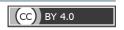


https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-77-86 УДК: 616.8-009.836-02: [616.98:578.834.1-036.21]-06



Особенности нарушений сна после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19

Е.М. Калинина^{1, 2}, М.С. Трошина¹, О.В. Цыганкова^{1, 3}, Л.Д. Латынцева¹, И.И. Логвиненко¹

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, 630089, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1

² ООО «Клиника Санитас+»,

630099, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Вокзальная магистраль, 16

³ Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 630091, Российская Федерация, Новосибирск, Красный проспект, 52

Аннотация

Введение. Нарушения сна ухудшают многие аспекты жизни. COVID-19 усугубляет данную проблему в рамках «постковидного синдрома», одной из частых жалоб которого являются расстройства сна.

Цель: оценить встречаемость нарушений сна после перенесенной инфекции COVID-19 и наличие ассоциаций «постковидных» нарушений сна и тяжести COVID-19.

Материал и методы. Выполнено одномоментное исследование, в которое вошли 115 пациентов поликлинического отделения НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН в возрасте 26–74 года (средний возраст 54,22 ± 12,48 года), перенесших СОVID-19 от 2 до 11 мес. назад. Проводилось анкетирование (анкета оценки сна Шпигеля, шкала тревоги и депрессии НАDS, международная шкала оценки тяжести синдрома беспокойных ног СБН), осмотр врачом-сомнологом, скрининговая ночная компьютерная пульсоксиметрия. При индексе десатураций ≥ 5 в час проводилась ночная сомнография на WAtch PAT 200/ полисомнография. Пациенты разделялись на группы в зависимости от наличия нарушений сна, степени тяжести COVID-19, возраста.

Результаты. Самым распространенным «постковидным» расстройством сна стал СБН (n=63; 75%). Первичная инсомния была диагностирована только у пациентов после среднетяжелого течения COVID-19 (n=3; 9%). У пациентов с «постковидным» расстройством сна (n=40) было меньшее время сна в рабочие дни (7,00 [6,00; 7,50] vs. 7,50 [6,50; 8,00] ч; p=0,021) и выше средний балл депрессии (5,00 [3,00; 7,00] vs. 3,00 [1,00; 6,00] баллов; p=0,006), чем у пациентов без ухудшения качества сна. Только у пациентов 26–59 лет шанс снижения качества сна после среднетяжелой инфекции COVID-19 был значимо выше в 11,6 раза, чем после легкой (95% доверительный интервал (ДИ): 1,42–94,32; p=0,007).

Выводы. У пациентов 26–59 лет, перенесших среднетяжелую инфекцию COVID-19, шансы ухудшения качества сна достоверно выше, чем после легкого течения заболевания. При этом самым частым «постковидным» расстройством сна является СБН. С учетом важного значения расстройств сна пациенты трудоспособного возраста после среднетяжелой инфекции COVID-19 нуждаются в наблюдении со стороны врачей с целью своевременной коррекции возникающих жалоб.

Ключевые слова:	COVID-19, «постковидный синдром», нарушения сна, инсомния, синдром беспокойных ног, апноэ сна.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	исследование выполнено в рамках бюджетной темы «Формирование когорт детского, подросткового, молодого населения для изучения механизмов и особенностей жизненного цикла человека в российской популяции». Рег. № 122031700115-7.
Для цитирования:	Калинина Е.М., Трошина М.С., Цыганкова О.В., Латынцева Л.Д., Логвиненко И.И. Особенности нарушений сна после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2022;37(4):19–28. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-19-28.

[🔳] Трошина Мария Сергеевна, e-mail: mari tr@mail.ru.

Patterns of sleep disorders after a new coronavirus infection COVID-19

Ekaterina M. Kalinina^{1, 2}, Maria S. Troshina¹, Oksana V. Tsygankova^{1, 3}, Lyudmila D. Latyntseva¹, Irina I. Logvinenko¹

¹Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences,

175/1, B. Bogatkova str., Novosibirsk, 630089, Russian Federation

16, Vokzalnaya Magistral str., Novosibirsk, 630099, Russian Federation

52, Krasnyi Prospekt str., Novosibirsk, 630091, Russian Federation

Abstract

Background. Sleep disorders have a negative impact on many aspects of life. COVID-19 exacerbates this problem in the context of the post-COVID syndrome where sleep disorder is one of the common complaints.

Objective. We aimed to assess the frequency of sleep disorders after COVID-19 and the presence of associations between post-COVID sleep disorders and the severity of COVID-19.

Material and methods. A cross-sectional study was carried out in Novosibirsk. It included 115 people aged 26 to 74 years (an average age of 54.22 ± 12.48 years) after recovery from COVID-19, which occurred two to eleven months before. Patients underwent questionnaire survey (Spiegel sleep score questionnaire, HADS Anxiety and Depression Scale, International Restless Legs Syndrome (RLS) Severity Scale), examination by a somnologist, and screening night computer pulse oximetry. If an index of desaturations was more than five per hour, we performed overnight somnography by WAtch PAT 200 or polysomnography. Patients were divided into groups depending on the presence of sleep disorders, COVID-19 severity, and their age. Statistical analysis included a descriptive analysis. Odds ratio was assessed by determining the risk measure for dichotomous variables in the contingency table.

Results. RLS was the most common post-COVID sleep disorder (n = 63, 75%). However, primary insomnia was diagnosed only in patients with moderate-to-severe course of COVID-19 (n = 3, 9%). There were 40 patients with post-COVID sleep disorder; they had significantly lower sleep time on workdays (7.00 [6.00; 7.50] vs. 7.50 [6.50; 8.00] hours, p = 0.021) and significantly higher mean HADS depression score (5.00 [3.00; 7.00] vs. 3.00 [1.00; 6.00] points, p = 0.006) compared with the corresponding parameters in patients without deterioration of sleep quality. The chance of reduced sleep quality was 11.6 times higher after moderate-to-severe COVID-19 infection than that after mild infection only in patients aged 26–59 years (95% confidence interval 1.42–94.32, p = 0.007).

Conclusion. The chance of worsening sleep quality was significantly higher after a moderate-to-severe COVID-19 infection than after mild infection in 26-59-year-old old patients. At the same time, RLS was the most common post-COVID sleep disorder according to our study. Given the importance of sleep disorders, working-age patients after moderate-to-severe COVID-19 infection require active monitoring by doctors in order to timely correct emerging complaints.

Keywords: COVID-19, post-COVID syndrome, sleep disorders, insomnia, restless leg syndrome, sleep

apnea.

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest.

Financial disclosure: the study was supported by State Budget theme no. 122031700115-7 "Formation of cohorts of

children, adolescents, young people to study the mechanisms and features of the human life

cycle in the Russian population".

For citation: Kalinina E.M., Troshina M.S., Tsygankova O.V., Latyntseva L.D., Logvinenko I.I. Patterns of

sleep disorders after a new coronavirus infection COVID-19. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2022;37(4):19–28. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-

19-28.

²OOO Klinika Sanitas+,

³ Novosibirsk State Medical University,

Введение

Глобальная пандемия новой коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), уже привела к более 318 млн подтвержденных случаев заболевания и более 6 млн смертей¹. Все больше данных появляется о патогенезе этой инфекции и о факторах, приводящих к более тяжелому течению заболевания [1]. Однако после выздоровления возможно появление нового спектра жалоб на слабость, быструю утомляемость, одышку, головные боли, нарушения сна. Эти долгосрочные последствия COVID-19, получившие название «постковидный синдром»², остаются малоизученными.

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от 6 октября 2021 г., состояние после COVID-19 развивается у лиц с анамнезом вероятной или подтвержденной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, как правило, в течение 3 мес. от момента дебюта COVID-19 и характеризуется наличием симптомов на протяжении не менее 2 мес., а также невозможностью их объяснения альтернативным диагнозом³. Нарушения сна во многих исследованиях входят в пятерку самых часто встречающихся симптомов «постковидного синдрома» и сохраняются у пациентов более года [2]. При этом трудно недооценить клиническое значение расстройств сна, которые оказывают негативное влияние на социальные аспекты, показатели экономической деятельности, повышают риски возникновения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а также ухудшают течение уже существующих [3, 4]. На данный момент остается неясным наличие ассоциаций расстройств сна со степенью тяжести течения коронавирусной инфекции, хотя есть информация, что пациенты, перенесшие более тяжелое течение COVID-19, находятся в зоне повышенного риска развития «постковидного синдрома» [5, 6]. Также неизвестна и причина нарушений сна после COVID-19 [7, 8].

Цель работы: оценка встречаемости нарушений сна после COVID-19, выявление их ассоциаций со степенью тяжести COVID-19.

Материал и методы

В одномоментное наблюдательное исследование были включены 115 амбулаторных пациентов поликлинического отделения НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН (г. Новосибирск) в возрасте 26-74 года (средний возраст 54,22 ± 12,48 года, в том числе 73 (63,5%) женщины). Критерии включения в исследование: перенесенная инфекция COVID-19, подтвержденная наличием РНК вируса в мазке со слизистой носоглотки/ротоглотки методом полимеразной цепной реакции во время заболевания и/или выявлением антител класса IgG к коронавирусу SARS-CoV-2; подписанное информированное согласие (протокол этического комитета № 71 от 10.11.2020 г.). В исследование не были включены пациенты с сопутствующими острыми или хроническими заболевания в фазе обострения или неполной ремиссии, активным опухолевым процессом, алкогольной или наркотической зависимостью, тяжелыми заболеваниями печени (цирроз) и почек (ХБП С3b и выше), тяжелой сердечно-сосудистой патологией.

Пациентам было проведено анкетирование для оценки медицинской истории артериальной гипертензии, выявления нарушений сна (анкета балльной оценки субъективных характеристик сна Шпигеля, при наборе менее 22 баллов отмечалось наличие нарушений сна), для оценки наличия тревоги и/или депрессии (шкала тревоги и депрессии HADS), синдрома беспокойных ног (СБН, Международная шкала оценки тяжести СБН)⁴. Все пациенты были осмотрены врачом-сомнологом, были проведены антропометрия, измерение артериального давления (АД), скрининговая ночная компьютерная пульсоксиметрия прибором PulseOx 7500 (SPO medical, Израиль). При индексе десатураций более 5 в час дополнительно проводилась ночная сомнография на WAtch PAT 200 (Itamar Medical Ltd., Израиль) или полисомнография (Нейроспектр-СМ, Россия). Диагноз обструктивного апноэ сна был выставлен по результатам WAtch PAT сомнографии или полисомнографии при индексе апноэ-гипопноэ более 5 в час. При наборе более 10 баллов по Международной шкале оценки тяжести СБН выставлялся соответствующий диагноз. Тревога и депрессия оценивались по шкале тревоги и депрессии HADS, диагноз тревоги и/или депрессии выставлялся если сумма баллов, по какой-либо из частей шкалы составила 8 баллов и более. По степени тяжести течения коронавирусной инфекции (определялась в соответствии с российскими методическими рекомендациями «Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» от 07.05.2021 г.) распределение было следующим: 13 человек (11,3%) тяжелая степень, 71 человек (61,7%) – средняя степень, 31 человек (27,0%) - легкая степень течения коронавирусной инфекции. Также в ходе анализа пациенты были разделены на возрастные подгруппы по классификации ВОЗ: 18-59 лет (объединенная группа молодого и среднего возраста) и 60-74 года (пожилой возраст).

Статистическую обработку полученных результатов, включая создание базы данных и автоматизированную проверку качества подготовки информации, проводили с использованием пакета SPSS v.20.0. Статистические оценки включали дескриптивный анализ числовых характеристик признаков. Описание количественных признаков при нормальном распределении значений выполняли с помощью среднего арифметического ± стандартное отклонение, при распределении, отличном от нормального, в виде медианы и квартилей (Me [Q₁; Q₃]). Нормальность распределения количественных признаков проверяли с помощью критерия Колмогорова - Смирнова. Для сравнения количественных показателей в группах использовали критерий Манна – Уитни, если показатель имел отличное от нормального распределение, критерий Стьюдента для независимых групп, если распределение показателя не отличалось от нормального. Сравнение частот встречаемости в группах выполняли с помощью таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 . Также по таблицам сопряженности рассчитывали отношение шансов и его 95% доверительный интервал (ДИ). За критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали p = 0.05.

¹ https://covid19.who.int/

² https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1

https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1

⁴ http://irlssg.org/diagnostic-criteria/

Результаты

В общей выборке пациентов (вне зависимости от степени тяжести перенесенной COVID-19) 84 участникам (среди них 58 (69,0%) женщин,) был выставлен предварительный диагноз инсомнии на основании оценки жалоб и осмотра врача-сомнолога, который подтверждался, исходя из набранного количества баллов по анкете Шпигеля (менее 22 — нарушение сна есть, ≥ 22 — нарушений сна нет). Из 84 человек у 44 человек (28 (63,6%) женщин) коронавирусная инфекция никак не повлияла на ранее существующие нарушения сна. З1 человек (24 (77,4%) женщины) отметили ухудшение симптомов после коронавирусной инфекции. У 9 человек (6 (66,7%) женщин) жалобы на нарушения сна появились впервые.

Для дифференциальной диагностики первичной инсомнии и других расстройств сна у 84 человек с предварительно диагностированной инсомнией мы выделили следующие категории, которые сочетались у ряда пациентов: синдром обструктивного апноэ сна (СОАС), СБН, тревога и/или депрессия. СБН встречался у 63 человек (75%, 44 женщины), апноэ сна у 49 человек (58,3%, 29 женщин), тревога и/или депрессия — у 27 человек

(32,1%, 21 женщина). При этом СОАС легкой степени тяжести встречался у 24 человек (28,6%), средней степени — у 20 человек (23,8%), тяжелой степени — у 5 человек (6,0%).

Так как пациентов с тяжелой степенью тяжести COVID-19 было 13 человек, то для дальнейшего анализа те, кто имел среднюю и тяжелую степень заболевания были объединены в одну группу. Основные характеристики выборки пациентов в зависимости от тяжести течения COVID-19 представлены в таблице 1.

Пациенты с легким и среднетяжелым течением COVID-19 в анамнезе достоверно не отличались по возрасту и срокам выздоровления после коронавирусной инфекции. У последних был статистически значимо выше индекс массы тела, чем у пациентов с легким течением. Далее в анализ расстройств сна мы включали только тех пациентов, у которых жалобы появились впервые, или произошло ухудшение качества сна после перенесенной COVID-19. Случаи, когда жалобы на нарушение сна были до болезни и остались прежними, не учитывались. В таблице 2 представлена характеристика пациентов в зависимости от качества сна, имеющая место после выздоровления от COVID-19.

Таблица 1. Характеристики пациентов в зависимости от тяжести течения перенесенного ранее COVID-19 **Table 1.** Characteristics of patients depending on the severity of the previous COVID-19

Параметры Parameters	Пациенты с легким течением COVID-19, n = 31 Patients with mild COVID-19, n = 31	Пациенты со средним и тяжелым течением COVID-19, n = 84 Patients with moderate-to-severe COVID-19, n = 84	р
Возраст, лет Age, years, $M \pm SD$	55,03 ± 12,44	53,93 ± 12,56	0,676
Время после дебюта коронавирусной инфекции до включения в исследование, мес. Time after the onset of coronavirus infection before inclusion in the study, months, Me [25; 75]	5,0 [4,0; 6,0]	4,3 [3,0; 6,0]	0,113
Сменный график работы, n (%) Working in shifts, n (%)	4 (12,9)	15 (17,9)	0,778
Время сна в рабочие дни, ч Sleep time on working days, hours, Me [25; 75]	7,00 [6,00; 8,00]	7,00 [6,00; 8,00]	0,800
Время сна в выходные дни, ч Sleep time on weekends, hour, <i>Me</i> [25; 75]	8,00 [7,50; 9,00]	8,00 [8,00; 9,00]	0,604
Анкета Шпигеля, балл The Spiegel questionnaire, score, <i>M</i> ± <i>SD</i>	20,10 ± 3,37	19,96 ± 2,86	0,834
Депрессия, балл Depression, score, Me [25; 75]	4,00 [2,00; 6,00]	3,00 [2,00; 6,75]	0,874
Тревога, балл Anxiety, score, M ± SD	4,52 ± 3,55	4,74 ± 3,83	0,779
Шкала Эпфорта, балл Epworth scale, score, <i>M</i> ± <i>SD</i>	6,32 ± 3,84	6,42 ± 4,37	0,912
Глюкоза плазмы, ммоль/л Plasma glucose, mmol/L, <i>Me</i> [25; 75]	6,0 [5,6; 6,8]	6,3 [5,7; 6,9]	0,534
Общий холестерин плазмы, мг/дл Total plasma cholesterol, mg/dL, <i>M</i> ± <i>SD</i>	217,58 ± 51,43	209,61 ± 48,50	0,443
ЧСС, ударов/минуту HR, beats/minute, <i>M</i> ± <i>SD</i>	67,94 ± 9,28	68,27 ± 10,23	0,868
САД, мм рт. ст. SBP, mm Hg, <i>M</i> ± <i>SD</i>	126,98 ± 16,24	128,91 ± 15,27	0,557

Окончание табл. 1 End of table 1

Параметры Parameters	Пациенты с легким течением COVID-19, <i>n</i> = 31 Patients with mild COVID-19, <i>n</i> = 31	Пациенты со средним и тяжелым течением COVID-19, n = 84 Patients with moderate-to-severe COVID-19, n = 84	р
ДАД, мм рт. ст. DBP, mm Hg, <i>Me</i> [25; 75]	80,00 [75,00; 90,00]	80,00 [75,63; 85,50]	0,811
ИМТ, кг/м² BMI, kg/m², M ± SD	27,75 ± 5,38	30,27 ± 5,88	0,040
Средняя сатурация за ночь, % Average saturation per night, % M ± SD	95,03 ± 2,52	95,05 ± 2,08	0,962
Индекс апноэ-гипопноэ, количество эпизодов в час Apnea-hypopnea index, number of episodes per hour, <i>Me</i> [25; 75]	7,20 [1,00; 15,60]	7,45 [2,08; 16,45]	0,427
Минимальная сатурация, % Minimum saturation, %, Me [25; 75]	87,00 [79,00; 90,00]	87,00 [79,00; 90,00]	0,626
Нарушения сна до COVID-19, n (%) Sleep disorders before COVID-19, n (%)	16 (51,6)	59 (70,2)	0,079
Нарушения сна после COVID-19, n (%) Sleep disorders after COVID-19, n (%)	20 (64,5)	64 (76,2)	0,240
Ухудшение качества сна после COVID-19, n (%) Deterioration in sleep quality after COVID-19, n (%)	8 (25,8)	32 (38,1)	0,273

Примечание: ДАД, САД – диастолическое, систолическое артериальное давление, ИМТ – индекс массы тела, ЧСС – частота сердечных сокращений.

Note: DBP and SBP – diastolic and systolic blood pressure, respectively, BMI – body mass index, HR – heart rate.

Таблица 2. Характеристика пациентов в зависимости от наличия нарушений сна после перенесенной COVID-19 **Table 2.** Characteristics of patients depending on the presence of sleep disorders after the previous COVID-19

Параметры Parameters	Пациенты с ухудшением качества сна после COVID-19, n = 40 Patients with impaired sleep quality after COVID-19, n = 40	Пациенты без ухудшения качества сна после COVID-19, <i>n</i> = 75 Patients without deterioration of sleep quality after COVID-19, <i>n</i> = 75	Р
Возраст, лет Age, years, $M \pm SD$	56,68 ± 12,32	52,92 ± 12,46	0,643
Мужской пол, <i>n</i> (%) Male gender, <i>n</i> (%)	32 (42,7)	10 (25,0)	0,070
Степень тяжести COVID-19, <i>n</i> (%) Severity of COVID-19, <i>n</i> (%)			
Легкая Mild	8 (20,0)	23 (30,7)	0,273
Среднетяжелая Moderate-to-severe	32 (80,0)	52 (69,3)	
Время после дебюта коронавирусной инфекции до включения в исследование, мес. Time after the onset of coronavirus infection before inclusion in the study, months, Me [25; 75]	4,5 [3,6; 6,0]	4,5 [3,5; 6,0]	0,557
Сменный график работы, n (%) Working in shifts, n (%)	8 (20,0)	11 (14,7)	0,599
Время сна в рабочие дни, ч Sleep time on working days, hours, <i>Me</i> [25; 75]	7,00 [6,00; 7,50]	7,50 [6,50; 8,00]	0,021
Время сна в выходные дни, ч Sleep time on weekends, hours, <i>Me</i> [25; 75]	8,00 [7,00; 9,00]	8,00 [8,00; 9,00]	0,141
Анкета Шпигеля, балл The Spiegel questionnaire, score, $M \pm SD$	18,58 ± 2,32	20,76 ± 3,04	0,229
Депрессия, балл Depression, score, Me [25; 75]	5,00 [3,00; 7,00]	3,00 [1,00;6,00]	0,006

Окончание	табл. 2
Und of toble	

Параметры Parameters	Пациенты с ухудшением качества сна после COVID-19, $n = 40$ Patients with impaired sleep quality after COVID-19, $n = 40$	Пациенты без ухудшения качества сна после COVID-19, <i>n</i> = 75 Patients without deterioration of sleep quality after COVID-19, <i>n</i> = 75	P
Тревога, балл Anxiety, score, M ± SD	5,90 ± 3,90	4,03 ± 3,51	0,500
Шкала Эпфорта, балл Epworth scale, score, M ± SD	6,95 ± 4,81	6,10 ± 3,86	0,148
Глюкоза плазмы, ммоль/л Plasma glucose, mmol/L, <i>Me</i> [25; 75]	6,2 [5,7; 6,6]	6,1 [5,6; 6,9]	0,890
Общий холестерин плазмы, мг/дл Total plasma cholesterol, mg/dL, <i>M</i> ± <i>SD</i>	214,74 ± 47,28	210,17 ± 50,45	0,986
ЧСС, уд./мин HR, beats per minute, <i>M</i> ± <i>SD</i>	68,50 ± 9,80	68,03 ± 10,08	0,874
САД, мм рт. ст. SBP, mm Hg, <i>M</i> ± <i>SD</i>	130,58 ± 15,60	127,22 ± 15,41	0,900
ДАД, мм рт. ст. DBP, mm Hg, <i>Me</i> [25; 75]	80,00 [80,00; 87,00]	80,00 [75,00; 90,00]	0,432
ИМТ, кг/м² BMI, kg/m², <i>M</i> ± <i>SD</i>	30,06 ± 5,26	29,34 ± 6,14	0,397
Средняя сатурация за ночь, % Average saturation per night, % <i>M</i> ± <i>SD</i>	95,11 ± 2,24	95,01 ± 2,19	0,572
Индекс апноэ-гипопноэ, количество эпизодов в час Apnea-hypopnea index, number of episodes per hour, Me [25; 75]	7,25 [2,08; 14,98]	7,40 [1,30; 16,60]	0,960
Минимальная сатурация, % Minimum saturation, %, <i>Me</i> [25; 75]	86,00 [78,00; 89,00]	87,00 [81,00; 90,00]	0,295

Примечание: ДАД, САД – диастолическое, систолическое артериальное давление, ИМТ – индекс массы тела, ЧСС – частота сердечных сокращений.

Note: DBP and SBP - diastolic and systolic blood pressure, respectively, BMI body mass index, HR - heart rate.

У пациентов с ухудшением качества сна было достоверно ниже время сна в рабочие дни, был выше средний балл депрессии по шкале HADS, чем у пациентов без ухудшения качества сна. На рисунке 1 представлена структура расстройств сна у пациентов с анамнезом новой коронавирусной инфекции. Как при легком, так и при

среднетяжелом течении COVID-19, среди расстройств сна чаще всего встречались комбинация СБН и COAC и сочетание всех трех причин: тревога и/или депрессия, СБН и COAC. Однако «постковидная» первичная инсомния была диагностирована только у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 в анамнезе.

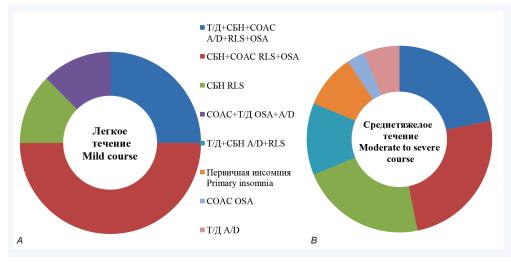


Рис. 1. Структура расстройств сна после COVID-19. (*A*): после легкого течения COVID-19, (*B*): после среднетяжелого течения COVID-19 Примечание: СБН — синдром беспокойных ног, СОАС — синдром обструктивного апноэ сна, Т/Д — тревога и/или депрессия.

Fig. 1. Structure of sleep disorders after COVID-19. (A): after mild COVID-19, (B): after moderate-to-severe COVID-19
Note: RLS restless legs syndrome, OSA obstructive sleep apnea, A/D anxiety and/or depression.

При оценке отношения шансов нами не было выявлено значимой ассоциации между степенью тяжести течения коронавирусной инфекции и ухудшением качества сна в общей выборке (p=0,273). Следующим шагом мы оценили отношение шансов ухудшения качества сна после перенесенной коронавирусной инфекции в разных возрастных группах. У пациентов 26–59 лет шанс снижения качества сна после среднетяжелой инфекции COVID-19 был в 11,6 раза выше, чем после легкой (95% ДИ: 1,42-94,32; p=0,007). В этой же возрастной группе при разделении по полу у женщин был достоверно выше шанс снижения качества сна после среднетяжелой инфекции COVID-19 (отношение шансов 15,00; 95% ДИ: 1,72-130,76; p=0,006).

В возрасте до 59 лет у пациентов после среднетяжелой инфекции COVID-19 чаще всего встречался СБН, как и в общей выборке, у пожилых пациентов (60–74 года) не было статистически значимых различий в качестве сна после среднетяжелой или легкой инфекции COVID-19 (p = 0,330) (рис. 2).

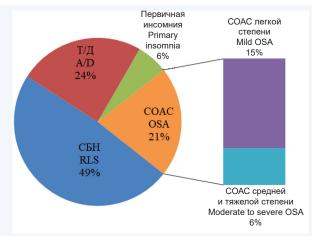


Рис. 2. Структура расстройств сна после среднетяжелой инфекции COVID-19 в возрастной группе до 59 лет Примечание: СБН – синдром беспокойных ног, COAC – синдром обструктивного апноэ сна, Т/Д – тревога и/или депрессия.

Fig. 2. Structure of sleep disorders after a moderate-to-severe COVID-19 in the age group of patients under 59 years

Note: RLS restless legs syndrome, OSA obstructive sleep apnea, A/D anxiety and/or depression.

В таблице 3 представлена структура расстройств сна в зависимости от половой принадлежности. Расстройства сна у мужчин чаще представлены СБН и СОАС, а у женщин – СБН и тревогой и/или депрессией. Только у двух женщин был выставлен диагноз первичной инсомнии. При этом у мужчин имела место тенденция к более частой встречаемости СОАС, чем у женщин (p = 0.064).

Таблица 3. Структура расстройств сна после перенесенной среднетяжелой инфекции COVID-19 в возрастной группе до 59 лет Table 3. Structure of sleep disorders after a moderate-to-severe COVID-19 in the age group up to 59 years

Расстройства сна Sleep disorders	Среднетяжелое течение COVID-19 Moderate-to-severe COVID-19 Мужчины, <i>n</i> = 6 Женщины, <i>n</i> = 15		р
oleep disorders	Меп, <i>n</i> = 6	Женщины, $n = 15$ Women, $n = 15$	
Синдром беспокойных ног, <i>n</i> (%) Restless leg syndrome, <i>n</i> (%)	5 (83,3)	11 (73,3)	0,550

Расстройства сна Sleep disorders	Среднетяжелое течение COVID-19 Moderate-to-severe COVID-19 Мужчины, <i>n</i> = 6 Меп, <i>n</i> = 6 Women, <i>n</i> = 15		р
Синдром обструктивного апноэ сна, n (%) Obstructive sleep apnea, n (%)	4 (66,7)	3 (20,0)	0,064
Легкой степени, <i>n</i> (%) Mild, <i>n</i> (%)	2 (33,3)	3 (20,0)	0,450
Средней степени, <i>n</i> (%) Moderate, <i>n</i> (%)	1 (16,7)	0	0,286
Тяжелой степени, <i>n</i> (%) Severe, <i>n</i> (%)	1 (16,7)	0	0,286
Тревога и/или депрессия, <i>n</i> (%) Anxiety and/or depres- sion, <i>n</i> (%)	2 (33,3)	6 (40,0)	0,590
Первичная инсомния, n (%) Primary insomnia, n (%)	0	2 (13,3)	0,500

Обсуждение

Постинфекционные осложнения не являются специфической особенностью COVID-19 и встречались ранее, например, был описан поствирусный синдром после атипичной пневмонии, вызванной вирусом SARS. В основном пациенты жаловались на усталость, но многие также отмечали нарушения сна: трудности засыпания, СБН, СОАС и дневную сонливость [9]. Данные по распространенности различных симптомов после новой коронавирусной инфекции COVID-19 отличаются в различных исследованиях. S. Lopez-Leon и соавт. (2021) опубликовали метаанализ 15 исследований и выделили 55 долгосрочных последствий COVID-19, среди которых самыми распространенными были усталость и головная боль (58 и 44% соответственно) [10]. Нарушения сна встречались у 11% (1036 человек из 46070), у 8% был отдельно описан синдром апноэ сна (34 человека из 404), 12% (182 из 1501 пациентов) и 13% (2288 из 45896 обследованных) жаловались на депрессию и тревогу соответственно. В когортном исследовании, проведенном в городе Ухань (Китай) (n = 1733, 52% мужчин), самыми распространенными симптомами после перенесенной коронавирусной инфекции оставались также усталость или мышечная слабость (63%, 1038 человек из 1655), а второй по частоте жалобой были расстройства сна (26%, 437 из 1655) [5]. В нашем исследовании частота жалоб на ухудшение качества сна после COVID-19 (40 человек, 34,8%) была чуть выше. Различия в данных могут быть вызваны разными методами диагностики нарушений сна, а также тем, что у части пациентов они существовали до COVID-19, и инфекция никак не повлияла на их частоту. В нашей работе мы не включали таких пациентов в группу с «постковидным» ухудшением качества сна. Важным отличием проведенного нами исследования является то, что пациенты не только проходили анкетирование, но и осматривались врачом-сомнологом.

СБН – это сенсомоторное расстройство, поражающее 5–10% взрослого населения и существенно снижающее

качество сна, в частности, вызывая трудности засыпания. На сегодняшний день дисфункция дофаминергической системы считается наиболее вероятной причиной возникновения СБН [11]. В литературе описаны случаи возникновения СБН в сочетании с нарушениями сна во время COVID-19 [12]. В нашей работе СБН также оказался самым распространенным расстройством сна как в общей выборке, так и в группе молодых пациентов (26-59 лет) с анамнезом среднетяжелого течения COVID-19. Возможный механизм заключается в том, что проницаемость гематоэнцефалического барьера нарушается во время инфекции COVID-19 из-за воздействия провоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-6, TNFα и IL-17), которых тем больше, чем тяжелее протекает инфекция [13]. Также не исключена роль дефицита железа, потому что при более тяжелом течении инфекции COVID-19 снижается уровень гемоглобина [14], однако оценка данных взаимосвязей не входила в задачи нашего исследования.

Апноэ сна – второе по встречаемости нарушение сна в нашем исследовании. Многие работы описывают связь COAC с COVID-19, учитывая, что оба заболевания имеют схожие факторы риска: ожирение, мужской пол, возраст старше 60 лет, кардиометаболические заболевания [15]. Например, у пациентов с подтвержденной инфекцией COVID-19 (n = 4668) В.Е. Саde и соавт. (2020) была продемонстрирована более высокая смертность пациентов с СОАС (11,7%) по сравнению с контрольной группой (6,9%) [16]. Однако недостаточно информации по поводу ухудшения течения или впервые выявленному СОАС после перенесенной инфекции. Только в работе V. Chopra и соавт. (2021) при анализе последствий COVID-19 спустя 60 дней после выписки из стационара учитывалась частота первого использования СРАР-терапии: 34 человека из 488 сообщили о том, что впервые начали использовать CPAP-терапию после COVID-19. В то же время в исследовании не уточнялось, был ли установлен диагноз СОАС до заболевания или после, беспокоили ли пациентов проблемы со сном [17].

Тревога и/или депрессия как причина расстройства сна в нашей работе встречались в 32,1% случаев, в основном у женщин. В работе М. Kamal и соавт. (2021) при анализе последствий после коронавирусной инфекции тревога встречалась у 38%, а депрессия - у 28,6%, что сопоставимо с нашими данными. Кроме того, в этом исследовании тяжесть всех симптомов «постковидного синдрома» была ассоциирована с тяжестью течения коронавирусной инфекции [18]. Первичная инсомния встречалась у 7% (6 человек) после COVID-19 в нашем исследовании. При этом лишь 4 человека описали ухудшение или возникновение нарушения сна после COVID-19. В общей популяции распространенность инсомнии достигает 9-15%. Известно, что женщины страдают инсомнией в 1,5 раза чаще мужчин, что также совпадает с нашими данными [19]. Сравнить частоту распространенности первичной инсомнии после COVID-19 с результатами других исследований затруднительно, так как в большинстве работ в качестве симптома «постковидного синдрома» выделялись только нарушения сна (sleep disorder/ difficulties), а диагностика непосредственно инсомнии не проводилась.

В работе М. Taquet и соавт. (2021) были проанализированы электронные медицинские карты 44779 пациентов, перенесших COVID-19, на предмет установления *de novo* какого-либо психиатрического или неврологиче-

ского диагноза [20]. Самыми частыми диагнозами стали тревожные расстройства, первичная инсомния и деменция. Вероятность первого диагноза инсомнии в течение 14—90 дней после диагностирования COVID-19 составляла 1,9% (95% ДИ: 1,6—2,2), что чаще, чем после других заболеваний (грипп, другие респираторные инфекции, кожные инфекции, холецистолитиаз, уролитиаз, перелом крупной кости) (отношение рисков 1,85—3,29; p < 0,0001). Около 60% случаев инсомнии не сопровождались одновременным диагнозом тревожного расстройства. В нашем исследовании у 7% обследованных был установлен диагноз первичной инсомнии, однако кроме тревожного расстройства мы также проводили дифференциальную диагностику между первичной инсомнией, СБН и СОАС.

Нарушения сна во время COVID-19 легко объяснить самим инфекционным процессом. Цитокиновый шторм может привести к воспалению и повреждению ткани центральной нервной системы [8]. Во время любых острых респираторных инфекций наблюдается снижение качества сна. Более того, респираторные инфекции влияют как на объективный, так и на субъективный сон по разным причинам: во время болезни существует необходимость проводить больше времени в постели, в то же время увеличивается количество пробуждений, по крайней мере, в первые дни, когда симптомы инфекции сильны. Во время заболевания пациенты также сообщают об ухудшении качества сна, увеличении трудностей засыпания, более беспокойном и менее глубоком сне [7], однако причина «постковидного синдрома» и «постковидных» нарушений сна до сих пор остается неизвестной. Некоторый вклад в возникновение и развитие симптомов могли внести такие социальные факторы, как изоляция от семьи и друзей, угроза смерти. В то же время есть мнение, что симптомы нарушения сна и поведенческие симптомы могли возникнуть в результате прямого воздействия коронавируса. Известно, что коронавирус проникает через гематоэнцефалический барьер, хотя пока не были найдены частицы SARS-CoV-2 внутри нервных клеток людей, болеющих COVID-19 [8].

В нашей работе не было выявлено значимой ассоциации между степенью тяжести течения коронавирусной инфекции и ухудшением качества сна в общей выборке, однако в возрастной группе 26-59 лет шанс снижения качества сна после среднетяжелой инфекции COVID-19 был в 11,6 раза выше, чем после легкой. Наши данные частично совпадают с данными других работ. Например, C.A. Goldstein и соавт. (2021) не обнаружили связи между нарушениями сна (апноэ сна, СБН, инсомния) и клиническими исходами после COVID-19 (потребностью в вазопрессорах, искусственной вентиляции легких, продолжительностью пребывания в стационаре или смертью) [6], в то же время в другой работе, уже упомянутой выше, тяжесть всех «постковидных» симптомов была ассоциирована с тяжестью течения коронавирусной инфекции [18]. Ограничением нашего исследования является небольшое количество человек в выборке (n = 115), что актуализирует необходимость проведения крупных клинических протоколов, в том числе с участием лиц молодого и среднего возраста.

Заключение

У пациентов до 59 лет шанс ухудшения качества сна после среднетяжелой инфекции COVID-19 достоверно

выше, чем после легкой. При этом самым частым «постковидным» расстройством сна, по данным нашего исследования, является СБН. Также у пациентов с «постковидным» снижением качества сна достоверно выше средний балл депрессии, меньше время сна в рабочие дни. С учетом негативного влияния расстройств сна на социальные и экономические аспекты жизни пациенты трудоспособного возраста после среднетяжелой инфекции COVID-19 нуждаются в активном наблюдении со стороны врачей-терапевтов и сомнологов с целью своевременной коррекции возникающих жалоб, в том числе с целью профилактики возникновения CC3.

Литература / References

10.51793/OS.2022.25.3.008.

- Старичкова А.А., Цыганкова О.В., Хидирова Л.Д., Старичков А.А., Литвиненко П.И. Кардиометаболические нарушения при SARS-CoV-2-инфекции и постковидном синдроме. *Лечащий врач.* 2022;25(3):49–58. DOI: 10.51793/OS.2022.25.3.008.
 Starichkova A.A., Tsygankova O.V., Khidirova L.D., Starichkov A.A., Litvinenko P.I. Cardiometabolic disorders in SARS-CoV-2 infection and post-covid syndrome. *Lechaschi Vrach.* 2022;(3):49–58. (In Russ.). DOI:
- Alkodaymi M.S., Omrani O.A., Fawzy N.A., Shaar B.A., Almamlouk R., Riaz M. et al. Prevalence of post-acute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis. Clin. Microbiol. Infect. 2022;28(5):657–666. DOI: 10.1016/j.cmi.2022.01.014
- Botteman M.F., Ozminkowski R.J., Wang S., Pashos C.L., Schaefer K., Foley D.J. Cost effectiveness of long-term treatment with eszopiclone for primary insomnia in adults: a decision analytical model. CNS Drugs. 2007;21(4):319–334. DOI: 10.2165/00023210-200721040-00005.
- Цыганкова О.В., Калинина Е.М., Латынцева Л.Д., Воевода М.И. Успешный опыт коррекции рефрактерной артериальной гипертонии и морбидного ожирения у пациента с синдромом обструктивного апноэ сна тяжелой степени. *Российский кардиопогический журнал*. 2018;(5):74—80. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-5-74-80.
 Тsygankova O.V., Kalinina E.M., Latyntseva L.D., Voevoda M.I. Successful correction of refractory arterial hypertension and morbid obesity in patient with severe obstructive apnea syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(5):74–80. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2018-5-74-80.
- Huang C., Huang L., Wang Y., Li X., Ren L., Gu X. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: A cohort study. *Lancet*. 2021;397(10270):220–232. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
- Goldstein C.A., Rizvydeen M., Conroy D.A., O'Brien L.M., Gupta G., Somers E.C. et al. The prevalence and impact of pre-existing sleep disorder diagnoses and objective sleep parameters in patients hospitalized for COVID-19. *J. Clin. Sleep Med.* 2021;17(5):1039–1050. DOI: 10.5664/jcsm.9132.
- Lasselin J., Ingre M., Regenbogen C., Olsson M.J., Garke M., Brytting M. et al. Sleep during naturally occurring respiratory infections: A pilot study. *Brain Behav. Immun.* 2019;79:236–243. DOI: 10.1016/j. bbi.2019.02.006.
- Meinhardt J., Radke J., Dittmayer C., Franz J., Thomas C., Mothes R. et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. Nat. Neurosci.

- 2021;24(2):168-175. DOI: 10.1038/s41593-020-00758-5.
- Moldofsky H., Patcai J. Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study. *BMC Neurol.* 2011;11:37. DOI: 10.1186/1471-2377-11-37.
- Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Perelman C., Sepulveda R., Rebolledo P.A., Cuapio A. et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Sci. Rep. 2021;11(1):16144. DOI: 10.1038/s41598-021-95565-8.
- Connor J.R., Wang X.S., Allen R.P., Beard J.L., Wiesinger J.A., Felt B.T. et al. Altered dopaminergic profile in the putamen and substantia nigra in restless leg syndrome. *Brain*. 2009;132(9):2403–2412. DOI: 10.1093/ brain/awp125.
- Mohiuddin O., Khan A.A., Shah S.M.I., Malick M.D.Z., Memon S.F., Jalees S. et al. New-onset restless leg syndrome in a COVID-19 patient: A case report with literature review. *Pan. Afr. Med J.* 2021;38:318. DOI: 10.11604/pami.2021.38.318.28836.
- Najjar S., Najjar A., Chong D.J., Pramanik B.K., Kirsch C., Kuzniecky R.I. et al. Central nervous system complications associated with SAR-SCoV-2 infection: integrative concepts of pathophysiology and case reports. J. Neuroinflammation. 2020;17(1):231. DOI: 10.1186/s12974-020-01896-0.
- Taneri P.E., Gómez-Ochoa S.A., Llanaj E., Raguindin P.F., Rojas L.Z., Roa-Díaz Z.M. et al. Anemia and iron metabolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Epidemiol.* 2020;35(8):763–773. DOI: 10.1007/s10654-020-00678-5.
- Tufik S. Obstructive sleep apnea as a comorbidity to Covid-19. Sleep Sci. 2020;13(3):181–182. DOI: 10.5935/1984-0063.20200064.
- Cade B.E., Dashti H.S., Hassan S.M., Redline S., Karlson E.W. Sleep apnea and COVID-19 mortality and hospitalization. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020;202(10):1462–1464. DOI: 10.1164/rccm.202006-2252LE.
- Chopra V., Flanders S.A., O'Malley M., Malani A.N., Prescott H.C. Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19. *Ann. In*tern. Med. 2021:174(4):576–578. DOI: 10.7326/M20-5661.
- Kamal M., Abo Omirah M., Hussein A., Saeed H. Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations. *Int. J. Clin. Pract.* 2021;75(3):e13746. DOI: 10.1111/ijcp.13746.
- Lichstein K.L., Taylor D.J., McCrae C.S., Petrov M.E. Insomnia: Epidemiology and risk factors. In: Kryger M.H., Roth T., Dement W.C. (eds.). Principles and practice of sleep medicine. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016;761–768.
- Taquet M., Luciano S., Geddes J.R., Harrison P.J. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: Retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry*. 2021;8(2):130–140. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30462-4.

Информация о вкладе авторов

Латынцева Л.Д., Логвиненко И.И. предложили концепцию исследования и разработали его протокол.

Калинина Е.М., Трошина М.С., Латынцева Л.Д. осуществляли набор пациентов, проводили общеклинический осмотр, анкетирование.

Калинина Е.М. проводила осмотр в качестве врача-сомнолога, интерпретировала данные анкет, проводила сомнографию/полисомнографию.

. Трошина М.С., Логвиненко И.И., Калинина Е.М. создали базу данных пациентов.

Трошина М.С., Цыганкова О.В. проводили статистический анализ данных. Трошина М.С., Калинина Е.М. написали первый вариант рукописи, вместе с Цыганковой О.В., Логвиненко И.И. внесли вклад в доработку исхолного варианта рукописи

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

Information on author contribution:

 $\ensuremath{\mathsf{L.D.}}$ Latyntseva and I.I. Logvinenko proposed research concept and developed study protocol.

E.M. Kalinina, M.S. Troshina, and L.D. Latyntseva recruited patients and performed a general clinical examination and patient survey.

E.M. Kalinina worked as somnologist, interpreted questionnaire data, and performed somnography/polysomnography.

M.S. Troshina, I.I. Logvinenko, and E.M. Kalinina made a patient database.

M.S. Troshina and O.V. Tsygankova performed statistical data analysis.

M.S. Troshina and E.M. Kalinina wrote the first draft of the manuscript and, together with O.V. Tsygankova and I.I. Logvinenko, contributed to manuscript revision.

All authors gave their final consent to submit the manuscript and agreed to bear responsibility for all aspects of work vouching for their accuracy and integrity.

Сведения об авторах

Калинина Екатерина Михайловна, врач-эндокринолог, врач-сомнолог, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук; врач-эндокринолог, врач-сомнолог, ООО «Клиника Санитас+». ORCID 0000-0001-7267-706X.

E-mail: gegega@mail.ru.

Трошина Мария Сергеевна, аспирант, младший научный сотрудник, лаборатория генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук. ORCID 0000-0002-5424-652X.

E-mail: mari_tr@mail.ru.

Цыганкова Оксана Васильевна, д-р мед. наук, профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией, Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; старший научный сотрудник, лаборатория клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук. ORCID 0000-0003-0207-7063.

E-mail: oksana c.nsk@mail.ru.

Латынцева Людмила Дмитриевна, канд. мед. наук., заслуженный врач Российской Федерации, заведующий терапевтическим отделением клиники Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук; старший научный сотрудник, лаборатория неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук. ORCID 0000-0003-1913-5231.

E-mail: <u>ludmilanov2010@mail.ru</u>.

Логвиненко Ирина Ивановна, д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник, лаборатория профилактической медицины, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук. ORCID 0000-0003-1348-0253.

E-mail: 111157@mail.ru.

Tрошина Мария Сергеевна, e-mail: mari_tr@mail.ru.

Поступила 05.07.2022.

Information about the authors

Ekaterina M. Kalinina, Endocrinologist, Somnologist, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences; Endocrinologist, Somnologist, OOO Klinika Sanitas+. ORCID 0000-0001-7267-706X.

E-mail: gegega@mail.ru.

Maria S. Troshina, Post-Graduate Student in Cardiology, Junior Research Scientist, Laboratory of Genetic and Environmental Determinants of the Human Life Cycle, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-5424-652X.

E-mail: mari_tr@mail.ru.

Oksana V. Tsygankova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Emergency Medicine, Endocrinology, and Occupational Disease, Novosibirsk State Medical University; Senior Research Scientist, Laboratory of Clinical Biochemical and Hormonal Studies on Internal Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-0207-7063.

E-mail: oksana c.nsk@mail.ru.

Lyudmila D. Latyntseva, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Internal Medicine, Hospital of Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences; Senior research Scientist, Laboratory of emergency Cardiology, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-1913-5231.

E-mail: ludmilanov2010@mail.ru.

Irina I. Logvinenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Research Scientist, Laboratory of Preventive Medicine, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-1348-0253

E-mail: <u>111157@mail.ru</u>.

Maria S. Troshina, e-mail: mari_tr@mail.ru.

Received July 05, 2022