

Исследование "МАРКИЗ": скрининг постковидного синдрома с использованием анкеты выявления симптомов и факторов риска неинфекционных заболеваний

Николаев Н. А.¹, Драпкина О. М.², Ливзан М. А.¹, Скирденко Ю. П.¹, Горшков А. Ю.², Горбенко А. В.¹, Дроздова Л. Ю.², Андреев К. А.¹, Блох А. И.^{1,3}, Гаус О. В.¹, Захарова Т. Д.¹, Плотникова О. В.¹, Федорин М. М.¹

¹ФГБОУ ВО "Омский государственный медицинский университет" Минздрава России. Омск; ²ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ³ФБУН "Омский НИИ природно-очаговых инфекций" Роспотребнадзора. Омск, Россия

Цель. Представление сведений о диагностической и прогностической ценности анкетирования в отношении постковидного синдрома при проведении обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров работников, а также профилактических медицинских осмотров и диспансеризации.

Материал и методы. Одноцентровое одномоментное сравнительное исследование, с участием 1120 человек (92,1% генеральной совокупности — всех работников организации), в т.ч. 195 мужчин (67,3% генеральной совокупности) и 925 женщин (79,5% генеральной совокупности), включающее заполнение Анкеты выявления постковидного (COVID-19 — COrona Virus Disease 2019) синдрома (ПС), Госпитальной шкалы тревоги и депрессии и опросника количественной оценки приверженности (КОП-25п). Потенциальную приверженность лечению рассматривали в программе для ЭВМ "СКОПА". Статистическую обработку данных выполняли инструментами, адаптированными для медицинских и медико-биологических исследований (язык программирования Python; библиотеки анализа данных Sklearn, NumPy, Pandas) и "Statistica 6.13" (StatSoft Inc., США).

Результаты. 47% респондентов отметили наличие хотя бы одного симптома, снижающего качество жизни и/или работоспособность. Во всех подвыборках женщины отмечали симптомы чаще, чем мужчины. Наиболее информативными показателями, связанными с постковидным синдромом, являются возраст (Mann-Whitney U test, $p=0,042$), количество симптомов ПС (Mann-Whitney U test, $p=0,001$), выраженность симптома ПС (Mann-Whitney U test, $p=0,004$) и приверженность медицинскому сопровождению (Kruskal-Wallis H test, $p=0,021$). Повышенный уровень тревоги связан со всеми анализируемыми симптомами, уровень депрессии с 6-ю симптомами, возраст с 5-ю симптомами, недостаточная приверженность лекарственной терапии с 3-мя симптомами.

Заключение. Целесообразно включение анкеты выявления ПС в программы комплексного опроса лиц, проходящих медицинские осмотры. Необходима разработка алгоритмов лечебно-диагностических траекторий пациентов, учитывающих количество и выраженность отдельных симптомов отдельно для мужчин и женщин с учетом их эпидемиологического статуса в отношении COVID-19, а также возраста и маркеров тревоги, депрессии и приверженности лечению.

Ключевые слова: анкета, постковидный синдром, тревога, депрессия, приверженность лечению.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках государственного задания № 05600031-21 "Внедрение технологии пациентоориентированного лечения больных хроническими неинфекционными заболеваниями на основе управления приверженностью" (№ 64.3-2021) на период 2021-2023гг.

Поступила 16/11-2022

Рецензия получена 28/11-2022

Принята к публикации 02/12-2022



Для цитирования: Николаев Н. А., Драпкина О. М., Ливзан М. А., Скирденко Ю. П., Горшков А. Ю., Горбенко А. В., Дроздова Л. Ю., Андреев К. А., Блох А. И., Гаус О. В., Захарова Т. Д., Плотникова О. В., Федорин М. М. Исследование "МАРКИЗ": скрининг постковидного синдрома с использованием анкеты выявления симптомов и факторов риска неинфекционных заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(12):3484. doi:10.15829/1728-8800-2022-3484. EDN HUBDME

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: med@oms-osma.ru

[Николаев Н. А. — профессор кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии, д.м.н., ORCID: 0000-0002-3758-4930, Драпкина О. М. — директор, академик РАН, д.м.н., ORCID: 0000-0002-4453-8430, Ливзан М. А. — д.м.н., член-корр. РАН, ректор, зав. кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ORCID: 0000-0002-6581-7017, Скирденко Ю. П. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии, ORCID: 0000-0002-6225-2444, Горшков А. Ю. — к.м.н., зам. директора по научной и амбулаторно-поликлинической работе, руководитель лаборатории микроциркуляции и регионарного кровообращения отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-1423-214X, Горбенко А. В. — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-9703-9371, Дроздова Л. Ю. — к.м.н., руководитель лаборатории поликлинической терапии, ORCID: 0000-0002-4529-3308, Андреев К. А. — ассистент кафедры госпитальной терапии, эндокринологии, ORCID: 0000-0001-9976-573X, Блох А. И. — к.м.н., ассистент кафедры эпидемиологии, руководитель Сибирского федерального окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД, ORCID: 0000-0002-0756-2271, Гаус О. В. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии, ORCID: 0000-0001-9370-4768, Захарова Т. Д. — инспектор управления по медицинской деятельности и развитию регионального здравоохранения, ORCID: 0000-0001-8999-9727, Плотникова О. В. — д.м.н., зав. кафедрой гигиены труда, профпатологии, ORCID: 0000-0002-0696-3516, Федорин М. М. — ассистент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии, ORCID: 0000-0002-0238-4664].

MARKIZ study: screening for post-COVID-19 syndrome using a questionnaire to identify symptoms and risk factors for noncommunicable diseases

Nikolaev N. A.¹, Drapkina O. M.², Livzan M. A.¹, Skirdenko Yu. P.¹, Gorshkov A. Yu.², Gorbenko A. V.¹, Drozdova L. Yu.², Andreev K. A.¹, Blokh A. I.^{1,3}, Gaus O. V.¹, Zakharova T. D.¹, Plotnikova O. V.¹, Fedorin M. M.¹

¹Omsk State Medical University. Omsk; ²National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ³Omsk Research Institute of Natural Focal Infections. Omsk, Russia

Aim. To provide data on the diagnostic and prognostic value of questionnaire survey for post-COVID-19 syndrome during screening and regular medical check-ups of employees, as well as preventive medical examinations.

Material and methods. This single-center cross-sectional comparative study involved 1120 people (92.1% of the general population — all employees of the organization), including 195 men (67.3% of the general population) and 925 women (79.5% of the general population). All participants filled out the post-COVID-19 syndrome (PS) detection questionnaire, the Hospital Anxiety and Depression Scale and the QAA-25p Adherence Assessment Questionnaire. Potential adherence to treatment was calculated using the SCOPA software. Statistical processing was performed using tools adapted for medical and biomedical research (Python language; Sklearn, NumPy, Pandas libraries) and Statistica 6.13 (StatSoft Inc., USA).

Results. As a result, 47% of respondents noted at least one symptom that reduces the quality of life and/or performance efficacy. In all subsamples, women reported symptoms more frequently than men. The most informative indicators associated with post-COVID-19 syndrome are age (Mann-Whitney U test, $p=0.042$), number of PS symptoms (Mann-Whitney U test, $p=0.001$), severity of PS symptom (Mann-Whitney U test, $p=0.004$) and adherence to health care (Kruskal-Wallis H test, $p=0.021$). An increased level of anxiety is associated with all the analyzed symptoms, depression level with 6 symptoms, age with 5 symptoms, insufficient compliance with 3 symptoms.

Conclusion. PS questionnaire should be included in a comprehensive survey program of persons undergoing medical examinations. It is necessary to develop algorithms for the treatment and diagnosis of patients that take into account the number and severity of individual symptoms separately for men and women with consideration to their COVID-19 epidemiological status, as well as age and markers of anxiety, depression, and adherence to treatment.

Keywords: questionnaire, post-COVID syndrome, anxiety, depression, adherence to treatment.

Relationships and Activities. The study was carried out within the State Assignment № 05600031-21 "Introduction of technology for patient-centered treatment of patients with noncommunicable diseases based on adherence management" (№ 64.3-2021) for the period of 2021-2023.

Nikolaev N. A. * ORCID: 0000-0002-3758-4930, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Livzan M. A. ORCID: 0000-0002-6581-7017, Skirdenko Yu. P. ORCID: 0000-0002-6225-2444, Gorshkov A. Yu. ORCID: 0000-0002-1423-214X, Gorbenko A. V. ORCID: 0000-0001-9703-9371, Drozdova L. Yu. ORCID: 0000-0002-4529-3308, Andreev K. A. ORCID: 0000-0001-9976-573X, Blokh A. I. ORCID: 0000-0002-0756-2271, Gaus O. V. ORCID: 0000-0001-9370-4768, Zakharova T. D. ORCID: 0000-0001-8999-9727, Plotnikova O. V. ORCID: 0000-0002-0696-3516, Fedorin M. M. ORCID: 0000-0002-0238-4664.

*Corresponding author: med@omsk-osma.ru

Received: 16/11-2022

Revision Received: 28/11-2022

Accepted: 02/12-2022

For citation: Nikolaev N. A., Drapkina O. M., Livzan M. A., Skirdenko Yu. P., Gorshkov A. Yu., Gorbenko A. V., Drozdova L. Yu., Andreev K. A., Blokh A. I., Gaus O. V., Zakharova T. D., Plotnikova O. V., Fedorin M. M. MARKIZ study: screening for post-COVID-19 syndrome using a questionnaire to identify symptoms and risk factors for noncommunicable diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(12):3484. doi:10.15829/1728-8800-2022-3484. EDN HUBDME

ПС — постковидный синдром, COVID-19 — COroNa Virus Disease 2019 (новая коронавирусная инфекция), SARS-CoV-2 — Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2 (коронавирус 2, вызывающий тяжелый острый респираторный дистресс-синдром).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Подтверждена возможность выявления постковидного (COVID-19) синдрома (ПС) при комплексном анкетировании лиц, проходящих периодические и профилактические медицинские осмотры.

Что добавляют результаты исследования?

- В анкете для выявления ПС обосновано выделение оценки вклада появления/усиления когнитивных нарушений у респондентов в виде отдельного вопроса. Получены данные о тесной связи ПС с тревогой, депрессией и приверженностью лечению, что делает целесообразным включение соответствующих опросников в комплексную анкету медицинских осмотров.

Key messages

What is already known about the subject?

- The possibility of detecting post-COVID-19 syndrome was confirmed in a comprehensive survey of people undergoing screening and regular medical check-ups.

What might this study add?

- In the post-COVID-19 syndrome detection questionnaire, singling out the cognitive impairment assessment in respondents in the form of a separate question is justified. Data have been obtained on the close association of post-COVID-19 syndrome with anxiety, depression, and adherence to treatment, which makes it reasonable to include the relevant questionnaires in a comprehensive medical questionnaire.

Введение

В 2021г Омским государственным медицинским университетом (ОмГМУ) и Национальным медицинским исследовательским центром терапии и профилактической медицины (НМИЦ ТПМ) было организовано и выполнено одноцентровое одномоментное сравнительное исследование МАРКИЗ (Мониторинг эффективности Анкетирования для выявления симптомов и факторов Риска неИнфекционных Заболеваний), основной целью которого стала разработка унифицированной анкеты выявления отягощенной наследственности, жалоб, симптомов, характерных неинфекционных заболеваний и состояний для применения при проведении обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров работников, а также профилактических медицинских осмотров и диспансеризации.

Был определен широкий круг задач, включающий, в частности, анализ анамнеза респондентов в отношении новой коронавирусной инфекции COVID-19 (COrona VIRus Disease 2019), признаках постковидного синдрома (ПС) и их взаимосвязи с проявлениями тревоги или депрессии и приверженностью лечению.

Необходимость мониторинга ПС очевидна. Высокая мутационная активность вируса SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2) является глобальной проблемой, приобретающей особую значимость на фоне появления новых, все более активно распространяющихся вариантов. Изменение патогенности и вирулентности новых штаммов SARS-CoV-2 приводит к "мозаичности" клинических проявлений и тяжести течения заболевания, что ухудшает дифференциальную диагностику, усложняет подходы к лечению и увеличивает нагрузку на систему здравоохранения [1]. Широкое распространение варианта SARS-CoV-2 "дельта", имеющего повышенную контагиозность и сродство S-белка вируса к ангиотензинпревращающему ферменту-2 с пониженной узнаваемостью вирусных антигенов постинфекционными и поствакцинальными антителами [2-4], последующее вытеснение его вариантом "омикрон" с большим количеством мутаций в спайковом (шиповидном) белке и значимые риски возникновения новых, еще более вирулентных и патогенных мутаций при значительном количестве отдаленных осложнений, делают необходимым поиск качественных предикторов, позволяющих минимизировать такие риски.

Это тем более важно, поскольку условия, обеспечивающие продолжение пандемии COVID-19, пока сохраняются, чему в первую очередь способствует значительная доля населения, не имеющая иммунитета против COVID-19 при недостаточном охвате первичной вакцинацией и снижении мотивации к регулярной ревакцинации, что создает ус-

ловия для многократных повторных подъемов заболеваемости и формирует среду для дальнейших неблагоприятных мутаций SARS-CoV-2.

Целью публикации настоящего фрагмента исследования является представление сведений о диагностической и прогностической ценности анкетирования в отношении ПС.

Материал и методы

Одноцентровое одномоментное сравнительное исследование. Генеральная совокупность представлена 1215 лицами (290 мужчин — 23,9% и 925 женщин — 76,1%). В исследование с 29.09. по 20.10.2021г методом свободной сплошной выборки после проверки критериев включения и не включения (информированное добровольное согласие, полноценность и правильность заполнения анкеты исследования) было включено 1120 человек (92,1% генеральной совокупности — всех работников организации), в т.ч. 195 мужчин (67,3% генеральной совокупности) и 925 женщин (79,5% генеральной совокупности), что обеспечило достаточную репрезентативность исследовательской выборки.

Исследование выполнено в рамках государственного задания № 05600031-21 "Внедрение технологии пациентоориентированного лечения больных хроническими неинфекционными заболеваниями на основе управления приверженностью" (№ 64.3-2021) на период 2021-2023гг. Дизайн и программа исследования одобрены Локальным этическим комитетом (протокол № 128 от 3 февраля 2021г). Подробное изложение дизайна исследования и общая характеристика исследовательской выборки опубликованы ранее [5].

Участники исследования отвечали на 125 вопросов электронной анкеты, составленной в соответствии с методическими рекомендациями "Организация проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения"¹.

Для достижения цели настоящего фрагмента исследования анализировали данные, сформированные на основании заполнения респондентами "Анкеты выявления постковидного (COVID-19) синдрома (последствий перенесенной новой коронавирусной инфекции)"². ПС определен как "стойкие симптомы и/или отсроченные или долгосрочные осложнения по истечении 4 нед. с момента появления симптомов" [6], "Госпитальной шкалы тревоги и депрессии" [7] и опросника Количественной оценки потенциальной приверженности лечению (КОП-25п) [8].

Для повышения точности анализа вопрос 3.3. стандартной анкеты выявления ПС был разделен на два автономных ("появление/усиление усталости, и/или мышеч-

¹ Драпкина О. М., Дроздова Л. Ю., Калинина А. М. и др. Организация проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения. Методические рекомендации. Издание 2-е. М.: ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, 2020.

² Методическое пособие по проведению профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения, углубленной диспансеризации для граждан, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) (утв. Министерством здравоохранения РФ 2 июля 2021г) <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/401330284/>.

Таблица 1

Доля утвердительных ответов респондентов в анкете выявления ПС, %;
в скобках — доля респондентов, отметивших признак
как "существенно снижающий качество жизни и/или работоспособность", %

Количество ответов, указанных как причина снижения качества жизни и/или работоспособности	Подтвержденный COVID-19*				Нет подтверждения COVID-19	
	С ковид-пневмонией		Без ковид-пневмонии		Мужчины	Женщины
1 из 9	18,5 (14,8)	15,4 (15,4)	20 (6,6)	29,7 (15,4)	16,3 (6,5)	18,8 (7,4)
2 из 9	18,5 (-)	15,4 (4,4)	13,3 (-)	17,6 (8,8)	3,3 (0,7)	10,1 (2,5)
3 из 9	11,1 (-)	17,6 (4,4)	- (-)	6,6 (-)	7,2 (2)	5,8 (1,1)
4 из 9	11,1 (3,7)	5,5 (2,2)	- (-)	8,8 (-)	3,3 (-)	5,4 (1,1)
5 из 9	- (-)	6,6 (2,2)	- (-)	3,3 (-)	- (-)	2,5 (0,4)
6 из 9	- (-)	6,6 (-)	- (-)	- (-)	0,7 (-)	0,5 (-)
7 из 9	- (-)	2,2 (-)	- (-)	- (-)	0 (-)	0,5 (-)
8 из 9	- (-)	1,1 (-)	- (-)	- (-)	1,3 (-)	0,4 (0,2)
9 из 9	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)

Примечание: * — положительный результат лабораторного исследования на наличие рибонуклеиновой кислоты SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот или антигена SARS-CoV-2 с применением иммунохроматографического анализа.

ных болей, и/или головной боли, и/или дисавтономии внутренних органов" и "появление/усиление когнитивных нарушений, включая снижение памяти, умственной работоспособности и других познавательных функций мозга").

Потенциальную приверженность лечению (лекарственной терапии, медицинскому сопровождению, модификации образа жизни, общую приверженность лечению) рассчитывали в программе для ЭВМ "СКОПА" (свидетельство 2017615773 РФ).

Для оценки диагностической и прогностической ценности анкетирования в отношении ПС, была сформирована выборка респондентов, указавших на наличие хотя бы одного симптома ПС, распределенная в три стратифицированных по полу подвыборки — с подтвержденной ковид-пневмонией (подвыборка 1), с установленным диагнозом COVID-19, но без ковид-пневмонии (подвыборка 2), и без установленного (лабораторно подтвержденного) диагноза COVID-19 (подвыборка 3).

Статистическая обработка данных выполнена инструментами, адаптированными для медицинских и медико-биологических исследований. Уровнем значимости α устанавливали вероятность $<0,05$. Оценивая p -level, гипотезу H_0 на уровне значимости " p " принимали при $p > \alpha$ и отклоняли при $p < \alpha$. За ошибку первого рода (отклонение правильной гипотезы H_0) принимали величину α , за ошибку второго рода (неверное принятие H_0 , когда верна альтернативная H_1) — величину β . Различия в несвязанных выборках оценивали методами непараметрической статистики (Mann-Whitney U test; Kruskal-Wallis H test). Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$. Значения количественных признаков приведены в тексте как среднее выборочное (M), выборочное стандартное отклонение (SD), медиана (Me), минимальное (min) и максимальное (max) значения, интерквартильный размах (Q_{25} - Q_{75}). Математическую и статистическую обработку результатов проводили в программных пакетах "Microsoft 2010" (язык программирования Python; библиотеки анализа данных Sklearn, NumPy, Pandas) и "Statistica 6.13" (StatSoft Inc., США).

Результаты

Из 1120 участников исследования 438 (39,1%) отметили наличие хотя бы одного симптома ПС, снижающего качество жизни и/или работоспособность. Среди мужчин доля таких респондентов составила 35,9%, среди женщин — 50,1%. Распределение респондентов в зависимости от количества и доли ответов на отдельные вопросы анкеты было различным (таблица 1), в целом составив 67,8% у переболевших с ковид-пневмонией, 61,3% у переболевших без ковид-пневмонии и 42,7% лиц без подтвержденного COVID-19. Во всех подвыборках женщины отмечали симптомы ПС чаще, чем мужчины (70,3 vs 59,3% у переболевших с ковид-пневмонией, 65,9 vs 33,3% у переболевших без ковид-пневмонии, 44,1 vs 32% у лиц без подтвержденного COVID-19). При этом мужчины, переболевшие с ковид-пневмонией, отмечали одновременное наличие не >4 симптомов из 9, а переболевшие без ковид-пневмонии — не >2 . Переболевшие с ковид-пневмонией женщины отмечали до 8 симптомов одновременно, а переболевшие без ковид-пневмонии — до 5 симптомов.

Результаты оценки частоты встречаемости отдельных симптомов ПС представлены в таблице 2. Средняя частота встречаемости симптомов во всех подвыборках у женщин была существенно большей, чем у мужчин — 2,18 vs 1,33 у переболевших с ковид-пневмонией, 1,29 vs 0,47 у переболевших без ковид-пневмонии, 1,01 vs 0,72 у лиц без подтвержденного COVID-19. Привлекает внимание значительное преобладание 4-х симптомов (появление/усиление хронического кашля и/или одышки и снижение переносимости физической нагрузки; появление/усиление болей в груди и/или сердцебиений, и/или отеков на ногах; появление/усиление усталости и/или мышечных болей и/или

Таблица 2

Доля респондентов, выбравших хотя бы один утвердительный ответ в анкете выявления постковидного синдрома, %; в скобках — доля респондентов, отметивших признак как "существенно снижающий качество жизни и/или работоспособность", %

Симптомы ПС, указанные как причина снижения качества жизни и/или работоспособности	Подтвержденный COVID-19*				Нет подтверждения COVID-19	
	С ковид-пневмонией		Без ковид-пневмонии			
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
Появление/усиление хронического кашля и/или одышки и снижение переносимости физической нагрузки	22,2 (7,4)	38,5 (8,8)	6,7 (-)	9,9 (1,1)	13,1 (2,6)	12,3 (2,7)
Появление/усиление болей в груди и/или сердцебиений, и/или отеков на ногах	22,2 (3,7)	31,9 (5,5)	- (-)	24,2 (2,2)	9,8 (0,7)	14,6 (2,2)
Появление/усиление усталости, и/или мышечных болей, и/или головной боли, и/или дизавтономии внутренних органов	33,3 (7,4)	47,3 (7,7)	6,7 (-)	35,2 (7,7)	15,7 (1,3)	27,5 (6,3)
Появление/усиление когнитивных нарушений, включая снижение памяти, умственной работоспособности и других познавательных функций мозга	7,4 (7,4)	13,2 (13,2)	6,7 (6,6)	7,7 (7,7)	3,3 (3,3)	3,4 (3,4)
Нестабильное течение сахарного диабета (ранее протекавшего стабильно) или выявление сахарного диабета	3,7 (-)	5,5 (1,1)	- (-)	1,1 (-)	5,2 (0,7)	3,8 (0,9)
Выпадение волос или появление кожной сыпи	7,4 (-)	17,6 (5,5)	6,7 (-)	7,7 (-)	2,6 (-)	7,2 (0,5)
Появление/усиление болей в суставах	37 (3,7)	44 (12,1)	13,3 (-)	38,5 (9,9)	17 (3,3)	25,7 (5,2)
Потеря вкуса и/или обоняния	- (-)	11 (2,2)	6,7 (-)	12,1 (4,4)	2,6 (0,7)	3,1 (0,5)
Сохранение повышенной температуры	- (-)	8,8 (1,1)	- (-)	- (-)	2,6 (1,3)	3,1 (1,4)

Примечание: * — положительный результат лабораторного исследования на наличие рибонуклеиновой кислоты SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот или антигена SARS-CoV-2 с применением иммунохроматографического анализа. ПС — постковидный синдром.

Таблица 3

Доля респондентов с подтвержденным COVID-19, выбравших хотя бы один утвердительный ответ в анкете выявления ПС, %; в скобках — доля респондентов, отметивших признак как "существенно снижающий качество жизни и/или работоспособность", %

Симптомы ПС, указанные как причина снижения качества жизни и/или работоспособности	Подтвержденный COVID-19*			
	С ковид-пневмонией		Без ковид-пневмонии	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
Появление/усиление хронического кашля и/или одышки и снижение переносимости физической нагрузки	1,7 (2,9)	3,1 (3,3)	0,5 (-)	0,8 (0,4)
Появление/усиление болей в груди и/или сердцебиений, и/или отеков на ногах	2,3 (5,3)	2,2 (2,5)	- (-)	1,7 (1)
Появление/усиление усталости, и/или мышечных болей, и/или головной боли, и/или дизавтономии внутренних органов	2,1 (5,7)	1,7 (1,2)	0,4 (-)	1,3 (1,2)
Появление/усиление когнитивных нарушений, включая снижение памяти, умственной работоспособности и других познавательных функций мозга	2,2 (2,2)	3,9 (3,9)	2 (2)	2,3 (2,3)
Нестабильное течение сахарного диабета (ранее протекавшего стабильно) или выявление сахарного диабета	0,7 (-)	1,4 (1,2)	- (-)	0,3 (-)
Выпадение волос или появление кожной сыпи	2,8 (-)	2,4 (11)	2,6 (-)	1,1 (-)
Появление/усиление болей в суставах	2,2 (1,1)	1,7 (2,3)	0,8 (-)	1,5 (1,9)
Потеря вкуса и/или обоняния	- (-)	3,5 (4,4)	2,6 (-)	3,9 (8,8)
Сохранение повышенной температуры	- (-)	2,8 (0,8)	- (-)	- (-)

Примечание: * — положительный результат лабораторного исследования на наличие рибонуклеиновой кислоты SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот или антигена SARS-CoV-2 с применением иммунохроматографического анализа. ПС — постковидный синдром.

головной боли и/или дизавтономии внутренних органов; появление/усиление болей в суставах) в подвыборке мужчин и женщин, переболевших с ковид-пневмонией, сохраняющиеся (за исключением первого симптома) в подвыборке женщин, перебо-

левших без ковид-пневмонии, как по сравнению с частотой ответов на другие вопросы анкеты внутри подвыборки, так и в сравнении с респондентами без установленного диагноза COVID-19 (во всех случаях Mann-Whitney U test, $p \geq 0,05$).

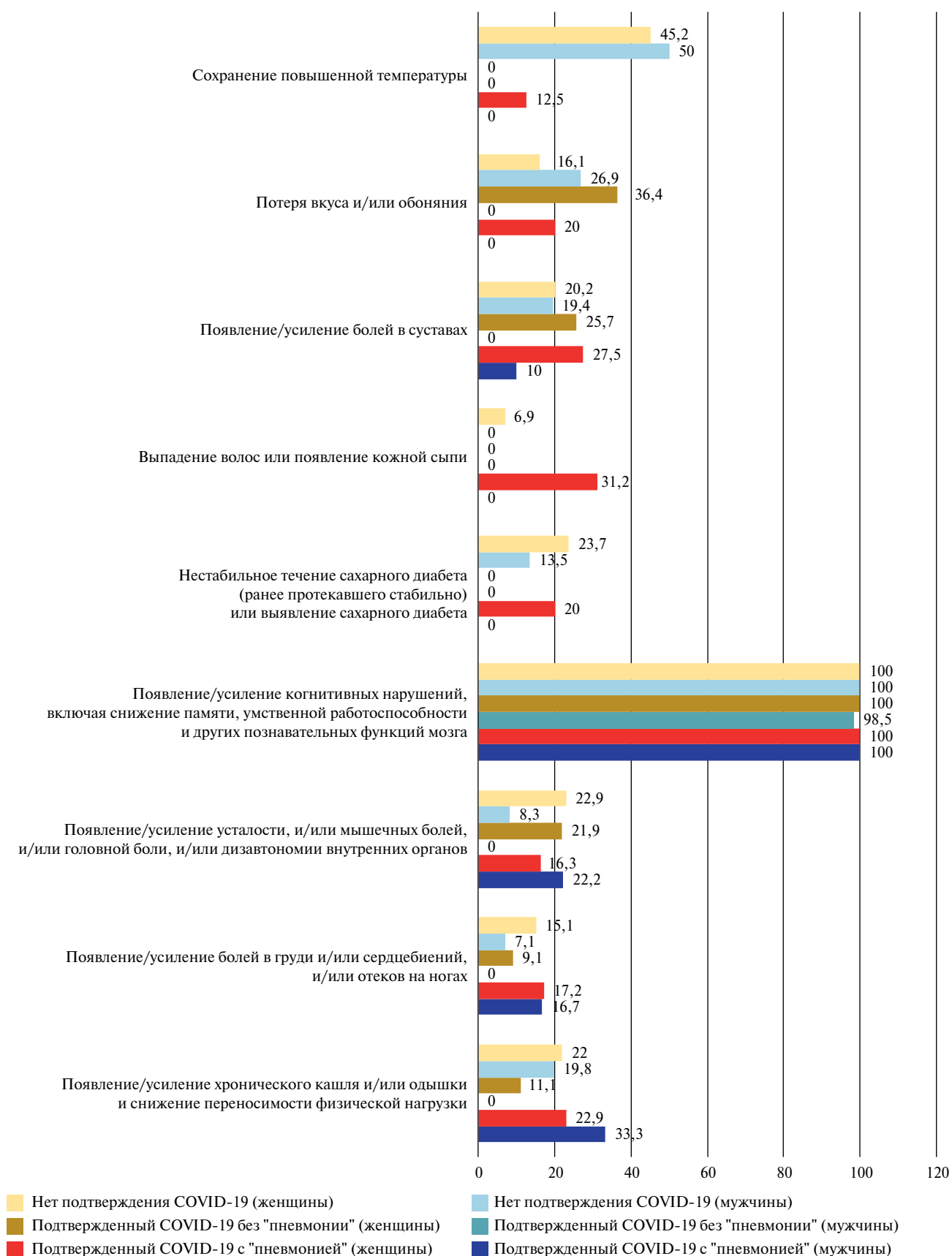


Рис. 1 Доля респондентов, отметивших признак ПС как "существенно снижающий качество жизни и/или работоспособность" (в % от общего количества утвердительных ответов).

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Таблица 4

Доля женщин в сравнении с мужчинами, выбравших хотя бы один утвердительный ответ в анкете выявления ПС, %; в скобках доля женщин, отметивших признак как "существенно снижающий качество жизни и/или работоспособность"

Симптомы ПС, указанные как причина снижения качества жизни и/или работоспособности	Подтвержденный COVID-19* с ковид-пневмонией	Подтвержденный COVID-19* без ковид-пневмонии	Нет подтверждения COVID-19
Появление/усиление хронического кашля и/или одышки и снижение переносимости физической нагрузки	1,7 (1,2)	1,5 (1,1)	0,9 (2,7)
Появление/усиление болей в груди и/или сердцебиений, и/или отеков на ногах	1,4 (1,5)	- (2,2)	1,5 (2,2)
Появление/усиление усталости, и/или мышечных болей, и/или головной боли, и/или дисавтономии внутренних органов	1,4 (1)	5,3 (7,7)	1,8 (6,3)
Появление/усиление когнитивных нарушений, включая снижение памяти, умственной работоспособности и других познавательных функций мозга	1,8 (1,8)	1,2 (1,2)	1 (3,4)
Нестабильное течение сахарного диабета (ранее протекавшего стабильно) или выявление сахарного диабета	1,5 (1,1)	1,1 (-)	0,7 (0,9)
Выпадение волос или появление кожной сыпи	2,4 (5,5)	1,2 (-)	2,8 (0,5)
Появление/усиление болей в суставах	1,2 (3,3)	2,9 (9,9)	1,5 (5,2)
Потеря вкуса и/или обоняния	11 (2,2)	1,8 (4,4)	1,2 (0,5)
Сохранение повышенной температуры	8,8 (1,1)	- (-)	1,2 (1,4)

Примечание: * — положительный результат лабораторного исследования на наличие рибонуклеиновой кислоты SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот или антигена SARS-CoV-2 с применением иммунохроматографического анализа. ПС — постковидный синдром.

Анализ распределения ответов по критерию "симптом, существенно снижающий качество жизни и/или работоспособность" позволил особо выделить симптом "появление/усиление когнитивных нарушений, включая снижение памяти, умственной работоспособности и других познавательных функций мозга" как наиболее значимый для респондентов. Это ярко иллюстрирует распределение, представленное на рисунке 1, где видно, что у отметивших данный симптом респондентов, доля оценивших его как "существенный" во всех выборках достигает или приближается к 100%.

Сравнительный анализ частоты выявления симптомов ПС (включая дополнительно выделение существенных симптомов) у респондентов, перенесших подтвержденный COVID-19 в сравнении с респондентами без подтвержденного заболевания (таблица 3) позволил выделить у них многократно преобладающие симптомы. Так, у мужчин, переболевших с ковид-пневмонией, 5 симптомов ПС встречаются в ≥ 2 раза чаще (у переболевших без ковид-пневмонии — 3 симптома), у женщин в аналогичных подвыборках — 6 и 3 симптома, соответственно.

Симптомы ПС, охарактеризованные как "существенные", демонстрируют еще большие различия между выборками. В подвыборке мужчин, переболевших с ковид-пневмонией, симптомы усталости и дисавтономии встречаются в 5,7 раза, а болей

в груди в 5,3 раза чаще, чем в подвыборке мужчин без подтвержденного COVID-19. В аналогичных подвыборках женщины чаще отмечали симптомы потери вкуса и обоняния — в 4,4 раза, когнитивных нарушений — в 3,9 раза, кашля и одышки — в 3,3 раза. В подвыборках переболевших без ковид-пневмонии столь яркие различия отсутствовали за исключением симптома потери вкуса и обоняния у женщин, встречавшегося у них чаще в 8,8 раз.

При сравнительной оценке частоты встречаемости симптомов ПС внутри подвыборок (таблица 4) общее количество симптомов во всех случаях чаще встречалось у женщин. При этом "существенные" симптомы ПС демонстрировали наибольшее отличие при ответах на вопросы о выпадении волос и кожной сыпи (в 5,5 раз чаще у женщин в подвыборке переболевших с ковид-пневмонией) и болях в суставах (в 9,9 раз чаще у женщин в подвыборке переболевших без ковид-пневмонии).

Однофакторный дисперсионный анализ независимых и зависимых переменных исследовательской базы позволил выделить наиболее информативные показатели анкетирования в отношении ПС.

Для респондентов, включенных в подвыборку переболевших с ковид-пневмонией, такими факторами, вне зависимости от пола, являются возраст (Mann-Whitney U test, $p=0,042$), количество симптомов ПС (Mann-Whitney U test, $p=0,001$) и выраженность симптома ПС (Mann-Whitney U test,

Таблица 5

Влияние возраста, количества и выраженности симптомов ПС, уровня тревоги и депрессии и приверженности лечению на развитие ковид-пневмонии у респондентов с подтвержденным диагнозом COVID-19

Независимые переменные	Зависимые переменные	
	Подтвержденный COVID-19 с ковид-пневмонией	Подтвержденный COVID-19 без ковид-пневмонии
Возраст	0,042*	0,427
Количество симптомов постковидного синдрома	0,001*	0,07
Выраженность симптома постковидного синдрома	0,004*	0,053
Уровень тревоги	0,113	0,076
Уровень депрессии	0,984	0,895
Приверженность лекарственной терапии	0,24	0,118
Приверженность медицинскому сопровождению	0,068	0,021**
Приверженность модификации образа жизни	0,695	0,418
Приверженность лечению	0,25	0,111

Примечание: * — $p < 0,05$ по Mann-Whitney U test, ** — $p < 0,05$ по Kruskal-Wallis H test.

$p=0,004$). Для респондентов, включенных в подвыборку переболевших без ковид-пневмонии, таким фактором, вне зависимости от пола, является только приверженность медицинскому сопровождению (Kruskal-Wallis H test, $p=0,021$) (таблица 5).

Симптомы ПС оказались по-разному связаны с независимыми переменными анкеты (таблица 6). Хронический кашель, одышка и снижение толерантности к нагрузке были значимо связаны с тревогой и депрессией (Kruskal-Wallis H test, $p=4,5 \times 10^{-5}$ и $p=6,34 \times 10^{-5}$), и приверженностью медицинскому сопровождению, модификации образа жизни и лечению (Kruskal-Wallis H test, $p=0,021$, $p=0,047$ и $p=0,043$). Боль в груди, сердцебиение и развитие отеков значимо связаны только с тревогой и депрессией (Kruskal-Wallis H test, $p=8,72 \times 10^{-9}$ и $p=0,001$). Усталость, мышечные боли и дизавтономии связаны с тревогой, депрессией и возрастом респондентов (Kruskal-Wallis H test, $p=0,000$, $p=0,005$ и $p=0,01$). Когнитивные нарушения связаны только с тревогой и депрессией (Mann-Whitney U test, $p=2,63 \times 10^{-6}$ и $p=0,000$). Нестабильное течение сахарного диабета продемонстрировало статистически значимую связь со всеми независимыми переменными, за исключением приверженности модификации образа жизни. Выпадение волос и кожная сыпь связаны с возрастом, уровнем тревоги и приверженностью лекарственной терапии (Kruskal-Wallis H test, $p=0,004$, $p=0,009$ и $p=0,042$). С возрастом, тревогой и депрессией связана суставная боль (Kruskal-Wallis H test, $p=1,51 \times 10^{-12}$, $p=0,029$ и $p=0,000$). Потеря вкуса и обоняния связаны с тревогой и приверженностью лекарственной терапии (Kruskal-Wallis H test, $p=0,000$ и $p=0,046$). Гипертермия связана с возрастом и уровнем тревоги (Kruskal-Wallis H test, $p=0,04$ и $p=0,006$).

Повышенный уровень тревоги оказался единственной независимой переменной, связанной

со всеми 9-ю анализируемыми симптомами ПС, уровень депрессии маркировал 6 симптомов, возраст — 5 симптомов, недостаточная приверженность лекарственной терапии — 3 симптома.

Обсуждение

Как показали многочисленные исследования (Carfi A, et al., 2020, Bergwerk M, et al., 2021, Huang C, et al., 2021), подтверждаемые развитием эпидемиологической ситуации сезона 2022г, в мире продолжается распространение новых, различных, в т.ч. высоко вирулентных и более патогенных мутаций COVID-19, активность которых, несмотря на волнообразный характер пандемии, остается высокой, а качество прогнозов распространения и превенция рисков — при этом все еще недостаточны [2-4]. Учитывая это, в настоящем фрагменте исследования продемонстрирована целесообразность включения "Анкеты выявления постковидного (COVID-19) синдрома (последствий перенесенной новой коронавирусной инфекции)" в программы комплексного анкетирования лиц, проходящих периодические и профилактические медицинские осмотры, и диспансеризацию, как минимум, на период активной циркуляции в популяции коронавирусной инфекции COVID-19.

Однако при дальнейшем использовании анкеты авторы считают целесообразным разделить вопрос 3.3. на два, заполняемых и анализируемых отдельно, в формулировках: 3.3.А "Оцените вклад появления/усиления усталости, и/или мышечных болей, и/или головной боли, и/или дизавтономии (функциональные нарушения регуляции деятельности желудочно-кишечного тракта, печени, почек, мочевого пузыря, легких, сердца, желез внутренней и внешней секреции, кровеносных и лимфатических сосудов) как причины снижения качества жизни и/или работоспособности" и 3.3.Б "Оцените вклад появле-

Таблица 6

Влияние возраста, уровня тревоги и депрессии и приверженности лечению на симптомы ПС

Зависимые переменные	Независимые переменные						
	Возраст	Уровень тревоги	Уровень депрессии	Приверженность лекарственной терапии	Приверженность медицинскому сопровождению	Приверженность модификации образа жизни	Приверженность лечению
Появление/усиление хронического кашля и/или одышки и снижение переносимости физической нагрузки	0,101	$4,5 \times 10^{-5**}$	$6,34 \times 10^{-5**}$	0,078	0,021**	0,0469**	0,043**
Появление/усиление болей в груди и/или сердцебиений, и/или отеков на ногах	0,1691	$8,72 \times 10^{-9**}$	0,000**	0,182	0,283	0,567	0,269
Появление/усиление усталости, и/или мышечных болей, и/или головной боли, и/или дисавтономии внутренних органов	0,01**	0,000**	0,005**	0,135	0,428	0,368	0,318
Появление/усиление когнитивных нарушений, включая снижение памяти, умственной работоспособности и других познавательных функций мозга	0,692	$1,63 \times 10^{-6*}$	0,000*	0,667	0,547	0,187	0,949
Нестабильное течение сахарного диабета (ранее протекавшего стабильно) или выявление сахарного диабета	0,001**	0,001**	$3,57 \times 10^{-5**}$	0,022**	0,04**	0,217	0,029**
Выпадение волос или появление кожной сыпи	0,004**	0,009**	0,075	0,042**	0,108	0,256	0,062
Появление/усиление болей в суставах	$1,51 \times 10^{-12**}$	0,029**	0,000**	0,76	0,504	0,161	0,802
Потеря вкуса и/или обоняния	0,086	0,000**	0,117	0,046**	0,127	0,282	0,06
Сохранение повышенной температуры	0,04**	0,006**	0,008**	0,465	0,429	0,093	0,681

Примечание: * — $p < 0,05$ по Mann-Whitney U test, ** — $p < 0,05$ по Kruskal-Wallis H test.

ния/усиления когнитивных нарушений (снижение памяти, умственной работоспособности и других познавательных функций мозга) как причины снижения качества жизни и/или работоспособности", включив указанные изменения в регламентирующие федеральные документы. В пользу такого решения, прежде всего, свидетельствуют полученные данные о высокой диагностической ценности изолированного вопроса о симптомах когнитивных функций (таблица 2, рисунок 1).

По мнению авторов временных методических рекомендаций "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)"³, продолжает нарастать важность выявления

таких состояний, как "Long Covid". Поэтому нам представляется значимым, что в исследовании показана возможность использования анкетирования не только для определения индивидуальной лечебно-профилактической траектории пациента с выявленными симптомами ПС, но и для формирования информационной эпидемиологической базы, способной послужить основой выработки организационных решений в сфере профилактики и охраны здоровья лиц, перенесших COVID-19, с учетом анализа здоровья отдельных контингентов, в т.ч. количества и выраженности симптомов ПС.

При этом следует обратить внимание на сложность таких решений, прежде всего связанную с "мозаичностью" симптомов, достаточно часто выявляемых у участников медицинских осмотров при отрицательных результатах лабораторного исследования на вирус SARS-CoV-2, либо антитела к нему, а также отрицающих факт заболевания COVID-19.

³ Временные методические рекомендации "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 17" (утв. Министерством здравоохранения РФ 14.12.2022г), <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/405843095/>.

Указанное может привести к риску принятия значительного количества медицинских решений, связанных с потенциально необоснованным консультированием и дополнительным обследованием таких пациентов, что способно создавать избыточную нагрузку на систему здравоохранения и приводить к дополнительным затратам материальных и финансовых ресурсов.

Для того чтобы минимизировать риски таких потерь, с учетом результатов настоящего исследования, целесообразно разработать формализованные алгоритмы лечебно-диагностических траекторий пациентов, учитывающие количество и выраженность отдельных симптомов ПС отдельно для мужчин и женщин, с учетом их эпидемиологического статуса в отношении COVID-19 — лица с установленным диагнозом COVID-19 и подтвержденной ковид-пневмонией; лица с установленным диагнозом COVID-19, но без ковид-пневмонии; лица без установленного диагноза COVID-19. При этом последняя группа лиц, безусловно, требует дальнейшего углубленного изучения в отношении диагностики и мониторинга ПС, поскольку вопрос рисков и тяжести постковидных осложнений в среднесрочном и долгосрочном периоде у таких пациентов наименее изучен.

Безусловно важными являются новые данные о тесной связи ПС с тревогой, депрессией и приверженностью лечению, что делает целесообразным включение соответствующих опросников в комплексную анкету медицинских осмотров. Более подробно вопросы выявления тревоги и депрессии и количественной оценки приверженности лечению будут рассмотрены в следующих статьях.

Ограничения исследования. Поскольку последним днем заполнения электронной анкеты исследовательской выборки было 20 октября 2021г, в исследование были включены лица, переболевшие циркулирующими на указанную дату вариантами SARS-CoV-2, при этом отсутствовали лица, инфицированные вариантом "омикрон" (SARS-CoV-2 B.1.1.529), распространившимся в России позднее, но в настоящее время вытеснившим другие варианты SARS-CoV-2. Таким образом, регистрируемые в исследовании проявления ПС относятся к ранее циркулирующим вариантам вируса, и не могут быть прямо экстраполированы на проявления ПС после заболевания, вызванного SARS-CoV-2 B.1.1.529. Также к ограничениям исследования авторы относят неустраняемые недостатки анкетирования, как исследовательского инструмента: потенциальное уменьшение надежности и качества предоставляемых сведений в связи с невозмож-

ностью получения объективной системной информации о мнениях, мотивах и ценностях респондентов; возможное смещение выборки, связанное с образовательным уровнем и социальным статусом респондентов; потенциальный риск искажения информации при заполнении анкеты, связанный с невозможностью дифференцировать совокупность личных представлений респондентов от совокупности представлений, сформировавшихся под влиянием социума.

Этические вопросы и защита персональной информации. Проведение настоящего исследования осуществлено в соответствии с Хельсинкской декларацией⁴, Национальным стандартом РФ "Надлежащая клиническая практика" ГОСТ Р 52379-2005 от 25.09.05⁵ и руководящими документами International Conference on Harmonization — Good Clinical Practice (ICH GCP). В целях исполнения статьи 93 Федерального закона № 323-ФЗ от 21.11.2011г "Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации" и перечисленных выше документов, каждый респондент подписал надлежащее информированное согласие на обработку своих персональных данных в целях настоящего исследования.

Заключение

Включение "Анкеты выявления постковидного (COVID-19) синдрома (последствий перенесенной новой коронавирусной инфекции)" в программы комплексного анкетирования лиц, проходящих медицинские осмотры в настоящее время целесообразно. Необходима разработка алгоритмов лечебно-диагностических траекторий пациентов, учитывающие количество и выраженность отдельных симптомов ПС отдельно для мужчин и женщин, с учетом их эпидемиологического статуса в отношении COVID-19, а также учитывающие дополнительные маркеры — возраст, тревога, депрессия, приверженность лечению.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках государственного задания № 05600031-21 "Внедрение технологии пациенто-ориентированного лечения больных хроническими неинфекционными заболеваниями на основе управления приверженностью" (№ 64.3-2021) на период 2021-2023гг.

⁴ World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Accessed 05.01.2022.

⁵ ГОСТ Р 52379-2005 "Надлежащая клиническая практика". Национальный стандарт Российской Федерации. М.; 2006.

Литература/References

1. Livzan MA, Drapkina OM, Nikolaev NA, et al. Algorithms for adult outpatient care of coronavirus disease 2019 (COVID-19) and its Assumption. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(4):2916. (In Russ.) Ливзан М.А., Драпкина О.М., Николаев Н.А. и др. Алгоритмы амбулаторной медицинской помощи взрослым пациентам с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) и подозрением на нее. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(4):2916. doi:10.15829/1728-8800-2021-2916.
2. Bergwerk M, Gonen T, Lustig Y, et al. Covid-19 Breakthrough Infections in Vaccinated Health Care Workers. N Engl J Med. 2021;385:1474-84. doi:10.1056/NEJMoa2109072.
3. Carfi A, Bernabei R, Landi F, for the Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. JAMA. 2020;324(6):603-5. doi:10.1001/jama.2020.12603.
4. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. Lancet. 2021;10270(397):220-32. doi:10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
5. Nikolaev NA, Drapkina OM, Livzan MA, et al. Evaluation of the effectiveness of a questionnaire to identify symptoms and risk factors for the development of non-communicable diseases (MARKIZ study): study design and general characteristics of the research sample. Profilakticheskaya Meditsina. 2022;25(6):54-60. (In Russ.) Николаев Н.А., Драпкина О.М., Ливзан М.А. и др. Оценка эффективности анкетирования для выявления симптомов и факторов риска неинфекционных заболеваний (исследование "маркиз"): дизайн исследования и общая характеристика исследовательской выборки. Профилактическая медицина. 2022;25(6):54-60. doi:10.17116/profmed20222506154.
6. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Nat Med. 2021;27:601-15. doi:10.1038/s41591-021-01283-z.
7. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. Acta Psychiatr Scand. 1983;67:361-70. doi:10.1111/j.16000447.1983.tb09716.x.
8. Drapkina OM, Livzan MA, Martynov AI, et al. The first Russian expert consensus on the quantitative evaluation of the treatment adherence: pivotal issues, algorithms and recommendations. Medical news of the North Caucasus. 2018;13(1,2):259-71. (In Russ.) Драпкина О.М., Ливзан М.А., Мартынов А.И. и др. Первый Российский консенсус по количественной оценке приверженности к лечению: основные положения, алгоритмы и рекомендации. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018;13(1,2):259-71. doi:10.14300/mnnc.2018.13039.