На правах рукописи

Никулина
Арина Алексеевна

ПОКАЗАТЕЛИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА В ПОСТ-КОВИДНОМ ПЕРИОДЕ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ СРЕДНЕЙ И ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ

3.1.19. Эндокринология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2026

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Каронова Татьяна Леонидовна, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Демидова Татьяна Юльевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Пироговский университет), институт клинической медицины, кафедра эндокринологии, заведующая.

Маркова Татьяна Николаевна – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра эндокринологии, профессор.

Ведущая организация:
Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Защита диссертации состоится 23 декабря 2026 года в 15:00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.028.01 (Д 208.054.03) на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на официальном сайте Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, www.almazovcentre.ru).

Автореферат разослан «__»_____2026 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.1.028.01 (Д 208.054.03),
кандидат медицинских наук, доцент — Леонова Ирина Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

COVID-19 представляет собой высококонтагиозное вирусное заболевание, возбудителем которого является РНК-вирус SARS-CoV-2 (Olesińska et al., 2025; Steiner et al., 2024; Kumar et al., 2020). На сегодняшний день, с момента начала пандемии было зарегистрировано около 800 миллионов подтвержденных случаев COVID-19 по данным информационной панели ВОЗ (WHO COVID-19 dashboard, 2026). Несмотря на отмену статуса пандемии в мае 2023 года, сохраняются высокие темпы распространения новых штаммов SARS-CoV-2. Так, на момент проведения настоящего исследования в популяции циркулировали штаммы Alpha (B.1.1.7) и Delta (B.1.617.2), а на конец 2025 г., согласно данным ВОЗ, глобальная картина изменилась и доминирующим стал вариант XFG (75% секвенированных изолятов), в то время как циркуляция штаммов NB.1.8.1 и BA.3.2 составила 9% и 3%, соответственно (World Health Organization, 2026). Следует подчеркнуть, что эволюция генетической последовательности SARS-CoV-2, вероятно, не затрагивает его фундаментальные биологические свойства – способность запускать хроническое системное воспаление и тропность к определённым тканям (Harvey et al., 2021; Stolp et al., 2022; Tagliamonte et al., 2020).

В дополнение к известной роли данного вируса в поражении дыхательной системы, известно и о COVID-19-ассоциированном повреждении эндокринных органов, в том числе эндокринного аппарата поджелудочной железы (Wu et al., 2021). На сегодняшний день накапливается все больше данных о декомпенсации ранее известных нарушений углеводного обмена (НУО), а также впервые выявленной гипергликемии в остром периоде инфекционного процесса, вызванного SARS-CoV-2 (Rubino et al., 2020). Дополнительно, следует отметить и тот факт, что пандемия COVID-19 характеризуется повышенным риском развития НУО в отдаленном периоде, что может рассматриваться как проявление пост-ковидного синдрома (Kim et al., 2023).

Так, по данным мета-анализа Zhang T. и соавторов, включившего 40 миллионов участников и 200 000 случаев выявленного сахарного диабета (СД), отмечен повышенный в 1,62 [95% ДИ: 1,45–1,80] раза относительный риск развития СД после перенесенного COVID-19 в разные временные сроки (Zhang et al., 2022).

Аналогичные результаты были получены в ретроспективном когортном анализе, проведенном в Германии и включившем данные 35 865 пациентов в пост-ковидном периоде с медианой наблюдения 119 дней. Было выявлено, что у лиц с перенесенным COVID-19 наблюдалась повышенная заболеваемость СД 2 типа по сравнению с пациентами, перенесшими другие ОРВИ верхних дыхательных путей (Rathmann et al., 2022).

Особую значимость представляет ассоциация между тяжестью перенесенной инфекции и риском развития НУО, выявленная в крупном мета-анализе, объединившем данные 20 когортных исследований с участием более 60 миллионов человек. В то время как у амбулаторных пациентов риск развития СД 2 типа возрастал в 1,16 раза (95% ДИ: 1,07–1,26), у госпитализированных пациентов он увеличивался более чем в 2 раза (ОР = 2,15; 95% ДИ: 1,33–3,49 соответственно) (Zhou et al., 2024). Авторы подчеркивают, что пациенты, перенесшие COVID-19 средней и тяжелой степени, требующие стационарного лечения, составляют основную группу риска по развитию пост-ковидных НУО (Zhou et al., 2024).

В отечественной литературе также обращается внимание на необходимость динамического контроля показателей углеводного обмена у пациентов после перенесенного COVID-19. Так, А. С. Аметов и соавторы показали, что использование флеш-мониторирования гликемии позволяет выявлять изменения гликемического профиля и повышение вариабельности гликемии в период реконвалесценции после COVID-19 (Аметов и соавт., 2021). Это подтверждает целесообразность более активного наблюдения за пациентами группы риска, в том числе лицами, перенесшими инфекцию средней и тяжелой степени. Аналогичные данные получены в отечественном исследовании с участием 796 жителей Москвы, перенесших COVID-19 за 1–6 месяцев до обследования (Маркова и соавт., 2022). Эти данные подтверждают необходимость

динамического контроля гликемии после COVID-19, особенно у пациентов с более тяжелым течением инфекции.

В то же время, патогенетические аспекты развития НУО, как в остром, так и в пост-ковидном периоде, остаются до конца не ясными. Помимо описанного в литературе опосредованного цитокинового повреждения, дисрегуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, дисфункции секреции адипоцитокинов, а также лекарственно-индуцированных механизмов, рассматривается и возможное прямое цитотоксическое действие SARS-CoV-2 на эндокринный аппарат поджелудочной железы (Zhao et al., 2025).

Таким образом, несмотря на растущий объем данных, остаются недостаточно изученными частота и патогенетические фенотипы впервые выявленных НУО в отдаленном периоде у пациентов, перенесших COVID-19 средней и тяжелой степени, что требует проведения дальнейших исследований с целью оценки встречаемости НУО, уточнения их патогенетических аспектов и усовершенствования подходов к профилактике и комплексной терапии COVID-19.

Степень разработанности темы исследования

Проблема выявления и механизмов формирования нарушений углеводного обмена (НУО), ассоциированных с COVID-19, привлекает внимание исследователей во всем мире. Согласно данным поисковой системы PubMed, с начала пандемии опубликовано более 3500 работ, посвященных различным аспектам взаимосвязи COVID-19 и сахарного диабета (СД), включая оригинальные статьи, мета-анализы и систематические обзоры. Значительная их часть (свыше 400) сфокусирована на изучении долгосрочных метаболических последствий, в том числе в рамках пост-ковидного синдрома.

В то же время анализ российской научной электронной библиотеки eLibrary демонстрирует существенно меньшее количество публикаций по данной проблеме (около 150), при этом число проспективных исследований, оценивающих состояние углеводного обмена в отдаленном периоде у госпитализированных пациентов, остается ограниченным.

К настоящему времени накоплен значительный объем данных, свидетельствующих о повышении риска развития СД 2 типа после перенесенного COVID-19. Так, в проспективном исследовании госпитализированных пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 было показано, что нарушения углеводного обмена выявлялись как в остром периоде заболевания, так и через 6 месяцев после выписки, включая случаи впервые выявленного сахарного диабета и стероид-индуцированной гипергликемии (Салухов и соавт., 2022).

В свою очередь, результаты крупных мета-анализов, включивших миллионы участников, продемонстрировали увеличение относительного риска новых случаев СД в 1,4–1,6 раза по сравнению с лицами, не болевшими COVID-19, при этом наибольший риск наблюдался в первые месяцы после инфекции (Keels et al., 2026; Zhang et al., 2022).

Дополнительно установлено, что степень тяжести острого периода инфекционного заболевания играет ключевую роль. Так, у госпитализированных пациентов риск развития СД 2 типа возрастает более чем в два раза по сравнению с амбулаторными больными (Zhou et al., 2024).

Несмотря на растущее число эпидемиологических работ, патогенетические механизмы формирования пост-ковидных НУО остаются до конца не ясными и носят дискуссионный характер. В литературе обсуждается вклад структурного повреждения поджелудочной железы. Продемонстрирована способность SARS-CoV-2 инфицировать и реплицироваться в клетках эндокринной и экзокринной части поджелудочной железы (Müller et al., 2021), а также вызывать изменения микроциркуляторного русла, тромбообразование и фиброз ткани железы, ассоциированные с развитием впервые выявленного СД (Qadir et al., 2021).

В ряде исследований подтверждается ключевая роль прямого цитопатического действия вируса на β-клетки поджелудочной железы, о чем свидетельствует обнаружение вирусных белков и РНК в аутопсийном материале (Steenblock et al., 2021; van der Heide et al., 2022; Wu et al., 2021). В то же время вопросы о преобладающих путях интернализации вируса в условиях низкой экспрессии классического рецептора ACE2 на поверхности β-клеток остаются открытыми. Таким

образом, вклад прямого вирусного повреждения в формирование НУО в отдаленном периоде COVID-19 остается окончательно не установленным.

С другой стороны, обсуждается вклад иммуноопосредованных механизмов, таких как системное воспаление («цитокиновый шторм») в остром периоде и индуцированная им инсулинорезистентность, что позволяет рассматривать гипергликемию как следствие метаболических нарушений на фоне тяжелого инфекционного процесса (Andor et al., 2024; Reiterer et al., 2021; van der Heide et al., 2022). При этом встречаются работы, не выявившие значимой связи между маркерами воспаления и долгосрочным риском нарушений углеводного обмена после поправки на дополнительные факторы, такие как терапия глюкокортикостероидами (Reiterer et al., 2021).

Роль дисфункции жировой ткани, адипокинов, а также статуса витамина D в патогенезе пост-ковидных НУО также требует уточнения.

Принимая во внимание противоречивость существующих данных, вопросы частоты и патогенетических фенотипов нарушений углеводного обмена после перенесенного COVID-19 средней и тяжелой степени остаются предметом научной дискуссии.

Необходимо отметить, что отечественные проспективные работы, комплексно оценивающие эти аспекты, ранее не проводились. Таким образом, вышеизложенное определяет актуальность и новизну настоящего диссертационного исследования.

Цель исследования

Определить встречаемость нарушений углеводного обмена у больных, перенесших COVID-19 средней и тяжелой степени тяжести, и изучить механизмы их формирования, для уточнения вклада вирусной инфекции SARS-CoV-2 в развитие предиабета и сахарного диабета.

Задачи исследования

1. Оценить встречаемость нарушений углеводного обмена в пост-ковидном периоде у больных, перенесших COVID-19 средней и тяжелой степени тяжести.
2. Изучить показатели функциональной активности бета-клеток и чувствительности тканей к инсулину, уровень адипоцитокинов и других метаболических маркеров, ассоциированных с нарушениями углеводного обмена, у больных, перенесших COVID-19 средней и тяжелой степени тяжести.
3. Определить экспрессию белков и трансмембранных переносчиков вируса SARS-CoV-2 в островках Лангерганса поджелудочной железы у больных с летальным исходом COVID-19.
4. Уточнить факторы, способствующие формированию нарушений углеводного обмена у больных, перенесших COVID-19 средней и тяжелой степени тяжести.

Научная новизна

В ходе настоящего исследования проведена комплексная оценка распространенности, патогенетических механизмов и молекулярных основ формирования нарушений углеводного обмена в отдаленном периоде (6–12 месяцев) у больных, перенесших COVID-19 средней и тяжелой степени тяжести.

Подтверждена высокая встречаемость впервые выявленных нарушений углеводного обмена в пост-ковидном периоде, достигающая 33,2% случаев.

Получены данные о гетерогенности патогенетических фенотипов нарушений углеводного обмена после перенесенного COVID-19: «фенотип со сниженной секреторной функцией β-клеток» и «фенотип с инсулинорезистентностью и компенсаторной гиперинсулинемией», что указывает на разнообразие механизмов развития дисгликемии.

Продемонстрирована возможность прямого повреждения SARS-CoV-2 β-клеток поджелудочной железы в острый период COVID-19, о чем свидетельствует ко-локализация Spike-белка вируса с инсулином и высокая экспрессия альтернативных вирусных рецепторов и ко-рецепторов (NRP1, TMPRSS2, TMPRSS4, Cathepsin L) в островках Лангерганса при минимальной экспрессии ACE2 и DPP4.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты работы расширяют современные представления о патогенезе нарушений углеводного обмена, ассоциированных с SARS-CoV-2, доказывая сочетанную роль прямого вирусного повреждения β-клеток, хронического воспаления, инсулинорезистентности и аутоиммунных процессов.

Теоретически обоснована и подтверждена необходимость оценки уровня гликемии в отдаленном периоде (не менее 6–12 месяцев) у пациентов, перенесших COVID-19 средней и тяжелой степени.

Выявленные фенотипические особенности нарушений углеводного обмена (с преобладанием инсулинорезистентности или снижения функции β-клеток) формируют основу для персонализированного подхода к профилактике и лечению пост-ковидных метаболических нарушений.

Полученные данные об экспрессии вирусных белков и рецепторов в островках Лангерганса расширяют представление о механизмах прямого повреждающего действия SARS-CoV-2 на β-клетки поджелудочной железы и открывают новые направления для фундаментальных исследований.

Методология и методы исследования

Исследование проведено в два этапа на базе научно-исследовательской лаборатории клинической эндокринологии Института эндокринологии и научно-исследовательской лаборатории новой коронавирусной инфекции и пост-ковидного синдрома Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в период с ноября 2020 г. по декабрь 2024 г.

На первом этапе (кросс-секционное исследование) сформирована исходная когорта из 293 больных, госпитализированных с COVID-19 средней и тяжелой степени без установленных нарушений углеводного обмена в рамках госпитализации для изучения клинико-лабораторных параметров острого периода.

На втором этапе (проспективное когортное исследование) через 6–12 месяцев после выписки 141 пациент прошел комплексное обследование, включавшее оценку гликемического статуса (глюкоза, HbA1c), функциональной активности β-клеток и инсулинорезистентности (инсулин, индекс инсулинорезистентности HOMA-IR, индекс функциональной активности HOMA-B), уровня адипоцитокинов, фактора роста фибробластов 21, 25-гидроксивитамина D и антител к глутаматдекарбоксилазе.

Отдельным направлением стало иммуногистохимическое и иммунофлуоресцентное исследование образцов поджелудочной железы 10 пациентов, умерших от COVID-19, для оценки экспрессии Spike-белка SARS-CoV-2 и его трансмембранных переносчиков (ACE2, DPP4, NRP1, TMPRSS2/4, Cathepsin L, Basigin).

Для статистического анализа использовались непараметрические критерии, корреляционный анализ Спирмена, ROC-анализ, многофакторный дисперсионный анализ (ANCOVA) и кластерный анализ.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Нарушения углеводного обмена в отдаленном пост-ковидном периоде (6–12 месяцев) выявлены у 33,2% больных, перенесших COVID-19 средней и тяжелой степени тяжести. Формирование нарушений углеводного обмена в пост-ковидном периоде ассоциировано с более высоким индексом массы тела, старшим возрастом, наличием коморбидной патологии и выраженностью воспаления в остром периоде COVID-19, но не связано с ранее полученной дозой глюкокортикостероидов.

2. Патогенез нарушений углеводного обмена в пост-ковидном периоде является гетерогенным и представлен двумя основными клинико-патогенетическими фенотипами:

«сниженной секреторной функцией β-клеток» и «инсулинорезистентностью с компенсаторной гиперинсулинемией».

3. Прямое повреждение β-клеток поджелудочной железы вирусом SARS-CoV-2, подтверждающееся ко-локализацией spike-белка вируса с инсулином и высокой экспрессией альтернативных рецепторов и ко-рецепторов (NRP1, TMPRSS2, TMPRSS4, Cathepsin L) в островках Лангерганса, может вносить существенный вклад в патогенетический механизм развития нарушений углеводного обмена.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

На заседании Проблемной комиссии по сердечно-сосудистым заболеваниям и эндокринологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации 04.06.2026 г. состоялась официальная апробация диссертационного исследования.

Основные результаты научно-исследовательской работы представлены и обсуждены на всероссийских и международных конгрессах и конференциях, включая XIII научно-практическую конференцию молодых ученых-медиков с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное» (2022 г., Москва), Инновационный Петербургский медицинский форум (2022 г., 2023 г., Санкт-Петербург), Алмазовский молодежный медицинский форум (2022 г., 2023 г., 2024г., Санкт-Петербург), Вторую Санкт-Петербургскую молодежную школу-конференцию с международным участием «Актуальные вопросы эпидемиологии, иммунологии, профилактики и лечения COVID-19» (2022 г., Санкт-Петербург), Всероссийскую научно-практическую конференцию с международным участием «Дни остеопороза в Санкт-Петербурге» (2023 г., Санкт-Петербург), III научно-образовательную конференцию «Фундаментальная и клиническая диабетология в 21 веке: от теории к практике» (2023 г.), Двадцать пятый Европейский конгресс эндокринологов (2023 г., Стамбул, Турция), Санкт-Петербургскую Ежегодную школу эндокринологов (2023 г., Санкт-Петербург), 14-й Международный конгресс по аутоиммунным заболеваниям (14th International Congress on Autoimmunity, 2024 г., Любляна, Словения), (XXX) Национальный конгресс эндокринологов «Инновационные технологии в эндокринологии» с международным участием (Москва, 2024 г), а также X (XXXI) Национальный диабетологический конгресс с международным участием «Сахарный диабет – неинфекционная пандемия XXI века. Макро- и микрососудистые осложнения. Вопросы междисциплинарного взаимодействия» (Москва, 2025 г.).

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022г.) в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice).

Протокол исследования и форма информированного согласия (версия 1.1 от 20.11.2020г.) одобрены Этическим Комитетом Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации 30 ноября 2020 г. (выписка № 11-20-02С). Все больные подписали информированное согласие на участие в научно-исследовательской работе.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры эндокринологии с клиникой Института медицинского образования и в лечебную работу лечебно-реабилитационного комплекса Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Личный вклад автора

Автором диссертационной работы выполнен анализ литературных данных по теме исследования. В рамках работы в научно-исследовательской лаборатории новой коронавирусной инфекции и пост-ковидного синдрома Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации автор лично осуществлял разработку дизайна исследования, формы информированного согласия, набор госпитализированных пациентов с их дальнейшим обследованием в отдаленном периоде.

Автором была создана база данных больных COVID-19, выполнялся статистический анализ результатов. На основе полученных данных сформулированы основные выводы, подготовлены публикации и доклады для представления на научных мероприятиях.

Публикации

По результатам диссертационного исследования опубликовано 17 научных статей, из них 12 в изданиях, рецензируемых Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, и в журналах, индексируемых в Scopus.

В ходе исследования также была создана и зарегистрирована база данных больных COVID-19 с известным уровнем 25(OH)D «Уровень обеспеченности витамином D в структуре клинико-лабораторных и инструментальных характеристик больных COVID-19 различной степени тяжести» (свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2023623357, 05.10.2023г.). Дополнительно, данные обследованных больных в остром периоде COVID-19 легли в основу разработанного и зарегистрированного медицинского изделия «Калькулятор прогнозирования летального исхода у пациентов с COVID-19» №РЗН 2025/25597 от 04.06.2025.

Объем и структура

Диссертационная работа изложена на 103 страницах. Структура диссертации включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, описание собственных результатов с их обсуждением, заключение и выводы, практические рекомендации с уточнением перспектив дальнейшей разработки темы исследования, а также список сокращений и список литературы. Диссертация содержит 9 таблиц и 12 рисунков, библиографический список представлен 147 источниками, включая 12 отечественных работ.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы исследования

Проведенное исследование состоит из 2-х этапов.

На первом этапе в одномоментное когортное исследование были включены 293 больных (148 женщин и 145 мужчин) в возрасте от 18 до 75 лет, которые прошли стационарное лечение в инфекционном госпитале НМИЦ им. В.А. Алмазова с подтвержденным диагнозом COVID-19 среднетяжелого или тяжелого течения (далее – средней или тяжелой степени тяжести). Диагноз COVID-19 был верифицирован на основании клинико-лабораторных данных в соответствии с типичной картиной вирусной пневмонии по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) легких, а также положительным результатом исследования мазка из ротоглотки на РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Настоящее исследование было одобрено локальным этическим комитетом (выписка № 1011-20-02С из протокола заседания ЛЭК № 0212-22 от 30.11.2020 г.). Включение больных осуществлялось в период с ноября 2020 г. по август 2021 г., что соответствовало периоду второй и третьей волны НКВИ, когда наблюдалась смена доминирующих штаммов SARS-CoV-2: в период второй волны (ноябрь 2020 г. – начало 2021 г.) циркулировали линии B.1.397, B.1.317, а также штамм Alpha (B.1.1.7) и линия AT.1; в период третьей волны (летние месяцы 2021 г.) доминирующим стал штамм Delta (B.1.617.2).

Критерии включения в исследование: мужчины и женщины в возрасте от 18 до 75 лет; верифицированный диагноз COVID-19 средней или тяжелой степени тяжести, потребовавший госпитализации в инфекционный стационар; наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения: документально подтвержденный диагноз сахарного диабета 1 или 2 типа, нарушенной гликемии натощак или нарушенной толерантности к глюкозе на момент поступления или выявленный в период госпитализации; тяжелая декомпенсированная сердечно-сосудистая патология (нестабильная стенокардия, хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса по NYHA); хроническая болезнь почек 4-5 стадии, острый или хронический гепатит, цирроз печени класса С по Чайлд-Пью; онкологические заболевания и системные заболевания соединительной ткани в активной фазе или без документально подтвержденной ремиссии; длительный прием системных глюкокортикостероидов по поводу сопутствующих заболеваний на момент включения; состояния, вмешивающиеся в оценку уровня гемоглобина в крови (гемоглобинопатия и гемолитическая анемия в анамнезе, эпизоды гемотрансфузии в течение 3 месяцев, предшествующих включению); наличие в анамнезе трансплантации и/или получение иммуносупрессивной терапии, а также состояний, ассоциированных с приобретенным иммунодефицитом (ВИЧ-инфекция); диагностированная алкогольная или наркотическая зависимость; беременность или период лактации; отказ пациента от участия в исследовании.

Критерии исключения: решение пациента отказаться от дальнейшего участия в исследовании.

Для всех пациентов, включенных в исследование, выполнен анализ клинических данных, полученных в ходе госпитализации: жалобы, анамнез заболевания и характер проводимой терапии, оценка степени тяжести состояния, наличие сопутствующей патологии, физикальный осмотр и антропометрическое исследование. Дополнительно оценен ряд лабораторно-инструментальных исследований, таких как клинический анализ крови, концентрация воспалительных маркеров, уровень глюкозы плазмы при случайном определении за время госпитализации, а также объем и степень повреждения легочной ткани по данным мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки (МСКТ-ОГК).

На втором этапе в отдаленном периоде спустя 6-12 месяцев от момента выписки из инфекционного стационара больные с исходно нормальным уровнем гликемии и без установленного в острый период COVID-19 диагноза «сахарный диабет» были приглашены для обследования. Телефонный контакт удалось установить с 213 пациентами (72%), из них 141 человек (48,1%) согласился принять участие в проспективном наблюдении. Средняя длительность временного периода между выпиской из стационара и проведением обследования составила 7 [6; 10] месяцев. В исследование вошли 64 (45,4%) мужчин и 77 (54,6%) женщин в возрасте от 18 до 75 лет. Медиана возраста больных составила 58 [49; 67] лет. В качестве конечной точки исследования регистрировалось возникновение нарушений углеводного обмена в период от 6 до 12 месяцев после перенесенной НКВИ. Дизайн настоящего исследования представлен на рисунке 1.

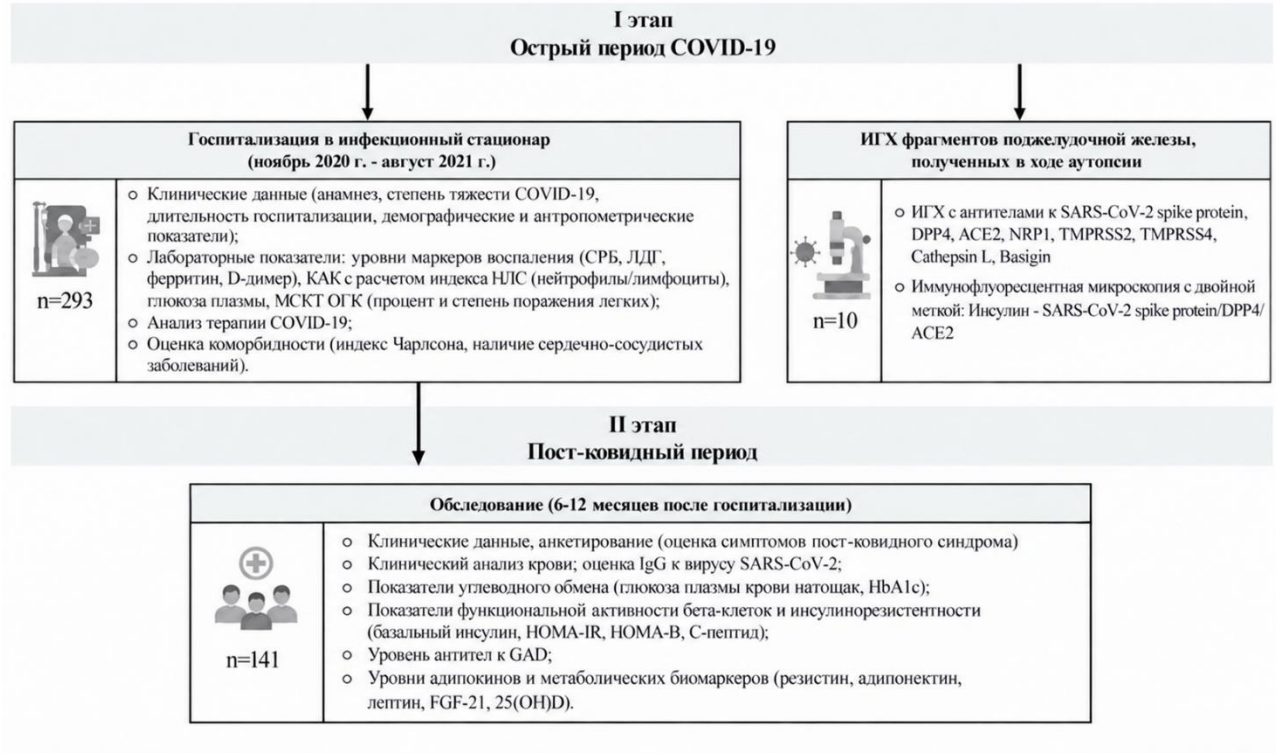


Рисунок 1 – Дизайн исследования

I этап (кросс-секционное исследование) включал формирование исходной когорты пациентов, госпитализированных с COVID-19 средней и тяжелой степени (n=293).

II этап - проспективное наблюдение (через 6–12 месяцев после выписки), в котором 141 пациент прошел комплексное обследование для оценки уровня гликемии и метаболических параметров в пост-ковидном периоде.

Примечание: НУО – нарушения углеводного обмена; СРБ – С-реактивный белок; НЛС – соотношение нейтрофилов к лимфоцитам; МСКТ ОГК – мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки; ГКС – глюкокортикостероиды; МАБ – моноклональные антитела; HbA1c – гликированный гемоглобин; HOMA-IR – индекс инсулинорезистентности; HOMA-B – индекс функциональной активности β-клеток; GAD – глутаматдекарбоксилаза; FGF21 – фактор роста фибробластов 21; 25(OH)D – 25-гидроксивитамин D; ИГХ – иммуногистохимия; ИФ – иммунофлуоресценция.

Методы исследования

Клиническое обследование включало анализ демографических данных (пол и возраст), антропометрические методы исследования (рост, вес, индекс массы тела (ИМТ)), физикальный осмотр, анализ жалоб и анамнеза. Критерием диагностики ожирения служило значение ИМТ ≥30 кг/м² в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2000). Классификация степени тяжести COVID-19 (среднетяжелое, тяжелое течение) осуществлялась в соответствии с актуальными на период исследования временными методическими рекомендациями Минздрава России (версии 9 и 10 от 26.10.2020 и 08.02.2021 гг.). Всем пациентам при поступлении и в ходе ежедневного стационарного наблюдения проводился мониторинг ключевых физиологических показателей: артериального давления, частоты дыхательных движений, сатурации и температуры тела; наличие сопутствующей патологии, для оценки коморбидного статуса рассчитывался индекс коморбидности Чарлсона, скорректированный на возраст. Проанализирована основная патогенетическая и симптоматическая терапия, назначавшаяся в период госпитализации, включая применение антибактериальных препаратов, антикоагулянтов, моноклональных антител и глюкокортикостероидов (ГКС) с расчетом кумулятивной дозы в эквиваленте дексаметазона. Под пост-ковидным синдромом понимали хроническое состояние, развивающееся как последствие перенесенной инфекции SARS-CoV-2, с

сохранением симптомов спустя 3 месяца и более от начала заболевания, в соответствии с критериями ВОЗ (2021). Период наблюдения для оценки отдаленных последствий был установлен в интервале от 6 до 12 месяцев после выписки из стационара.

На первом этапе исследование выполнялось на базе КДЛ НМИЦ им. В.А. Алмазова. Диагноз COVID-19 подтвержден методом ПЦР (амплификатор «ДТ Прайм», РФ). Клинический анализ крови выполняли на анализаторе XT-1800i (Sysmex, Япония) с расчетом НЛС. Биохимические параметры (глюкоза) определяли на анализаторе Cobas Integra c311 (Roche, Германия), провоспалительные маркеры (СРБ, ЛДГ, ферритин) – на Cobas e411 (Roche, Швейцария), D-димер – на ACL TOP 300 CTS (Bedford, США). МСКТ-ОГК выполняли на аппарате Luminos DRF (Siemens, Германия).

На втором этапе уровень глюкозы определяли на Cobas Integra c311, HbA1c – на D-10 (BIO-RAD, Франция). Уровень С-пептида и инсулина определялись на автоматическом анализаторе Cobas Integra e411. Антитела к GAD определяли набором «Isletest-GAD ELISA» (Biomerica), адипоцитокины – наборами Leptin ELISA Kit (DBC), Human Resistin (RayBiotech), Adiponectin ELISA (ALPCO), FGF21 – набором Human FGF21 ELISA Kit (Aviscera Biocience).

Иммуногистохимическое исследование выполнено на базе НИЛ патоморфологии на аутопсийных образцах поджелудочной железы 10 пациентов, умерших от острого респираторного дистресс-синдрома на фоне COVID-19 (критерии исключения: наличие СД, патологии поджелудочной железы или гепатобилиарного тракта в анамнезе). Так, проведено иммуногистохимическое окрашивание с использованием антител к spike-белку SARS-CoV-2 (GeneTex, США), а также к рецепторам и ко-рецепторам вируса: ACE2, DPP4 (Affinity Biosciences, Австралия), NRP1, TMPRSS2, TMPRSS4, Cathepsin L и Basigin (ElabScience, Китай, кроличьи). Экспрессию маркеров оценивали в островковых клетках поджелудочной железы с определением процента позитивных клеток. Оцифровку изображений и морфометрию выполняли с помощью программы Aperio ImageScope 12.3.3. Дополнительно, для части образцов выполнена иммунофлюоресцентная микроскопия с двойной меткой (инсулин/SARS-CoV-2, инсулин/ACE2, инсулин/DPP4) с использованием микроскопа Leica DM4000B.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проведена с использованием SPSS 26 и Jamovi 2.3.2. Минимальный объем выборки (134 пациента) рассчитан с помощью Sample Size Calculator (Raosoft) при 95% ДИ и мощности >80%; фактическая выборка составила 141 пациент. Ожидаемая частота первичной конечной точки принята равной 30%. Минимальный общий объем выборки составил 134 пациента, что соответствует расчетному количеству случаев достижения первичной конечной точки, равному 41. В связи с распределением, отличным от нормального, количественные показатели представлены как Me [Q25; Q75]. Пропущенные данные (<5%) обработаны методом полного случая. Применялся критерий Манна–Уитни, корреляционный анализ Спирмена. Использованы модели ANCOVA (с расчетом η^2), ROC-анализ с определением порога по индексу Йодена. Для выявления фенотипов НУО проведен иерархический кластерный анализ (метод Уорда) с последующим сопоставлением с классификацией ANDIS. Статистически значимыми считали значение $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинико-лабораторная характеристика госпитализированных больных COVID-19 без исходных нарушений углеводного обмена

На первом этапе в исследование включены 293 пациента (148 женщин и 145 мужчин) в возрасте 58 [48;68] лет, госпитализированных с COVID-19 средней или тяжелой степени тяжести, исходно не имевших нарушений углеводного обмена (НУО) (Таблица 1).

Таблица 1 – Характеристика больных, включенных в исследование, без установленных нарушений углеводного обмена в острый период заболевания в зависимости от степени тяжести COVID-19

Показатель	Средняя степень тяжести COVID-19 (n=219)	Тяжелая степень тяжести COVID-19 (n=74)	p
Пол ж, n (%)	124 (56,6%)	24 (32,4%)	<0,001
Возраст, лет*	58 [48;68]	59[50;65]	0,905
ИМТ, кг/м2*	27,7[24,9; 30,9]	28,1[25,3;32,2]	0,366
Ожирение, n%	71 (32,4%)	24 (32,4%)	0,943
ССЗ, n (%)	128 (58,4%)	46 (62,16%)	0,603
Отделение: Общее инфекционное, n (%) ОРИТ, n (%)	 205 (93,6%) 14 (6,4%)	 61(82,4%) 13 (17,6%)	0,004
Объем поражения легких по данным МСКТ ОГК *	25 [17,5;40]	60 [45;70]	<0,001
Количество дней инфекционного заболевания до поступления в стационар, день*	8[6;11]	9[7;11]	0,267
Койко-дни*, дни	14 [10;17]	19[17; 26]	<0,001
Лимфоциты (при поступлении) *	1,03 [0,768;1,45]	0,85 [0,61;1,09]	<0,001
Нейтрофилы (при поступлении) *	4,16 [2,78;5,99]	5,94[4,05;8,21]	<0,001
НЛС (при поступлении) *	3,72[2,3;5,76]	6,5[4,18;11,0]	<0,001
Глюкоза венозной плазмы при случайном определении (максимальный уровень) *, ммоль/л	6,8[6,01;7,98]	7,51[6,40;9,32]	<0,001
СРБ (максимальный уровень) *, мг/л,	36,8 [19,3; 87,0]	131 [86,2; 204]	<0,001
Ферритин (максимальный уровень), нг/мл	560 [243;996]	1232 [346;1752]	<0,001
ЛДГ (максимальный уровень) *, Ед/л,	311 [249;400]	458[346;594]	<0,001
Д-димер (максимальный уровень) *,	0,3 [0,2;0,49]	0,44[0,29;0,73]	<0,001
25(OH)D*, нг/мл	18,6 [10,4;33,1]	14,5 [8,5;22,4]	<0,001
Примечание. ИМТ – индекс массы тела, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии, МСКТ ОГК – мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки, КТ – компьютерная томография, НЛС – нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение, СРБ – С-реактивный белок, ЛДГ –лактатдегидрогеназа, Me – медиана, IQR – межквартильный размах; * – Me + IQR [25;75]			

Как видно из представленных данных, среди пациентов с тяжелым течением (n=74) чаще встречались мужчины (p<0,001), также в этой группе был больший объем поражения легких (60% [45;70] против 25% [17,5;40], p<0,001), более высокие уровни маркеров воспаления: СРБ 131 [86,2;204] мг/л против 36,8 [19,3;87,0] мг/л (p<0,001), а также более высокий максимальный уровень глюкозы при случайном определении (7,51 [6,40;9,32] ммоль/л против 6,8 [6,01;7,98] ммоль/л, p<0,001) по сравнению с группой больных со среднетяжелым течением. Дополнительно, отмечался более низкий уровень 25(OH)D в группе больных с тяжелым течением COVID-19.

Корреляционный анализ выявил положительные ассоциации между максимальным уровнем глюкозы и маркерами воспаления: НЛС (r=0,302, p<0,001), СРБ (r=0,247, p<0,001), ферритином (r=0,168, p=0,005).

Дополнительно, выполнен анализ медикаментозной терапии. Так, пациенты с тяжелым течением COVID-19 чаще получали моноклональные антитела (олокизумаб 37,8% против 10%, левилимаб

17,6% против 4,56%, тоцилизумаб 21,6% против 3,65%, p<0,001) и антибактериальную терапию (39,19% против 8,2%, p<0,001) по сравнению с больными со среднетяжелым течением инфекции. В то же время, не было получено различий в отношении частоты использования различных препаратов ГКС, а также противовирусной терапии.

Встречаемость нарушений углеводного обмена в отдаленном периоде COVID-19 и клинико-лабораторные особенности данных пациентов

Из 293 пациентов, прошедших стационарное лечение, 152 пациента не были включены в проспективную часть исследования в связи с отказом от участия или потерей телефонного контакта. Для исключения возможного смещения выборки был проведен сравнительный анализ пациентов, включенных в проспективное наблюдение (n = 141), и выбывших из него (n = 152). Установлено, что группы не различались по возрасту, полу, ИМТ, степени тяжести COVID-19 и продолжительности госпитализации.

Таким образом, для проспективного обследования в отдаленном периоде (6-12 месяцев после выписки) была сформирована группа из 141 пациента (54,6% женщин, медиана возраста 58 [49;67] лет). Медиана времени, прошедшего с момента выписки до обследования, составила 7 [6;10] месяцев.

При антропометрическом обследовании было выявлено, что для 53 больных (37,6%) характерно ожирение различной степени выраженности. При этом, у большинства больных (n=40, 26,4%) диагностировано ожирение I степени. Еще 60 (42,6%) пациентов имели избыточную массу тела. Следует отметить тот факт, что каждый пятый больной (22%) после госпитализации отмечал прибавку массы тела более 5% от исходного показателя (Рисунок 2).

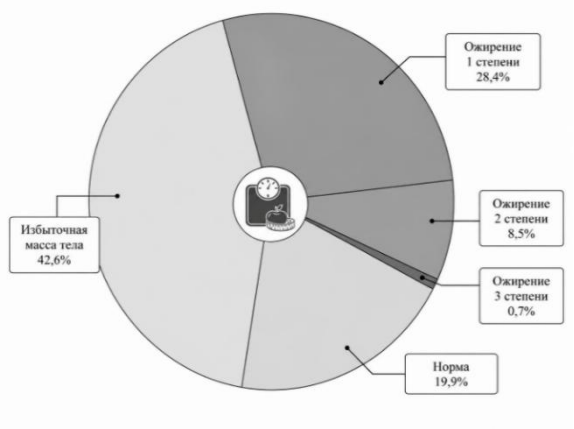


Рисунок 2 – Распределение больных в зависимости от индекса массы тела, оцененного в пост-ковидном периоде

По результатам опроса почти у половины пациентов (40,4%) на момент обследования сохранялись симптомы интоксикации, у 34% – респираторная симптоматика в виде кашля и одышки, а у 32,6% – неврологическая симптоматика, преимущественно представленная аффективными и когнитивными расстройствами. Реабилитационные мероприятия после перенесенного COVID-19 прошел каждый десятый пациент. Необходимо отметить, что у всех пациентов полуколичественным методом был подтвержден положительный титр IgG к SARS-CoV-2. На момент обследования лишь 19,9% пациентов были вакцинированы после выписки из стационара. Повторный случай заболеваемости COVID-19 был зарегистрирован у 16 (10,6%) больных.

На следующем этапе выполнена оценка показателей углеводного обмена. Так, при оценке значения уровня глюкозы плазмы крови натощак и HbA1c было обнаружено повышение уровня HbA1c >6,5% у семи (4,9%) пациентов (в сочетании с повышением уровня глюкозы). Ещё у двух

(1,4%) человек был дважды зафиксирован уровень гликемии натощак ≥7,0 ммоль/л, что позволило у данных больных впервые установить диагноз СД 2 типа.

Отклонение уровня гликемии и/или HbA1c от нормальных значений, согласно критериям ВОЗ, было выявлено у 38 (26,9%) больных.

В то же время, при применении критериев Американской диабетической ассоциации (ADA), число пациентов с НУО оказалось существенно выше и составило 84 (59,6%) случая (Рисунок 3).

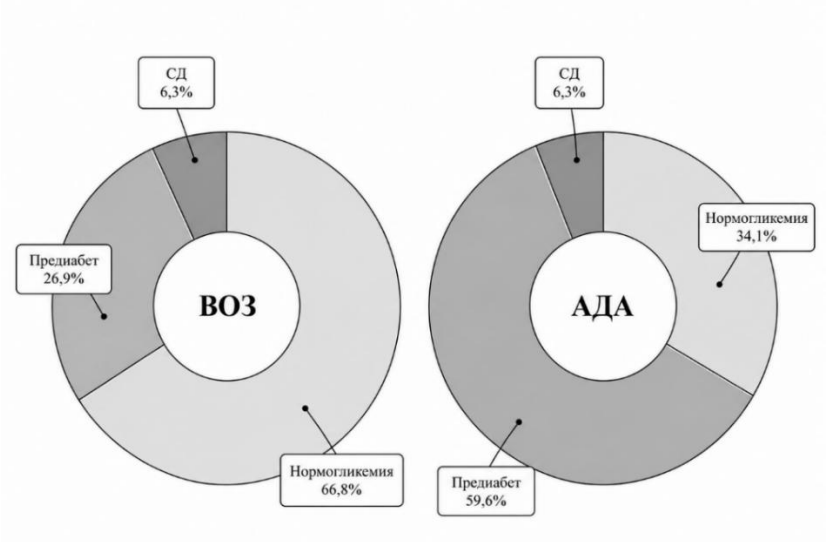


Рисунок 3 – Распределение больных в зависимости от показателей углеводного обмена, оцененных в пост-ковидном периоде

Примечание: ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; АДА – Американская диабетическая ассоциация.

При сравнительном анализе групп больных с НУО и нормальным уровнем гликемии (критерии ВОЗ) было выявлено, что пациенты с НУО (Группа 1, n=47) были старше (60 [52;65] лет против 56 [47;65] лет, p=0,024), имели больший ИМТ (29,8 [26,3;33,4] кг/м² против 27,9 [25,7;31,0] кг/м², p=0,048) и чаще страдали сердечно-сосудистыми заболеваниями (78,7% против 48,9%, p<0,001) по сравнению с лицами с нормогликемией (Группа 2, n=94). Дополнительно, среди больных с НУО индекс коморбидности Чарлсона был выше по сравнению с данным показателем у лиц с нормальным уровнем гликемии (3 [3;5] и 2 [1;4] соответственно, (p=0,002) (Табл. 2.)

Таблица 2 – Сравнительная характеристика больных с нарушением углеводного обмена и больных с нормальным уровнем глюкозы крови в пост-ковидном периоде

Параметры	Группа 1 (n=47)	Группа 2 (n=94)	P
Пол ж, n (%)	27 (57,4)	50 (53,1)	0,215
Возраст*, лет	60 [52;65]	56 [47;65]	0,024
ИМТ*, кг/м2	29,8 [26,3; 33,4]	27,9 [25,7; 31,0]	0,048
Прибавка массы тела более 5%, n (%)	11 (23,4)	20 (21,2)	0,774
Наличие ССЗ, n (%)	37 (78,7)	46 (48,9)	<0,001
Индекс коморбидности Чарлсона *, баллы	3 [3;5]	2 [1;4]	0,002

Продолжение таблицы 2

Параметры	Группа 1 (n=47)	Группа 2 (n=94)	P
Глюкоза плазмы натощак*, ммоль/л	6,2 [5,7; 6,6]	5,2 [4,9; 5,6]	<0,001
HbA1c*, %	6,0 [5,7; 6,3]	5,6 [5,4; 5,8]	<0,001
Инсулин*, мкМЕ/мл	10,9 [8,9; 15,9]	9,5 [6,1; 14,3]	0,042
HOMA-IR*	2,98 [2,28; 3,91]	1,94 [1,42; 2,92]	0,001
HOMA-IR > 2,7*, n (%)	19 (40,4)	22 (23,4)	0,012
HOMA-B*, Me + IQR [25;75]	84 [72,7;121]	131 [83,3;196]	0,013
HOMA-B меньше 80% *	15 (31,9%)	16 (17%)	0,019
С-пептид, нг/мл	3,2 [2,69;3,63]	2,46 [1,94;3,36]	0,028
Антитела к GAD*, ед/мл	0,56 [0,41;0,750]	0,43 [0,355;0,545]	0,032
Антитела к GAD выше референса, n (%)	5 (10,6)	1	0,005
Лептин*, нг/мл	31,5 [6,5; 46,9]	15,9 [7.8; 26,5]	0,26
Адипонектин*, мкг/мл	4,05 [2,66; 5,52]	3,86 [2,55; 6,47]	0,77
Резистин*, нг/мл	1,86 [1,43; 2,16]	1,95 [1,57; 2,47]	0,27
25(OH)D*, нг/мл	20,7 [17,1; 25,3]	20,0[14,1; 29,5]	0,75
FGF21*, пг/мл	490,0 [282,0; 961,0]	458,0 [282,0; 841,0]	0,94
Примечание. Группа 1 – лица с нарушениями углеводного обмена, выявленными в пост-ковидном периоде, Группа 2 – лица с нормальным уровнем гликемии, ИМТ – индекс массы тела, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, HbA1c – гликированный гемоглобин, HOMA-IR – индекс инсулинорезистентности, HOMA-B – индекс функциональной активности β-клеток, GAD – глутаматдекарбоксилаза, 25(OH)D – 25-гидроксивитамин D, FGF21 – фактор роста фибробластов 21, Me – медиана, IQR – межквартильный размах. * – Me + IQR [25;75]			

Дополнительно, при оценке метаболических параметров у пациентов с НУО выявлены более высокие значения индекса инсулинорезистентности HOMA-IR (2,98 [2,28;3,91] против 1,94 [1,42;2,92], p=0,001) и более низкие значения индекса функциональной активности β-клеток HOMA-B (84 [72,7;121] против 131 [83,3;196], p=0,013) по сравнению с больными с нормальным уровнем глюкозы (Рисунок 4).

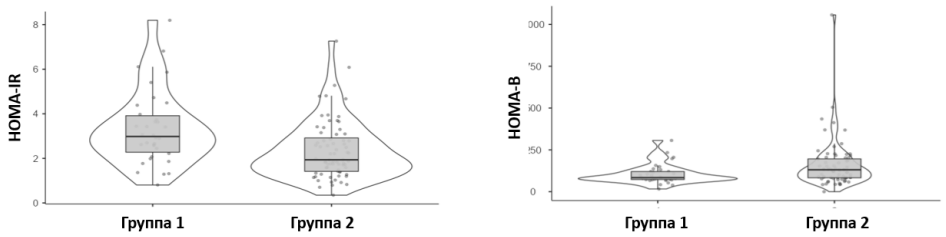


Рисунок 4 – Значение индекса HOMA-IR и HOMA-B у больных с нарушениями углеводного обмена и пациентов с нормальным уровнем глюкозы плазмы крови

Примечание. Группа 1 – лица с нарушениями углеводного обмена, выявленными в пост-ковидном периоде, Группа 2 – лица с нормальным уровнем гликемии. НУО – нарушения углеводного обмена; HOMA-IR – Homeostasis model assessment of insulin resistance. HOMA-B – Homeostasis Model Assessment of Beta-cells; * p<0,005

Кроме того, группа больных с НУО характеризовалась более высоким титром антител к GAD (0,56 [0,41;0,750] против 0,43 [0,355;0,545], а у 5 (10,6%) пациентов с НУО выявлен титр антител к GAD (p=0,005), превышающий референсные значения.

Многофакторный анализ также подтвердил независимую ассоциацию HOMA-IR (F=6,43; p=0,013), HOMA-B (F=4,18; p=0,044) и значением титра антител к GAD (F=4,10; p=0,047) с наличием НУО после поправки на возраст и ИМТ.

В то же время, при сравнительном анализе не было выявлено значимых различий в уровнях лептина, адипонектина, резистина, 25(OH)D и FGF21 между пациентами с НУО и лицами с нормальным уровнем гликемии (p > 0,05 для всех показателей).

На следующем этапе для верификации выявленной гетерогенности и идентификации клинико-патогенетических фенотипов был проведен кластерный анализ, который выявил оптимальное разделение группы больных с НУО на два статистически значимых кластера, объясняющих 29,1% общей дисперсии данных (межкластерная сумма квадратов = 66,9 от общей суммы квадратов = 230,0).

Кластер 1 («Фенотип со сниженной секреторной функцией β-клеток», n=22, 47,8%) характеризовался более низкими значениями ИМТ (Z=-0,59), HOMA-IR (Z=-0,58) и HOMA-B (Z=-0,59) на фоне более высокого уровня антител к GAD (Z=+0,59). В то же время, кластер 2 («Фенотип с инсулинорезистентностью и компенсаторной гиперинсулинемией», n=24, 52,2%) отличался высокими ИМТ (Z=+0,52), HOMA-IR (Z=+0,51) и компенсаторно высокими HOMA-B (Z=+0,52) и С-пептидом (Z=+0,44) при более низком уровне антител к GAD (Z=-0,52) (Рисунок 5).

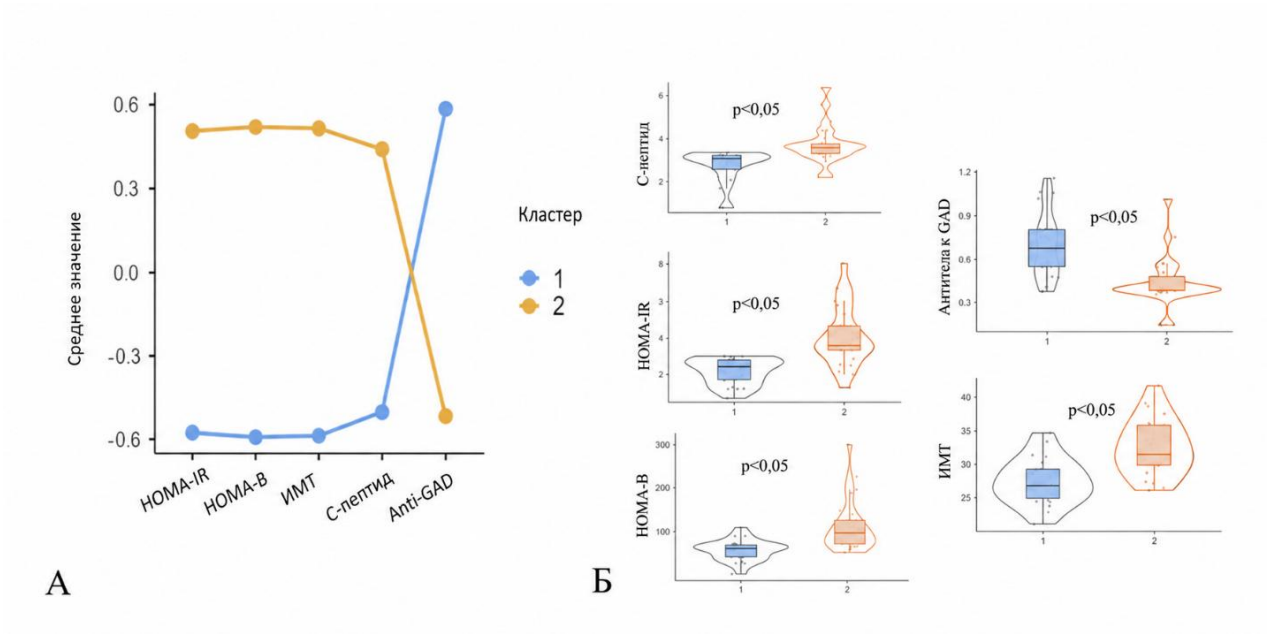


Рисунок 5. А. Профиль центроидов кластеров у пациентов с нарушениями углеводного обмена в пост-ковидном периоде;

Б. Значение ИМТ, С-пептида, HOMA-B, HOMA-IR и титра антител к GAD у пациентов в зависимости от кластера

Примечание – Средние значения представлены в стандартизированных единицах (Z-оценка). Положительные значения указывают на превышение среднего по выборке уровня признака, отрицательные – на значения ниже среднего. Кластер 1 – «Фенотип со сниженной секреторной функцией β-клеток»; Кластер 2 – «Фенотип с инсулинорезистентностью и компенсаторной гиперинсулинемией».

Особенности течения острого периода COVID-19 у пациентов с нарушениями углеводного обмена, выявленными в отдаленном периоде

Выявленные в пост-ковидном периоде закономерности, связанные с развитием НУО послужили поводом для детального анализа течения острого периода COVID-19 у больных различных групп. Так, в остром периоде COVID-19 пациенты не различались по ИМТ (p=0,124).

Необходимо отметить, что больные были сопоставимы по степени поражения легочной ткани и длительности госпитализации, а также суммарной дозе ГКС, полученной в ходе лечения (p=0,075). В то же время, при сопоставлении данных лабораторного исследования в остром периоде COVID-19, у больных с НУО был ниже уровень НЛС (p=0,034), а также выше максимальный уровень Д-димера (p=0,032) и СРБ (p=0,007) при одинаковых значениях концентрации других острофазных белков (p>0,05). В то же время, различий в уровне обеспеченности витамином D между исследуемыми группами получено не было.

Для оценки связи выявленных ассоциаций был выполнен многофакторный дисперсионный анализ (ANCOVA) с поправкой на возраст и пол, в ходе которого установлено, что первоначально значимые в однофакторном анализе различия по исходному уровню Д-димера утратили статистическую значимость после поправки на возраст и пол ($F(1,120) = 0,24$, $p = 0,627$). Для НЛС была выявлена ассоциация с наличием НУО в модели с поправкой на возраст и пол ($F(1,92)=4,46$, $p=0,037$). Однако, после дополнительной поправки на суммарную дозу глюкокортикостероидов данная ассоциация утратила статистическую значимость ($F(1,61)=1,12$, $p=0,294$). При этом, суммарная доза дексаметазона являлась сильным независимым предиктором показателя НЛС ($p < 0,001$).

В то же время, ассоциация уровня СРБ с наличием НУО в отдаленном периоде оставалась статистически значимой после последовательной поправки на пол и возраст ($F(1,132)=9.48$, $p=0.003$), поправку на суммарную дозу глюкокортикостероидов (p=0,013) и, наконец, поправку на ИМТ ($F(1,90)=4.54$, $p=0.036$).

Дополнительно, был рассчитан пороговый уровень СРБ и установлено, что значение показателя ≥65,4 мг/л (AUC=0,642; чувствительность 64%, специфичность 62%, p=0,005) было ассоциировано с наличием НУО в отдаленном периоде (Рисунок 6).

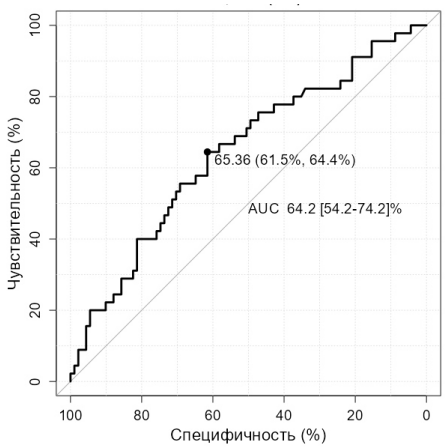


Рисунок 6 – ROC-анализ прогностической значимости уровня С-реактивного белка в остром периоде COVID-19, ассоциированный с наличием нарушений углеводного обмена в пост-ковидном периоде

Результаты статистического анализа также показали, что у пациентов с уровнем СРБ в остром периоде НКВИ ≥65,4 мг/л относительный риск развития нарушений углеводного обмена в пост-ковидном периоде увеличивается в 1,81 раз (95% ДИ: 1,10–2,97; $p = 0,018$) по сравнению с пациентами, имеющими СРБ ниже указанного порога.

Экспрессия белков вируса и его трансмембранных переносчиков в эндокринной части поджелудочной железы

При иммуногистохимическом исследовании аутопсийного материала поджелудочной железы пациентов, умерших от COVID-19 (n=10), экспрессия S-белка SARS-CoV-2 в клетках островков Лангерганса была представлена в шести (60%) образцах поджелудочной железы, и в среднем определялась в 1,85 [0 –15,4] % клеток. Дополнительно, была выявлена высокая экспрессия альтернативных рецепторов и ко-рецепторов вируса: NRP1 (90,0 [72,5; 100] клеток),

TMPRSS2 (65,0 [50,0; 77,5] %), TMPRSS4 (90,0 [50,0; 97,5] %) и Cathepsin L (100%) при минимальной экспрессии классических рецепторов ACE2 (0,4 [0 – 1,7]%) и DPP4 (0,5 [0 – 0,8]%), а также отрицательной экспрессии Basigin (0%) (Рисунок 7).

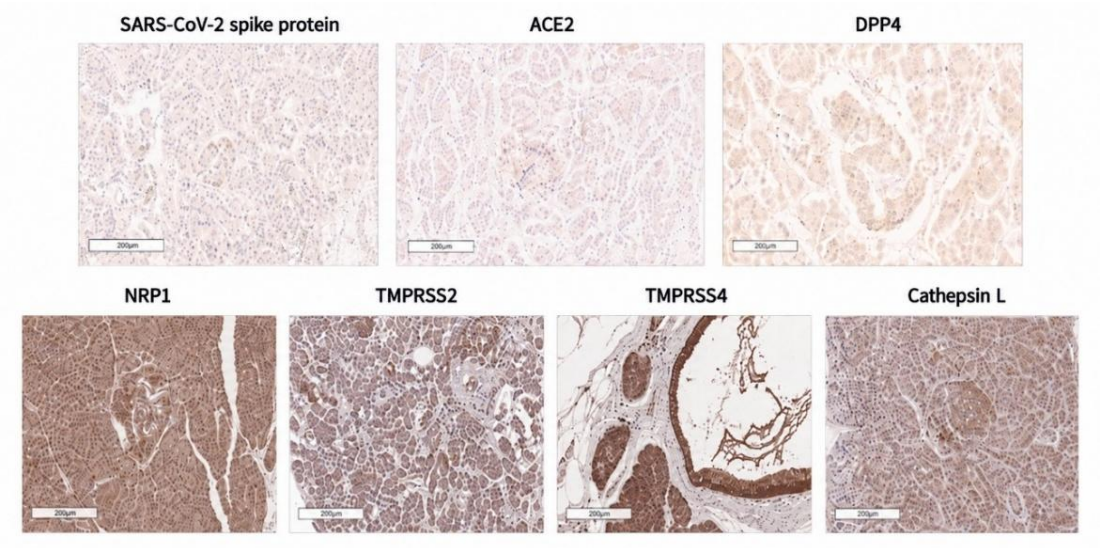


Рисунок 7 – Цитоплазматическое мелкогранулярное окрашивание эндокринной части поджелудочной железы SARS-CoV-2 spike protein, ACE2, DPP4, NRP, TMPRSS2, TMPRSS4, Cathepsin L × 200

Примечание: ACE-2 – Angiotensin-Converting Enzyme 2–ангиотензинпревращающий фермент; DPP-4 – Dipeptidyl Peptidase 4 – дипептидилпептидаза 4; NRP1 – Neuropilin-1; TMPRSS2 – Transmembrane Serine Protease 2 –трансмембранная сериновая протеаза 2; TMPRSS4 – Transmembrane Serine Protease 4 – трансмембранная сериновая протеаза 4; Cathepsin L – Cathepsin L (CTSL) – катепсин L, лизосомальная цистеиновая протеаза.

Дополнительно, флуоресцентная микроскопия подтвердила ко-локализацию Spike-белка и рецепторов с инсулином (Рисунок 8).

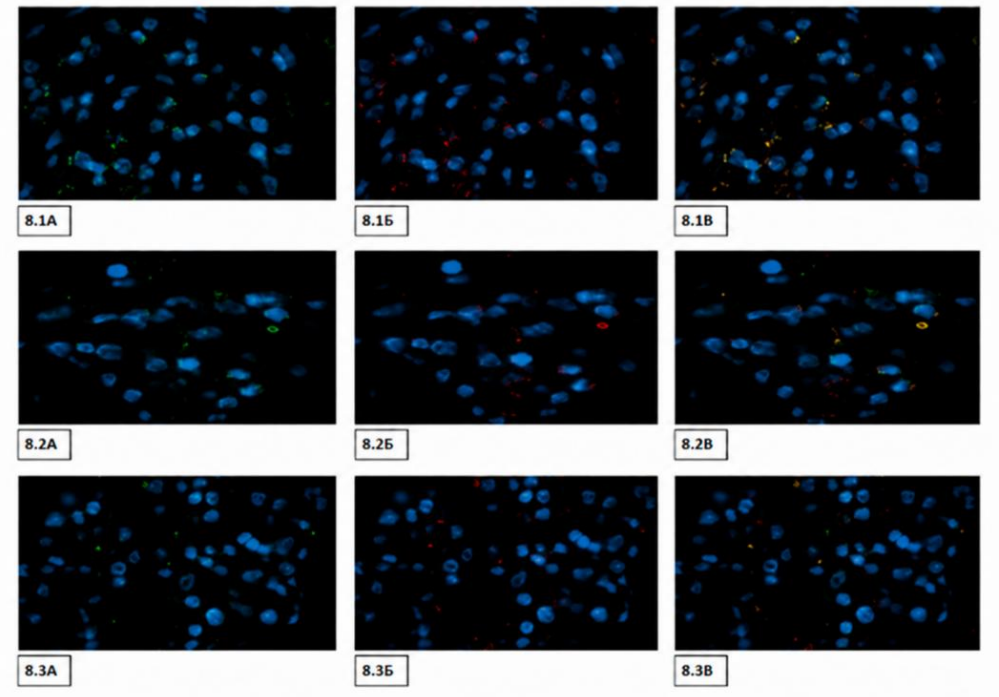


Рисунок 8 – Флуоресцентная микроскопия с двойной меткой, увеличение х680:

Примечание: 8.1 Экспрессия SARS-CoV-2 spike protein в эндокринной части поджелудочной железы: А) зеленый сигнал – распределение антитела SARS-CoV-2 spike protein;

Б) красный сигнал – распределение антитела к инсулину; В) Желтый сигнал – ко-локализация SARS-CoV-2 и инсулина.

8.2. Экспрессия ACE2 в эндокринной части поджелудочной железы: А) зеленый сигнал – распределение антитела ACE2; Б) красный сигнал – распределение антитела к инсулину; В) Желтый сигнал – ко-локализация ACE2 и инсулина.

8.3. Экспрессия DPP4 в эндокринной части поджелудочной железы: А) зеленый сигнал – распределение антитела DPP4; Б) красный сигнал – распределение антитела к инсулину; В) Желтый сигнал– ко-локализация DPP4 и инсулина.

Полученные в ходе этого этапа исследования данные вносят вклад в подтверждение гипотезы о прямом повреждении β-клеток поджелудочной железы SARS-CoV-2, которое может реализовываться через альтернативные пути интернализации вируса (NRP1, TMPRSS2, TMPRSS4, Cathepsin L) даже в условиях низкой экспрессии ACE2 и DPP4.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящем исследовании, проведенном на когорте пациентов, госпитализированных с COVID-19 средней и тяжелой степени, была комплексно оценена встречаемость нарушений углеводного обмена в отдаленном пост-ковидном периоде и изучены патогенетические механизмы их формирования. Проведенный анализ продемонстрировал высокую частоту впервые выявленных нарушений углеводного обмена через 6–12 месяцев после перенесенного COVID-19, достигающую 33,2%, что подтверждает значимость долгосрочного мониторинга гликемии у реконвалесцентов.

Результаты исследования позволили установить гетерогенность патогенеза НУО, ассоциированных с НКВИ. С помощью кластерного анализа идентифицированы два основных клинико-патогенетических фенотипа: «фенотип со сниженной секреторной функцией β-клеток», характеризующийся низкими индексами HOMA-B и С-пептида, ассоциированный с более высоким уровнем антител к GAD, что указывает на вовлечение аутоиммунных механизмов; «фенотип с инсулинорезистентностью и компенсаторной гиперинсулинемией», для которого характерны высокие значения HOMA-IR и ИМТ. Выявленные фенотипы могут соответствовать кластерам SIDD и SIRD в классификации ANDIS и формируют основу для персонализированной тактики ведения пациентов.

Установленная ко-локализация spike-белка SARS-CoV-2 с инсулином в островках Лангерганса и высокая экспрессия альтернативных рецепторов и ко-рецепторов вируса –NRP1, TMPRSS2, TMPRSS4 и Cathepsin L – в β-клетках при минимальной экспрессии классических рецепторов ACE2 и DPP4, указывает на возможные альтернативные пути интернализации вируса и расширяет представление о тропизме SARS-CoV-2 к эндокринной части поджелудочной железы.

Выявленная ассоциация между уровнем С-реактивного белка, превышающим ≥65,4 мг/л, в остром периоде инфекции и риском развития нарушений углеводного обмена в отдаленном периоде подтверждает роль системного воспаления и тяжести течения COVID-19 в отношении долгосрочных метаболических последствий.

Таким образом, полученные результаты позволяют рассматривать нарушения углеводного обмена после COVID-19 как сложное, гетерогенное состояние, в основе которого лежит сочетанное действие прямого цитопатического эффекта вируса на β-клетки, интенсивности системного воспаления в остром периоде, а также индукции аутоиммунного ответа у части пациентов.

Выявленные закономерности и клинико-патогенетические фенотипы обосновывают необходимость длительного наблюдения за пациентами, перенесшими COVID-19 средней и тяжелой степени, и создают основу для персонализированного подхода к профилактике и лечению пост-ковидных метаболических нарушений.

ВЫВОДЫ

1. Нарушения углеводного обмена в отдаленном пост-ковидном периоде (через 6–12 месяцев) встречаются у 33,2 % пациентов, перенесших COVID-19 средней и тяжелой степени тяжести.

2. Нарушения углеводного обмена в пост-ковидном периоде характеризуются как снижением секреторной функции β-клеток, так и инсулинорезистентностью с компенсаторной гиперинсулинемией. Концентрация адипоцитокинов, фактора роста фибробластов-21 в сыворотке крови, а также уровень обеспеченности витамином D не вносят существенный вклад в развитие нарушений углеводного обмена в пост-ковидном периоде.

3. Независимо от возраста, пола, индекса массы тела и дозы глюкокортикостероидов, риск нарушений углеводного обмена в пост-ковидном периоде увеличивается в 1,81 раз (95% ДИ 1,10–2,97) при уровне С-реактивного белка в остром периоде COVID-19 равном или превышающим значение 65,4 мг/л.

4. Ко-локализация Spike-белка вируса SARS-CoV-2 с инсулином в островках Лангерганса, а также высокая экспрессия альтернативных рецепторов и ко-рецепторов вируса - NRP1, TMPRSS2, TMPRSS4 и Cathepsin L - при минимальной экспрессии классических рецепторов ACE2 и DPP4 свидетельствуют о возможности прямого воздействия SARS-CoV-2 на β-клетки поджелудочной железы и потенциальном участии альтернативных механизмов проникновения вируса в клетки.

5. В патогенез нарушений углеводного обмена при COVID-19, помимо таких классических факторов как возраст, индекс массы тела и инсулинорезистентность, существенный вклад вносят прямое цитопатическое действие вируса SARS-CoV-2 на β-клетки поджелудочной железы и их опосредованное повреждение, связанное с аутоиммунным компонентом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Пациентам, перенесшим COVID-19 средней и тяжелой степени тяжести рекомендуется оценка показателей углеводного обмена в отдаленном периоде (через 6–12 месяцев) для стратификации риска и своевременного выявления пост-ковидных нарушений.

При наличии впервые выявленных нарушений углеводного обмена после перенесенной новой коронавирусной инфекции целесообразна оценка уровня С-пептида и инсулина с расчетом индексов чувствительности тканей к инсулину и инсулинорезистентности, а также определение уровня антител к глутаматдекарбоксилазе с целью определения фенотипического портрета пациента и персонализированного подхода к терапии.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Настоящая работа установила высокую частоту и гетерогенность нарушений углеводного обмена в отдаленном периоде COVID-19 средней и тяжелой степени тяжести. Для оценки отдаленного риска манифестации сахарного диабета необходимо проведение проспективных исследований с длительным периодом наблюдения (более 12–24 месяцев) за сформированной когортой пациентов, перенесших COVID-19.

Перспективным является изучение генетических предикторов восприимчивости β-клеток к повреждению SARS-CoV-2 и предрасположенности к аутоиммунным реакциям после инфекции.

Необходимы дальнейшие исследования для детализации альтернативных путей проникновения SARS-CoV-2 в эндокринные клетки поджелудочной железы (роли NRP1, TMPRSS2/4, Cathepsin L) и изучения отдаленных последствий этого повреждения, в том числе на различных экспериментальных моделях.

Дополнительно, актуальным представляется изучение взаимосвязи нарушений углеводного обмена с другими компонентами пост-ковидного синдрома.

СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Возможности применения колекальциферола в комплексной терапии в остром периоде COVID-19 / К. А. Головатюк, Т. Л. Каронова, А. А. Михайлова [и др.] // Профилактическая медицина. – 2022. – Т. 25, № 12. – С. 106–113.**
2. **Effect of Cholecalciferol Supplementation on the Clinical Features and Inflammatory Markers in Hospitalized COVID-19 Patients: A Randomized, Open-Label, Single-Center Study / T. L. Karonova, K. A. Golovatyuk, I. V. Kudryavtsev, A. T. Chernikova, A. A. Mikhaylova [et al.] // Nutrients. – 2022. – Vol. 14, № 13. – P. 2602.**
3. **Использование искусственного интеллекта у больных с новой коронавирусной инфекцией для прогнозирования течения заболевания в условиях инфекционного стационара / Т. Л. Каронова, И. Н. Корсаков, А. А. Михайлова [и др.] // Журнал инфектологии. – 2023. – Т. 15, № 3. – С. 60–66.**
4. **Нарушения углеводного обмена, ассоциированные с COVID-19: клинико-морфологическое исследование / Т. Л. Каронова, А. А. Михайлова, Д. И. Лагутина [и др.] // Сахарный диабет. – 2023. – Т. 26, № 6. – С. 515–525.**
5. **Аффективные нарушения у пациентов, перенесших COVID-19 / А. Г. Михеева, М. П. Топузова, В. А. Малько, Е. С. Жилина, А. А. Михайлова [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2023. – Т. 17, № 4. – С. 17–27.**
6. **Артериальная жесткость и эндотелиальная функция в отдаленном периоде после перенесенной новой коронавирусной инфекции / С. А. Бондарь, О. П. Ротарь, Е. В. Могучая, М. А. Бояринова, Е. П. Колесова, Е. Ю. Васильева, А. А. Михайлова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 6. – С. 5803.**
7. **Vitamin D Metabolism Parameters and Cytokine Profile in COVID-19 Patients with Bolus Cholecalciferol Supplementation / T. L. Karonova, A. A. Mikhaylova, K. A. Golovatyuk [et al.] // Diagnostics. – 2024. – Vol. 14, № 13. – P. 1408.**
8. **Взаимосвязь метаболически ассоциированной жировой болезни печени и нарушений углеводного обмена: современные представления о патогенезе и лечении / А. В. Мурашева, А. А. Михайлова, К. А. Погосян [и др.] // FOCUS Эндокринология. – 2024. – Т. 5, № 3. – С. 64–71.**
9. **Artificial Intelligence for Predicting Mortality in Hospitalized COVID-19 Patients / I. N. Korsakov, T. L. Karonova, A. A. Mikhaylova [et al.] // Digital Health. – 2024. – Vol. 10. – P. 20552076241287919.**
10. **T Regulatory Cell Subsets Do Not Restore for One Year After Acute COVID-19 / A. Aquino, E. Zaikova, O. Kalinina, T. L. Karonova, A. Rubinstein, A. A. Mikhaylova [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2024. – Vol. 25, № 21. – P. 11759.**
11. Морфологические особенности поражения органов и тканей в разные периоды коронавирусной инфекции / Л. Б. Митрофанова, И. А. Макаров, О. М. Воробьева, А. Н. Горшков, А. А. Михайлова [и др.] // COVID-19: опыт российской медицины : в 4 т. / гл. ред. В. И. Стародубов. – Москва : ГРУППА РЕМЕДИУМ, 2025. – Т. 1. – Текст : электронный.
12. **Морфологические особенности эритроцитов у пациентов в отдаленном периоде COVID-19 / М. В. Химина, О. В. Сироткина, Т. Л. Каронова, А. А. Михайлова, Т. В. Вавилова // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2026. – № 1. – С. 76–84**
13. **Профиль циркулирующих микроРНК, ассоциированных с нарушениями углеводного обмена, у пациентов после перенесенного COVID-19 / А. А. Никулина, Д. Б. Самбур, О. В. Калинина, А. С. Головкин, К. А. Головатюк, Т. Л. Каронова // РМЖ. – 2026. – № 6. – С. 2–5. – DOI 10.32364/2225-2282-2026-6-1.**
14. Уровень обеспеченности витамином D в структуре клинико-лабораторных и инструментальных характеристик больных COVID-19 различной степени тяжести : база данных / Т. Л. Каронова, И. Н. Корсаков, А. А. Михайлова [и др.]. – № 2023623357; зарегистрирована 05.10.2023. – Текст : электронный
15. Нарушение метаболизма глюкозы у больных в постковидном периоде / Д. И. Лагутина, А. А. Михайлова, К. А. Головатюк [и др.] // Сахарный диабет и ожирение — неинфекционные

междисциплинарные пандемии XXI века : сборник тезисов IX (XXVIII) Национального диабетологического конгресса с международным участием / ОО «Российская ассоциация эндокринологов», ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. – Москва, 2022. – С. 111.
16. Поражение эндокринной части поджелудочной железы при COVID-19 как возможная причина нарушений углеводного обмена в постковидном периоде / А. А. Михайлова, О. М. Воробьева, Д. И. Лагутина [и др.] // Фундаментальная и клиническая диабетология в XXI веке: от теории к практике : сборник тезисов III Конференции по лечению и диагностике сахарного диабета. – Москва, 2023. – С. 67.
17. Маркеры метаболических нарушений у пациентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции / М. В. Шарыпова, А. А. Михайлова, А. Т. Черникова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № S8. – С. 71

Список сокращений

ГКС – глюкокортикостероиды
ИГХ – иммуногистохимия
ИМТ – индекс массы тела
ИФ – иммунофлуоресценция
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
МАБ – моноклональные антитела
МСКТ-ОГК – мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки
НКВИ – новая коронавирусная инфекция
НЛС – нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение
НУО – нарушения углеводного обмена
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
СД – сахарный диабет
СРБ – С-реактивный белок
25(OH)D – 25-гидроксивитамин D
ACE2 – ангиотензинпревращающий фермент 2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2)
ADA (АДА) – Американская диабетическая ассоциация (American Diabetes Association)
ANDIS – классификация кластеров сахарного диабета (All New Diabetics in Skåne)
AUC – площадь под ROC-кривой (Area Under the Curve)
COVID-19 – коронавирусная инфекция 2019 года
DPP4 – дипептидилпептидаза 4
FGF21 – фактор роста фибробластов 21
GAD – глутаматдекарбоксилаза
HbA1c – гликированный гемоглобин
HOMA-B – индекс функциональной активности β-клеток (Homeostasis Model Assessment of Beta-cell Function)
HOMA-IR – индекс инсулинорезистентности (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance)
NRP1 – нейропилин-1
NYHA – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация (New York Heart Association)
ROC – характеристическая кривая (Receiver Operating Characteristic)
SARS-CoV-2 – коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2 типа
SIDD – тяжелый инсулинодефицитный сахарный диабет (Severe Insulin-Deficient Diabetes)
SIRD – тяжелый инсулинорезистентный сахарный диабет (Severe Insulin-Resistant Diabetes)
TMPRSS2 – трансмембранная сериновая протеаза 2
TMPRSS4 – трансмембранная сериновая протеаза 4
WHO (ВОЗ) – Всемирная организация здравоохранения (World Health Organization)