

КЛИНИКО-ГЕМАТОЛОГИЧЕСКАЯ

ХАРАКТЕРИСТИКА

**ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА И ЕГО ЗАВИСИМОСТЬ ОТ
ТЯЖЕСТИ ПЕРЕНЕСЕННОГО COVID-19 И СОПУТСТВУЮЩИХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Садовский И. С. ¹,

Савченко А. А. ¹,

Каспаров Э. В. ¹,

Демко И. В. ²,

Тихонова Е. П. ²,

Собко Е. А. ²,

Круглова О. С. ²,

Борисов А. Г. ¹

¹ ФГБУФИЦ КНЦ СО РАН «Научно-исследовательский институт
медицинских проблем Севера»

² ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им.
проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

CLINICAL AND HEMATOLOGICAL CHARACTERISTICS OF POST-COVID SYNDROME AND ITS RELATIONSHIP WITH THE SEVERITY OF PRIOR COVID-19 AND COMORBID CONDITIONS

Sadowski I. S. ^a,

Savchenko A. A. ^a,

Kasparov E. V. ^a,

Demko I. V. ^b,

Tikhonova E. P. ^b,

Sobko E. A. ^b,

Kruglova O. S. ^b,

Borisov A. G. ^a

^a Scientific and Research Institute of Medical Problems of the North of the Federal Research Centre "Krasnoyarsk Scientific Centre of the Siberian Branch of the Russian Academy of Science", Krasnoyarsk, Russian Federation

^b Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russia

Резюме

Введение. Постковидный синдром (PCS), развивающийся в 10-35% случаев, характеризуется спектром стойких, не исчезающих свыше 12 недель симптомов, после перенесенной острой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Целью исследования явилось характеристика клинического анализа крови у пациентов с разной степенью тяжести PCS и определение риска его развития при сопутствующей патологии с оценкой взаимосвязи между тяжестью COVID-19 и PCS. **Материалы и методы.** Было проведено исследование медицинской документации 373 больных, прошедших углубленное диспансерное обследование, не ранее чем через 12 недель после перенесенного COVID-19, на базе клиники ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ медицинских проблем Севера и КГБУЗ Краевой клинической больницы (г. Красноярск). Тяжесть течения COVID-19 оценивалась с использованием шкалы клинического прогрессирования ВОЗ (WHO-CPS). Общая характеристика PCS оценивались по шкале функционального состояния после COVID-19 (PCFS). Коморбидность оценивалась с помощью индекса сопутствующей патологии Чарльсон по возрасту (ACCI). Для проведения клинического анализа крови использовался гематологический анализатор Sysmex XN-1000, для оценки уровня СРБ использовался биохимический анализатор Olympus AU680. Определение типа и характеристики реакции иммунитета осуществляли с помощью программы ПРОТИСТ. **Результаты.** Индекс ACCI у лиц со средним и тяжелым COVID-19/средним и тяжелым PCS был значительно выше, чем в группах без PCS и группе с легким COVID-19/легким PCS. У пациентов, перенесших среднетяжелый/тяжелый COVID-19 развитие среднетяжелого/тяжелого PCS сопровождается повышением СРБ в 34,5% случаев (20 пациентов), что является самым высоким показателем среди всех групп. В группе со средним и тяжелым COVID-19/средним и тяжелым PCS уровень лейкоцитов ниже, чем в группе без развития PCS, но выше, чем в группе с легким COVID-19/легким PCS. Абсолютный уровень гранулоцитов в

этой группе выше, чем в других группах. **Заключение.** Установлено, что степень тяжести перенесенного COVID-19 является прогностическим фактором развития PCS. При определении типов иммунного ответа установлено, что более чем у 50% пациентов со среднетяжелым/тяжелым PCS выявляется активация врожденного иммунитета, тогда как только у 25% – ареактивность/норма. Наличие данных фенотипов PCS определяет необходимость персонифицированного подхода при назначении противовоспалительной терапии.

Ключевые слова: постковидный синдром, коморбидность, клинический анализ крови, С-реактивный белок, скорость оседания эритроцитов, иммунный ответ.

Abstract

Introduction. Post-COVID syndrome (PCS), which develops in 10-35% of cases, is characterized by a spectrum of persistent symptoms sustained for more than 12 weeks post-acute SARS-CoV-2 infection. The aim of the study was to characterize the clinical blood test in patients with varying PCS severity and determine a risk of its development in comorbid pathology while assessing a relation between COVID-19 severity and PCS. **Materials and methods.** Medical records from 373 patients who underwent an in-depth dispensary examination not earlier than 12 weeks following COVID-19 was conducted at the clinic of the Research Institute of Medical Problems of the North and the Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital (Krasnoyarsk). COVID-19 severity was assessed using the WHO Clinical Progression Scale (WHO-CPS). PCS general characteristics were assessed using the Post-COVID-19 Functional Status Scale (PCFS). Comorbidity was assessed using the Age-Specific Charlson Comorbidity Index (ACCI). The type and characteristics of the immune response were assessed using the PROTIST software. **Results.** The ACCI index in individuals with moderate and severe COVID-19/moderate and severe PCS was significantly higher than in groups without PCS and with mild COVID-19/mild PCS. In patients who had moderate/severe COVID-19, the development of moderate/severe PCS was accompanied by elevated CRP level in 34.5% of cases (20 patients), a peaked rate among all groups. In the group with moderate and severe COVID-19/moderate and severe PCS, the leukocyte level is lower than in group without PCS, but higher than in group with mild COVID-19/mild PCS. The absolute granulocyte level in this group is higher than in other groups. **Conclusion.** It has been found out that COVID-19 severity is a prognostic factor for PCS development. While assessing immune response types, it was found that more than 50% of patients with moderate/severe PCS show activated innate immunity, while only 25% were non-reactive/normal. The presence of these PCS phenotypes underlies a need for a personalized approach while recommending anti-inflammatory therapy.

Keywords: post-COVID syndrome, comorbidity, clinical blood test, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, immune response.

1 Введение

2 Коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2, стала одной из
3 главных проблем системы всемирного здравоохранения текущего
4 десятилетия. ВОЗ объявила о начале пандемии новой коронавирусной
5 инфекции (COVID-19) 11 марта 2020 года. Спустя три года, 5 мая 2023 года,
6 режим чрезвычайной ситуации международного значения был прекращён, а
7 статус пандемии COVID-19 отменён [14]. Несмотря на большой клинический
8 опыт и всеобщую вакцинацию, от 10 до 35% пациентов, перенесших COVID-
9 19, сообщали о появлении симптомов, нехарактерных для них до
10 инфицирования: усталость или слабость, затруднённое дыхание или одышка,
11 учащённое сердцебиение или нарушения сердечного ритма, спутанность
12 мышления, частая головная боль, бессонница или сонливость днём,
13 депрессивное состояние, диарея, нарушение аппетита [5,11,21]. Данное
14 состояние получило название постковидный синдром (Post-COVID syndrome,
15 PCS), характеризующийся спектром стойких, исчезающих свыше 12 недель
16 симптомов, в значительной степени связанных с нарушением функции
17 иммунной системы [1,8,25]. Некоторые исследования показывают, что
18 развитие PCS не зависели от степени тяжести острой манифестной инфекции
19 [13,22]. Однако полностью этот вопрос еще не решен, что затрудняет прогноз
20 развития осложнений и выделение групп риска после перенесенной инфекции.

21 В настоящем исследовании мы стремились оценить прогностическую
22 ценность показателей периферической крови и найти зависимость между
23 степенью тяжести острой инфекции и постковидным состоянием. Также
24 рассмотрено предположение о том, что у обследуемых с двумя и более
25 сопутствующими заболеваниями, риск развития PCS выше, чем у лиц, не
26 состоящих на диспансерном учете или имеющих не более одного
27 хронического заболевания.

28 **Целью исследования** явилось характеристика клинического анализа
29 крови у пациентов с разной степенью тяжести PCS и определение риска его

30 развития при сопутствующей патологии с оценкой взаимосвязи между
31 тяжестью COVID-19 и PCS.

32 **2 Материалы и методы**

33 **Пациенты и дизайн исследования.** На базе клиники Федерального
34 исследовательского центра Красноярский научный центр Сибирского
35 отделения Российской академии наук, НИИ медицинских проблем Севера и
36 КГБУЗ Краевой клинической больницы (г. Красноярск), было проведено
37 ретроспективное многоцентровое обсервационное исследование историй
38 болезни и амбулаторных карт пациентов, перенесших COVID-19 не менее 12
39 недель назад. Из них 123 истории болезни пациентов с подтвержденным
40 постковидным синдромом и 250 амбулаторных карт больных прошедших
41 углубленное диспансерное обследование (при проведении клинического
42 анализа крови использовались гематологические анализаторы Sysmex XN-
43 1000 (Sysmex Corporation, Japan), а для оценки уровня СРБ использовались
44 биохимические анализаторы Olympus AU680 (Beckman Coulter, USA)).

45 Тяжесть течения COVID-19 оценивалась с использованием шкалы
46 клинического прогрессирования ВОЗ (World Health Organization's Clinical
47 Progression Scale, WHO-CPS) [24]. Пациенты по тяжести течения COVID-19
48 были поделены на 2 подгруппы: лёгкое течение («0-3» WHO-CPS), средней и
49 тяжелой степени тяжести («4-9» WHO-CPS). Общая характеристика PCS
50 оценивались по шкале функционального состояния после COVID-19 (Post-
51 COVID-19 Functional Status, PCFS). Обследуемые на основании шкалы PCFS
52 были разделены на 3 группы: 1-ая группа (0 баллов) – отсутствие нарушений
53 после COVID-19 (52 человека); 2-ая группа (1-2 балла) – незначительные и
54 лёгкие нарушения (199 человек); 3-я группа (3-4 балла) – умеренные и
55 тяжёлые функциональные нарушения (122 человека) [15]. На основании шкал
56 WHO-CPS и PCFS обследуемые были разделены на пять групп, в
57 наименовании которых отражены тяжесть COVID-19 и PCS: 1-ая группа

58 «COVID-19 лёгкого и тяжелого течения/ Без развития PCS» (52 человека), 2-
59 ая группа «Легкий COVID-19/ Лёгкий PCS» (178 человек), 3-я группа «Легкий
60 COVID-19/ Средний и тяжелый PCS» (64 человека), 4-ая группа «Средней
61 тяжести и тяжёлый COVID-19/ Лёгкий PCS» (21 человек), 5-ая группа
62 «Средней тяжести и тяжёлый COVID-19/ Средний и тяжелый PCS» (58
63 человек). Состояние здоровья обследованных пациентов оценивалось с
64 помощью индекса сопутствующей патологии Чарльсон по возрасту (The Age-
65 adjusted Charlson Comorbidity Index, ACCI) [2,10].

66 Определение типа реакции иммунитета осуществляли с помощью
67 программы ПРОТИСТ (ООО «МедБиоТех», Красноярск, Россия,
68 Госрегистрация № 2017619658) по клиническому анализу крови методом
69 лейкоцитарных матриц, который является скрининговым и позволяет
70 предварительно оценить реакцию иммунной системы, для выделения
71 пациентов, нуждающихся в топической диагностике иммунопатологии [4]. Тип
72 реакции иммунной системы рассчитывается из соотношения абсолютного
73 количества лейкоцитов и лимфоцитов и характеризуют направленность
74 изменений активности врожденного и адаптивного иммунитета. Все
75 обследуемые были разделены на 4 группы: «активация врожденного
76 иммунитета», «активация адаптивного иммунитета», «ареактивность
77 иммунитета» и «иммунодефицитные состояния» [3,6]

78 Исследование осуществлялось в рамках государственного задания
79 «Исследование молекулярно-клеточных механизмов регуляции иммунного
80 ответа и взаимодействия иммунной системы с другими системами организма
81 у жителей Восточной Сибири» (ЕГИСУ №124020100065-3). В соответствии с
82 Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические
83 принципы проведения медицинских исследований с участием человека» (с
84 изменениями 2013 г.) и «Правилами надлежащей клинической практики в
85 Российской Федерации», утвержденной приказом Минздрава России от 19
86 июня 2003 г. № 266.

87 **Статистическая обработка.** Описание количественных исследуемых
88 показателей осуществляли с использованием медианы (Me) и
89 интерквартильного размаха в виде Q_1 и Q_3 , качественных – в абсолютных
90 значениях (n) и процентах (%). Достоверность различий между независимыми
91 выборками по количественным показателям оценивали с помощью
92 непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Комплексное сравнение
93 качественных показателей нескольких групп осуществляли по критерию
94 согласия Пирсона (χ^2). Сравнение парных выборок по качественным
95 переменным проводилось с использованием точного критерия Фишера
96 (Fisher's exact test). Статистический анализ данных проводился с
97 использованием прикладного программного обеспечения Statistica 8.0
98 (StatSoft, США, 2007).

99 **3 Результаты**

100 Изначально, обследованные пациенты в зависимости от тяжести PCS
101 были разделены на 3 группы (табл. 1). Особенностью группы со средним и
102 тяжелым PCS стал кратный рост доли пациентов с COVID-19 средней и
103 тяжелой степени тяжести. При тяжелой и средней тяжести COVID-19
104 количество лиц с отсутствием и легким PCS было значительно ниже, тогда как
105 со средним и тяжелым PCS больше, чем при легкой степени COVID-19 ($p <$
106 $0,001$, во всех случаях по точному критерию Фишера). При оценке влияния
107 коморбидности было установлено повышение доли пациентов с
108 сопутствующими заболеваниями по мере роста тяжести PCS. Также, в группе
109 со средним и тяжелым PCS доля пациентов с двумя и более сопутствующими
110 заболеваниями была выше, чем в группах без развития PCS и легким PCS.
111 Причем величина ACCI была в 2 раза выше в группах лиц с PCS, чем у
112 обследуемых без PCS. При этом необходимо отметить, в группе пациентов,
113 переболевших COVID-19 и не имеющих сопутствующих заболеваний,
114 выявляется максимальная доля лиц без PCS по сравнению с лицами с одним

115 (p = 0,012) и двумя и более (p < 0,001) сопутствующими заболеваниями. В то
116 же время, если у лиц без сопутствующих заболеваний PCS средний и тяжелый
117 степени тяжести не развивается, то при одном сопутствующем заболевании
118 частота среднего и тяжелого PCS составляет более 20% (p = 0,041 по
119 сравнению с группой без сопутствующих), а при наличии двух и более
120 сопутствующих заболеваний – почти 40% (p < 0,001 по сравнению с группой
121 без сопутствующих, p = 0,002 по сравнению с группой с одним
122 сопутствующим заболеванием).

123 При качественной оценке показателей клинического анализа крови было
124 выявлено снижение числа пациентов с нормальным уровнем тромбоцитов и
125 повышение их количества с высоким содержанием тромбоцитов в группе со
126 средним и тяжелым PCS. Процентное число пациентов с нормальным уровнем
127 лейкоцитов снижалось по мере нарастания тяжести PCS, соответственно, доля
128 пациентов с повышенным уровнем лейкоцитов увеличивалась. Процент
129 пациентов с пониженным относительным уровнем лимфоцитов был выше в
130 группе со средним и тяжелым PCS, а доля пациентов с нормальным уровнем
131 лимфоцитов в этой группе была ниже. Доля пациентов с нормальным уровнем
132 лимфоцитов в группе со средним и тяжелым PCS была ниже, чем в других
133 группах. Доля пациентов с нормальным относительным уровнем
134 гранулоцитов в группе со средним и тяжелым PCS была ниже, чем в других
135 группах. При этом процент пациентов с повышением относительного уровня
136 гранулоцитов в группе со средним и тяжелым PCS был выше, чем в группе без
137 развития PCS.

138 Исходя из результатов клинического анализа крови с помощью
139 программы ПРОТИСТ были определены особенности распределения типов
140 иммунного ответа у обследуемых без PCS и с разной степенью тяжести PCS
141 (см. табл. 2). Установлено, что количество пациентов с активацией
142 врожденного иммунитета в группе со средним и тяжелым PCS была
143 значительно выше, чем в других группах. Доля пациентов с активацией

144 адаптивного иммунитета в группе со средним и тяжелым PCS была выше, чем
145 в группе с легким PCS. По мере увеличения тяжести PCS наблюдалось
146 направленное снижение доли пациентов с нормальным иммунным ответом.

147 Кроме того, был проведен анализ уровней СРБ и СОЭ, целью анализа
148 было выявить связь между этими маркерами воспаления и наличием, а также
149 степенью тяжести PCS. В целом, статистически значимой разницы в уровнях
150 СОЭ между тремя группами не наблюдалось ($p = 0,148$). Однако у пациентов
151 с более тяжелым течением PCS чаще встречается повышенный уровень СОЭ
152 (48 пациентов, 39,3%) по сравнению с пациентами с легким PCS (55
153 пациентов, 27,6%) ($p = 0,036$). Это может указывать на более выраженную
154 воспалительную реакцию у пациентов с тяжелыми постковидными
155 проявлениями. Уровень СРБ демонстрирует сильную и статистически
156 значимую связь с тяжестью PCS ($p < 0,001$): доля пациентов с повышенным
157 уровнем СРБ последовательно возрастает с увеличением тяжести PCS (от 5
158 пациентов (9,6%) в группе без PCS до 31 пациента (15,6%) в группе с легким
159 PCS и до 38 пациентов (31,2%) в группе со среднетяжелым/тяжелым PCS).

160 Исследование количественных показателей крови показал отсутствие
161 различий в содержании тромбоцитов у обследуемых пациентов с отсутствием
162 и наличием PCS (табл. 3). Уровень лейкоцитов в группе со средним и тяжёлым
163 PCS был ниже, чем в группе без развития PCS, но выше, чем в группе с лёгким
164 PCS. Относительный уровень лимфоцитов в группе со средним и тяжелым
165 PCS был ниже, чем в других группах. Относительный уровень гранулоцитов в
166 группе со средним и тяжелым PCS был выше, чем в группе с легким PCS, тогда
167 как абсолютное количество гранулоцитов в группе со средним и тяжелым PCS
168 был выше, чем в других двух группах.

169 Далее все обследованные были разделены на 5 групп: в зависимости от
170 тяжести как функциональных нарушений после перенесенного COVID-19, так
171 и тяжести острого COVID-19. При оценке демографических и клинических
172 показателей было установлено, что максимальное количество женщин и

173 мужчин относится к группе легкой COVID-19/легкий PCS (табл. 4). При этом,
174 статистической значимости в различиях по стратификации женщин и мужчин
175 по степеням тяжести COVID-19 и PCS не обнаружено. Также было
176 установлено, что процент обследуемых без хронических заболеваний в группе
177 без развития PCS был выше, чем в других группах, кроме группы со средним
178 и тяжелым COVID-19/легким PCS. Доля пациентов с двумя и более
179 сопутствующими заболеваниями была максимальной в группе со средним и
180 тяжелым COVID-19/средним и тяжелым PCS. При этом величина АССТ у лиц
181 со средним и тяжелым COVID-19/средним и тяжелым PCS была значительно
182 выше, чем в группах без PCS и группе с легким COVID-19/легким PCS.

183 При исследовании качественных изменений показателей клинического
184 анализа крови наиболее показательной в сравнении с остальными стала группа
185 со средним и тяжелым COVID-19/средним и тяжелым PCS – выраженные
186 лейкоцитоз и гранулоцитоз, наибольший процент пациентов с лимфопенией и
187 моноцитопенией, а также повышенный уровень тромбоцитов относительно
188 группы с легким COVID-19/легким PCS. Оценка типа иммунного ответа
189 подтвердила наметившуюся направленность изменений между группами –
190 активация врожденного иммунитета стала самым выраженным типом
191 иммунного ответа при развитии PCS, особенно в группе со средним/тяжелым
192 COVID-19 (табл. 5). Группа пациентов с легким COVID-19/средним и
193 тяжелым PCS имела тенденцию как к росту активации врожденного
194 иммунитета, в сравнении с группой без развития PCS, так и к угнетению
195 иммунного ответа, в сравнении с группами без развития PCS и легким COVID-
196 19/легким PCS.

197 Обнаружено, что среди пациентов, перенесших легкую форму COVID-
198 19, развитие среднетяжелого/тяжелого PCS ассоциировано со значительно
199 более высокой частотой повышения СОЭ (28 пациентов, 43,8%) по сравнению
200 с теми, у кого развился легкий PCS (47 пациентов, 26,4%) ($p = 0,012$). Среди

201 пациентов, перенесших легкий COVID-19, повышенный СРБ значительно
202 чаще встречается у лиц со среднетяжелым/тяжелым PCS (18 пациентов,
203 28,1%), чем у пациентов без PCS (5 пациентов, 9,6%, $p = 0,018$) или с легким
204 PCS (27 пациентов, 15,2%, $p = 0,038$). У пациентов, перенесших
205 среднетяжелый/тяжелый COVID-19 развитие среднетяжелого/тяжелого PCS
206 сопровождается повышением СРБ в 34,5% случаев (20 пациентов), что
207 является самым высоким показателем среди всех групп и статистически
208 значимо отличается от показателей пациентов без PCS ($p = 0,003$) и пациентов
209 с легким COVID-19 и легким PCS ($p = 0,002$).

210 При оценке количественных показателей периферической крови
211 обнаружено, что уровень тромбоцитов в группах с легким COVID-19/легким
212 PCS и со средним и тяжелым COVID-19/легким был ниже, чем без развития
213 PCS (табл. 6). В группе со средним и тяжелым COVID-19/средним и тяжелым
214 PCS уровень лейкоцитов ниже, чем в группе без развития PCS, но выше, чем в
215 группе с легким COVID-19/легким PCS. Абсолютный уровень гранулоцитов в
216 этой группе выше, чем в других группах.

217 **4 Обсуждение**

218 В нашем исследовании было установлено, что максимальная доля
219 пациентов без PCS выявляется среди лиц, переболевших COVID-19 в легкой
220 степени, тогда как средний и тяжелый PCS значительно чаще встречается
221 среди пациентов, переболевших COVID-19 в средней и тяжелой степени
222 тяжести. Следовательно, степень тяжести острого COVID-19 уже является
223 прогностическим фактором развития как самого PCS, так и тяжести его
224 течения.

225 В ряде исследований отмечалось, что пол больных COVID-19 также
226 имеет значение в прогнозе развития тяжелого PCS [19,20]. Однако в нашем
227 исследовании не установлены половые различия в развитии PCS. Кроме того,
228 важным прогностическим фактором развития PCS также определяется
229 наличие сопутствующих заболеваний [7,12]. Так, в обзоре Notarte K.I. et al.

230 (2022) представлено, что ряд заболеваний (заболевания легких, диабет,
231 ожирение и др.) являются потенциальными факторами риска длительного и
232 тяжелого течения COVID-19 [19]. Действительно, при отсутствии
233 сопутствующих заболеваний у обследованных средний и тяжелый PCS после
234 COVID-19 не развивался. Кроме того, у почти 40% лиц из данной группы
235 клинические признака PCS не выявлялись. При этом с увеличением числа
236 сопутствующих заболеваний доля лиц без PCS снижается. И наоборот:
237 максимальная доля пациентов со средним и тяжелым PCS выявлялась среди
238 пациентов с двумя и более сопутствующими заболеваниями. Соответственно,
239 исходя из наших результатов можно заключить, что отсутствие
240 сопутствующих заболеваний у лиц, переболевших COVID-19, не является
241 прогнозом отсутствия PCS, но снижает вероятность развития тяжелого PCS. В
242 то же время, при наличии одного и более сопутствующих заболеваний
243 вероятность развития тяжелого PCS значительно возрастает.

244 Ранее мы уже писали о повышении воспалительных процессов у
245 пациентов с PCS [6]. По результатам данного исследования мы также можем
246 заключить о наличии воспаления у обследованных пациентов с PCS, наиболее
247 выраженное при среднем и тяжелой степени тяжести PCS. Этот результат
248 выражается в повышении количества общих лейкоцитов в крови (за счет
249 гранулоцитарной фракции) и снижения относительного содержания
250 лимфоцитов. Причем, в данном случае результаты качественного и
251 количественного анализа крови совпадают. Наличие воспаления при PCS
252 также подтверждается результатами исследования СОЭ и СРБ. В
253 исследовании Robu Pora D. et al. (2024) было показано, что повышение СОЭ
254 является одним из основных маркёров развития PCS [23] Повышенный
255 уровень СРБ также является надежным маркером, указывающим на
256 неразрешенный воспалительный процесс [9].

257 При оценке типов иммунного ответа с использованием метода
258 лейкоцитарных матриц у пациентов с PCS обнаружено, что у каждого

259 четвертого больного со средним и тяжелым PCS выявляется активация
260 врожденного иммунитета. Аналогичный тип иммунного ответа менее чем в
261 2% встречается при отсутствии PCS и приблизительно у каждого 10 пациента
262 со легкой степенью PCS. Данный результат подтверждает значимость
263 процессов воспаления в иммунопатогенезе PCS. Наличие хронического
264 воспаления при PCS подтверждается результатами ранее проведенных
265 исследований, в которых также отмечается, что на фоне хронизации
266 воспаления могут активизироваться и механизмы адаптивного иммунитета
267 [16,17]. Действительно, более чем у 7% пациентов со средним и тяжелым PCS
268 определяется активация адаптивного иммунитета. Наиболее характерным
269 типом иммунного ответа для лиц без PCS ареактивность/норма (более чем у
270 90%). Реже данный тип иммунного ответа выявляется у пациентов с легкой
271 степенью PCS, тогда как при средней и тяжелой степени PCS – почти у 56%.
272 Данный тип иммунного характеризуется соотношением референсных
273 значений клинического анализа крови, что определяет норму для лиц без
274 патологий и ареактивность иммунной системы на фоне
275 иммунопатологических процессов.

276 Дальнейший анализ был проведен в группах обследованных,
277 сформированных исходя из степеней тяжести COVID-19 и PCS: пациенты без
278 PCS, легкий COVID-19/легкий PCS, легкий COVID-19/средний и тяжелый
279 PCS, средний и тяжелый COVID/легкий PCS и средний и тяжелый
280 COVID/средний и тяжелый PCS. Установлено, что среди женщин и мужчин
281 отсутствуют выраженные различия в распределении по сформированным
282 группам. При этом большинство женщин и мужчин попали в группу легкий
283 COVID-19/легкий PCS. Данный результат определяет отсутствие половой
284 зависимости в распределении пациентов по тяжести течения COVID-19 с
285 последующим формированием PCS.

286 Выше уже было доказано влияние коморбидности на развитие PCS
287 тяжелой степени. При стратификации обследуемых по взаимосвязи тяжести
Russian Journal of Infection and Immunity

288 COVID-19 и PCS позволяет обнаружено, что большинство пациентов
289 независимо от наличия или отсутствия сопутствующих заболеваний попадают
290 в группу легкой COVID-19/легкий PCS. При отсутствии сопутствующих
291 заболеваний основная часть пациентов распределяется в группы с отсутствием
292 PCS и легкой COVID-19/средний и тяжелый PCS. В то же время, при двух и
293 более сопутствующих заболеваний 40% обследуемых практически в равных
294 долях распределяются по группам средний и тяжелый COVID/легкий PCS и
295 средний и тяжелый COVID/средний и тяжелый PCS. Следовательно, можно
296 заключить, что при отсутствии сопутствующих заболеваний вероятность
297 легкого течения COVID-19 повышается, последствием которого будет
298 являться либо отсутствие PCS, либо PCS легкой степени. При наличии одного
299 сопутствующего заболевания вероятность развития COVID-19 средней и
300 тяжелой степени тяжести повышается, также как и развитие PCS средней и
301 тяжелой степени тяжести. Максимальная вероятность развития тяжелого
302 COVID-19 и, в последствии, PCS тяжелой степени тяжести выявляется при
303 наличии двух и более сопутствующих заболеваний. Также необходимо
304 отметить, что максимальная величина АССІ выявляется у пациентов двух
305 групп: средний и тяжелый COVID/легкий PCS и средний и тяжелый
306 COVID/средний и тяжелый PCS. Соответственно, высокие значения данного
307 коэффициента, прежде всего, связаны с возрастом больных острым COVID-
308 19. Действительно, известно, что возраст больных значительно влиял на
309 характер течения и исход COVID-19 [18,26].

310 При стратификации по степени тяжести COVID-19 и PCS установлено,
311 что максимальное количество пациентов с повышенным количеством общих
312 лейкоцитов и гранулоцитов (по качественной оценке клинического анализа
313 крови) относится к группе средний и тяжелый COVID/средний и тяжелый
314 PCS. Данная группа также характеризуется максимальной долей пациентов с
315 пониженным содержанием лимфоцитов и моноцитов. При анализе
316 количественных показателей крови также обнаружено, что максимальное

317 количество гранулоцитов и минимальное содержание лимфоцитов и
318 моноцитов определяется в группе пациентов со средним и тяжелым
319 COVID/средним и тяжелым PCS. В то же время, у пациентов данной группы
320 уровень лейкоцитов является максимальным среди других групп с PCS, но
321 ниже чем у обследуемых без PCS. Кроме того, процентное и абсолютное
322 содержание моноцитов в крови в данных группах статистически значимо не
323 различается. Соответственно, можно сделать заключение, что качественная
324 оценка клинического анализа крови (по отклонению от референсных
325 значений) является более информативной, чем оценка по показателям
326 описательной статистики. В целом, выявленные особенности характеризуют
327 повышенный уровень воспалительных процессов при
328 среднетяжелом/тяжелом PCS, независимый от степени тяжести перенесенного
329 ранее COVID-19. Данное заключение также подтверждается результатами
330 анализа уровней СОЭ и СРБ, повышенный уровень которых с большей
331 частотой выявляется именно в группах со среднетяжелым/тяжелым PCS.

332 При анализе типов иммунного ответа, рассчитанного у пациентов при
333 стратификации по степеням тяжести COVID-19 и PCS, обнаружено, что
334 максимальный процент активации врожденного иммунитета выявлен у
335 пациентов группы средний и тяжелый COVID/средний и тяжелый PCS. У лиц
336 данной группы также установлен минимальный процент типа иммунного
337 ответа ареактивность/норма. У пациентов группы легкий COVID-19/средний
338 и тяжелый PCS обнаружен процент активации врожденного иммунитета в два
339 раза ниже, чем у группы средний и тяжелый COVID/средний и тяжелый PCS,
340 но также низкий процент типа иммунного ответа ареактивность/норма. При
341 этом максимальный процент ареактивности/нормы обнаружен у пациентов без
342 PCS. Высокий процент активации врожденного иммунитета (по сравнению с
343 группой без PCS) выявлен у пациентов с легким COVID-19/легким PCS.
344 Максимальное количество пациентов с угнетением иммунитета выявляется у
345 группы со средним и тяжелым COVID/легким PCS.

346 **5 Заключение**

347 Таким образом, проведен клиничко-гематологическое обследование
348 больных с разной степенью тяжести PCS во взаимосвязи с оценкой
349 коморбидности и тяжестью перенесенного COVID-19. Установлено, что
350 степень тяжести перенесенного COVID-19 может являться прогностическим
351 фактором развития PCS. В частности, в случае перенесенного COVID-19 со
352 среднетяжелой/тяжелой степенью тяжести риск развития
353 среднетяжелого/тяжелого PCS значительно повышается. При этом показано,
354 что даже при отсутствии сопутствующих заболеваний у лиц, переболевших
355 COVID-19, PCS развивается, но снижается вероятность развития тяжелого
356 PCS, тогда как при наличии одного и более сопутствующих заболеваний
357 вероятность развития тяжелого PCS значительно возрастает. Оценка
358 клинического анализа крови была проведена по определению количественных
359 и качественных (ниже, в норме, выше референсных значений) изменений
360 содержания клеток крови, а также уровней СОЭ и СРБ. Выявленные
361 изменения определяют наличие воспалительных процессов, наиболее
362 выраженных при среднетяжелом/тяжелом PCS, наличие которых и степень
363 выраженности не зависела от тяжести перенесенного COVID-19. При оценке
364 количественных и качественных изменений показателей крови было сделано
365 заключение, что качественная оценка клинического анализа крови (по
366 отклонению от референсных значений) является более информативной, чем
367 оценка по показателям описательной статистики. При определении типов
368 иммунного ответа методом лейкоцитарных матриц (с помощью программы
369 ПРОТИСТ) установлено, что более чем у 50% пациентов со
370 среднетяжелым/тяжелым PCS выявляется активация врожденного
371 иммунитета, тогда как только у 25% – ареактивность/норма. Кроме того, в
372 ходе оценки клинического анализа крови у части пациентов с PCS также были
373 выявлены изменения, которые в комплексе с другими патогенетическими

374 факторами и клиническими проявлениями, а также, исходя из типов
375 иммунного ответа, могут влиять на формирование выделенных нами
376 фенотипов PCS, в частности, по особенностям течения воспалительного
377 процесса. Наличие данных фенотипов PCS определяет необходимость
378 персонифицированного подхода, позволяет еще на амбулаторном этапе
379 выделить группу пациентов, нуждающихся в топической диагностике
380 иммунных нарушений для проведения в дальнейшем специфической активной
381 иммунотерапии.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Демографические и клинические показатели пациентов с постковидным синдромом

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients with post-COVID syndrome

Показатели Parameters	Нет PCS Not PCS	Лёгкий PCS Minor PCS	Средний и тяжёлый PCS Moderate and severe PCS
Половая структура / Sexual ratio ($\chi^2 = 2,25, p = 0,325$)			
Женщины, n (%) Women, n (%)	44 (15,1%)	157 (53,8%)	91 (31,1%)
Мужчина, n (%) Man, n (%)	8 (9,9%)	42 (58,9%)	31 (38,2%)
Шкала клинического прогрессирования COVID-19 по ВОЗ / WHO Clinical Progression Scale (WHO-CPS) ($\chi^2 = 75,09, p < 0,001$)			
Легкой степени тяжести, n (%) Mild severity, n (%)	51 (17,4%)	178 (60,8%) $p_1 < 0,001$	64 (21,8%) $p_2 < 0,001$
Средней и Тяжелой степени тяжести, n (%) Moderate and Severe, n (%)	1 (1,2%)	21 (25,9%) $p_1 < 0,001$	59 (72,8%) $p_{1,2} < 0,001$
Коморбидность / Comorbidity ($\chi^2=31,93, p<0,001$)			
Отсутствие заболеваний, n (%) Absence of diseases, n (%)	10 (38,5%)	16 (61,5%)	0 $p_1 = 0,005$ $p_2 < 0,001$

Одно	сопутствующее	13 (14,6%)	57 (64,0%)	19 (21,3%)
заболевание, n (%)			$p_1 < 0,001$	$p_2 < 0,001$
One concomitant disease, n (%)				
Два	и более	29 (11,2%)	126 (48,8%)	103 (39,9%)
сопутствующих заболеваний, n (%)			$p_1 < 0,001$	$p_1 < 0,001$
Two or more concomitant diseases, n (%)				
Индекс коморбидности		2,00	4,00	4,50
Чарльсон по возрасту, (Me (Q ₁ – Q ₃))		(0,50 – 3,50)	(2,00 – 5,00)	(1,50 – 6,00)
			$p_1 = 0,005$	$p_1 < 0,001$
The Age-adjusted Charlson Comorbidity Index (ACCI), (Me (Q ₁ – Q ₃))				$p_2 = 0,033$

Примечание: Количественные данные представлены медианой и межквартильным размахом (Me (Q₁ – Q₃)). Качественные переменные представлены в абсолютных значениях и процентах от общего количества исследуемых по данному параметру (n (%)). Достоверность различий между независимыми выборками по количественным показателям оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Комплексное сравнение качественных показателей нескольких групп осуществляли по критерию согласия Пирсона (χ^2). Сравнение качественных переменных двух выборок проводилось с использованием точного критерия Фишера (Fisher's exact test).

Note: Quantitative data are presented as median and interquartile range (Me (Q₁ – Q₃)). Qualitative variables are presented as absolute values and percentages (n (%)).

The reliability of differences between independent samples in quantitative indicators was assessed using the nonparametric Mann-Whitney U-test. Complex comparison of qualitative indicators of several groups was carried out using the Pearson agreement criterion (χ^2). Comparison of qualitative variables of two samples was carried out using the Fisher's exact test.

Таблица 2. Качественная оценка изменений показателей периферической крови и типы иммунного ответа у пациентов с постковидным синдромом

Table 2. Qualitative indicators of peripheral blood and types of immune response in patients with post-COVID syndrome

Показатель Parameter	Нет PCS No PCS	Лёгкий PCS Minor PCS	Средний и тяжелый PCS Moderate and severe PCS
Типы иммунного ответа / Types of immune response ($\chi^2 = 34,06$, $p < 0,001$)			
Активация врожденного иммунитета Activation of innate immunity	1 (1,9%)	22 (11,1%)	31 (25,4%) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,001$
Активация адаптивного иммунитета Activation of adaptive immunity	1 (1,9%)	4 (2%)	9 (7,4%) $p_2 = 0,037$
Угнетение иммунитета Immune suppression	2 (3,9%)	20 (10%)	14 (11,5%)

Ареактивность/норма	48 (92,3%)	153 (76,9%)	68 (55,7%)
Areactivity/norm		$p_1 = 0,011$	$p_{1,2} < 0,001$

Примечания: Качественные переменные представлены в абсолютных значениях и процентах (n (%)). Комплексное сравнение качественных показателей нескольких групп осуществляли по критерию согласия Пирсона (χ^2). Сравнение качественных переменных двух выборок проводилось с использованием точного критерия Фишера (Fisher's exact test).

Notes: Qualitative variables are presented as absolute values and percentages (n (%)). Complex comparison of qualitative indicators of several groups was carried out using the Pearson agreement criterion (χ^2). Comparison of qualitative variables of two samples was carried out using the Fisher's exact test.

Таблица 3. Количественные показатели клинического анализа крови у пациентов с постковидным синдромом

Table 3. Quantitative indicators of clinical blood tests in patients with post-COVID syndrome

Показатель Parameter	Нет PCS No PCS	Лёгкий PCS Minor PCS	Средний и тяжелый PCS Moderate and severe PCS
Лейкоциты, 10 ⁹ /л Leukocytes, 10 ⁹ /L	8,20 (7,70 – 8,50)	6,90 (5,80 – 8,30)	7,47 (6,05 – 9,66) p ₁ = 0,024 p ₂ = 0,039
Лимфоциты, % Lymphocytes, %	35,25 (29,40 – 38,25)	34,60 (28,60-39,10)	32,00 (24,50 – 38,20) p ₁ = 0,045 p ₂ = 0,023
Лимфоциты, 10 ⁹ /л Lymphocytes, 10 ⁹ /L	2,25 (2,02 – 2,61)	2,27 (1,86 – 2,85)	2,20 (1,69 – 3,00)
Гранулоциты, % Granulocytes, %	55,60 (51,65 – 61,45)	55,90 (51,00 – 61,70)	58,40 (51,70 – 67,50) p ₂₋₃ = 0,045

Примечания: Количественные данные представлены медианой и межквартильным размахом (Me (Q₁ – Q₃)). Достоверность различий между

независимыми выборками по количественным показателям оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни.

Notes: Quantitative data are presented as median and interquartile range (Me (Q₁ – Q₃)). The reliability of differences between independent samples in quantitative indicators was assessed using the nonparametric Mann-Whitney U-test.

Таблица 4. Демографические и клинические показатели пациентов с различной тяжестью COVID-19 и постковидного синдрома

Table 4. Demographic and clinical characteristics of patients with different severity of COVID-19 and post-COVID syndrome

Показатель Parameter	Нет PCS No PCS	Легкий COVID-19/ Легкий PCS Mild COVID-19 / Mild PCS	Легкий COVID-19/ Средний и тяжелый PCS Mild COVID-19/Moderate and Severe PCS	Средний и тяжелый COVID/ Легкий PCS Moderate and Severe COVID/ Mild PCS	Средний и тяжелый COVID/ Средний и тяжелый PCS Moderate to Severe COVID/ Moderate and Severe PCS
Половая структура / Sexual ratio ($\chi^2 = 5,86, p = 0,210$)					
Женщины, n (%) Women, n (%)	44 (15,1%)	141 (48,3%) $p_1 < 0,001$	52 (17,8%) $p_{1,2} < 0,001$	16 (5,5%) $p_{1,2,3} < 0,001$	39 (13,3%) $p_2 < 0,001$ $p_4 = 0,001$
Мужчина, n (%) Man, n (%)	8 (9,9%)	37 (45,7%)	12 (14,8%)	5 (6,2%) $p_2 < 0,001$	19 (23,4%) $p_1 = 0,034$ $p_2 = 0,005$

		p ₄ = 0,003			
Коморбидность / Comorbidity ($\chi^2 = 33,90$, p < 0,001)					
Отсутствие заболеваний, n (%)	10 (38,5%)	14 (53,8%)	0	2 (7,7%)	0
Absence of diseases, n (%)			p _{1,2} < 0,001	p ₁ = 0,019 p ₂ < 0,001	p _{1,2} < 0,001
Одно сопутствующее заболевание, n (%)	13 (14,6%)	53 (59,6%)	12 (13,5%)	4 (4,5%)	7 (7,9%)
One concomitant disease, n (%)		p ₁ < 0,001	p ₂ < 0,001	p ₁ = 0,039 p ₂ < 0,001 p ₃ = 0,040	p ₂ < 0,001
Два и более сопутствующих заболеваний, n (%)	29 (11,2%)	111 (43,0%)	52 (20,2%)	15 (5,8%)	51 (19,8%)
Two or more concomitant diseases, n (%)		p ₁ < 0,001	p ₁ = 0,007 p ₂ < 0,001	p ₁ = 0,039 p _{2,3} < 0,001	p ₁ = 0,007 p _{2,4} < 0,001

Индекс	2,00	4,00	4,00	5,00	5,00
коморбидности	(1,00 – 4,00)	(2,00 – 5,00)	(2,00 – 6,00)	(3,00 – 5,00)	(3,50 – 6,50)
Чарльсон по		$p_1 = 0,023$	$p_1 = 0,005$	$p_1 = 0,011$	$p_1 = 0,002$
возрасту, (Me (Q ₁ – Q ₃))					$p_2 = 0,026$
The Age-adjusted Charlson Comorbidity Index (ACCI), (Me (Q ₁ – Q ₃))					

Примечание: Количественные данные представлены медианой и межквартильным размахом (Me (Q₁ – Q₃)). Качественные переменные представлены в абсолютных значениях и процентах от общего количества исследуемых по данному параметру (n (%)). Достоверность различий между независимыми выборками по количественным показателям оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Комплексное сравнение качественных показателей нескольких групп осуществляли по критерию согласия Пирсона (χ^2). Сравнение качественных переменных двух выборок проводилось с использованием точного критерия Фишера (Fisher's exact test).

Note: Quantitative data are presented as median and interquartile range (Me (Q₁ – Q₃)). Qualitative variables are presented as absolute values and percentages (n (%)). The reliability of differences between independent samples in quantitative indicators was assessed using the nonparametric Mann-Whitney U-test. Complex comparison of qualitative indicators of several groups was carried out using the Pearson agreement criterion (χ^2). Comparison of qualitative variables of two samples was carried out using the Fisher's exact test.

Таблица 5. Качественная оценка изменений показателей периферической крови (клинического и биохимического анализов крови) пациентов с различной тяжестью COVID-19 и постковидного синдрома

Table 5. Qualitative indicators of peripheral blood (clinical and biochemical blood tests) of patients with varying severity of COVID-19 and post-COVID syndrome

Показатель Parameter	Нет PCS No PCS	Легкий COVID-19/ Легкий PCS Mild COVID-19 / Mild PCS	Легкий COVID-19/ Средний и тяжелый PCS Mild COVID-19/ Moderate and Severe PCS	Средний и тяжелый COVID/ Легкий PCS Moderate and Severe COVID/ Mild PCS	Средний и тяжелый COVID/ Средний и тяжелый PCS Moderate to Severe COVID/ Moderate and Severe PCS
Уровень тромбоцитов, 10⁹/л / Platelet level, 10⁹/L ($\chi^2 = 21,35$, p = 0,006)					
Понижено Lowered	0	2 (1,1%)	3 (4,7%)	0	2 (3,5%)
Норма Norm	52 (100%)	175 (98,3%)	59 (92,2%) p ₂ = 0,032	21 (100%)	51 (87,9%) p ₁ = 0,014 p ₂ = 0,003

Повышено Increased	0	1 (0,6%)	2 (3,1%)	0	5 (8,6%)	$p_2 = 0,004$
Уровень лейкоцитов, $10^9/л$ / Leukocyte level, $10^9/L$ ($\chi^2 = 39,19$, $p < 0,001$)						
Понижено Lowered	0	2 (1,1%)	0	0	0	
Норма Norm	51 (98,1%)	152 (85,4%) $p_1 = 0,012$	53 (82,8%) $p_1 = 0,011$	21(100%) $p_2 = 0,082$	35 (60,3%)	$p_{1,2,4} < 0,001$ $p_3 = 0,008$
Повышено Increased	1 (1,9%)	24 (13,5%) $p_1 = 0,020$	11 (17,2%) $p_1 = 0,011$	0	23 (39,7%)	$p_{1,2,4} < 0,001$ $p_3 = 0,008$
Уровень лимфоцитов, % / Lymphocyte level, % ($\chi^2=30,43$, $p<0,001$)						
Понижено Lowered	1 (1,9%)	15 (8,4%)	5 (7,8%)	0	15 (25,9%)	$p_{1,2} < 0,001$ $p_3 = 0,013$ $p_4 = 0,008$
Норма	44 (84,6%)	136 (76,4%)	43 (67,2%)	19 (90,5%)	32 (55,1%)	

Norm			$p_1 = 0,034$	$p_3 = 0,048$	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,003$ $p_4 = 0,003$
Повышено Increased	7 (13,5%)	27 (15,2%)	16 (25%)	2 (9,5%)	11 (19%)
Уровень моноцитов, % / Monocyte level, % ($\chi^2 = 26,51, p < 0,001$)					
Понижено Lowered	0	2 (1,1%)	0	0	6 (10,3%) $p_1 = 0,028$ $p_2 = 0,004$ $p_3 = 0,010$
Норма Norm	46 (88,5%)	139 (78,1%)	53 (82,8%)	17 (80,9%)	46 (79,4%)
Повышено Increased	6 (11,5%)	37 (20,8%)	11 (17,2%)	4 (19,1%)	6 (10,3%) $p_3 = 0,010$
Уровень гранулоцитов, % / Granulocyte level, % ($\chi^2 = 20,21, p < 0,001$)					
Понижено Lowered	3 (5,8%)	12 (6,7%)	9 (14%)	1 (4,8%)	3 (5,2%)

Норма	48 (92,3%)	154 (86,6%)	51 (79,7%)	20 (95,2%)	44 (75,9%)
Norm					$p_1 = 0,022$
Повышено	1 (1,9%)	12 (6,7%)	4 (6,3%)	0	11 (18,9%)
Increased					$p_1 = 0,005$ $p_2 = 0,010$ $p_4 = 0,031$
Типы иммунного ответа / Types of immune response ($\chi^2 = 57,33, p < 0,001$)					
Активация врожденного иммунитета	1 (1,9%)	22 (12,4%)	10 (15,6%)	0	21 (36,2%)
Activation of innate immunity		$p_1 = 0,033$	$p_1 = 0,022$		$p_{1,2,4} < 0,001$ $p_3 = 0,012$
Активация адаптивного иммунитета	1 (1,9%)	4 (2,2%)	5 (7,8%)	0	4 (6,9%)
Activation of adaptive immunity					

Угнетение иммунитета	2 (3,9%)	15 (8,4%)	12 (18,8%)	5 (23,8%)	2 (3,5%)
Immune suppression			$p_1 = 0,020$	$p_1 = 0,018$	$p_3 = 0,010$
Ареактивность/норма	48 (92,3%)	137 (77%)	37 (57,8%)	16 (76,2%)	31 (53,4%)
Areactivity/ norm		$p_{1-2} = 0,016$	$p_1 < 0,001$		$p_1 < 0,001$
			$p_2 = 0,006$		$p_2 = 0,001$

Примечания: Качественные переменные представлены в абсолютных значениях и процентах (n (%)). Комплексное сравнение качественных показателей нескольких групп осуществляли по критерию согласия Пирсона (χ^2). Сравнение качественных переменных двух выборок проводилось с использованием точного критерия Фишера (Fisher's exact test).

Notes: Qualitative variables are presented as absolute values and percentages (n (%)). Complex comparison of qualitative indicators of several groups was carried out using the Pearson agreement criterion (χ^2). Comparison of qualitative variables of two samples was carried out using the Fisher's exact test.

Таблица 6. Количественные показатели клинического анализа крови пациентов с различной тяжестью COVID-19 и постковидного синдрома

Table 6. Quantitative indicators of clinical blood tests of patients with varying severity of COVID-19 and post-COVID syndrome

Показатель Parameter	Нет PCS No PCS	Легкий COVID-19/ Легкий PCS Mild COVID-19 / Mild PCS	Легкий COVID-19/ Средний и тяжелый PCS Mild COVID-19/Moderate and Severe PCS	Средний и тяжелый COVID/ Легкий PCS Moderate and Severe COVID/ Mild PCS	Средний и тяжелый COVID/ Средний и тяжелый PCS Moderate to Severe COVID/ Moderate and Severe PCS
Тромбоциты, 10 ⁹ /л Platelets, 10 ⁹ /L	280,00 (238,00 – 309,50)	255,50 (223,00 – 296,00) p ₁ = 0,036	258,00 (218,00 – 313,00)	245,00 (203,00 – 260,00) p ₁ = 0,013	253,50 (209,00 – 329,00)
Лейкоциты, 10 ⁹ /л Leukocytes, 10 ⁹ /L	8,20 (7,70 – 8,50)	6,90 (5,80 – 8,10)	7,00 (6,14 – 8,62)	7,10 (6,20 – 8,70)	7,86 (5,90 – 10,67) p ₁ = 0,020 p ₂ = 0,043

Лимфоциты, %	35,25	33,80	33,25	37,50	29,45
Lymphocytes, %	(29,40 – 38,25)	(28,10 – 39,00)	(26,25 – 39,95)	(34,20 – 39,70)	(18,50 – 35,10)
				$p_2 = 0,027$	$p_{1,4} < 0,001$
					$p_2 = 0,002$
					$p_3 = 0,009$
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$	2,25	2,24	2,34	2,61	2,04
Lymphocytes, $10^9/\text{L}$	(2,02 – 2,61)	(1,84 – 2,78)	(1,91 – 3,20)	(2,19 – 3,07)	(1,55 – 2,67)
				$p_1 = 0,027$	$p_3 = 0,043$
				$p_2 = 0,018$	$p_4 = 0,009$
Моноциты, %	9,30	9,30	8,95	9,90	9,15
Monocytes, %	(8,30 – 10,20)	(7,70 – 10,90)	(7,35 – 10,25)	(8,70 – 10,60)	(7,70 – 10,80)
Моноциты, $10^9/\text{л}$	0,63	0,65	0,65	0,72	0,75
Monocytes, $10^9/\text{L}$	(0,52 – 0,71)	(0,51 – 0,78)	(0,53 – 0,80)	(0,59-0,79)	(0,52-0,88)
Гранулоциты, %	55,60	56,25	56,65	52,90	60,50
Granulocytes, %	(51,65 – 61,45)	(51,00 – 62,70)	(49,20 – 63,80)	(51,10 – 55,90)	(54,20 – 71,20)
				$p_2 = 0,031$	$p_1 = 0,006$
					$p_2 = 0,004$

						$p_3 = 0,013$
						$p_4 < 0,001$
Гранулоциты, $10^9/\text{л}$	3,82	3,81	3,91	3,86	4,69	
Granulocytes, $10^9/\text{L}$	(2,89 – 4,79)	(3,02 – 4,87)	(3,05 – 5,42)	(3,06 – 4,59)	(3,20 – 7,23)	
						$p_1 = 0,006$
						$p_2 = 0,007$
						$p_{3,4} = 0,036$

Примечания: Количественные данные представлены медианой и межквартильным размахом (Me ($Q_1 - Q_3$)). Достоверность различий между независимыми выборками по количественным показателям оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни.

Notes: Quantitative data are presented as median and interquartile range (Me ($Q_1 - Q_3$)). The reliability of differences between independent samples in quantitative indicators was assessed using the nonparametric Mann-Whitney U-test.

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Садовский Иван Сергеевич – аспирант, младший научный сотрудник лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии Федерального исследовательского центра «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера, Красноярск, Российская Федерация;

адрес: 660022, г. Красноярск. ул. Партизана Железняка 3г;

телефон: 89020115715;

e-mail: sadovskii24@rambler.ru

Sadowski I. S. – postgraduate student, junior research fellow of the cellular-molecular physiology and pathology laboratory of the Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center» of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Scientific Research Institute of medical problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation;

address: 660022, Krasnoyarsk, P.Zheleznyaka Str., 3 g.;

telephone: 89020115715;

e-mail: sadovskii24@rambler.ru

Блок 2. Информация об авторах

Савченко Андрей Анатольевич – д.м.н., профессор, заведующий лабораторией клеточно-молекулярной физиологии и патологии Федерального исследовательского центра «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера, Красноярск, Российская Федерация;

Savchenko A. A. – MD, Professor., Head of the cellular-molecular physiology and pathology laboratory of the Federal Research Center Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Scientific Research Institute of medical problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation;

Каспаров Эдуард Вильямович – д.м.н., профессор, директор «Красноярского научного центра Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», Красноярск, Российская Федерация;

Kasparov E. V. – MD, Professor., Director of the Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, a separate subdivision of the Research Institute of medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation;

Демко Ирина Владимировна – д.м.н., профессор, заведующая кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО Красноярского государственного медицинского университета им. В.Ф.Войно-Ясенецкого, Красноярск, Российская Федерация;

Demko I. V. – MD, Professor. of the Department of Hospital Therapy and Immunology with a PO course, Krasnoyarsk State Medical University named after I.I. VF Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation;

Тихонова Елена Петровна - д.м.н., профессор, заведующая кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ПО Красноярского государственного медицинского университета им. В.Ф.Войно-Ясенецкого, Красноярск, Российская Федерация;

Tikhonova E. P. – MD, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology with a Course of Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation;

Собко Елена Альбертовна – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО Красноярского государственного медицинского университета им. В.Ф.Войно-Ясенецкого, Красноярск, Российская Федерация;

Sobko E. A. – MD, Professor. of the Department of Hospital Therapy and Immunology with a PO course, Krasnoyarsk State Medical University named after I.I. VF Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation;

Круглова Ольга Сергеевна – старший преподаватель кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО Красноярского государственного медицинского университета им. В.Ф.Войно-Ясенецкого, Красноярск, Российская Федерация;

Kruglova O. S. – senior lecturer of the Department of Hospital Therapy and Immunology with the course of PO, Krasnoyarsk State Medical University named after I.I. VF Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation;

Борисов Александр Геннадьевич – к.м.н., ведущий научный сотрудник Лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии Федерального исследовательского центра «Красноярский научный центр» Сибирского

отделения Российской академии наук, Научно-исследовательский институт
медицинских проблем Севера, Красноярск, Российская Федерация;

Borisov A. G. – PhD, leading researcher of the cellular-molecular physiology and
pathology laboratory of the Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the
Russian Academy of Sciences, Scientific Research Institute of medical problems of
the North, Krasnoyarsk, Russian Federation.

Блок 3. Метаданные статьи

КЛИНИКО-ГЕМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА И ЕГО ЗАВИСИМОСТЬ ОТ ТЯЖЕСТИ
ПЕРЕНЕСЕННОГО COVID-19 И СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
CLINICAL AND HEMATOLOGICAL CHARACTERISTICS OF POST-COVID
SYNDROME AND ITS RELATIONSHIP WITH THE SEVERITY OF PRIOR
COVID-19 AND COMORBID CONDITIONS

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

HEALTHCARE OF THE RUSSIAN FEDERATION, KRASNOYARSK, RUSSIA
КЛИНИКО-ГЕМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПКС; CLINIC AND
HEMATOLOGY IN PCS

Ключевые слова: постковидный синдром, коморбидность, клинический анализ крови, С-реактивный белок, скорость оседания эритроцитов, иммунный ответ.

Keywords: post-COVID syndrome, comorbidity, clinical blood test, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, immune response.

Оригинальные статьи.

Количество страниц текста – 16,

количество таблиц – 6,

количество рисунков – 0.

08.09.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1	Бердюгина О.В. Постковидный синдром: к дискуссии о сроках наступления // Инфекция и иммунитет. - 2024. - Т. 14. - №3. - С. 476-482.	Berdiugina O.V. Post-COVID-19 syndrome: a discussion of onset timing // Russian Journal of Infection and Immunity. - 2024. - Vol. 14. - N. 3. - P. 476-482.	doi: 10.15789/2220-7619-PCS-16766
2	Блохин А.А., Шишкин А.Н., Минкин С.Р. Методы оценки коморбидности и ее роль у пациентов с кардиологической патологией // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2023. Т. 18. Вып. 2. С. 94–111.	Blokhin, A.A., Shishkin, A.N., and Minkin, S.R., 2023. Methods for assessing comorbidity and its role in patients with cardiac pathology. Vestnik Sankt-Peterburgskogo Universiteta. Meditsina [Bulletin of Saint Petersburg University. Medicine]. Vol. 18, No. 2, pp. 94–111.	doi.org/10.21638/spbu11.2023.201
3	Борисов Р.Н., Здзитовецкий Д.Э., Каспаров Э.В., Савченко А.А., Борисов С.А., Бердников Д.С., Говоруха Е.С., Болдырев П.Н. Типы реакции иммунной системы и их характеристика у больных	Borisov R.N., Zdzitovetskii D.E., Kasparov E.V., Savchenko A.A., Borisov S.A., Berdnikov D.S., Govorukha E.S., Boldyrev P.N. Types of immune system reactions and their characteristic in patients with	doi: 10.20333/2500136-2019-5-80-87

	распространенным гнойным перитонитом. Сибирское медицинское обозрение. 2019;(5):80-87.	generalized purulent peritonitis. Siberian Medical Review.2019;(5):80-87	
4	Борисов А.Г., Савченко А.А., Каспаров Э.В., Борисов С.А., Маценко М.В., Навицкий А.И. ПРОТИСТ (Программа Оценки Типа реакции Иммунной Системы) // Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2017619658. Правообладатель: ООО «МедБиоТех».- Заявка № 2017616390 от 03.07.2017.- Зарегистрирована 01.09.2017.- 2 с.	Borisov A.G., Savchenko A.A., Kasparov E.V., Borisov S.A., Matsenko M.V., Navitsky A.I. PROTIST (Program for Assessing the Type of Reaction of the Immune System) // Certificate of state registration of the computer program No. 2017619658. Copyright holder: MedBioTech LLC. - Application No. 2017616390 dated 03.07.2017. - Registered 01.09.2017. - 2 pp.	https://www.fips.ru/publication-web/publications/document?type=doc&tab=PrEVM&id=F9C5E4A6-3744-466D-B8B2-9DCF16349205
5	Плоскирева А.А., Горелов А.В., Летушев А.Н., Омарова Х.Г., Музыка А.Д. Постковидный синдром: классификация клинических форм // Вестник Российской	Ploskireva A.A., Gorelov A.V., Letyushev A.N., Omarova K.G., Muzyka A.D. Post COVID Syndrome: the Classification of Clinical Forms // Annals of the Russian	doi: 10.15690/vramn15995

	академии медицинских наук. - 2024. - Т. 79. - №5. - С. 416–423.	academy of medical sciences. - 2024. - Vol. 79. - N. 5. - P. 416–423.	
6	Садовский И.С., Круглова О.С., Савченко А.А., Собко Е.А., Каспаров Э.В., Демко И.В., Борисов А.Г. Комплексные показатели воспаления у больных с постковидным синдромом // Российский иммунологический журнал. - 2023. - Т. 26. - №1. - С. 77-86.	Sadovskiy I.S., Kruglova O.S., Savchenko A.A., Sobko E.A., Kasparov E.V., Demko I.V., Borisov A.G. Complex inflammation indexes in patients with post-COVID syndrome // Russian Journal of Immunology. - 2023. - Vol. 26. - N. 1. - P. 77-86.	doi: 10.46235/1028-7221-1186-CII
7	Aldhawyan AF, BuSaad MA, Alamri BA, Alsaihati MI, Alanazi BS, Alanazi RA, Bahamdan AS. Evaluating the Predictors of Persistent Long COVID Symptoms and Their Severity in COVID-19 Survivors 1 Year After Infection. J Prim Care Community Health. 2024 Jan-Dec;15:21501319241295686.		doi: 10.1177/21501319241295686. PMID: 39471195; PMCID: PMC11528748.

8	Anaya JM, Rojas M, Salinas ML, Rodríguez Y, Roa G, Lozano M, Rodríguez-Jiménez M, Montoya N, Zapata E; Post-COVID study group; Monsalve DM, Acosta-Ampudia Y, Ramírez-Santana C. Post-COVID syndrome. A case series and comprehensive review. <i>Autoimmun Rev.</i> 2021 Nov;20(11):102947.		doi: 10.1016/j.autrev.2021.102947. Epub 2021 Sep 10. PMID: 34509649; PMCID: PMC8428988.
9	Bassami F, Yavari M, Feizi A, Siavash M, Akbari M, Karimifar M. Association between high-sensitivity C-reactive protein and diabetic nephropathy: a systematic review and meta-analysis. <i>BMC Nephrol.</i> 2025 Jul 26;26(1):418.		doi: 10.1186/s12882-025-04358-y. PMID: 40713563.
10	Charlson M., Szatrowski T.P., Peterson J., Gold J. Validation of a combined		doi: 10.1016/0895-4356(94)90129-5

	comorbidity index. J Clin Epidemiol, Nov. 1994, Vol. 47, no. 11, pp. 1245-1251.		
11	Chen C., Hauptert S.R., Zimmermann L., Shi X., Fritsche L.G., Mukherjee B. Global Prevalence of Post-Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. J Infect Dis, Nov. 2022, Vol. 226, no. 9, pp. 1593-1607.		doi: 10.1093/infdis/jiac136
12	Falsetti L, Zaccone V, Santoro L, Santini S, Guerrieri E, Giuliani L, Viticchi G, Cataldi S, Gasbarrini A, Landi F, Santoliquido A, Moroncini G, On Behalf Of Gemelli Against Covid-Post-Acute Care Study Group. The Relationship between Post-COVID Syndrome and the Burden of Comorbidities Assessed Using the Charlson Comorbidity		doi: 10.3390/medicina59091583. PMID: 37763702; PMCID: PMC10533175.

	Index. Medicina (Kaunas). 2023 Aug 31;59(9):1583.		
13	Fernández-de-Las-Peñas C., Palacios-Ceña D., Gómez-Mayordomo V., Cuadrado M.L., Florencio L.L. Defining Post-COVID Symptoms (Post-Acute COVID, Long COVID, Persistent Post-COVID): An Integrative Classification. Int J Environ Res Public Health, Mar. 2021, Vol. 18, no. 5, pp. 2621.		doi: 10.3390/ijerph18052621
14	Kirsh S., Ling M., Jassal T., Pitre T., Pigott T., Zeraatkar D. Values and preferences in COVID-19 public health guidelines: A systematic review. J Clin Epidemiol, Jul. 2024, no. 174, pp. 111473.		doi: 10.1016/j.jclinepi.2024.111473
15	Klok F.A., Boon G.J.A.M., Barco S., Endres M., Geelhoed J.J.M., Knauss S., Rezek S.A.,		doi:10.1183/13993003.01494-2020

	Spruit M.A., Vehreschild J., Siegerink B. The Post-COVID-19 Functional Status scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19. European Respiratory Journal, 2020, Vol. 56, no. 1, pp. 1-3		
16	Kurmangaliyeva SS, Madenbayeva AM, Urazayeva ST, Bazargaliyev YS, Kudabayeva KI, Kurmangaliyev KB. The Role of Memory T-Cell Mediated Immunity in Long-term COVID-19: Effects of Vaccination Status. Iran J Med Sci. 2025 Feb 1;50(2):61-68.		doi: 10.30476/ijms.2024.104003.3744. PMID: 40026299; PMCID: PMC11870859.
17	Mohan A, Iyer VA, Kumar D, Batra L, Dahiya P. Navigating the Post-COVID-19 Immunological Era: Understanding Long		doi: 10.3390/life13112121. PMID: 38004261; PMCID: PMC10672162.

	COVID-19 and Immune Response. Life (Basel). 2023 Oct 26;13(11):2121.		
18	Ne CKH, Suaini NHA, Aung WT, Ong KGS, Samuel M, Tham EH. Impact of COVID-19 pandemic on adults and children with atopic dermatitis and food allergy: Systematic review. J Allergy Clin Immunol Glob. 2023 Oct 18;3(1):100181.		doi: 10.1016/j.jacig.2023.100181. PMID: 38026506; PMCID: PMC10665685.
19	Notarte KI, de Oliveira MHS, Peligro PJ, Velasco JV, Macaranas I, Ver AT, Pangilinan FC, Pastrana A, Goldrich N, Kavteladze D, Gellaco MML, Liu J, Lippi G, Henry BM, Fernández-de-Las-Peñas C. Age, Sex and Previous Comorbidities as Risk Factors Not Associated with SARS-CoV-2 Infection for Long COVID-19: A		doi: 10.3390/jcm11247314. PMID: 36555931; PMCID: PMC9787827.

	Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2022 Dec 9;11(24):7314.		
20	Pelà G, Goldoni M, Solinas E, Cavalli C, Tagliaferri S, Ranzieri S, Frizzelli A, Marchi L, Mori PA, Majori M, Aiello M, Corradi M, Chetta A. Sex-Related Differences in Long-COVID-19 Syndrome. J Womens Health (Larchmt). 2022 May;31(5):620-630.		doi: 10.1089/jwh.2021.0411. Epub 2022 Mar 25. PMID: 35333613.
21	Premraj L, Kannapadi NV, Briggs J, Seal SM, Battaglini D, Fanning J, Suen J, Robba C, Fraser J, Cho SM. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. J Neurol Sci, Mar. 2022, no. 434, pp. 120162		doi: 10.1016/j.jns.2022.120162
22	Putilina M.V., Mutovina Z.Y., Kurushina O.V., Khalilova D.M., Saverskaya E.N.,		doi: 10.1007/s11055-022-01307-2

	<p>Stepanova S.B., Khoreva M.A., Starikov A.S. Determination of the Prevalence of Postcovid Syndrome and Assessment of the Effectiveness of the Drug Cortexin in the Treatment of Neurological Disorders in Patients with Postcovid Syndrome. Results of the CORTEX Multicenter Clinical and Epidemiological Observational Program. <i>Neurosci Behav Physiol</i>, 2022, Vol. 52, no. 6, pp. 836-841.</p>		
23	<p>Robu Popa D., Melinte O.E., Dobrin M.E., Cernomaz A.T., Grigorescu C., Nemes A.F., Todea D.A., Vulturar D.M., Grosu-Creangă I.A., Lunguleac T., Trofor A.C. Laboratory Diagnostics Accuracy for COVID-19 versus Post-COVID-19 Syndrome in Lung Disease</p>		doi: 10.3390/jpm14020171

	Patients with Multimorbidity. J Pers Med, Jan. 2024, Vol. 14, no. 2, pp. 171.		
24	Rubio-Rivas M., Mora-Luján J.M., Formiga F., Arévalo-Cañas C., Lebrón Ramos J.M., Villalba García M.V., Fonseca Aizpuru E.M., Díez-Manglano J., Arnalich Fernández F., Romero Cabrera J.L., García García G.M., Pesqueira Fontan P.M., Vargas Núñez J.A., Freire Castro S.J., Loureiro Amigo J., Pascual Pérez M.L.R., Alcalá Pedrajas J.N., Encinas-Sánchez D., Mella Pérez C., Ena J., Gracia Gutiérrez A., Esteban Giner M.J., Varona J.F., Millán Núñez-Cortés J., Casas-Rojo J.M. SEMI-COVID-19 Network. WHO Ordinal Scale and Inflammation Risk Categories in COVID-19. Comparative Study of the		doi: 10.1007/s11606-022-07511-7

	Severity Scales. J Gen Intern Med, Jun. 2022, Vol. 37, no. 8, pp. 1980-1987.		
25	Sk Abd Razak R, Ismail A, Abdul Aziz AF, Suddin LS, Azzeri A, Sha'ari NI. Post-COVID syndrome prevalence: a systematic review and meta-analysis. BMC Public Health. 2024 Jul 4;24(1):1785.		doi: 10.1186/s12889-024-19264-5. PMID: 38965510; PMCID: PMC11223303.
26	Wang J, Zhang X, Deng H, Tan Y. The Effect of the COVID-19 Pandemic Lockdown on Self-Harm: A Meta-Analysis. Alpha Psychiatry. 2025 Apr 22;26(2):39868.		doi: 10.31083/AP39868. PMID: 40352079; PMCID: PMC12059762.