = 68) Phenotypes 3 (n = 68)	p-value
Головная боль, % Headache, %	23%	61%	75%	< 0,001
Снижение памяти, % Memory impairment, %	29%	57%	68%	< 0,001
Бессонница/сонливость, % Insomnia/somnolence, %	22%	87%	94%	< 0,001
Тревога/сниженное настроение, % Anxiety/depressed mood, %	21%	81%	72%	< 0,001
Боли в суставах/мышцах, % Joint/muscle pain, %	26%	57%	85%	< 0,001
Онемение/слабость в конечностях, % Numbness/weakness in extremities, %	6%	0%	100%	< 0,001
Отеки нижних конечностей, % Lower extremity edema, %	18%	33%	44%	0,001

Все попарные сравнения по суммарному числу симптомов ПКС достигли статистической значимости после поправки Бонферрони ($p < 0,0001$).

Фенотип 1 – «малосимптомный» ($n = 100$; 39,8%) характеризуется наименьшей симптомной нагрузкой (медиана 4 балла). Ни один из изученных симптомов не встречается более чем у 30% пациентов данного кластера; преобладают непостоянные жалобы без доминирующего паттерна.

Фенотип 2 – «нейрокогнитивно-психо-эмоциональный» ($n = 83$; 33,1%) – средняя симптомная нагрузка (медиана 8 баллов). Доминируют бессонница/сонливость (87%), тревога/сниженное настроение (81%), общая слабость (72%), головная боль (61%), снижение памяти (57%). Кардиальная симптоматика умеренная (31%); онемения конечностей не отмечалось. Данный профиль соответствует нейрокогнитивному/психоэмоциональному подтипу ПКС, описанному в когортных исследованиях [3, 26, 27].

Фенотип 3 – «мультисистемный» ($n = 68$; 27,1%) – наибольшая симптомная нагрузка

(медиана 12 баллов). У всех пациентов выявлено онемение/слабость в конечностях (100%), у 94% – бессонница/сонливость, у 85% – боли в суставах/мышцах, у 72–75% – тревога и головная боль, у 54% – кардиальная симптоматика, у 44% – отеки нижних конечностей. Профиль соответствует тяжёлому мультисистемному варианту ПКС, описанному в когорте ORCHESTRA как «severe long COVID» [7].

Признак «онемение/слабость в конечностях» выявлен у всех пациентов Ф3 (100%) и отсутствовал в Ф2 (0%). Данное распределение отражает реальную структуру исходных данных и клинически согласуется с концепцией периферической нейропатии как маркера системного нейровоспаления при мультисистемном фенотипе ПКС. Анализ чувствительности без данного признака подтвердил устойчивость трёхфенотипного решения.

Демографические характеристики и факторы риска в разрезе фенотипов представлены в таблице 4.

Таблица 4.
Демографические
характеристики
и факторы риска
по фенотипам

Table 4.
Demographic
characteristics
and risk factors
by PCS phenotypes

Показатель Parameter	Фенотип 1 (n = 100) Phenotypes 1 (n = 100)	Фенотип 2 (n = 83) Phenotypes 2 (n = 83)	Фенотип 3 (n = 68) Phenotypes 3 (n = 68)	p-value
Возраст, $M \pm SD$ (медиана), лет Age, $M \pm SD$ (median), years	28,1 $\pm$ 7,3 (24)	27,3 $\pm$ 6,7 (23)	31,9 $\pm$ 7,3 (32)	0,0001
Пол: женщины, n (%) Gender: female, n (%)	53 (53%)	62 (75%)	54 (79%)	0,0004
Избыточная масса тела, n (%) Overweight, n (%)	18 (18%)	11 (13%)	24 (35%)	0,003
Курение, n (%) Smoking, n (%)	27 (27%)	26 (31%)	21 (31%)	0,780
Артериальная гипертензия в анамнезе, % History of hypertension, %	14	28	37	0,003
COVID-19 с пневмонией, n (%) COVID-19 with pneumonia, n (%)	4 (4%)	9 (11%)	8 (12%)	0,124
Нарушения ритма на ЭКГ, n (%) ECG rhythm disorders, n (%)	11 (11%)	8 (10%)	4 (6%)	0,520
Блокады ветвей пучка Гиса, n (%) Bundle branch block, n (%)	9 (9%)	11 (13%)	4 (6%)	0,300

Примечание: ЭКГ – электрокардиография.

Note: ECG – electrocardiography.

Фенотип 3 отличался статистически значимо более старшим возрастом ($31,9 \pm 7,3$ года против $28,1 \pm 7,3$ и $27,3 \pm 6,7$ в Ф1 и Ф2; $p = 0,0001$), наибольшей долей женщин (79%; $p = 0,0004$). У пациентов Ф3 чаще отмечались АГ в анамнезе (37%; $p = 0,003$) и избыточная масса тела (35%; $p = 0,003$), что формирует более неблагоприятный кардиоваскулярный профиль данного фенотипа. По частоте нарушений ритма и блокад ветвей пучка Гиса на ЭКГ фенотипы значимо не различались ($p = 0,520$ и $p = 0,300$ соответственно).

Преобладание женщин в фенотипе 2 (75%) и особенно в фенотипе 3 (79%) соответствует данным литературы о более высоком риске ПКС у лиц женского пола и о большей подверженности женщин нейрокогнитивным и вегетативным нарушениям при постковидном состоянии [3, 25]. Более старший возраст пациентов мультисистемного фенотипа согласуется с данными о том, что тяжесть ПКС

нарастает с возрастом даже в молодой возрастной группе [26].

Результаты лабораторных исследований пациентов соответствующих фенотипов представлены в таблице 5.

Метаболическим показателем, достигшим статистической значимости различий между фенотипами, оказался ферритин ($p = 0,030$): его уровень был наибольшим в фенотипе 1 ($89,4 \pm 71,4$ нг/мл; медиана 64,8 нг/мл) по сравнению с фенотипами 2 ($66,0 \pm 45,4$ нг/мл; медиана 51,6 нг/мл) и 3 ($65,3 \pm 36,2$ нг/мл; медиана 56,4 нг/мл). Post-hoc анализ выявил значимое различие между Ф1 и Ф2 ($p = 0,035$ с поправкой Бонферрони); остальные попарные сравнения не достигли значимости. По показателям липидного профиля, маркерам системного воспаления (СОЭ, NLR, PLR, SII, СРБ) и гемостаза (фибриноген, Д-димер) статистически значимых межфенотипических различий не выявлено (все $p > 0,10$).

Показатель Parameter	Фенотип 1 (n = 100) Phenotypes 1 (n = 100)	Фенотип 2 (n = 83) Phenotypes 2 (n = 83)	Фенотип 3 (n = 68) Phenotypes 3 (n = 68)	p-value
Общий холестерин, ммоль/л, M±SD Total cholesterol, mmol/L, M±SD	4,84 ± 1,06	4,75 ± 0,93	4,86 ± 0,87	0,712
ХС-ЛПНП, ммоль/л, M±SD LDL, mmol/L, M±SD	3,27 ± 0,95	3,11 ± 0,97	3,18 ± 0,91	0,470
ХС-ЛПВП, ммоль/л, M±SD HDL, mmol/L, M±SD	1,59 ± 0,45	1,66 ± 0,52	1,65 ± 0,40	0,162
Триглицериды, ммоль/л, M±SD Triglycerides, mmol/L, M±SD	0,91 ± 0,56	0,81 ± 0,43	0,86 ± 0,47	0,318
Коэффициент атерогенности, M±SD Atherogenic index, M±SD	2,18 ± 0,93	2,09 ± 1,13	2,71 ± 5,62†	0,333
ХС-ЛПНП > 3,0 ммоль/л, % LDL > 3.0 mmol/L, %	58,2%	45,7%	50,7%	0,243
Общий холестерин > 5,0 ммоль/л, % Total cholesterol > 5.0 mmol/L, %	37,8%	35,4%	42,6%	0,652
Триглицериды > 1,7 ммоль/л, % Triglycerides > 1.7 mmol/L, %	7,2%	4,9%	6,0%	0,808
С-реактивный белок, мг/л, M±SD C-reactive protein, mg/L, M±SD	1,29 ± 2,85	1,11 ± 1,44	1,15 ± 2,07	0,830
Ферритин, нг/мл, M±SD Ferritin, ng/mL, M±SD	89,4 ± 71,4	66,0 ± 45,4	65,3 ± 36,2	0,030
Ферритин, нг/мл, Me [Q1–Q3] Ferritin, ng/mL, Me [Q1–Q3]	64,8 [44,6–110,2]	51,6 [38,2–73,7]	56,4 [43,5–74,0]	0,030
СОЭ, мм/ч, M±SD ESR, mm/h, M±SD	3,97 ± 3,16	4,55 ± 4,59	4,18 ± 2,81	0,548
NLR, M±SD	1,71 ± 0,82	2,22 ± 3,00	2,03 ± 2,41	0,532
PLR, M±SD	121,2 ± 40,6	131,8 ± 44,5	148,0 ± 164,0	0,450
SII, M±SD	419,2 ± 226,7	582,9 ± 893,7	524,4 ± 692,2	0,297
Фибриноген А, г/л, M±SD Fibrinogen, g/L, M±SD	3,66 ± 1,07	3,68 ± 0,61	4,24 ± 3,61	0,129
Д-димер, нг/мл, M±SD D-dimer, ng/mL, M±SD	74,1 ± 63,1	64,0 ± 56,5	77,2 ± 76,7	0,615
Глюкоза, ммоль/л, M±SD Glucose, mmol/L, M±SD	5,02 ± 0,48	4,97 ± 0,47	5,09 ± 0,46	0,352

Примечания: ХС-ЛПНП – холестерин-липопротеиды низкой плотности, ХС-ЛПВП – холестерин-липопротеиды высокой плотности, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, NLR – отношение нейтрофилов к лимфоцитам, PLR – отношение тромбоцитов к лимфоцитам, SII – индекс системного иммунного воспаления.

Notes: low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, ESR – erythrocyte sedimentation rate, NLR – neutrophil-to-lymphocyte ratio, PLR – platelet-to-lymphocyte ratio, SII – systemic immune-inflammation ratio.

Таблица 5.
Метаболические
маркеры
по фенотипам ПКС

Table 5.
Metabolic markers
by PCS phenotypes

Повышенный уровень ферритина в малосимптомном фенотипе при минимальных клинических жалобах может отражать субклинически протекающее воспаление – так называемый «немой» метаболический след перенесенного COVID-19. Ферритин при COVID-19 рассматривается как маркер активации макрофагально-моноцитарного звена иммунной системы; его повышение в постострой фазе описано при различных вариантах ПКС [28]. Вместе с тем данная находка требует осторожной интерпретации с учетом возможных лабораторных выбросов ($SD\ 71,4\ \text{нг/мл}$ в Ф1) и необходимости подтверждения в проспективных исследованиях. Следует также учитывать, что ферритин является острофазовым белком, уровень которого может повышаться при широком спектре состояний, включая воспалительные заболевания и нарушения обмена железа, не связанные с ПКС. Отсутствие данных о предшествующих значениях ферритина у участников не позволяет исключить наличие исходных межфенотипических различий. Эту находку нельзя считать окончательной – она лишь задает направление для новых гипотез. Результаты еще предстоит проверить в будущих исследованиях, где будет строго учитываться все конфаундеры.

Отсутствие значимых межфенотипических различий по показателям липидного профиля и воспалительных индексов объясняется совокупностью причин. Объем подгрупп (68–100 человек) ограничивает статистическую мощность для выявления умеренных эффектов. Преобладание лёгкого и среднетяжёлого течения острой инфекции (91,6% без пневмонии) обуславливает относительно однородный метаболический фон в когорте. Следует также учитывать, что симптомно-ориентированная кластеризация не предполагает обязательной биохимической гетерогенности между кластерами: клинически различные фенотипы могут иметь сходный лабораторный профиль на фоне общих постковидных метаболических нарушений. Вместе с тем прослеживается тенденция к более высоким значениям SII в Ф2 ($582,9 \pm 893,7$) и PLR в Ф3 ($148,0 \pm 164,0$), а также к более высокому фибриногену в Ф3 ($4,24 \pm 3,61\ \text{г/л}$, $p = 0,129$), что может указывать на субклиническую воспалительно-коагуляционную активацию в группах с более высокой симптомной нагрузкой [19, 20]. Дополнительным ограничением интерпретации метаболических данных является отсутствие группы сравнения (пациенты, перенесшие COVID-19 без ПКС, либо здоровые лица), что не позволяет разграничить изменения, специфичные для ПКС, от изменений, обусловленных перенесённой инфекцией как таковой. Кроме того, отсутствие инструментальной верификации кардиоваскулярных нарушений (прежде всего эхокардиографии) ограничивает полноту оценки кардиометаболического риска: субклини-

ческие структурно-функциональные изменения миокарда могут присутствовать даже при нормальных уровнях лабораторных маркеров, особенно у пациентов мультисистемного фенотипа. Данные соображения подчеркивают необходимость проведения контролируемых проспективных исследований с расширенным протоколом инструментальной диагностики.

Распространенность дислипидемии во всей выборке молодых пациентов с ПКС (ХС-ЛПНП $> 3,0\ \text{ммоль/л}$ – у 52,0%; ХС-ЛПНП $> 2,6\ \text{ммоль/л}$ – у 70,5%) согласуется с данными Е. Ху с соавт., показавших достоверное нарастание бремени дислипидемии в постострой фазе COVID-19 [17]. Возможные механизмы включают провоспалительную дисрегуляцию рецепторов ХС-ЛПНП через цитокиновые пути (ФНО- α , ИЛ-6), нарушение антиоксидантной функции ХС-ЛПВП и окисление ХС-ЛПНП под влиянием оксидативного стресса [21, 22]. В условиях постковидного повреждения эндотелия даже умеренное повышение ХС-ЛПНП у лиц без традиционных факторов риска атеросклероза несет потенциальное проатерогенное значение. Примечательно, что данное нарушение выявлялось независимо от фенотипа, что указывает на универсальный характер постковидного влияния на липидный метаболизм в молодом возрасте.

Ограничения исследования

Настоящее исследование имеет ряд ограничений, которые необходимо принимать во внимание при интерпретации полученных результатов.

1. Одноцентровый поперечный дизайн не позволяет установить причинно-следственные связи и ограничивает возможность экстраполяции результатов на другие популяции. Нельзя исключить, что часть выявленных метаболических нарушений предшествовала COVID-19 или обусловлена иными факторами, не учтёнными в дизайне исследования. Проведение многоцентровых проспективных исследований с длительным периодом наблюдения позволяет оценить динамику метаболических изменений и проверить гипотезы о причинно-следственных связях.

2. Отсутствие контрольной группы пациентов, перенёсших COVID-19 без развития ПКС, либо здоровых лиц сопоставимого возраста – снижает силу интерпретации выявленных метаболических изменений и не позволяет однозначно атрибутировать их именно ПКС, а не перенесённой инфекции как таковой. Включение сравнительных когорт в исследование существенно повышает интерпретационную силу получаемых результатов и позволяет разграничить принципиальные механизмы ПКС и неспецифические постинфекционные эффекты.

3. Использование исключительно симптомов признаков в качестве основ кластеризации продиктовано созданием применимых фенотипов, воспроизводимых в условиях первичного звена здравоохранения без дополнительных инструментальных ресурсов. Вместе с тем данным подходом несколько ограничивается биологическая интерпретация выявленных фенотипов. Интеграция инструментальных и лабораторно-иммунологических данных в кластеризацию протоколов представляется перспективным направлением для уточнения патофизиологической основы описанных фенотипов.

4. Межфенотипические различия по ферритину ($p = 0,030$) следует интерпретировать с осторожностью ввиду значительного разброса значений в фенотипе 1 ($SD\ 71,4\ \text{нг/мл}$), что указывает на наличие крайних значений и снижает надёжность точечных оценок. Данная находка носит предварительный характер и требует подтверждения в проспективных исследованиях.

5. Отсутствие инструментальной верификации кардиоваскулярных изменений. (эхокардиографии, ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий и нагрузочных тестов) ограничивает возможности верификации субклинических кардиоваскулярных изменений (структурное ремоделирование миокарда, нарушения диастолической функции, субклинический атеросклероз) и полноту оценки кардиометаболического риска. В частности, включение эхокардиографических данных позволило бы более точно стратифицировать риск в мультисистемном фенотипе, пациенты которого демонстрируют наибольшую синдромную нагрузку. Включение инструментальных методов визуализации в протокол последующих исследований представляется приоритетным направлением.

Заключение

У пациентов с ПКС в возрастной группе 18–44 лет ($n = 251$) методом k-means-кластеризации симптомов выделены три фенотипа: малосимптомный (39,8%), нейрокогнитивно-психоэмоциональный (33,1%) и мультисистемный (27,1%). Фенотипы достоверно различаются по «синдромной нагрузке» (критерий Краскела–Уоллиса $H = 160,8$, $p < 0,001$): медиана ПКС-балла составила 4, 8 и 12 соответственно, а также по полу ($\chi^2 = 15,9$, $p = 0,0004$), возрасту (критерий Краскела–Уоллиса $H = 18,2$, $p = 0,0001$) и частоте избыточной массы тела ($p = 0,003$). Значимое различие среди метаболических маркеров между фенотипами показал ферритин ($p = 0,030$): наиболее высокий уровень зафиксирован в малосимптомном фенотипе (89,4 нг/мл), тогда как у нейрокогнитивного и мультисистемного фенотипов – 66,0 и 65,3 нг/мл ($p = 0,035$ с поправкой Бонферрони). Это может свидетельствовать о субклинической воспалитель-

ной активации у пациентов с малым числом жалоб. Статистически значимых межфенотипических различий по уровням ХС-ЛПНП, ОХ, ТГ, ХС-ЛПВП, КА, NLR, PLR, SII, фибриногена и Д-димера не выявлено (все $p > 0,10$), что частично объясняется однородностью метаболического фона выборки и размером подгрупп. Однако распространенность дислипидемии в выборке молодых пациентов с ПКС – 52,0% с ХС-ЛПНП $> 3,0\ \text{ммоль/л}$ и 70,5% с ХС-ЛПНП $> 2,6\ \text{ммоль/л}$ может свидетельствовать о метаболических нарушениях после перенесенного COVID-19 независимо от фенотипа. Мультисистемный фенотип (Ф3) несет наибольшее кумулятивное кардиоваскулярное бремя. Максимальная синдромная нагрузка, наибольший возраст, преобладание женщин, наибольшая частота избыточной массы тела и АГ в анамнезе – все это позволяет рассматривать данную группу как приоритетную для углубленного кардиологического наблюдения и ранней немедикаментозной коррекции факторов риска.

Независимо от фенотипа, в когорте молодых пациентов с ПКС отмечается высокая распространенность дислипидемии, что указывает на необходимость рутинного исследования липидного профиля при обращении с ПКС в первичном звене здравоохранения. Мультисистемный фенотип, характеризующийся наибольшей симптомной нагрузкой, более старшим возрастом, преобладанием женщин, наибольшей частотой избыточной массы тела и АГ в анамнезе, может рассматриваться как приоритетная группа для углубленного кардиологического наблюдения и ранней коррекции факторов риска. Фенотипический подход на основе кластерного анализа симптомов представляется перспективным инструментом стратификации кардиоваскулярного риска и персонализации программ реабилитации при ПКС.

Информация о финансировании. Работа выполнена в рамках ГНТП «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг» на 2023–2025 годы: «Разработать метод определения вероятности постковидного синдрома (U09.9 – состояние после COVID-19)» Рег. № НИОКТР 20231573.

Funding. The study was carried out within the framework of the State Scientific and Technical Programme “Scientific and technical support for the quality and accessibility of medical services” for 2023–2025: “Development of a method for determining the probability of post-COVID syndrome (U09.9 – condition following COVID-19)”, Reg. No. R&D 20231573.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- Global Prevalence of Long COVID, Its Subtypes, and Risk Factors: An Updated Systematic Review and Meta-analysis / Y. Hou, T. Gu, Z. Ni [et al.] // *Open Forum Infect Dis.* — 2025. — Vol. 12, № 9. — P. ofaf533. — doi: 10.1093/ofid/ofaf533.
- Long COVID is not the same for everyone: a hierarchical cluster analysis of Long COVID symptoms 9 and 12 months after SARS-CoV-2 test / M. Moniz, C. Ruivinho, A.R. Goes [et al.] // *BMC Infect Dis.* — 2024. — Vol. 24, № 1. — P. 1001. — doi: 10.1186/s12879-024-09896-8.
- ORCHESTRA Study Group. Clinical phenotypes and quality of life to define post-COVID-19 syndrome: a cluster analysis of the multinational, prospective ORCHESTRA cohort / E. Gentilotti, A. Górski, A. Tami [et al.] // *EClinicalMedicine.* — 2023. — Vol. 62. — P. 102107. — doi: 10.1016/j.eclinm.2023.102107.
- Symptom Trajectories and Clinical Subtypes in Post-COVID-19 Condition: Systematic Review, Meta-analysis, and Network Analysis / M. Hu, T. Song, Z. Gong [et al.] // *JMIR Public Health Surveill.* — 2025. — Vol. 11. — P. e72221. — doi: 10.2196/72221.
- Long-term cardiovascular outcomes in COVID-19 survivors among non-vaccinated population: a retrospective cohort study from the TriNetX US collaborative networks / W. Wang, C.Y. Wang, S.I. Wang, J.C.C. Wei // *EClinicalMedicine.* — 2022. — Vol. 53. — P. 101619. — doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101619.
- COVID-19 Is a Coronary Artery Disease Risk Equivalent and Exhibits a Genetic Interaction With ABO Blood Type / J.R. Hilser, N.J. Spencer, K. Afshari [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* — 2024. — Vol. 44, № 11. — P. 2321–2333. — doi: 10.1161/ATVBAHA.124.321001.
- Xu E. Risks and burdens of incident dyslipidaemia in long COVID: a cohort study / E. Xu, Y. Xie, Z. Al-Ally // *Lancet Diabetes Endocrinol.* — 2023. — Vol. 11, № 2. — P. 120–128. — doi: 10.1016/S2213-8587(22)00355-2.
- Metabolic implications of COVID-19 with a focus on lipid profiles and inflammatory markers / F. Mohamed, P. Engel, N.A.B. Ntusi [et al.] // *Sci Rep.* — 2026. — Vol. 16. — P. 6217. — doi: 10.1038/s41598-026-37439-5.
- COVID-19 in the Initiation and Progression of Atherosclerosis: Pathophysiology During and Beyond the Acute Phase / V. Chidambaram, A. Kumar, M.I. Sadaf [et al.] // *JACC Adv.* — 2024. — Vol. 3, № 8. — P. 101107. — doi: 10.1016/j.jaccadv.2024.101107.
- Cardiovascular disease as part of Long COVID: a systematic review / V. Tsampasian, M. Bäck, M. Bernardi [et al.] // *Eur J Prev Cardiol.* — 2025. — Vol. 32, № 6. — P. 485–498. — doi: 10.1093/eurjpc/zwae070.
- Evaluating post-acute COVID-19 sequelae in younger population using symptom burden questionnaire / R. Dhariwal, K. Thakkar, K. Vaghela, M. Jain // *BMC Public Health.* — 2025. — Vol. 25, № 1. — P. 3195. — doi: 10.1186/s12889-025-24446-w.
- Camara B. Biomarkers of long COVID in children and young adults: a scoping review / B. Camara, D. Buonsenso // *Eur J Pediatr.* — 2026. — Vol. 185, № 3. — P. 132. — doi: 10.1007/s00431-026-06789-7.
- A survey on the role of artificial intelligence in managing Long COVID / G. Quer, R. Arnaout, M. Haber, R. Arnaout // *Front Artif Intell.* — 2024. — Vol. 6. — P. 1292466. — doi: 10.3389/frai.2023.1292466.
- Precision phenotyping for curating research cohorts of patients with unexplained post-acute sequelae of COVID-19 / A. Azhir, J. Hügel, J. Tian [et al.] // *Med.* — 2025. — Vol. 6, № 3. — P. 100532. — doi: 10.1016/j.medj.2024.10.009.
- Вопросник для первичной самооценки здоровья пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию: рекомендации Междисциплинарного совета экспертов по проведению скрининга симптомов постковидного периода при углублённой диспансеризации / А.Г. Чучалин, А.С. Аметов, Г.П. Арутюнов [и др.] // *Пульмонология.* — 2021. — Т. 31, № 5. — С. 599–612. — doi: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-599-612.
- Постковидный синдром: клинические проявления и частота встречаемости у пациентов трудоспособного возраста Республики Беларусь / А.Г. Мروحек [и др.] // *Кардиология в Беларуси.* — 2022. — Т. 14, № 3. — С. 398–410.
- Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis / I. Hamming, W. Timens, M.L.C. Bulthuis [et al.] // *J Pathol.* — 2004. — Vol. 203, № 2. — P. 631–637. — doi: 10.1002/path.1570.
- Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 / Z. Varga, A.J. Flammer, P. Steiger [et al.] // *Lancet.* — 2020. — Vol. 395, № 10234. — P. 1417–1418. — doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
- Functional autoantibodies against G-protein coupled receptors in patients with persistent Long-COVID-19 symptoms / G. Wallukat, B. Hohberger, K. Wenzel [et al.] // *J Transl Autoimmun.* — 2021. — Vol. 4. — P. 100100. — doi: 10.1016/j.jtauto.2021.100100.
- Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19 / M. Vaduganathan, O. Vardeny, T. Michel [et al.] // *N Engl J Med.* — 2020. — Vol. 382. — P. 1653–1659. — doi: 10.1056/NEJM2005760.
- Oxidative stress-induced endothelial dysfunction and decreased vascular nitric oxide in COVID-19 patients / R.B. Teixeira, A.F. Maurício, A.H.M. Pereira [et al.] // *EBioMedicine.* — 2022. — Vol. 77. — P. 103893. — doi: 10.1016/j.ebiom.2022.103893.
- SARS-CoV-2 induced HDL dysfunction may affect the host's immune response and worsen COVID-19 outcome / S.A. Muhamad, A. Ugusman, J. Kumar [et al.] // *Immun Inflamm Dis.* — 2023. — Vol. 11, № 5. — P. e861. — doi: 10.1002/iid3.861.
- Risks of deep vein thrombosis, pulmonary embolism, and bleeding after covid-19: nationwide self-controlled cases series and matched cohort study / I. Katsoularis, O. Fonseca-Rodríguez, P. Farrington [et al.] // *BMJ.* — 2022. — Vol. 377. — P. e069590. — doi: 10.1136/bmj-2021-069590.
- Blitshteyn S. Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) and other autonomic disorders after COVID-19 infection: a case series of 20 patients / S. Blitshteyn, S. Whitelaw // *Immunol Res.* — 2021. — Vol. 69, № 2. — P. 205–211. — doi: 10.1007/s12026-021-09185-5.
- The long-term residual effects of COVID-associated coagulopathy / I. Mancini, E. Bottaro, M. Porretti [et al.] // *Thromb Res.* — 2023. — Vol. 226. — P. 100–108. — doi: 10.1016/j.thromres.2023.02.009.
- Clinical characteristics with inflammation profiling of long COVID and association with 1-year recovery following hospitalisation in the UK: a prospective observational study / PHOSP-COVID Collaborative Group // *Lancet Respir Med.* — 2022. — Vol. 10, № 8. — P. 761–775. — doi: 10.1016/S2213-2600(22)00127-8.
- Development of a Definition of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection / T. Thaweethai, S.E. Jolley, E.W. Karlson [et al.] // *JAMA.* — 2023. — Vol. 329, № 22. — P. 1934–1946. — doi: 10.1001/jama.2023.8823.
- The immunology of long COVID / D.M. Altmann, E.M. Whettlock, S. Liu [et al.] // *Nat Rev Immunol.* — 2023. — Vol. 23, № 10. — P. 618–634. — doi: 10.1038/s41577-023-00904-7.
- Distinguishing features of long COVID identified through immune profiling / J. Klein, J. Wood, J.R. Jaycox [et al.] // *Nature.* — 2023. — Vol. 623, № 7985. — P. 139–148. — doi: 10.1038/s41586-023-06651-y.
- The Systemic Inflammation Index on Admission Predicts In-Hospital Mortality in COVID-19 Patients / A.G. Fois, P. Paliogiannis, V. Scano [et al.] // *Molecules.* — 2020. — Vol. 25, № 23. — P. 5725. — doi: 10.3390/molecules25235725.
- Системный воспалительный индекс и нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение в стратификации риска постковидных кардиоваскулярных осложнений / И.Г. Починка, Н.В. Давыдова, Е.А. Маркова [и др.] // *Российский кардиологический журнал.* — 2023. — Т. 28, № 7. — С. 5356. — doi: 10.15829/1560-4071-2023-5356.
- Особенности течения и исходов COVID-19 у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями по данным регистра COVID-19 / М.М. Лукьянов, С.А. Бойцов, С.С. Якушин [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* — 2021. — Т. 20, № 2. — С. 2727. — doi: 10.15829/1728-8800-2021-2727.
- Постковидный синдром в российской популяции: данные регистра COVID-19 Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины / О.М. Драпкина, Е.И. Маркелова, М.В. Шестакова [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* — 2022. — Т. 21, № 6. — С. 3307. — doi: 10.15829/1728-8800-2022-3307.
- Нейтрофильно-лейкоцитарное соотношение как предиктор тяжести постковидного синдрома / Ф.Г. Забозлаев, Н.М. Крупнов, А.Р. Галлямова [и др.] // *Терапевтический архив.* — 2023. — Т. 95, № 1. — С. 28–34. — doi: 10.26442/00403660.2023.01.202064.

REFERENCES

- Hou Y., Gu T., Ni Z., Shi X., Ranney M.L., Mukherjee B. Global prevalence of long COVID, its subtypes, and risk factors: an updated systematic review and meta-analysis. *Open Forum Infectious Diseases*. 2025, vol. 12, no. 9, p. ofaf533. doi: 10.1093/ofid/ofaf533.
- Moniz M., Ruivinho C., Goes A.R., Soares P., Leite A. Long COVID is not the same for everyone: a hierarchical cluster analysis of long COVID symptoms 9 and 12 months after SARS-CoV-2 test. *BMC Infectious Diseases*. 2024, vol. 24, no. 1, p. 1001. doi: 10.1186/s12879-024-09896-8.

3. Gentilotti E., Górška A., Tami A. et al.; ORCHESTRA Study Group. Clinical phenotypes and quality of life to define post-COVID-19 syndrome: a cluster analysis of the multinational, prospective ORCHESTRA cohort. *EClinicalMedicine*. 2023, vol. 62, p. 102107. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.102107.
4. Hu M., Song T., Gong Z. et al. Symptom trajectories and clinical subtypes in post-COVID-19 condition: systematic review, meta-analysis, and network analysis. *JMIR Public Health Surveill*. 2025, vol. 11, p. e72221. doi: 10.2196/72221.
5. Wang W., Wang C.Y., Wang S.I., Wei J.C.C. Long-term cardiovascular outcomes in COVID-19 survivors among non-vaccinated population: a retrospective cohort study from the TriNetX US collaborative networks. *EClinicalMedicine*. 2022, vol. 53, p. 101619. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101619.
6. Hilser J.R., Spencer N.J., Afshari K. et al. COVID-19 is a coronary artery disease risk equivalent and exhibits a genetic interaction with ABO blood type. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2024, vol. 44, no. 11, pp. 2321–2333. doi: 10.1161/ATVBAHA.124.321001.
7. Xu E., Xie Y., Al-Aly Z. Risks and burdens of incident dyslipidaemia in long COVID: a cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023, vol. 11, no. 2, pp. 120–128. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00355-2.
8. Mohamed F., Engel P., Ntusi N.A.B. et al. Metabolic implications of COVID-19 with a focus on lipid profiles and inflammatory markers. *Scientific Reports*. 2026, vol. 16, p. 6217. doi: 10.1038/s41598-026-37439-5.
9. Chidambaram V., Kumar A., Sadaf M.I. et al. COVID-19 in the initiation and progression of atherosclerosis: pathophysiology during and beyond the acute phase. *JACC Advances*. 2024, vol. 3, no. 8, p. 101107. doi: 10.1016/j.jacadv.2024.101107.
10. Tsampasian V., Bäck M., Bernardi M. et al. Cardiovascular disease as part of long COVID: a systematic review. *Eur J Prev Cardiol*. 2025, vol. 32, no. 6, pp. 485–498. doi: 10.1093/eurjpc/zwae070.
11. Dhariwal R., Thakkar K., Vaghela K., Jain M. Evaluating post-acute COVID-19 sequelae in younger population using symptom burden questionnaire. *BMC Public Health*. 2025, vol. 25, no. 1, p. 3195. doi: 10.1186/s12889-025-24446-w.
12. Camara B., Buonsenso D. Biomarkers of long COVID in children and young adults: a scoping review. *Eur J Pediatr*. 2026, vol. 185, no. 3, p. 132. doi: 10.1007/s00431-026-06789-7.
13. Quer G., Arnaout R., Haber M., Arnaout R. A survey on the role of artificial intelligence in managing long COVID. *Front Artif Intell*. 2024, vol. 6, p. 1292466. doi: 10.3389/frai.2023.1292466.
14. Azhir A., Hügel J., Tian J. et al. Precision phenotyping for curating research cohorts of patients with unexplained post-acute sequelae of COVID-19. *Med*. 2025, vol. 6, no. 3, p. 100532. doi: 10.1016/j.medj.2024.10.009.
15. Chuchalin A.G., Ametov A.S., Arutyunov G.P. et al. Questionnaire for initial self-assessment in post-covid period: recommendations of multidisciplinary expert board on screening of post-covid syndrome during an expanded medical check-up. *Pulmonologiya*. 2021, vol. 31, no. 5, pp. 599–612. doi: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-599-612. (in Russian).
16. Mroczek A.G. et al. Post-COVID syndrome: clinical manifestations and prevalence in working-age patients of the Republic of Belarus. *Cardiology in Belarus*. 2022, vol. 14, no. 3, pp. 398–410. (in Russian).
17. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L.C. et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus: a first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004, vol. 203, no. 2, pp. 631–637. doi: 10.1002/path.1570.
18. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*. 2020, vol. 395, no. 10234, pp. 1417–1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
19. Wallukat G., Hohberger B., Wenzel K. et al. Functional autoantibodies against G-protein coupled receptors in patients with persistent long-COVID-19 symptoms. *J Transl Autoimmun*. 2021, vol. 4, p. 100100. doi: 10.1016/j.jtauto.2021.100100.
20. Vaduganathan M., Vardeny O., Michel T. et al. Renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *New Engl J Med*. 2020, vol. 382, pp. 1653–1659. doi: 10.1056/NEJMr2005760.
21. Teixeira R.B., Maurício A.F., Pereira A.H.M. et al. Oxidative stress-induced endothelial dysfunction and decreased vascular nitric oxide in COVID-19 patients. *EBioMedicine*. 2022, vol. 77, p. 103893. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.103893.
22. Muhamad S.A., Ugusman A., Kumar J. et al. SARS-CoV-2 induced HDL dysfunction may affect the host's immune response and worsen COVID-19 outcome. *Immun Inflamm Dis*. 2023, vol. 11, no. 5, p. e861. doi: 10.1002/iid3.861.
23. Katsoularis I., Fonseca-Rodríguez O., Farrington P. et al. Risks of deep vein thrombosis, pulmonary embolism, and bleeding after covid-19: nationwide self-controlled case series and matched cohort study. *BMJ*. 2022, vol. 377, p. e069590. doi: 10.1136/bmj-2021-069590.
24. Blitshteyn S., Whitelaw S. Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) and other autonomic disorders after COVID-19 infection: a case series of 20 patients. *Immunol Res*. 2021, vol. 69, no. 2, pp. 205–211. doi: 10.1007/s12026-021-09185-5.
25. Mancini I., Bottaro E., Porretti M. et al. The long-term residual effects of COVID-associated coagulopathy. *Thromb Res*. 2023, vol. 226, pp. 100–108. doi: 10.1016/j.thromres.2023.02.009.
26. PHOSP-COVID Collaborative Group. Clinical characteristics with inflammation profiling of long COVID and association with 1-year recovery following hospitalisation in the UK: a prospective observational study. *Lancet Respir Med*. 2022, vol. 10, no. 8, pp. 761–775. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00127-8.
27. Thaweethai T., Jolley S.E., Karlson E.W. et al. Development of a definition of postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection. *JAMA*. 2023, vol. 329, no. 22, pp. 1934–1946. doi: 10.1001/jama.2023.8823.
28. Altmann D.M., Whettlock E.M., Liu S. et al. The immunology of long COVID. *Nat Rev Immunol*. 2023, vol. 23, no. 10, pp. 618–634. doi: 10.1038/s41577-023-00904-7.
29. Klein J., Wood J., Jaycox J.R. et al. Distinguishing features of long COVID identified through immune profiling. *Nature*. 2023, vol. 623, no. 7985, pp. 139–148. doi: 10.1038/s41586-023-06651-y.
30. Fois A.G., Paliogiannis P., Scano V. et al. The systemic inflammation index on admission predicts in-hospital mortality in COVID-19 patients. *Molecules*. 2020, vol. 25, no. 23, p. 5725. doi: 10.3390/molecules25235725.
31. Pochinka I.G., Davydova N.V., Markova Ye.A. et al. Systemic inflammatory index and neutrophil-to-lymphocyte ratio in risk stratification of post-COVID cardiovascular complications. *Russian Journal of Cardiology*. 2023, vol. 28, no. 7, p. 5356. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5356. (in Russian).
32. Luk'yanov M.M., Boytsov S.A., Yakushin S.S. et al. Characteristics of the course and outcomes of COVID-19 in patients with cardiovascular diseases according to the COVID-19 registry. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021, vol. 20, no. 2, p. 2727. doi: 10.15829/1728-8800-2021-2727. (in Russian).
33. Drapkina O.M., Markelova Ye.I., Shestakova M.V. et al. Post-COVID syndrome in the Russian population: data from the COVID-19 registry of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022, vol. 21, no. 6, p. 3307. doi: 10.15829/1728-8800-2022-3307. (in Russian).
34. Zabozaev F.G., Krupnov N.M., Gallyamova A.R. et al. Neutrophil-to-leukocyte ratio as a predictor of post-COVID syndrome severity. *Therapeutic Archive*. 2023, vol. 95, no. 1, pp. 28–34. doi: 10.26442/00403660.2023.01.202064. (in Russian).

Послупила 29.04.2026