ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ИМЕНИ В. А. АЛМАЗОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Каронова Татьяна Леонидовна
доктор медицинских наук, профессор

Санкт-Петербург - 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 4

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 16

1.1 Механизмы инфицирования и повреждения β-клеток поджелудочной железы вирусом SARS-CoV-2 18

1.2 Иммуноопосредованные механизмы повреждения β-клеток, ассоциированные с COVID-19 21

1.3 Роль дисфункции жировой ткани и адипокинов в патогенезе метаболических нарушений, ассоциированных с COVID-19 23

1.4 Потенциальная роль эпигенетических факторов в патогенезе нарушений углеводного обмена, ассоциированных с COVID-19 26

1.5 Влияние терапии COVID-19 на гликемический контроль и риск развития сахарного диабета 27

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 30

2.1 Характеристика обследованных участников и дизайн исследования 30

2.2 Клиническое обследование 35

2.3 Лабораторные и инструментальные методы обследования 38

2.4 Иммуногистохимическое исследование 40

2.5 Статистическое исследование 41

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 44

3.1 Клинико-лабораторная характеристика госпитализированных больных COVID-19 без исходных нарушений углеводного обмена 44

3.2 Встречаемость нарушений углеводного обмена в отдаленном периоде COVID-19 и клинико-лабораторные особенности данных пациентов 47

3.3 Показатели углеводного обмена у пациентов в пост-ковидном периоде 51

3.4 Особенности течения острого периода COVID-19 у пациентов с нарушениями углеводного обмена, выявленными в пост-ковидном периоде 59

3.5 Экспрессия белков вируса и его трансмембранных переносчиков в эндокринной части поджелудочной железы у больных с летальным исходом..... 64

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ 69

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 77

ВЫВОДЫ 79

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... 80

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ 81

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ..... 82

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... 86

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

COVID-19 представляет собой высококонтагиозное вирусное заболевание, возбудителем которого является РНК-вирус SARS-CoV-2 [73,95,120]. На сегодняшний день, с момента начала пандемии было зарегистрировано около 800 миллионов подтвержденных случаев COVID-19 по данным информационной панели ВОЗ [135]. 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 [13]. 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 [17,54,121,123].

В дополнение к известной роли данного вируса в поражении дыхательной системы, известно и о COVID-19-ассоциированном повреждении эндокринных органов, в том числе и эндокринного аппарата поджелудочной железы [136]. 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 [112]. Дополнительно, следует отметить и тот факт, что пандемия COVID-19 характеризуется и повышенным риском развития НУО в отдаленном периоде, что может рассматриваться как проявление пост-ковидного синдрома.

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 [142].

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 [104].

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. Авторы подчеркивают, что пациенты, перенесшие COVID-19 средней и тяжелой степени, требующие стационарного лечения, составляют основную группу риска по развитию пост-ковидных НУО [144].

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 [1]. 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 [7]. 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, дисрегуляции системы ренин-ангиотензин-альдостерон, дисфункции секреции адипоцитокинов, а также лекарственно-индуцированных механизмов, рассматривается и возможное прямое цитотоксическое действие SARS-CoV-2 на эндокринный аппарат поджелудочной железы [143].

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 количество проспективных исследований, оценивающих состояние углеводного обмена в отдаленном периоде у госпитализированных пациентов, остается малочисленным.

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 показали, 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 [12].

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 [68,142].

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 [144].

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 [93], а также вызывать изменения микроциркуляторного русла, тромбообразование и фиброз ткани железы, ассоциированные с развитием впервые выявленного СД [101].

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 [117,128,136]. В то же время, вопросы о преобладающих путях интернализации вируса в условиях низкой экспрессии классического рецептора ACE2 на поверхности β-клеток остаются открытыми. Так, влияние 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, рассматривая гипергликемию как следствие метаболических нарушений на фоне тяжелого инфекционного процесса [21,105,128]. 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 [105].

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, 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 Федераци 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Новая коронавирусная инфекция (НКВИ), возбудителем которой является РНК-содержащий вирус SARS-CoV-2, представляет собой высококонтагиозное заболевание, и остается серьёзной проблемой для здравоохранения во всем мире [60,80]. Основным путём инфицирования SARS-CoV-2 является воздушно-капельный, однако важную роль играют также контактный путь через слизистые оболочки и передача в условиях замкнутых пространств посредством аэрозоля, содержащего вирусные частицы [62,63]. На сегодняшний день известно, что вирус способен инфицировать не только респираторный тракт, но и сердечно-сосудистую, нервную, мочевыделительную и эндокринную системы, приводя к развитию жизнеугрожающих осложнений, включая острый респираторный дистресс-синдром, сепсис и полиорганную недостаточность [71,102,119].

В то же время, патогенез мультисистемного повреждения остается до конца неясным, и, по-видимому, объединяет прямое цитотоксическое действие вируса на клетки-мишени с опосредованными иммунопатологическими механизмами. Последние включают гипервоспалительный ответ («цитокиновый шторм»), нарушения гемостаза и активацию системы комплемента, что в совокупности определяет широкий спектр клинических проявлений и исходов заболевания [35,43].

Особое место в структуре осложнений COVID-19 занимают нарушения углеводного обмена (НУО), между которыми и инфекцией существует двусторонняя клинико-патогенетическая связь [14,65,116]. С одной стороны, СД 2 типа, является установленным фактором риска тяжелого течения и повышенной летальности от COVID-19 [61,137,147]. Примечательно, что с начала пандемии систематизировано большое количество данных о повышенном риске тяжелого течения инфекции у пациентов с СД не только в острой фазе НКВИ, но и в пост-ковидном периоде. Согласно литературным данным, в данной когорте больных чаще развивается «long-COVID», отмечаются более тяжелые исходы при повторном случае заболевания COVID-19 [18,116].

Отечественные данные также подтверждают неблагоприятное влияние СД 2 типа на течение новой коронавирусной инфекции. Так, в работах Т.Ю. Демидовой и соавторов показано, что наличие СД 2 типа у госпитализированных пациентов с COVID-19 ассоциировано с более выраженными клинико-лабораторными нарушениями, высокой коморбидной нагрузкой и необходимостью более тщательного контроля гликемии в период инфекционного процесса [4, 6].

С другой стороны, инфекция SARS-CoV-2 способна усугублять течение уже существующих метаболических нарушений, а в ряде случаев провоцировать его манифестацию de novo [37,70,116]. Этот факт находит отражение в последних эпидемиологических данных, свидетельствующих о значительном риске развития впервые выявленного СД в отдаленном периоде после перенесенной НКВИ [103,142,144]. Такие результаты послужили предпосылкой для формирования отдельного направления в рамках изучения пост-ковидного синдрома в отношении долгосрочных последствий COVID-19 на эндокринную систему.

По данным систематических обзоров и мета-анализов, перенесенная инфекция SARS-CoV-2 ассоциирована с повышением риска впервые выявленного СД в пост-ковидном периоде [37,68,138,142]. Так, в мета-анализе Keels J.N. и соавторов, включившем 33 исследования, общая распространенность впервые выявленного СД после COVID-19 составила 8,33%, а СД 2 типа – 8,92% [68]. В более раннем мета-анализе Zhang T. и соавторов относительный риск развития СД после COVID-19 был повышен в 1,62 раза, причем наибольший риск отмечался в первые три месяца после перенесенной инфекции [142]. Вместе с тем, наличие повышенного риска и в более отдаленные сроки позволяет предполагать, что дисгликемия не во всех случаях представляет собой транзиторное следствие острого воспалительного ответа, а может отражать стойкие изменения регуляции углеводного обмена [138].

1.1 Механизмы инфицирования и повреждения β-клеток поджелудочной железы вирусом SARS-CoV-2

Еще в 2003 году, в период вспышки тяжёлого острого респираторного синдрома, вызванного SARS-CoV, была обнаружена тропность вирусов Coronaviridae к островкам Лангерганса [42].

Возможность прямого инфицирования β-клеток вирусом SARS-CoV-2 подтверждается данными иммуногистохимии, гибридизации in situ и электронной микроскопии аутопсийного материала [87,117], а также результатами экспериментальных исследований, проведенных на клеточных культурах, полученных из плюрипотентных стволовых клеток [93,140].

В то же время, данные о роли трансмембранных переносчиков в интернализации бета-клеток вирусом SARS-CoV-2 носят противоречивый характер. Так, согласно данным литературы, ключевым рецептором для проникновения вируса считается ангиотензин-превращающий фермент 2 (ACE2) [145]. По данным некоторых исследователей, данный белок представлен как в экзокринной, так и в эндокринной части поджелудочной железы (ПЖ) [49,78]. В то же время, Fignani D. и соавторы продемонстрировали, что экспрессия ACE 2 в большей степени характерна для β-клеток ПЖ, по сравнению с остальными клетками островков Лангерганса [49]. Несмотря на то, что некоторые авторы не обнаруживают экспрессию ACE2 в эндокринной части ПЖ [36,74], высказывается предположение, что даже низкий уровень его экспрессии в β-клетках не исключает возможности их инфицирования вирусом SARS-CoV-2. Объяснением этому может служить высокая функциональная активность последних, потенциально приводящая к быстрому утилизированию синтезированного белка [117].

Кроме того, обнаружение ACE2 в перицитах сосудистого русла ПЖ дает основание предполагать, что поражение микроциркуляторного русла может являться механизмом локального воспаления и ишемического повреждения островков Лангерганса [49].

В свою очередь, интернализация β-клеток вирусом SARS-CoV-2 через ACE2 может приводить к нарушению внутриклеточного баланса ангиотензинов, активации Na+/H+- и Na+/Ca2+-обменников, накоплению ионов кальция и, наконец, индукции апоптоза [40,133]. Дополнительно, сохранение пула β-клеток ПЖ в высокой степени зависит от достаточной обеспеченности метаболитами ACE2, и их дефицит рассматривается как важный фактор, детерминирующий развитие СД 2 типа [44].

Помимо ACE2, обсуждаются и альтернативные пути интернализации вируса в β-клетки. Так, дипептидилпептидаза-4 (DPP4), рецептор, вовлеченный в метаболизм глюкозы и процесс воспаления, также экспрессируется в ПЖ и может служить «входными воротами» для вируса SARS-CoV-2 [76]. Учитывая ключевую роль рецептора DPP4 в регуляции метаболических путей, связанных с воспалительным ответом и поддержанием гомеостаза глюкозы, Drucker D.J. рассматривает его в качестве патогенетического звена, связывающего COVID-19 с НУО [45]. Кроме того, как показано в исследовании C. Steenblock и соавт., DPP4 экспрессируется как в эндокринной, так и в экзокринной части поджелудочной железы, в том числе в ACE2-негативных клетках, инфицированных SARS-CoV-2 [117].

Дополнительно, в качестве альтернативного рецептора для проникновения SARS-CoV-2 в панкреатические клетки рассматривается мембранный гликопротеин Basigin [132]. По данным Qiu-Ran Wang, в отличие от низкой экспрессии ACE2, трансмембранной сериновой протеазы 2 (TMPRSS2) и дипептидилпептидазы-4 (DPP4), белок Basigin (BSG) высоко экспрессирован в большинстве функциональных типов клеток ПЖ, включая α- и PP-клетки, а его транскрипты методом одноклеточного РНК-секвенирования выявляются в большинстве β-клеток [134]. Указанный факт позволяет предположить, что данный рецептор может опосредовать прямое воздействие вируса на эндокринную часть ПЖ, особенно в условиях низкой экспрессии ACE2.

Также, проникновение вируса в β-клетки может быть опосредовано различными ко-рецепторами и протеазами, включая нейропилин-1 (NRP1),

трансмембранную сериновую протеазу 2 и 4 типа (TMPRSS2, TMPRSS4) и катепсин L, которые облегчают процессинг S-белка и слияние вирусной и клеточной мембраны [33,57,115].

Таким образом, существующие данные не позволяют сделать однозначный вывод о вовлеченности изученных рецепторов в процесс интернализации вирусом β-клеток, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований в этой области.

На сегодняшний день известно, что вирус SARS-CoV-2 способен вызывать повреждение островкового аппарата ПЖ посредством прямого цитолитического эффекта вследствие индукции различных путей клеточной гибели, а также нарушения дифференцировки клеток островков Лангерганса [88,97].

Так, C. Steenblock и соавторы выдвинули предположение, что ключевым механизмом гибели β-клеток, ассоциированным с SARS-CoV-2, является некроптоз. Это подтверждается обнаружением в островках Лангерганса пациентов с COVID-19 клеток, позитивных по эффекторному белку некроптоза MLKL (Mixed Lineage Kinase Domain-like protein) [117]. Кроме того, результаты экспериментов ex vivo продемонстрировали снижение содержания и секреции инсулина, увеличение числа апоптотических TUNEL-позитивных β-клеток и активацию проапоптотического сигнального пути JNK/MAPK после заражения SARS-CoV-2 [136].

С другой стороны, интернализация вирусом SARS-CoV-2 β-клеток может приводить к индукции пироптоза – программируемой клеточной гибели, сочетающей признаки некроза с выраженным воспалительным ответом. Ключевым механизмом пироптоза служит активация инфламмасом, что приводит к каспаза-1-зависимому процессингу и секреции провоспалительных интерлейкинов, таких как IL-1β и IL-18, модулирующих как клеточное, так и гуморальное звено иммунитета [89].

Наконец, следствием инфекции SARS-CoV-2 может являться утрата β-клетками своей специализированной функции. К примеру, исследования Tang X и соавторов, выполненные как ex vivo, так в аутопсийном материале, выявили

феномен трансдифференцировки, проявляющийся в снижении экспрессии инсулина в β-клетках и повышении уровня маркеров α-клеток и ацинарных клеток – трипсина-1[124]. Об уменьшении пула инсулина также свидетельствует более редкая ко-локализация вирусного нуклеокапсидного белка с инсулином в сравнении с маркером β-клеток NKX6.1, что может указывать на снижение секреторной активности инфицированных β -клеток [93].

Дополнительно, в экспериментальной модели SARS-CoV-2-инфекции у приматов было показано снижение доли insulin-позитивных β-клеток и повреждение островкового аппарата поджелудочной железы, что подтверждает возможность нарушения эндокринной функции поджелудочной железы при COVID-19 [41].

Помимо прямого цитопатического действия, важную роль может играть нарушение микроциркуляции. Так, при патоморфологическом исследовании образцов поджелудочной железы у пациентов с летальными исходами вследствие COVID-19 были обнаружены микротромбы, эндотелиит и элементы фиброза [41]. Аналогичные результаты были получены в рамках экспериментального исследования у приматов, где была выявлена гипергликемия после интернализации вирусом островков Лангерганса [101].

Таким образом, повреждение β-клеток при COVID-19 может являться результатом как прямого цитопатического действия вируса (индукция некроптоза, пироптоза и трансдифференцировки), так и опосредованного системного повреждения вследствие микротромбоза и фиброза островков Лангерганса, что может рассматриваться как один из механизмов развития гипергликемии у пациентов, перенесших НКВИ.

1.2 Иммуноопосредованные механизмы повреждения β-клеток, ассоциированные с COVID-19

Наряду с описанными механизмами прямого повреждения, патогенез гипергликемии у пациентов, перенесших COVID-19, может также включать

иммуноопосредованные нарушения. Предполагается, что ключевую роль в этом играют три взаимосвязанных иммунных механизма: клеточно-опосредованный аутоиммунный ответ, молекулярная мимикрия и цитокиновый шторм [32].

Клеточно-опосредованный аутоиммунитет инициируется презентацией вирусных антигенов макрофагами Т-лимфоцитам, что запускает их дифференцировку и клональную экспансию. Цитотоксические CD8+ Т-лимфоциты способны напрямую индуцировать апоптоз β-клеток через взаимодействие Fas-рецептора с Fas-лигандом (FasL) [29,64]. К повреждению островков Лангерганса также могут приводить другие эффекторные клетки иммунной системы, включая нейтрофилы, дендритные клетки, макрофаги и естественные киллеры (NK-клетки) [29].

Параллельно возможно развитие аутоиммунного ответа, обусловленного молекулярной мимикрией. Так, структурное сходство между белками вируса (прежде всего, спайковым S-белком) и собственными антигенами β-клеток может приводить к выработке перекрестно-реактивных аутоантител. Показано, что эпитопы S-белка SARS-CoV-2 способны индуцировать образование антител, реагирующих с ключевыми аутоантигенами островков Лангерганса, такими как переносчик цинка 8 (ZnT8), декарбоксилаза глутаминовой кислоты (GAD) и инсулинома-ассоциированный антиген-2 (IA-2) [64,130].

Кроме того, избыточное образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs) при COVID-19 может усугублять аутоиммунные процессы. NETs представляют собой сетчатые структуры, состоящие из ДНК, гистонов и антимикробных ферментов, высвобождаемых нейтрофилами для захвата и нейтрализации патогенов. Несмотря на защитную роль в иммунном ответе, их нерегулируемое и избыточное образование способно вызывать аутоиммунное воспаление и повреждение окружающих тканей, потенциально способствуя развитию аутоиммунного ответа против β-клеток и повреждению островкового аппарата [92,114]. В совокупности, указанные факторы создают предпосылки для длительной аутоиммунной атаки на островковый аппарат даже после элиминации вируса и развитию НУО, сходных по патогенезу с СД 1 типа [131].

Не менее значимым иммунным механизмом, способствующим развитию НУО, ассоциированных с НКВИ, является цитокиновый шторм. Хорошо известно, что при тяжелом течении COVID-19 отмечается избыточная активация врожденного и адаптивного иммунитета с массивным выбросом провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин-6 (IL-6), фактор некроза опухоли-α (TNF-α) и интерферон-γ (IFN-γ) [85]. Указанный факт подтверждается выявлением синдрома активации макрофагов, ассоциированного с повышением уровня IL-1β, ферритина и других маркеров системного воспаления, у пациентов в остром периоде COVID-19 [111]. Кроме того, в результате активации IL-6 происходит значительное повышение уровня С-реактивного белка (СРБ), который служит не только маркером системного воспаления, но, согласно данным экспериментальных исследований, может оказывать прямое повреждающее действие на β-клетки, потенцируя их апоптоз [81,116]. В свою очередь, данный каскад воспалительной реакции может способствовать развитию инсулинорезистентности и прямого цитотоксического воздействия на островки Лангерганса.

Указанные нарушения, наряду с феноменами молекулярной мимикрии и клеточно-опосредованного аутоиммунитета, формируют комплексный иммунный ответ, способный инициировать или усугублять дисфункцию островкового аппарата ПЖ как в остром периоде инфекции, так и в отдалённые сроки [30,33].

1.3 Роль дисфункции жировой ткани и адипокинов в патогенезе метаболических нарушений, ассоциированных с COVID-19

Как известно, жировая ткань является важной метаболической мишенью вируса SARS-CoV-2. Накопленные данные доказывают важную роль жировой ткани в патогенезе инсулинорезистентности и гипергликемии в пост-ковидном периоде, что может быть связано с прямым повреждением ткани вирусом SARS-CoV-2 при COVID-19 [55]. Так, было установлено, что SARS-CoV-2 способен инфицировать и реплицироваться в различных депо жировой ткани, инициируя

выраженный воспалительный ответ с вовлечением двух ключевых клеточных мишеней: адипоцитов и субпопуляции резидентных воспалительных макрофагов. Дополнительно, жировая ткань может служить резервуаром для пролонгированной вирусной персистенции. Как следствие, длительное присутствие SARS-CoV-2 в жировой ткани способствует локальному и системному воспалению, усугубляя инсулинорезистентность и потенциально запуская манифестацию НУО, в том числе в отдаленном периоде [84].

Кроме этого, в экспериментальных исследованиях была обнаружена РНК SARS-CoV-2 в жировой ткани инфицированных вирусом хомяков, что сопровождалось значительным снижением экспрессии гена *Adipoq*, кодирующего адипонектин, ключевого инсулин-сенситизирующего адипокина [106], что ассоциировано со сдвигом секреторного фенотипа адипоцитов в сторону провоспалительного профиля [113]. Примечательно, что в наблюдательных исследованиях как уровни адипонектина, так и соотношение адипонектин/лептин, были достоверно снижены у пациентов с COVID-19 в остром периоде заболевания [106].

Другой адипо- и гепатокин, фактор роста фибробластов 21 (Fibroblast growth factor 21, FGF21), представитель семейства эндокринных факторов роста фибробластов, в настоящее время вызывает все больший научный интерес и рассматривается в качестве нового биомаркера метаболических нарушений, в том числе у пациентов с НКВИ. Известно, что FGF21 действует как важный регулятор энергетического гомеостаза, метаболизма глюкозы и липидов, а также способен повышать чувствительность тканей клеток к инсулину [25]. Важно отметить, что высокий уровень FGF21 может быть связан с различными метаболическими заболеваниями, такими как ожирение [90,141], а также врожденной или приобретенной липодистрофией [86].

Полученные Ajaz S. и соавторами данные свидетельствуют об ассоциации между повышенными уровнями FGF21 в сыворотке крови и тяжестью течения COVID-19, включая летальность. Авторы предполагают, что механизм повышения данного биомаркера при COVID-19 ассоциирован с нарушением

митохондриальной функции, усилением гликолиза и глюконеогенеза, что индуцирует избыточную воспалительную реакцию, усугубляя системные проявления инфекции [16]. В другом исследовании, проведенном в Польше, было установлено, что концентрация FGF21 достоверно выше у пациентов с COVID-19 и ожирением по сравнению с пациентами с избыточной массой тела, но не ассоциирована с летальным исходом [72].

Обсуждая отдаленный период вирусной инфекции, уровень FGF21 в сыворотке крови у пациентов с пост-ковидным синдромом через три месяца после заболевания был оценен в единственном исследовании. Так, его уровень был достоверно выше, чем у пациентов без проявлений «long-COVID», однако оставался в пределах физиологической нормы [96]. Следует отметить, что связь FGF21 с нарушениями метаболизма глюкозы в данной когорте больных не оценивалась.

Таким образом, FGF21 может рассматриваться в качестве значимого биомаркера метаболического стресса и тяжести течения острой фазы COVID-19, требующего дальнейшего изучения для понимания его вклада в патогенез метаболических нарушений как в остром периоде заболевания, так и отдаленном периоде.

Отдельного внимания в контексте пост-ковидных метаболических нарушений заслуживает витамин D, учитывая его ключевую роль в регуляции как углеводного обмена, так и функции иммунной системы [3,10]. Как известно, дефицит витамина D признан фактором риска развития СД 2 типа и ассоциирован с инсулинорезистентностью [22]. Кроме того, в период пандемии установлено, что низкий уровень 25(OH)D в сыворотке крови связан с более высоким риском инфицирования SARS-CoV-2, тяжелым течением заболевания и повышенной летальностью [67,100,139]. Механизмы этого влияния многообразны и включают иммуномодулирующее действие витамина D, его способность подавлять избыточное воспаление, что потенциально можно рассматривать в контексте ограничения прямого цитопатического действия вируса [82]. Более того, показано, что включение препаратов витамина D в комплексную терапию пациентов с

впервые выявленным после COVID-19 СД 2 типа может способствовать улучшению гликемического контроля [107].

Таким образом, несмотря на убедительные данные о роли витамина D в модуляции иммунного ответа и углеводного обмена, его вклад в патогенез постковидных НУО остается недостаточно изученным и требует проведения дальнейших проспективных исследований.

1.4 Потенциальная роль эпигенетических факторов в патогенезе нарушений углеводного обмена, ассоциированных с COVID-19

Помимо описанных выше механизмов прямого цитопатического и иммуноопосредованного действия, значительный интерес в контексте долгосрочных метаболических последствий COVID-19 представляет изучение эпигенетической регуляции, в частности, роли микроРНК (miR).

Как известно, микроРНК представляют собой небольшие некодирующие молекулы РНК длиной около 22 нуклеотидов, которые играют ключевую роль в посттранскрипционной регуляции экспрессии генов, связываясь с комплементарными последовательностями мРНК-мишеней и ингибируя их трансляцию или ускоряя деградацию [56,91]. На сегодняшний день, циркулирующие микроРНК, стабильные в биологических жидкостях, рассматриваются в качестве перспективных биомаркеров различных патологических состояний, включая метаболические нарушения и воспалительные процессы [23,39,48,51].

В контексте настоящего исследования, особый интерес представляет кластер циркулирующих микроРНК, ассоциированных с метаболическими нарушениями. Согласно литературным данным, такие микроРНК, как miR-122, miR-146a, miR-375, miR-125b, miR-140 и miR-93, участвуют в регуляции воспаления, секреции и сигналинга инсулина, функции β-клеток поджелудочной железы, а также липидного обмена [8,27, 28, 110].

В свою очередь, miR-375 является одной из наиболее экспрессируемых микроРНК в островках Лангерганса, играя ключевую роль в дифференцировке β-клеток и регуляции секреции инсулина, а уровень ее циркулирующей фракции рассматривается в качестве потенциального биомаркера β-клеточной дисфункции [46]. miR-146a выступает ключевым негативным регулятором врожденного иммунного ответа, подавляя сигнальный путь NF-κB [122]. Дисрегуляция в виде снижения ее уровня в циркулирующих иммунных клетках ассоциирована с хроническим воспалением при ожирении и СД 2 типа [26].

Кроме того, miR-122, одна из наиболее высокоэкспрессируемых микроРНК в печени, участвует в контроле липидного и углеводного обмена, а ее уровень в плазме коррелирует с инсулинорезистентностью [19, 47].

Предполагается, что инфекция SARS-CoV-2 способна индуцировать значительные изменения в профиле экспрессии микроРНК как в инфицированных тканях, так и в системном кровотоке. Вирус может непосредственно влиять на биогенез микроРНК хозяина, а цитокиновый шторм, характерный для тяжелых форм COVID-19, является мощным модулятором их экспрессии [52]. Рядом авторов обсуждается, что вызванные инфекцией стойкие изменения в спектре циркулирующих микроРНК могут участвовать в патогенезе отдаленных осложнений, включая нарушения метаболизма глюкозы и липидов, однако роль эпигенетических факторов остается до конца не ясной и требует проведения дальнейших исследований [77,126].

1.5 Влияние терапии COVID-19 на гликемический контроль и риск развития сахарного диабета

Широкое применение системной глюкортикостероидной терапии (ГКС) при лечении COVID-19, наряду с другими лекарственными препаратами, является значимым фактором, осложняющим метаболический статус пациентов. Хорошо известно, что применение дексаметазона ассоциировано с развитием стероид-

индуцированной гипергликемии и повышением риска впервые выявленного СД, особенно среди госпитализированных больных [79].

Несмотря на доказанное снижение летальности при тяжелом COVID-19 на фоне приема кортикостероидов [125], их влияние на пациентов с коморбидной патологией, в частности с сердечно-сосудистыми заболеваниями, остается предметом дискуссий. Согласно данным международного проспективного регистра HOPE-2, терапия ГКС не оказывала значимого влияния на 18-месячную общую смертность и частоту развития пост-ковидного синдрома, хотя и сокращала длительность госпитализации [50]. Авторы предположили, что у данной категории больных потенциальные положительные эффекты терапии могут нивелироваться её метаболическими осложнениями, что подчеркивает необходимость тщательного мониторинга гликемии и индивидуального подхода к назначению ГКС при COVID-19, особенно у пациентов с факторами риска НУО [50].

Помимо ГКС, к ухудшению гликемического контроля приводят и другие препараты, используемые в терапии острого периода COVID-19. Так, применение противовирусных средств, таких как ремдесивир и лопинавир/ритонавир, по данным ряда исследований ассоциировано с развитием гипергликемии [69, 98,99].

В то же время, некоторые классы препаратов, используемые в инфекционных стационарах, продемонстрировали нейтральный или потенциально положительный эффект на уровень гликемии. К примеру, блокаторы интерлейкина-6 (IL-6), такие как тоцилизумаб, за счет подавления системного воспаления улучшали гликемический контроль [99].

Противовоспалительные и противомалярийные препараты, такие как гидроксихлорохин и хлорохин, с 2021 года не рекомендованы для лечения COVID-19 в связи с отсутствием доказанной эффективности и потенциальными кардиотоксическими рисками [38]. Однако известно, что их применение ассоциировано со снижением уровня глюкозы крови, а гипогликемия является частым побочным эффектом терапии гидроксихлорохином [38].

Отдельного внимания заслуживает эмпирическая антибактериальная терапия, нередко применяемая у госпитализированных пациентов с COVID-19.

Так, фторхинолоны (например, левофлоксацин) и макролиды (например, азитромицин) обладают известным потенциалом вызывать как гипер-, так и гипогликемию [24, 127]

Таким образом, противовирусная терапия может вносить дополнительный вклад в формирование НУО у больных с НКВИ, что важно учитывать в клинической практике.

Резюмируя вышесказанное, нарушения углеводного обмена, ассоциированные с COVID-19, носят многофакторный характер, в основе которого лежит сложное взаимодействие прямого вирусного повреждения инсулин-продуцирующих клеток, системной воспалительной реакции, дисфункции поджелудочной железы и жировой ткани, а также эпигенетических факторов.

Данные механизмы требуют дальнейших исследований для разработки стратегий персонифицированной профилактики, диагностики и лечения пациентов, перенесших COVID-19 средней и тяжелой степени.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика обследованных участников и дизайн 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 средней или тяжелой степени тяжести и подписанным информированным согласием. Все участники исследования не имели диагностированных нарушений углеводного обмена ни в анамнезе, ни во время острой фазы COVID-19. 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. Все пациенты на момент госпитализации подписывали информированное согласие на дополнительное обследование. Настоящее исследование было одобрено локальным этическим комитетом (выписка № 1011-20-02С из протокола заседания ЛЭК № 11-20-02С 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. Согласно данным мониторинга ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева», в течение этого временного интервала 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:

1. Мужчины и женщины в возрасте от 18 до 75 лет
2. Верифицированный диагноз COVID-19 средней или тяжелой степени тяжести, потребовавший госпитализации пациентов в инфекционный стационар.
3. Наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения:

1. Документально подтвержденный диагноз сахарного диабета 1 или 2 типа, нарушенной гликемии натощак, нарушенной толерантности к глюкозе на момент поступления или выявленный в период госпитализации в инфекционный стационар.
2. Тяжелая декомпенсированная сердечно-сосудистая патология на момент включения в исследование (нестабильная стенокардия, хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса по NYHA,).
3. Хроническая болезнь почек 4-5 стадии, острый или хронический гепатит, цирроз печени класса С по Чайлд-Пью.
4. Онкологические заболевания и системные заболевания соединительной ткани в активной фазе или без документально подтвержденной ремиссии.
5. Прием системных глюкокортикостероидов по поводу сопутствующих заболеваний длительно на момент включения.
6. Состояния, вмешивающиеся в оценку уровня гемоглобина в крови (например, гемоглобинопатия и гемолитическая анемия в анамнезе, эпизоды гемотрансфузии в течение 3 месяцев, предшествующих включению в исследование).
7. Наличие в анамнезе трансплантации и/или получение иммуносупрессивной терапии, а также состояний, ассоциированных с приобретенным иммунодефицитом (ВИЧ-инфекция).
8. Диагностированная алкогольная или наркотическая зависимость.
9. Беременность или период лактации у женщин.

10.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). Важно отметить, что оценка уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) не входила в стандарт обследования и выполнялась лишь пациентам с подозрением на манифестацию сахарного диабета.

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 (n=293). Телефонный контакт удалось установить с 213 пациентами (72%), из них 141 человек (48,61%) 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 57 [49, 67] лет (57 [47;65] лет у мужчин и 58 [51;68] лет у женщин соответственно, $p>0,05$). В качестве конечной точки исследования регистрировалось возникновение НУО в период от 6 до 12 месяцев после перенесенной НКВИ. Обследование в динамике включало клиническое и антропометрическое исследование, анкетирование больных для

выявления симптомов пост-ковидного синдрома, а также лабораторное исследование анализируемых параметров.

Всем пациентам выполнен клинический анализ крови, а также полуколичественным методом определен уровень антител IgG к SARS-CoV-2. Для уточнения состояния углеводного обмена у всех участников был определен уровень HbA1c и глюкозы плазмы крови натощак. Для оценки функции β -клеток был определен уровень инсулина и С-пептида в сыворотке крови, а также рассчитаны индексы HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) и HOMA-B (Homeostasis Model Assessment of B-Cell function).

С целью уточнения возможных патогенетических аспектов формирования НУО в пост-ковидном периоде оценены уровни антител к глутаматдекарбоксилазе (анти-GAD), адипоцитокинов (лептин, резистин, адипонектин) и новых метаболических биомаркеров (фактор роста фибробластов 21 (FGF21), концентрация 25(OH)D.

Отдельным этапом с целью уточнения возможности прямого воздействия вируса на β-клетки поджелудочной железы выполнено иммуногистохимическое исследование гистологических образцов эндокринной части поджелудочной железы 10 пациентов с летальным исходом в острый период COVID-19.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022).

Таким образом, дизайн настоящего исследования представлен на рисунке 1.

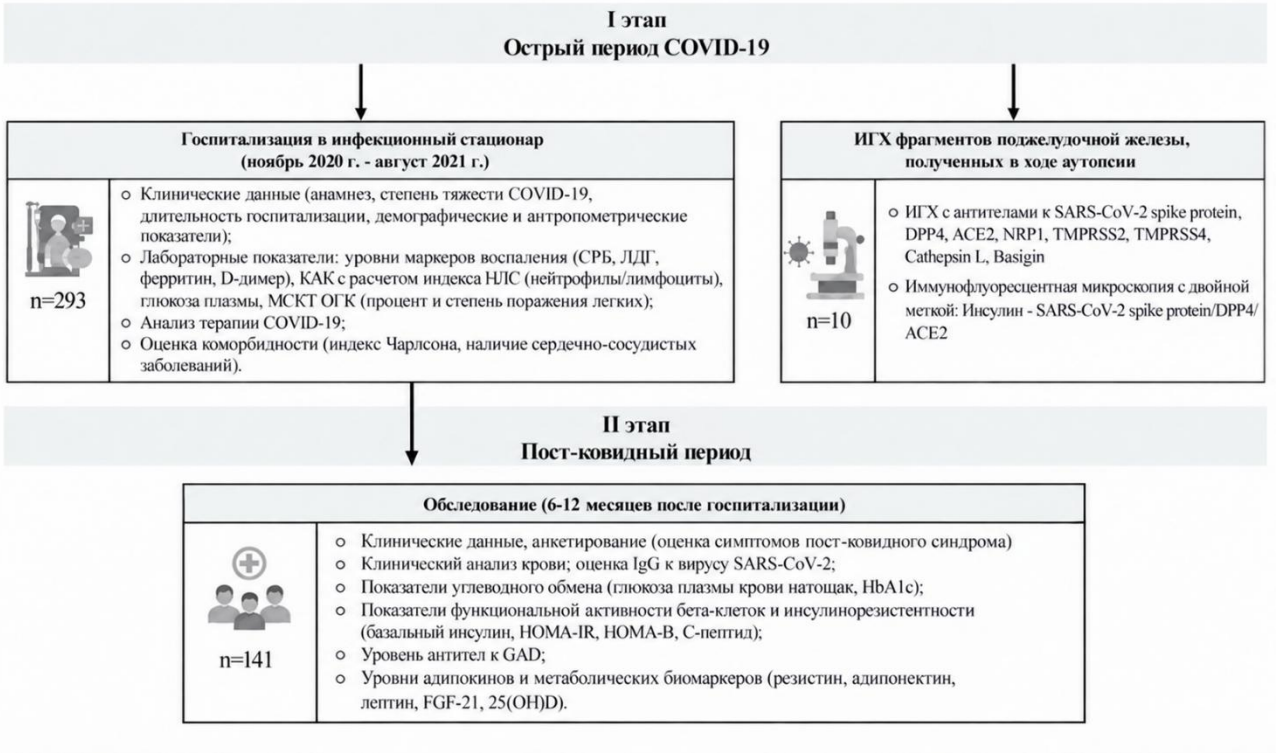


Рисунок 1 – Дизайн исследования

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.

2.2 Клиническое обследование

Классификация степени тяжести COVID-19 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., соответственно). Критериями служили данные клинической картины, наличие и выраженность острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), острой дыхательной недостаточности (ОДН), уровень сатурации кислорода (SpO2), концентрация С-реактивного белка (СРБ) и других маркеров острой фазы, а также объем поражения легочной ткани по данным МСКТ-ОГК.

Установлены следующие степени тяжести:

- Легкое течение: температура тела < 38 °С при отсутствии признаков среднетяжелого и тяжелого течения.
- Среднетяжелое течение: температура > 38 °С, частота дыхательных движений (ЧДД) > 22/мин, одышка при физической нагрузке, типичные вирусные изменения в легких при МСКТ (объем поражения минимальный/средний, МСКТ 1-2), SpO2 < 95%, СРБ > 10 мг/л.
- Тяжелое течение: ЧДД > 30/мин, SpO2 ≤ 93% на фоне снижения сознания, ажитации или нестабильной гемодинамики (систолическое АД < 90 мм рт. ст., диастолическое АД < 60 мм рт. ст., диурез < 20 мл/ч), значительное или субтотальное поражение легких по данным МСКТ-ОГК (МСКТ 3-4).
- Крайне тяжелое течение: стойкая фебрильная лихорадка, ОРДС, ОДН, требующая респираторной поддержки (ИВЛ), септический шок, полиорганная недостаточность, значительный объем поражения легких (МСКТ 4).

Всем пациентам при поступлении и в ходе ежедневного стационарного наблюдения проводился мониторинг ключевых физиологических показателей: артериального давления (АД), ЧДД, сатурации (SpO2) и температуры тела.

Измерение ЧДД осуществлялось в положении лежа после пятиминутного отдыха путем подсчета дыхательных движений в течение 60 секунд.

Артериальное давление измерялось в положении сидя после 10-минутного отдыха; за итоговое значение принимался наибольший показатель из полученных на обеих руках. Температура тела измерялась ртутным медицинским термометром в аксиллярной области с продолжительностью измерения 10 минут.

Уровень SpO2 определялся с помощью пульсоксиметра "Armed" YX200. В соответствии с клиническими рекомендациями, сочетание температуры < 38°C и SpO2 > 95% соответствовало легкому течению, тогда как температура > 38°C и SpO2 < 95% –среднетяжелому, а температура > 38°C и SpO2 ≤ 93% –тяжелому или крайне тяжелому течению при наличии дополнительных критериев.

Антропометрическое обследование включало измерение роста и массы тела с расчетом индекса массы тела (ИМТ). Для измерения использовались приборы, поверенные отделом медико-технического обеспечения НМИЦ им. В.А. Алмазова: Ростомер РЭП-1 (Зав. № 00230), весы электронные медицинские ВЭМ-150, «Масса-К», 3 класс точности (Зав. № 75644).

Критерием диагностики ожирения служило значение ИМТ ≥ 30 кг/м² в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2000).

На основании опроса и анализа медицинской документации фиксировалось наличие значимой сопутствующей патологии: нарушения углеводного обмена (сахарный диабет, нарушенная гликемия натощак и нарушенная толерантность к глюкозе, сердечно-сосудистые заболевания, ожирение и т.д.).

Для оценки коморбидного статуса рассчитывался индекс коморбидности Чарлсона, скорректированный на возраст. Расчёт проводился в соответствии с оригинальной методикой с использованием общедоступного валидированного калькулятора (Medscape Charlson Comorbidity Index Calculator). Исходный балл по шкале Чарлсона, основанный на наличии диагностированных заболеваний, суммировался с дополнительными баллами, присваиваемыми за каждый десятилетний интервал возраста старше 50 лет (1 балл за возраст 50–59 лет, 2 балла

–за 60–69 лет и т.д.). Более высокое итоговое значение соответствовало большей нагрузке сопутствующей патологии и худшему долгосрочному прогнозу [58].

Проанализирована основная патогенетическая и симптоматическая терапия, назначавшаяся в период госпитализации в соответствии с рекомендациями Минздрава России, а также сопутствующая терапия. Анализ включал применение антибактериальных и противомалярийных препаратов, антикоагулянтов, моноклональных антител и глюкокортикостероидов (ГКС). Для ГКС была рассчитана кумулятивная доза за период госпитализации с последующим переводом в эквивалент дексаметазона с использованием программного обеспечения Steroid Conversion Calculator [59] на основании данных листов назначений.

Под пост-ковидным синдромом понимали хроническое состояние, развивающееся как последствие перенесенной инфекции SARS-CoV-2, которое не может быть объяснено альтернативными диагнозами (ВОЗ, 2021). В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения, диагностическим критерием для данного состояния является сохранение симптомов спустя 3 месяца (12 недель) с начала заболевания, при этом симптомы должны наблюдаться не менее 2 месяцев и оказывать влияние на качество жизни пациента.

Синдром может характеризоваться как персистенцией симптомов с острого периода, так и появлением новых симптомов спустя время. Для оценки отдаленных последствий перенесенной инфекции период наблюдения был установлен в интервале от 6 до 12 месяцев после выписки из стационара. Выбор данного временного окна обусловлен тем, что к 6 месяцам нивелируются проявления острой фазы инфекции и ее непосредственные осложнения, что позволяет исследовать именно стойкие долгосрочные последствия и минимизировать влияние факторов, связанных с неполным восстановлением в раннем периоде.

2.3 Лабораторные и инструментальные методы обследования

На первом этапе лабораторная и инструментальная диагностика проведена на базе НМИЦ им. В.А. Алмазова и входила в стандартное обследование пациента в рамках госпитализации в инфекционный госпиталь.

С целью верификации диагноза COVID-19 определение РНК коронавируса SARS-CoV-2 выполнялось методом обратной транскрипции и ПЦР в режиме реального времени (SARS-CoV2/SARS-CoV) с использованием амплификатора детектирующего «ДТ Прайм» (ООО «НПО ДНК-Технология») и наборов для выявления РНК коронавирусов (производитель ООО «ДНК-Технология ТС»).

Клинический анализ крови выполняли на анализаторе XT-1800i (Sysmex, Япония) с последующим расчетом соотношения нейтрофилы/лимфоциты (НЛС). Референсные диапазоны оцениваемых показателей были следующие: нейтрофилы абсолютные 2,0-5,8×10^9/л, относительные 45,0-75,0%, лимфоциты абсолютные 1,2-3,2×10^9/л, относительные 19,0-37,0%. Согласно полученным лабораторным данным рассчитано имеющее прогностическую ценность соотношение нейтрофилов к лимфоцитам (НЛС) по формуле: абсолютное количество нейтрофилов (×10^9/л) / абсолютное количество лимфоцитов (×10^9/л).

Биохимические параметры, такие как концентрация глюкозы в плазме крови натощак, определены на биохимическом анализаторе Cobas Integra c311(Roche Diagnostics GmbH, Германия).

Оценка уровня провоспалительных маркеров выполнялась на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas e411 (Roche, Швейцария) С использованием диагностических наборов производителя были измерены уровни С-реактивного белка (СРБ) (референсный интервал 0–5 мг/л), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (референсный интервал 133–225 Ед/л) и ферритина (референсный интервал 15–150 нг/мл).

Определение концентрации D-димера проводили на автоматическом анализаторе коагуляции «ACL TOP 300 CTS» (Bedford, США). Референсные значения показателя составляли 0–0,55 мкг/мл.

Степень поражения легких оценивали по данным МСКТ-ОГК на аппарате Luminos DRF (Siemens, Германия), классифицируя по объему поражения на 4 категории (МСКТ-1 –МСКТ-4) в соответствии с временными методическими рекомендациями Минздрава России [36, 37]: МСКТ-1 (минимальный, <25%), МСКТ-2 (средний, 25–49%), МСКТ-3 (значительный, 50–75%), МСКТ-4 (субтотальный, >75%).

На втором этапе забор периферической венозной крови производился в утренние часы в вакуумные пробирки общим объемом 30 мл. Для предотвращения гликолиза и получения корректных результатов концентрацию глюкозы и HbA1c определяли немедленно после взятия крови. Концентрация глюкозы в плазме крови натощак определялась на биохимическом анализаторе Cobas Integra c311(Roche Diagnostics GmbH, Германия). Референсные диапазоны составили от 3,3 до 6,1 ммоль/л. Уровень HbA1c определялся на анализаторе D-10 (BIO-RAD, Франция), за нормальные значения принимали уровень менее 6,0%. Наличие отклонений показателей углеводного обмена от нормальных значений оценивалось в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (1999–2013 гг.) , а также с критериями Американской диабетологической ассоциации (АДА, 2020) [20].

Оставшийся объем крови центрифугировали в течение 15 минут при 3000 об/мин. Полученную сыворотку крови аликвотировали по 1 мл в пробирки типа «эппендорф». Аликвоты сыворотки крови хранили при температуре –70 °С до проведения последующих биохимических исследований.

Уровень С-пептида и инсулина определялись на автоматическом анализаторе Cobas Integra e411. Индекс HOMA-IR рассчитывался по формуле: инсулин (мкМЕ/мл) × глюкоза (ммоль/л) / 22,5. Значение HOMA-IR > 2,7 расценивалось как наличие инсулинорезистентности.

Для расчета индекса функциональной активности β-клеток (HOMA-B) была использована формула: (20 × инсулин (мкМЕ/мл)) / (глюкоза((ммоль/л) - 3,5). Значение HOMA-B <80% расценивалось как снижение функциональной активности β-клеток [20].

Определение концентрации антител к GAD проводили с использованием набора реагентов «Isletest-GAD ELISA» (Biomerica), (референсные значения: отрицательные < 1,00 ед/мл, положительные > 1,050 ед/мл, пограничная зона 1,00–1,050 ед/мл).

Исследование уровня адипонектина в сыворотке крови выполняли набором реагентов «High Molecular Weight (HMW) and Total Adiponectin ELISA» (ALPCO). Уровень резистина в сыворотке крови определяли с применением набора «Human Resistin» (RayBiotech). Концентрация лептина в сыворотке крови была измерена с использованием набора реактивов «Leptin ELISA Kit» (DBC). Измерение концентрации FGF21 в сыворотке крови проводили набором «Human Fibroblast Growth Factor 21 ELISA Kit» (Aviscera Biocience).

2.4 Иммуногистохимическое исследование

Исследование выполнено на базе НИЛ патоморфологии на образцах поджелудочной железы пациентов, умерших от острого респираторного дистресс-синдрома на фоне COVID-19. Для иммуногистохимического анализа были отобраны образцы с минимальными аутолитическими изменениями (n=10). Критериями исключения служили наличие СД, патологии поджелудочной железы или гепатобилиарного тракта в анамнезе.

Проведено иммуногистохимическое окрашивание с использованием антител к SARS-CoV-2 (GeneTex, США, кроличьи), ACE2, DPP4 (Affinity Biosciences, Австралия, кроличьи), NRP1, TMPRSS2, TMPRSS4, Cathepsin L и Basigin (ElabScience, Китай, кроличьи). Экспрессию маркеров оценивали в островковых клетках поджелудочной железы, определяя процент клеток с мембранной и цитоплазматической реакцией. Оцифровку изображений и морфометрию выполняли с помощью программы Aperio ImageScope 12.3.3.

Дополнительно, для нескольких образцов была выполнена иммунофлюоресцентная микроскопия с двойной меткой (инсулин-SARS-CoV-2, инсулин-ACE2, инсулин-DPP4). Для флуоресцентной микроскопии и получения

микрофотографий использовался микроскоп Leica DM4000B. Электронная микроскопия образцов поджелудочной была недостоверна вследствие обширных аутолитических изменений и выраженной деструкции всех ультраструктур клеток, что не позволяло с определенной уверенностью отличать разрушающиеся компоненты клеток от вирусных частиц.

2.5 Статистическое исследование

Статистическая обработка данных проведена с применением программного обеспечения SPSS for Windows (версия 26, США) и Jamovi (версия 2.3.2, Австралия). Для расчета объема выборки проспективной части исследования использовано программное обеспечение Sample Size Calculator (Raosoft Inc., США). При 95% доверительном интервале, уровне значимости 0,05 минимальный достаточный объем выборки определен как 134 пациента при погрешности 5%. Фактически включенные в проспективное наблюдение 141 пациент превышают расчетный минимальный объем, что обеспечивает мощность исследования >80% для обнаружения клинически значимых различий при α=0,05.

Поскольку распределение данных отличалось от нормального, количественные показатели представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха [25-й; 75-й процентили]: Me [Q25; Q75]. Проведен анализ пропущенных данных. Уровень пропущенных данных не превышал 5% по всем анализируемым переменным. Для обработки пропущенных значений использован метод полного случая (complete case analysis).

Для сравнения двух независимых групп применяли U-критерий Манна–Уитни.

Оценку взаимосвязей проводили с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия и корреляции при уровне $p < 0,05$.

Для ряда зависимых переменных была построена отдельная модель ANCOVA. Оценку однородности дисперсий остатков проводили с помощью теста

Левена. Статистическую значимость основного эффекта фактора оценивали при уровне $p < 0,05$.

Для количественной оценки силы выявленных ассоциаций рассчитывали показатель частичного эта-квадрат (η^2), который интерпретировали следующим образом: $0,01 < \eta^2 \leq 0,06$ – малый эффект; $0,06 < \eta^2 \leq 0,14$ – средний эффект; $\eta^2 > 0,14$ – большой эффект.

Статистически значимым считали основной эффект фактора при $p < 0,05$ после учета влияния ковариат. Отсутствие статистической значимости ($p \geq 0,05$) интерпретировали как отсутствие независимой ассоциации, что могло указывать на влияние смешивающих факторов на выявленные в однофакторном анализе различия.

Для выявления диагностически значимых пороговых уровней исследуемых показателей был применён ROC-анализ. Оптимальный порог определялся по максимальному индексу Йодена. Рассчитаны абсолютный и относительный риск (RR), 95% доверительные интервалы (95% ДИ). Статистическую значимость различий в таблицах сопряжённости оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона.

Для выявления патогенетически однородных фенотипов среди пациентов с нарушениями углеводного обмена был проведен иерархический кластерный анализ методом Уорда с евклидовым расстоянием.

Перед анализом ключевые переменные были стандартизированы (Z-преобразование). Оптимальное число кластеров определялось на основе дендрограммы и анализа дисперсии. После формирования кластеров проводилось описание их профилей по центроидам.

Выявленные фенотипы были сопоставлены с классификационной моделью, основанной на критериях шведского исследования ANDIS (All New Diabetics in Scania), предусматривающая разделение НУО на пять кластеров в зависимости от наличия аутоантител к GAD, индекса массы тела, функции β-клеток (HOMA-B) и степени инсулинорезистентности (HOMA-IR): аутоиммунный СД (severe autoimmune diabetes, SAID); инсулинодефицитный СД (severe insulin-deficient diabetes, SIDD); инсулинорезистентный СД (severe insulin-resistant diabetes, SIRD);

СД, ассоциированный с ожирением (mild obesity-related diabetes, MOD); СД, ассоциированный с возрастом (mild age-related diabetes, MARD) [15].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

На первом этапе исследования была сформирована когорта, представленная 293 пациентами с подтвержденным COVID-19 средней или тяжелой степени тяжести, госпитализированными в инфекционный стационар в период с ноября 2020 г. по август 2021 г. Среди них было 148 женщин (50,7%) и 145 мужчин (49,3%) в возрасте от 18 до 75 лет. Медиана возраста для мужчин и женщин составила 59 [52;69] и 58 [45;64] лет соответственно (p=0,905). В настоящее исследование были включены пациенты, которые не были вакцинированы от COVID-19 на момент госпитализации в инфекционный стационар. Все пациенты не имели установленных НУО как на момент госпитализации, так и во время острой фазы COVID-19.

Всем больным выполнялся стандартизированный комплекс клинико-лабораторных и инструментальных обследований. Характеристика включенных в исследование больных представлена в таблице 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 течения COVID-19 (n=74)	p
Пол ж, n (%)	124 (56,6%)	24 (32,4%)	<0,001
Возраст, лет, Me + IQR [25;75]	58 [48;68]	59[50;65]	0,905
ИМТ, кг/м2, Me + IQR [25;75]	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, n (%): Общее инфекционное ОРИТ	 205 (93,6%) 14 (6,4%)	 61(82,4%) 13 (17,6%)	0,004

Продолжение таблицы 1

Показатель	Средняя степень тяжести COVID-19 (n=219)	Тяжелая степень течения COVID-19 (n=74)	p
Объем поражения легких по данным МСКТ ОГК, n (%)	25 [17,5;40]	60 [45;70]	<0,001
Степень по КТ, n (%) 0 1 2 3 4	 8 (3,7%) 100 (45,7%) 105 (47.9%) 6 (2,7%) 0 (0%)	 0 (0%) 5(6,76%) 21(28,4%) 37 (50%) 11 (14,84%)	<0,001
Количество дней инфекционного заболевания до поступления в стационар, день, Me + IQR [25;75]	8[6;11]	9[7;11]	0,267
Койко-дни, n, Me + IQR [25;75]	14 [10;17]	19[17; 26]	<0,001
Лимфоциты (при поступлении), Me + IQR [25;75]	1,03 [0,768;1,45]	0,85 [0,61;1,09]	<0,001
Нейтрофилы (при поступлении), Me + IQR [25;75]	4,16 [2,78;5,99]	5,94[4,05;8,21]	<0,001
НЛС (при поступлении), Me + IQR [25;75]	3,72[2,3;5,76]	6,5[4,18;11,0]	<0,001
Глюкоза венозной плазмы при случайном определении (максимальный уровень), ммоль/л, Me + IQR [25;75]	6,8[6,01;7,98]	7,51[6,40;9,32]	<0,001
СРБ (максимальный уровень), мг/л, Me + IQR [25;75]	36,8 [19,3; 87,0]	131 [86,2; 204]	<0,001
Ферритин (максимальный уровень), нг/мл, Me + IQR [25;75]	560 [243;996]	1232 [346;1752]	<0,001
ЛДГ (максимальный уровень), Ед/л, Me + IQR [25;75]	311 [249;400]	458[346;594]	<0,001
Д-димер (максимальный уровень), Me + IQR [25;75]	0,3 [0,2;0,49]	0,44[0,29;0,73]	<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.			

Как видно из представленных в таблице 1 данных, среди пациентов с тяжелым течением COVID-19 преобладали лица мужского пола (p<0,001).

При этом, группы не различались по возрасту, показателю ИМТ, а также по встречаемости ожирения и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (p>0,05). Пациенты с тяжелым течением достоверно чаще нуждались в госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) (p=0,004), и продолжительность их госпитализации была больше (p<0,001). Объем поражения легких по данным МСКТ-ОГК, а также максимальные уровни маркеров воспаления и нарушения гемокоагуляции (СРБ, ферритина, ЛДГ, D-димера) были значимо выше в группе с тяжелым течением (p<0,001). При анализе клинического анализа крови было выявлено более низкое абсолютное число лимфоцитов и более высокое содержание нейтрофилов, вследствие чего НЛС у этих больных был достоверно выше по сравнению с группой пациентов со средней тяжести заболевания (p<0,001). Кроме того, максимальный уровень глюкозы венозной плазмы крови при случайном определении также был выше у пациентов с тяжелым течением –7,51 [6,40;9,32] ммоль/л против 6,8 [6,01;7,98] ммоль/л в группе со средне-тяжелым течением (p<0,001).

Корреляционный анализ показал наличие положительных ассоциаций между максимальным уровнем глюкозы плазмы при случайном определении с НЛС: r = 0,302, p < 0,001, а также уровнем СРБ (r = 0,247, p < 0,001), ферритина (r = 0,168, p = 0,005), Д-димера (r = 0,163, p = 0,007), а также объемом поражения легких по данным МСКТ ОГК (r = 0,186, p = 0,001).

Выполнен анализ медикаментозной терапии, полученной в ходе стационарного лечения, характеристика представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Характеристика медикаментозной терапии больных, включенных в исследование, в острый период заболевания в зависимости от степени тяжести COVID-19

Показатель	Средняя степень тяжести COVID-19 (n=219)	Тяжелая степень течения COVID-19 (n=74)	p
Терапия ГКС, n (%) Дексаметазон Преднизолон Метилпреднизолон	 173 (79%) 26 (11,9%) 42 (19,2%)	 65(87,8%) 12(16,2%) 23(31%)	 0,127 0,359 0,015

Продолжение таблицы 2

Показатель	Средняя степень тяжести COVID-19 (n=219)	Тяжелая степень течения COVID-19 (n=74)	p
Терапия МАБ, n (%)			
Олокизумаб	22(10%)	28(37,8)	<0,001
Левилимаб	10(4,56%)	13(17,6%)	<0,001
Тоцилизумаб	8(3,65%)	16(21,6%)	<0,001
Другие препараты, n (%)			
Фавипиравир	10(4,56%)	3(4,05%)	0,84
Азитромицин	200(91,3%)	65(87,84%)	0,138
Гидроксихлорохин	4 (1,83%)	2 (2,7%)	0,66
Антибиотики широкого спектра	18(8,2%)	29(39,19%)	<0,001
Лопинавир+Ритонавир	1(0,45%)	2(2,7%)	0,74
Примечание: ГКС – глюкокортикостероиды, МАБ – моноклональные антитела, Me – медиана, IQR – межквартильный размах.			

Как видно из представленных в таблице 2 данных, 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 средне-тяжелым течением инфекции. В то же время, не было получено различий в отношении частоты использования различных представителей ГКС, а также противовирусных препаратов.

3.2 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 или потерей телефонного контакта. Таким образом, для проспективного обследования в отдаленном периоде (6-12 месяцев после выписки) была сформирована группа из 141 пациента (48,1%).

Для исключения смещения выборки проведен сравнительный анализ таких клинических характеристик как возраст, пол, ИМТ, степень тяжести COVID-19 и

продолжительность госпитализации пациентов, включенных в проспективное обследование и не вошедших в него (Таблица 3).

Таблица 3 – Клиническая характеристика пациентов, включенных в проспективное обследование

Параметры	Пациенты, включенные в проспективное наблюдение (n=141)	Пациенты, не включенные в проспективное наблюдение (n=152)	p
Пол ж, n (%)	77 (54,6)	79 (52%)	0,46
Возраст, лет, Me + IQR [25;75]	58[49;67]	59 [47;68]	0,44
Средняя степень тяжести, n (%)	101 (71,6)	120 (78,9)	0,33
ИМТ, кг/м2, Me + IQR [25;75]	28,3[25,5;31,1]	27,5[24,7;31,2]	0,45
Койко-дни, n, Me + IQR [25;75]	14[11;17]	15 [10;19]	0,52
Примечание: ИМТ – индекс массы тела, Me – медиана, IQR – межквартильный размах.			

Как видно из представленных в таблице 3 данных, сравниваемые группы статистически значимо не различались по возрасту, полу, степени тяжести COVID-19, ИМТ и продолжительности госпитализации ($p > 0,05$), что свидетельствует об отсутствии значимого смещения в сформированной выборке для проспективного наблюдения по основным характеристикам.

Общая характеристика больных в пост-ковидном периоде представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Общая характеристика больных, включенных в проспективный этап исследования (n=141)

Параметры	Значение
Женщины, n (%) Мужчины, n (%)	77 (54,6) 64 (45,4)
Возраст, лет, Me + IQR [25;75]	58 [49;67]
Количество месяцев с момента выписки до проведения обследования, Me + IQR [25;75]	7 [6;10]
ИМТ, кг/м2, Me + IQR [25;75]	28,5 [26,1; 31,3]

Продолжение таблицы 4

Параметры	Значение
Прибавка массы тела более 5%, n (%)	31 (22)
Увеличение массы тела в пост-ковидном периоде, %	4,9 [2,6; 7,9]
ИМТ, n (%) Норма Избыточная масса тела Ожирение: 1 степени 2 степени 3 степени	 28 (19,9) 60 (42,6) 53 (37,6) 40 (75,5) 12 (22,6) 1 (1,9)
Индекс коморбидности Чарлсона, баллы, Me + IQR [25;75]	3[1;5]
Появление новых заболеваний, n (%) Сердечно-сосудистые Ревматологические Гастроэнтерологические Дерматологические Эндокринологические Неврологические Пульмонологические	23 (16,3) 8 (34,8) 3 (13) 1 (4) 5 (20) 3 (12) 6 (24) 2 (8)
Ухудшение течения ранее известных хронических заболеваний, n (%)	46 (32)
Проявления пост-ковидного синдрома, n (%) Наличие симптомов интоксикации Респираторная симптоматика Неврологическая симптоматика	65 (46) 57 (40,4) 48(34) 46 (32,6)
Вакцинация после выписки, n (%)	28 (19,9)
Повторный случай заболеваемости COVID-19, n (%)	16 (10,6)
Прохождение реабилитации после выписки, n (%)	15(10,6)
Примечание: ИМТ – индекс массы тела, Me – медиана, IQR –межквартильный размах.	

Как видно из таблицы 4, когорта обследованных больных в пост-ковидном периоде (n=141), была представлена лицами в возрасте от 27 до 74 лет (медиана

показателя составила 58 [49;67] лет). Среднее время, прошедшее с момента выписки до обследования, составило 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, 75,5%) 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).

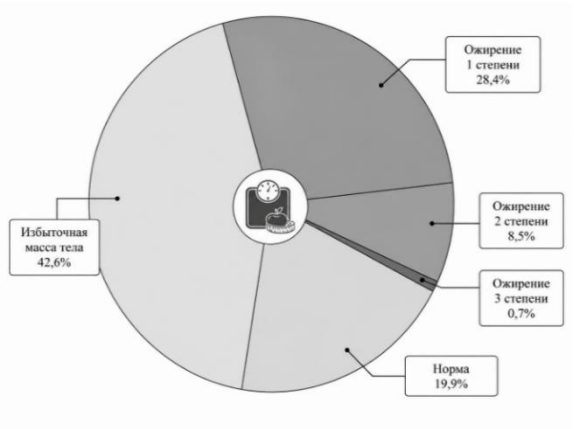


Рисунок 2 – Распределение больных в зависимости от индекса массы тела, оцененного в пост-ковидном периоде

Дополнительно, у всех пациентов был оценен индекс коморбидности Чарлсона, значение которого в среднем составило 3 [1;5] балла и свидетельствовало о низком и умеренном риске прогнозирования летального исхода в отношении 10-летней выживаемости пациентов.

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 10-ый пациент. Следует 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.

3.3 Показатели углеводного обмена у пациентов в пост-ковидном периоде

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 нормы, 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 в виде предиабета оказалось существенно выше и составило 84 (59,6%) случая (Рисунок 3).

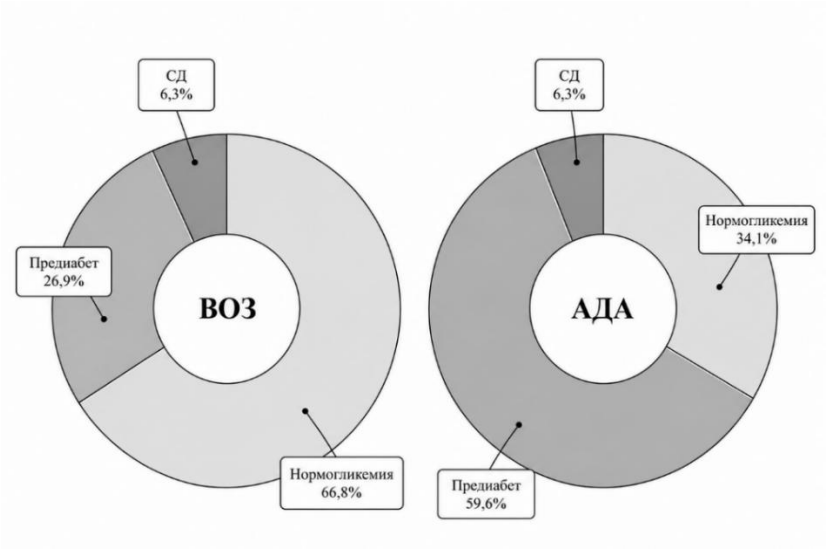


Рисунок 3 – Распределение больных в зависимости от показателей углеводного обмена, оцененных в пост-ковидном периоде

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

Для дальнейшего анализа в соответствии с критериями ВОЗ больные были разделены на две группы: Группа 1 – лица с НУО, выявленными в пост-ковидном периоде, Группа 2 – лица с нормальным уровнем гликемии (Таблица 5).

Таблица 5 – 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, Me + IQR [25;75]	60 [52;65]	56 [47;65]	0,024
ИМТ, кг/м2, Me + IQR [25;75]	29,8 [26,3; 33,4]	27,9 [25,7; 31,0]	0,048
ИМТ, кг/м2, n(%) Норма Избыточная масса тела Ожирение: 1 степени 2 степени 3 степени	 6 (12,8) 18 (38,3) 23 (48,9) 16 (34,0) 6 (12,8) 1 (2,1)	 22 (23,4) 42 (44,7) 30 (31,9) 24 (25,5) 6 (6,4) 0 (0)	0,105
Прибавка массы тела более 5%, n (%)	11 (23,4)	20 (21,2)	0,774
Индекс коморбидности Чарлсона, баллы, Me + IQR [25;75]	3 [3;5]	2 [1;4]	0,002
Наличие ССЗ, n (%)	37 (78,7)	46 (48,9)	<0,001
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л, Me + IQR [25;75]	6,2 [5,7; 6,6]	5,2 [4,9; 5,6]	<0,001
HbA1c, %, Me + IQR [25;75]	6,0 [5,7; 6,3]	5,6 [5,4; 5,8]	<0,001

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, Me – медиана, IQR – межквартильный размах.

Как видно из представленных в таблице 5 данных, больные с НУО были старше (p= 0,024) и имели больший показатель ИМТ (29,8 [26,3; 33,4] кг/м^2 и 27,9 [25,7; 31,0] кг/м^2 соответственно, p=0,048), чем больные с нормальным уровнем гликемии. В то же время, встречаемость ожирения и избыточной массы тела в группах не отличалась (p=0,105).

Нами установлено, что 60 (42,5%) пациентов с момента выписки из инфекционного стационара имели прибавку массы тела, в том числе, прибавка массы тела на 5% и более от исходного показателя была характерна для 31 (22,0%) человека. Следует отметить, что количество лиц с прибавкой массы тела более 5% было одинаково в исследуемых группах.

В то же время, 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), и у этих пациентов чаще встречались сердечно-сосудистые заболевания (p<0,001).

Дополнительно, при оценке лабораторных параметров, ассоциированных с НУО, был также выявлен ряд различий (Таблица 6).

Таблица 6 – Сравнительная характеристика показателей углеводного обмена у больных в зависимости от наличия или отсутствия нарушений углеводного обмена в пост-ковидном периоде

Параметры	Группа 1 (n=47)	Группа 2 (n=94)	p
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л, Me + IQR [25;75]	6,2 [5,7; 6,6]	5,2 [4,9; 5,6]	<0,001
HbA1c, %, Me + IQR [25;75]	6,0 [5,7; 6,3]	5,6 [5,4; 5,8]	<0,001
Инсулин, мкМЕ/мл, Me + IQR [25;75]	10,9 [8,9; 15,9]	9,5 [6,1; 14,3]	0,042
HOMA-IR, Me + IQR [25;75]	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, Me + IQR [25;75]	3,2 [2,69;3,63]	2,46 [1,94;3,36]	0,028
Антитела к GAD, Me + IQR [25;75]	0,56 [0,41;0,750]	0,43 [0,355;0,545]	0,032

Продолжение таблицы 6

Параметры	Группа 1 (n=47)	Группа 2 (n=94)	p
Антитела к GAD выше референса, n (%)	5 (10,6)	1	0,005
Лептин, нг/мл, Me + IQR [25;75]	31,5 [6,5; 46,9]	15,9 [7.8; 26,5]	0,26
Адипонектин, мкг/мл, Me + IQR [25;75]	4,05 [2,66; 5,52]	3,86 [2,55; 6,47]	0,77
Резистин, нг/мл, Me + IQR [25;75]	1,86 [1,43; 2,16]	1,95 [1,57; 2,47]	0,27
25(OH)D, нг/мл, Me + IQR [25;75]	20,7 [17,1; 25,3]	20,0[14,1; 29,5]	0,75
FGF21, пг/мл, Me + IQR [25;75]	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. 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.			

В ходе анализа данных было установлено различие в уровне базального инсулина (p=0,042) и значении индекса HOMA-IR (p=0,002), а также HOMA-B между группами (p=0,013). Необходимо отметить, что среди больных с НУО у 19 (40,4%) человек в пост-ковидном периоде выявлено повышение индекса HOMA-IR более или равное 2,7, что почти в 2 раза чаще встречалось по сравнению с лицами с нормальным уровнем гликемии (p=0,012). Значение индекса HOMA-IR и HOMA-B у больных с НУО и пациентов с нормальным уровнем гликемии представлены на рисунке 4.

В то же время, индекс HOMA-B в этой группе был достоверно ниже (84 [72,7;121] и 131 [83,3;196] соответственно, p=0,013), и снижение функциональной активности β-клеток в виде индекса HOMA-B<80% наблюдалось у 31,9% по сравнению с 17% в группе лиц с нормальным уровнем гликемии (p=0,019).

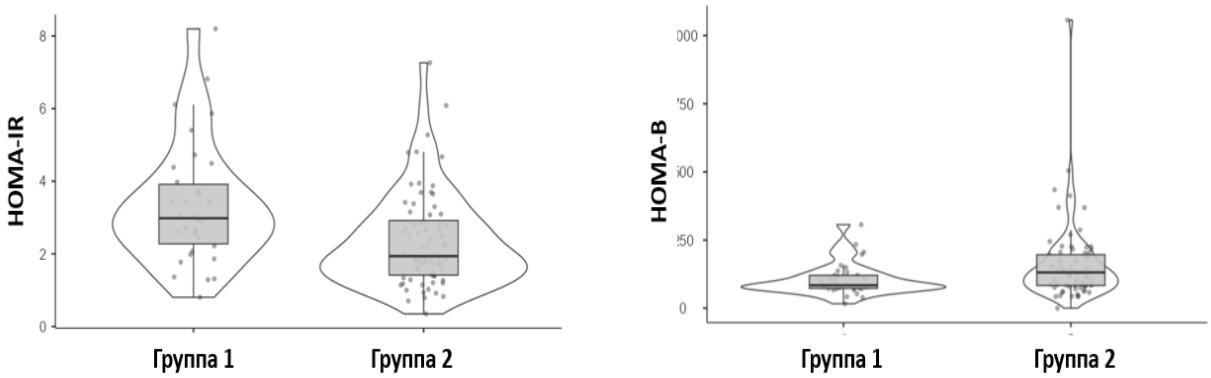


Рисунок 4 – Значение индекса HOMA-IR и HOMA-B у больных с нарушениями углеводного обмена и пациентов с нормальным уровнем глюкозы плазмы крови
Примечание: Группа 1 – лица с нарушениями углеводного обмена, выявленными в пост-ковидном периоде, Группа 2 – лица с нормальным уровнем гликемии. НУО – нарушения углеводного обмена; HOMA-IR –Homeostasis model assessment of insulin resistance. HOMA-B–Homeostasis Model Assessment of Beta-cells; * p<0,005

Одновременно с этим, нами были зафиксированы и более высокие значения уровня С-пептида у больных с НУО по сравнению с данным показателем у лиц с нормальным уровнем глюкозы (3,2 [2,69;3,63] нг/мл и 2,46 [1,94;3,36] нг/мл соответственно, p=0,028).

Для уточнения вклада аутоиммунного компонента в развитие дисгликемии в пост-ковидном периоде был оценен уровень антител к глутаматдекарбоксилазе (GAD). Так, их уровень был значимо выше в группе больных с НУО (p=0,032), и положительный титр определялся у пяти (10,6%) из 47 пациентов в группе с НУО (p=0,005).

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).

Многофакторный дисперсионный анализ с поправкой на возраст и индекс массы тела показал значимую ассоциацию между показателем HOMA-IR ($F = 6,43$; $p = 0,013$; $\eta^2 = 0,055$), HOMA-B ($F = 4,18$; $p = 0,044$; $\eta^2 = 0,041$), уровнем антител к GAD ($F = 4,10$; $p = 0,047$) и наличием НУО после перенесенного COVID-19. В то время как, различий в уровне С-пептида между группами выявлено не было ($p = 0,731$).

Дополнительно, корреляционный анализ позволил выявить классические положительные ассоциации между ИМТ и уровнем HbA1c ($r = 0,242$, $p = 0,005$), инсулином ($\rho = 0,462$, $p<0,001$), значением индекса HOMA-IR ($\rho = 0,418$, $p<0,001$) и концентрацией С-пептида ($r = 0,498$, $p < 0,001$). Уровень HbA1c находился в прямой корреляционной зависимости с возрастом ($r= 0,322$, $p < 0,001$) и концентрацией С-пептида ($r = 0,402$, $p<0,001$). Также, положительная корреляционная связь была установлена между значением показателя антител к GAD и уровнем глюкозы ($r= 0,294$, $p = 0,009$), в то время как отрицательная ассоциация для данного показателя была отмечена с индексом HOMA-B ($r= -0,231$, $p = 0,045$).

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). Так, кластер 1 объединил 22 пациента (47,8%), а кластер 2 включил 24 пациента (52,2%), что показано на рисунке 5.

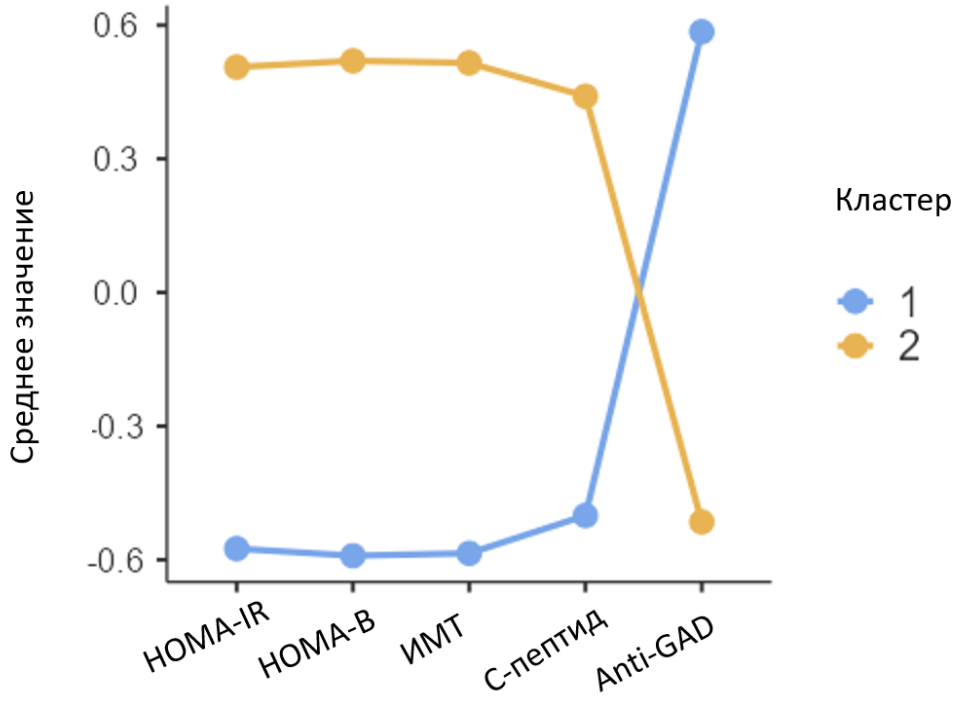


Рисунок 5 – Профиль центроидов кластеров у пациентов с нарушениями углеводного обмена в пост-ковидном периоде

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»; Кластер 2 – «Фенотип с инсулинорезистентностью и компенсаторной гиперинсулинемией».

Кластер 1 (n=22) был охарактеризован как «Фенотип со сниженной секреторной функцией», что в большей степени соответствует кластеру SIDD (Severe Insulin-Deficient Diabetes/Тяжелый инсулиндефицитный диабет). У пациентов этого кластера были выявлены более низкие показатели инсулинорезистентности (HOMA-IR: Z = -0,58) и ИМТ (ИМТ: Z = -0,59) по сравнению со средним уровнем в когорте. При этом наблюдалось выраженное снижение функциональной активности β-клеток (HOMA-B: Z = -0,59), более низкий уровень С-пептида (Z = -0,5), а также более высокий уровень антител к GAD (Z = +0,59).

Кластер 2 (n=24) был определен как «Фенотип с инсулинорезистентностью

и компенсаторной гиперинсулинемией», что в большей степени соответствует кластеру SIRD (Severe Insulin-Resistant Diabetes/ Тяжелый инсулинорезистентный диабет).

У пациентов этого кластера регистрировались высокие уровни инсулинорезистентности (HOMA-IR: Z = +0,51) и ИМТ (ИМТ: Z = +0,52), повышенная функциональная активность β-клеток (HOMA-B: Z = +0,52) и повышенный уровень С-пептида (Z = +0,44). При этом, уровень антител к GAD был ниже среднего по когорте (Z = -0,52) (Рисунок 6).

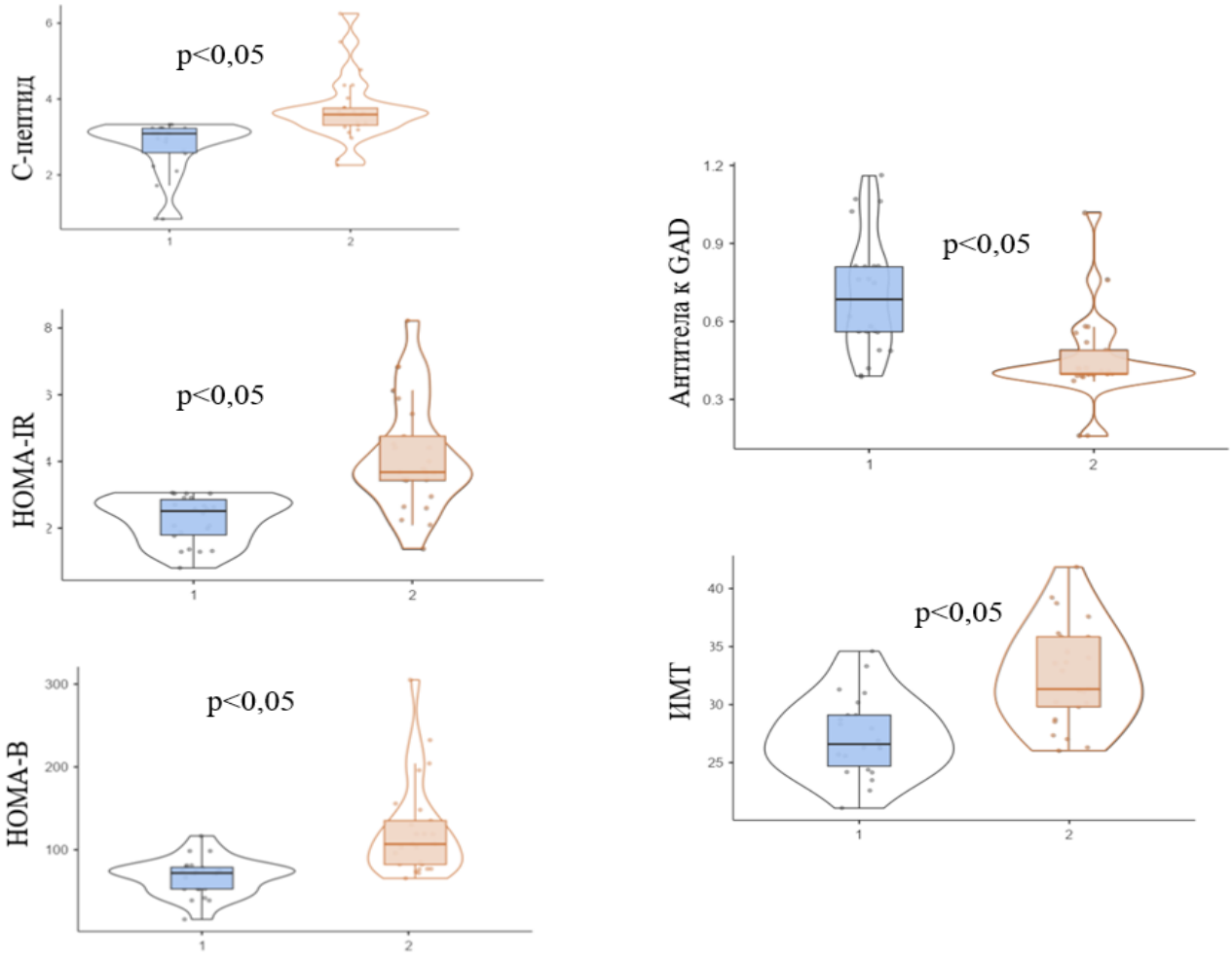


Рисунок 6 – Значение индекса массы тела, С-пептида, HOMA-B, HOMA-IR и антител к GAD у пациентов в зависимости от кластера

Примечание: Кластер 1 – «Фенотип со сниженной секреторной функцией»; Кластер 2 – «Фенотип с инсулинорезистентностью и компенсаторной гиперинсулинемией»; ИМТ – индекс массы тела; HOMA-IR – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance; HOMA-B – Homeostasis Model Assessment of β-cell Function; GAD – Glutamic Acid Decarboxylase – глутаматдекарбоксилаза.

Таким образом, у пациентов с впервые выявленными НУО в пост-ковидном периоде выявляется гетерогенный патогенетический профиль, сочетающий инсулинорезистентность, признаки снижения функциональной активности β-клеток и, в части случаев, маркеры, характерные для аутоиммунного процесса.

3.4 Особенности течения острого периода COVID-19 у пациентов с нарушениями углеводного обмена, выявленными в пост-ковидном 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. Для этого в каждой группе пациентов были проанализированы данные клинического, инструментального и лабораторного исследований (Таблица 7).

Таблица 7 – Сравнительная характеристика клинических, инструментальных и лабораторных показателей, отражающих течение острого периода COVID-19 у больных в зависимости от наличия или отсутствия нарушений углеводного обмена

Параметры	Группа 1 (n=47)	Группа 2 (n=94)	p
Возраст, лет, Me + IQR [25;75]	60 [52;69]	56 [47;65]	0,019
Женщины, n (%)	27 (57,4)	50 (53,2)	0,635
Мужчины, n (%)	20(42,6)	44 (46,8)	0,635
ИМТ, кг/м2	28,4 [26,1; 32,7]	27,9 [24,9; 30,6]	0,124
Наличие ССЗ, %	37 (78,7%)	46(48,9%)	0,001

Продолжение таблицы 7

Параметры	Группа 1 (n=47)	Группа 2 (n=94)	p
ИМТ, n (%)			0,328
Норма	9 (19,1)	26 (27,6)	
Избыточная масса тела	18 (38,3)	39 (41,5)	
Ожирение:	20 (42,6)	29 (30,9)	
1 степени	13 (27,7)	23 (24,5)	
2 степени	6 (12,8)	6 (6,4)	
3 степени	1 (2,1)	-	
Максимальный уровень глюкозы плазмы при случайном определении во время госпитализации, ммоль/л, Me + IQR [25;75]	7,34[6,35;8,71]	6,56[5,98;8,15]	0,134
НЛС, Me + IQR [25;75]	3,97[2,37;5,11]	4,86[2,82;7,46]	0,034
СРБ, мг/л, Me + IQR [25;75]	92,2 [40,4; 135,0]	44,2 [23,2;103,0]	0,007
Ферритин, нг/мл, Me + IQR [25;75]	634 [205; 874]	424 [263; 700]	0,448
ЛДГ, Ед/л, Me + IQR [25;75]	262 [209; 359]	231 [201; 289]	0,110
Д-димер, Me + IQR [25;75]	0,33[0,24; 0,71]	0,27[0,16; 0,48]	0,032
Терапия МАБ, n (%)	11 (23,4)	24 (25,5)	0,725
Терапия ГКС, n (%)	41 (87,2)	80 (85,1)	0,606
Суммарная доза ГКС, мг*, Me + IQR [25;75]	157 [94; 277]	231 [131; 350]	0,075
Процент поражения легких, %	30 [21; 45]	32 [20; 45]	0,950
Степень по КТ, n (%)			0,845
0	1	1	
1	17 (36,2)	32 (34,0)	
2	21 (44,7)	47 (50,0)	
3	7 (14,9)	10 (10,6)	
4	1 (2,1)	4 (4,3)	
Койко-дни, дни, Me + IQR [25;75]	15 [12; 16]	14 [12; 18]	0,814

Примечание: Группа 1 – лица с нарушениями углеводного обмена, выявленными в пост-ковидном периоде, Группа 2 – лица с нормальным гликемическим статусом. ИМТ – индекс массы тела; СРБ – С-реактивный белок; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; МАБ –препараты моноклональных антител; ГКС – глюкокортикостероиды; * – доза ГКС представлена в перерасчете на дексаметазон; КТ–компьютерная томография, Me – медиана, IQR – межквартильный размах.

Как видно из представленных в таблице 7 данных, в остром периоде COVID-19 пациенты не различались по ИМТ (p=0,124). В то же время, при сопоставлении данных лабораторного исследования в остром периоде COVID-19, у больных с НУО был ниже исходный 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). 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).

Для оценки связи выявленных ассоциаций был выполнен многофакторный дисперсионный анализ (ANCOVA) с поправкой на возраст и пол (Таблица 8).

Таблица 8 – Сравнение лабораторных показателей острого периода у пациентов с наличием и отсутствием НУО с учетом ковариат: результаты многофакторного анализа (ANCOVA) с поправкой на возраст, пол и дозу дексаметазона

Маркер	F-статистика (df1, df2)	p	Скорректированные средние (95% ДИ)*
Д-димер (исходный)	F(1,120) = 0,24	0,627	Группа 1: 0,40 (0,22–0,57) Группа 2: 0,45 (0,33–0,57)
НЛС (исходный)	F(1,61) = 1,12	0,294	Группа 1: 4,11 (2,99–5,23) Группа 2: 4,87 (4,03–5,71)
С-реактивный белок (макс.)	F(1,91) = 6,38	0,013	Группа 1: 110,9 (86,1–135,6) Группа 2: 70,7 (52,2–89,3)
Примечание: Группа 1 – лица с нарушениями углеводного обмена, выявленными в пост-ковидном периоде, Группа 2 – лица с нормальным гликемическим статусом. F-статистика: Представлена как F (степени свободы фактора, степени свободы остатков). *Скорректированные средние: маргинальные средние значения, рассчитанные с поправкой на ковариаты.			

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 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). В окончательной модели скорректированный средний уровень СРБ в группе больных с НУО был достоверно выше, чем в группе без НУО (107,8 мг/л против 72,6 мг/л) (Рисунок 7).

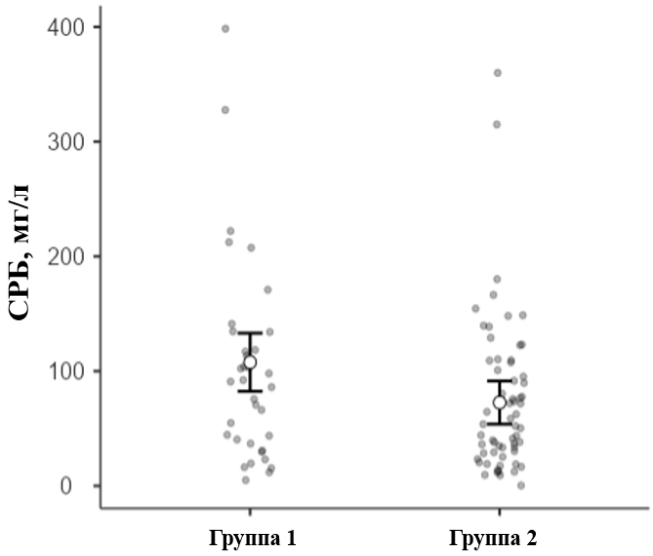


Рисунок 7 – Скорректированный на пол, возраст, индекс массы тела и суммарную дозу глюкокортикостероидов средний уровень С-реактивного белка в остром периоде COVID-19.

Примечание: Группа 1 – лица с нарушениями углеводного обмена, выявленными в пост-ковидном периоде, Группа 2 – лица с нормальным гликемическим статусом.

Таким образом, многофакторный дисперсионный анализ подтвердил независимую значимую ассоциацию между максимальным уровнем СРБ в остром периоде и последующим наличием нарушений углеводного обмена в пост-ковидном периоде (F(1,91)=6,38, p=0,013).

В то же время, первоначально выявленная ассоциация для НЛС утратила статистическую значимость после поправки на дозу глюкокортикостероидов (p=0,294).

При выполнении ROC-анализа был рассчитан пороговый уровень СРБ в остром периоде, ассоциированный с наличием НУО в пост-ковидном периоде. Пороговый уровень СРБ составил ≥65,4 мг/л (AUC=0,642; чувствительность 64%, специфичность 62%, p=0,005) (Рисунок 8).

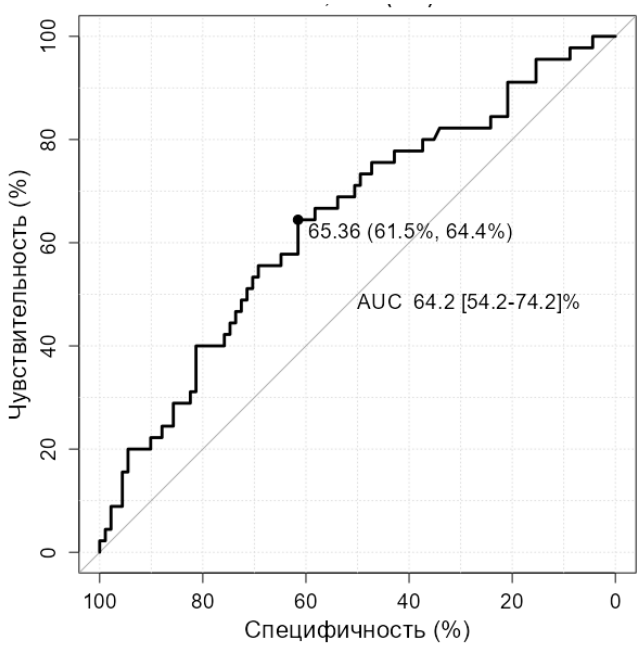


Рисунок 8 – ROC-анализ прогностической значимости уровня С-реактивного белка в остром периоде COVID-19, ассоциированный с наличием нарушений углеводного обмена в пост-ковидном периоде

Дополнительно, было показано, что у пациентов с уровнем СРБ в остром периоде ≥65,4 мг/л относительный риск НУО в пост-ковидном периоде составил 1,81 (95% ДИ: 1,10–2,97; p = 0,018).

3.5 Экспрессия белков вируса и его трансмембранных переносчиков в эндокринной части поджелудочной железы у больных с летальным исходом

С целью уточнения возможности прямого воздействия вируса SARS-CoV-2 на бета-клетки поджелудочной железы в рамках проведенного исследования было выполнено иммуногистохимическое (ИГХ) исследование гистологических образцов эндокринной части поджелудочной железы 10 пациентов с летальным исходом в острый период COVID-19. Нами была оценена экспрессия S-белка SARS-CoV-2, а также трансмембранных белков, представляющих собой потенциальные «входные ворота» вируса SARS-CoV-2 в клетки: DPP4 и ACE2, NRP1, TMPRSS2, TMPRSS4 и Cathepsin L и Basigin. Результаты ИГХ позволили выявить некоторые особенности.

Так, была найдена экспрессия S-белка SARS-CoV-2 в клетках островков Лангерганса в шести (60%) образцах поджелудочной железы, которая в среднем определялась в 1,85 [0 –15,4] % клеток (Рисунок 9).

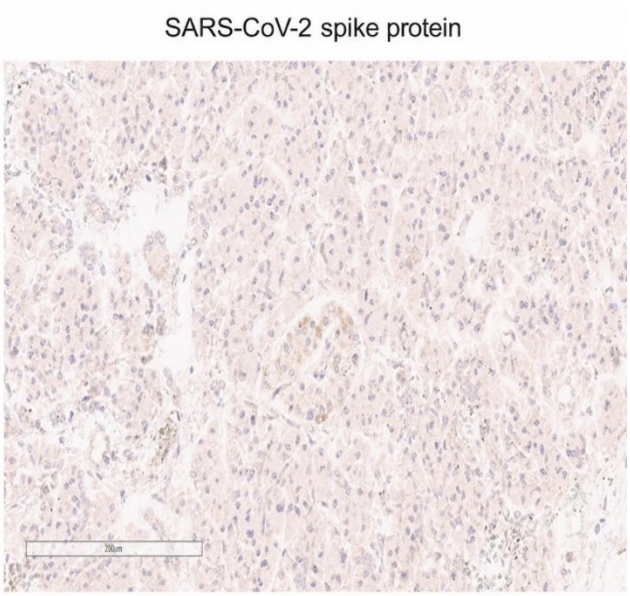


Рисунок 9 – Цитоплазматическое окрашивание клеток эндокринной части поджелудочной железы SARS-CoV-2 spike protein (коричневое окрашивание) [5]

Доля клеток островков Лангерганса с выявленным специфическим ИГХ-окрашиванием представлена в таблице 9.

Таблица 9 – Экспрессия (%) трансмембранных переносчиков SARS-CoV-2 в эндокринной части поджелудочной железы пациентов с COVID-19

Трансмембранный переносчик	Относительная экспрессия, % клеток
ACE2, Me + IQR [25;75]	0,4 [0 – 1,7]%,
DPP4, Me + IQR [25;75]	0,5 [0 – 0,8]%
NRP1, Me + IQR [25;75]	90,0 [72,5; 100] %
TMPRSS2, Me + IQR [25;75]	65,0 [50,0; 77,5] %
TMPRSS4 , Me + IQR [25;75]	90,0 [50,0; 97,5] %
Cathepsin L	100%
Basigin	0%
Примечание: ACE2 – ангиотензин-превращающий фермент 2; DPP4 – дипептидилпептидаза 4 (CD26); NRP1 – нейропилин-1; TMPRSS2/4 – трансмембранная сериновая протеаза 2/4, Me – медиана, IQR – межквартильный размах. Для Cathepsin L и Basigin указано постоянное значение экспрессии.	

Как видно из представленных данных, в изучаемых образцах эндокринной части поджелудочной железы в наибольшей степени была выявлена экспрессия таких маркеров, как NRP-1, TMPRSS2, TMPRSS4 и Cathepsin L (Рисунок 10)

Рисунок 10 – Цитоплазматическое мелкогранулярное окрашивание эндокринной части поджелудочной железы NRP, TMPRSS2, TMPRSS4, Cathepsin L × 200 [5]

Примечание: 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.

В то же время, специфическое окрашивание с классическими маркерами ACE-2 и DPP-4 было представлено минимально и не превышало 1% клеток (Рисунок 11).

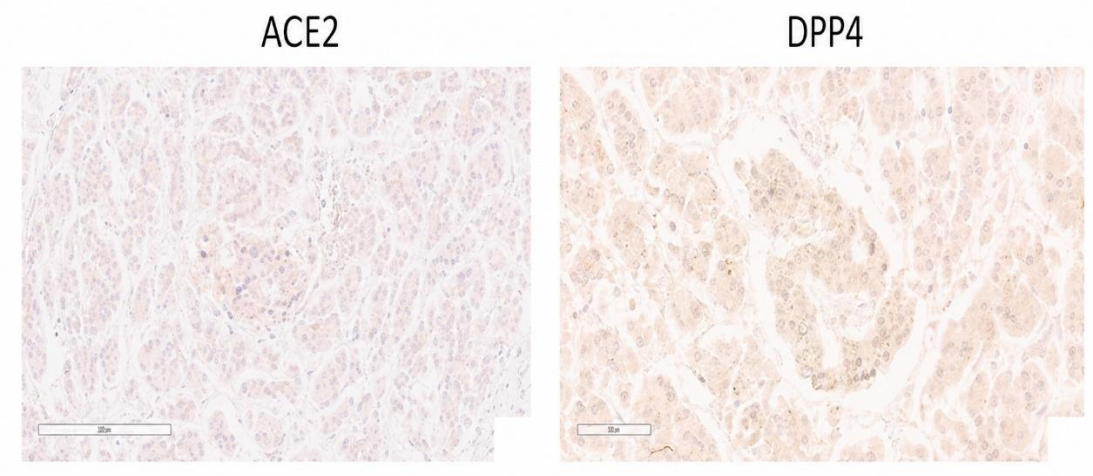


Рисунок 11 – Цитоплазматическое мелкогранулярное окрашивание эндокринной части поджелудочной железы ACE2, DPP4, × 200 [5]

Примечание: ACE-2 – Angiotensin-Converting Enzyme 2– ангиотензинпревращающий фермент; DPP-4 – Dipeptidyl Peptidase 4 – дипептидилпептидаза 4.

Для уточнения клеточной локализации S-белка SARS-CoV-2 и трансмембранных переносчиков было проведено иммунофлуоресцентное исследование с двойной меткой. Результаты проведенного исследования продемонстрировали ко-локализацию S-белка SARS-CoV-2 с инсулином, а также ко-локализацию рецепторов DPP4 и ACE2 с инсулином в β-клетках островков Лангерганса (Рисунок 12).

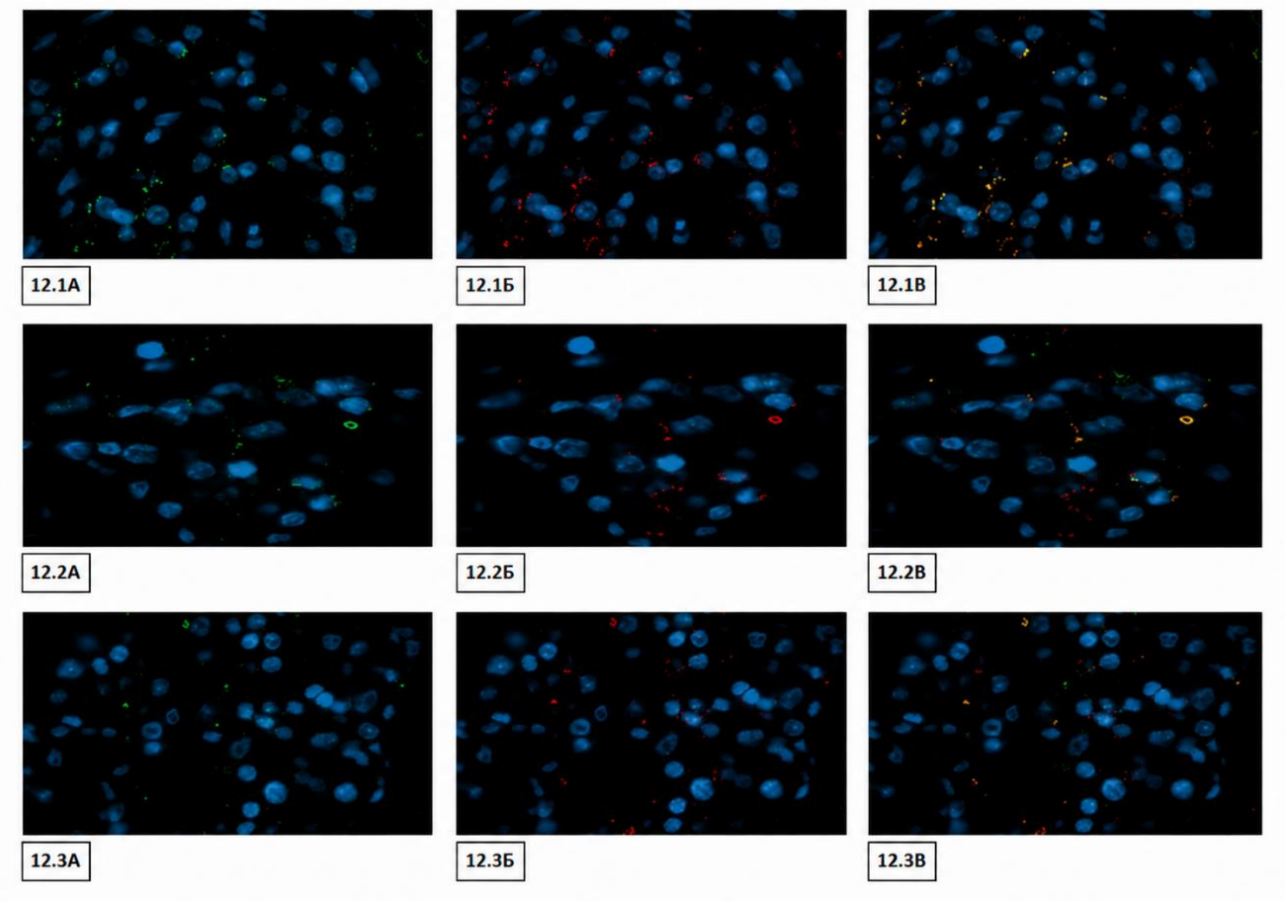


Рисунок 12 – Флуоресцентная микроскопия с двойной меткой, увеличение х680 [5]

Примечание: 12.1 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.

12.2. 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.

12.3. 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.

Таким образом, полученные в результате исследования данные позволяют расширить представление о повреждении эндокринной части поджелудочной железы при COVID-19. Идентификация S-белка вируса SARS-CoV-2 в β-клетках в

сочетании с высокой экспрессией таких ко-рецепторов, как NRP1, TMPRSS2, TMPRSS4 и Cathepsin L, и их ко-локализация с инсулином, свидетельствуют о возможности прямого повреждения SARS-CoV-2 β-клеток поджелудочной железы. Это воздействие, по-видимому, опосредовано интернализацией вируса через указанные трансмембранные белки, даже при минимальной экспрессии классических рецепторов ACE2 и DPP4.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

С момента объявления пандемии COVID-19 в марте 2020 года накапливается все больше данных, свидетельствующих о том, что вирус SARS-CoV-2 оказывает значимое влияние на эндокринную систему, в частности на углеводный обмен [95,136]. Если первоначально внимание исследователей было сосредоточено на течении заболевания у пациентов с предшествующим сахарным диабетом, то в последующем стало очевидно, что сама инфекция способна инициировать развитие нарушений углеводного обмена (НУО) de novo [94, 112].

Полученные в настоящем исследовании данные согласуются с результатами крупных мета-анализов последних лет, свидетельствующих о значительном росте заболеваемости сахарным диабетом в период пандемии COVID-19. Так, показано, что в отдаленном периоде спустя 6-12 месяцев после перенесенной НКВИ, частота впервые выявленных НУО составляет 33,2 %, из которых 6,3% приходится на долю сахарного диабета (согласно критериям ВОЗ). В систематическом обзоре и мета-анализе Keels J.N. и соавторов, обобщившем 33 исследования, общая распространенность впервые выявленного сахарного диабета после COVID-19 составила 8,33% (95% ДИ 7,47–9,18%), при этом частота СД 2 типа достигала 8,92% [68].

Схожие результаты были получены в более раннем мета-анализе Zhang T. и соавторов, включившем почти 40 миллионов участников: относительный риск развития диабета после COVID-19 оказался в 1,62 раза выше по сравнению с лицами, не переносившими инфекцию (RR 1,62 [1,45–1,80]), при этом наибольший риск наблюдался в первые три месяца после заболевания [142].

Особого внимания заслуживает проблема предиабета, который, как показывают исследования, выявляется у переболевших с сопоставимой, а в некоторых работах и с более высокой частотой. Так, в исследовании Марковой Т.Н. и соавторов, проведенном на популяционной выборке Москвы, распространенность впервые выявленных НУО через 1–6 месяцев после COVID-19 составила 14,1%, при этом структура этих нарушений оказалась следующей:

впервые выявленный СД 2 типа диагностирован у 9,8%, а предиабет – у 4,2% обследованных. Авторы также подтвердили, что тяжесть перенесенной инфекции (наличие вирусной пневмонии) увеличивала вероятность развития НУО в 3,7 раза [7]. Кроме того, в работе, посвященной динамике заболеваемости сахарным диабетом среди лиц с уже имеющимся предиабетом, показано, что после начала пандемии ежемесячный прирост новых случаев СД 2 типа в этой группе увеличился на 6,5% [108].

Однако, в отличие от большинства эпидемиологических работ, акцент настоящего исследования был смещен на изучение механизмов, лежащих в основе этой ассоциации. С помощью кластерного анализа удалось идентифицировать два клинико-патогенетических фенотипа НУО в пост-ковидном периоде. Выделенные фенотипы – «со сниженной секреторной функцией β-клеток» и «с инсулинорезистентностью и компенсаторной гиперинсулинемией» согласуются с общепринятой шведской классификацией ANDIS, предложенной Ahlqvist E. и соавторами в 2018 году для описания гетерогенности СД 2 типа [15].

Первый фенотип, для которого были характерны низкие индексы HOMA-B и С-пептида на фоне относительно невысокого ИМТ, по своим характеристикам приближается к кластеру SIDD (Severe Insulin-Deficient Diabetes) в классификации ANDIS [15]. Важной находкой стала ассоциация этого фенотипа с более высоким уровнем антител к GAD, что указывает на вовлечение аутоиммунных механизмов. Полученные данные перекликаются с гипотезой о молекулярной мимикрии между эпитопами S-белка SARS-CoV-2 и антигенами островков Лангерганса, которая может запускать аутоиммунный ответ у генетически предрасположенных лиц, а также свидетельствуют в пользу необходимости динамического наблюдения за больными данной группы в связи с наличием высокой вероятности развития абсолютного дефицита инсулина в последующем [129].

Второй выявленный нами фенотип – с высокими значениями HOMA-IR, ИМТ и компенсаторной гиперинсулинемией – соответствует кластеру SIRD (Severe Insulin-Resistant Diabetes) из исследования ANDIS. Полученные данные хорошо согласуются с современными представлениями о тесной патогенетической

связи инсулинорезистентности, липотоксичности и ожирения. В работе А.С. Аметова и Е.А. Тертычной подчеркивается, что инсулинорезистентность и липотоксичность являются взаимосвязанными компонентами единого метаболического континуума при СД 2 типа и ожирении [2]. Это подтверждает ключевую роль инсулинорезистентности, усугубленной воспалением и дисфункцией жировой ткани, в патогенезе НУО, ассоциированных с COVID-19 [83,118,138, 146].

Центральным звеном, объединяющим оба патогенетических пути, по-видимому, является прямое повреждающее действие вируса на β-клетки поджелудочной железы. Результаты иммуногистохимического и иммунофлуоресцентного исследования аутопсийного материала пациентов, умерших от COVID-19, продемонстрировали ко-локализацию spike-белка SARS-CoV-2 с инсулином в островках Лангерганса. Полученный результат согласуется с данными зарубежных авторов, подтвердивших способность вируса инфицировать β-клетки [93, 117]. Так, Группа C. Steenblock и соавторов не только подтвердила наличие вирусной инфильтрации β-клеток у всех обследованных пациентов с COVID-19, но и показала, что, в то время как 70% пациентов экспрессировали ACE2 в сосудистом русле поджелудочной железы, лишь у 30% экспрессия ACE2 наблюдалась непосредственно в β-клетках [117].

Дополнительно, в работе Wu C.T. et al было показано, что, несмотря на низкую экспрессию классических рецепторов ACE2 и TMPRSS2, в β-клетках в избытке присутствуют альтернативные рецепторы – нейропилин-1 (NRP1) и рецептор трансферрина (TFRC), причем их количество значительно больше, чем в α-клетках [136]. Кроме того, на изолированных островках Лангерганса было показано, что SARS-CoV-2 инфицирует преимущественно β-клетки, что, в свою очередь, приводит к снижению секреции инсулина и гибели β-клеток через активацию MAP-киназных путей. Важно отметить, что фармакологическое ингибирование NRP1 частично предотвращало дисфункцию клеток, подтверждая ключевую роль этого альтернативного рецептора в проникновении вируса [136].

Дальнейшее развитие эта концепция получила в исследовании J.A. Müller и соавторов, которые не только подтвердили способность SARS-CoV-2 инфицировать клетки эндокринной и экзокринной части поджелудочной железы, но и выдвинули гипотезу о дедифференцировке β-клеток. Авторы обнаружили, что вирусный нуклеокапсид чаще присутствует в NKX6-1-позитивных, но инсулин-негативных клетках, что может указывать на потерю β-клетками своей идентичности и переход состояние, не способное продуцировать инсулин [93]. Предложенная гипотеза была подтверждена в работе X. Tang и соавторов, показавшей наличие трансдифференцировки β-клеток в другие типы клеток на фоне инфекционного процесса [124].

В настоящей диссертационной работе установлено, что на фоне минимальной экспрессии классических рецепторов ACE2 и DPP4 в β-клетках наблюдается высокая экспрессия альтернативных трансмембранных переносчиков, таких как NRP1, TMPRSS2, TMPRSS4 и Cathepsin L. Это позволяет предположить, что проникновение SARS-CoV-2 в эндокринную часть ПЖ может осуществляться именно через альтернативные «входные ворота», а также открывает новые направления для понимания тропизма вируса и подчеркивает сложность взаимодействия с клетками-мишенями.

На сегодняшний день высказано предположение, что прямое цитопатическое действие вируса не является единственным механизмом повреждения клеток ПЖ. Так, результаты настоящего исследовании продемонстрировали независимую ассоциацию между уровнем СРБ в остром периоде инфекции с риском развития НУО в отдаленном периоде. Согласно результатам ROC-анализа, значение СРБ ≥65,4 мг/л может рассматриваться как потенциальный критерий для выделения пациентов с повышенным риском наличия предиабета и СД 2 типа в пост-ковидном периоде.

Полученные результаты находят прямое подтверждение в недавно опубликованном проспективном исследовании M. Andor и соавторов, которые продемонстрировали, что уровень высокочувствительного СРБ у пациентов без предшествующего СД является предиктором уровня гликемии через 4 и 12 месяцев

после перенесенного COVID-19 [21]. Примечательно, что в множественном регрессионном анализе исходные уровни гликемии, HOMA-IR и hs-CRP оказались наиболее значимыми предикторами НУО в пост-ковидном периоде, в то время такие классические факторы риска, как ИМТ и липидный профиль продемонстрировали низкую прогностическую ценность.

Следует отметить, что в проведенном нами исследовании, выявленный уровень НЛС в отношении риска НУО, утратил прогностическую значимость после поправки на дозу глюкокортикостероидов. Настоящий факт подчеркивает сложность интерпретации лабораторных маркеров на фоне интенсивной патогенетической терапии. Это наблюдение находит объяснение в крупном исследовании J. Cai и соавторов, включившем 12 862 пациента с COVID-19. Авторы показали, что эффективность глюкокортикостероидной терапии напрямую зависит от исходного уровня НЛС: у пациентов с НЛС >6,11 терапия ГКС была ассоциирована со снижением 60-дневной летальности, в то время как у пациентов с НЛС ≤6,11 или с СД 2 типа применение ГКС не только не снижало смертность, но увеличивало риск гипергликемии и инфекционных осложнений [31].

Связь системного воспаления с последующими метаболическими нарушениями также подтверждена в работе Т.И. Петелиной и соавторов, показавших, что у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию, через 3 месяца после выписки сохранялись повышенные уровни hs-CRP, IL-1β и TNF-α, причем наиболее выраженные изменения наблюдались в группе больных с сахарным диабетом 2 типа [9]. B. Grubišić и соавторы, систематизируя современные представления о механизмах действия SARS-CoV-2 в отношении углеводного обмена, также среди ключевых механизмов выделяют инсулинорезистентность, индуцированную системным воспалением [53].

Учитывая ключевую роль дисфункции жировой ткани в развитии инсулинорезистентности, в настоящем исследовании был проведен анализ спектра адипокинов (лептина, адипонектина, резистина), а также других новых метаболических биомаркеров – FGF21 и концентрации 25(OH)D. Несмотря на

выявленную связь нарушений углеводного обмена с более высоким ИМТ и индексом HOMA-IR, отсутствие значимых различий в уровне адипоцитокинов может быть объяснено несколькими факторами. Прежде всего, ожирение и связанная с ним дисрегуляция секреции адипокинов представляют собой хронические состояния, формирующиеся на протяжении многих лет. Пост-ковидный период продолжительностью 6–12 месяцев, вероятно, является слишком коротким сроком для того, чтобы на фоне впервые выявленных нарушений углеводного обмена успели сформироваться классические для СД 2 типа изменения, такие как значимое снижение уровня адипонектина или повышение концентрации лептина, на что указывают в своей работе Santos A. и соавторы [113].

Кроме того, хорошо известно, что уровень адипонектина обратно коррелирует с инсулинорезистентностью и висцеральным ожирением, тогда как лептин демонстрирует прямую корреляцию с этими показателями [55]. Тем не менее, отсутствие значимых различий у пациентов с нарушениями углеводного обмена подчеркивает, что ведущую роль в патогенезе пост-ковидной дисгликемии играют не столько хронические изменения со стороны жировой ткани, сколько острое повреждающее действие вируса, последствия системного воспаления и тяжести течения заболевания, что подтверждается выявленной независимой ассоциацией с уровнем С-реактивного белка.

Аналогичный характер носит и изученная взаимосвязь выявленных в пост-ковидном периоде НУО и с FGF21 – маркером метаболического стресса, повышение которого в остром периоде COVID-19 ассоциировано с тяжестью течения инфекции. Так, в исследовании Ajaz S. и соавторов было показано, что повышенные уровни FGF21 коррелируют с нарушением митохондриальной функции и усилением гликолиза у пациентов с COVID-19 [16].

В работе Kukla M. и соавторов также подтверждено повышение FGF21 у пациентов с COVID-19 и ожирением, однако авторы не обнаружили ассоциации этого маркера с летальным исходом [72]. Отсутствие значимых различий в уровне FGF21 в отдаленном периоде в нашем исследовании позволяет предположить, что динамика этого показателя, скорее, характерна для острой фазы заболевания. В

поддержку этого предположения говорят данные Ono R. и соавторов, которые показали, что у пациентов с пост-ковидным синдромом через три месяца после заболевания уровень FGF21, хотя и был выше, чем у здоровых лиц, все же оставался в пределах референсных значений [96]. Таким образом, рутинное определение FGF21 в отдаленном пост-ковидном периоде для стратификации риска нарушений углеводного обмена представляется на данном этапе малоинформативным.

Схожая ситуация отмечается и с оценкой статуса витамина D. Дефицит витамина D является общепризнанным фактором риска развития как тяжелого течения COVID-19, так и СД 2 типа. В работах Karonova T.L. и соавторов продемонстрирована связь низкого уровня 25(OH)D с более высоким риском летальности SARS-CoV-2 и тяжелым течением заболевания [66]. Argano C. и соавторы в своем систематическом обзоре подтвердили роль дефицита витамина D в развитии инсулинорезистентности и воспаления у пациентов с СД [22].

Отечественные исследователи Пигарова Е.А. и Рожинская Л.Я. также подчеркнули ключевую роль витамина D в регуляции углеводного обмена [10,11]. Однако, в нашем исследовании мы не обнаружили связи между уровнем 25(OH)D сыворотки крови через 6–12 месяцев после НКВИ и наличием нарушений углеводного обмена. Это может быть объяснено тем фактом, что уровень витамина D в отдаленном периоде в значительной степени зависит от образа жизни пациента, инсоляции и приема препаратов колекальциферола.

Кроме того, патогенетическое влияние дефицита витамина D, по-видимому, реализуется преимущественно в остром периоде, модулируя интенсивность воспалительного ответа, который, как мы показали, и является ключевым предиктором последующих нарушений углеводного обмена. В отдаленном периоде его роль в поддержании уже сформировавшихся нарушений может быть менее значимой. Наконец, дефицит витамина D, выявленный у подавляющего большинства пациентов в нашей когорте (медиана около 20 нг/мл в обеих группах), мог нивелировать возможность обнаружения межгрупповых различий.

Таким образом, несмотря на убедительные экспериментальные и клинические данные о важной роли дисфункции жировой ткани и ее гуморальных факторов, а также FGF21 и дефицитам витамина D в патогенезе метаболических нарушений, в рамках дизайна нашего исследования классические адипокины, FGF21 и дефицит витамина D не показали своей прогностической значимости для развития впервые возникших нарушений углеводного обмена в пост-ковидном периоде. Полученные результаты не отрицают их патогенетическую роль в целом, а скорее подчеркивают, что на первый план в механизмах развития НУО выходят альтернативные пути.

Резюмируя вышесканное, результаты проведенного исследования позволяют рассматривать нарушения углеводного обмена, выявленные в пост-ковидном периоде, как гетерогенное состояние, в основе которого лежит сложное взаимодействие нескольких факторов: прямого цитопатического действия вируса на β-клетки, интенсивности системного воспаления в остром периоде, а также индукции аутоиммунного процесса у ряда пациентов.

Выявленные закономерности создают основу для персонализированного подхода к наблюдению за пациентами, перенесшими COVID-19 средней и тяжелой степени.

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 постковидных 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 СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

АДА (ADA) – Американская диабетическая ассоциация (American Diabetes Association)

ВОЗ (WHO) – Всемирная организация здравоохранения

ГКС – глюкокортикостероиды

ДИ – доверительный интервал

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИГХ – иммуногистохимия

ИМТ – индекс массы тела

ИФ – иммунофлуоресценция

КТ – компьютерная томография

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

МАБ – моноклональные антитела

МСКТ ОГК – мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки

НКВИ – новая коронавирусная инфекция

НЛС– нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение (Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio)

НМИЦ – Национальный медицинский исследовательский центр

НУО – нарушения углеводного обмена

НЦМУ – Научный центр мирового уровня

ОДН – острая дыхательная недостаточность

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОШ – отношение шансов

ПЖ – поджелудочная железа

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

РНК – рибонуклеиновая кислота

СД – сахарный диабет

СРБ (CRP) – С-реактивный белок

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ЧДД – частота дыхательных движений

25(OH)D – 25-гидроксивитамин D

ACE2 – ангиотензин-превращающий фермент 2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2)

ANCOVA – анализ ковариации (Analysis of Covariance)

ANDIS – All New Diabetics in Scania (исследование)

AUC – площадь под кривой (Area Under Curve)

Bsg (CD147) – Basigin (кластер дифференцировки 147)

Cat L – Cathepsin L (катепсин L)

COVID-19 – Coronavirus disease 2019 (коронавирусная болезнь 2019)

DPP4 (CD26) – дипептидилпептидаза 4 (Dipeptidyl Peptidase 4)

ELISA – иммуноферментный анализ (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay).

FGF21 – фактор роста фибробластов 21 (Fibroblast Growth Factor 21)

GAD – глутаматдекарбоксилаза (Glutamic Acid Decarboxylase)

HbA1c – гликированный гемоглобин

HOMA-B – модель гомеостаза для оценки функции β-клеток (Homeostasis Model Assessment of Beta-cell function)

HOMA-IR – модель гомеостаза для оценки инсулинорезистентности (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance)

hs-CRP – высокочувствительный С-реактивный белок (high-sensitivity C-reactive protein)

IA-2 – инсулинома-ассоциированный антиген-2

IFN-γ – интерферон-гамма

IgG – иммуноглобулин класса G

IL – интерлейкин (Interleukin)

JNK – c-Jun N-терминальная киназа (c-Jun N-terminal kinase)

MAPK – митоген-активируемая протеинкиназа (Mitogen-Activated Protein Kinase)

MARD – mild age-related diabetes (кластер СД, ассоциированный с возрастом)

Me – медиана

MLKL – Mixed Lineage Kinase Domain-like protein (эффекторный белок некроптоза)

MOD – mild obesity-related diabetes (кластер СД, ассоциированный с ожирением)

mRNA – матричная РНК (messenger RNA)

miR – микроРНК (microRNA)

NETs – нейтрофильные внеклеточные ловушки (Neutrophil Extracellular Traps)

NF-κB – ядерный фактор каппа B (Nuclear Factor kappa B)

NK-клетки – естественные киллеры (Natural Killer cells)

NKX6.1 – NK6 homeobox 1 (фактор транскрипции, маркер β-клеток)

NRP1 – нейропилин-1 (Neuropilin-1)

NYHA – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация (New York Heart Association)

RR – относительный риск (Relative Risk)

ROC – receiver operating characteristic (рабочая характеристика приемника)

SAID – severe autoimmune diabetes (кластер тяжелого аутоиммунного диабета)

SARS-CoV-2 – severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (тяжёлый острый респираторный синдром-коронавирус-2)

SIDD – severe insulin-deficient diabetes (кластер тяжелого инсулинодефицитного диабета)

SIRD – severe insulin-resistant diabetes (кластер тяжелого инсулинорезистентного диабета)

SpO2 – сатурация кислорода (периферическая капиллярная сатурация)

TFRC – рецептор трансферрина (Transferrin Receptor)

TLR – Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptors)

TMPRSS2/TMPRSS4 – трансмембранная сериновая протеаза 2/4 (Transmembrane Serine Protease 2/4)

TNF-α – фактор некроза опухоли-альфа (Tumor Necrosis Factor-alpha)

TUNEL – TdT-mediated dUTP-biotin nick end labeling (метод выявления апоптоза)

ZnT8 – переносчик цинка 8 (Zinc Transporter 8)

IQR – межквартильный размах (Interquartile Range)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аметов, А. С. Динамика углеводного обмена, ассоциированная с COVID-19: роль и место флеш-мониторирования гликемии / Аметов А. С., Камынина Л. Л. // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2021. – Т. 10, № 1. – С. 78-87. – DOI 10.33029/2304-9529-2021-10-1-78-87.

2. Аметов, А. С. Инсулинорезистентность и липотоксичность - две грани одной проблемы при сахарном диабете типа 2 и ожирении / Аметов А. С., Тертычная Е. А. // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 8, № 2. – С. 25-33. – DOI 10.24411/2304-9529-2019-12003.

3. Роль витамина D в профилактике острых респираторных инфекций / Горелов А. В., Малявин А. Г., Бабак С. Л. [и др.] // Инфекционные болезни. – 2023. – Т. 21, № 1. – С. 162-171.

4. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с COVID-19 и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа / Демидова Т. Ю., Лобанова К. Г., Переходов С. Н. [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 2750. – DOI 10.15829/1728-8800-2021-2750.

5. Нарушения углеводного обмена, ассоциированные с COVID-19: клинико-морфологическое исследование / Каронова Т. Л., Михайлова А. А., Лагутина Д. И. [и др.] // Сахарный диабет. – 2023. – Т. 26, № 6. – С. 515-525. – DOI 10.14341/DM13041.

6. Клиническая характеристика пациентов с COVID-19 в зависимости от получаемой терапии и наличия сахарного диабета 2 типа / Лобанова К. Г., Демидова Т. Ю., Переходов С. Н. [и др.] // Сахарный диабет. – 2021. – Т. 24, № 3. – С. 231-242. – DOI 10.14341/DM12764.

7. Распространенность нарушений углеводного обмена у пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции / Маркова Т. Н., Анчутина А. А., Гариб В. Ю. [и др.] // Здоровье мегаполиса. – 2022. – Т. 3, № 4. – С. 32-41. – DOI 10.47619/2713-2617.zm.2022.v.3i4;32-41.

8. Профиль циркулирующих микроРНК, ассоциированных с нарушениями углеводного обмена, у пациентов после перенесенного COVID-19 / Никулина А. А., Самбур Д. Б., Калинина О. В. [и др.] // РМЖ. – 2026. – № 6. – С. 2-5. – DOI 10.32364/2225-2282-2026-6-1.

9. Характеристика биомаркеров крови при проспективном наблюдении пациентов с сердечно-сосудистой патологией в сочетании с сахарным диабетом типа 2, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию / Петелина Т. И., Мусихина Н. А., Гаранина В. Д. [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2022. – Т. 67, № 10. – С. 561-569. – DOI 10.51620/0869-2084-2022-67-10-561-569.

10. Пигарова, Е. А. Роль витамина D в регуляции углеводного обмена и риске развития сахарного диабета 2 типа / Пигарова Е. А., Рожинская Л. Я. // Остеопороз и остеопатии. – 2021. – Т. 24, № 1. – С. 25-32. – DOI 10.14341/osteo12713.

11. Пигарова, Е. А. Витамин D – недостающий элемент в терапии ожирения и сахарного диабета?/ Кацобашвили И.А., Дзеранова Л.К // Ожирение и метаболизм. – 2026. – Т. 23, № 2. – С. 85-95. – DOI 10.14341/ omet13304

12. Нарушения углеводного обмена и их исходы в отдаленном периоде у госпитализированных пациентов с COVID-19 / Салухов В. В., Минаков А. А., Шарыпова Т. Г. [и др.] // Сахарный диабет. – 2022. – Т. 25, № 5. – С. 468-476. – DOI 10.14341/DM12856.

13. World Health Organization. Summary: WHO COVID-19 dashboard [Электронный ресурс] / WHO Health Emergencies Programme. – URL: https://data.who.int/dashboards/covid19/summary (дата обращения: 25.01.2026). – Загл. с экрана.

14. Perspective Chapter: Diabetes as a Post-COVID Syndrome - Possible Mechanisms Involved / Canizalez-Roman A., Angulo-Zamudio U. A., Ayala-Manjarez R. A. [et al.] // Current Topics in Post-COVID Syndromes. – IntechOpen, 2025. – DOI 10.5772/intechopen.1009270.

15. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables / Ahlqvist E., Storm P., Käräjämäki A. [et

al.] // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2018. – Vol. 6, No 5. – P. 361-369. – DOI 10.1016/S2213-8587(18)30051-2.

16. Mitochondrial metabolic manipulation by SARS-CoV-2 in peripheral blood mononuclear cells of patients with COVID-19 / Ajaz S., McPhail M. J., Singh K. K. [et al.] // Am J Physiol Cell Physiol. – 2021. – Vol. 320, No 1. – P. C57-C65. – DOI 10.1152/ajpcell.00426.2020.

17. Consequences of COVID-19 for the Pancreas / Abramczyk U., Nowaczyński M., Słomczyński A. [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – Vol. 23, No. 2. – Art. 864.

18. Al-Aly, Z. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19 / Al-Aly Z., Xie Y., Bowe B. // Nature. – 2021. – Vol. 594, No 7862. – P. 259–264.

19. Alrob, O. A. MicroRNAs 33, 122, and 208: a potential novel targets in the treatment of obesity, diabetes, and heart-related diseases / Alrob O. A., Khatib S., Naser S. A. // J Physiol Biochem. – 2017. – Vol. 73, No 2. – P. 307-314. – DOI 10.1007/s13105-016-0543-z.

20. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes Care. 2021;44(Suppl 1):S15-S33. – DOI 10.2337/dc21-S002.

21. The Influence of COVID-19 in Glycemic Control: Predictive Value of Inflammation and Metabolic Parameters / Andor M., Man D. E., Nistor D. C. [et al.] // Biomedicines. – 2024. – Vol. 12, No 11. – P. 2642. – DOI 10.3390/biomedicines12112642.

22. Argano C. An Overview of Systematic Reviews of the Role of Vitamin D on Inflammation in Patients with Diabetes and the Potentiality of Its Application on Diabetic Patients with COVID-19 / C. Argano, R. Mallaci Bocchio, M. Lo Monaco [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – Vol. 23, No 5. – 2873. – DOI 10.3390/ijms23052873.].

23. Argonaute2 complexes carry a population of circulating microRNAs independent of vesicles in human plasma / Arroyo J. D., Chevillet J. R., Kroh E. M. [et

al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2011. – Vol. 108, No 12. – P. 5003–5008. – DOI 10.1073/pnas.1019055108.

24. Severe dysglycemia with the fluoroquinolones: a class effect? / Aspinall S. L., Good C. B., Jiang R. [et al.] // Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. – 2009. – Vol. 49, No 3. – P. 402–408. – DOI 10.1086/600294.

25. Hepatic fibroblast growth factor 21 is regulated by PPARalpha and is a key mediator of hepatic lipid metabolism in ketotic states / Badman M. K., Pissios P., Kennedy A. R. [et al.] // Cell Metab. – 2007. – Vol. 5, No 6. – P. 426-37.

26. Impaired miR-146a expression links subclinical inflammation and insulin resistance in Type 2 diabetes / Balasubramanyam M., Aravind S., Gokulakrishnan K. [et al.] // Molecular and cellular biochemistry. – 2011. – Vol. 351, No 1-2. – P. 197–205.

27. Bhavya. Deciphering the link between Diabetes mellitus and SARS-CoV-2 infection through differential targeting of microRNAs in the human pancreas / Bhavya, Pathak E., Mishra R. // Journal of Endocrinological Investigation. – 2022. – Vol. 45. – P. 537–550. – DOI 10.1007/s40618-021-01693-3.

28. Pathak, E. Deciphering the link between Diabetes mellitus and SARS-CoV-2 infection through differential targeting of microRNAs in the human pancreas / Pathak E., Mishra R. // Journal of endocrinological investigation. – 2022. – Vol. 45, No 3. – P. 537–550. – DOI 10.1007/s40618-021-01693-3.

29. Boldison, J. Immune and pancreatic β cell interactions in type 1 diabetes / Boldison J., Wong F. S. // Trends in Endocrinology & Metabolism. – 2016. – Vol. 27, No. 12. – P. 856-867. – DOI 10.1016/j.tem.2016.08.007.

30. Interpreting with caution of the higher occurrence of pediatric new-onset type 1 diabetes during the COVID-19 pandemic / Cai Y., Zhang Y. F., Wu S. Q. [et al.] // Diabetes Research and Clinical Practice. – 2023. – Vol. 206. – P. 111030. – DOI 10.1016/j.diabres.2023.111030.

31. The Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Determines Clinical Efficacy of Corticosteroid Therapy in Patients with COVID-19 / Cai J., Li H., Zhang C. [et al.] // Cell metabolism. – 2021. – Vol. 33, No 2. – P. 258–269. – DOI 10.1016/j.cmet.2021.01.002.

32. Perspective Chapter: Diabetes as a Post-COVID Syndrome - Possible Mechanisms Involved / Canizalez-Roman A., Angulo-Zamudio U. A., Ayala-Manjarez R. A. [et al.] // Current Topics in Post-COVID Syndromes. – IntechOpen, 2025. – DOI 10.5772/intechopen.1009270.

33. Perspective Chapter: The Cardiovascular Impact of COVID-19 / Xuereb R. A., Magri C. J., Fava S. // Current Topics in Post-COVID Syndromes. – IntechOpen, 2024. – DOI 10.5772/intechopen.1006541.

34. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity / Cantuti-Castelvetri L., Ojha R., Pedro L. D. [et al.] // Science. – 2020. – Vol. 370, No 6518. – P. 856-860. – DOI 10.1126/science.abd2985.

35. Comorbidities and complications of COVID-19 associated with disease severity, progression, and mortality in China with centralized isolation and hospitalization: A systematic review and meta-analysis / Chen Z., Peng Y., Wu X. [et al.] // Front Public Health. – 2022. – Vol. 10. – P. 923485. – DOI 10.3389/fpubh.2022.923485.

36. Coate, K. C. SARS-CoV-2 cell entry factors ACE2 and TMPRSS2 are expressed in the microvasculature and ducts of human pancreas but are not enriched in beta cells / Coate K. C. // Cell Metab. – 2020. – Vol. 32. – P. 1028–1040 e1024. – DOI 10.1016/j.cmet.2020.11.006.

37. Cocking, E. New-onset diabetes mellitus post COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis / Cocking E., Daher J., Alabbood M. // Diabetes research and clinical practice. – 2025. – Vol. 227. – P. 112417. – DOI 10.1016/j.diabres.2025.112417.

38. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines: National Institutes of Health (NIH), 2021, https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov (Accessed 14 March 2022.

39. Exosomal miR-17-5p, miR-146a-3p, and miR-223-3p Correlate with Radiologic Sequelae in Survivors of COVID-19-Related Acute Respiratory Distress Syndrome / Curcio R., Poli G., Fabi C. [et al.] // International journal of molecular sciences. – 2023. – Vol. 24, No 17. – P. 13037. – DOI 10.3390/ijms241713037.

40. Cure, E. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may be harmful in patients with diabetes during COVID-19 pandemic / Cure E., Cumhur Cure M. // Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. – 2020. – Vol. 14, No 4. – P. 349–350.

41. Infection with SARS-CoV-2 can cause pancreatic impairment / Deng W., Bao L., Liu J. [et al.] // Signal Transduction and Targeted Therapy. – 2024. – Vol. 9. – Art. 98. – DOI 10.1038/s41392-024-01796-2.

42. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways / Ding Y., He L., Zhang Q. [et al.] // The Journal of pathology. – 2004. – Vol. 203, No 2. – P. 622–630. – DOI 10.1002/path.1560.

43. Complications Post-COVID-19 and Risk Factors among Patients after Six Months of a SARS-CoV-2 Infection: A Population-Based Prospective Cohort Study / Domènech-Montoliu S., Puig-Barberà J., Pac-Sa M. R. [et al.] // Epidemiologia. – 2022. – Vol. 3. – P. 49-67. – DOI 10.3390/epidemiologia3010006.

44. Drucker, D. J. Coronavirus infections and type 2 diabetes–shared pathways with therapeutic implications / Drucker D. J. // Endocrine Reviews. – 2020. – Vol. 41, No 3. – P. bnaa011. – DOI 10.1210/endrev/bnaa011.

45. Drucker, D. J. Diabetes, obesity, metabolism, and SARS-CoV-2 infection: the end of the beginning / Drucker D. J. // Cell Metabolism. – 2021. – Vol. 33, No 3. – P. 479-498. – DOI 10.1016/j.cmet.2021.01.016.

46. Profiling of circulating microRNAs in children with recent onset of type 1 diabetes / Erener S., Marwaha A., Tan R. [et al.] // JCI insight. – 2017. – Vol. 2, No 4. – P. e89656. – DOI 10.1172/jci.insight.89656.

47. miR-122 regulation of lipid metabolism revealed by in vivo antisense targeting / Esau C., Davis S., Murray S. F. [et al.] // Cell Metab. – 2006. – Vol. 3, No 2. – P. 87-98. – DOI 10.1016/j.cmet.2006.01.005.

48. Circulating miRNAs: Potential diagnostic role for coronavirus disease 2019 (COVID-19) / Fayyad-Kazan M., Makki R., Skafi N. [et al.] // Infection, Genetics and Evolution. – 2021. – Vol. 94. – Art. 105020. – DOI 10.1016/j.meegid.2021.105020.

49. SARS-CoV-2 Receptor Angiotensin I-Converting Enzyme Type 2 (ACE2) Is Expressed in Human Pancreatic β-Cells and in the Human Pancreas Microvasculature / Fignani D., Fignani D., Licata G. [et al.] // Front Endocrinol (Lausanne). – 2020. – Vol. 11. – P. 596898. – DOI 10.3389/fendo.2020.596898.

50. The Long-Term Outcomes of Corticosteroid Use in COVID-19 Patients with Cardiovascular Disease: A Propensity-Matched Analysis from the Multi-Center International Prospective Registry (HOPE-2) / García-Onrubia J., Vazirani R., Feltes G. [et al.] // Biomedicines. – 2025. – Vol. 13. – Art. 2665. – DOI 10.3390/biomedicines13112665.

51. Circulating Cardiovascular microRNAs in Critically Ill COVID-19 Patients / Garg A., Seeliger B., Derda A. A. [et al.] // European Journal of Heart Failure. – 2021. – Vol. 23, No 3. – P. 468-475. – DOI 10.1002/ejhf.2096.

52. Circulating microRNA signatures associated with disease severity and outcome in COVID-19 patients / Giannella A., Ricciardi A., Frassanito M. L. [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2022. – Vol. 13. – Art. 968991. – DOI 10.3389/fimmu.2022.968991.

53. Molecular Mechanisms Responsible for Diabetogenic Effects of COVID-19 Infection-Induction of Autoimmune Dysregulation and Metabolic Disturbances / Grubišić B., Švitek L., Ormanac K. [et al.] // International journal of molecular sciences. – 2023. – Vol. 24, No 14. – P. 11576. – DOI 10.3390/ijms241411576.

54. SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape / Harvey W. T., Carabelli A. M., Jackson B. [et al.] // Nature Reviews Microbiology. – 2021. – Vol. 19. – P. 409-424. – DOI 10.1038/s41579-021-00573-0.

55. Post-COVID Metabolic Fallout: A Growing Threat of New-Onset and Exacerbated Diabetes / Hemat Jouy S., Tonchev H., Mostafa S. M. [et al.] // Biomedicines. – 2025. – Vol. 13, No 6. – P. 1482. – DOI 10.3390/biomedicines13061482.

56. Ho, P. T. B. MicroRNA-Based Diagnosis and Therapy / Ho P. T. B., Clark I. M., Le L. T. T. // International journal of molecular sciences. – 2022. – Vol. 23, No 13. – P. 7167. – DOI 10.3390/ijms23137167.

57. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor / Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. [et al.] // Cell. – 2020. – Vol. 181, No 2. – P. 271-280. – DOI 10.1016/j.cell.2020.02.052.

58. Charlson Comorbidity Index (CCI) Score [Electronic resource]. – URL: https://reference.medscape.com/calculator/879/charlson-comorbidity-index-score-cci-score.

59. Steroid Conversion Calculator [Electronic resource]. – URL: https://www.mdcalc.com/calc/2040/steroid-conversion-calculator.

60. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. Nature reviews / Hu B., Guo H., Zhou P. [et al.] // Microbiology. – 2021. – Vol. 19, No 3. – P. 141–154. – DOI 10.1038/s41579-020-00459-7.

61. Huang, I. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia – a systematic review, meta-analysis, and meta-regression / Huang I., Lim M. A., Pranata R. // Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. – 2020. – Vol. 14, No 4. – P. 395–403.

62. Hussain, B. Evolutionary and Phylogenetic Dynamics of SARS-CoV-2 Variants: A Genetic Comparative Study of Taiyuan and Wuhan Cities of China / Hussain B., Wu C. // Viruses. – 2024. – Vol. 16, No 6. – P. 907. – DOI 10.3390/v16060907.

63. Evolutionary Insight into Fatal Human Coronaviruses (hCoVs) with a Focus on Circulating SARS-CoV-2 Variants Under Monitoring (VUMs) / Izhari M. A., Alghamdi F., Alodeani E. A. [et al.] // Biomedicines. – 2025. – Vol. 13, No 10. – P. 2450. – DOI 10.3390/biomedicines13102450.

64. New onset diabetes after COVID 19 (NODAC) is predominantly due to exacerbated insulin resistance (IR) rather than beta cell dysfunction: Lessons from tertiary care hospital data during confluence of two epidemics / Jamwal J., Chhabra A., Qadir A. [et al.] // Endocrine. Jan. – 2025. – Vol. 87, No 1. – P. 126-135. – DOI 10.1007/s12020-024-04006-9.

65. Diabetes and SARS-CoV-2-is there a mutual connection? Frontiers in Cell and Development Biology / Jedrzejak A. P., Urbaniak E. K., Wasko J. A. [et al.] // . – 2022. – Vol. 10. – P. 913305.

66. Effect of Cholecalciferol Supplementation on the Clinical Features and Inflammatory Markers in Hospitalized COVID-19 Patients: A Randomized, Open-Label, Single-Center Study / Karonova T. L., Golovatyuk K. A., Kudryavtsev I. V. [et al.] // Nutrients. – 2022. – Vol. 14, No. 13. – Art. 2602.

67. Effect of vitamin D supplementation on COVID-19 outcomes: an umbrella review of systematic reviews / P. Petakh, I. Kamyshna, I. Halabitska, O. Kamyshnyi // Frontiers in Nutrition. – 2025. – Vol. 12. – Art. 1559471.

68. Prevalence of new-onset diabetes following COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis / Keels J. N., LaPlante R. D., Lee C. S. [et al.] // Diabetes, Obesity and Metabolism. – 2026. – Vol. 28. – P. 3182–3192. – DOI 10.1111/dom.70508.

69. Risk factors for hyperglycemia in COVID-19 patients treated with remdesivir / Kim W., Lee G. W., Rhee N. [et al.] // Clin Transl Sci. – 2024. – Vol. 17, No 1. – P. e13684. – DOI 10.1111/cts.13684.

70. New-Onset Diabetes After COVID-19 / Kim S. H., Arora I., Hsia D. S. [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2023. – Vol. 108, No. 11. – P. e1164-e1174. – DOI 10.1210/clinem/dgad284.

71. Effects of SARS-CoV-2 Inflammation on Selected Organ Systems of the Human Body / Kopańska M., Barnaś E., Błajda J. [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – Vol. 23, No 8. – P. 4178. – DOI 10.3390/ijms23084178.

72. Fetuin-A Deficiency but Not Pentraxin 3, FGF-21, or Irisin, Predisposes to More Serious COVID-19 Course / Kukla M., Menżyk T., Dembiński M. [et al.] // Biomolecules. – 2021. – Vol. 11, No 10. – P. 1422. – DOI 10.3390/biom11101422.

73. Morphology, Genome Organization, Replication, and Pathogenesis of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) / Kumar S., Nyodu R., Maurya V. K. [et al.] // Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). – 2020. – P. 23-31. – DOI 10.1007/978-981-15-4814-7_3.

74. Expression of SARS-CoV-2 Entry Factors in the Pancreas of Normal Organ Donors and Individuals with COVID-19 / Kusmartseva I., Wu W., Syed F. [et al.] // Cell Metab. – 2020. – Vol. 32. – P. 1041–1051. – DOI 10.1016/j.cmet.2020.11.005.

75. Differential microRNA expression in the peripheral blood from human patients with COVID-19 / Li C., Hu X., Li L. [et al.] // J Clin Lab Anal. – 2020. – Vol. 34, No 10. – P. e23590. – DOI 10.1002/jcla.23590.

76. The MERS-CoV Receptor DPP4 as a Candidate Binding Target of the SARS-CoV-2 Spike / Li Y., Zhang Z., Yang L. [et al.] // iScience. – 2020. – Vol. 23, No 6. – P. 101160. – DOI 10.1016/j.isci.2020.101160.

77. Circulating microRNAs as emerging regulators of COVID-19 / Liang Y., Fang D., Gao X. [et al.] // Theranostics. – 2023. – Vol. 13, No. 1. – P. 125-147. – DOI 10.7150/thno.78164.

78. ACE2 Expression in Pancreas May Cause Pancreatic Damage After SARS-CoV-2 Infection / Liu F., Long X., Zhang B. [et al.] // Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2020. – Vol. 18, No 9. – P. 2128-2130.e2.

79. Hyperglycemia induced by glucocorticoids in nondiabetic patients: a meta-analysis / Liu X. X., Zhu X. M., Miao Q. [et al.] // Annals of nutrition & metabolism. – 2014. – Vol. 65, No 4. – P. 324–332. – DOI 10.1159/000365892.

80. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis / Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Perelman C. [et al.] // Scientific Reports. – 2021. – Vol. 11. – P. 16144. – DOI 10.1038/s41598-021-95565-8.

81. Ma, X. C-reactive protein inhibits insulin signaling in endothelial cells via activating mTORC2 / Ma X., Chen Z., Wang L. // Scientific Reports. – 2018. – Vol. 8. – P. 1478.

82. Mandal S.K. COVID-19 infection and metabolic comorbidities: Mitigating role of nutritional sufficiency and drug – nutraceutical combinations of vitamin D / S.K. Mandal, M. Tare, P.R. Deepa // Human Nutrition & Metabolism. – 2023. – Vol. 32. – 200179. – DOI 10.1016/j.hnm.2023.200179.

83. SARS-CoV-2 infection drives an inflammatory response in human adipose tissue through infection of adipocytes and macrophages / Martínez-Colón G. J., Ratnasari K., Chen H. [et al.] // Science Translational Medicine. – 2022. – Vol. 14, No. 674. – Art. eabm9151.

84. Hyperglycemia in acute COVID-19 is characterized by insulin resistance and adipose tissue infectivity by SARS-CoV-2 / M. Reiterer, M. Rajan, N. Gómez-Banoy [et al.] // Cell Metabolism. – 2021. – Vol. 33, No. 11. – P. 2174–2188.e5

85. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression / Mehta P., McAuley D. F., Brown M. [et al.] // Lancet (London, England). – 2020. – Vol. 395, No 10229. – P. 1033–1034. – DOI 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.

86. Miehle, K. Serum concentrations of fibroblast growth factor 21 are elevated in patients with congenital or acquired lipodystrophy / Miehle K., Ebert T., Kralisch S et al // Cytokine. – 2016. – Vol. 83. – P. 239-244.

87. SARS-CoV2 infects pancreatic beta cells in vivo and induces cellular and subcellular disruptions that reflect beta cell dysfunction / Millette K., Cuala J., Wang P. [et al.] // Research Square [Preprint]. – 2021. – rs.3.rs-592374. – DOI 10.21203/rs.3.rs-592374/v1.

88. SARS-CoV-2 Infection and Pancreatic β Cell Failure / Mine K., Nagafuchi S., Mori H. [et al.] // Biology (Basel). – 2021. – Vol. 11, No 1. – P. 22. – DOI 10.3390/biology11010022.

89. Acute and long-term disruption of glycometabolic control after SARS-CoV-2 infection / Montefusco L., Ben Nasr M., D'Addio F. [et al.] // Nature Metabolism. – 2021. – Vol. 3. – P. 774-785. – DOI 10.1038/s42255-021-00407-6.

90. Mraz, M. Serum concentrations and tissue expression of a novel endocrine regulator fibroblast growth factor-21 in patients with type 2 diabetes and obesity / Mraz M., Bartlova M., Lacinova Z et al // Clin Endocrinol (Oxf). – 2009. – Vol. 71, No 3. – P. 369-75.

91. Non-coding RNAs in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis / Mu L., Sun X., Tu M. [et al.] // Reproductive Biology and Endocrinology. – 2021. – Vol. 19. – P. 10. – DOI 10.1186/s12958-020-00687-9.

92. SARS-CoV-2 infection rewires host cell metabolism and is potentially susceptible to mTORC1 inhibition / Mullen P. J., Garcia G Jr, Purkayastha A. [et al.] // Nature Communications. – 2021. – Vol. 12, No 1. – P. 1876.

93. SARS-CoV-2 infects and replicates in cells of the human endocrine and exocrine pancreas / Müller J. A., Groß R., Conzelmann C. [et al.] // Nature Metabolism. – 2021. – Vol. 3, No 2. – P. 149-165. – DOI 10.1038/s42255-021-00347-1.

94. Association of COVID-19 Infection With Incident Diabetes / Naveed Z., Li J., Wilton J. [et al.] // JAMA Network Open. – 2023. – Vol. 6, No. 4. – Art. e238866. – DOI 10.1001/jamanetworkopen.2023.8866.

95. Systematic Review of the Impact of COVID-19 on Healthcare Systems and Society—The Role of Diagnostics and Nutrition in Pandemic Response / Olesińska W., Biernatek M., Lachowicz-Wiśniewska S. [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2025. – Vol. 14, No. 7. – Art. 2482. – DOI 10.3390/jcm14072482.

96. Growth Differentiation Factor-15 Is Considered a Predictive Biomarker of Long COVID in Non-hospitalized Patients / Ono R., Takayama S., Abe M. [et al.] // Cureus. – 2024. – Vol. 16, No 5. – P. e59433. – DOI 10.7759/cureus.59433.

97. Virus-like infection induces human β cell dedifferentiation / Oshima M., Knoch K.-P., Diedisheim M. [et al.] // JCI Insight. – 2018. – Vol. 3. – P. e97732. – DOI 10.1172/jci.insight.97732.

98. Pal, R. COVID-19 and diabetes mellitus: An unholy interaction of two pandemics / Pal R., Bhadada S. K. // Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev. – 2020. – Vol. 14, No 4. – P. 513–517. – DOI 10.1016/j.dsx.2020.04.049.

99. Impact of COVID-19 therapy on hyperglycemia / Parise R., Deruiter J., Ren J. [et al.] // Diab Vasc Dis Res. – 2022. – Vol. 19, No 3. – P. 14791641221095091. – DOI 10.1177/14791641221095091.

100. Povaliaeva A. Vitamin D Metabolism Is Significantly Impaired in COVID-19 Inpatients / A. Povaliaeva, L.Y. Rozhinskaya, E.A. Pigarova [et al.] // Journal of the Endocrine Society. – 2021. – Vol. 5, Suppl. 1. – P. A281–A282. – DOI 10.1210/jendso/bvab048.572.

101. SARS-CoV-2 infection of the pancreas promotes thrombofibrosis and is associated with new-onset diabetes / Qadir M. M.F., Bhondeley M., Beatty W. [et al.] // JCI Insight. – 2021. – Vol. 6. – P. e151551. – DOI 10.1172/jci.insight.151551.

102. SARS-CoV-2 infection and multi-organ system damage: A review / Rabaan A. A., Smajlović S., Tombuloglu H. [et al.] // Biomol Biomed. – 2023. – Vol. 23, No 1. – P. 37-52. – DOI 10.17305/bjbms.2022.7762.

103. New-onset type 1 diabetes in children and adolescents as postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection: A systematic review and meta-analysis of cohort studies / Rahmati M., Yon D. K., Lee S. W. [et al.] // Journal of medical virology. – 2023. – Vol. 95, No 6. – P. e28833. – DOI 10.1002/jmv.28833.

104. Incidence of newly diagnosed diabetes after Covid-19 / Rathmann W., Kuss O., Kostev K. // Diabetologia. – 2022. – Vol. 65, No. 6. – P. 949-954. – DOI 10.1007/s00125-022-05670-0.

105. Hyperglycemia in acute COVID-19 is characterized by insulin resistance and adipose tissue infectivity by SARS-CoV-2 / Reiterer M., Rajan M., Gómez-Banoy N. [et al.] // Cell Metabolism. – 2021. – Vol. 33, No. 11. – P. 2174-2188.e5. – DOI 10.1016/j.cmet.2021.09.009.

106. Hyperglycemia in acute COVID-19 is characterized by adipose tissue dysfunction and insulin resistance / Reiterer M., Rajan M., Gómez-Banoy N. [et al.] // medRxiv. – 2021. – DOI 10.2139/ssrn.3837640.

107. Rocco G.R. Vitamin D3 Deficiency and Insulin Resistance Linked to Long COVID Challenges / G.R. Rocco // GeneOnline News. – 2025. – 20 June. – URL: https://www.geneonline.com/ (дата обращения: 23.02.2026).

108. Diabetes incidence before and after the pandemic onset in adult subgroups with prediabetes / Rodriguez L. A., Yassin M., Duru O. K. [et al.] // Public health. – 2025. – Vol. 248. – P. 105969. – DOI 10.1016/j.puhe.2025.105969.

109. Roganović J. Downregulation of microRNA-146a in diabetes, obesity and hypertension may contribute to severe COVID-19. – Medical hypotheses – 2021 – , 146, 110448. – DOI 10.1016/j.mehy.2020.110448.

110. Rottiers, V. MicroRNAs in metabolism and metabolic disorders / Rottiers V., Näär A. M. // Nat Rev Mol Cell Biol. – 2012. – Vol. 13, No 4. – P. 239-250. – DOI 10.1038/nrm3313.

111. Macrophage Activation Syndrome and COVID 19: Impact of MAPK Driven Immune-Epigenetic Programming by SARS-Cov-2 / Roy R. K., Sharma U., Wasson M. K. [et al.] // Front Immunol. – 2021. – Vol. 12. – P. 763313. – DOI 10.3389/fimmu.2021.763313.

112. New-Onset Diabetes in Covid-19 / Rubino F., Amiel S. A., Zimmet P. [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2020. – Vol. 383, No 8. – P. 789-790. – DOI 10.1056/NEJMc2018688.

113. Diabetes, obesity, and insulin resistance in COVID-19: Molecular interrelationship and therapeutic implications / Santos A., Magro D. O., Evangelista-Poderoso R. [et al.] // Diabetol. Metab. Syndr. – 2021. – Vol. 13. – P. 1–14. – DOI 10.1186/s13098-021-00639-2.

114. Deleterious Effects of SARS-CoV-2 Infection on Human Pancreatic Cells / Shaharuddin S. H., Wang V., Santos R. S. [et al.] // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. – 2021. – Vol. 11. – Art. 678482. – DOI 10.3389/fcimb.2021.678482.

115. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2 / Shang J., Wan Y., Luo C. [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2020. – Vol. 117, No 21. – P. 11727-11734 https://doi. – DOI 10.1073/pnas.2003138117.

116. Diabetes and COVID-19: Short- and Long-Term Consequences / Steenblock C., Hassanein M., Khan E. G. [et al.] // Horm Metab Res. – 2022. – Vol. 54, No 8. – P. 503-509. – DOI 10.1055/a-1878-9566.

117. Viral infiltration of pancreatic islets in patients with COVID-19 / Steenblock C., Richter S., Berger I. [et al.] // Nature Communications. – 2021. – Vol. 12. – P. 3534. – DOI 10.1038/s41467-021-23886-3.

118. Stefan N. SARS-CoV-2 fires up inflammation in adipose tissue // Nature Reviews Endocrinology. – 2023. – Vol. 19, No 1. – P. 8-9.

119. SARS-CoV-2 infection and persistence in the human body and brain at autopsy / Stein S. R., Ramelli S. C., Grazioli A. [et al.] // Nature. – 2022. – Vol. 612. – P. 758-763. – DOI 10.1038/s41586-022-05542-y.

120. SARS-CoV-2 biology and host interactions. Nature reviews / Steiner S., Kratzel A., Barut G. T. [et al.] // Microbiology. – 2024. – Vol. 22, No 4. – P. 206–225. – DOI 10.1038/s41579-023-01003-z.

121. SARS-CoV-2 variants of concern display enhanced intrinsic pathogenic properties and expanded organ tropism in mouse models / Stolp B., Stern M., Ambiel I. [et al.] // Cell reports. – 2022. – Vol. 38, No 7. – P. 110387. – DOI 10.1016/j.celrep.2022.110387.

122. NF-kappaB-dependent induction of microRNA miR-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses / Taganov K. D., Boldin M. P., Chang K. J. [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2006. – Vol. 103, No 33. – P. 12481–12486. – DOI 10.1073/pnas.0605298103.

123. Multiple Recombination Events and Strong Purifying Selection at the Origin of SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein Increased Correlated Dynamic Movements / Tagliamonte M. S., Abid N., Borocci S. [et al.] // International journal of molecular sciences. – 2020. – Vol. 22, No 1. – P. 80. – DOI 10.3390/ijms22010080.

124. SARS-CoV-2 infection induces beta cell transdifferentiation / Tang X., Uhl S., Zhang T. [et al.] // Cell Metab. – 2021. – Vol. 33. – P. 1577–1591. – DOI 10.1016/j.cmet.2021.05.015.

125. The RECOVERY Collaborative Group. (2021). Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. New England Journal of Medicine, 384(8), 693-704.

126. Timofeeva, A. M. Circulating miRNAs in the Plasma of Post-COVID-19 Patients with Typical Recovery and Those with Long-COVID Symptoms: Regulation of Immune Response-Associated Pathways / Timofeeva A. M., Nikitin A. O., Nevinsky G. A. // Non-Coding RNA. – 2024. – Vol. 10, No 5. – P. 48. – DOI 10.3390/ncrna10050048.

127. Macrolide antibiotics and the risk of ventricular arrhythmia in older adults / Trac M. H., McArthur E., Jandoc R. [et al.] // CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. – 2016. – Vol. 188, No 7. – P. E120–E129. – DOI 10.1503/cmaj.150901.

128. Limited extent and consequences of pancreatic SARS-CoV-2 infection // Cell Reports / van der Heide V., Jangra S., Cohen P. [et al.] // –. – 2022. – DOI 10.1016/j.celrep.2022.110508.

129. Vojdani, A. Reaction of Human Monoclonal Antibodies to SARS-CoV-2 Proteins With Tissue Antigens: Implications for Autoimmune Diseases / Vojdani A., Vojdani E., Kharrazian D. // Frontiers in Immunology. – 2021. – Vol. 11. – Art. 617089.

130. Vojdani, A. Potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and human tissue with a possible link to an increase in autoimmune diseases / Vojdani A., Kharrazian D. // Clinical Immunology. – 2020. – Vol. 217. – P. 108480.

131. Vorobjeva, N. V. NETosis: Molecular Mechanisms, Role in Physiology and Pathology / Vorobjeva N. V., Chernyak B. V. // Biochemistry. – 2020. – Vol. 85. – P. 1178–1190. – DOI 10.1134/S0006297920100065.

132. CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells / Wang K., Chen W., Zhang Z. [et al.] // Signal Transduction and Targeted Therapy. – 2020. – Vol. 5, No 1. – P. 283. – DOI 10.1038/s41392-020-00426-x.

133. Wang, K. Angiotensin Converting Enzyme 2: A Double-Edged Sword / Wang K., Gheblawi M., Oudit G. Y. // Circulation Research. – 2020. – Vol. 126, No 10. – P. 1456–1474. – DOI 10.1161/CIRCRESAHA.120.317015.

134. Wang, Q.-R. SARS-CoV-2 may impair pancreatic function via basigin: A single-cell transcriptomic study of the pancreas / Wang Q.-R. // Asian Pacific Journal of Tropical Medicine. – 2021. – Vol. 14, No. 3. – P. 143-144. – DOI 10.4103/1995-7645.307811.

135. WHO COVID-19 dashboard [Электронный ресурс] / WHO Health Emergencies Programme. – Режим доступа: https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?n=c (дата обращения: 25.01.2026). – Загл. с экрана.

136. SARS-CoV-2 infects human pancreatic β cells and elicits β cell impairment / Wu C.-T., Lidsky P. V., Xiao Y. [et al.] // Cell Metabolism. – 2021. – Vol. 33, No 8. – P. 1565-1576. – DOI 10.1016/j.cmet.2021.06.014.

137. Wu, Z. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention / Wu Z., McGoogan J. M. // JAMA. – 2020. – Vol. 323, No 13. – P. 1239–1242.

138. Xie, Y. Risks and burdens of incident diabetes in long COVID: a cohort study / Xie Y., Al-Aly Z. // The Lancet Diabetes & Endocrinology. – 2022. – Vol. 10, No. 5. – P. 311-321. – DOI 10.1016/S2213-8587(22)00044-4.

139. Yang J.M. Association Between Vitamin D and COVID-19–Related Outcomes: An Umbrella Review of Meta-Analyses / J.M. Yang, Z.Q. Li, Y.B. Zhong [et al.] // Nutrition Reviews. – 2025. – nuae225. – DOI 10.1093/nutrit/nuae225.

140. A Human Pluripotent Stem Cell-based Platform to Study SARS-CoV-2 Tropism and Model Virus Infection in Human Cells and Organoids / Yang L., Han Y., Nilsson-Payant B. E. [et al.] // Cell Stem Cell. – 2020. – Vol. 27, No 1. – P. 125-136. – DOI 10.1016/j.stem.2020.06.015.

141. Serum FGF21 levels are increased in obesity and are independently associated with the metabolic syndrome in humans / Zhang X., Yeung D. C., Karpisek M. [et al.] // Diabetes. – 2008. – Vol. 57, No 5. – P. 1246-53.

142. Risk for newly diagnosed diabetes after COVID-19: a systematic review and meta-analysis / Zhang T., Mei Q., Zhang Z. [et al.] // BMC Medicine. – 2022. – Vol. 20, No 1. – P. 444. – DOI 10.1186/s12916-022-02656-y.

143. Understanding the interplay between COVID-19 and diabetes: insights for the post-pandemic era / Zhao X., Jiang L., Sun W. [et al.] // Frontiers in Endocrinology. – 2025. – Vol. 16. – Art. 1599969. – DOI 10.3389/fendo.2025.1599969.

144. Zhou, J. Association of COVID-19 infection and the risk of new incident diabetes: a systematic review and meta-analysis / Zhou J., Wang Y., Xu R. // Frontiers in Endocrinology. – 2024. – Vol. 15. – Art. 1429848. – DOI 10.3389/fendo.2024.1429848.

145. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin / Zhou P., Yang X. L., Wang X. G. [et al.] // Nature. – 2020. – Vol. 579, No 7798. – P. 270-273. – DOI 10.1038/s41586-020-2012-7.

146. The mechanisms underlying COVID-19 induced insulin resistance: a narrative review / Zhu B., Qu S., Li J. [et al.] // Frontiers in Endocrinology. – 2026. – Vol. 17. – Art. 1781679. – DOI 10.3389/fendo.2026.1781679.

147. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes / Zhu L., She Z.-G., Cheng X. [et al.] // Cell Metabolism. – 2020. – Vol. 31, No. 6. – P. 1068–1077.e3. – DOI 10.1016/j.cmet.2020.04.021.