

УДК 616.98:578.834.1]-098
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-44-51>

Ассоциации уровней метаболических и воспалительных молекул и постковидного синдрома разной степени тяжести

Карасева А.А., Афанасьева А.Д., Гарбузова Е.В., Каштанова Е.В., Полонская Я.В., Стахнёва Е.М., Шрамко В.С., Щербакова Л.В., Логвиненко И.И., Рагино Ю.И.

*Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН)
Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить ассоциации уровней метаболических и воспалительных молекул и постковидного синдрома (ПКС) разной степени тяжести у реконвалесцентов коронавирусной инфекции (COVID-19).

Материалы и методы. В обсервационное одномоментное исследование были включены 270 человек, возраст 18–84 года, являющихся реконвалесцентами COVID-19, в том числе с наличием ПКС – 191 пациент, из которых с легкой степенью тяжести ПКС – 97 человек, а со средней степенью тяжести ПКС – 94 человека. У всех пациентов в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) определяли концентрации метаболических и воспалительных молекул: интерферона альфа (ИФН-α), интерлейкина 1β (ИЛ-1β), интерлейкина 6 (ИЛ-6), интерлейкина 8 (ИЛ-8), моноцитарного хемотаксического фактора 1 (MCP-1), инсулина, С-пептида, высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ).

Результаты. У реконвалесцентов COVID-19 с ПКС разной степени тяжести уровень ИЛ-6 был выше в 1,3 раза, чем у лиц без ПКС. Среди мужчин с ПКС уровень ИЛ-6 был выше в 1,5 раза, MCP-1 – в 1,2, вчСРБ – в 1,9 раза, чем у мужчин без ПКС. Среди мужчин с ПКС средней степени тяжести уровень ИЛ-6 был выше в 1,9 раза, уровень вчСРБ – в 1,7 раза, чем у мужчин без ПКС. Шанс наличия ПКС средней степени тяжести у реконвалесцентов COVID-19 прямо ассоциирован с концентрацией в крови С-пептида. У мужчин шанс наличия ПКС прямо ассоциирован с концентрацией в крови вчСРБ.

Заключение. У реконвалесцентов COVID-19 шанс наличия ПКС средней степени тяжести прямо ассоциирован с уровнем в крови С-пептида. У мужчин шанс наличия ПКС прямо ассоциирован с уровнем вчСРБ в крови.

Ключевые слова: постковидный синдром, интерлейкин-6, С-пептид, высокочувствительный С-реактивный белок

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках бюджетной темы «Формирование когорт детского, подросткового, молодого населения для изучения механизмов и особенностей жизненного цикла человека в российской популяции» № FWNR-2025-0001, при поддержке стипендии Президента РФ №СП-2974.2022.4 и гранта правительства Новосибирской области ГР-24 от 18.06.2024.

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (протокол № 10 от 10.11.2020).

Для цитирования: Карасева А.А., Афанасьева А.Д., Гарбузова Е.В., Каштанова Е.В., Полонская Я.В., Стахнёва Е.М., Шрамко В.С., Щербакова Л.В., Логвиненко И.И., Рагино Ю.И. Ассоциации уровней метаболических и воспалительных молекул и постковидного синдрома разной степени тяжести. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(2):44–51. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-44-51>.

Association of metabolic and inflammatory molecule levels and post-covid syndrome of varying severity

Karaseva A.A., Afanaseva A.D., Garbuzova E.V., Kashtanova E.V., Polonskaya Ya.V., Stakhneva E.M., Shramko V.S., Shcherbakova L.V., Logvinenko I.I., Ragino Yu.I.

Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences
175/1 Boris Bogatkov St., 630089 Novosibirsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To study the associations of the levels of metabolic and inflammatory molecules and the severity of post-COVID syndrome (PCS) in COVID-19 convalescents.

Materials and methods. The observational cross-sectional study included 270 individuals aged 18–84 who were COVID-19 convalescents, including 191 patients with PCS of whom 97 patients had mild PCS and 94 had moderate PCS. Serum concentrations of metabolic and inflammatory molecules were determined using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), including: alpha interferon (IFN- α), interleukin 1 beta (IL-1 β), interleukin 6 (IL-6), interleukin 8 (IL-8), monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1), insulin, C-peptide, and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP).

Results. In COVID-19 convalescents with PCS of varying severity, the level of IL-6 was 1.3 times higher than in individuals without PCS. Among men with PCS, the levels of IL-6, MCP-1, and hs-CRP were 1.5, 1.2 and 1.9 times higher, respectively, compared with men without PCS. In men with moderate PCS, the level of IL-6 was 1.9 times higher and hs-CRP was 1.7 times higher than in men without PCS. The risk of having moderate PCS in COVID-19 convalescents was directly associated with the concentration of C-peptide in the blood. In men, the risk of having PCS was directly associated with the concentration of hs-CRP in the blood.

Conclusion. In COVID-19 convalescents, the risk of having moderate PCS is directly associated with the level of C-peptide in the blood. In men, the risk of having PCS is directly associated with the level of hs-CRP in the blood.

Keywords: post-COVID syndrome, interleukin-6, C-peptide, high-sensitivity C-reactive protein

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Source of financing. The study was carried out as part of the budget topic “Formation of Cohorts of Children, Adolescents, and Young People to Study the Mechanisms and Features of the Human Life Cycle in the Russian Population” No. FWNR-2025-0001, with the support of the scholarship of the President of the Russian Federation No. SP-2974.2022.4 and the grant of the Government of Novosibirsk region GR-24 dated June 18, 2024.

Conformity with the principles of ethics. All patients signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the local Ethics Committee of the Research Institute of Internal and Preventive Medicine, a branch of the Institute of Cytology and Genetics (Minutes No. 10 dated November 10, 2020).

For citation: Karaseva A.A., Afanaseva A.D., Garbuzova E.V., Kashtanova E.V., Polonskaya Ya.V., Stakhneva E.M., Shramko V.S., Shcherbakova L.V., Logvinenko I.I., Ragino Yu.I. Association of metabolic and inflammatory molecule levels and post-covid syndrome of varying severity. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(2):44–51. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-44-51>.

ВВЕДЕНИЕ

После острого периода новой коронавирусной инфекции (COVID-19) 41,7% пациентов [1] сталкиваются с развитием различных симптомов. В октябре 2021 г. Всемирная организация здравоохранения разработала определение, характеризующее данное состояние, известное как постковидный синдром (ПКС). Это состояние после COVID-19,

которое возникает у лиц с вероятным или подтвержденным коронавирусом SARS-CoV-2 в анамнезе обычно через 3 мес от начала с симптомами, которые длятся не менее 2 мес и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом [2]. ПКС характеризуется полиорганным поражением различной степени тяжести и может приводить к серьезным осложнениям. В клинической практике у данной категории пациентов все чаще фиксируется как

развитие новых заболеваний, так и прогрессирование существующих хронических заболеваний после перенесенной инфекции.

Хроническое воспаление является отличительной чертой ПКС и, как считается, способствует возникновению многих симптомов. Изучение точных механизмов, вызывающих длительное воспаление после COVID-19, является предметом научного интереса. В настоящее время считается, что роль в развитии хронического воспаления при ПКС играют несколько факторов: иммунная дисрегуляция, нарушение гемостаза, длительная персистенция вируса после реконвалесценции и аутоиммунные реакции.

Существующие данные указывают на высокую прогностическую ценность некоторых цитокинов, воспалительных и метаболических маркеров в острую фазу COVID-19, определяя риск тяжелого течения заболевания и летального исхода у пациентов. Вероятно, механизмы, лежащие в основе развития долгосрочных проявлений постковидного периода, приводят к хроническому воспалению в связи с долговременным повышением уровня провоспалительных молекул при aberrantном иммунном ответе.

Актуальность исследований метаболических и воспалительных молекул в контексте ПКС важна, поскольку необходимо понимать, сохраняют ли они свою высокую предсказательную значимость относительно как развития ПКС, так и тяжести его течения. Изучение изменения уровня метаболических и воспалительных молекул и их ассоциаций с ПКС открывает возможности для разработки новых методов профилактики и лечения пациентов с длительными симптомами в постковидном периоде.

Цель данного исследования – изучить ассоциации уровней метаболических и воспалительных молекул и ПКС разной степени тяжести у реконвалесцентов COVID-19.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования – одномоментное обсервационное исследование. Исследование проводилось на базе НИИТПМ – филиала ИЦГ СО РАН в 2020–2021 гг. В исследование включены 270 человек (из них 48,1% мужчин, средний возраст $53,2 \pm 13,2$ года), являющихся реконвалесцентами COVID-19. Критерии включения в исследование: наличие COVID-19, подтвержденное положительным анализом – РНК-коронавируса SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции во время заболевания и (или) наличие антител IgG к коронавирусу SARS-CoV-2; истечение 2 мес после реконвалесценции.

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией и одобрено локальным коми-

тетом локальным этическим комитетом НИИТПМ – филиал ИЦГ СО РАН (протокол № 10 от 10.11.2020). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Все пациенты были распределены на четыре группы в соответствии с наличием или отсутствием ПКС и его степенью тяжести (легкая степень тяжести, средняя степень тяжести), которые были определены согласно критериям, опубликованным ранее в систематическом обзоре [3].

В группу 1 вошли 79 человек без ПКС, в группу 2 – 191 человек с ПКС, в группу 3 – 97 человек с легкой степенью тяжести ПКС, в группу 4 – 94 человека со средней степенью тяжести ПКС. В сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов АО «Вектор-Бест» (Россия) были определены уровни метаболических и воспалительных молекул – интерферона альфа (ИФН- α), интерлейкина 1бета (ИЛ-1 β), интерлейкина 6 (ИЛ-6), интерлейкина 8 (ИЛ-8), моноцитарного хемотаксического фактора 1 (MCP-1), инсулина, С-пептида, высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ).

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с использованием пакета программ SPSS. Проверка на нормальность распределения непрерывных признаков проводилась методом Колмогорова – Смирнова. В связи с непараметрическим распределением количественных данных использовалась медиана интерквартильного размаха $Me [Q_{25}; Q_{75}]$.

Статистическую значимость различий количественных показателей в двух группах оценивали с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни. В случаях, где количество групп более двух, использовался критерий Краскела – Уоллиса с применением непараметрического метода множественного сравнения – критерия Данна. Ассоциативные связи были изучены с помощью однофакторной и многофакторной логистических регрессионных моделей. Результаты представлены как отношение шансов (ОШ) и 95%-го доверительного интервала (ДИ) для ОШ. За критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнительный анализ концентрации исследуемых метаболических и воспалительных молекул у пациентов четырех групп представлен в табл. 1. У лиц с ПКС, в том числе с ПКС легкой и средней степени тяжести, уровень в крови ИЛ-6 был выше 1,3 раза в сравнении с лицами без ПКС.

Таблица 1

Вариабельность уровня исследуемых метаболических и воспалительных молекул у реконвалесцентов COVID-19 в зависимости от наличия и степени тяжести ПКС, Ме [Q_{25} ; Q_{75}]					
Параметр	Группа 1, нет ПКС $n = 79$	Группа 2, есть ПКС $n = 191$	Группа 3, ПКС легкой степени тяжести $n = 97$	Группа 4, ПКС средней степени тяжести $n = 94$	p
ИФН- α , пг/мл	0,82 [0,34;4,06]	1,05 [0,27;4,80]	1,09 [0,27;4,08]	1,05 [0,41;5,03]	$p_{1-2} = 0,312$ $p_{1-3} = 0,383$ $p_{1-4} = 0,333$
ИЛ-1 β , пг/мл	2,06 [1,28;3,27]	2,42 [1,41;3,51]	2,56 [1,38;3,76]	2,11 [1,51;3,26]	$p_{1-2} = 0,507$ $p_{1-3} = 0,273$ $p_{1-4} = 0,977$
ИЛ-6, пг/мл	2,10 [1,35;3,08]	2,76 [1,73;4,43]	2,80 [1,79;4,87]	2,72 [1,66;4,24]	$p_{1-2} = 0,016$ $p_{1-3} = 0,027$ $p_{1-4} = 0,032$
ИЛ-8, пг/мл	7,19 [5,26;11,45]	8,81 [5,84;12,15]	8,55 [5,29;12,22]	9,06 [6,44;12,11]	$p_{1-2} = 0,180$ $p_{1-3} = 0,452$ $p_{1-4} = 0,080$
МСР-1, пг/мл	302,55 [211,27;402,67]	342,68 [258,42;433,39]	339,78 [263,15;415,90]	353,24 [256,48;441,55]	$p_{1-2} = 0,085$ $p_{1-3} = 0,134$ $p_{1-4} = 0,101$
Инсулин, мМЕ/л	3,34 [0,76;8,25]	3,71 [1,31;9,83]	4,14 [1,34;10,19]	3,62 [1,11;9,10]	$p_{1-2} = 0,136$ $p_{1-3} = 0,138$ $p_{1-4} = 0,230$
С-пептид, пмоль/л	98,21 [50,27;280,17]	143,27 [50,80;377,14]	128,85 [54,46;312,57]	172,97 [45,75;411,88]	$p_{1-2} = 0,294$ $p_{1-3} = 0,417$ $p_{1-4} = 0,264$
вчСРБ, мг/л	2,70 [1,36;8,93]	3,76 [1,90;9,31]	3,60 [1,71;9,31]	3,80 [2,42;9,27]	$p_{1-2} = 0,138$ $p_{1-3} = 0,238$ $p_{1-4} = 0,105$

Среди мужчин с ПКС уровень в крови ИЛ-6 был выше в 1,5 раза, МСР-1 – в 1,2, вчСРБ – в 1,9 раза, чем у мужчин без ПКС (табл. 2). У мужчин с ПКС средней степени тяжести уровень в крови ИЛ-6 был выше в 1,9 раза, вчСРБ – в 1,7 раза, чем у мужчин без ПКС. Уровень вчСРБ также статистически зна-

чительно был выше в 2,1 раза у мужчин с ПКС легкой степени тяжести в сравнении с мужчинами без ПКС.

Проведенный аналогичный анализ у женщин не показал статистически значимых различий по уровням исследуемых метаболических и воспалительных молекул в данных подгруппах.

Таблица 2

Вариабельность уровня исследуемых метаболических и воспалительных молекул у мужчин, реконвалесцентов COVID-19, в зависимости от наличия и степени тяжести ПКС, Ме [Q_{25} ; Q_{75}]					
Параметр	Группа 1, нет ПКС, $n = 29$	Группа 2, есть ПКС, $n = 75$	Группа 3, ПКС легкой степени тяжести, $n = 46$	Группа 4, ПКС средней степени тяжести, $n = 29$	p
ИФН- α , пг/мл	0,54 [0,00;4,68]	1,28 [0,51;5,03]	2,30 [0,51;5,05]	1,09 [0,14;5,93]	$p_{1-2} = 0,178$ $p_{1-3} = 0,140$ $p_{1-4} = 0,432$
ИЛ-1 β , пг/мл	2,63 [1,35;4,15]	2,47 [1,11;3,79]	2,49 [0,99;4,03]	2,31 [1,71;3,58]	$p_{1-2} = 0,679$ $p_{1-3} = 0,840$ $p_{1-4} = 0,549$
ИЛ-6, пг/мл	1,82 [1,35;2,90]	2,77 [1,64;4,59]	2,36 [1,59;4,80]	3,52 [1,98;4,34]	$p_{1-2} = 0,018$ $p_{1-3} = 0,089$ $p_{1-4} = 0,008$
ИЛ-8, пг/мл	7,02 [5,01;10,59]	8,03 [5,57;11,98]	7,67 [5,31;11,66]	8,54 [6,13;12,01]	$p_{1-2} = 0,413$ $p_{1-3} = 0,652$ $p_{1-4} = 0,266$

Окончание табл. 2

Параметр	Группа 1, нет ПКС, $n = 29$	Группа 2, есть ПКС, $n = 75$	Группа 3, ПКС легкой степени тяжести, $n = 46$	Группа 4, ПКС средней степени тяжести, $n = 29$	p
МСР-1, пг/мл	310,19 [215,85;392,50]	361,11 [281,48;420,83]	351,14 [254,65;415,39]	376,39 [288,29;436,45]	$p_{1-2} = 0,042$ $p_{1-3} = 0,095$ $p_{1-4} = 0,047$
Инсулин, мМЕ/л	4,77 [0,88;8,26]	7,19 [1,86;11,86]	7,38 [1,91;11,18]	6,39 [1,70;12,54]	$p_{1-2} = 0,087$ $p_{1-3} = 0,105$ $p_{1-4} = 0,176$
С-пептид, пмоль/л	123,08 [29,58;335,04]	198,08 [67,57;434,57]	189,42 [66,89;425,78]	198,08 [66,57;536,64]	$p_{1-2} = 0,140$ $p_{1-3} = 0,213$ $p_{1-4} = 0,166$
вЧСРБ, мг/л	2,32 [1,36;7,44]	4,41 [2,59;10,68]	4,78 [2,43;10,65]	4,03 [2,74;11,43]	$p_{1-2} = 0,011$ $p_{1-3} = 0,028$ $p_{1-4} = 0,020$

На следующем этапе статистической обработки исследуемые нами метаболические и воспалительные молекулы последовательно были включены в модель однофакторного логистического регрессионного анализа со стандартизацией по полу и возрасту (табл. 3). Было выявлено, что шанс наличия ПКС средней степени тяжести у реконвалесцентов COVID-19 прямо ассоциирован с концентрацией в крови С-пептида.

При проведении однофакторного логистического регрессионного анализа у мужчин, было показано, что шанс наличия ПКС и ПКС легкой степени тяжести прямо ассоциирован с уровнем вЧСРБ в крови (табл. 4).

Таблица 3

Однофакторный логистический регрессионный анализ шанса наличия ПКС средней степени тяжести у реконвалесцентов COVID-19 (со стандартизацией по полу и возрасту)

Параметр	Однофакторный анализ		
	Exp B	95,0%-й ДИ	p
ИФН- α , пг/мл	1,004	0,928–1,086	0,921
ИЛ-1 β , пг/мл	0,780	0,901–1,081	0,780
ИЛ-6, пг/мл	1,162	0,936–1,442	0,173
ИЛ-8, пг/мл	1,015	0,942–1,094	0,701
МСР-1, пг/мл	1,001	0,998–1,003	0,695
Инсулин, мМЕ/л	1,027	0,972–1,085	0,339
С-пептид, пмоль/л	1,001	1,000–1,003	0,048
вЧСРБ, мг/л	1,015	0,979–1,052	0,425

Таблица 4

Однофакторный логистический регрессионный анализ шанса наличия ПКС и ПКС легкой степени тяжести у мужчин (со стандартизацией по возрасту)

Параметр	Однофакторный анализ шанса наличия ПКС			Однофакторный анализ шанса наличия ПКС легкой степени тяжести		
	Exp B	95,0%-й ДИ	p	Exp B	95,0%-й ДИ	p
ИФН- α , пг/мл	1,002	0,901–1,114	0,970	1,012	0,907–1,129	0,834
ИЛ-1 β , пг/мл	0,973	0,804–1,178	0,781	1,000	0,822–1,216	0,996
ИЛ-6, пг/мл	1,309	0,982–1,745	0,067	1,257	0,943–1,676	0,118
ИЛ-8, пг/мл	1,020	0,929–1,120	0,679	1,025	0,935–1,123	0,598
МСР-1, пг/мл	1,002	0,998–1,006	0,308	1,001	0,997–1,006	0,511
Инсулин, мМЕ/л	1,050	0,971–1,136	0,219	1,051	0,963–1,148	0,262
С-пептид, пмоль/л	1,001	0,999–1,003	0,217	1,001	0,999–1,003	0,316
вЧСРБ, мг/л	1,113	1,005–1,223	0,040	1,127	1,008–1,260	0,036

При включении в модель многофакторного логистического регрессионного анализа исследуемых метаболических и воспалительных молекул, показавших статистически значимую разницу между подгруппами (ИЛ-6, МСР-1, С-пептид, вЧСРБ), одновременно у реконвалесцентов COVID-19 и отдельно у мужчин и женщин статистически значимых ассоциативных связей с шансом наличия ПКС и его степеней тяжести получено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение патофизиологических изменений и механизмов, которые обуславливают возникновение как продолжающихся, так и возникших *de novo* симптомов ПКС, продолжается по настоящее время. Учитывая существующие данные о наличии более высокого уровня метаболических и воспалительных молекул (в частности ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, МСР-1,

инсулина, С-пептида, вчСРБ) у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, в остром периоде и их ассоциаций с риском тяжелого течения коронавирусной инфекции [4–6], мы оценили данный профиль в сыворотке крови реконвалесцентов COVID-19.

В исследовании С. Schultheiß и соавт. было показано наличие достоверно значимо более высоких уровней ИЛ-1 β и ИЛ-6 в сыворотке крови в группе пациентов с наличием ПКС по сравнению с лицами без ПКС. Также авторы продемонстрировали данные, отражающие положительную корреляционную связь молекул как между собой, так и с наличием ПКС [7]. Е.В. Жданова и соавт. приводят аналогичные данные: медианы уровней ИЛ-1 β и ИЛ-6 были выше в 1,3 и 4,5 раза соответственно в группе пациентов с ПКС в сравнении со здоровыми лицами [8].

В исследовании PHOSP-COVID был продемонстрирован повышенный уровень ИЛ-6 спустя 5 мес после госпитализации по поводу COVID-19 в группе реконвалесцентов с выявленными умеренными когнитивными нарушениями [9]. Наши результаты согласуются с литературными данными: уровень ИЛ-6 был в 1,3 раза выше у реконвалесцентов COVID-19 с наличием ПКС в сравнении с лицами без ПКС. А также мы выявили повышенное содержание ИЛ-6 в сыворотке крови у лиц с ПКС разной степени тяжести. Сообщается, что ИЛ-6 представляет собой ключевой воспалительный фактор иммунопатогенеза новой коронавирусной инфекции, что находит отражение в его применении как маркера тяжести при COVID-19 [10]. Принимая во внимание гипотезу о длительной персистенции вируса в постковидном периоде [11], повышение уровня провоспалительных молекул, в частности ИЛ-6, может объясняться продолжающимися иммунными реакциями против вирусных антигенов.

По данным исследований, MCP-1 (провоспалительный хемокин) является ключевым медиатором, участвующим в патогенезе COVID-19, его уровень был выше у пациентов в критическом состоянии и коррелировал с дыхательной недостаточностью, острой почечной недостаточностью и со смертью от COVID-19 [5, 12, 13]. В нашем исследовании медиана уровня MCP-1 была значимо выше у мужчин только в группе пациентов с наличием ПКС в сравнении с лицами без ПКС. Вероятно, это может быть связано с тем, что мужской пол является фактором риска тяжелого течения COVID-19 [14, 15].

Особый интерес привлекают результаты, которые демонстрируют двунаправленное влияние нарушения углеводного обмена и COVID-19. По некоторым данным установлено, что сахарный диабет связан с

тяжестью течения COVID-19 и летальностью [16]. В исследовании D. Man и соавт. сообщается, что ПКС является основным фактором риска изменения метаболического статуса пациентов, приводя к инсулинорезистентности [17]. По результатам проведенного субанализа объединенных регистров АКТИВ и АКТИВ 2 было выявлено, что через 1 год после перенесенной инфекции у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и впервые выявленной гипергликемией чаще сохраняются жалобы, характерные для постковидного синдрома [18]. Существует несколько механизмов, лежащих в основе патологического взаимодействия вируса SARS-CoV-2 и нарушения углеводного обмена. Так как сахарный диабет характеризуется хроническим воспалением, это могло способствовать как развитию более тяжелого течения острого периода заболевания, так и усилению системного воспаления в последующем наблюдении. Воздействие острого воспалительного процесса приводит к инсулинорезистентности в организме. Вероятно, совокупность этих данных может определять полученный результат настоящего исследования в отношении прямой ассоциации шанса наличия ПКС средней степени тяжести с уровнем в крови С-пептида.

Исследование уровня вчСРБ приобрело дополнительную значимость в постковидный период. Мониторинг вчСРБ как одного из маркеров воспаления включен в методические рекомендации «Особенности течения LONG-COVID инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия» [19]. G. Castro совместно с соавт. в своем исследовании сравнили пациентов ($n = 277$), которые были госпитализированы в 2020 г. во время первой волны COVID-19 в Бразилии, в зависимости от отсутствия (наличия) у них развитого ПКС. Через 6–12 мес после выписки из больницы у пациентов был исследован обширный профиль биомолекул в сыворотке крови, где в группе пациентов с ПКС был отмечен более высокий уровень вчСРБ по сравнению с лицами без ПКС [20].

В исследовании М. Маатар и соавт. сообщается, что у мужчин с уровнем вчСРБ в диапазоне низкого интенсивного воспаления ($>0,3$ мг/дл и $<1,0$ мг/дл) риск развития постковидного синдрома был повышен в 10–17 раз [21]. Полученные нами результаты в отношении прямой ассоциации шанса наличия ПКС с уровнем вчСРБ в крови согласуются с данными литературы. Преимуществом определения данного воспалительного маркера перед другими (например, уровень ферритина и ИЛ-6) является доступность его диагностики в реальной клинической практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У реконвалесцентов COVID-19 шанс наличия ПКС средней степени тяжести прямо ассоциирован с уровнем в крови С-пептида. У мужчин шанс наличия ПКС прямо ассоциирован с уровнем в СРБ в крови. Полученные в ходе исследования данные демонстрируют специфические изменения цитокинового профиля у пациентов с ПКС, что говорит о необходимости дальнейших углубленных исследований, данные которых позволят разработать методы персонализированной коррекции мероприятий у данной категории пациентов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Soriano J.B., Murthy S., Marshall J.C., Relan P., Diaz J.V. WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect. Dis.* 2022;22(4):102107. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9
2. Sk Abd Razak R., Ismail A., Abdul Aziz A.F., Suddin L.S., Azzeri A., Sha'ari N.I. Post-COVID syndrome prevalence: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2024;24(1):1785. DOI: 10.1186/s12889-024-19264-5.
3. Карасева А.А., Худякова А.Д., Гарбузова Е.В., Рагино Ю.И., Логвиненко И.И. Степени тяжести постковидного синдрома: систематический обзор. *Архивъ внутренней медицины.* 2023;13(6):422–435. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-6-422-435.
4. Wang J., Jiang M., Chen X., Montaner L.J. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. *J. Leukoc. Biol.* 2020;108(1):17–41. DOI: 10.1002/JLB.3COVR0520-272R.
5. Huang C., Wang Y., Li X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;(395):497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
6. Montefusco L., Ben Nasr M., D'Addio F., Loretelli C., Rossi A., Pastore I. et al. Acute and long-term disruption of glycometabolic control after SARS-CoV-2 infection. *Nat. Metab.* 2021;(3):774–785. DOI: 10.1038/s42255-021-00407-6.
7. Schultheiß C., Willscher E., Paschold L., Gottschick C., Klee B., Henkes S.S. et al. The IL-1 β , IL-6, and TNF cytokine triad is associated with post-acute sequelae of COVID-19. *Cell Rep. Med.* 2022;3(6):100663. DOI: 10.1016/j.xcrm.2022.100663.
8. Жданова Е.В., Рубцова Е.В., Костоломова Е.Г. Клинико-иммунологическая характеристика постковидного синдрома. *Бюллетень сибирской медицины.* 2024;23(2):46–54. DOI: 10.20538/1682-0363-2024-2-46-54.
9. PHOSP-COVID Collaborative Group (2022). 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;10(8):761–775. DOI: 10.1016/S2213-2600(22)00127-8.
10. Del Valle D.M., Kim-Schulze S., Huang H.H., Beckmann N.D., Nirenberg S., Wang B. et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat. Med.* 2020;(26):1636–1643. DOI: 10.1038/s41591-020-1051-9.
11. Merad M., Blish C.A., Sallusto F., Iwasaki A. The immunology and immunopathology of COVID-19. *Science.* 2022;375(6585):1122–1127. DOI: 10.1126/science.abm8108.
12. Bülow Anderberg S., Luther T., Berglund M., Larsson R., Rubertsson S., Lipcsey M. et al. Increased levels of plasma cytokines and correlations to organ failure and 30-day mortality in critically ill Covid-19 patients. *Cytokine.* 2021;(138):155389. DOI: 10.1016/j.cyto.2020.155389.
13. Abers M.S., Delmonte O.M., Ricotta E.E., Fintzi J., Fink D.L., Zarembek K.A. et al. An immune-based biomarker signature is associated with mortality in COVID-19 patients. *JCI Insight.* 2021;6(1):e144455. DOI: 10.1172/jci.insight.144455.
14. Bechmann N., Barthel A., Schedl A., Herzig S., Varga Z., Gebhard C. et al. Sexual dimorphism in COVID-19: potential clinical and public health implications. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10:221–230. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00346-6.
15. Bunders M.J., Altfeld M. Implications of sex differences in immunity for SARS-CoV-2 pathogenesis and design of therapeutic interventions. *Immunity.* 2020;(53):487–495. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.08.003.
16. Varikasuvu S.R., Dutt N., Thangappazham B., Varshney S. Diabetes and COVID-19: A pooled analysis related to disease severity and mortality. *Prim. Care Diabetes.* 2021;15(1):24–27. DOI: 10.1016/j.pcd.2020.08.015.
17. Man D.E., Andor M., Buda V., Kundnani N.R., Duda-Seiman D.M., Craciun L.M. et al. Insulin Resistance in Long COVID-19 Syndrome. *J. Pers. Med.* 2024;14(9):911. DOI: 10.3390/jpm14090911.
18. Салухов В.В., Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Батлук Т.И., Башкинов Р.А., Самусь И.В. и др. Влияние нарушений углеводного обмена на ранние и отдаленные клинические исходы у пациентов с COVID-19 по данным регистров АКТИВ и АКТИВ 2. *Проблемы эндокринологии.* 2023;69(1):36–49. DOI: 10.14341/probl13175.
19. Методические рекомендации «Особенности течения long-COVID-инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия». *Терапия.* 2022;1(прил.):1–147. DOI: 10.18565/therapy.2022.1suppl.1-147.
20. De Castro G.S., Gama L.R., Ramos A.F., Gatti da Silva G., Teixeira A.A.S., Cunha-Neto E. et al. Post-COVID-19 condition: systemic inflammation and low functional exercise capacity. *Front. Nutr.* 2024;(11):1295026. DOI: 10.3389/fnut.2024.1295026.
21. Maamar M., Artime A., Pariente E., Fierro P., Ruiz Y., Gutiérrez S. et al. Post-COVID-19 syndrome, low-grade inflammation and inflammatory markers: A cross-sectional study. *Curr. Med. Res. Opin.* 2022;38(6):901–909. DOI: 10.1080/03007995.2022.2042991.

Вклад авторов

Карасева А.А. – сбор, анализ, интерпретация данных, написание рукописи. Афанасьева А.Д., Гарбузова Е.В. – проверка интеллектуального содержания, перевод статьи. Каштанова Е.В., Полонская Я.В., Стахнева Е.М., Шрамко В.С. – выполнение биохимических исследований, анализ данных исследования. Щербакова Л.В. – статистическая обработка данных. Логвиненко И.И. – проверка интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи. Рагино Ю.И. – разработка концепции и дизайна, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Информация об авторах

Карасева Александра Александровна – мл. науч. сотрудник, лаборатория генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, Sas96@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0423-5021>

Афанасьева Алёна Дмитриевна – канд. мед. наук, зав. лабораторией генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, alene.elene@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7875-1566>

Гарбузова Евгения Витальевна – канд. мед. наук, науч. сотрудник, лаборатория генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, stryukova.j@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5316-4664>

Каштанова Елена Владимировна – д-р биол. наук, доцент, зав. лабораторией клинических, биохимических, гормональных исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, elekstanova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2268-4186>

Полонская Яна Владимировна – д-р биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория клинических, биохимических, гормональных исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, yana-polonskaya@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3538-0280>

Стахнёва Екатерина Михайловна – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория клинических, биохимических, гормональных исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, stahneva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0484-6540>

Шрамко Виктория Сергеевна – канд. мед. наук, науч. сотрудник, лаборатория клинических, биохимических, гормональных исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, nosova@211.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0436-2549>

Щербакова Лилия Валерьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, 9584792@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9270-9188>

Логвиненко Ирина Ивановна – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотрудник, лаборатория профилактической медицины, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, 111157@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1348-0253>

Рагино Юлия Игоревна – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, руководитель НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, ragino@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4936-8362>

(✉) Карасева Александра Александровна, Sas96@bk.ru

Поступила в редакцию 19.11.2024;
одобрена после рецензирования 04.12.2024;
принята к публикации 19.12.2024