

Динамика показателей липидного профиля после острого периода COVID-19. Субанализ международного регистра "Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)" (12 месяцев наблюдения)

Арутюнов Г. П.^{1,2}, Тарловская Е. И.^{1,3}, Арутюнов А. Г.^{1,4}, Поляков Д. С.^{3,5}, Григорьева Н. Ю.⁵, Губарева И. В.⁶, Камилова У. К.⁷, Ким З. Ф.⁸, Кузнецова А. С.⁹, Кузнецова Т. Ю.¹⁰, Рузанов Д. Ю.¹¹, Сваровская А. В.¹², Смирнова Е. А.¹³, Сугралиев А. Б.¹⁴, Фролова И. А.¹⁵, Аймаханова Г. Т.¹⁴, Батлук Т. И.¹, Башкинов Р. А.^{1,16}, Бикушова И. В.¹³, Гордейчук Е. Д.^{1,2}, Губарева Е. Ю.⁶, Евдокимов Д. С.¹⁶, Закирова Г. А.⁷, Логинова А. О.¹⁷, Мельников Е. С.^{1,16}, Моисеенко Н. Б.⁵, Трубникова М. А.^{1,18}, Щербаков С. Ю.¹⁹

Цель. Анализ динамики показателей липидного спектра во время острого периода новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и в течение 12 мес. после выписки из стационара (постковидный период) в сравнении с уровнем показателей липидного спектра пациентов до заболевания COVID-19.

Материал и методы. Субанализ регистра осуществлялся следующим образом: врачи-исследователи в каждом из центров, включавших пациентов в регистр АКТИВ, выбрали из базы данных пациентов, соответствующих трем критериям: (1) наличие результатов лабораторного анализа липидного спектра не более чем за 60 дней до заболевания COVID-19; (2) наличие результатов лабораторного анализа липидного спектра во время острого периода; (3) наличие результатов лабораторного анализа липидного спектра в течение 6-12 мес. после выписки из стационара.

Результаты. У пациентов, перенесших COVID-19, при сравнении показателей липидного спектра до заболевания, во время острого периода и в течение 1 года после выздоровления найдено снижение уровней всех показателей липидного спектра в остром периоде и последующее их повышение.

В постковидном периоде у 25,7% пациентов наблюдалось повышение показателей липидного профиля (повышение уровней общего холестерина (ХС) и/или ХС липопротеинов низкой плотности и/или триглицеридов и/или ХС за исключением липопротеинов высокой плотности на $\geq 0,5$ ммоль/л) несмотря на то, что гиполипидемическая терапия у этих пациентов группы была как минимум не хуже, чем у пациентов без динамики параметров липидного спектра. При многофакторном анализе установлено, что такие переменные, как возраст (прямая связь), индекс массы тела (прямая связь), расчетная скорость клубочковой фильтрации в остром периоде (обратная связь) и уровень ХС за исключением липопротеинов высокой плотности в остром периоде (обратная связь), а также хроническая сердечная недостаточность, ожирение и цитокиновый шторм в остром периоде COVID-19, являются независимыми предикторами повышения одного или нескольких показателей липидного спектра на $\geq 0,5$ ммоль/л в течение 6-12 мес. постковидного периода.

Заключение. COVID-19, вероятно, способствует возникновению и/или прогрессированию нарушений липидного обмена у пациентов, переживших COVID-19 (выявлено в популяции Евразийского региона).

Ключевые слова: COVID-19, дислипидемия, липидный профиль.

Отношения и деятельность: нет.

¹Евразийская ассоциация терапевтов, Москва, Россия; ²ФГАУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия; ³ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, Нижний Новгород, Россия; ⁴Национальный Институт Здравоохранения им. акад. С. Авдалбекяна, Ереван, Армения; ⁵ФГАУ ВО Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского, Нижний Новгород, Россия; ⁶ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара, Россия; ⁷Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации, Ташкент, Узбекистан; ⁸ГАУЗ Городская Клиническая Больница № 7 г. Казани, Казань, Россия; ⁹ФГБОУ ВО Южно-Уральский Государственный Медицинский Университет Минздрава России, Челябинск, Россия; ¹⁰ФГБОУ ВО Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, Россия; ¹¹УО Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь; ¹²НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, Россия; ¹³ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, Рязань, Россия; ¹⁴Казахский

национальный медицинский университет им. С. Д. Асфендиярова Минздрава Республики Казахстан, Алма-Ата, Казахстан; ¹⁵ФБУЗ Приволжский окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агентства, Нижний Новгород, Россия; ¹⁶ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ¹⁷ФБУЗ НО НИИ — Специализированная кардиохирургическая клиника им. акад. Б. А. Королёва, Нижний Новгород, Россия; ¹⁸ООО "Клиника Фомина", Сочи, Россия; ¹⁹Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Казань, Россия.

Арутюнов Г. П.* — д.м.н., профессор, президент Евразийской Ассоциации Терапевтов, член-корр. РАН, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета, заслуженный врач РФ, ORCID: 0000-0002-6645-2515, Тарловская Е. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и кардиологии, ORCID: 0000-0002-9659-7010, Арутюнов А. Г. — д.м.н., вице-президент Евразийской Ассоциации Терапевтов, профессор Национального Института Здравоохранения имени акад. С. Авдалбекяна, ORCID: 0000-0003-1180-3549, Поляков Д. С. — д.м.н., доцент кафедры терапии и кардиологии, профессор кафедры экспериментальной и ядерной медицины, ORCID: 0000-0001-8421-0168, Григорьева Н. Ю. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой клинической медицины, ORCID: 0000-0001-6795-7884, Губарева И. В. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-1881-024X, Камилова У. К. — д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе, ORCID: 0000-0002-5104-456X, Ким З. Ф. — к.м.н., доцент, зам. главного врача по медицинской части, ORCID: 0000-0003-4240-3329, Кузнецова А. С. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-1136-7284, Кузнецова Т. Ю. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней, эпидемиологии, зам. директора по ПДО, ORCID: 0000-0002-6654-1382, Рузанов Д. Ю. — к.м.н., доцент, проректор по лечебной работе, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии, ORCID: 0000-0001-5291-4937, Сваровская А. В. — к.м.н., ORCID: 0000-0001-7834-2359, Смирнова Е. А. — зав. кафедрой внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-0334-6237, Сугралиев А. Б. — к.м.н., доцент, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом пропедевтики, ORCID: 0000-0002-8255-4159, Фролова И. А. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0003-2274-6543, Аймаханова Г. Т. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней с курсом пропедевтики, ORCID: нет, Батлук Т. И. — к.м.н., медицинский советник, ORCID: 0000-0002-0210-2321, Башкинов Р. А. — медицинский советник, аспирант кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э. Э. Эйхвальда 2019-2022, ORCID: 0000-0001-9344-1304, Бикушова И. В. — ассистент кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-4152-4885, Гордейчук Е. Д. — медицинский консультант, лечащий врач, ORCID: 0000-0002-6334-907X, Губарева Е. Ю. — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии, врач отделения функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-6824-3963, Евдокимов Д. С. — аспирант кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-3107-1691, Закирова Г. А. — лечащий врач, ORCID: 0000-0003-3577-456X, Логинова А. О. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0001-8064-9130, Мельников Е. С. — медицинский советник, аспирант кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э. Э. Эйхвальда 2020-2023, ORCID: 0000-0002-8521-6542, Моисеенко Н. Б. — студент, ORCID: 0000-0003-2072-6370, Трубникова М. А. — медицинский советник, врач-нефролог, ORCID: 0000-0003-4116-096X, Щербаков С. Ю. — ординатор по дисциплине "анестезиология и реаниматология", ORCID: нет.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): arut@ossn.ru

ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ОР — отношение рисков, ОХС — общий холестерин, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СРБ — С-реактивный белок, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС не-ЛВП — холестерин за исключением липопротеинов высокой плотности, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

Рукопись получена 28.11.2023

Рецензия получена 20.12.2023

Принята к публикации 29.12.2023



Для цитирования: Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г., Поляков Д. С., Григорьева Н. Ю., Губарева И. В., Камиллова У. К., Ким З. Ф., Кузнецова А. С., Кузнецова Т. Ю., Рузанов Д. Ю., Сваровская А. В., Смирнова Е. А., Сугралиев А. Б., Фролова И. А., Аймаханова Г. Т., Батлук Т. И., Башкинов Р. А., Бикушова И. В., Гордейчук Е. Д., Губарева Е. Ю., Евдокимов Д. С., Закирова Г. А., Логинова А. О., Мельников Е. С., Моисеенко Н. Б., Трубникова М. А., Щербачев С. Ю. Динамика показателей липидного профиля после острого периода COVID-19. Субанализ международного регистра "Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)" (12 месяцев наблюдения). *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(3):5716. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5716. EDN ANRAPN

Lipid profile changes after the acute COVID-19 period. Sub-analysis of the International Registry "Dynamics Analysis of Comorbidities in SARS-CoV-2 Survivors" (AKTIV SARS-CoV-2)" (12-month follow-up)

Arutyunov G. P.^{1,2}, Tarlovskaya E. I.^{1,3}, Arutyunov A. G.^{1,4}, Polyakov D. S.^{3,5}, Grigorieva N. Yu.⁵, Gubareva I. V.⁶, Kamilova U. K.⁷, Kim Z. F.⁸, Kuznetsova A. S.⁹, Kuznetsova T. Yu.¹⁰, Ruzanov D. Yu.¹¹, Svarovskaya A. V.¹², Smirnova E. A.¹³, Sugraliev A. B.¹⁴, Frolova I. A.¹⁵, Aimakhanova G. T.¹⁴, Batluk T. I.¹, Bashkinov R. A.^{1,16}, Bikushova I. V.¹³, Gordeychuk E. D.^{1,2}, Gubareva E. Yu.⁶, Evdokimov D. S.¹⁶, Zakirova G. A.⁷, Loginova A. O.¹⁷, Melnikov E. S.^{1,16}, Moiseenko N. B.⁵, Trubnikova M. A.^{1,18}, Shcherbakov S. Yu.¹⁹

Aim. To analyze the lipid profile changes during the acute phase of coronavirus disease 2019 (COVID-19) and within 12 months after discharge from the hospital (post-Covid period) in comparison with the lipid profile of patients before COVID-19.

Material and methods. The subanalysis of the registry was carried out as follows: clinical investigators in each of the centers included patients in the AKTIV registry selected from the database patients who met three following criteria: (1) availability of lipid profile test no more than 60 days before COVID-19; (2) availability of lipid profile test during the acute period; (3) availability of lipid profile test within 6-12 months after discharge from the hospital.

Results. In patients after COVID-19, a decrease in the levels of all lipid profile parameters in the acute COVID-19 phase and their subsequent increase were found. In the post-COVID-19 period, 25.7% of patients experienced an increase in lipid profile parameters (increased levels of total cholesterol (TC) and/or cholesterol, low-density lipoproteins and/or triglycerides and/or cholesterol excluding high-density lipoproteins by ≥ 0.5 mmol/l) despite the fact that lipid-lowering therapy in these patients was at least no worse than in patients without lipid profile changes. Multivariate analysis found that such variables as age (direct relationship), body mass index (direct relationship), estimated glomerular filtration rate in the acute phase (inverse relationship) and cholesterol level excluding high-density lipoproteins in the acute period (inverse relationship), as well as heart failure, obesity and cytokine storm in the acute COVID-19 phase are independent predictors of an increase in one or more lipid parameters by ≥ 0.5 mmol/l over 6-12 months of post-COVID-19 period.

Conclusion. COVID-19 likely contributes to the onset and/or progression of lipid metabolism disorders in COVID-19 survivors (Eurasian population).

Keywords: COVID-19, dyslipidemia, lipid profile.

Relationships and Activities: none.

¹Eurasian Association of Therapists, Moscow, Russia; ²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; ³Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia; ⁴S. Avdalkbekyan National Institute of Health, Yerevan, Armenia; ⁵Lobachevsky National Research State University, Nizhny Novgorod, Russia; ⁶Samara State Medical University, Samara, Russia; ⁷Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation, Tashkent, Uzbekistan; ⁸City Clinical Hospital № 7 of Kazan, Kazan,

Russia; ⁹South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia; ¹⁰Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia; ¹¹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus; ¹²Cardiology Research Institute, Tomsk National Medical Research Center, Tomsk, Russia; ¹³Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia; ¹⁴Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Alma-Ata, Kazakhstan; ¹⁵Privolzhsky District Medical Center of the Federal Medical and Biological Agency, Nizhny Novgorod, Russia; ¹⁶I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia; ¹⁷Research Institute — Korolev Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russia; ¹⁸LLC "Fomin Clinic", Sochi, Russia; ¹⁹Kazan State Medical Academy — branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russia.

Arutyunov G. P.* ORCID: 0000-0002-6645-2515, Tarlovskaya E. I. ORCID: 0000-0002-9659-7010, Arutyunov A. G. ORCID: 0000-0003-1180-3549, Polyakov D. S. ORCID: 0000-0001-8421-0168, Grigorieva N. Yu. ORCID: 0000-0001-6795-7884, Gubareva I. V. ORCID: 0000-0003-1881-024X, Kamilova U. K. ORCID: 0000-0002-5104-456X, Kim Z. F. ORCID: 0000-0003-4240-3329, Kuznetsova A. S. ORCID: 0000-0002-1136-7284, Kuznetsova T. Yu. ORCID: 0000-0002-6654-1382, Ruzanov D. Yu. ORCID: 0000-0001-5291-4937, Svarovskaya A. V. ORCID: 0000-0001-7834-2359, Smirnova E. A. ORCID: 0000-0003-0334-6237, Sugraliev A. B. ORCID: 0000-0002-8255-4159, Frolova I. A. ORCID: 0000-0003-2274-6543, Aimakhanova G. T. ORCID: none, Batluk T. I. ORCID: 0000-0002-0210-2321, Bashkinov R. A. ORCID: 0000-0001-9344-1304, Bikushova I. V. ORCID: 0000-0002-4152-4885, Gordeychuk E. D. ORCID: 0000-0002-6334-907X, Gubareva E. Yu. ORCID: 0000-0001-6824-3963, Evdokimov D. S. ORCID: 0000-0002-3107-1691, Zakirova G. A. ORCID: 0000-0003-3577-456X, Loginova A. O. ORCID: 0000-0001-8064-9130, Melnikov E. S. ORCID: 0000-0002-8521-6542, Moiseenko N. B. ORCID: 0000-0003-2072-6370, Trubnikova M. A. ORCID: 0000-0003-4116-096X, Shcherbakov S. Yu. ORCID: none.

*Corresponding author:
arut@ossn.ru

Received: 28.11.2023 **Revision Received:** 20.12.2023 **Accepted:** 29.12.2023

For citation: Arutyunov G. P., Tarlovskaya E. I., Arutyunov A. G., Polyakov D. S., Grigorieva N. Yu., Gubareva I. V., Kamilova U. K., Kim Z. F., Kuznetsova A. S., Kuzne-

tsova T.Yu., Ruzanov D.Yu., Svarovskaya A.V., Smirnova E.A., Sugraliev A.B., Frolova I.A., Aimakhanova G.T., Batluk T.I., Bashkinov R.A., Bikushova I.V., Gordeychuk E.D., Gubareva E.Yu., Evdokimov D.S., Zakirova G.A., Loginova A.O., Melnikov E.S., Moiseenko N.B., Trubnikova M.A., Shcherbakov S.Yu. Lipid profile

changes after the acute COVID-19 period. Sub-analysis of the International Registry "Dynamics Analysis of Comorbidities in SARS-CoV-2 Survivors" (AKTIV SARS-CoV-2)" (12-month follow-up). *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(3):5716. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5716. EDN ANRAPN

Ключевые моменты

- У 25,7% пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, в течение последующих 6-12 мес. зарегистрировано повышение уровня липидов крови.
- Независимыми предикторами ухудшения показателей липидного спектра пациентов являются: возраст (прямая связь), индекс массы тела (прямая связь), скорость клубочковой фильтрации в остром периоде (обратная связь) и уровень холестерина за исключением липопротеинов высокой плотности в остром периоде (обратная связь), а также хроническая сердечная недостаточность, ожирение и цитокиновый шторм в остром периоде новой коронавирусной инфекции.

По данным Всемирной организации здравоохранения, по состоянию на конец ноября 2023г в мире было зарегистрировано >772 млн случаев заболевания новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) и почти 7 млн смертей. Несмотря на то, что пандемия была объявлена прекращенной 11 мая 2023г, по-прежнему регистрируется почти полмиллиона новых случаев в неделю¹.

В связи с этим изучение острого периода и отдаленных последствий COVID-19 не теряет своей актуальности. Согласно данным регистра АКТИВ у 18,01% пациентов, перенесших COVID-19, в течение последующих 12 мес. зарегистрированы вновь диагностированные заболевания, в структуре которых преобладали артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа и ишемическая болезнь сердца (ИБС) [1]. По мнению экспертов, основными причинами возникновения и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний в постковидном периоде являются нарушения липидного обмена в постковидном периоде, прямая вирусная инвазия кардиомиоцитов, эндотелиальная дисфункция, наличие антифосфолипидных антител, активация системы комплемента, повышенное образование нейтрофильных внеклеточных ловушек, нарушение регуляции системы ренин-ангиотензин-альдостерон, повышенные уровни провоспалительных цитокинов [2].

Key messages

- In 25,7% of patients after a coronavirus disease 2019 (COVID-19), an increase in blood lipid levels was recorded over the 6-12 months.
- Independent predictors of lipid profile deterioration of patients are age (direct relationship), body mass index (direct relationship), glomerular filtration rate in the acute phase (inverse relationship) and cholesterol level excluding high-density lipoproteins in the acute phase (inverse relationship), and also heart failure, obesity and cytokine storm in the acute COVID-19 phase.

В связи с этим целью настоящего исследования является анализ динамики показателей липидного спектра во время острого периода инфекции и в течение 12 мес. после выписки из стационара (постковидный период) в сравнении с уровнем показателей липидного спектра пациентов до заболевания COVID-19².

Материал и методы

Дизайн регистра АКТИВ представлен в ранее опубликованных работах [1].

Субанализ регистра осуществлялся следующим образом: врачи-исследователи в каждом из центров, включавших пациентов в регистр АКТИВ, выбрали из базы данных пациентов, соответствующих трем критериям:

1. Наличие результатов лабораторного анализа липидного спектра не более чем за 60 дней до заболевания COVID-19;
2. Наличие результатов лабораторного анализа липидного спектра во время острого периода инфекции;
3. Наличие результатов лабораторного анализа липидного спектра в течение 6-12 мес. после выписки из стационара.

Демографические, клинические, лабораторные и инструментальные данные этих пациентов были внесены в отдельную электронную базу. В историях болезни и амбулаторных картах пациентов, включен-

¹ WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. <http://covid19.who.int> last accessed November 27, 2023.

² Свидетельство о регистрации базы данных № 2021622728. База данных регистра "АКТИВ1 & АКТИВ 2" Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2. Правообладатель: ассоциация "Евразийская ассоциация терапевтов" (RU), 01.12.2021.

Таблица 1

Динамика показателей липидного спектра у пациентов, перенесших COVID-19

Показатель	(1) До госпитализации, N=595	(2) Во время госпитализации, N=591	(3) После госпитализации, N=595	P (1-2)	P (1-3)	P (2-3)
ОХС, ммоль/л	5,00 [4,60;5,63]	4,14 [3,60;4,90]	5,10 [4,80;5,88]	<0,001	0,068	<0,001
ХС ЛНП, ммоль/л	3,10 [3,00;3,50]	2,38 [1,81;3,09]	3,10 [2,90;3,50]	<0,001	0,603	<0,001
ТГ, ммоль/л	1,80 [1,40;2,00]	1,38 [1,06;1,82]	1,82 [1,40;2,00]	0,001	0,555	0,001
ХС ЛВП, ммоль/л	1,13 [0,94;1,49]	0,94 [0,76;1,22]	1,19 [0,95;1,54]	0,001	0,263	<0,001
ХС не-ЛВП, ммоль/л	3,96 [3,74;4,23]	3,12 [2,36;3,83]	3,99 [3,63;4,21]	<0,001	0,440	<0,001
Назначение статинов n (%)				<0,001	0,020	<0,001
Статины (-)	485 (81,5%)	528 (89,3%)	451 (75,8%)			
Статины (+)	110 (18,5%)	63 (10,7%)	144 (24,2%)			

Сокращения: ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС не-ЛВП — холестерин не липопротеинов высокой плотности.

ных в субанализ, не было указаний на такие причины вторичных дислипидемий, как нефротический синдром и гипотиреоз. Липидный спектр представляли следующие показатели: общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП), триглицериды (ТГ), холестерин не липопротеинов высокой плотности (ХС не-ЛВП).

Всего в электронную базу субанализа было включено 595 пациентов.

Статистический анализ. Статистическая обработка материала выполнялась в среде R³. При расчете описательных статистик для количественных признаков выполнялся расчет медианы (квартиль 1, квартиль 3), а для качественных — процентной доли. При оценке статистической значимости различий для количественных признаков использовался критерий Манна-Уитни, а для качественного — хи-квадрат или точный тест Фишера. Влияние переменной считалось статистически значимым, если значение p-value составляло <0,05.

При построении математической модели выборка была разделена на две группы: группа 1 — показатели ОХС, ХС ЛНП, ТГ и ХС не-ЛВП до и после перенесенного заболевания COVID-19 уменьшились, не изменились или увеличились не >0,49 ммоль/л; группа 2 — повышение на ≥0,5 ммоль/л хотя бы одного из этих показателей. В качестве зависимой переменной использовалась переменная "Группа 2".

Переменные-предикторы были разделены на две категории. Первую составили качественные переменные (пол респондента, наличие заболеваний в анамнезе, наличие осложнений в ходе госпитализации, некоторые расчетные категориальные переменные — ожирение и др.). Вторую составили количественные переменные. В ходе анализа выполнялась раздельная оценка влияния качественных и коли-

чественных предикторов на вероятность попадания респондента в группу 2.

При помощи алгоритма машинного обучения, который носит название "случайный лес" ("random forest"⁴), была построена математическая модель для предсказания вероятности попадания пациента в группу 2 с использованием набора переменных-предикторов, которые были ассоциированы с этой группой на более ранних этапах анализа (анализ описательных статистик).

В ходе реализации алгоритма "случайного леса" с использованием процедур перестановочных тестов (500 итераций) определялась значимость (importance) каждой переменной, включенной в анализ по усредненной величине снижения индекса Джини.

Таким образом, для следующего этапа анализа были отобраны переменные, имеющие наибольший уровень значимости, после чего отобранные переменные были включены в качестве предикторов в логит-модель. Далее пошаговым алгоритмом отбора переменных (алгоритм forward/backward) были отобраны переменные и ковариаты, использование которых в качестве предикторов оказалось оптимальным для прогнозирования вероятности попадания пациентов в группу 2.

Основные параметры точности классификации были оценены при помощи ROC-анализа с расчетом показателей площади под кривой (AUC), правильности классификации, чувствительности и специфичности.

Результаты

В исследование индивидуальной динамики показателей липидного спектра включено 595 пациентов, средний возраст 60,0 [49,0;68,0] лет, мужчин 45,3%. ИБС диагностирована у 20,3% пациентов.

Из 121 пациента с ИБС принимали статины до госпитализации — 48 (39,7%), во время острого пе-

³ R Core Team (2022). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.

⁴ Breiman L. Random Forests. Machine Learning. 2001;45:5-32. doi:10.1023/A:1010933404324.

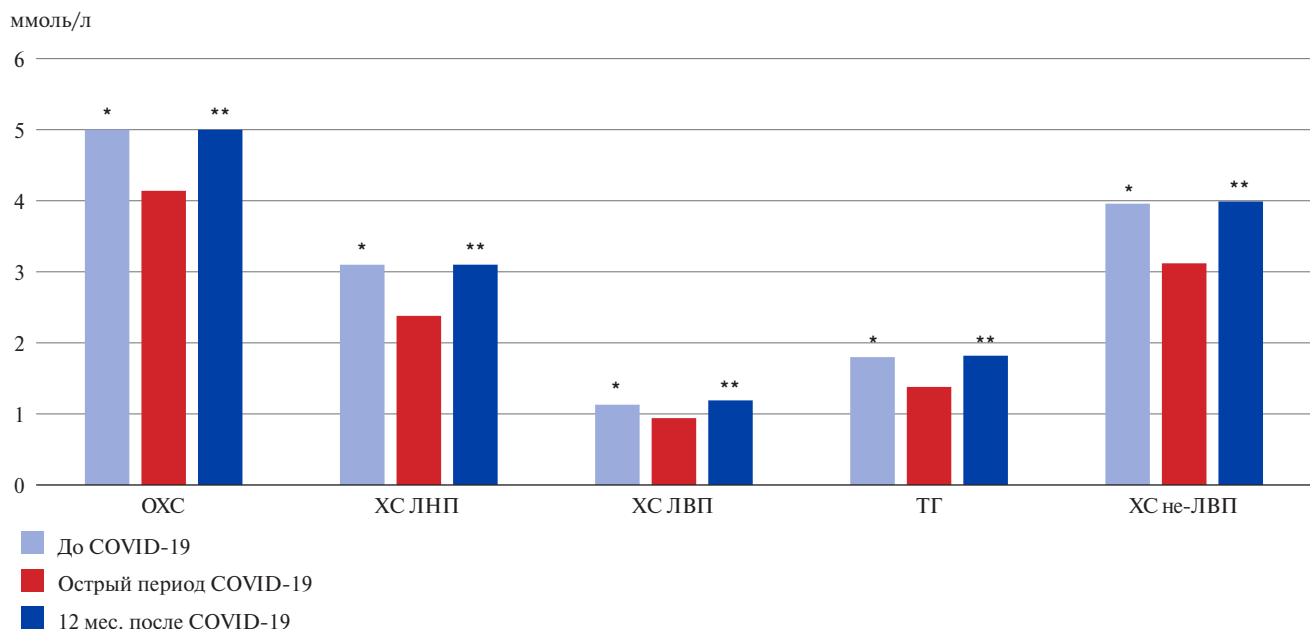


Рис. 1. Регистр АКТИВ: динамика показателей липидного спектра у пациентов, перенесших COVID-19, n=595.

Примечание: * — достоверность различий "до COVID-19" vs "острый период COVID-19" — 0,001, ** — достоверность различий "после COVID-19" vs "острый период COVID-19" — 0,001.

Сокращения: ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС не-ЛВП — холестерин не липопротеинов высокой плотности, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

риода — 41 (33,9%), в постковидном периоде — 53 (43,8%).

В целом среди пациентов, включенных в анализ, принимали статины до госпитализации 110 из 595 (18,5%), во время острого периода инфекции — 63 из 591 (10,7%), в постковидном периоде 144 из 595 (24,2%).

Исходное состояние липидного спектра

Исходно у пациентов, включенных в субанализ, наблюдались следующие показатели липидного спектра (рис. 1, табл. 1):

- ОХС — 5,00 [4,60;5,63] ммоль/л;
- ХС ЛНП — 3,10 [3,00;3,50] ммоль/л;
- ТГ — 1,80 [1,40;2,00] ммоль/л;
- ХС ЛВП — 1,13 [0,94;1,49] ммоль/л;
- ХС не-ЛВП — 3,96 [3,74;4,23] ммоль/л.

До госпитализации по поводу COVID-19 ни у одного пациента с ИБС не был достигнут целевой уровень ХС ЛНП <1,4 ммоль/л, среди пациентов без ИБС 93% пациентов имели ХС ЛНП >3 ммоль/л (табл. 1).

При анализе динамики показателей липидного спектра (рис. 1, табл. 1) наблюдалась однонаправленная динамика: все показатели снижались во время острого периода инфекции. Снижение уровня ОХС составило 17,2%, ХС ЛНП — 23,3%, ХС ЛВП — 16,8%, ТГ — 23,3%, ХС не-ЛВП — 21,3%. Таким образом, в остром периоде инфекции общей закономерностью стало снижение всех параметров липидограммы.

В постковидном периоде в течение 12 мес. отмечено возрастание показателей липидного спектра

по сравнению с уровнем в остром периоде болезни (рис. 1, табл. 1 и 2).

Представляло интерес сравнить динамику параметров липидного спектра в постковидном периоде у пациентов получающих и не получающих гиполипидемическую терапию (табл. 2).

В подгруппе пациентов, не получающих гиполипидемическую терапию, в постковидном периоде инфекции наблюдалось достоверное повышение ОХС, ХС ЛНП, ТГ, ХС не-ЛВП по сравнению с острым периодом инфекции, повышение уровня ХС ЛВП не достигло статистической значимости. При сравнении показателей липидного спектра в постковидном периоде с исходными показателями (до заболевания COVID-19) достоверных различий не найдено.

У пациентов, получавших гиполипидемическую терапию в постковидном периоде, наблюдалось достоверное повышение ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ХС не-ЛВП по сравнению с острым периодом инфекции, повышение уровня ТГ не достигло статистической значимости. При сравнении показателей липидного спектра в постковидном периоде с исходными показателями (до заболевания COVID-19) достоверных различий не найдено для ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ. Уровень ХС не-ЛВП в постковидном периоде был достоверно ниже, чем исходный (табл. 2).

Гиполипидемическая терапия в постковидном периоде (анализ всей группы пациентов)

В постковидном периоде увеличилась частота назначения:

Таблица 2

Динамика показателей липидного спектра у пациентов, перенесших COVID-19, получающих и не получающих гиполипидемическую терапию

Пациенты, не получающие гиполипидемическую терапию						
Показатель	(1) До госпитализации, N=485	(2) Во время госпитализации, N=528	(3) После госпитализации, N=450	P (1-2)	P (1-3)	P (2-3)
ОХС, ммоль/л	5,00 [4,80;5,40]	4,20 [3,60;5,17]	5,00 [4,80;5,50]	<0,001	0,076	<0,001
ХС ЛНП, ммоль/л	3,10 [3,00;3,20]	2,40 [1,92;3,21]	3,10 [3,00;3,20]	<0,001	0,930	<0,001
ТГ, ммоль/л	1,90 [1,46;2,00]	1,40 [1,04;1,88]	1,90 [1,50;2,00]	0,006	0,643	0,006
ХС ЛВП, ммоль/л	1,08 [0,92;1,30]	0,94 [0,77;1,34]	1,14 [0,94;1,38]	0,198	0,214	0,146
ХС не-ЛВП, ммоль/л	3,92 [3,76;4,11]	3,12 [2,37;4,07]	3,94 [3,72;4,11]	0,001	0,875	0,001
Пациенты, получающие гиполипидемическую терапию						
Показатель	(1) До госпитализации, N=110	(2) Во время госпитализации, N=63	(3) После госпитализации, N=144	P (1-2)	P (1-3)	P (2-3)
ОХС, ммоль/л	5,80 [4,00;7,30]	3,90 [3,30;4,50]	5,60 [4,50;6,87]	<0,001	0,717	<0,001
ХС ЛНП, ммоль/л	4,10 [2,70;4,97]	2,34 [1,78;3,04]	3,40 [2,55;4,66]	<0,001	0,084	<0,001
ТГ, ммоль/л	1,50 [1,14;2,00]	1,33 [1,11;1,82]	1,57 [1,10;2,10]	0,519	0,634	0,519
ХС ЛВП, ммоль/л	1,45 [1,04;1,94]	0,94 [0,75;1,16]	1,45 [1,02;1,83]	<0,001	0,700	<0,001
ХС не-ЛВП, ммоль/л	5,05 [3,56;5,57]	3,12 [2,36;3,74]	4,17 [3,30;5,24]	<0,001	0,043	<0,001

Сокращения: ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС не-ЛВП — холестерин не липопротеинов высокой плотности.

• статинов в сравнении с периодом до госпитализации (24,2% vs 18,5%, $p<0,02$);

• эзетимиба (3,7% vs 1,7%, $p=0,049$).

Пациенты получали следующие гиполипидемические препараты в постковидном периоде:

— симвастатин — 2,6%, средняя доза — 20,0 [17,5;20,0] мг,

— аторвастатин — 57,9%, средняя доза — 20,0 [20,0;40,0] мг,

— розувастатин — 39,5%, средняя доза — 20,0 [10,0;20,0] мг.

Индивидуальная динамика уровня липидов в постковидный период

Индивидуальный анализ динамики уровня липидов в постковидном периоде позволил выделить 2 группы пациентов (рис. 2, табл. 3):

• группа 1 ($n=442$), в которую вошли пациенты без повышения на $\geq 0,5$ ммоль/л уровней ОХС, ХС ЛНП, ТГ, ХС не-ЛВП;

• группа 2 ($n=153$ (25,7%)), в которую вошли пациенты с повышением на $\geq 0,5$ ммоль/л ОХС и/или ХС ЛНП, и/или ТГ, и/или ХС не-ЛВП.

Анализ терапии пациентов во время острого периода COVID-19 показал, что процент пациентов, получающих глюкокортикостероиды, в обеих группах был одинаков. При изучении динамики показателей липидного спектра в постковидном периоде по сравнению с исходными до COVID-19 уровнями найдено, что у пациентов 1 группы отсутствует статистически достоверная динамика показателей липидного спектра, тогда как у пациентов 2 группы наблюдалось (рис. 2, табл. 3):

• повышение ОХС на 17,9%, с 4,75 [4,00;5,68] до 5,60 [4,80;6,80] ммоль/л, $p<0,001$;

• повышение ХС ЛНП на 10,3%, с 2,90 [2,00;3,85] до 3,20 [2,60;4,10] ммоль/л, $p<0,001$;

• повышение ТГ на 24,7%, с 1,50 [1,21;2,00] до 1,87 [1,49;2,30] ммоль/л, $p<0,01$;

• повышение ХС не-ЛВП на 12,1%, с 3,71 [2,55;4,64] до 4,16 [3,28;5,06] ммоль/л, $p<0,001$.

У пациентов 2 группы наблюдалось повышение на $\geq 0,5$ ммоль/л одного показателя у 58,9%, одновременное повышение двух показателей — у 18%, одновременное повышение трех показателей — у 12,7%, одновременное повышение четырех показателей — у 9,7%. Среди показателей липидного спектра чаще происходило повышение на $\geq 0,5$ ммоль/л уровня ОХС (77,6%), повышение ХС ЛНП происходило у 30,6% пациентов, повышение ХС не-ЛВП у 34,3%, повышение ТГ у 30,6%.

При сравнительном анализе показателей липидного спектра 1 и 2 групп на различных этапах найдено (рис. 2, табл. 3):

• при анализе исходных показателей липидного спектра (до заболевания COVID-19) найдено, что у пациентов 2 группы они были ниже, чем у пациентов 1 группы: ОХС (4,75 [4,00;5,68] vs 5,00 [4,80;5,69] ммоль/л, $p<0,001$), ХС ЛНП (2,90 [2,00;3,85] vs 3,10 [3,00;3,40] ммоль/л, $p<0,001$), ТГ (1,50 [1,21;2,00] vs 1,85 [1,40;2,00] ммоль/л, $p=0,013$), ХС не-ЛВП (3,71 [2,55;4,64] vs 4,01 [3,86;4,20] ммоль/л, $p<0,001$);

• в остром периоде инфекции показатели липидного спектра не различались у пациентов 1 и 2 групп;

• в постковидном периоде показатели липидного спектра у пациентов 2 группы были выше, чем у пациентов 1 группы: ОХС (5,60 [4,80;6,80] vs 5,00 [4,80;5,50] ммоль/л, $p<0,001$), ХС ЛНП (3,20

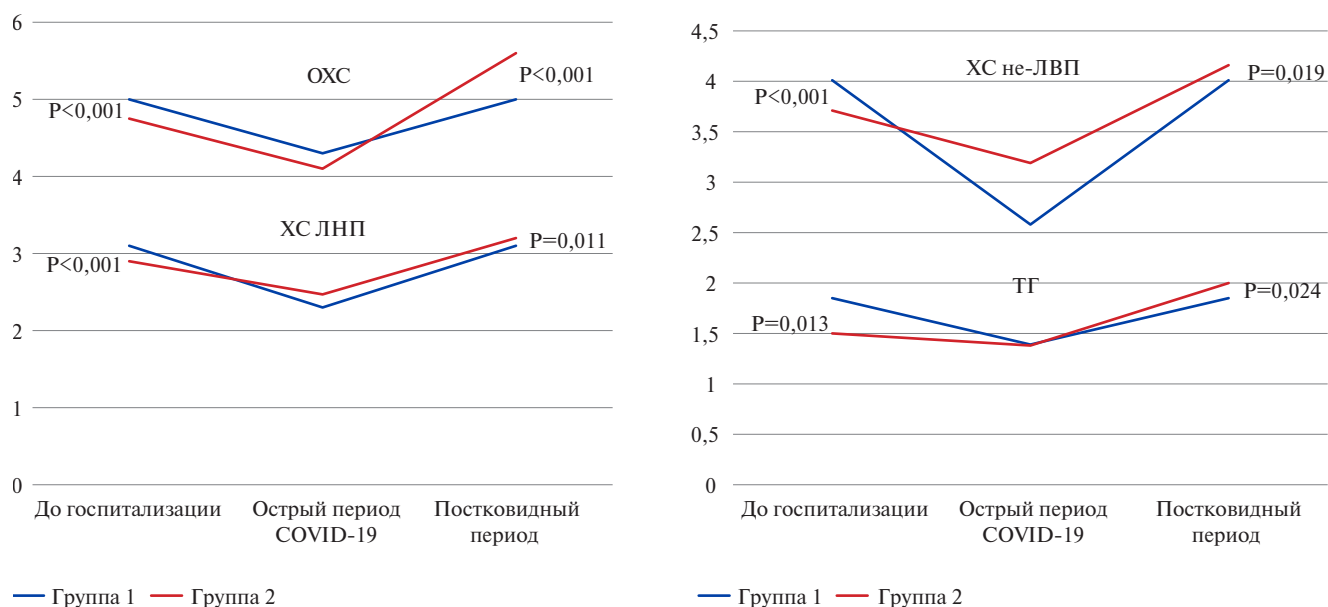


Рис. 2. Регистр АКТИВ: динамика показателей липидного спектра у пациентов 1 и 2 групп, перенесших COVID-19, n=595.

Примечание: группа 1 — нет повышения показателей липидного профиля на $\geq 0,5$ ммоль/л; группа 2 — повышение показателей липидного профиля на $\geq 0,5$ ммоль/л (ОХС и/или XС ЛНП, и/или ТГ, и/или XС не-ЛВП). P — достоверность различий между 1 и 2 группами.

Сокращения: ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, XС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, XС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, XС не-ЛВП — холестерин не липопротеинов высокой плотности, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

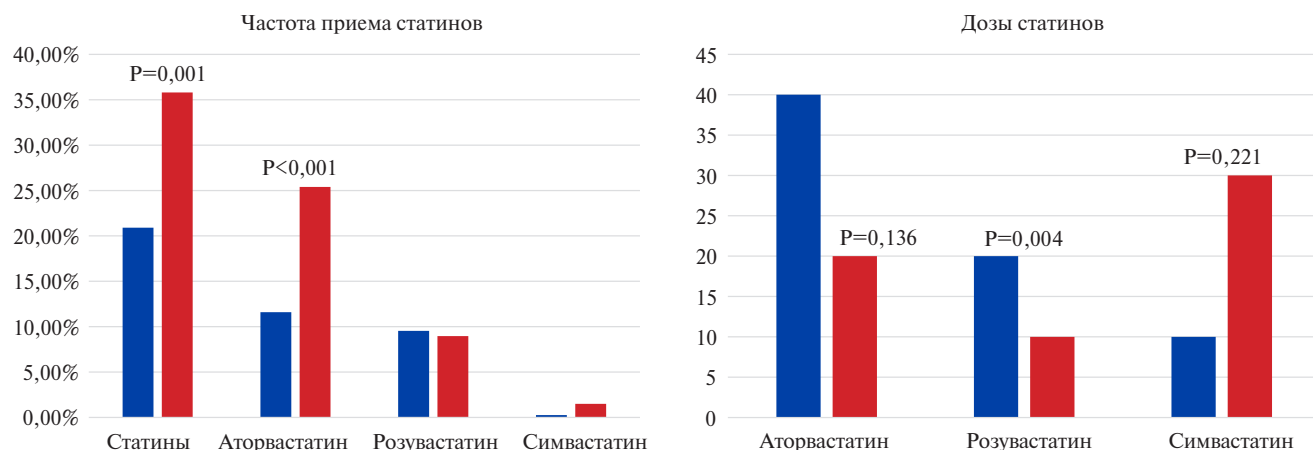


Рис. 3. Гиполипидемическая терапия в постковидном периоде у пациентов 1 и 2 групп.

Примечание: группа 1 — нет повышения показателей липидного профиля на $\geq 0,5$ ммоль/л; группа 2 — повышение показателей липидного профиля на $\geq 0,5$ ммоль/л (ОХС и/или XС ЛНП, и/или ТГ, и/или XС не-ЛВП).

Сокращения: ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, XС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, XС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, XС не-ЛВП — холестерин не липопротеинов высокой плотности.

[2,60;4,10] vs 3,10 [3,00;3,30] ммоль/л, $p=0,011$), ТГ (1,87 [1,49;2,30] vs 1,85 [1,40;2,00] ммоль/л, $p<0,001$), XС не-ЛВП (4,16 [3,28;5,06] vs 4,01 [3,82;4,13] ммоль/л, $p=0,019$). Уровни XС ЛВП статистически достоверно не различались (рис. 2, табл. 3).

Особенности гиполипидемической терапии в группах с и без повышения уровня показателей липидограммы на $\geq 0,5$ ммоль/л

До заболевания COVID-19 пациенты 2 группы почти в 2 раза чаще получали статины (32,8%

vs 16,8%, $p<0,001$) (табл. 3), но при этом они получали более низкие дозы, чем пациенты 1 группы: аторвастатин 20,0 [20,0;40,0] мг vs 40,0 [20,0;40,0] мг, $p=0,036$ и розувастатин 10,0 [10,0;20,0] мг vs 20,0 [10,0;60,0] мг, $p=0,010$ (табл. 3), что является возможной причиной достоверного различия исходного уровня липидов пациентов 1 и 2 групп.

В постковидном периоде пациенты 2 группы достоверно чаще получали статины, чем пациенты 1 группы (35,8% vs 20,9%, $p=0,001$) (рис. 3, табл. 3).

Таблица 3

**Сравнительный анализ клинических и инструментальных данных пациентов
в зависимости от динамики показателей липидного спектра в постковидный период**

Показатель	Группа 1, N=442	Группа 2*, N=153	ОШ [95% ДИ]	p.ratio	p.overall
Возраст, годы	57,0 [45,0;66,0]	65,0 [60,0;71,0]	1,04 [1,03;1,06]	<0,001	<0,001
Женщины, n (%)	210 (54,1)	75 (56,0)	1,08 [0,73;1,60]	0,714	0,788
Возраст мужчины, годы	54,0 [41,0;65,0]	65,0 [57,2;70,0]	1,04 [1,02;1,06]	<0,001	<0,001
Возраст женщины, годы	59,0 [49,0;66,0]	65,0 [60,5;72,0]	1,05 [1,02;1,07]	<0,001	<0,001
КТ ОГК, n (%)					<0,001
1	91 (34,3)	32 (26,9)	2,00 [0,91;4,80]	0,084	
2	104 (39,2)	57 (47,9)	3,11 [1,48;7,23]	0,002	
3	16 (6,04)	18 (15,1)	6,30 [2,41;17,6]	<0,001	
4	2 (0,75)	3 (2,52)	8,07 [1,09;77,5]	0,041	
Ожирение, n (%)	80 (22,0)	49 (41,2)	2,47 [1,59;3,85]	<0,001	<0,001
ИМТ, кг/м ²	26,9 [24,7;29,5]	29,0 [25,8;32,2]	1,06 [1,02;1,11]	0,003	<0,001
ИБС, n (%)	60 (15,9)	42 (32,1)	2,50 [1,57;3,95]	<0,001	<0,001
ПИКС, n (%)	16 (4,28)	20 (15,4)	4,05 [2,02;8,22]	<0,001	<0,001
ХСН, n (%)	35 (9,19)	31 (23,7)	3,06 [1,79;5,22]	<0,001	<0,001
СКФ <60 мл/мин/1,73 м ²	64 (23,6)	54 (43,2)	2,45 [1,56;3,86]	<0,001	<0,001
Срок анализа после COVID-19, дни	200 [181;274]	318 [216;412]	1,00 [1,00;1,00]	<0,001	<0,001
Гиполипидемическая терапия до госпитализации по поводу COVID-19					
Статины, n (%)	65 (16,8)	44 (32,8)	2,43 [1,54;3,80]	<0,001	<0,001
Аторвастатин, n (%)	33 (8,51)	28 (20,9)	2,84 [1,63;4,92]	<0,001	<0,001
Аторвастатин, мг	40,0 [20,0;40,0]	20,0 [20,0;40,0]			0,036
Розувастатин, n (%)	33 (8,51)	15 (11,2)	1,36 [0,69;2,56]	0,358	0,450
Розувастатин, мг	20,0 [10,0;60,0]	10,0 [10,0;20,0]			0,010
Гиполипидемическая терапия после госпитализации по поводу COVID-19					
Статины, n (%)	81 (20,9)	48 (35,8)	2,11 [1,37;3,25]	0,001	0,001
Аторвастатин, n (%)	45 (11,6)	34 (25,4)	2,59 [1,56;4,26]	<0,001	<0,001
Аторвастатин, мг	40,0 [20,0;40,0]	20,0 [20,0;40,0]			0,136
Розувастатин, n (%)	37 (9,54)	12 (8,96)	0,94 [0,45;1,82]	0,862	0,978
Розувастатин, мг	20,0 [10,0;55,0]	10,0 [10,0;12,5]			0,004
Цитокиновый шторм, n (%)	7 (1,92)	15 (11,5)	6,54 [2,67;17,7]	<0,001	<0,001
1 и более осложнение, n (%)	54 (13,9)	39 (29,1)	2,54 [1,58;4,06]	<0,001	<0,001

Примечание: * — пациенты с повышением ОХС и/или ХС ЛНП, и/или ТГ, и/или ХС не-ЛВП на $\geq 0,5$ ммоль/л.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, КТ ОГК — компьютерная томография органов грудной клетки, ОШ — отношение шансов, ОХС — общий холестерин, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТГ — триглицериды, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС не-ЛВП — холестерин не липопротеинов высокой плотности, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, p.ratio — уровень статистической значимости для показателя отношение шансов, p.overall — уровень статистической значимости для межгрупповых различий.

Пациенты 2 группы более чем в 3 раза чаще получали аторвастатин, чем розувастатин. Дозы аторвастатина достоверно не различались между группами.

Розувастатин пациенты 1 и 2 групп получали с одинаковой частотой, доза препарата была достоверно выше у пациентов 1 группы (рис. 3, табл. 3).

Таким образом, в постковидном периоде пациенты 2 группы чаще получали статины, причем доза преобладающего препарата аторвастатина не различалась между группами.

Можно предполагать, что повышение уровней липидов у пациентов 2 группы не было связано с неадекватной гиполипидемической терапией, т.к. она была как минимум не хуже, чем у пациентов 1 группы.

Динамика липидов в зависимости от возраста, особенностей клинического статуса и данных лабораторно-инструментального обследования пациентов

При сравнительном анализе пациентов 1 и 2 групп найдено, что пациенты с нарастанием параметров липидного профиля (2 группа) были старше, имели больший индекс массы тела (ИМТ), ожирение, ИБС, (в т.ч. инфаркт миокарда в анамнезе), хроническую сердечную недостаточность (ХСН), более низкую расчетную скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и более высокий уровень глюкозы плазмы крови в остром периоде инфекции (табл. 4).

Пациенты 2 группы имели более тяжелое течение острого периода инфекции, у них достоверно чаще

Таблица 4

**Сравнительный анализ лабораторных данных пациентов в зависимости
от динамики показателей липидного спектра в постковидный период**

Показатель	Группа 1, N=442	Группа 2*, N=153	ОШ [95% ДИ]	p.ratio	p.overall
Глюкоза в остром периоде, ммоль/л	5,50 [4,42;7,00]	5,90 [5,10;7,40]	1,07 [1,02;1,13]	0,010	0,001
Глюкоза в остром периоде у пациентов без СД, ммоль/л	5,00 [4,30;6,00]	5,50 [4,90;6,34]	1,20 [1,03;1,39]	0,017	<0,001
Глюкоза в остром периоде у пациентов с СД, ммоль/л	9,50 [7,30;13,3]	12,4 [7,70;16,6]	1,09 [1,00;1,19]	0,043	0,063
рСКФ в остром периоде, мл/мин/1,73 м ²	82,6 [62,8;102,0]	69,1 [48,7;87,3]	0,98 [0,97;0,99]	<0,001	<0,001
ОХС до госпитализации, ммоль/л	5,00 [4,80;5,69]	4,75 [4,00;5,68]	0,70 [0,58;0,85]	<0,001	<0,001
ОХС в остром периоде, ммоль/л	4,30 [3,65;5,05]	4,10 [3,58;4,88]	0,84 [0,60;1,17]	0,304	0,403
ОХС в постковидном периоде, ммоль/л	5,00 [4,80;5,50]	5,60 [4,80;6,80]	1,60 [1,34;1,91]	<0,001	<0,001
ХС ЛНП до госпитализации, ммоль/л	3,10 [3,00;3,40]	2,90 [2,00;3,85]	0,59 [0,44;0,78]	<0,001	<0,001
ХС ЛНП в остром периоде, ммоль/л	2,30 [1,34;3,31]	2,47 [2,10;3,03]	1,31 [0,75;2,28]	0,337	0,319
ХС ЛНП в постковидном периоде, ммоль/л	3,10 [3,00;3,30]	3,20 [2,60;4,10]	1,35 [1,07;1,71]	0,011	0,027
ХС ЛВП до госпитализации, ммоль/л	1,11 [0,96;1,43]	1,20 [0,82;1,73]	1,24 [0,83;1,85]	0,289	0,388
ХС ЛВП в остром периоде, ммоль/л	1,00 [0,85;1,60]	0,93 [0,76;1,15]	0,38 [0,14;1,04]	0,059	0,211
ХС ЛВП в постковидном периоде, ммоль/л	1,15 [0,96;1,45]	1,29 [0,84;1,85]	1,38 [0,98;1,94]	0,068	0,201
ТГ до госпитализации, ммоль/л	1,85 [1,40;2,00]	1,50 [1,21;2,00]	0,76 [0,49;1,16]	0,204	0,013
ТГ в остром периоде, ммоль/л	1,39 [0,90;2,09]	1,38 [1,17;1,76]	1,10 [0,57;2,13]	0,771	0,671
ТГ в постковидном периоде, ммоль/л	1,85 [1,40;2,00]	1,87 [1,49;2,30]	1,99 [1,42;2,78]	<0,001	0,024
ХС не-ЛВП до госпитализации, ммоль/л	4,01 [3,86;4,20]	3,71 [2,55;4,64]	0,58 [0,44;0,77]	<0,001	<0,001
ХС не-ЛВП в остром периоде, ммоль/л	2,58 [1,88;3,71]	3,19 [2,65;3,81]	1,77 [0,99;3,16]	0,052	0,047
ХС не-ЛВП в постковидном периоде, ммоль/л	4,01 [3,82;4,13]	4,16 [3,28;5,06]	1,35 [1,05;1,73]	0,019	0,016

Примечание: * — пациенты с повышением ОХС и/или ХС ЛНП, и/или ТГ, и/или ХС не-ЛВП на $\geq 0,5$ ммоль/л.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОХС — общий холестерин, ОШ — отношение шансов, рСКФ — расчётная скорость клубочковой фильтрации, СД — сахарный диабет, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС не-ЛВП — холестерин не липопротеинов высокой плотности, p.ratio — уровень статистической значимости для показателя отношение шансов, p.overall — уровень статистической значимости для межгрупповых различий.

Таблица 5

**Сравнительный анализ параметров липидного спектра
в постковидном периоде в зависимости от уровня СРБ* в остром периоде**

Параметр	1, N=134	2, N=152	3, N=149	p.overall	P (1-2)	P (1-3)	P (2-3)
ОХС, ммоль/л	5,07 [4,54;6,03]	5,10 [4,80;6,17]	5,10 [4,73;5,80]	0,597	0,703	0,764	0,703
ХС ЛНП, ммоль/л	3,09 [2,29;3,90]	3,20 [2,90;3,66]	3,10 [2,90;3,80]	0,226	0,280	0,392	0,512
ХС ЛВП, ммоль/л	1,43 [1,02;1,88]	1,19 [0,98;1,52]	1,15 [0,94;1,69]	0,024	0,028	0,028	0,855
ТГ, ммоль/л	1,50 [1,02;1,87]	1,80 [1,45;2,00]	1,92 [1,40;2,10]	<0,001	<0,001	<0,001	0,582
ХС не-ЛВП, ммоль/л	3,77 [2,81;4,44]	4,02 [3,76;4,25]	4,01 [3,64;4,55]	0,024	0,025	0,051	0,789

Примечание: * — первая тертиль: уровень СРБ от 0 до 24 мг/л (не включая), вторая тертиль: уровень СРБ от 24 до 57 мг/л (не включая), третья тертиль: уровень СРБ ≥ 57 мг/л.

Сокращения: ОХС — общий холестерин, СРБ — С-реактивный белок, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС не-ЛВП — холестерин не липопротеинов высокой плотности.

имели место осложнения, в т.ч. цитокиновый шторм (11,5% vs 1,92%, $p<0,001$), чаще имела место площадь поражения легких по данным компьютерной томографии 3 и 4 степени (17,6% vs 6,8%, $p<0,001$) (табл. 3).

При анализе взаимосвязи динамики параметров липидного спектра с маркером системного воспаления (С-реактивный белок (СРБ)) установлено, что для пациентов с более высоким СРБ в остром периоде инфекции были характерны в постковидном периоде более низкий уровень ХС ЛВП, более высокий уровень ТГ и ХС не-ЛВП (табл. 5).

Таким образом, по данным однофакторного анализа повышение уровней липидов в постковидном периоде было характерно для пациентов с высоким кардио-метаболическим риском и тяжелым течением острого периода инфекции.

Многофакторный анализ

Оценка факторов, влияющих на риск повышения показателей липидного спектра в постковидном периоде, была проведена при помощи алгоритма машинного обучения "случайный лес" ("random forest"), была построена прогностическая многофакторная логит-модель. В ходе построения модели были про-

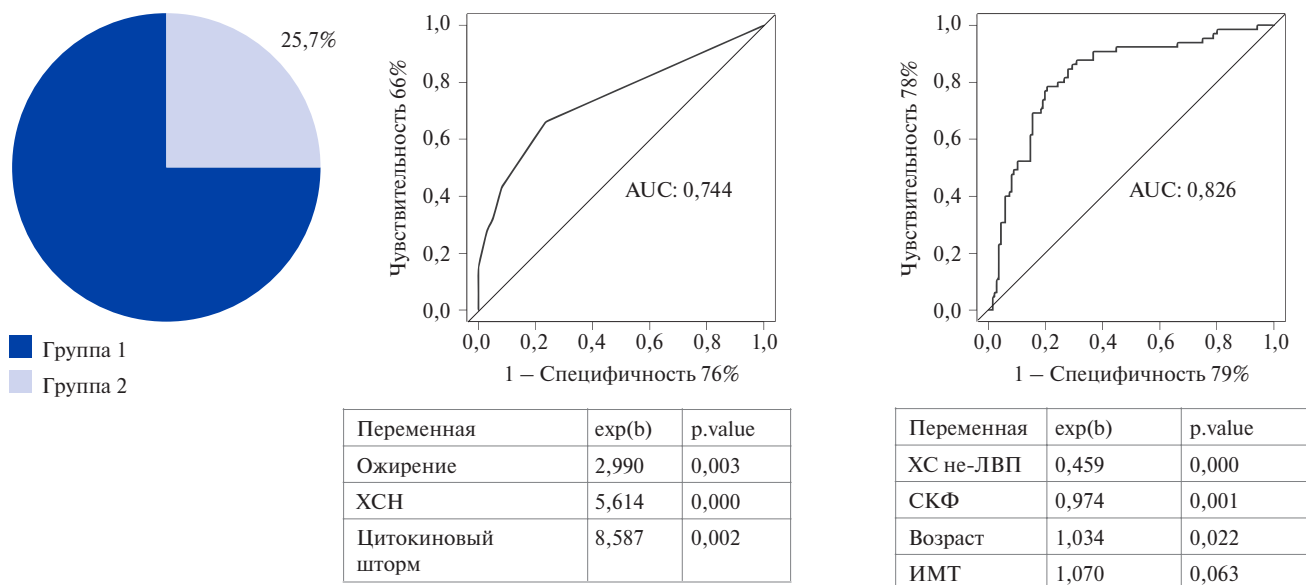


Рис. 4. Регистр АКТИВ: факторы риска повышения показателей липидного спектра после COVID-19, многофакторный анализ "random forest".

Примечание: группа 1 — нет повышения показателей липидного профиля на $\geq 0,5$ ммоль/л (ОХС и/или ХС ЛНП, и/или ТГ, и/или ХС не-ЛВП); группа 2 — повышение показателей липидного профиля на $\geq 0,5$ ммоль/л (ОХС и/или ХС ЛНП, и/или ТГ, и/или ХС не-ЛВП).

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ОХС — общий холестерин, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС не-ЛВП — холестерин не липопротеинов высокой плотности, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

анализированы 47 переменных (клинические, лабораторные, инструментальные параметры). Было установлено, что среди проанализированных переменных, такие переменные, как возраст (прямая связь), ИМТ (прямая связь), расчётная СКФ в остром периоде (обратная связь) и уровень ХС не-ЛВП в остром периоде (обратная связь), а также ХСН, ожирение и цитокиновый шторм во время госпитализации пациента, являются независимыми предикторами повышения показателей липидного спектра пациентов в постковидном периоде.

ROC-анализ многофакторной модели прогнозирования риска повышения уровня липидов, включившей категориальные переменные, показал, что модель имеет характеристики высокой прогностической ценности: AUC 74,4%, чувствительность — 66,0%, специфичность — 76,0% (рис. 4).

ROC-анализ многофакторной модели прогнозирования риска повышения показателей липидного обмена, включившей количественные переменные, показал, что модель имеет характеристики высокой прогностической ценности: AUC 82,6%, чувствительность — 78,0%, специфичность — 79,0% (рис. 4).

Таким образом, данные многофакторного анализа подтверждают, что высокая вероятность повышения липидов крови характерна для пациентов с исходным высоким кардио-метаболическим риском и тяжелым течением острого периода инфекции.

Обсуждение

В доступной нам литературе мы не обнаружили исследований, в которых показатели липидного спектра в постковидном периоде сравниваются с показателями этих же пациентов до заболевания COVID-19.

Таким образом, в отличие от других работ в нашем исследовании мы изучили индивидуальную динамику показателей липидного спектра 595 пациентов, сравнивая исходный уровень показателей (до заболевания COVID-19) с уровнями во время острого периода и в течение 1 года в постковидном периоде (средний срок выполнения анализов — 215 [183;351] дней от дня выписки из стационара).

При сравнительном анализе было найдено, что в остром периоде COVID-19 наблюдается снижение всех показателей липидного спектра.

Мы уже представляли данные регистра АКТИВ, демонстрирующие, что снижение уровня ХС ЛНП статистически достоверно связано с неблагоприятным прогнозом у госпитализированных пациентов с COVID-19. Эта закономерность сохранялась как при однофакторном, так и при многофакторном анализе [3].

Многие исследователи сообщают о гиплипидемии у госпитализированных пациентов с COVID-19 [4, 5] и о связи между снижением уровня липидов и выраженностью симптомов у пациентов [6], что совпадает с нашими данными.

Иная картина наблюдается в постковидный период. Динамика показателей липидного спектра носит неоднозначный характер.

У четверти больных отмечено достоверное увеличение уровня ОХС и/или ХС ЛНП, и/или ТГ, и/или ХС не-ЛВП, а у 3/4 больных подобной динамики уровня липидов по сравнению с до COVID-19 периодом нет, т.е. их уровень соответствует уровню до болезни.

Критерий анализа выраженности динамики уровня липидов в нашем исследовании соответствовал значению $\geq 0,5$ ммоль/л увеличения уровня липидов для одной или нескольких фракций по сравнению с уровнем до болезни.

Этот порог был выбран потому, что при увеличении каждого из 4 параметров липидного спектра на эту величину происходит значимое повышение риска развития атеросклероза и/или частоты сердечно-сосудистых событий.

Так, согласно исследованию PESA, повышение уровня ХС ЛНП на 0,5 ммоль/л ассоциируется с возрастанием риска развития атеросклероза примерно на 19% [7]. В регистре КОИСА был проанализирован риск прогрессирования коронарного атеросклероза в соответствии с уровнем повышения каждого из 4 показателей липидного спектра отдельно [8]. Анализ этого регистра показал, что риск коронарного атеросклероза при повышении уровня ОХС на 20 мг/дл (0,52 ммоль/л) возрастает на 20%, при повышении уровня ХС ЛНП на 20 мг/дл (0,52 ммоль/л) возрастает на 38%, при повышении уровня ТГ на 40 мг/дл (0,45 ммоль/л) риск возрастает на 39%.

По данным многонационального консорциума сердечно-сосудистых рисков [9], концентрация ХС не-ЛВП в крови тесно связана с долгосрочным риском атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний.

Многовариантные скорректированные модели Кокса с уровнем ХС не-ЛВП $< 2,6$ ммоль/л в качестве эталона показали увеличение связи между концентрацией ХС не-ЛВП и сердечно-сосудистыми заболеваниями для обоих полов (от отношения рисков (ОР) 1,10, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,0-1,3 для ХС не-ЛВП 2,6-3,6 ммоль/л до ОР 1,9, 95% ДИ: 1,6-2,2 для ХС не-ЛВП $\geq 5,7$ ммоль/л у женщин и от ОР 1,10, 95% ДИ: 1,0-1,3 до ОР 2,3, 95% ДИ: 2,0-2,5 у мужчин).

Таким образом, увеличение одного или нескольких показателей липидного спектра на 0,5 ммоль/л мы считали приемлемым уровнем, отражающим значимое повышение кардиоваскулярного риска.

В ряде исследований также сообщается, что изменения метаболических параметров, в т.ч. уровня липидов, могут сохраняться у определенной части выздоровевших пациентов в течение длительного периода времени, что предполагает долгосроч-

ное системное воздействие на метаболизм липидов у пациентов после заражения SARS-CoV-2 [10, 11]. В исследовании Bizkarguenaga M, et al. показано, что у половины пациентов наблюдались нарушения метаболизма, включая уровни порфиринов и измененные профили липопротеинов, через 6 мес. после заражения SARS-CoV-2 [11].

В исследовании Washirasaksiri C, et al. продемонстрировано, что через 6 мес. после выздоровления от COVID-19 у 40,5% пациентов наблюдалось ухудшение липидного обмена и, в частности, повышение уровня ХС ЛНП [12].

В масштабном когортном исследовании, использовавшем национальные базы данных здравоохранения Министерства по делам ветеранов США [12], было продемонстрировано, что в течение 1 года у пациентов, переживших первые 30 дней инфекции SARS-CoV-2, по сравнению с не инфицированной современной контрольной группой, был более высокий риск и бремя возникновения дислипидемии, включая повышение уровней ОХС, ХС ЛНП, ТГ и снижение уровня ХС ЛВП.

Также наблюдался повышенный риск и частота применения гиполипидемических препаратов (ОР 1,54, 95% ДИ: 1,48-1,61; частота 25,50, 95% ДИ: 22,61-28,50).

В совокупности относительный риск любого проявления дислипидемии (лабораторные отклонения или применение гиполипидемических препаратов) составил 1,31 (95% ДИ: 1,28-1,34) и бремя 54,03 (95% ДИ: 49,21-58,92).

Таким образом, анализ мировой литературы позволяет с уверенностью говорить, что COVID-19 является фактором повышения уровня липидов у части пациентов в постковидном периоде.

При многофакторном анализе нами установлено, что среди изученных переменных, такие переменные, как возраст (прямая связь), ИМТ (прямая связь), СКФ в остром периоде (обратная связь) и уровень ХС не-ЛВП в остром периоде (обратная связь), а также ХСН, ожирение и цитокиновый шторм во время госпитализации пациента, являются независимыми предикторами ухудшения показателей липидного спектра пациентов в постковидном периоде.

Полученные нами данные совпадают с результатами исследования Washirasaksiri C, et al. [12], в котором показано, что пациенты с высоким исходным сердечно-сосудистым риском, с повышенным ИМТ имели более высокий риск развития множественных метаболических нарушений, в т.ч. дислипидемий, чем пациенты с низким исходным риском (ОР 2,18; 95% ДИ: 1,38-3,46; $P=0,001$).

Согласно данным когортного исследования Ху Е, et al. [13], риски и бремя нарушений липидного обмена в постковидном периоде увеличивались ступенчато, в зависимости от тяжести острой фазы

COVID-19 (т.е. от того, были ли пациенты не госпитализированы, госпитализированы или помещены в отделение интенсивной терапии), что совпадает с нашими данными о связи дислипидемии в постковидном периоде с тяжестью течения острого периода инфекции.

В нашем исследовании при анализе параметров липидного спектра в постковидном периоде в зависимости от уровня СРБ в остром периоде было найдено, что для пациентов с более высоким СРБ были характерны в постковидном периоде более низкий уровень ХС ЛВП, более высокий уровень ТГ и ХС не-ЛВП, что согласуется с данными Durrington P [14], который в своем обзоре приводит аргументы в пользу того, что при хроническом воспалении сохраняется повышение уровня ТГ и снижение уровня ХС ЛВП, вероятно, из-за действия воспалительных цитокинов, даже у бессимптомных пациентов.

Несколько возможных механизмов могут объяснить, почему у пациентов возникает дислипидемия после заражения SARS-CoV-2.

Во-первых, SARS-CoV-2 представляет собой оболочечный вирус, т.е. его окружает липидный бислой, следовательно, липидный обмен играет решающую роль в жизненном цикле вируса [15]. В исследовании Farley SE, et al⁵ проведено картирование изменений в липидах хозяина после заражения SARS-CoV-2 и обнаружено, что SARS-CoV-2 изменяет метаболизм липидов пациента, изменяя 409 видов липидов почти в 64 раза по сравнению с контрольной группой.

Во-вторых, липиды играют решающую роль в модуляции иммунной системы. Как известно, SARS-CoV-2 может вызвать "цитокиновый шторм" из-за чрезмерной активации иммунных клеток, вызывающей иммуноопосредованную воспалительную дислипидопотеинемия и заставляющую иммунные клетки вызывать нарушение регуляции выработки липидов [16]. В нашем исследовании именно цитокиновый шторм был одним из независимых предикторов дислипидемии в постковидном периоде (ОР 6,54 [2,67;17,7], $p < 0,001$).

В-третьих, поражение печени, вызванное SARS-CoV-2, нарушает важную роль этого органа в метаболизме липидов [17].

Ограничения исследования. В субанализ включались случайным образом выбранные пациенты с наличием анализов липидного спектра до заболевания COVID-19 (не более 60 дней), которые были живы не менее 1 года после выписки из стационара.

Пациенты с бессимптомным течением или легкими симптомами, не потребовавшие госпитализации, не включались в исследование, поэтому наша когорта представляет в основном пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением инфекции.

При прогнозировании возникновения дислипидемии не учитывалось влияние препаратов для лечения COVID-19.

В регистр АКТИВ пациенты включались с 29.06.2020 по 30.03.2021, что соответствует 1 и 2 волне пандемии.

Заключение

У пациентов, перенесших COVID-19, при сравнении показателей липидного спектра до заболевания, во время острого периода и в течение 1 года после выздоровления найдено снижение уровней всех показателей липидного спектра в остром периоде и последующее их повышение.

В постковидном периоде у 25,7% пациентов наблюдалось повышение показателей липидного профиля (повышение уровней ОХС и/или ХС ЛНП, и/или ТГ, и/или ХС не-ЛВП на $\geq 0,5$ ммоль/л) несмотря на то, что гиполипидемическая терапия у этих пациентов группы была как минимум не хуже, чем у пациентов без динамики параметров липидного спектра.

При многофакторном анализе установлено, что такие переменные, как возраст (прямая связь), ИМТ (прямая связь), СКФ в остром периоде (обратная связь) и уровень ХС не-ЛВП в остром периоде (обратная связь), а также ХСН, ожирение и цитокиновый шторм в остром периоде инфекции, являются независимыми предикторами повышения одного или нескольких показателей липидного спектра на $\geq 0,5$ ммоль/л в течение 6-12 мес. постковидного периода.

Принципиальная научная новизна исследования

COVID-19, вероятно, способствует возникновению и/или прогрессированию нарушений липидного обмена у пациентов, переживших COVID-19 (выявлено в популяции Евразийского региона).

Рекомендации практическому здравоохранению

Рекомендуется включить в программу диспансеризации пациентов, перенесших COVID-19, целевой скрининг на дислипидемию. В этой связи целесообразно усилить существующий стандарт диспансеризации за счет включения в перечень обязательных исследований всех четырех показателей липидного спектра (ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ) с расчетом уровня ХС не-ЛВП.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

⁵ Farley SE, Kyle JE, Leier HC, et al. A global lipid map reveals host dependency factors conserved across SARS-CoV-2 variants. bioRxiv [Preprint]. 2022:2022.02.14.480430. doi:10.1101/2022.02.14.480430.

Литература/References

1. Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. Newly diagnosed diseases and the frequency of their occurrence in patients after a new coronavirus infection. Results of an International Register "Dynamics Analysis of Comorbidities in SARS-CoV-2 Survivors (ACTIV SARS-CoV-2)" (12-month follow-up). *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(4):5424. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Вновь диагностированные заболевания и частота их возникновения у пациентов после новой коронавирусной инфекции. Результаты международного регистра "Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2" (12 месяцев наблюдения). *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(4):5424. doi:10.15829/1560-4071-2023-5424
2. Płazak W, Drabik L. SARS-CoV-2 infection and SLE: endothelial dysfunction, atherosclerosis, and thrombosis. *Clin Rheumatol*. 2023;1-12. doi:10.1007/s10067-022-06497-1.
3. Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. Lipid profile in hospitalized patients with COVID-19 depending on the outcome of its acute phase: data from the international registry "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 infection survivors". *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(9):5042. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Анализ показателей липидного спектра у госпитализированных пациентов с COVID-19 в зависимости от исхода острого периода инфекции по данным международного регистра "Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2". *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(9):5042. doi:10.15829/1560-4071-2022-5042.
4. Fan J, Wang H, Ye G, et al. Letter to the Editor: Low-density lipoprotein is a potential predictor of poor prognosis in patients with coronavirus disease 2019. *Metabolism*. 2020;107:154243. doi:10.1016/j.metabol.2020.154243.
5. Hu X, Chen D, Wu L, et al. Declined serum high density lipoprotein cholesterol is associated with the severity of COVID-19 infection. *Clin Chim Acta*. 2020;510:105-10. doi:10.1016/j.cca.2020.07.015.
6. Wei X, Zeng W, Su J, et al. Hypolipidemia is associated with the severity of COVID-19. *J Clin Lipidol*. 2020;14(3):297-304. doi:10.1016/j.jacl.2020.04.008.
7. Fernández-Friera L, Fuster V, López-Melgar B, et al. Normal LDL-Cholesterol Levels Are Associated With Subclinical Atherosclerosis in the Absence of Risk Factors. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(24):2979-91. doi:10.1016/j.jacc.2017.10.024.
8. Lee H, Ahn HJ, Park HE, et al. The effect of non-optimal lipids on the progression of coronary artery calcification in statin-naïve young adults: results from KOICA registry. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1173289. doi:10.3389/fcvm.2023.1173289.
9. Brunner FJ, Waldeyer C, Ojeda F, et al. Multinational Cardiovascular Risk Consortium. Application of non-HDL cholesterol for population-based cardiovascular risk stratification: results from the Multinational Cardiovascular Risk Consortium. *Lancet*. 2019;394(10215):2173-83. doi:10.1016/S0140-6736(19)32519-X.
10. He X, Liu C, Peng J, et al. COVID-19 induces new-onset insulin resistance and lipid metabolic dysregulation via regulation of secreted metabolic factors. *Signal Transduct. Target. Ther*. 2021;6:427. doi:10.1038/s41392-021-00822-x.
11. Bizkarguenaga M, Bruzzone C, Gil-Redondo R, et al. Uneven metabolic and lipidomic profiles in recovered COVID-19 patients as investigated by plasma NMR metabolomics. *NMR Biomed*. 2022;35:e4637. doi:10.1002/nbm.4637.
12. Washirasaksiri C, Sayabovorn N, Ariyakunaphan P, et al. Long-term multiple metabolic abnormalities among healthy and high-risk people following nonsevere COVID-19. *Sci Rep*. 2023;13(1):14336. doi:10.1038/s41598-023-41523-5.
13. Xu E, Xie Y, Al-Aly Z. Risks and burdens of incident dyslipidaemia in long COVID: a cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023;11(2):120-8. doi:10.1016/S2213-8587(22)00355-2.
14. Durrington P. Blood lipids after COVID-19 infection. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023;11(2):68-9. doi:10.1016/S2213-8587(22)00389-8.
15. Wrona M, Skrypnik D. New-Onset Diabetes Mellitus, Hypertension, Dyslipidaemia as Sequelae of COVID-19 Infection-Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(20):13280. doi:10.3390/ijerph192013280.
16. Baker J, Ayenew W, Quick H, et al. High-Density lipoprotein particles and markers of inflammation and thrombotic activity in patients with untreated HIV infection. *J Infect. Dis*. 2010;201:285-92. doi:10.1086/649560.
17. Wang X, Lei J, Li Z, Yan L. Potential effects of coronaviruses on the liver: An update. *Front. Med*. 2021;8:651658. doi:10.3389/fmed.2021.651658.