

Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и
благополучия человека
Федеральное бюджетное учреждение науки
«Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и
микробиологии им. Пастера»

На правах рукописи

САВЧУК КСЕНИЯ СЕРГЕЕВНА

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ
ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРГЛИКЕМИЕЙ**

3.2.7. Иммунология

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

Симбирцев Андрей Семёнович,
член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор

Рябова Лиана Валентиновна,
доктор медицинских наук, доцент

Санкт-Петербург – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 – ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
1.1 – Клинико-эпидемиологическая характеристика нарушенной толерантности к глюкозе, сахарного диабета 2 типа.....	10
1.2 – Иммунологический статус у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе, сахарным диабетом 2 типа	12
1.3 – Клинико-эпидемиологическая характеристика постковидного синдрома у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе, сахарным диабетом 2 типа	17
1.4 – Иммунологический статус у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе, сахарным диабетом 2 типа при наличии постковидного синдрома	22
ГЛАВА 2 – МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	26
2.1 – План исследования.....	26
2.2 – Общая клиническая характеристика пациентов.....	29
2.3 – Методы исследования	31
2.3.1 – Клинические методы исследования.....	31
2.3.2 – Лабораторные методы исследования.....	33
2.3.3 – Иммунологические методы исследования.....	33
2.3.4 – Статистические методы.....	35
ГЛАВА 3 – РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРГЛИКЕМИЕЙ.....	36
3.1 – Клиническая характеристика пациентов исследуемых групп	36
3.1.1 – Особенности течения постковидного синдрома у пациентов с нарушениями углеводного обмена.....	36
3.1.2 – Сравнительный анализ пациентов с сахарным диабетом 2 типа с постковидным синдромом и без него.....	39
3.1.3 – Сравнительный анализ постковидного синдрома у пациентов с нарушениями углеводного обмена и без них	42

3.1.4 – Показатели качества жизни исследуемых групп по данным опросника SF – 36.....	45
3.1.5 – Сравнительный анализ пациентов с нарушениями углеводного обмена после перенесенной SARS-CoV-2 инфекции, вызванной геновариантами Дельта, Омикрон и более ранними геновариантами.....	52
Резюме к главе 3.....	56
ГЛАВА 4 – РЕЗУЛЬТАТЫ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ	58
4.1 – Динамика изменений показателей врожденного иммунитета при нарушениях углеводного обмена в зависимости от наличия постковидного синдрома	58
4.2 – Динамика изменений показателей адаптивного иммунитета при нарушениях углеводного обмена в зависимости от наличия постковидного синдрома	61
4.3 – Зависимость клинических проявлений постковидного синдрома от состояния иммунной системы у пациентов с гипергликемией	65
Резюме к главе 4	65
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	68
ВЫВОДЫ.....	74
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	75
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	76
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	78

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Последствия COVID-19 многообразны и часто проявляются дисфункцией органов эндокринной системы [33]. Впервые выявленный сахарный диабет (СД) часто диагностируется у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, не имевших в анамнезе ни СД, ни принимавших глюкокортикоиды [45]. Эта вновь возникшая гипергликемия является независимым предиктором смертности и связана со связыванием SARS-CoV-2 с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 в островках поджелудочной железы с сопутствующим локальным повреждением [77]. Впервые выявленная гипергликемия у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, может быть классифицирована либо как «стресс-индуцированная» гипергликемия, либо как «дебют СД» при ранее нераспознанном предиабете, либо как гипергликемия вследствие воздействия SARS-CoV-2 на островки поджелудочной железы или в результате вторичного СД после применения кортикостероидов [26, 197]. Установлено, что гипергликемия ассоциируется с провоспалительным уровнем иммунного статуса, увеличением количества циркулирующих маркеров воспаления, что приводит к изменениям врожденного и приобретенного иммунитета [9, 32]. Риск развития осложненного постковидного синдрома также более вероятен у лиц с гипергликемией [109]. Важность изучения взаимосвязи клинических проявлений с измененным иммунным статусом у пациентов с постковидным синдромом и гипергликемией необходима для понимания особенностей протекания данного синдрома у изучаемой категории пациентов, что, в конечном счете, опосредует возникновение более длительного реабилитационного периода в сравнении с пациентами без нарушений углеводного обмена (НУО). Полученные данные помогут в разработке и во внедрении в клиническую практику более совершенных патогенетически обоснованных

диагностических подходов, а также в создании превентивных и терапевтических стратегий.

Цель исследования

Охарактеризовать клинические и иммунологические особенности течения постковидного синдрома у пациентов с гипергликемией.

Задачи исследования

1. Оценить выраженность клинических проявлений постковидного синдрома и качество жизни у пациентов с впервые выявленными нарушенной толерантностью к глюкозе и сахарным диабетом 2 типа.
2. Проанализировать показатели врожденного и приобретенного иммунитета у пациентов с постковидным синдромом и впервые выявленными нарушенной толерантностью к глюкозе и сахарным диабетом 2 типа.
3. Оценить зависимость клинических проявлений постковидного синдрома от изменений иммунной системы у пациентов с впервые выявленными нарушенной толерантностью к глюкозе и сахарным диабетом 2 типа.

Научная новизна исследования

В диссертационной работе впервые выявлены значимые изменения концентраций IL-8, MIP-1 β в периферической крови пациентов с НУО в постковидном периоде.

Впервые выявлено преобладание в клинической картине жалоб, отражающих когнитивные и астенические нарушения в группе исследованных пациентов. Впервые показана связь геновариантов перенесенного SARS-CoV-2 с НУО и когнитивными нарушениями в постковидном периоде.

Впервые выявлены взаимосвязи клинических проявлений ПКС с нарушениями цитокинового каскада.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Впервые установлены клинико-иммунологические особенности течения постковидного синдрома у пациентов с впервые выявленными нарушениями углеводного обмена.

Практическая значимость исследования позволяет оптимизировать диагностику у данной группы пациентов и рекомендовать врачам-терапевтам разделять больных с ПКС на подгруппы в зависимости от периода перенесенного COVID-19 с целью дифференцированного подхода к оказанию первичной медико-санитарной помощи в рамках диспансерного наблюдения данной категории пациентов.

Методология и методы исследования

В основу методологии исследования положены базовые общенаучные и специальные принципы, принятые в современной иммунологии и внутренних болезнях. Они включают в себя алгоритмы диагностического поиска с использованием клинического и лабораторного видов обследования. Объектом исследования являлись пациенты с ПКС и впервые выявленной гипергликемией. Согласно поставленным цели и задачам, проводился отбор пациентов с оценкой жалоб, анамнеза, физикального обследования, а также забором образцов венозной крови для дальнейшего исследования. Изучались биологические образцы с целью выявления значимых паттернов изменения иммунного статуса, характерных для различных видов НУО, у пациентов с ПКС. Полученные данные подвергались комплексной статистической оценке и аналитическому разбору, направленным на выявление зависимости клинических проявлений ПКС от изменений иммунной системы у пациентов с впервые выявленными нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) и СД 2 типа. Исследование проведено в строгом соответствии с принципами доказательной медицины с использованием современных статистических алгоритмов. Организация исследования одобрена Независимым локальным этическим комитетом при ГАУЗ ОТКЗ «Городская клиническая больница №1» г. Челябинска (протокол №8 от 11.04.2022 года), на базе которой проводились данные исследования.

Основные положения, выносимые на защиту

1. В группе пациентов с постковидным синдромом и впервые выявленными нарушенной толерантностью к глюкозе и сахарным диабетом 2 типа определяются более низкие показатели качества жизни при оценке физического

компонента здоровья, а также неспецифические общие и неврологические жалобы.

2. Обнаруженные изменения в системе врожденного и приобретенного иммунитета при постковидном синдроме, сопровождаемом впервые выявленными нарушенной толерантностью к глюкозе и сахарным диабетом 2 типа, свидетельствуют о разнонаправленных нарушениях иммунного ответа, включая изменения в синтезе цитокинов и нарушения регуляции Т- и В-клеточного звеньев иммунной системы.

3. Повышенная концентрация интерлейкина-8 положительно коррелирует с неврологическими жалобами у пациентов с постковидным синдромом и впервые выявленными нарушенной толерантностью к глюкозе и сахарным диабетом 2 типа.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов работы, правомочность основных положений и выводов основаны на достаточном числе наблюдений ($n=171$), полноте и широте литературно-библиографической справки, использовании современных методов статистической обработки материалов исследования с применением пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 19, а также подтверждена проверкой достоверности первичной документации экспертами (Дедков В.Г., Афиногенова А.Г., Трифонова Г.Ф., Арсентьева Н.А., Богданов Д.В.).

Основные материалы диссертационной работы представлены и обсуждены на XVII, XVIII, XIX Всероссийской конференции с международным участием «Иммунологические чтения в г. Челябинске» (Челябинск, 2022, 2023, 2024); Девятой, десятой научно-практической школе-конференции «Аллергология, клиническая иммунология и инфектология для практикующих врачей (Сочи, 2023, 2024), 42-м Международном конкурсе научно-исследовательских работ (Москва, 2023), Объединённом иммунологическом форуме (Пушкинские Горы, 2024).

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования. Основная идея, планирование научной работы, включая формулировку рабочей гипотезы, постановка цели и задач, разработка плана исследования, обсуждение результатов работы проводились совместно с научными руководителями – членом-корреспондентом РАН, д.м.н.,

профессором А.С. Симбирцевым и д.м.н., доцентом Л.В. Рябовой. Выбор и обоснование методов исследования, набор, анализ и интерпретация материала, поиск, анализ и обобщение данных отечественной и зарубежной научной литературы, статистическая обработка данных, представление результатов работы в научных публикациях и в виде докладов на конференциях, написание и оформление рукописи выполнены лично автором. Клинические, лабораторные и иммунологические исследования выполнены автором лично и при участии сотрудников федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет, под руководством ректора А.Р. Вагнера), федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук (под руководством директора О.Э. Соловьёвой), а также Государственного автономного учреждения здравоохранения Ордена Трудового Красного Знамени "Городская клиническая больница № 1 г. Челябинск" (под руководством главных врачей И.А. Скорика (2013-2014 гг), Д.А. Тарасова (2014-2019, 2022-2023 гг), М.И. Угнивенко (2019-2022 гг)).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты работы внедрены в работу эндокринологического, терапевтического отделений поликлиники и отделения эндокринологии ГАУЗ ОТКЗ «Городская клиническая больница №1» г. Челябинска. Перечисленные внедрения подтверждаются актами внедрения результатов диссертационного исследования.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Основные научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.2.7. Иммунология, а именно пунктам 2, 5, 6, области исследования; 3.1.18. Внутренние болезни, а именно пункту 2 области исследования, указанной в паспорте данных специальностей.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 10 научных работ, из них 7 работ опубликовано в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России (в том числе 3 статьи в журналах, индексируемых в Scopus).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 105 страницах, иллюстрирована 7 рисунками и 19 таблицами, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, двух глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка цитируемой литературы. Список литературы включает 198 источников, из них 79 отечественных и 119 зарубежных.

ГЛАВА 1 – ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 – Клинико-эпидемиологическая характеристика нарушенной толерантности к глюкозе, сахарного диабета 2 типа

Численность пациентов с СД неуклонно растет, и, согласно прогнозам Международной диабетической федерации, к 2030 году СД будет страдать 643 млн человек, а к 2045 году – 783 млн человек. В Российской Федерации (РФ) также отмечается значимый рост распространенности СД. По данным Федерального регистра СД, в РФ на 01.01.2023 г. на диспансерном учете состояло 4 962 762 человека (3,42% населения), из них: 92,3% (4 581 990) с СД 2 типа [15]. Нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) предшествует развитию СД 2 типа. В 2021 году 541 миллион взрослых, или 10,6% взрослого населения во всем мире, страдали НТГ. По прогнозам, к 2045 году эта цифра увеличится до 730 миллионов взрослых, или 11,4% всего взрослого населения. По результатам исследования NATION, почти одна пятая населения РФ находится в стадии предиабета [103]. Высокая распространенность предиабета создает предпосылки для дальнейшего роста заболеваемости СД 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) в РФ. На основании значительного числа наблюдений при предиабете показано повышение риска возникновения ишемической болезни сердца (ИБС), инсульта и в целом ССЗ в сравнении с лицами без НУО [65, 120]. Английское исследование на 15792 пациентах показало, что повышенные значения гликированного гемоглобина (HbA1c), не достигшие диабетического диапазона, также увеличивают риск ССЗ на 90%, инсульта – в 2 раза [175]. Наблюдения британских ученых за 6000 пациентами в течение 10 лет показали увеличение риска инфаркта миокарда в 3 раза у пациентов с предиабетом. В отличие от лиц с нормальной толерантностью к глюкозе, у пациентов с предиабетом выше выраженность коронарного стенозирования [147]. Гипергликемия способствует развитию и микрососудистых осложнений. Даже в отсутствие прогрессирования дисгликемии у 7,9% пациентов наблюдалось развитие ретинопатии. У пациентов с СД 2 типа частота

встречаемости указанного осложнения составляет 12,6%. Распространенность полинейропатии при НТГ – 13% случаев, при манифестации СД – 28% случаев [7]. У 26% больных с НТГ через пять лет после постановки диагноза возникнет СД 2 типа [121]. На основании базы данных Федерального регистра СД установлено, что в период 2018-2022 гг. в РФ продолжается стабильный рост распространенности СД 2 типа во всех возрастных группах. Более высокий риск возникновения СД также наблюдался после COVID-19 по сравнению с инфекциями дыхательных путей, не связанными с COVID-19 по степени тяжести [48, 92, 112, 130, 154]. Следствием негативного влияния пандемии COVID-19 можно расценивать и увеличение уровня смертности в основной группе риска – СД 2 типа, с сохранением сердечно-сосудистых осложнений в качестве ведущей причины смерти. СД 2 типа связан с повышенным риском как макро-, так и микрососудистых осложнений [55]. Несколько исследований показали, что СД 2 типа является более сильным фактором риска макрососудистых осложнений у женщин в отличие от мужчин [159]. По данным Маастрихтского исследования, не выявлено половых различий в ассоциациях гликемического статуса с микрососудистыми осложнениями [168]. Следует отметить уменьшение доли пациентов, находящихся в состоянии выраженной декомпенсации. Количество пациентов с целевым уровнем HbA1c <7% при СД 2 типа снизилось с 52,4% до 51,5%, с уровнем HbA1c $\geq$ 9,0% – с 8,7% до 7,7% за 2018-2022 гг. Анализ структуры медикаментозной сахароснижающей терапии (ССТ) при СД 2 типа, по данным реальной клинической практики (регистра) в период 2017-2021 гг., указывает на сохраняющиеся тенденции преобладания монотерапии, недостаточную и отсроченную интенсификацию ССТ с преимущественным назначением традиционных сахароснижающих препаратов (как в монотерапии, так и в составе двойных и тройных комбинаций) и низкий процент назначения инновационных препаратов с доказанными преимуществами снижения сердечно-сосудистых и ренальных рисков [16].

СД значительно влияет на качество повседневной жизни пациентов. Для определения уровня качества жизни (КЖ), связанного со здоровьем, у лиц с СД используется опросник SF-36 [185]. Ware J.E. в 1993 г. разработал опросник SF-36

в результате модернизации опросника General Psychological Well – Being и Health perceptions Questionnaire [190], а в 1998 г., сотрудниками Санкт-Петербургского международного центра исследования качества жизни, была адаптирована версия опросника для русскоязычной аудитории. Опросник состоит из 11 пунктов, которые включают 36 вопросов, объединяющие психологические и физические компоненты оценки здоровья [88].

При обследовании 1847 пациентов с СД 2 типа средним возрастом $59,7 \pm 12,3$ лет выявлены пониженный показатель КЖ (33,3%) по ролевому функционированию, обусловленному эмоциональным состоянием, по остальным доменам опросника – средние показатели КЖ (41-60%) [81]. Результатами многочисленных исследований определено, что КЖ в большинстве случаев лучше у мужчин по сравнению с женщинами с СД [80]. Опросник применяется для определения уровня КЖ пациентов независимо от заболеваний, которыми они страдают. В последнее время в реальной клинической практике широко обсуждается концепция коморбидности соматических заболеваний. Продemonстрировано, что в 60-70% случаев выявляется два и более соматических заболеваний у одного и того же пациента. Нередко между ними имеются патогенетические и причинно-следственные связи. В совокупности они значительно ухудшают качество и продолжительность жизни пациентов, повышая риск смерти [67]. Примерами подобного сочетания могут рассматриваться артериальная гипертензия (АГ) и СД 2 типа [6]. Современные исследования раскрывают АГ и СД 2 типа как взаимно значимые факторы риска, при этом СД 2 типа является большим фактором риска АГ, чем АГ для СД 2 типа [85].

1.2 – Иммунологический статус у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе, сахарным диабетом 2 типа

СД 2 типа – НУО, вызванное преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее [15].

Согласно современным представлениям, существует несколько патогенетических звеньев формирования СД 2 типа. Одним из механизмов являются иммунная дисрегуляция, хроническое воспаление (*рисунок 1*).



Рисунок 1 – Патогенез сахарного диабета 2 типа (по Schwartz S., 2016 [174])

Определены механизмы, приводящие к инсулинорезистентности при СД 2 типа. Высвобождаемые макрофагами и Т-клетками в жировой ткани цитокины (фактор некроза опухоли альфа ($\text{TNF}\alpha$), интерлейкин 1 бета ($\text{IL-1}\beta$) и интерферон гамма ($\text{IFN}\gamma$)) активируют серию внутриклеточных сигнальных путей, которые нарушают передачу сигналов инсулина и вызывают резистентность к инсулину в различных типах клеток, включая адипоциты и миоциты скелетных мышц. Ингибирование передачи сигналов, возникающих при связывании инсулина с его рецептором, является основным механизмом, посредством которого воспаление приводит к инсулинорезистентности. Воздействие на клетки $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$ или повышенных уровней свободных жирных кислот, посредством киназ $\text{IKK/NF-}\kappa\text{B}$ (киназный комплекс ядерного фактора каппа би), JNK (c-Jun N-terminal kinase) и других MAPK (mitogen-activated protein kinase - митоген-активируемые протеинкиназы), таких как p38 MAPK , стимулирует ингибирующее фосфорилирование сериновых остатков IRS-1 (субстрат инсулинового рецептора). Это фосфорилирование снижает как фосфорилирование тирозина IRS-1 в ответ на

инсулин, так и способность IRS-1 связываться с рецептором инсулина, и тем самым ингибирует передачу сигналов и действие инсулина на пострецепторном уровне [1].

Появление и утяжеление макроангиопатий при СД 2 типа ряд исследователей связывают с повышением концентрации провоспалительных цитокинов в крови. Вызываемая ими дисфункция эндотелия приводит к миграции моноцитов, нейтрофилов, лимфоцитов в атеросклеротический очаг. В исследованиях Е.А. Королева у больных СД 2 типа со средним возрастом 62 [56; 67] года, длительностью СД – 10 [6; 16] лет, средним уровнем HbA1c – 7,7% [6,8; 9,6] регистрировались повышенные уровни провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-2, IL-8, IL-9, IL-12, IL-17A) и сниженный уровень IL-15 [36]. Показано, что IL-8 индуцирует хемотаксис гранулоцитов, моноцитов/макрофагов и лимфоцитов в очаг воспаления. Он способен активировать нейтрофилы, стимулируя их дегрануляцию. IL-8 также обладает способностью усиливать выработку провоспалительных цитокинов мононуклеарными клетками. MIP-1 β играет важную роль в регуляции иммунного ответа и поддержании хронического воспаления, проявляет свой эффект путем связывания с внеклеточными протеогликанами и лигирования хемокиновых рецепторов CCR1 и CCR5. MIP-1 β увеличивает хемотаксис, экспрессию интегринов и адгезию к эндотелиоцитам моноцитов и Т-клеток, усиливает пролиферацию, секрецию IL-2 и экспрессию его рецептора Т-клетками [49].

Инсулиновая недостаточность как один из механизмов, лежащих в основе СД 2 типа, связана с инфильтрацией макрофагами островков Лангерганса и выработкой провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α , CCL-2). Таким образом, инфильтрация макрофагами островков Лангерганса и жировой ткани способствует развитию локального воспаления. Ожирение, сопровождаемое СД 2 типа в 60% случаев [188], также вносит вклад в развитие хронического вялотекущего системного воспаления, часто приводящего к иммунной дисфункции [17]. Первоначальные патогенетические факторы развития воспаления в жировой ткани

не ясны. Ангиогенез, гипоксия и фиброз рядами авторов определяются как ведущие звенья патогенеза воспаления жировой ткани (рисунк 2).

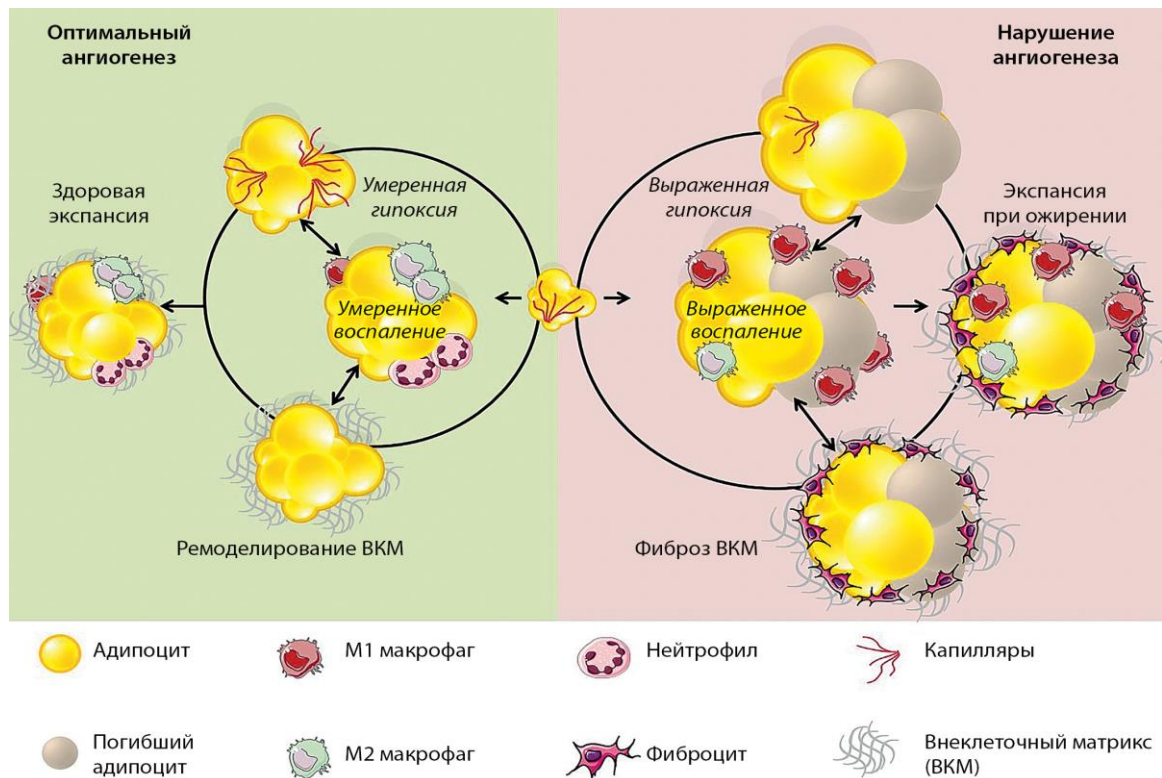


Рисунок 2 – Роль ангиогенеза, гипоксии и фиброза в генезе воспаления жировой ткани (по Авзалетдиновой Д.Ш., 2023 [1])

Для ожирения характерна гипертрофия адипоцитов (рисунк 2, справа), способствующая нарушению ангиогенеза, гипоксии и фиброзу внеклеточного матрикса. Эти процессы происходят на фоне инфильтрации жировой ткани макрофагами. При отсутствии ожирения умеренная инфильтрация иммунными клетками предотвращает липолиз. Образующиеся при ожирении в процессе липолиза в большем количестве жирные кислоты, взаимодействуют с TLR-4 (Толл-подобным рецептором 4), индуцируют экспрессию хемокинов, что приводит к накоплению и активации макрофагов в жировой ткани. Макрофаги, активированные продукцией молекул клеточной адгезии (ICAM, VCAM, P- и E-селектина), некоторых хемокинов (CCL2, CCL3, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11) и их рецепторов (CCR1, CCR2, CCR3, CCR5), создают условия для миграции моноцитов, усиления локальной провоспалительной активации и системы оксидативного стресса. Установлено, что состояние фагоцитарного звена

иммунитета влияет на возникновение осложнений СД 2 типа. Отечественными и зарубежными авторами показано, что нейтрофилы играют важную роль в развитии диабетических микро- и макроангиопатий [129, 132, 187]. Показано, что при СД наблюдаются изменения функциональной активности нейтрофилов, проявляющиеся в снижении хемотаксической активности, изменении фагоцитарной активности, продукции лейкотриенов, секреции лизосомальных ферментов [106, 118]. По результатам проведенных ранее исследований, получены неоднозначные данные по влиянию высокой гипергликемии при СД на фагоцитарную активность нейтрофилов. Так, зарубежными авторами показано, что при СД при не достижении целевых уровней гликемического контроля происходит угнетение фагоцитарной активности нейтрофилов [84]. Другими исследователями установлено, что при СД выявляется активация фагоцитарной функции нейтрофилов, но при этом происходит угнетение реакции нейтрофилов на дополнительную стимуляцию латексом (по результатам НСТ-теста), снижение экспрессии молекул адгезии на их поверхности и способности формировать внеклеточные ловушки [21, 125]. Нейтрофилы, являясь основными клетками врожденного иммунитета, играют важную роль и в противовирусном ответе [23].

Новые исследования показывают, что различные группы В-лимфоцитов играют важную роль в регуляции воспаления жировой ткани, характерной для пациентов с СД 2 типа. Снижение количества В-2-лимфоцитов подавляет развитие ряда метаболических заболеваний, тогда как снижение количества регуляторных В-лимфоцитов и В-1-лимфоцитов связано с более тяжелым течением патологии. Недавние исследования показали, что адипоциты влияют на активность В-лимфоцитов как напрямую, так и путем изменения активности других иммунных клеток [183]. Определена корреляция выраженности метаболических расстройств с содержанием иммуноглобулинов и иммунных комплексов в крови [35]. Несколько клинических исследований подтвердили, что Т-хелперы 1 типа (Th1) активируются в жировой ткани и периферической крови у пациентов с предиабетом или СД 2 типа [83, 111, 126, 142]. В исследовании E. Pitmon и соавт. сообщалось о дисбалансе субпопуляций CD4⁺ Т-хелперных клеток, включая

регуляторные Т-лимфоциты (Treg), Th1 и Т-хелперы 17 типа (Th17), среди лиц с СД 2 типа [160]. Определено снижение количества Treg при значениях гликемии, ещё не достигших диабетического диапазона. Выявлена взаимосвязь степени выраженности метаболических расстройств с низким содержанием Treg среди лиц с НТГ [35]. В другом исследовании снижение количества наивных CD4+ Т-клеток связывали с хроническим воспалением, характерным для СД 2 типа. CD4+ Т-хелперные клетки также играют решающую роль в ряде осложнений, связанных с СД 2 типа. Активированные Т-лимфоциты и воспалительные цитокины повышались в области почек у пациентов с СД 2 типа [140]. Экспериментальные данные показывают, что активация Th2-клеточного иммунитета задерживается и нарушается при СД [150].

1.3 – Клинико-эпидемиологическая характеристика постковидного синдрома у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе, сахарным диабетом 2 типа

Окончание пандемии COVID-19 ознаменовалось ростом числа лиц с ПКС [29, 186]. Распространенность ПКС зависела от перенесенного геноварианта SARS-CoV-2 и была выше у лиц, инфицированных историческим вариантом (50%), по сравнению с лицами, инфицированными вариантами Альфа, Дельта или Омикрон [148]. В группу пациентов, у которых высока вероятность возникновения ПКС, входят пациенты, получавшие медицинскую помощь в стационарных условиях по поводу COVID-19 [102, 109, 148]. Имеются данные о высокой распространенности ПКС от 32,6 до 87% после стационарного лечения по поводу ковид-ассоциированной пневмонии [99, 158]. Данные пациенты характеризовались полиморбидностью [5, 102, 107], среди них чаще встречались болезни системы кровообращения (АГ – 38,0%, ИБС – 10,8%) и эндокринной системы (СД – 23,1%). По другим данным, ожирение, вне зависимости от факта госпитализации по поводу COVID-19, было независимо связано с развитием ПКС (ОШ 1,02, ДИ 95% 1,0002—1,04). Ожирение и гиперлипидемия являются факторами риска для впервые диагностированного СД 2 типа или гипергликемии у пациентов с ПКС [108]. Пациенты с высоким кардиоваскулярным риском и НУО (предиабет, СД2)

продемонстрировали тенденцию к увеличению тяжести хронической сердечной недостаточности, прогрессированию АГ, более тяжелому соматическому статусу в постковидном периоде [32, 58].

Полиорганность поражения при COVID-19 проявляется многообразием симптомов ПКС [12, 148]. Список симптомов ПКС является мультисистемным с рецидивирующими-ремиттирующими проявлениями, которые могут повлиять на КЖ [60]. Иранскими учёными проведён анализ двенадцати исследований с участием 1 289 044 участников из 11 стран, у 41,7% выживших после COVID-19 наблюдался хотя бы один неразрешенный симптом, а 14,1% не смогли вернуться на работу через 2 года после заражения SARS-CoV-2. Наиболее частыми симптомами и результатами исследований через 2 года после заражения SARS-CoV-2 были утомляемость (27,4%; 95% ДИ 17–40,9%), трудности со сном (25,1%; 95% ДИ 22,4–27,9%), нарушение диффузионной способности легких по монооксиду углерода (24,6%; 95% ДИ 10,8–46,9%), выпадение волос (10,2%; 95% ДИ 7,3–14,2%) и одышка (10,1%; 95% ДИ 4,3–21,9%). Лица с тяжелой инфекцией больше страдали от тревоги (ОШ = 1,69, 95% ДИ 1,17–2,44) и имели больше нарушений форсированной жизненной емкости легких (ОШ = 9,70, 95% ДИ 1,94–48,41), общей емкости легких (ОШ = 3,51, 95% ДИ 1,77–6,99) и остаточного объема (ОШ = 3,35, 95% ДИ 1,85–6,07) после выздоровления. Полученные данные продемонстрировали, что участники с более высоким риском долгосрочных последствий были старше, в основном женщины, имели ранее существовавшие сопутствующие заболевания. Эти результаты показывают, что через 2 года после перенесенной COVID-19 41,7% выживших все еще страдают от неврологических, физических и психологических последствий [163].

По данным проспективных и ретроспективных когортных исследований, проведенных в Европе, странах ЕС/ЕЭЗ, Великобритании, США, Канаде, Австралии и Новой Зеландии и включивших 74 213 случаев ПКС, распространенность любого симптома ПКС была оценена в 66,5% (95% ДИ: 56,0–76,3) среди когорт, имевших в анамнезе факт госпитализации по поводу инфекции SARS-CoV-2. Наиболее часто сообщаемыми симптомами у пациентов

были: усталость (46,1%; 95% ДИ: 37,5–54,9), одышка (45,4%; 95% ДИ: 31,9–59,2), депрессия (23,3%; 95% ДИ: 15,0–32,8), выпадение волос (22,1%; 95% ДИ: 14,7–30,6), боль в суставах (20,0%; 95% ДИ: 11,5–30,2), головокружение (18,3%; 95% ДИ: 6,1–35,0), запор (18,1%; 95% ДИ: 14,2–22,5), головная боль (16,5%; 95% ДИ: 9,2–25,3), кашель (14,7%; 95% ДИ: 9,3–21,1), тошнота и рвота (13,9%; 95% ДИ: 7,6–21,6), сердцебиение (13,2%; 95% ДИ: 8,3–19,2), расстройство желудка (11,7%; 95% ДИ: 9,1–14,5), диарея (11,5%; 95% ДИ: 3,6–23,0) и сыпь (10,4%; 95% ДИ: 5,5–16,6). ПКС в первую очередь характеризовался усталостью, слабостью, одышкой и когнитивными нарушениями, а также другими менее частыми симптомами [119]. Результаты этого метаанализа включали пациентов, перенесших генотипы до периода распространения Омикрона [161]. Систематический обзор данных 48 исследований, включивших 2020-2024 года, показал распространенность ПКС 46,28% (95% ДИ: 39,53%-53,03%) в Европе, 46,29% (95% ДИ: 35,82%-56,77%) в Америке, 49,79% (95% ДИ: 30,05%-69,54%) в Азии и 42,41% (95% ДИ: 0,00%-90,06%) в Австралии. Предполагаемая распространенность ПКС составила 47,23% у мужчин (95% ДИ: 44,03%–50,42%) и 52,77% у женщин (95% ДИ: 49,58%–55,97%) [163].

Среди населения России наиболее распространенными симптомами ПКС были слабость (99,5% пациентов), снижение памяти и концентрации внимания (96,9%), снижение переносимости физических нагрузок (96,7%). Отечественные исследователи классифицировали все симптомы ПКС на 7 клинических фенотипов: с поражением опорно-двигательного аппарата, с поражением дыхательной системы, с поражением сердечно-сосудистой системы, с неврологическими нарушениями, с кожными проявлениями, с желудочно-кишечными нарушениями и астенический фенотип. У респондентов с СД преобладающего фенотипа ПКС не было выявлено. В исследуемой выборке преобладали женщины молодого возраста (88,1% женщин, 11,9% мужчин; 38 (30; 46) лет). Только у четверти респондентов в анамнезе была пневмония, ассоциированная с инфекцией SARS-CoV-2. Среди коморбидной патологии преобладали болезни системы кровообращения (АГ – 24,0,0%, ИБС – 6,1%) и эндокринной системы (ожирение – 18,6%) [25].

Обладающий широкой органотропностью SARS-CoV-2 может повреждать органы эндокринной системы [37, 162]. Согласно результатам исследования аутопсийного материала умерших от тяжелых осложнений, связанных с инфекцией SARS-CoV-2, подтвержден тропизм SARS-CoV-2 к β -клеткам [191]. Существует значительная гетерогенность воздействия COVID-19 на изменение метаболизма глюкозы, варьирующееся от незначительного эффекта или его отсутствия до тяжелой гипергликемии и кетоацидоза. Кроме того, психосоциально-экономические последствия пандемии привели к изменению уровня глюкозы, проявляющийся ухудшением гликемического контроля у людей при уже существующем диабете и при впервые возникшем диабете [151]. Все эти факторы приводят к снижению КЖ у больных с НУО в постковидном периоде. На основании метаанализа, включившего 40 млн участников и 200 000 случаев выявленного СД, отмечен повышенный в 1,62 [1,45–1,80] раза относительный риск развития СД после перенесенной COVID-19 в разные временные интервалы [171, 197]. Более высокий риск развития СД имели пациенты, проходившие лечение COVID-19 тяжелой степени в стационарных условиях. Этот риск среди госпитализированных пациентов был самым высоким в острой фазе (2,47 (95% ДИ 1,86–3,29)), ослабевал с течением времени, но оставался значимым при 4-месячном ориентировочном анализе (1,60 (95% ДИ 1,12–2,29)). Не было показано повышенного риска развития СД 2 типа после инфицирования другими вирусными инфекциями [163, 164]. В проспективном исследовании В.У. Keerthi и соавторами выявлены впервые НУО у 42% пациентов в остром периоде COVID-19, а у 10,3% лиц с нормальной толерантностью к глюкозе на амбулаторном этапе впервые диагностирован предиабет, у 13,8% больных — СД 2 типа [128]. В нескольких крупных исследованиях впервые возникший СД после перенесенной COVID-19 рассматривался как проявление ПКС [115, 119, 197]. Встречаемость НУО в постковидном периоде достигала, по ряду исследований, 59,6% [30, 128, 176]. Среди пациентов с впервые выявленными НУО большую долю (78%) составляли пациенты с предиабетом, 22% имели уровень гликемии, соответствующий манифестному СД [31]. Т.Л. Каронова и соавторы продемонстрировали, что у

пациентов с НУО в постковидном периоде индекс массы тела и индекс инсулинорезистентности имели большие значения по сравнению с пациентами с нормальной толерантностью к глюкозе. Эти пациенты были старше и у них чаще встречалась АГ, но по встречаемости ожирения и избыточной массы тела пациенты не отличались [30]. В другом исследовании риск развития СД 2 типа был связан с избыточным весом и ожирением, дозировкой и длительностью терапии кортикостероидами, тяжестью заболевания, положительным семейным анамнезом СД и повышенными лабораторными маркерами воспаления [178]. Повышенный риск развития СД (>99% был СД 2 типа) был очевиден даже у людей с очень низким исходным (до COVID-19) риском СД в соответствии с традиционными факторами риска, включая возраст, расу, пол, индекс массы тела, АГ и дислипидемию. Таким образом, COVID-19 приводит к заболеванию *de novo* у людей, которые в противном случае могли бы не заболеть СД, и COVID-19 выступает как усилитель исходных рисков и ускоритель развития заболевания. Недавние данные исследований, проведенных в США с участием более 13 миллионов человек, свидетельствуют о том, что по сравнению с неинфицированными контрольными лицами как невакцинированные, так и вакцинированные лица с COVID-19 подвержены повышенному риску СД, и что риск СД в пост-острой фазе COVID-19 существенно не отличался у людей, у которых была COVID-19 после вакцинации, по сравнению с невакцинированными лицами. Новое исследование, в котором приняли участие более 5 миллионов человек (США) предполагает, что повторное инфицирование SARS-CoV-2 (по сравнению с отсутствием повторного инфицирования) может способствовать возникновению дополнительных рисков острых и пост-острых осложнений, включая повышенный риск развития СД [148]. Терапия СД 2 типа существенно не отличалась между впервые выявленным СД 2 типа после COVID-19 и у пациентов, не имеющих COVID-19 в анамнезе. Временной интервал от COVID-19 до постановки диагноза впервые выявленного СД в среднем составлял 4-6 недель [94]. По другим исследованиям, средняя продолжительность между датой заражения SARS-CoV-2 и датой постановки диагноза СД составляла $6,2 \pm 3,3$ месяца [123].

ПКС может сохраняться длительно, снижая КЖ пациентов, влияя на работоспособность и полноценное функционирование в обществе. Согласно опроснику SF-36, в большей степени у пациентов с ПКС страдает психологический компонент здоровья, также выявлено снижение жизненной активности ($39,8 \pm 18,2$ баллов), физического функционирования ($69,7 \pm 24,2$ баллов) и психического здоровья ($52,4 \pm 18,0$ баллов) [53]. А.В. Перетечикова показала, что при неврологических проявлениях ПКС наличие эмоциональных нарушений в виде депрессивного синдрома, а также высокой личностной тревожности ухудшают показатель психологического компонента КЖ. Высокий общий балл по шкале оценки астении MFI-20 приводит к снижению жизненной активности и физического функционирования, ухудшая КЖ.

По другим исследованиям, пациенты с ПКС демонстрировали ограничения КЖ, особенно выраженные в физических компонентах. При оценке маркеров КЖ, связанного со здоровьем (опросник SF-36), оценка физического компонента КЖ, связанного со здоровьем, была снижена на $15,0 \pm 9,0$ баллов (29,9%) и оценка психического компонента на $10,6 \pm 12,8$ баллов (20,6%) по сравнению с нормативными значениями [91].

1.4 – Иммунологический статус у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе, сахарным диабетом 2 типа при наличии постковидного синдрома

После острого COVID-19 дисбаланс в иммунологических показателях и клинические проявления ПКС могут сохраняться длительное время, по ряду исследований, до 6 и более месяцев [32, 130, 160].

Изменения в клиническом анализе крови не являются выраженными. С учётом доступности и массовости этого исследования, входящего в обязательный перечень исследований, включенных в углубленную диспансеризацию после COVID-19, рядом авторов предложено оценивать тип иммунной реакции по развернутому анализу крови [61]. При ранжировании пациентов на основании шкалы функционального состояния после COVID-19 (PCFS) [131] доля пациентов с активацией адаптивного и врожденного иммунитета резко возрастала при

утяжелении функциональных ограничений, а процент ареактивности иммунитета среди обследуемых, наоборот, снижался при увеличении тяжести ПКС. Подгруппа пациентов с угнетением иммунитета не показала направленных изменений при росте тяжести симптомов [61].

При этом для характеристики реакции иммунной системы более объективно использовать результаты клинического анализа крови, точнее лейкоцитарную формулу. Анализ лейкоцитов и количества лейкоцитов в отдаленном периоде после COVID-19 подтвердил стойкие изменения в виде нейтрофилии, лимфопении, изменения соотношения нейтрофилов и лимфоцитов. Наиболее типичным лабораторным изменением количества лейкоцитов у пациентов, перенесших COVID-19, является относительная или абсолютная лейкопения. Стойкие изменения количества лейкоцитов не всегда выходят за пределы референтного диапазона абсолютных значений и должны оцениваться по комплексу типичных изменений. Наличие типичных изменений количества лейкоцитов у пациента, перенесшего COVID-19, требует углубленного обследования на предмет ПКС [122].

В исследовании 2024 года не наблюдалось существенных различий в большинстве анализируемых лабораторных параметров, за исключением количества тромбоцитов, которое было значительно выше у лиц с постоянными симптомами усталости [172].

У пациентов, перенесших COVID-19 с нарушением натуральных киллеров, отечественными исследователями были выявлены нарушения тромбоцитарного ростка кроветворения (повышение уровня тромбоцитов, тромбоцитокрита на фоне снижения среднего объема тромбоцитов) и эритроидного ростка кроветворения (снижение гемоглобина, гематокрита, среднего корпускулярного объема гемоглобина, средней концентрации корпускулярного гемоглобина) [18].

Нарушения функционирования Т-лимфоцитов, возникшие в острый период COVID-19, могут сохраняться при отсутствии вируса в организме и являться одним из звеньев патогенеза ПКС. Изменения в В-клеточном звене носят разнонаправленный характер. Обнаружено снижение субпопуляций «наивных» В-

клеток и В-клеток памяти, при увеличении доли эффекторных клеток и функционально неактивных CD21^{low} В-лимфоцитов [32].

Имеет значение и нарушение регуляции иммунной системы, и эффект, вызванный иммунным ответом, может ухудшить симптомы. У пациентов с ПКС развивается дисфункциональный иммунный ответ с повышением уровня IFN- γ , IL-2, В-клеток и CD4⁺, CD8⁺, а также активация эффекторных Т-клеток с провоспалительными характеристиками. Вышеперечисленные изменения и избыточная активность иммунной системы с выбросом иммунокомпетентными клетками большого количества медиаторов воспаления усиливают повреждающее действие на органы и системы пациента, в конечном итоге провоцируя хроническое воспаление и аутоиммунные реакции [153, 177, 198].

Генерация активных форм кислорода нейтрофилами и дефекты антиоксидантной системы могут играть ведущую роль в патогенезе ПКС [89]. Рядом авторов показано увеличение интенсивности реакции респираторного взрыва (РРВ) относительно нормы даже по прошествии достаточно большого периода с момента начала COVID-19. Повышенная концентрация фибриногена, характерная для пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, также может способствовать повышению функциональной активности нейтрофилов. Увеличение интенсивности РРВ в ответ на стимуляцию фибриногеном является косвенным подтверждением этого предположения [59].

Клетки-натуральные киллеры (NK) играют важную роль в реагировании организма на внедрение вирусных агентов [153]. М. А. Добрынина и др. показали резкое, трехкратное снижение количества NK-клеток более чем у трети лиц в группе с ПКС; это снижение сопровождалось более высоким относительным уровнем Т-лимфоцитов и Т-хелперов [18, 19]. Изменения в лимфоцитах CD4⁺ были зарегистрированы и на животных моделях с MERS [23]. Лимфоцитопения наблюдалась у пациентов с COVID-19 и коррелировала с прогнозом [138].

При ПКС субпопуляции Т-клеток характеризовались фенотипическими и функциональными изменениями [20]. В ряде исследований показана схожесть изменений состава циркулирующих иммунных клеток после перенесенной

COVID-19 с таковыми при аутоиммунных заболеваниях. Определено изменение соотношения Th17/Treg за счет увеличения доли Th17 и снижения Treg [116, 135]. Наблюдался дисбаланс между Т-хелперами и Treg [98], что также указывает на аутоиммунный компонент [133].

Специфичные для COVID-19 Т-клетки памяти, вероятно, могут быть критически важными для долгосрочной иммунной защиты от COVID-19. Специфичные для острой фазы COVID-19 Т-клетки обладали фенотипом высокоактивированных цитотоксических клеток, который коррелировал с различными клиническими маркерами тяжести заболевания, в то время как специфичные для фазы выздоровления от COVID-19 Т-клетки были полифункциональными и демонстрировали фенотип клеток памяти. Данные показывают, что SARS-CoV-2 вызывает широко направленные реакции Т-клеток памяти, что в дальнейшем может препятствовать возникновению повторных эпизодов COVID-19 [136].

Несмотря на значительное число работ, посвященных данной проблеме, иммунный ответ при COVID-19 еще не полностью изучен, а окончательные данные о постинфекционном иммунитете отсутствуют. Дальнейшие исследования и точные научные данные будут иметь важное значение для более глубокого понимания патологических процессов при инфицировании вирусом SARS-CoV-2, для планирования и практики общественного здравоохранения. Дальнейшие исследования актуальны также для понимания механизмов иммунной защиты, разработки программ иммунореабилитации при ПКС, создания новых подходов к формированию восстановительного лечения пациентов, перенесших COVID-19. Расшифровка значимости отдельных звеньев клеточного и гуморального иммунитета является важным вопросом при создании эффективных вакцин и методов терапии.

ГЛАВА 2 – МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 – План исследования

Настоящее исследование проводилось в периоды 2013-2020, 2022-2023 гг на базе ГАУЗ ОТКЗ ГКБ№1 г. Челябинска (под руководством главных врачей И.А. Скорика (2013-2014 гг), Д.А. Тарасова (2014-2019, 2022-2023 гг), М.И. Угнивенко (2019-2022 гг)) с соблюдением этических принципов, изложенных в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных и медицинских исследований с участием человека» (с поправками 2008 г.) и нормативными документами «Правила клинической практики в Российской Федерации» (утверждённые Приказом Минздрава РФ № 226 от 19.06.2003 г.) и «Правила надлежащей клинической практики в Российской Федерации» (утверждённые Приказом Минздрава РФ №200н от 01.04.2016 г.), одобрено решением Независимого локального этического комитета при ГАУЗ ОТКЗ «Городская клиническая больница №1» г. Челябинска (протокол №8 от 11.04.2022 года).

Нами было обследовано 613 пациентов, получавших лечение на базе ГАУЗ ОТКЗ «Городская клиническая больница №1» г. Челябинска, однако 442 пациента были исключены из исследования, так как не соответствовали критериям включения. В основную группу вошёл 171 пациент (56 мужчин и 115 женщин) в возрасте от 36 до 70 лет (средний возраст ($M \pm m$) составил $57,74 \pm 0,80$ лет). У 111 верифицирован диагноз нарушений углеводного обмена по МКБ-10: E11.7 (сахарный диабет 2 типа) и R73.0 (нарушенная толерантность к глюкозе) и Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (2021), у 132 верифицировано состояние после COVID-19 – по МКБ-10 U09.9. Диагноз постковидного синдрома установлен на основании данных о COVID-19, полученных методом полимеразной цепной реакции, наличия IgA, M, G к вирусу SARS-CoV-2, данных компьютерной томографии о перенесенной

пневмонии. Исследование проводилось не менее чем через 6 месяцев после перенесенной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2. Все пациенты, включенные в исследование, заполняли форму добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии включения были следующими:

- Возраст старше 18 лет;
- Место проживания – Челябинск и Челябинская область;
- Поставленный диагноз – СД 2 типа, НТГ;
- Наличие COVID-19 в анамнезе с развитием ПКС;
- Подписанное информированное согласие на проведение медицинских манипуляций и передачу информации о результатах исследований полученного биологического материала третьим лицам, в том числе в научных целях.

Критерии исключения из группы обследуемых пациентов:

- Возраст менее 18 лет;
- Указания в анамнезе на наличие НУО до госпитализации в инфекционный стационар с COVID-19;
- Острые нарушения мозгового и коронарного кровообращения в анамнезе;
- Критическая ишемия нижних конечностей, синдром диабетической стопы;
- Злокачественные новообразования, психические заболевания;
- Злоупотребление алкоголем и психоактивными веществами.

Все пациенты были распределены на три группы: группа 1 – пациенты с СД 2 типа, группа 2 – пациенты, инфицированные SARS-CoV-2 в анамнезе с развитием ПКС и сопутствующей впервые выявленной гипергликемией в постковидном периоде (до инфицирования SARS-CoV-2 повышения гликемии по данным первичной медицинской документации не было выявлено), группа 3 – пациенты, инфицированные SARS-CoV-2 в анамнезе с развитием ПКС без гипергликемии.

План исследования представлен на *рисунке 3*.

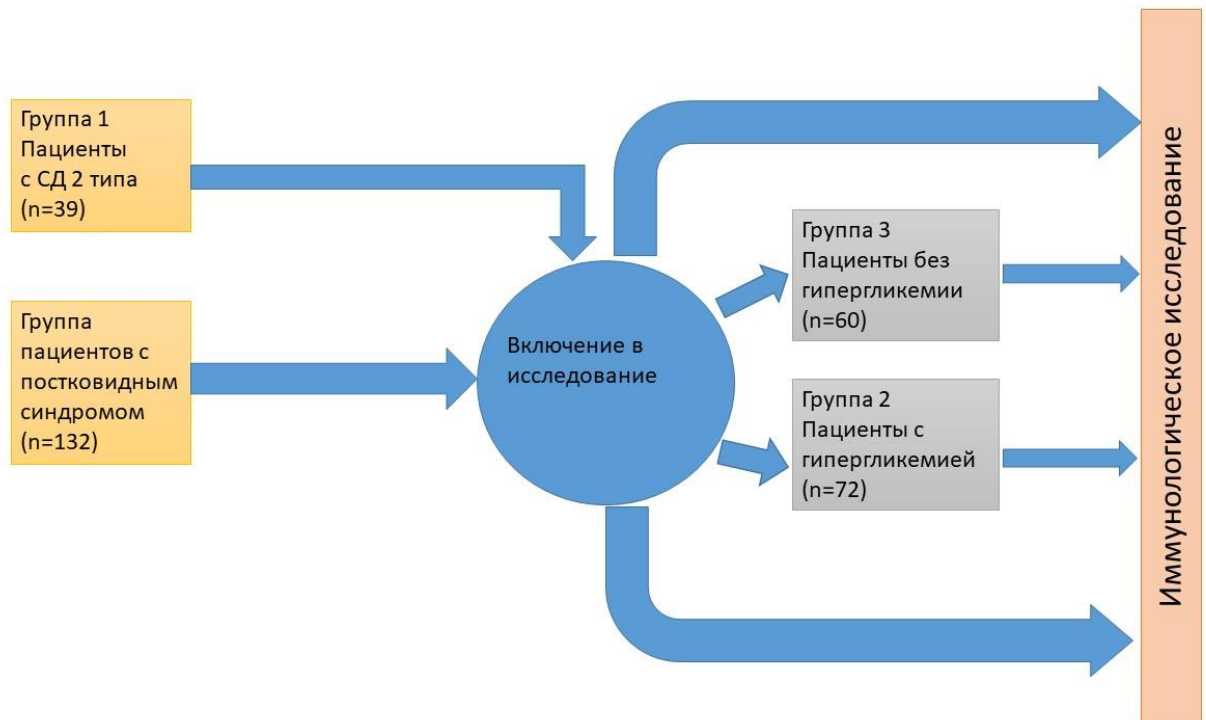


Рисунок 3 – План исследования

При анализе сопутствующей патологии к болезням мочеполовой системы относили мочекаменную болезнь, хроническую болезнь почек (ХБП), пиелонефрит. К болезням костно-мышечной системы и соединительной ткани – артроз, остеохондроз. К болезням органов пищеварения относили желчнокаменную болезнь, гастрит, неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), к болезням системы кровообращения – ГБ, ИБС (стабильную стенокардию напряжения) и нарушения ритма сердца (фибрилляция предсердий). Болезни щитовидной железы были представлены аутоиммунным тиреоидитом, диффузным нетоксическим зобом, узловым зобом. К болезням глаз относили катаракту, миопию.

Для сравнительного анализа течения ПКС были определены 3 периода перенесенной SARS-CoV-2 инфекции: 1-ый период – с марта 2020 года по апрель 2021 года, доминирующие геноварианты: «Альфа» (Alpha, B.1.1.7), «Бета» (Beta, B.1.351), «Гамма» (Gamma, P.1), 2-ой период – с мая 2021 года по декабрь 2021 года «Дельта» (Delta, B.1.617.2), 3-ий период – с января 2022 года — доминирование на территории РФ геноварианта «Омикрон» (Omicron, B.1.1.529).

2.2 – Общая клиническая характеристика пациентов

Распределение пациентов по полу было следующим: в группе 1 – мужчин – 15 (38,5%), женщин – 24 (61,5%), в группе 2 мужчин – 26 (36,1%), женщин – 46 (63,9%), в группе 3 – мужчин – 24 (40,0%), женщин – 36 (60,0%). Средний возраст пациентов составил в группе 1 – 62,0 [57,0;66,0] года, в группе 2 – 61,0 [53,3;66,5] год (с НТГ – 58,5 [54,2;62,5] лет, с СД – 63,5 [51,0;68,3] лет), в группе 3 – 56,5 [51,0;66,0] лет. Длительность течения нарушений углеводного обмена на момент включения пациентов в исследование составляла в группе 1 – 10,5 [6,75;14,0] лет, в группе 2 – НТГ – 6,0 [4,8;6,0] месяцев, СД – 6,0 [5,0;6,0] месяцев.

В группе 1 среди микрососудистых осложнений СД диабетическая ангиоретинопатия выявлена у 10 (25,6%) пациентов, диабетическая нефропатия у 21 (53,8%). Диабетическая полинейропатия диагностирована у 36 (92,3%) пациентов. Хронические нарушения мозгового кровообращения выявлены у 28 (71,8%) пациентов. В группе 2 среди пациентов с НТГ осложнений дисгликемии не выявлено, в группе 2 среди микрососудистых осложнений СД диагностирована только диабетическая дистальная нейропатия у 6 пациентов (16,7%). Макрососудистых осложнений в группе 2 не выявлено.

В группе 1 получали пероральную ССТ (группа бигуанидов, сульфонилмочевины) 11 (28,2%) пациентов, сочетание пероральной ССТ и инсулинотерапии – 23 пациента (59,0%), только инсулинотерапию – 5 пациентов (12,8%). В группе 2 все пациенты с НТГ были без ССТ. В группе 2 среди пациентов с СД получали пероральную ССТ (группа бигуанидов, иДПП-4, иНГЛТ-2) 32 (88,8%) пациента, сочетание пероральной ССТ и инсулинотерапии – 2 пациента (5,6%), только инсулинотерапию – 2 пациента (5,6%).

При оценке гликемического контроля в группе 1 средние значения препрандиального уровня глюкозы плазмы составили 9,5 ммоль/л, средний уровень HbA1c составил 7,9%. При оценке гликемического контроля в группе 2: у пациентов с СД 2 типа средние значения препрандиального уровня глюкозы плазмы составили 7,7 ммоль/л, у пациентов с НТГ – 6,6 ммоль/л, средний уровень HbA1c у пациентов с СД составил 6,1%, у пациентов с НТГ – 5,8%.

В *таблицах 1, 2* приведены сравнительные клинические характеристики пациентов всех групп. Различий по возрасту и полу между группами нами не отмечено, следовательно, представленная выборка однородна по данному показателю.

Таблица 1 – Клиническая характеристика пациентов всех групп

Сопутствующие заболевания	Группа 1, n=39	Группа 2, n=72	Группа 3, n=60
Избыточная масса тела и ожирение, n (%)	36 (92,3%)	64 (88,9%)	45 (75,0%)
Гипертоническая болезнь, n (%)	29 (74,4%)	32 (44,4%)	24 (40,0%)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	18 (46,2%)	10 (13,9%)	4 (6,7%)
Нарушения ритма сердца, n (%)	0 (0,0%)	1 (1,4%)	4 (6,7%)
Дислипидемия, n (%)	36 (92,3%)	44 (61,1%)	12 (20,0%)
Болезни органов пищеварения, n (%)	16 (41,0%)	28 (38,9%)	16 (26,7%)
из них, неалкогольная жировая болезнь печени, n (%)	10 (25,6%)	16 (22,2%)	10 (16,7%)
Болезни мочеполовой системы, n (%)	22 (56,4%)	24 (33,3%)	6 (10,0%)
Болезни щитовидной железы, n (%)	8 (20,5%)	18 (25,0%)	12 (20,0%)
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани, n (%)	16 (41,0%)	22 (30,6%)	10 (16,7%)
Болезни глаз, n (%)	12 (30,8%)	7 (9,7%)	6 (10,0%)

Таблица 2 – Клиническая характеристика пациентов группы 2

Сопутствующие заболевания	Группа 2, n=72	НТГ, n=36	СД, n=36
Избыточная масса тела и ожирение, n (%)	64 (88,9%)	30 (83,3%)	34 (94,4%)
Гипертоническая болезнь, n (%)	32 (44,4%)	10 (27,8%)	22 (61,1%)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	10 (13,9%)	4 (11,2%)	6 (16,7%)
Нарушения ритма сердца, n (%)	2 (2,8%)	2 (5,6%)	0 (0,0%)
Дислипидемия, n (%)	44 (61,1%)	14 (38,9%)	30 (83,3%)
Болезни органов пищеварения, n (%)	28 (38,9%)	14 (38,9%)	14 (38,9%)
из них, неалкогольная жировая болезнь печени, n (%)	16 (22,2%)	10 (27,8%)	6 (16,7%)
Болезни мочеполовой системы, n (%)	24 (33,3%)	12 (33,3%)	12 (33,3%)
Болезни щитовидной железы, n (%)	18 (25,0%)	6 (8,3%)	12 (33,3%)
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани, n (%)	22 (30,6%)	8 (22,2%)	14 (38,9%)
Болезни глаз, n (%)	7 (9,7%)	2 (5,6%)	6 (16,7%)

2.3 – Методы исследования

План обследования состоял из клинических, лабораторных, иммунологических и статистических методов исследований.

2.3.1 – Клинические методы исследования

1. Выявление пациентов с ПКС без НУО и с сопутствующей впервые выявленной гипергликемией в постковидном периоде (до инфицирования SARS-

CoV-2 повышения гликемии, по данным первичной медицинской документации, не было выявлено) после осмотра врачами терапевтом, аллергологом-иммунологом, пульмонологом, ЛОР-врачом, врачом-эндокринологом (2022-2023 гг.). Отбор пациентов с СД 2 типа до инфицирования SARS-CoV-2 после осмотра врача-эндокринолога (2013-2020 гг.).

2. Сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни, физикальное обследование.
3. Заполнение карты иммунологического обследования.
4. Заполнение опросника SF-36.

Опросник SF-36 (англ. – the Short Form-36) отражает общее благополучие и степень удовлетворенности теми сторонами жизнедеятельности человека, на которые влияет состояние здоровья. SF-36 состоит из 36 вопросов, сгруппированных в восемь шкал:

1. Physical Functioning (PF) – физическое функционирование, отражающее степень, в которой состояние здоровья позволяет осуществлять физические нагрузки (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и т. п.);
2. RolePhysical (RP) – влияние физического состояния на ролевое функционирование (работу, выполнение будничной деятельности);
3. Bodily Pain (BP) – интенсивность боли и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома;
4. General Health (GH) – общее состояние здоровья, оценка больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения;
5. Vitality (VT) – жизнеспособность (подразумевает ощущение себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным);
6. Social Functioning (SF) – социальное функционирование, определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение);
7. RoleEmotional (RE) – влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование, предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности

(включая увеличение затрат времени, уменьшение объема выполненной работы, снижение качества ее выполнения и т. п.);

8. Mental Health (МН) – самооценка психического здоровья, характеризует настроение (наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций).

Шкалы сформированы таким образом, что чем выше значение показателя шкалы (от 0 до 100), тем лучше оценка по избранной шкале. Из них формируют два параметра: психологический и физический компоненты здоровья. Пациенты заполняли опросник самостоятельно, анализ результатов проводился с использованием специально разработанной компьютерной программы. Компьютерная интерпретация тестирования основана на показателях, выраженных в процентах: 0%-20% - низкий показатель КЖ, 21%-40% - пониженный показатель КЖ, 41%-60% - средний показатель КЖ, 61%-80% - повышенный показатель КЖ, 81%-100% - высокий показатель КЖ.

2.3.2 – Лабораторные методы исследования

Лабораторные исследования по общепринятой методике (общий анализ крови, общий анализ мочи, гликированный гемоглобин, биохимические исследования, липидограмма).

Общий анализ крови (25 параметров: лейкоцитарный, эритроцитарный и тромбоцитарный ростки кроветворения), количественный и качественный состав ростков кроветворения проведен стандартизованным методом на гематологическом анализаторе Medonic M20 (Швеция).

2.3.3 – Иммунологические методы исследования

Методом проточной цитометрии на приборе Navius (BectonCoulter, США) изучали лимфоциты, имеющие следующие маркеры: CD45+ (панлейкоцитарный маркер для гейтирования лимфоцитов), CD45+, CD3+ (Т-лимфоциты), CD45+, CD3+, CD4+ (хелперы индукторы), CD45+, CD3+, CD8+ (цитотоксические Т-лимфоциты), CD45+, CD3+ CD16+, 56+ (ТНК-клетки) CD45+, CD3-, CD16+, 56+ (натуральные киллеры), CD45+, CD3-, CD19+ CD5+ (В-лимфоциты), CD45+, CD3+, CD4+, CD25+, CD127- (Т-регуляторные клетки/супрессоры), CD45+, CD3+, CD4+,

CD25+ (активированные хелперы, ранняя активация лимфоцитов), CD45+, CD3+, HLA-DR (активированные Т-лимфоциты – поздняя активация лимфоцитов), В-клетки с фенотипом CD3-CD19+CD27+, при помощи моноклональных антител «БекманКультер», «Биолегенда» (США). Оценку иммунного статуса проводили по стандартизированной технологии оценки лимфоцитарного звена иммунитета [18, 48].

Оценка фагоцитарной активности частиц латекса диаметром 1,7 мкм нейтрофилами (активность фагоцитоза, интенсивность фагоцитоза, фагоцитарное число); спонтанная и индуцированная НСТ-активность нейтрофилов морфологическим методом (световая микроскопия с использованием микроскопов Olympus (Япония) [33]. Исследование проводилось общепринятыми методами оценки функциональной активности фагоцитов.

Уровни общих IgA, G, M, C3a и C5a компонентов комплемента методом иммуноферментного и иммунофлюоресцентного анализа на иммуноферментном анализаторе Multiscan FC Thermoscientific (Китай). Исследование проводилось общепринятыми стандартизованными методами иммуноферментного анализа (тест-системы компаний ВекторБест, Россия; ООО «Цитокин», Россия).

Методом мультиплексной оценки концентраций хемокинов в сыворотке крови: IL-8, MIP-1 β .

Оборудование:

Цитофлюориметр «Navios» (BeckmanCoulter, США), линейка микроскопов Olympus (Япония), мультиплексный анализатор для геномного и протеомного анализа биомаркеров Magpix100 (Luminex, США), иммуноферментный анализатор Multiscan FC Thermoscientific (Китай), иммунохемилюминетр Mindray SL-1200 A (Китай), гематологический анализатор Medonic M20 (Швеция), сопутствующее оборудование (центрифуги, шейкеры, термостаты и т.д.), компьютеры с пакетами прикладных программ, необходимых для математического и статистического анализа полученных результатов.

Лабораторные клинические исследования произведены на базе Института иммунологии и физиологии УрО РАН (г. Екатеринбург, директор О.Э. Соловьёва).

2.3.4 – Статистические методы

По результатам исследования была сформирована база данных в Excel (MS Office 2007). Обработка данных осуществлялась на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Statistica v. 8.0 for Windows и IBM SPSS Statistics, Version 19.0. Цифровые данные проверяли на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова-Смирнова в программе Statistica 8.0. Сравнение данных, подчиняющихся нормальному распределению, осуществлялось с помощью параметрического t-критерия Стьюдента, для множественных сравнений использован многофакторный анализ ANOVA; в противном случае – непараметрические критерии: U-критерий Манна-Уитни для парных сравнений, метод Конновера. С целью выявления взаимосвязей между исследуемыми параметрами использовали коэффициент корреляции Спирмена (R). Отличия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Характеристика выборок представлена в формате «Me (Q 25; Q 75)», где Me – медиана, Q 25, Q 75 – значение нижнего и верхнего квартиля соответственно.

ГЛАВА 3 – РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРГЛИКЕМИЕЙ

3.1 – Клиническая характеристика пациентов исследуемых групп

Нами был обследован 171 пациент, соответствующий критериям включения. По результатам комплексной оценки жалоб, анамнеза, физикального обследования проводился сравнительный анализ исследуемых групп. Группа 1 сформирована из пациентов с СД 2 типа (n=39), группа 2 – из пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 в анамнезе с развитием ПКС и сопутствующей впервые выявленной гипергликемией в постковидном периоде (n=72), группа 3 – из пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 в анамнезе с развитием ПКС без гипергликемии (n=60).

3.1.1 – Особенности течения постковидного синдрома у пациентов с нарушениями углеводного обмена

В исследование было включено 72 пациента, перенесшего SARS-CoV-2 инфекцию с развитием ПКС и выявлением впервые гипергликемии в постковидном периоде. Согласно Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД (2021), у 36 пациента верифицирован диагноз НТГ (группа 1), у 36 – СД 2 типа (группа 2).

При детализации жалоб у пациентов с НУО было выявлено, что наиболее распространенными были общая слабость – у 77,8% пациентов, ухудшение памяти – 66,7%. Распространенность нарушений сна в данной группе пациентов составила 61,1%, тревожности – 50,0%, уменьшения жизненной активности – 55,6%. Среди респираторных симптомов в 20% случаях наблюдалась одышка. С меньшей частотой были выявлены другие симптомы: у 2,8% пациентов кашель, у 8,3% – боли в груди, у 2,8% – боли в горле/затруднения глотания и у 2,8% – выделение мокроты. Кроме того, совокупная распространенность anosмии/потери обоняния/расстройства обоняния и агевзии/потери вкуса/расстройства вкуса

составила 8,3% и 5,6% соответственно. Что касается других типов симптомов, объединенная распространенность составила 16,7% для боли в ногах, 11,1% для мышечной боли/миалгии, 16,7% для боли в суставах, 8,3% для боли в спине/пояснице, 22,2% по головной боли, 11,1% по головокружению и 5,6% для сердцебиения, 44,4% для повышения артериального давления. Лихорадка, рвота/тошнота, диарея, боль в животе и потеря аппетита были редкими симптомами, с общей распространенностью 2,8%, 0,0%, 0,0%, 2,8% и 8,3% соответственно (рисунок 4).

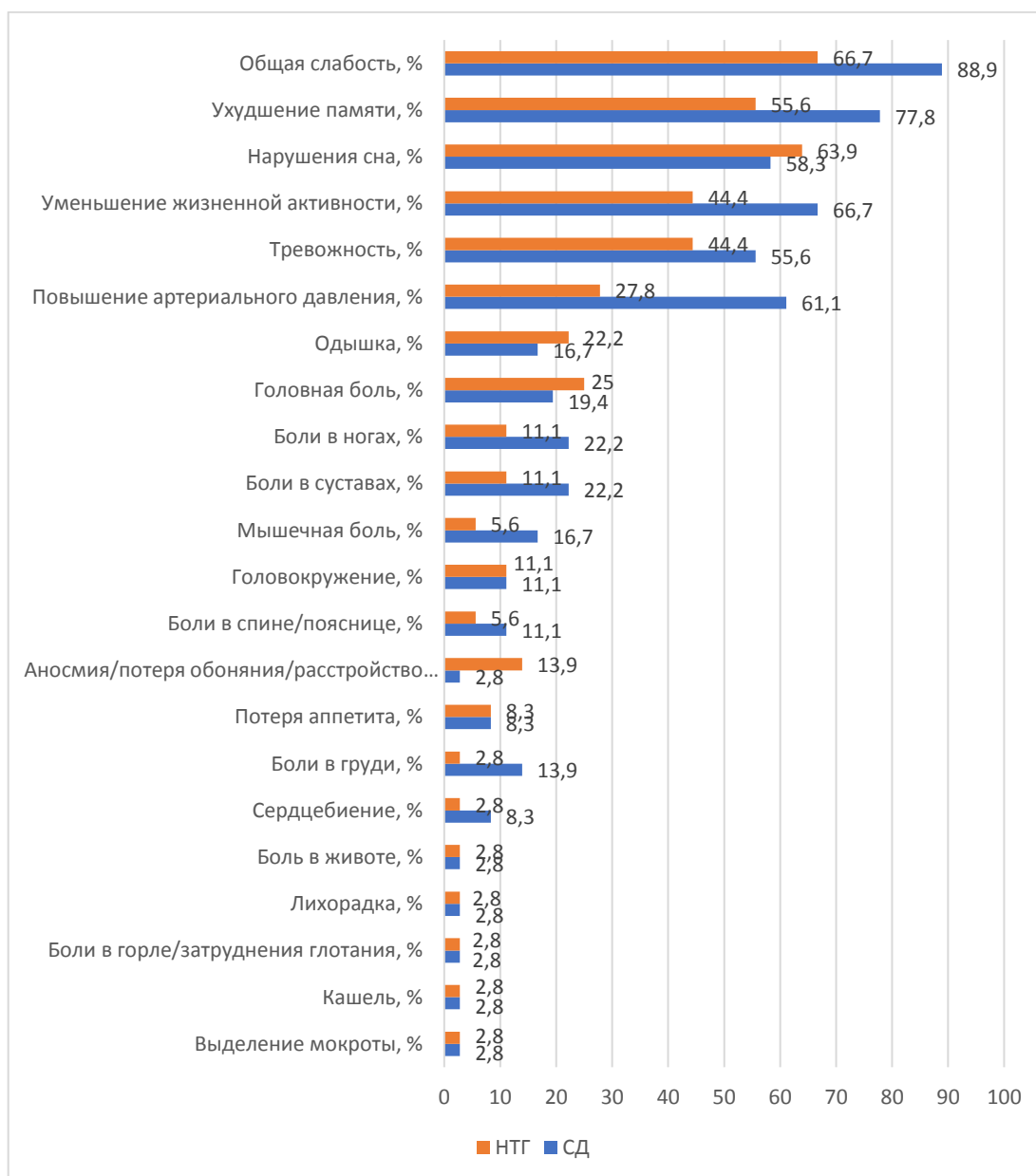


Рисунок 4 – Симптомы постковидного синдрома у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и сахарным диабетом

Примечание: * - $p < 0,05$

Как следует из приведенных данных, когнитивные нарушения и поражение сердечно-сосудистой системы выходят на первый план. При сравнительном анализе не получено статистически значимых различий в зависимости от вида НУО.

Всем пациентам в острый период COVID-19 на стационарном этапе проведена компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК), распределение по стадиям составило: КТ1 – 36,1% (n=26), КТ2 – 44,4% (n=32), КТ3 – 13,9% (n=10), КТ4 – 5,6% (n=4) (рисунок 5, таблица 3).

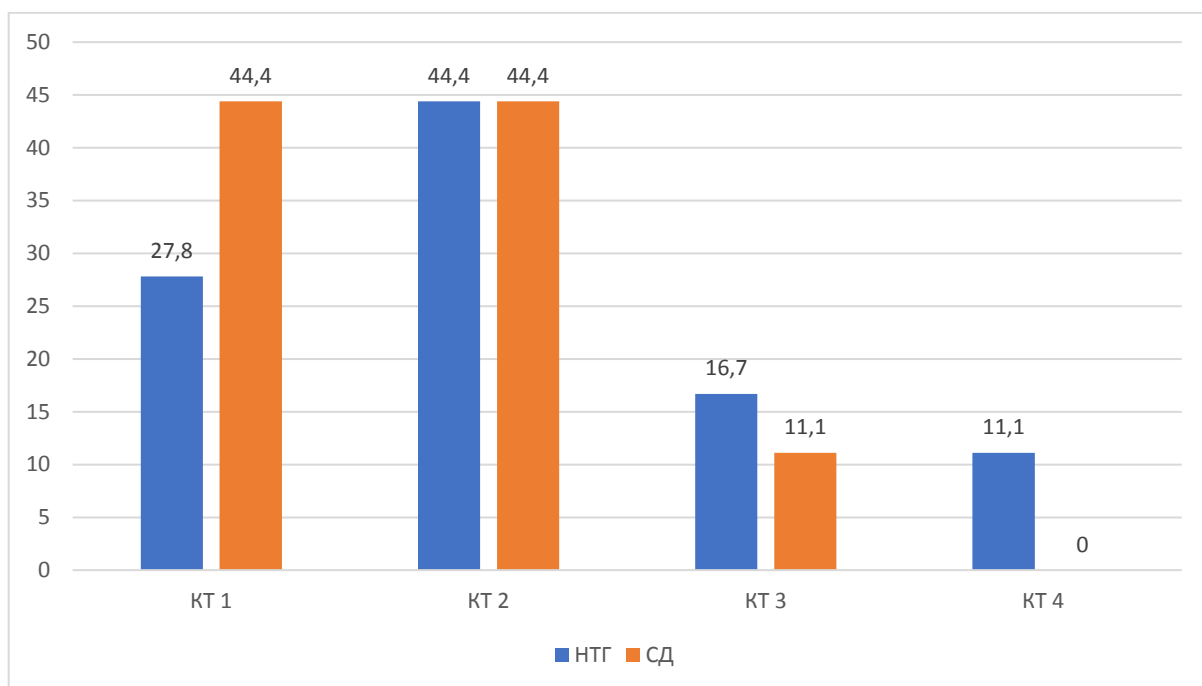


Рисунок 5 – Стадии компьютерной томографии органов грудной клетки у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и сахарным диабетом

Таблица 3 – Стадии компьютерной томографии органов грудной клетки у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и сахарным диабетом 2 типа в зависимости от пола

Стадии КТ	НТГ (n=36)		СД (n=36)	
	жен	муж	жен	муж
КТ1, n (%)	8 (22,2%)	2 (5,6%)	4 (11,1%)	12 (33,3%)
КТ2, n (%)	12 (33,3%)	4 (11,1%)	14 (38,9%)	2 (5,6%)
КТ3, n (%)	4 (11,1%)	2 (5,6%)	2 (5,6%)	2 (5,6%)
КТ4, n (%)	2 (5,6%)	2 (5,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

В группе пациентов с НТГ при КТ1 и КТ2, КТ3 преобладают женщины, в группе СД – при КТ1 – преобладают мужчины, при КТ2 – женщины.

Проведён ретроспективный анализ первичной медицинской документации для определения факторов риска развития НУО в дальнейшем. Наиболее часто встречались следующие факторы риска: средний возраст пациентов ≥ 45 лет (в обеих группах), ИМТ ≥ 25 кг/м² (в группе с НТГ у 30 (83,3%) пациентов, в группе с СД у 34 (94,4%)), семейный анамнез СД 2 типа (в группе 1 выявлен у 11,1% (n=4) пациентов, в группе 2 – у 22,2% (n=8)), АГ (в группе с НТГ у 10 (27,8%), в группе с СД у 22 (61,1%) пациентов).

У 68 (94,4%) пациентов выявлена по крайней мере одна сопутствующая патология помимо НУО. Наиболее распространенными заболеваниями являлись избыточная масса тела и ожирение – 64 (88,9%), дислипидемия – 44 (61,1%), ГБ – 32 (44,4%). В группе НТГ распространенность гиперхолестеринемии (ГХС) (уровень общего холестерина (ОХС) $\geq 5,0$ ммоль/л) составила 38,9% (n=14), из них, выраженное повышение уровня ОХС $>6,2$ ммоль/л встречалось в 57,1% (n=8). В группе СД 2 типа распространенность ГХС составила 83,3% (n=30), из них, выраженное повышение уровня ОХС $>6,2$ ммоль/л встречалось в 46,7% (n=14). Атерогенные сдвиги в липидном профиле в виде ГХС в обеих группах обусловлены в основном повышенным ($\geq 3,0$ ммоль/л) уровнем ХС ЛНП. Сравнение частоты сопутствующих заболеваний в зависимости от пола выявило большую распространенность избыточной массы тела и ожирения у женщин в обеих группах (в группе НТГ у 20 женщин против 10 мужчин, в группе СД у 20 женщин против 14 мужчин). Также среди женщин чаще встречалась ГБ (в группе НТГ у 6 женщин против 4 мужчин, в группе СД у 14 женщин против 8 мужчин).

3.1.2 – Сравнительный анализ пациентов с сахарным диабетом 2 типа с постковидным синдромом и без него

Для дальнейшего анализа пациентов, страдающих СД 2 типа, были определены 2 группы: 1-ая группа – без сопутствующего ПКС (n=39), 2-ая группа – с ПКС (n=36).

Распределение пациентов по полу было следующим: в 1-ой группе: мужчин – 12 (30,8%), женщин – 27 (69,2%), во 2-ой группе: мужчин – 16 (44,4%), женщин – 20 (55,6%). Средний возраст пациентов составил в 1-ой группе 62,0 [57,0;66,0] лет, во 2-ой – 63,5 [51,0;68,3] лет. Длительность течения СД на момент включения пациентов в исследование составляла в 1-ой группе 10,5 [6,8;14,0] лет, во 2-ой – 6,0 [5,0;6,0] месяцев.

В группе 1 среди микрососудистых осложнений СД диабетическая ангиоретинопатия выявлена у 10 (25,6%) пациентов, диабетическая нефропатия у 21 (53,8%). Диабетическая полинейропатия диагностирована у 36 (92,3%) пациентов. Хронические нарушения мозгового кровообращения выявлены у 28 (71,8%) пациентов. Заболевания артерий нижних конечностей выявлены у 37 (94,9%) пациентов. В группе 2 среди микрососудистых осложнений СД диагностирована только диабетическая дистальная нейропатия у 6 пациентов (16,7%). Макрососудистых осложнений в исследуемой группе не выявлено.

В группе 1 получали пероральную сахароснижающую терапию (группа бигуанидов, сульфонилмочевины) 11 (28,2%) пациентов, сочетание пероральной сахароснижающей терапии и инсулинотерапии – 23 пациента (59,0%), только инсулинотерапию – 5 пациентов (12,8%). В группе 2 получали пероральную сахароснижающую терапию (группа бигуанидов, иДПП-4, иНГЛТ-2) 32 (88,8%) пациента, сочетание пероральной сахароснижающей терапии и инсулинотерапии – 2 пациентов (5,6%), только инсулинотерапию – 2 пациента (5,6%).

При оценке гликемического контроля в 1-ой группе средние значения препрандиального уровня глюкозы плазмы составили 9,5 ммоль/л, средний уровень HbA1c составил 7,9%; во 2-ой группе средние значения препрандиального уровня глюкозы плазмы составили 7,7 ммоль/л, средний уровень HbA1c составил 6,1%. Семейный анамнез СД 2 типа в группе 1 выявлен у 53,9% (n=21) пациентов, в группе 2 – у 22,2% (n=8) ($p<0,027$). Сопутствующие заболевания представлены на рисунке 6 и значимо не отличались.

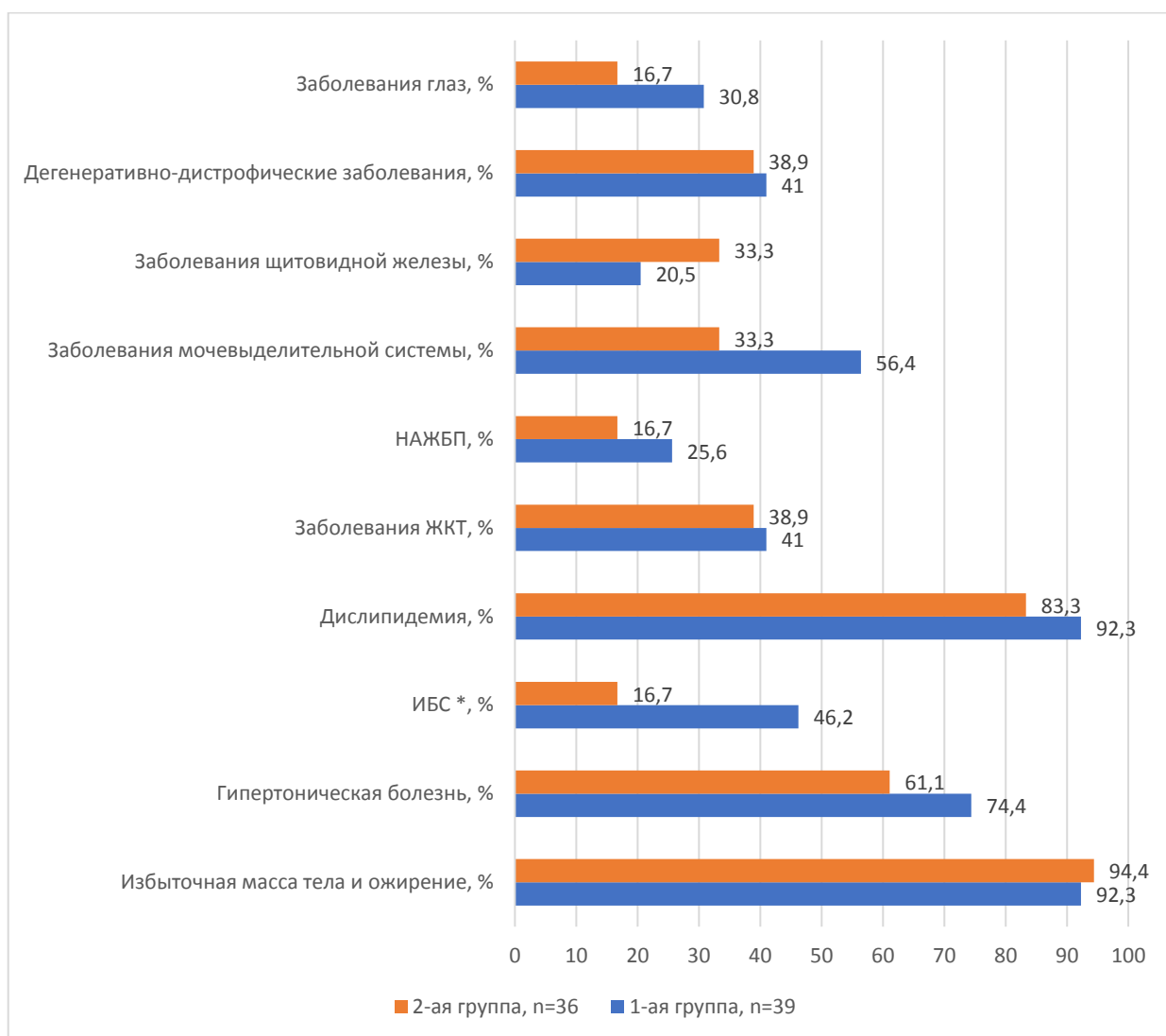


Рисунок 6 – Сопутствующие заболевания у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с постковидным синдромом (2-ая группа) и без него (1-ая группа)

Примечание: * - $p < 0,05$.

Триггерная роль в возникновении СД2 типа у лиц, перенесших COVID-19, реализуется вне зависимости от наследственной предрасположенности.

При сопоставимости по полу и возрасту в обеих группах наиболее распространенными заболеваниями были избыточная масса тела и ожирение, дислипидемия, ГБ. Сравнение частоты сопутствующих заболеваний выявило большую распространенность ИБС в группе пациентов с СД 2 типа без ПКС ($p=0,033$).

3.1.3 – Сравнительный анализ постковидного синдрома у пациентов с НУО и без них

Проанализированы жалобы, данные анамнеза, объективного статуса у пациентов группы 2 (пациенты, инфицированные SARS-CoV-2 в анамнезе с развитием ПКС и сопутствующей впервые выявленной гипергликемией в постковидном периоде, n=72) и группы 3 (пациенты, инфицированные SARS-CoV-2 в анамнезе с развитием ПКС без гипергликемии, n=60). Частота встречаемости жалоб среди исследуемых групп представлена на *рисунке 7*.

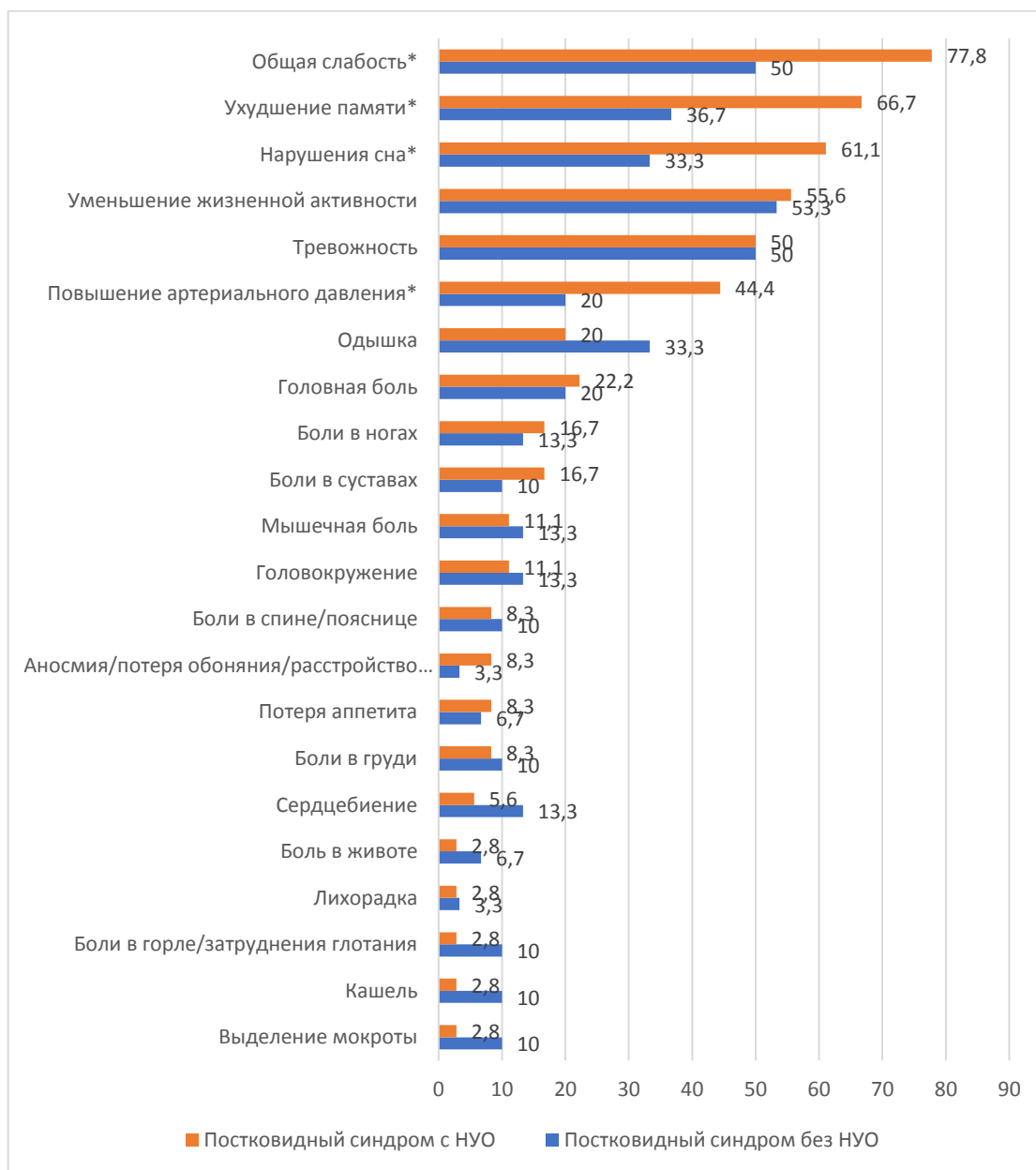


Рисунок 7 – Симптомы постковидного синдрома у пациентов с нарушениями углеводного обмена и без них

Примечание: * - $p < 0,05$.

Среди пациентов с ПКС без НУО лидируют жалобы на уменьшение жизненной активности (53,3%), общую слабость (50,0%) и ухудшение памяти (36,7%). При сравнительном анализе в группе с НУО чаще встречались жалобы на общую слабость ($p=0,009$), ухудшение памяти ($p=0,029$), нарушения сна ($p=0,014$), повышение АД ($p=0,037$).

В обеих группах преобладают жалобы, указывающие на когнитивные нарушения и сердечно-сосудистые повреждения. При анализе сопутствующих заболеваний в группе с НУО статистически значимо чаще встречаются дислипидемия ($p=0,001$) и заболевания мочевыделительной системы ($p=0,025$) (таблица 4).

Таблица 4 – Сравнительная характеристика сопутствующих заболеваний исследуемых групп

Сопутствующие заболевания	Группа 2, n=72	Группа 3, n=60
Избыточная масса тела и ожирение, n (%)	64 (88,9%)	45 (75,0%)
Гипертоническая болезнь, n (%)	32 (44,4%)	24 (40,0%)
ИБС, n (%)	10 (13,9%)	4 (6,7%)
Нарушения ритма сердца, n (%)	1 (1,4%)	4 (6,7%)
Дислипидемия, n (%)	44 (61,1%)	12 (20,0%) *
Болезни органов пищеварения, n (%)	28 (38,9%)	16 (26,7%)
из них, НАЖБП, n (%)	16 (22,2%)	10 (16,7%)
Болезни мочеполовой системы, n (%)	24 (33,3%)	6 (10,0%) *
Болезни щитовидной железы, n (%)	18 (25,0%)	12 (20,0%)
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани, n (%)	22 (30,6%)	10 (16,7%)
Болезни глаз, n (%)	7 (9,7%)	6 (10,0%)
Примечание * - $p<0,05$		

Характеристика пациентов в зависимости от степени поражения легочной ткани по данным КТ представлена в таблице 5.

Таблица 5 - Распределение пациентов с постковидным синдромом по тяжести перенесенной коронавирусной пневмонии согласно данным компьютерной томографии

Степень поражения легких	Пациенты с ПКС и гипергликемией (n=72)	Пациенты с ПКС без гипергликемии (n=60)
КТ-1 (легкая), n (%)	26 (36,1%)	24 (40,0%)
КТ-2 (умеренная), n (%)	32 (44,4%)	26 (43,3%)
КТ-3 (среднетяжелая), n (%)	10 (13,9%)	9 (15,0%)
КТ-4 (тяжелая), n (%)	4 (5,6%)	1 (1,7%)

Как следует из данных таблицы 5, легкая и умеренная степень поражения легких практически в равных долях встречается в обеих группах. Статистически значимых различий среди исследуемых групп по объему поражения легочной ткани не было выявлено.

Проведён анализ результатов клинического анализа крови в исследуемых группах (таблица 6).

Таблица 6 – Показатели клинического анализа крови у пациентов с постковидным синдромом в зависимости от наличия впервые выявленных нарушений углеводного обмена

Показатель	Группа 2, n=72	Группа 3, n=60
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	6,5 (5,4; 7,2)	5,2 (4,4; 6,1)
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	4,7 (4,38; 5,0)	4,5 (4,2; 4,8)
Гемоглобин, г/л	135,0 (122,0; 146,5)	133,0 (127,0; 145,0)
Гематокрит, %	40,2 (36,3; 42,6)	39,6 (37,9; 43,3)
Средний корпускулярный объем, фл	85,2 (82,7; 88,3)	88,9 (87,2; 90,8)
Среднее содержание гемоглобина, пг	28,8 (27,8; 31,1)	30,1 (29,0; 30,5)

Продолжение таблицы 6

Средняя концентрация корпускулярного гемоглобина, г/дл	339,5 (332,0; 347,8)	334,0 (331,0; 340,0)
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	248,0 (205,5; 324,8)	210,5 (165,0; 246,0)
Лимфоциты, %	35,5 (30,5; 40,8)	39,0 (31,0; 46,0)
Моноциты, %	8,0 (7,0; 9,0)	7,0 (6,0; 9,0)
Сегментоядерные нейтрофилы, %	53,0 (45,0; 56,8)	49,0 (45,0; 58,0)
Палочкоядерные нейтрофилы, %	1,0 (0,0; 2,0)	1,0 (0,0; 2,0)
Эозинофилы, %	2,5 (1,0; 5,0)	3,0 (1,0; 4,0)
Лимфоциты, абс.	2,4 (1,9; 2,8)	2,0 (1,6; 2,5)
Моноциты, абс.	0,5 (0,4; 0,7)	0,4 (0,3; 0,5)
Гранулоциты, абс.	3,2 (2,8; 4,2)	2,9 (2,1; 3,4)
Ширина распределения клеток красной крови, %	15,2 (12,4; 15,8)	15,3 (14,8; 15,8)
Тромбоцитокрит, %	0,2 (0,1; 0,2)	0,2 (0,1; 0,2)
Средний объем тромбоцита, фл	7,8 (6,2; 8,3)	8,2 (7,8; 8,4)
Ширина распределения тромбоцита, %	11,7 (11,0; 12,5)	12,0 (11,3; 12,4)

3.1.4 – Показатели качества жизни исследуемых групп по данным опросника SF – 36

В исследуемых группах проведено анкетирование с использованием опросника SF-36. Данные представлены в *таблицах 7, 8, 9, 10, 11*.

Определено снижение всех аспектов КЖ у пациентов с СД 2 типа, вне зависимости от наличия ПКС. ПКС оказал наиболее значимое влияние у пациентов с СД 2 типа на значения физического компонента здоровья, а именно на физическое и ролевое функционирование (выявлены пониженные и средние показатели) (*таблица 7*).

Таблица 7 – Показатели качества жизни пациентов с сахарным диабетом 2 типа по данным шкал SF – 36

Шкала опросника SF-36	1 группа Пациенты с СД 2 типа без ПКС (n=39)	2 группа Пациенты с СД 2 типа с ПКС (n=36)	Значение р
Физический компонент здоровья, %	42,36 (33,53; 48,93)	34,21 (32,17; 39,27)	0,011*
Психологический компонент здоровья, %	46,88 (35,16; 54,90)	44,96 (34,01; 55,12)	0,810
PF, %	75,00 (50,00; 80,00)	57,50 (41,25; 71,25)	0,042*
RP, %	75,00 (25,00; 100,00)	37,50 (0,00; 75,00)	0,022*
BP, %	41,00 (30,00; 61,00)	32,00 (28,00; 41,00)	0,129
GH, %	52,00 (40,00; 65,00)	42,50 (30,00; 53,75)	0,111
VT, %	55,00 (40,00; 65,00)	42,50 (30,00; 61,25)	0,205
SF, %	75,00 (62,50; 100,00)	75,00 (62,00; 87,63)	0,372
RE, %	100,00 (33,33; 100,00)	66,84 (0,00; 100,00)	0,339
MN, %	64,00 (48,00; 80,00)	62,50 (47,00; 82,50)	0,836

Примечание: *имеются достоверные различия по U-критерию Манна-Уитни, $p < 0,05$. PF – физическое функционирование, RP – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, BP – интенсивность боли, GH – общее состояние здоровья, VT – жизненная активность, SF – социальное функционирование, RE – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, MN – психическое здоровье.

При сравнении разницы между полом и параметрами SF-36 в группе пациентов без ПКС было показано, что КЖ значительно снизилось у пациенток по сумме баллов физического компонента здоровья SF-36 ($p = 0,015$) за счет значений физического функционирования ($p = 0,038$), интенсивности боли ($p = 0,047$); также в этой группе выявлено значимое снижение значений социального функционирования среди женщин ($p = 0,041$). В группе пациентов с ПКС среди женщин в сравнении с мужчинами значимо были снижены значения по ролевому

функционированию, обусловленному физическим состоянием ($p = 0,043$). Среди женщин ПКС оказал наиболее значимое влияние на снижение значений по ролевому функционированию, обусловленному физическим состоянием ($p = 0,018$), среди мужчин по сумме баллов физического компонента здоровья ($p = 0,028$) за счет значений физического функционирования ($p = 0,040$) (таблица 8).

Таблица 8 – Показатели качества жизни пациентов с сахарным диабетом 2 типа по данным шкал SF – 36 в зависимости от пола

Шкала опросника SF-36	1 группа Пациенты с СД 2 типа без ПКС (n=39)		2 группа Пациенты с СД 2 типа с ПКС (n=36)		Значение p
	Жен (n=24) p ₁	Муж (n=15) p ₂	Жен (n=20) p ₃	Муж (n=16) p ₄	
Физический компонент здоровья, %	38,0 (32,99; 47,13)	48,630 (40,59; 52,45)	33,29 (32,17; 36,04)	38,60 (32,00; 43,35)	p ₁₋₂ =0,015* p ₁₋₃ =0,079 p ₂₋₄ =0,028* p ₃₋₄ =0,274
Психологический компонент здоровья, %	46,09 (34,53; 53,71)	49,07 (39,48; 57,74)	39,29 (26,51; 55,12)	48,55 (34,67; 58,11)	p ₁₋₂ =0,309 p ₁₋₃ =0,724 p ₂₋₄ =0,875 p ₃₋₄ =0,408
PF, %	60,00 (46,25; 80,00)	80,00 (70,00; 95,00)	55,00 (51,25; 71,25)	57,50 (35,00; 77,50)	p ₁₋₂ =0,038* p ₁₋₃ =0,322 p ₂₋₄ =0,040* p ₃₋₄ =0,762
RP, %	75,00 (25,00; 93,75)	100,00 (50,00; 100,00)	25,00 (0,00; 50,00)	75,00 (12,50; 93,75)	p ₁₋₂ =0,091 p ₁₋₃ =0,018* p ₂₋₄ =0,238 p ₃₋₄ =0,043*
BP, %	32,00 (24,00; 41,00)	52,00 (32,00; 84,00)	32,00 (22,00; 41,00)	32,00 (30,50; 41,00)	p ₁₋₂ =0,047* p ₁₋₃ =0,669 p ₂₋₄ =0,056 p ₃₋₄ =0,762

Продолжение таблицы 8

GH, %	45,00 (31,25; 64,25)	57,00 (45,00; 65,00)	42,50 (30,00; 46,25)	52,50 (26,25; 66,50)	$p_{1-2}=0,110$ $p_{1-3}=0,287$ $p_{2-4}=0,636$ $p_{3-4}=0,633$
VT, %	52,50 (31,25; 65,00)	55,00 (40,00; 80,00)	37,50 (26,25; 56,25)	50,00 (33,75; 80,00)	$p_{1-2}=0,296$ $p_{1-3}=0,159$ $p_{2-4}=0,825$ $p_{3-4}=0,173$
SF, %	75,00 (62,00; 87,88)	100,00 (62,50; 100,00)	75,00 (59,00; 87,50)	75,00 (62,13; 97,00)	$p_{1-2}=0,041^*$ $p_{1-3}=0,926$ $p_{2-4}=0,190$ $p_{3-4}=0,633$
RE, %	83,50 (33,00; 100,00)	100,00 (33,33; 100,00)	66,67 (0,00; 100,00)	66,84 (16,67; 91,75)	$p_{1-2}=0,598$ $p_{1-3}=0,752$ $p_{2-4}=0,392$ $p_{3-4}=0,897$
MH, %	60,00 (45,00; 76,00)	68,00 (56,00; 84,00)	56,00 (37,00; 92,00)	68,50 (60,00; 81,50)	$p_{1-2}=0,502$ $p_{1-3}=0,867$ $p_{2-4}=0,825$ $p_{3-4}=0,515$

Примечание: *имеются достоверные различия по U-критерию Манна-Уитни, $p < 0,05$. PF – физическое функционирование, RP – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, BP – интенсивность боли, GH – общее состояние здоровья, VT – жизненная активность, SF – социальное функционирование, RE – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, MH – психическое здоровье.

У пациентов с ПКС и гипергликемией выявлено снижение всех аспектов КЖ, вне зависимости от вида НУО. При сравнении разницы между видом НУО и параметрами SF-36 в группе пациентов с ПКС было показано, что КЖ значимо не различалось в исследуемых группах (таблица 9).

Таблица 9 – Показатели качества жизни пациентов с постковидным синдромом в зависимости от вида нарушений углеводного обмена по данным шкал SF – 36

Шкала опросника SF-36	Пациенты с НТГ и ПКС(n=36)	Пациенты с СД 2 типа и ПКС (n=36)	Значение p
Физический компонент здоровья, %	33,05 (32,66; 34,88)	34,21 (32,17; 39,27)	0,719
Психологический компонент здоровья, %	54,12 (41,35; 55,12)	44,96 (34,01; 55,12)	0,239
PF, %	55,00 (48,75; 70,00)	57,50 (41,25; 71,25)	0,719
RP, %	25,00 (0,00; 50,00)	37,50 (0,00; 75,00)	0,339
BP, %	32,00 (29,50; 41,00)	32,00 (28,00; 41,00)	0,864
GH, %	42,50 (35,00; 46,25)	42,50 (30,00; 53,75)	0,963
VT, %	55,00 (37,50; 65,00)	42,50 (30,00; 61,25)	0,214
SF, %	87,50 (75,00; 87,50)	75,00 (62,00; 87,63)	0,279
RE, %	100,00 (50,00; 100,00)	66,84 (0,00; 100,00)	0,239
MN, %	72,00 (58,00; 83,00)	62,50 (47,00; 82,50)	0,462

Примечание - PF – физическое функционирование, RP – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, BP – интенсивность боли, GH – общее состояние здоровья, VT – жизненная активность, SF – социальное функционирование, RE – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, MN – психическое здоровье.

В группе пациентов с ПКС и НТГ значимых различий в параметрах SF-36 в зависимости от пола не выявлено. Было показано, что КЖ значимо не отличалось по половой принадлежности и в сравнении с группой пациентов с ПКС и СД 2 типа. В группе пациентов с ПКС и СД 2 типа среди женщин в сравнении с мужчинами значимо были снижены значения по ролевому функционированию, обусловленному физическим состоянием ($p = 0,043$) (таблица 10).

Таблица 10 – Показатели качества жизни у пациентов с постковидным синдромом по данным шкал SF – 36 в зависимости от пола и вида нарушений углеводного обмена

Шкала опросника SF-36	Пациенты с НТГ и ПКС (n=36)		Пациенты с СД 2 типа и ПКС (n=36)		Значение p
	Жен (n=26) p ₁	Муж (n=10) p ₂	Жен (n=20) p ₃	Муж (n=16) p ₄	
Физический компонент здоровья, %	34,88 (32,50; 34,88)	32,82 (32,50; 38,47)	33,29 (32,17; 36,04)	38,60 (32,00; 43,35)	p ₁₋₂ =0,566 p ₁₋₃ =0,738 p ₂₋₄ =0,622 p ₃₋₄ =0,274
Психологический компонент здоровья, %	54,12 (43,41; 55,12)	43,41 (35,16; 57,15)	39,29 (26,51; 55,12)	48,55 (34,67; 58,11)	p ₁₋₂ =0,775 p ₁₋₃ =0,208 p ₂₋₄ =0,943 p ₃₋₄ =0,408
PF, %	50,00 (47,50; 70,00)	60,00 (52,50; 75,00)	55,00 (41,25; 71,25)	57,50 (35,00; 77,50)	p ₁₋₂ =0,443 p ₁₋₃ =0,693 p ₂₋₄ =0,724 p ₃₋₄ =0,762
RP, %	25,00 (0,00; 50,00)	0,00 (0,00; 62,50)	25,00 (0,00; 50,00)	75,00 (12,50; 93,75)	p ₁₋₂ =0,775 p ₁₋₃ =0,738 p ₂₋₄ =0,171 p ₃₋₄ =0,043*
BP, %	41,00 (27,00; 41,00)	32,00 (27,00; 36,50)	32,00 (22,00; 41,00)	32,00 (30,50; 41,00)	p ₁₋₂ =0,443 p ₁₋₃ =0,605 p ₂₋₄ =0,724 p ₃₋₄ =0,762
GH, %	45,00 (37,50; 47,50)	35,00 (30,00; 45,00)	42,50 (30,00; 46,25)	52,50 (26,25; 66,50)	p ₁₋₂ =0,173 p ₁₋₃ =0,483 p ₂₋₄ =0,524 p ₃₋₄ =0,633

Продолжение таблицы 10

VT, %	60,00 (35,00; 65,00)	55,00 (35,00; 72,50)	37,50 (26,25; 56,25)	50,00 (33,75; 80,00)	$p_{1-2}=0,775$ $p_{1-3}=0,067$ $p_{2-4}=1,000$ $p_{3-4}=0,173$
SF, %	87,50 (75,00; 87,50)	75,00 (62,50; 93,75)	75,00 (59,00; 87,50)	75,00 (62,13; 97,00)	$p_{1-2}=0,443$ $p_{1-3}=0,166$ $p_{2-4}=0,833$ $p_{3-4}=0,633$
RE, %	100,00 (83,34; 100,00)	66,67 (0,00; 100,00)	66,67 (0,00; 100,00)	66,84 (16,67; 91,75)	$p_{1-2}=0,246$ $p_{1-3}=0,284$ $p_{2-4}=0,943$ $p_{3-4}=0,897$
MH, %	72,00 (56,00; 86,00)	60,00 (54,00; 86,00)	56,00 (37,00; 92,00)	68,50 (60,00; 81,50)	$p_{1-2}=0,775$ $p_{1-3}=0,343$ $p_{2-4}=0,833$ $p_{3-4}=0,515$

Примечание: *имеются достоверные различия по U-критерию Манна-Уитни, $p < 0,05$. PF – физическое функционирование, RP – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, BP – интенсивность боли, GH – общее состояние здоровья, VT – жизненная активность, SF – социальное функционирование, RE – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, MH – психическое здоровье.

В группах пациентов с ПКС выявлено снижение показателей КЖ по шкалам физического и ролевого функционирования (выявлены пониженные и средние показатели) среди пациентов с НУО. Впервые выявленные нарушения толерантности к глюкозе, сахарный диабет 2 типа оказали наиболее значимое влияние у пациентов с ПКС на значения физического компонента здоровья, значения психологического компонента здоровья значимо не различались (таблица 11).

Таблица 11 – Показатели качества жизни пациентов с постковидным синдромом в зависимости от наличия нарушений углеводного обмена по данным шкал SF – 36

Шкала опросника SF-36	Группа 2 Пациенты с ПКС и гипергликемией (n=72)	Группа 3 Пациенты с ПКС без гипергликемии (n=60)	Значение p
Физический компонент здоровья, %	33,29 (32,33; 37,47)	34,88 (32,82; 48,83)	0,028*
Психологический компонент здоровья, %	52,36 (35,16; 55,12)	54,12 (40,74; 55,12)	0,237
PF, %	55,00 (45,00; 70,00)	60,00 (50,00; 80,00)	0,030*
RP, %	25,00 (25,00; 50,00)	50,00 (25,00; 75,00)	0,034*
BP, %	32,00 (30,50; 41,00)	32,00 (32,00; 41,00)	0,889
GH, %	45,00 (35,00; 61,25)	45,00 (35,00; 50,00)	0,610
VT, %	50,00 (30,00; 65,00)	55,00 (35,00; 65,00)	0,631
SF, %	87,50 (62,50; 87,50)	87,50 (65,63; 87,88)	0,243
RE, %	100,00 (8,25; 100,00)	100,00 (27,00; 100,00)	0,976
MH, %	72,00 (52,00; 81,50)	72,00 (58,50; 83,50)	0,525

Примечание: *имеются достоверные различия по U-критерию Манна-Уитни, $p < 0,05$. PF – физическое функционирование, RP – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, BP – интенсивность боли, GH – общее состояние здоровья, VT – жизненная активность, SF – социальное функционирование, RE – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, MH – психическое здоровье.

3.1.5 – Сравнительный анализ пациентов с нарушениями углеводного обмена после перенесенной SARS-CoV-2 инфекции, вызванной геновариантами Дельта, Омикрон и более ранними геновариантами

Проведен сравнительный анализ пациентов с НУО после перенесенной SARS-CoV-2 инфекции, вызванной геновариантами Дельта – 34 (47,2%) пациента, Омикрон – 18 (25,0%) пациентов и более ранними геновариантами – 20 (27,8%) пациентов (таблица 12).

Таблица 12 – Характеристика пациентов с нарушениями углеводного обмена после перенесенной SARS-CoV-2 инфекции, вызванной геновариантами Дельта, Омикрон и более ранними геновариантами

Характеристика пациентов		Более ранние штаммы, n=20, p ₁	Дельта, n=34, p ₂	Омикрон, n=18, p ₃
Пол	мужчины, n (%)	6 (30,0%)	16 (47,1%)	4 (22,2%)
	женщины, n (%)	14 (70,0%)	18 (52,9%)	14 (77,8%)
НТГ, n (%)		6 (30,0%)	16 (30,0%)	14 (77,8%)
СД 2 типа, n (%)		14 (70,0%)	18 (52,9%)	4 (22,2%) *
Возраст, лет		64,2±2,8	55,9±1,9*	60,8±2,6
Сопутствующие заболевания, n (%)		19 (95,0%)	31 (91,2%)	18 (100,0%)
КТ-верифицированное поражение легких:				
КТ-1 (легкая), n (%)		12 (60,0%)	12 (35,3%)	2 (11,1%)
КТ-2 (умеренная), n (%)		6 (30,0%)	16 (47,1%)	10 (55,6%)
КТ-3 (среднетяжелая), n (%)		2 (10,0%)	6 (17,6%)	2 (11,1%)
КТ-4 (тяжелая), n (%)		0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (22,2%)

Примечание: * p<0,05

При анализе жалоб, предъявляемых пациентами с ПКС и НУО, в зависимости от перенесенного геноварианта выявлено: пациенты, перенесшие Дельта, чаще предъявляли жалобы на ухудшение памяти (p=0,020). Остальные жалобы были сопоставимы (рисунк 8).

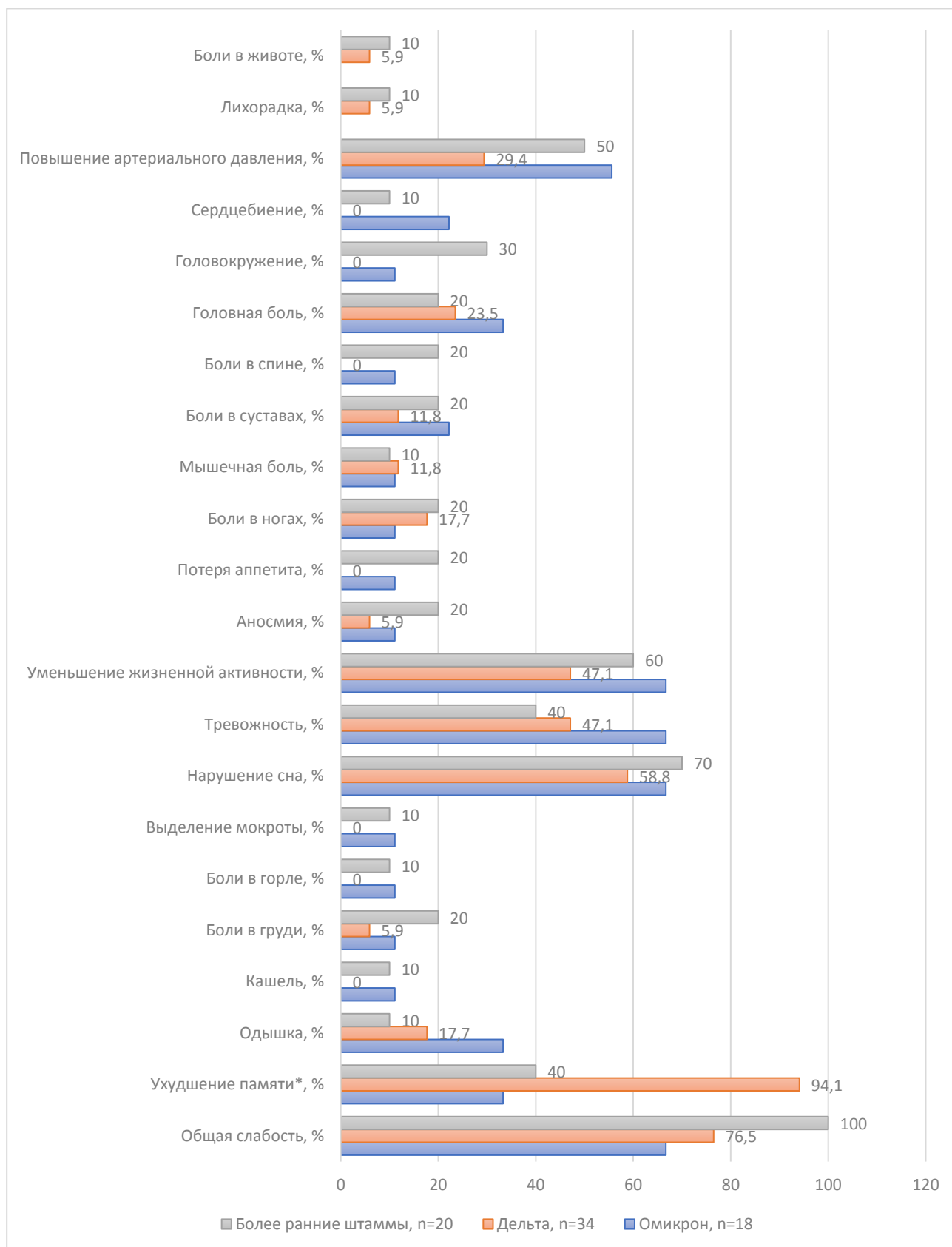


Рисунок 8 – Симптомы постковидного синдрома у пациентов с нарушениями углеводного обмена в зависимости от геноварианта, вызвавшего SARS-CoV-2 инфекцию

Примечание: * - $p < 0,05$

В исследуемых группах СД 2 типа значимо чаще был выявлен среди пациентов, перенесших более ранние геноварианты, чем перенесших Омикрон ($p=0,043$). Возраст пациентов, перенесших Дельта, был значимо меньше в сравнении с группой пациентов, перенесших более ранние геноварианты ($p=0,020$). При оценке сопутствующих заболеваний было выявлено, что у пациентов, перенесших Дельта, реже встречались болезни мочеполовой системы (4 (11,8%) против 14 (70,0%), $p<0,05$) в сравнении с пациентами, перенесшими более ранние геноварианты. Сравнение частоты сопутствующих заболеваний у пациентов, перенесших Дельта и Омикрон, значимых различий не показало (таблица 13).

Таблица 13 – Сравнительный анализ сопутствующих заболеваний у пациентов, перенесших Дельта, Омикрон и более ранние геноварианты

Сопутствующие заболевания	Группа 2, n=72	Более ранние геноварианты, n=20, p ₁	Дельта, n=34, p ₂	Омикрон, n=18, p ₃	p
Избыточная масса тела и ожирение, n (%)	64 (88,9%)	20 (100,0%)	26 (76,5%)	18 (100,0%)	p ₁₋₂ =0,334 p ₁₋₃ =1,000 p ₂₋₃ =0,339
Гипертоническая болезнь, n (%)	32 (44,4%)	6 (30,0%)	16 (47,1%)	10 (55,6%)	p ₁₋₂ =0,473 p ₁₋₃ =0,356 p ₂₋₃ =0,751
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	10 (13,9%)	2 (10,0%)	2 (5,9%)	6 (33,3%)	p ₁₋₂ =0,863 p ₁₋₃ =0,400 p ₂₋₃ =0,263
Нарушения ритма сердца, n (%)	2 (2,8%)	0 (0,0%)	2 (5,9%)	0 (0,00%)	p ₁₋₂ =0,824 p ₁₋₃ =1,000 p ₂₋₃ =0,833

Продолжение таблицы 13

Дислипидемия, n (%)	44 (61,1%)	14 (70,0%)	22 (64,7%)	8 (44,4%)	$p_{1-2}=0,824$ $p_{1-3}=0,356$ $p_{2-3}=0,426$
Болезни органов пищеварения, n (%)	28 (38,9%)	6 (30,0%)	16 (47,1%)	6 (33,3%)	$p_{1-2}=0,473$ $p_{1-3}=0,905$ $p_{2-3}=0,597$
из них, неалкогольная жировая болезнь печени, n (%)	16 (22,2%)	2 (10,0%)	8 (23,5%)	6 (33,3%)	$p_{1-2}=0,570$ $p_{1-3}=0,400$ $p_{2-3}=0,711$
Болезни мочеполовой системы, n (%)	24 (33,3%)	14 (70,0%)	4 (11,8 %)	6 (33,3%)	$p_{1-2}=0,011^*$ $p_{1-3}=0,182$ $p_{2-3}=0,396$
Болезни щитовидной железы, n (%)	18 (25,0%)	6 (30,0%)	8 (23,5%)	4 (22,2%)	$p_{1-2}=0,786$ $p_{1-3}=0,780$ $p_{2-3}=0,958$
Болезни костно- мышечной системы, n (%)	22 (30,6%)	4 (20,0%)	12 (35,3%)	6 (33,3%)	$p_{1-2}=0,537$ $p_{1-3}=0,661$ $p_{2-3}=0,958$
Болезни глаз, n (%)	8 (9,7%)	0 (0,0%)	6 (17,7%)	2 (11,1%)	$p_{1-2}=0,473$ $p_{1-3}=0,720$ $p_{2-3}=0,792$

Примечание: * $p < 0,05$ **Резюме к главе 3**

Триггерная роль COVID-19 в развитии СД реализуется при наличии общепринятых факторов риска развития НУО (возраст ≥ 45 лет, ИМТ ≥ 25 кг/м², семейный анамнез СД 2 типа, АГ). Установлено, что основу клинической картины у пациентов с ПКС и НУО составляют неспецифические (общая слабость) и неврологические (ухудшение памяти, нарушения сна, уменьшение жизненной

активности) жалобы. Жалобы на ухудшение памяти преобладают в группе пациентов трудоспособного возраста (средний возраст $55,9 \pm 1,9$ лет), перенесших геновариант «Дельта». Выявлены пониженные и средние показатели КЖ во всех исследуемых группах с НУО. Определено, что в группе ПКС с гипергликемией (НТГ, СД 2 типа) выявлены более низкие показатели КЖ при оценке физического компонента здоровья.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО МАТЕРИАЛАМ, ИЗЛОЖЕННЫМ В 3 ГЛАВЕ

1. **Савчук К.С.** Клинические особенности течения постковидного синдрома у больных с нарушениями углеводного обмена / **К.С. Савчук** // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2024. – №20 (1). – С. 28–33. (ИФ РИНЦ – 0,512, К-2).
2. **Савчук К.С.** Исследование качества жизни пациентов с сахарным диабетом 2 типа в зависимости от наличия постковидного синдрома [Электронный ресурс] / **К.С. Савчук**, Л.В. Рябова, М.А. Добрынина // Современные проблемы науки и образования. – 2024. – № 2. – Режим доступа: <https://science-education.ru/article/view?id=33377> (ИФ РИНЦ – 0,414, К-2).
3. **Савчук К.С.** Клинические проявления постковидного синдрома у больных с сахарным диабетом 2 типа города Челябинска / **К. С. Савчук**, Л. В. Рябова, М. А. Добрынина // Популяционные, клинические и профилактические аспекты полипатий. Мультидисциплинарный подход: материалы XII Межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 100-летию заслуженного деятеля науки РФ, профессора Д.А. Глубокова. (Челябинск, 14.12.2023). – Челябинск, 2023. – С. 124-125.
4. **Савчук К.С.** Клинико-иммунологические особенности течения постковидного синдрома у больных с сахарным диабетом 2 типа / **К.С. Савчук**, Л.В. Рябова, М.А. Добрынина // От клинических рекомендаций к реальной практике. Междисциплинарный сборник научно-практических работ. — Челябинск, 2023. — С. 108-110.

ГЛАВА 4 – РЕЗУЛЬТАТЫ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ

4.1 – Динамика изменений показателей врожденного иммунитета при нарушениях углеводного обмена в зависимости от наличия постковидного синдрома

При анализе гуморального иммунитета выявлены статистически значимое снижение уровней общих IgA, IgM, при отсутствии различий в уровнях IgG. Полученные данные представлены в *таблице 14*.

Таблица 14 - Показатели концентрации иммуноглобулинов в исследуемых группах

Показатель	Группа 1. Пациенты с гипергликемией без ПКС, n = 39	Группа 2. Пациенты с гипергликемией с ПКС, n = 72	p
Общий иммуноглобулин А, г/л (норма 1,00-6,50 г/л)	3,23 (2,01; 4,30)	1,40 (1,27; 2,10)	0,000*
Общий иммуноглобулин М, г/л (норма 0,70-3,70 г/л)	1,51 (0,94; 2,76)	0,66 (0,29; 1,00)	0,001*
Общий иммуноглобулин G, г/л (норма 9,00-20,0 г/л)	13,23 (9,10; 16,05)	11,61 (7,72; 14,58)	0,187

Примечание: данные представлены в виде Me (Q1; Q3); * - имеются статистически значимые различия по U-критерию Манна-Уитни, $p < 0,05$

Уровни С3а- и С5а-компонентов комплемента также статистически значимо различались и характеризовались активацией системы комплемента в группе пациентов с ПКС (*таблица 15*).

Таблица 15 - Показатели системы комплемента в исследуемых группах

Показатель	Группа 1. Пациенты с гипергликемией без ПКС, n = 32	Группа 2. Пациенты с гипергликемией с ПКС n = 72	p
С3а, нг/мл	89,00 (72,50; 98,25)	106,95 (89,51; 118,45)	0,005*
С5а, нг/мл	11,00 (8,75; 13,25)	18,33 (10,71; 29,29)	0,003*

Примечание: данные представлены в виде Me (Q1; Q3); * - имеются статистически значимые различия по U-критерию Манна-Уитни, $p < 0,05$

При оценке иммунного статуса выявлены достоверно значимое снижение уровней общих IgA, IgM, с одновременным достоверно значимым повышением уровней С3а- и С5а-компонентов комплемента в группе пациентов с гипергликемией в сочетании с ПКС.

Следующим этапом наших исследований было изучение фагоцитарной активности нейтрофилов данных пациентов (*таблица 16*). Известно, что нейтрофилы способствуют иммунопатологии при инфекциях и воспалительных заболеваниях [97]. По результатам исследования нами установлено статистически значимое повышение показателей индуцированного НСТ-теста в группах с НУО и ПКС в сравнении с группой с СД 2 типа без ПКС, что указывает на активацию врожденного иммунитета при различных вариантах НУО после перенесенной COVID-19.

Таблица 16 – Характеристика функциональной активности нейтрофилов периферической крови исследуемых групп

Показатели	Пациенты с СД 2 типа (n=24) P ₁	Группа (n=32) СД 2 типа с ПКС P ₂	Группа (n=32) НТГ с ПКС P ₃	p
Активность фагоцитоза, %	39,00 (26,00; 51,50)	37,00 (18,25; 51,25)	37,50 (28,25; 50,25)	
Интенсивность фагоцитоза, у.е.	1,10 (0,43; 1,84)	0,92 (0,30; 3,16)	1,09 (0,51; 2,19)	
Фагоцитарное число, у.е.	2,45 (1,53; 3,68)	2,60 (1,53; 5,58)	2,20 (1,90; 3,93)	
НСТ-тест нейтрофилов спонтанный, активность, %	17,00 (14,00; 25,75)	24,50 (11,75; 37,25)	27,00 (13,25; 35,75)	
НСТ-тест нейтрофилов спонтанный, интенсивность, у.е.	0,26 (0,19; 0,38)	0,36 (0,16; 0,54)	0,41 (0,17; 0,56)	
НСТ-тест нейтрофилов индуцированный, активность, %	23,50 (13,75; 35,50)	52,00 (37,75; 70,50)	66,00 (47,25; 77,75)	p ₁₋₂ <0,050 p ₁₋₃ <0,050
НСТ-тест нейтрофилов индуцированный, интенсивность, у.е.	0,40 (0,20; 0,55)	0,66 (0,47; 0,87)	0,91 (0,56; 1,18)	p ₁₋₂ <0,050 p ₁₋₃ <0,050

Примечание: данные представлены в виде Me (Q1; Q3).

Выявлены значимые изменения в концентрации α -хемокинов (IL-8) и β -хемокинов (MIP-1 β) у пациентов с НУО при наличии ПКС (таблица 17).

Таблица 17 – Концентрация хемокинов в сыворотке

Показатели	Группа 1 СД 2 типа (n=39)	Группа 2 Гипергликемия в постковидном периоде (n=72)
IL-8, пг/мл	2,88 (1,76; 6,52)	7,33* (4,51; 9,97)
MIP-1 β , пг/мл	4,47 (2,72; 8,03)	10,09* (7,62; 14,19)

Примечание: *имеются статистически значимые различия по U-критерию Манна-Уитни, $p < 0,05$

4.2 – Динамика изменений показателей адаптивного иммунитета при нарушениях углеводного обмена в зависимости от наличия постковидного синдрома

Показатели гуморального звена иммунитета в зависимости от вида НУО в постковидном периоде представлены в *таблице 18*.

Таблица 18 - Сравнение показателей гуморального иммунитета у пациентов с постковидным синдромом в зависимости от нарушений углеводного обмена

Показатель	Группа 1 с НТГ в постковидном периоде (n=36)	Группа 2 с СД 2 типа в постковидном периоде (n=36)	Группа 3 без НУО в постковидном периоде (n=60)	p
В-лимфоциты (CD45 ⁺ CD3 ⁻ CD19 ⁺), %	8,500 (7,400; 9,000)	9,850 (6,925; 13,225)	8,100 (7,400; 9,900)	$p_{1,2}=0,044^*$ $p_{1,3}=0,814$ $p_{2,3}=0,028^*$
В-лимфоциты (CD45 ⁺ CD3 ⁻ CD19 ⁺), 10 ⁹ кл/л	196,000 (138,250; 253,000)	265,500 (209,000; 406,000)	223,000 (163,000; 261,000)	$p_{1,2}=0,012^*$ $p_{1,3}=0,355$ $p_{2,3}=0,021^*$
В1-лимфоциты общие (CD45 ⁺ CD3 ⁻ CD19 ⁺ CD5 ⁺), %	2,800 (1,300; 5,700)	2,300 (1,200; 4,800)	2,500 (0,975; 3,975)	$p_{1,2}=0,471$ $p_{1,3}=0,597$ $p_{2,3}=0,962$
В1-лимфоциты общие (CD45 ⁺ CD3 ⁻ CD19 ⁺ CD5 ⁺), 10 ⁹ кл/л	60,500 (34,000; 107,000)	56,000 (25,000; 111,000)	39,000 (22,000; 84,000)	$p_{1,2}=0,857$ $p_{1,3}=0,110$ $p_{2,3}=0,117$

Продолжение таблицы 18

В-лимфоциты с фенотипом CD45 ⁺ CD3 ⁻ CD19 ⁺ CD5 ⁺ CD27 ⁺ , %	0,450 (0,250; 2,325)	0,200 (0,100; 1,500)	0,450 (0,100; 0,900)	p _{1,2} =0,020* p _{1,3} =0,553 p _{2,3} =0,132
В-лимфоциты с фенотипом CD45 ⁺ CD3 ⁻ CD19 ⁺ CD5 ⁺ CD27 ⁺ , 10 ⁹ кл/л	12,000 (5,000; 16,000)	5,000 (2,000; 16,000)	9,000 (4,000; 24,000)	p _{1,2} =0,011* p _{1,3} =0,451 p _{2,3} =0,046*
В2-лимфоциты общие (CD45 ⁺ CD3 ⁻ CD19 ⁺ CD5 ⁻), %	5,650 (1,700; 7,200)	7,500 (4,500; 9,900)	5,500 (2,000; 9,200)	p _{1,2} =0,023* p _{1,3} =0,856 p _{2,3} =0,044*
В2-лимфоциты общие (CD45 ⁺ CD3 ⁻ CD19 ⁺ CD5 ⁻), 10 ⁹ кл/л	120,000 (47,750; 206,500)	198,500 (122,000; 304,000)	155,000 (71,000; 191,000)	p _{1,2} =0,036* p _{1,3} =0,681 p _{2,3} =0,011*
В-лимфоциты с фенотипом CD45 ⁺ CD3 ⁻ D19 ⁺ CD27 ⁺ общие, %	3,350 (1,900; 4,000)	2,750 (0,910; 4,000)	2,750 (2,400; 6,200)	p _{1,2} =0,260 p _{1,3} =0,880 p _{2,3} =0,090
В-лимфоциты с фенотипом CD45 ⁺ CD3 ⁻ D19 ⁺ CD27 ⁺ общие, 10 ⁹ кл/л	75,500 (30,000; 97,000)	70,000 (35,000; 100,000)	58,500 (39,000; 105,000)	p _{1,2} =0,260 p _{1,3} =0,785 p _{2,3} =0,716
В-лимфоциты с фенотипом CD45 ⁺ CD3 ⁻ D19 ⁺ CD27 ⁻ , %	5,600 (3,400; 9,025)	6,550 (5,450; 10,825)	6,200 (3,200; 8,900)	p _{1,2} =0,026* p _{1,3} =0,176 p _{2,3} =0,030*
В-лимфоциты с фенотипом CD45 ⁺ CD3 ⁻ D19 ⁺ CD27 ⁻ , 10 ⁹ кл/л	126,000 (70,500; 189,000)	173,500 (139,000; 336,000)	153,000 (62,000; 195,500)	p _{1,2} =0,015* p _{1,3} =0,400 p _{2,3} =0,050*
В-лимфоциты с фенотипом CD45 ⁺ CD3 ⁻ CD19 ⁺ CD5 ⁺ CD27 ⁻ , %	1,850 (0,900; 2,600)	1,500 (0,660; 2,500)	1,600 (0,775; 2,325)	p _{1,2} =0,652 p _{1,3} =0,483 p _{2,3} =0,975
В-лимфоциты с фенотипом CD45 ⁺ CD3 ⁻ CD19 ⁺ CD5 ⁺ CD27 ⁻ , 10 ⁹ кл/л	35,000 (18,000; 62,000)	37,000 (23,000; 67,000)	31,000 (19,000; 52,000)	p _{1,2} =0,513 p _{1,3} =0,575 p _{2,3} =0,173

Продолжение таблицы 18

В-лимфоциты с фенотипом CD 45 ⁺ CD3 ⁻ CD19 ⁺ CD5 ⁻ CD27 ⁻ , %	4,575 (1,800; 7,600)	4,975 (4,100; 7,700)	5,900 (2,600; 9,100)	p _{1,2} =0,573 p _{1,3} =0,414 p _{2,3} =0,916
В-лимфоциты с фенотипом CD45 ⁺ CD3 ⁻ CD19 ⁺ CD5 ⁺ CD27 ⁻ , 10 ⁹ кл/л	98,000 (39,000; 160,000)	120,000 (105,000; 244,000)	126,000 (44,000; 162,000)	p _{1,2} =0,115 p _{1,3} =0,555 p _{2,3} =0,325
В-лимфоциты с фенотипом CD 45 ⁺ CD3 ⁻ CD19 ⁺ CD5 ⁻ CD27 ⁺ , %	2,000 (1,200; 2,950)	1,850 (0,325; 2,375)	2,200 (1,000; 2,800)	p _{1,2} =0,138 p _{1,3} =0,845 p _{2,3} =0,043*
В-лимфоциты с фенотипом CD 45 ⁺ CD3 ⁻ CD19 ⁺ CD5 ⁻ CD27 ⁺ , 10 ⁹ кл/л	32,000 (18,500; 73,750)	32,000 (4,000; 41,000)	33,500 (19,000; 59,000)	p _{1,2} =0,026* p _{1,3} =0,987 p _{2,3} =0,021*

Примечание: НТГ - нарушение толерантности к глюкозе; СД 2 типа - сахарный диабет 2 типа; НУО - нарушения углеводного обмена; данные представлены в виде Me (Q1; Q3); *имеются статистически значимые различия по U-критерию Манна-Уитни, p<0,05

Выявленные изменения В-клеточного звена наиболее выражены у пациентов с СД 2 типа, развившимся после перенесенной COVID-19: определено повышение количества В-лимфоцитов с фенотипом CD45⁺CD3⁻CD19⁺CD27⁻ и снижение количества В-лимфоцитов с фенотипом CD3⁻CD19⁺CD5⁻CD27⁺ и В-лимфоцитов с фенотипом CD3⁻CD19⁺CD5⁺CD27⁺.

Показатели Т-клеточного звена иммунитета в зависимости от вида НУО в постковидном периоде представлены в таблице 19.

Таблица 19 – Сравнение показателей Т-клеточного звена иммунной системы у пациентов с постковидным синдромом в зависимости от нарушений углеводного обмена

Показатели иммунной системы	Группа 1 с НТГ в постковидном периоде (n=30) P ₁	Группа 2 с СД 2 типа в постковидном периоде (n=30) P ₂	Группа 3 без НУО в постковидном периоде (n=40) P ₃	p
Общее число Т-лимфоцитов (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD19 ⁻), отн. (%)	70,72±1,66	75,99±0,70	67,37±0,84	p _{1,2} =0,042* p _{1,3} =0,041* p _{2,3} =0,000*
Общее число Т-лимфоцитов (CD46 ⁺ CD3 ⁺ CD19 ⁻), абс. (10 ⁶ кл/л)	1470,70±59,80	1761,20±105,6	1264,40±54,40	p _{1,2} =0,033* p _{1,3} =0,025* p _{2,3} =0,001*
Т-хелперы (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD4 ⁺), отн. (%)	49,01±1,45	55,11±1,06	48,40±0,93	p _{1,2} =0,039* p _{1,3} =0,652 p _{2,3} =0,000*
Т-хелперы (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD4 ⁺), абс. (10 ⁶ кл/л)	982,60±45,80	1243,20±92,30	940,90±43,40	p _{1,2} =0,008* p _{1,3} =0,419 p _{2,3} =0,004*
Т-цитотоксические (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD8 ⁺), отн. (%)	22,90±0,98	24,75±1,65	19,51±0,67	p _{1,2} =0,451 p _{1,3} =0,011* p _{2,3} =0,014*
Т-цитотоксические (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD8 ⁺), абс., (10 ⁶ кл/л)	491,46±18,33	521,21±40,50	403,16±20,89	p _{1,2} =0,446 p _{1,3} =0,027* p _{2,3} =0,049*
Т-лимфоциты (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD25 ⁺) ранняя активация, отн. %	6,22±0,50	6,56±0,53	5,39±0,38	p _{1,2} =0,974 p _{1,3} =0,307 p _{2,3} =0,115
Т-лимфоциты (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD25 ⁺) ранняя активация, абс. (10 ⁶ кл/л)	63,80±6,94	68,07±7,95	49,10±3,69	p _{1,2} =0,953 p _{1,3} =0,183 p _{2,3} =0,106
Т-лимфоциты (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD4 ⁺ HLA DR ⁺) поздняя активация, отн. %	3,65±0,34	4,96±0,50	3,59±0,34	p _{1,2} =0,071 p _{1,3} =0,569 p _{2,3} =0,043*

Продолжение таблицы 19

Т-лимфоциты (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD4 ⁺ HLA DR ⁺) ранняя активация, абс. (10 ⁶ кл/л)	36,73±3,85	48,20±5,37	34,35±3,88	p _{1,2} =0,124 p _{1,3} =0,406 p _{2,3} =0,044*
Т-регуляторные лимфоциты (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD25 ⁺ CD127 ⁻), отн. %	1,83±0,20	2,15±0,38	1,27±0,17	p _{1,2} =0,790 p _{1,3} =0,025* p _{2,3} =0,016*
Т-регуляторные лимфоциты (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD25 ⁺ CD127 ⁻), абс. (10 ⁶ кл/л)	22,00±3,22	26,47±4,12	13,24±1,69	p _{1,2} =0,944 p _{1,3} =0,040* p _{2,3} =0,013*

Примечание: НТГ - нарушение толерантности к глюкозе; СД 2 типа - сахарный диабет 2 типа; НУО - нарушения углеводного обмена; данные представлены в виде M±SD; *имеются статистически значимые различия по U-критерию Манна-Уитни, p<0,05

4.3 – Зависимость клинических проявлений постковидного синдрома от состояния иммунной системы у пациентов с гипергликемией

Выполнен анализ корреляционных взаимоотношений для оценки влияния изменений концентрации α -хемокинов (IL-8) и β -хемокинов (MIP-1 β) на клиническую картину. По результатам анализа установлена положительная корреляционная зависимость между концентрацией IL-8 и жалобами на ухудшение памяти (r=0,710; p=0,000).

Резюме к главе 4

НУО, возникшие у пациентов с ПКС, сопровождаются изменением субпопуляционного состава Т-лимфоцитов (повышение Т-лимфоцитов с фенотипом CD45⁺CD3⁺CD8⁺, Т-лимфоцитов с фенотипом CD45⁺CD3⁺CD4⁺CD25⁺CD127⁻). У лиц с впервые выявленным СД 2 типа в постковидном периоде выявлена гиперактивация Т-клеточного звена иммунной системы за счет повышения относительного и абсолютного чисел Т-лимфоцитов с фенотипом CD45⁺CD3⁺CD4⁺ и Т-лимфоцитов с фенотипом CD45⁺CD3⁺CD4⁺HLA DR⁺. У пациентов с ПКС и впервые выявленным СД 2 типа выявляются более значимые изменения В-клеточного звена в сравнении с пациентами с НТГ, в том числе статистически значимое повышение количества В-лимфоцитов. При

развитии СД 2 типа у пациентов с ПКС выявляется повышение количества В-лимфоцитов с фенотипом CD45⁺CD3⁻D19⁺CD27⁻. У пациентов с СД 2 типа значимо выше количество В-лимфоцитов с фенотипом CD45⁺CD3⁻CD19⁺CD5⁻ при отсутствии различий в уровнях В-лимфоцитов с фенотипом CD45⁺CD3⁻CD19⁺CD5⁺, что, возможно, характерно для аутоиммунной природы заболеваний. У пациентов с СД 2 типа значимо ниже количество В-лимфоцитов с фенотипами CD3⁻CD19⁺CD5⁻CD27⁺, CD3⁻CD19⁺CD5⁺CD27⁺, в сравнении с пациентами с ПКС и НТГ, что дает возможность предположить неэффективность сформировавшегося иммунного ответа. При анализе гуморального иммунитета выявлено статистически значимое снижение уровней общих IgA, IgM в группе пациентов с ПКС при отсутствии различий в уровнях IgG, что может свидетельствовать о возможном снижении адекватного первичного иммунного ответа при возникновении COVID-19 у пациентов с НУО. В группе пациентов с ПКС и НУО выявлена статистически значимая активация системы комплемента, что может показывать тенденцию к формированию хронического воспалительного процесса. У пациентов с ПКС и впервые выявленным СД 2 типа выявляются повышенные концентрации хемокинов IL-8 и MIP-1 β . Установлена положительная корреляционная зависимость между концентрацией IL-8 и жалобами на ухудшение памяти ($r=0,710$; $p=0,000$).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО МАТЕРИАЛАМ, ИЗЛОЖЕННЫМ В 4 ГЛАВЕ

1. **Савчук К.С.** Показатели системы цитокинов у больных сахарным диабетом 2 типа, не инфицированных SARS-CoV-2 / **К. С. Савчук**, А.С. Симбирцев // Российский иммунологический журнал. — 2022. — №3. — С. 295-298. (*IF Scopus* – 0.16,Q4; *RSCI*, *ИФ РИНЦ* – 0,225).
2. **Савчук К.С.** Состояние функциональной активности нейтрофилов у больных с различными вариантами нарушений углеводного обмена, перенесших SARS-CoV-2 / **К. С. Савчук**, Л.В. Рябова // Вестник Уральской медицинской академической науки. — 2022. — №3. — С. 315-321. (*ИФ РИНЦ* – 0,156).
3. **Савчук К.С.** Особенности гуморального иммунного ответа у больных с нарушениями углеводного обмена в постковидном периоде / **К.С. Савчук**, Л.В. Рябова //

Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2023. - 25(12). – С.78-84. (*ИФ РИНЦ* – 0,634, *K-2*).

4. **Савчук К.С.** Особенности Т-клеточного звена иммунитета и уровень натуральных киллеров у больных, перенесших COVID-19 с нарушениями углеводного обмена / **К. С. Савчук** // Медицинская иммунология. — 2023. — №4. — С. 797-802. (*IF Scopus* - 0.6, *Q4*; *RSCI*; *ИФ РИНЦ* – 0,718, *K-1*)

5. **Савчук К.С.** Нарушение Т-клеточного звена иммунной системы у постковидных пациентов с впервые выявленной гипергликемией / **К. С. Савчук, Л. В. Рябова** // Российский иммунологический журнал. — 2024. — №2. — С. 351-356. (*IF Scopus* – 0.16, *Q4*; *RSCI*; *ИФ РИНЦ* – 0,225, *K-2*).

6. **Савчук К.С.** Влияние коморбидной патологии на цитокиновый каскад у населения крупного индустриального города (на примере Челябинска) / **К. С. Савчук, Л. В. Рябова, А. С. Симбирцев** // Цитокины и воспаление. — 2023. — №4. — С. 29-34. (*ИФ РИНЦ* – 0,317).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая распространенность COVID-19 создаёт предпосылки для дальнейшего увеличения количества пациентов с ПКС. Особенности клинического течения ПКС у пациентов с впервые возникшей гипергликемией и её взаимосвязь с изменениями клеточного и гуморального звена иммунной системы являются малоизученной проблемой [2, 58].

С учетом вышеизложенных данных, было проведено комплексное клиническое и иммунологическое обследование пациентов с НУО, впервые возникшими на фоне ПКС.

Для реализации поставленных задач было проведено клиническое обследование, позволившее выявить особенности клинической картины ПКС и оценить КЖ у пациентов с НТГ, СД 2 типа. После перенесенной COVID-19 долгосрочные клинически значимые симптомы сохраняются у 20% людей [181]. Обзор данных о факторах риска показал, что женщины и люди с тяжелой/критической инфекцией COVID-19 подвергались более высокому риску возникновения долгосрочных симптомов после перенесенной COVID [139]. По данным нашего исследования частота встречаемости респираторных симптомов у пациентов с НТГ и СД была сопоставима. В обеих группах преобладали неспецифические (общая слабость) и неврологические (ухудшение памяти, нарушения сна, уменьшение жизненной активности) симптомы. Согласно литературным данным, долговременные симптомы после перенесенной COVID-19 часто возникают при отсутствии тяжелой острой инфекции или ранее существовавших сопутствующих заболеваний [93]. При обобщении исследований, выполненных в России, США, странах Европейского союза, Китае, Индии, Израиле, Иране, А.В. Семакиным и соавт. показано, что снижение памяти и внимания, появляющиеся не позднее чем через 6 месяцев после выздоровления от COVID-19, отмечали 3,2–9,1% пациентов [62]. Анализируя результаты нашего

исследования у пациентов с НУО, при сопоставимости объема поражения легочной ткани выраженность жалоб на ухудшение памяти превалирует в группе пациентов, перенесших геновариант «Дельта». Выявленная когнитивная дисфункция подтверждает связь COVID-19 с различными нарушениями центральной нервной системы (ЦНС), что особенно важно для лиц трудоспособного возраста (в группе «Дельта» средний возраст составил $55,9 \pm 1,9$ лет). Инфицирование нейронов ЦНС является следствием поражения вирусом SARS-CoV-2 периферических нейронов [69, 105]. Происходит активация процессов перекисного окисления липидов, что провоцирует вторичную гипоксию, нарушение ауторегуляции мозгового кровообращения, усиление агрегации тромбоцитов и нарушение микроциркуляции [79]. В развитие неврологических симптомов вносит вклад высокая частота встречаемости ГБ как сопутствующего заболевания за счёт усугубления церебральной микроангиопатии на фоне перенесенной COVID-19 [28]. Учитывая выраженное негативное влияние НУО на все стороны повседневной жизни [88], наличие стойких симптомов ПКС может усугубить КЖ у данной категории пациентов, что требует дополнительного изучения.

Несмотря на доминирование на территории РФ геновариантов «Дельта» и «Омикрон» за 2020-2022 гг. встречаемость впервые выявленного СД 2 типа в постковидном периоде выше в первый год присутствия SARS-CoV-2 в человеческой популяции, что требует углубленной диспансеризации людей, перенесших COVID-19 в 2020-2021 гг.

Современными данными подтверждено развитие микрососудистых осложнений при дисгликемии. Даже в отсутствие прогрессирования дисгликемии у 7,9% пациентов наблюдалось развитие ретинопатии. У пациентов с СД 2 типа частота встречаемости указанного осложнения составляет 12,6%. Распространенность полинейропатии при НТГ – 13% случаев, при манифестации СД – 28% случаев [89]. Более низкая распространенность полинейропатии по данным нашего исследования в группе СД (16,7%) связана с достижением уровня $HbA_{1c} < 7,0\%$ [15].

Развитию НУО в постковидном периоде способствовали такие факторы риска, как возраст ≥ 45 лет, ИМТ ≥ 25 кг/м², семейный анамнез СД 2 типа, АГ. Результаты масштабного российского эпидемиологического исследования (NATION) показали, что 54% случаев СД 2 типа не диагностируются. Выявление у включенных в исследование пациентов НУО, вероятно, связано с наличием диспансерного наблюдения врачами-терапевтами, врачами-специалистами по сопутствующим хроническим неинфекционным заболеваниям [15, 52].

Выявленные сопутствующие заболевания не являются непосредственно осложнениями СД, однако СД увеличивает тяжесть, видоизменяет клинические проявления ССЗ атеросклеротического генеза [15]. Это подтверждается высокой распространенностью ИБС (в 3 раза чаще в группе пациентов с СД) и дислипидемии в группе пациентов с СД 2 типа (83,3%) по сравнению с группой с НТГ (38,9%). Высокая частота ХБП у пациентов с СД 2 типа, вероятно, не является прямым следствием диабета, ввиду отсутствия длительного анамнеза СД. Однако вклад в развитие ХБП вносят дислипидемия и АГ, широко распространенные в этой группе (61,1% и 83,3% соответственно). При этом, выявленный СД у данной категории пациентов будет вносить вклад в прогрессирование хронического патологического процесса в почечной ткани, что требует динамического наблюдения у этой категории пациентов [74]. Развитие НАЖБП ассоциируют с удвоением риска развития СД 2 независимо от избыточного веса, ожирения и других традиционных факторов риска развития этого заболевания. Увеличение частоты встречаемости НАЖБП в группе пациентов с НТГ (27,8% против 16,7% в группе пациентов с СД) связано с мультифакторным патогенезом данного состояния, а именно, вкладом инсулинорезистентности, воспаления, дисбаланса цитокинов и адипокинов [52], что требует анализа иммунологического статуса у данной группы пациентов.

При определении уровня КЖ с помощью опросника SF-36 выявлены пониженные и средние показатели КЖ. В группе пациентов с ПКС и гипергликемией выявлены более низкие показатели КЖ при оценке физического компонента здоровья. Выявлены однотипные изменения показателей КЖ среди

пациентов с ПКС при стаже НУО 6,0 месяцев и пациентов с СД 2 типа, неинфицированных SARS-CoV-2 в анамнезе, при стаже заболевания 10,5 лет с микро- и макрососудистыми осложнениями.

Ряд научных работ подтверждает существенную роль иммунной системы в патогенезе ПКС. Для лучшего понимания роли клеток иммунной системы в патогенезе ПКС с развитием гипергликемии были проанализированы изменения отдельных субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, уровни хемокинов в периферической крови. Помимо этого, была проведена оценка функциональной активности фагоцитов, определение уровней общих IgA, G, M, C3a и C5a фрагментов компонентов комплемента. Установлено, что ПКС, сопровождаемый впервые выявленными НТГ и СД 2 типа, характеризуется комплексом изменений врожденных и приобретенных механизмов иммунной защиты. При анализе гуморального иммунитета выявлено статистически значимое снижение уровней общих IgA, IgM, сопровождаемое активацией системы комплемента. В исследованиях Добрыниной М.А. также было показано при ПКС снижение общего IgA при фенотипе нарушений иммунной системы, характеризующимся снижением уровня NK-клеток, увеличением Т-лимфоцитов, особенно Т-хелперов и ТНК-лимфоцитов, а также увеличением В-клеток памяти [20].

Выявлены значимые изменения концентраций IL-8, MIP-1 β в периферической крови пациентов с ПКС и НУО. Хемокин CXCL8/IL-8 является одним из хемоаттрактантов нейтрофилов, также обладает способностью усиливать выработку провоспалительных цитокинов мононуклеарными клетками. MIP-1 β играет важную роль в регуляции иммунного ответа и поддержании хронического воспаления [49]. При анализе корреляционных взаимоотношений установлена положительная корреляционная зависимость между концентрацией IL-8 и жалобами на ухудшение памяти ($r=0,710$; $p=0,000$). Каскад цитокинов является одним из ключевых механизмов нейровоспаления, связанного с когнитивными функциями [95]. Доказана роль воспалительных процессов, опосредованных цитокинами, при нейродегенеративных заболеваниях, таких как болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция. При моделировании активации микроглии

при болезни Альцгеймера наблюдалось увеличение концентраций IL-1 β , IL-6, TNF- α , MCP-1 и MIP-1 α , IL-8 и M-CSF [141]. Показано, что цитокины могут модулировать функцию нейронов и глиальных клеток, способствуя нейродегенерации [110]. Вирус SARS-CoV-2 также может активировать процессы нейровоспаления и нейродегенерации [57, 96], что проявляется повышением уровня провоспалительных цитокинов — IL-1 β , IL-6 и TNF- α [100]. Определено, что неврологические клинические проявления ПКС могут быть проявлением комплекса иммунных и воспалительных реакций, возникающих в ответ на острую инфекцию, дисфункцию нейронов, глиальных клеток и гематоэнцефалического барьера [27].

Выявлены изменения В-клеточного звена, наиболее выраженные у пациентов с СД 2 типа, развившимся после перенесенной COVID-19: определено повышение количества В-лимфоцитов с фенотипом CD45⁺CD3⁻D19⁺CD27⁻ и снижение количества В-лимфоцитов с фенотипом CD3⁻CD19⁺CD5⁻CD27⁺ и В-лимфоцитов с фенотипом CD3⁻CD19⁺CD5⁺CD27⁺. По литературным данным, наблюдается значительное снижение количества В-клеток при воспалительных заболеваниях [23]. Данное несоответствие объяснимо связью В-лимфоцитов с другими компартментами иммунной системы у пациентов с ПКС, в частности, с Т-клеточным звеном, что подтверждается исследованиями М.А. Добрыниной и соавт. [19].

Значимое повышение В-лимфоцитов с фенотипом CD45⁺CD3⁻CD19⁺CD5⁻ в группе пациентов с ПКС и СД2 типа характерно для аутоиммунной природы заболеваний и связано с секрецией В-лимфоцитами с фенотипом CD45⁺CD3⁻CD19⁺CD5⁻ высокоаффинных антител. Указанные высокоаффинные антитела, взаимодействуя с комплементом, формируют провоспалительные иммунные комплексы. Отсутствие значимых различий в уровнях В-лимфоцитов с фенотипом CD45⁺CD3⁻CD19⁺CD5⁺ предполагает снижение противовоспалительного действия антител, секретируемых антителообразующими клетками, происходящими из В-лимфоцитов с фенотипом CD45⁺CD3⁻CD19⁺CD5⁺ [56].

По литературным данным, количество В-лимфоцитов с фенотипом $CD3^+CD19^+CD5^-CD27^+$ и В-лимфоцитов с фенотипом $CD3^+CD19^+CD5^+CD27^+$ в крови пациентов через 6 месяцев после заболевания было больше, чем спустя месяц после заболевания, и не снижалось значимым образом в период до 8 месяцев. Долгоживущие В-лимфоциты с фенотипом $CD3^+CD19^+CD5^-CD27^+$ и В-лимфоциты с фенотипом $CD3^+CD19^+CD5^+CD27^+$ способны обеспечить быстрое производство специфических анти-RBD (receptor-binding domain) S1 и S2 COVID-19-антител [41]. В группе пациентов с ПКС и СД 2 типа, наоборот, выявлено снижение относительного и абсолютного количества В-лимфоцитов с фенотипом $CD3^+CD19^+CD5^-CD27^+$ и В-лимфоцитов с фенотипом $CD3^+CD19^+CD5^+CD27^+$, что позволяет предположить неэффективность сформировавшегося ответа. Данные отклонения регистрируются при нарушениях созревания и дифференцировки при аутоиммунных и инфекционных патологических состояниях. Также отмечено повышение количества В-лимфоцитов не клеток памяти в этой же группе пациентов [19, 23].

Более выраженные изменения в группе пациентов с СД 2 типа по сравнению с группой с НТГ связаны с более стойкой продолжительной гипергликемией, выраженной вариабельностью гликемии, усилением инсулинорезистентности и активацией провоспалительных механизмов, в том числе за счет цитокинового каскада [17].

При изменении субпопуляционного состава Т-лимфоцитов у пациентов с ПКС и впервые выявленным СД 2 типа выявлена гиперактивация Т-клеточного звена иммунной системы за счет повышения относительного и абсолютного чисел Т-лимфоцитов с фенотипом $CD45^+CD3^+CD8^+$, Т-лимфоцитов с фенотипом $CD45^+CD3^+CD4^+CD25^+CD127$. Особенности изменений субпопуляций Т- и В-лимфоцитов позволяют предположить наличие продолжающейся хронической стимуляции иммунной системы и нарушение регуляции Т- и В-клеточного звеньев иммунной системы.

ВЫВОДЫ

1. Основу клинической картины у пациентов с постковидным синдромом и впервые выявленными нарушенной толерантностью к глюкозе и сахарным диабетом 2 типа составляют неспецифические (общая слабость) и неврологические (ухудшение памяти, нарушения сна, уменьшение жизненной активности) жалобы с преобладанием жалоб на ухудшение памяти в группе пациентов трудоспособного возраста, перенесших геновариант «Дельта».

2. Пониженные и средние показатели качества жизни характерны для всех исследуемых групп с нарушениями углеводного обмена; в группе пациентов с постковидным синдромом и впервые выявленными нарушенной толерантностью к глюкозе и сахарным диабетом 2 типа выявлены более низкие показатели качества жизни при оценке физического компонента здоровья.

3. У пациентов с постковидным синдромом и впервые выявленными нарушенной толерантностью к глюкозе и сахарным диабетом 2 типа выявляются повышенные концентрации хемокинов интерлейкина-8 и макрофагального воспалительного протеина 1 β с положительной корреляцией между концентрацией интерлейкина-8 и жалобами на ухудшение памяти ($r=0,710$; $p=0,000$); данные изменения сопровождаются активацией системы комплемента и значимым снижением уровней общих иммуноглобулинов А, иммуноглобулинов М.

4. Постковидный синдром, сопровождаемый впервые выявленными нарушенной толерантностью к глюкозе и сахарным диабетом 2 типа, характеризуется активацией субпопуляционного состава Т-лимфоцитов (повышение Т-лимфоцитов с фенотипами CD45+CD3+CD8+, CD45+CD3+CD4+, CD45+CD3+CD4+25+, CD45+CD3+CD4+HLA DR+, CD45+CD3+CD4+CD25+CD127-) и разнонаправленными изменениями В-клеточного звена иммунной системы (повышение количества В-лимфоцитов с фенотипами CD45+CD3-CD19+, CD45+CD3-CD19+CD5-, CD45+CD3-CD19+CD27-, снижение количества В-лимфоцитов с фенотипами CD45+CD3-CD19+CD5+CD27+, CD45+CD3-CD19+CD5-CD27+).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Врачам-терапевтам рекомендуется разделять пациентов с постковидным синдромом на подгруппы в зависимости от периода перенесенной инфекции, вызванной новым коронавирусом SARS-CoV-2, и направлять в первоочередном порядке на углубленную диспансеризацию лиц, перенесших COVID-19 в 2020-2021 гг.

2. Врачам-терапевтам рекомендуется направлять к врачу-иммунологу с целью иммунодиагностики при впервые выявленных нарушениях углеводного обмена у пациентов с постковидным синдромом.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

ГБ – гипертоническая болезнь

ГХС – гиперхолестеринемия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы 4

ИМТ – индекс массы тела

иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа

КЖ – качество жизни

КТ – компьютерная томография

МКБ – Международная классификация болезней

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе

НУО – нарушения углеводного обмена

НСТ – нитросиний тетразолий

ПКС – постковидный синдром

РРВ – реакция респираторного взрыва

РФ – Российская Федерация

СД – сахарный диабет

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССТ – сахароснижающая терапия

ХБП – хроническая болезнь почек

ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

ЦНС – центральная нервная система

ВР – интенсивность боли

CD – кластер дифференцировки

CCL2, CCL3, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11 – цитокины, относящиеся к группе CC-хемокинов

CCR1, CCR2, CCR3, CCR5 – рецепторы цитокинов, относящихся к группе CC-хемокинов

COVID-19 – инфекция, вызванная новым коронавирусом SARS-CoV-2

IFN γ – интерферон γ

Ig A, M, G – иммуноглобулины A, M, G

IL-1 β , 2, 8, 9, 12, 15, 17A – интерлейкины 1 β , 2, 8, 9, 12, 15, 17A

IRS-1 – субстрат инсулинового рецептора

GH – общее состояние здоровья

HbA1c – гликированный гемоглобин

MAPK – митоген-активируемые протеинкиназы

MIP-1 β – макрофагальный воспалительный протеин 1 β

MH – психическое здоровье

NK – натуральные киллеры

PF – физическое функционирование

RE – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием

RP – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием

SARS-CoV-2 – коронавирус, связанный с тяжелым острым респираторным синдромом-2 (англ. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2)

SF – социальное функционирование

SF-36 – опросник SF 36 (англ. The Short Form 36)

Th1 – Т-хелперы 1 типа

Th2 – Т-хелперы 2 типа

Th17 – Т-хелперы 17 типа

Treg – регуляторные Т-клетки

TNF α – фактор некроза опухоли α

VT – жизненная активность

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авзалетдинова, Д.Ш. Патогенетические механизмы формирования сахарного диабета 2 типа : дис. ... докт. мед. наук: специальность 3.1.19 – Эндокринология / Авзалетдинова Диана Шамилевна. – Уфа, 2023. – 225 с.
2. Акимкин, В.Г. COVID-19: эволюция пандемии в России. Сообщение I: проявления эпидемического процесса COVID-19 / В.Г. Акимкин, А.Ю. Попова, А.А. Плоскирева // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2022. – Т. 99, № 3. – С. 269-286.
3. Акимкин, В.Г. COVID-19: эволюция пандемии в России. Сообщение II: динамика циркуляции геновариантов вируса SARS-CoV-2 / В.Г. Акимкин, А.Ю. Попова, К.Ф. Хафизов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2022. – Т. 99, № 4. – С. 381-396.
4. Арсентьева, Н.А. Цитокины в плазме крови больных COVID-19 в острой фазе заболевания и фазе полного выздоровления / Н.А. Арсентьева, Н.Е. Любимова, О.К. Бацунов [и др.] // Медицинская иммунология. – 2021. – Т. 23, № 2. – С. 311-326.
5. Арутюнов, Г.П. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра "Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV2 (АКТИВ SARS-CoV2). Предварительные данные (6 месяцев наблюдения) / Г.П. Арутюнов, Е.И. Тарловская, А.Г. Арутюнов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 10. – С. 86-98.
6. Ахмедова, Э.Б. Исследование качества жизни и параметров клиникобиохимического спектра у больных артериальной гипертензией и коморбидными состояниями / Э.Б. Ахмедова, Б.У. Марданов, К.К. Бадейникова, М.Н. Мамедов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13, № 1. – С. 31-35.

7. Ашурова, Н.Г. Гипергликемия: стратегия профилактики различных категорий гипергликемий : обзорная статья / Н.Г. Ашурова // Central Asian journal of medical and natural sciences. – 2022. – Т. 3, № 4. – С. 158-165.
8. Беликина, Д.В. COVID-19 и сахарный диабет: особенности течения, исходы, роль воспалительных и гликемических нарушений / Д.В. Беликина, Т.А. Некрасова, Е.С. Малышева [и др.] // Медицинский альманах. – 2021. – № 2(67). – С. 33-40.
9. Будихина, А.С. Роль гликолиза в иммунном ответе / А.С. Будихина, М.В. Пащенко // Иммунология. – 2021. – Т. 42, № 1. – С. 5-20.
10. Быковская, С.Н. Анализ Т-регуляторных клеток CD4+CD25+FOXP3+ при аутоиммунных заболеваниях / С.Н. Быковская, А.В. Карасев, А.В. Лохонина, Е.Б. Клейменов // Молекулярная медицина. – 2013. – № 3. – С. 20-28.
11. Вискман, М.Е. Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразолия : методические рекомендации / М.Е. Вискман, А.Н. Маянский. – Казань : [б.и.], 1979. – 16 с.
12. Воробьев, П.А. Постковидный синдром: образ болезни, концепция патогенеза и классификация / П.А. Воробьев, А.П. Воробьев, Л.С. Краснова // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2021. – № 5-6. – С. 3-10.
13. Глазанова, Т.В. Нарушения в системе иммунитета после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 / Т.В. Глазанова, Е.Р. Шилова // Журнал инфектологии. – 2022. – Т. 14, №. 4. – С. 26-37.
14. Глазанова, Т.В. Особенности состояния иммунной системы у пациентов после перенесенной инфекции COVID-19 / Т.В. Глазанова, И.Е. Павлова, Е.В. Беляева [и др.] // Вестник гематологии. – 2023. – Т. 19, № 2. – С. 18-25.
15. Дедов, И.И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.Ю. Майоров // Сахарный диабет. – 2023. – Т. 26, № 2S. – С. 1-157.
16. Дедов, И.И. Динамика эпидемиологических показателей сахарного диабета в Российской Федерации за период 2017-2021гг. / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова [и др.] // Сахарный диабет и ожирение – неинфекционные

- междисциплинарные пандемии XXI века : IX (XXVIII) Национальный диабетологический конгресс с международным участием : сборник тезисов. – Москва : [б.и.], 2022. – С. 61.
17. Дедов, И.И. Сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром: молекулярные механизмы, ключевые сигнальные пути и определение биомаркеров для новых лекарственных средств / И.И. Дедов, В.А. Ткачук, Н.Б. Гусев [и др.] // Сахарный диабет. – 2018. – Т. 21, № 5. – С. 364-375.
 18. Добрынина, М.А. Изучение фенотипических изменений параметров иммунной системы у больных с постковидным синдромом иммунопатологии / М.А. Добрынина, Р.В. Ибрагимов, И.С. Крицкий [и др.] // Ильинские чтения 2023 : сборник материалов международной научно-практической конференции молодых учёных и специалистов. – Москва : ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2023. – С. 119-121.
 19. Добрынина, М.А. Оценка взаимосвязи нарушения цитотоксических Т-лимфоцитов с другими компартментами иммунной системы у постковидных пациентов / М.А. Добрынина, А.В. Зурочка, М.В. Комелькова [и др.] // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2022. – Т. 19, № 3. – С. 294-303.
 20. Добрынина, М.А. Постковидный синдром иммунопатологии. Характеристика фенотипических изменений иммунной системы у постковидных пациентов / М.А. Добрынина, Р.В. Ибрагимов, И.С. Крицкий [и др.] // Медицинская иммунология. – 2023. – Т. 25, № 4. – С. 791-796.
 21. Долгушин, И.И. Функциональное состояние клеток врожденного иммунитета у пациентов с синдромом диабетической стопы / И.И. Долгушин, Ю.О. Тарабрина, О.Л. Колесников // Вестник Карагандинского университета. – 2013. – Т. 71, № 3. – С. 61-65.
 22. Захаров, В.В. Постковидный синдром глазами невролога / В.В. Захаров // Поведенческая неврология. – 2021. – № 2. – С. 14-22.
 23. Зурочка, А.В. Проточная цитометрия в биомедицинских исследованиях / А.В. Зурочка, С.В. Хайдуков, И.В. Кудрявцев, В.А. Черешнев ;

ответственный редактор А.В. Зурочка. – Екатеринбург : РИО УрО РАН, 2018. – 720 с.

- 24.Иванова, И.А. Роль клеточного звена иммунитета в формировании иммунного ответа при коронавирусных инфекциях / И.А. Иванова, Н.Д. Омельченко, А.В. Филиппенко [и др.] // Медицинская иммунология. – 2021. – Т. 23, № 6. – С. 1229-1238.
- 25.Исаева, А.В. Клинические фенотипы и особенности течения постковидного синдрома / А.В. Исаева, М.В. Ветлужская, А.Н. Коробейникова, А.В. Власова // Профилактическая медицина. – 2023. – Т. 26, № 9. – С. 66-73.
- 26.Калмыкова, З.А. Гипергликемия и возможные механизмы повреждения β -клеток у пациентов с COVID-19 / З.А. Калмыкова, И.В. Кононенко, И.А. Складник [и др.] // Сахарный диабет. – 2020. – Т. 23, № 3. – С. 229-234.
- 27.Камчатнов, П.Р. Астенические и когнитивные нарушения у пациентов, перенесших COVID-19 / П.Р. Камчатнов, Э.Ю. Соловьева, Д.Р. Хасанова [и др.] // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2021. – Т. 5, № 10. – С. 636-641.
- 28.Камчатнов, П.Р. Неврологические проявления постковидного синдрома / П.Р. Камчатнов, Р.А. Черемин, Л.А. Скипетрова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – Т. 122, № 3. – С. 7-15.
- 29.Канорский, С.Г. Постковидный синдром: распространенность и патогенез органных поражений, направления коррекции. Систематический обзор / С.Г. Канорский // Кубанский научный медицинский вестник. – 2021. – Т. 28, № 6. – С. 90-116.
- 30.Каронова, Т.Л. Нарушения углеводного обмена, ассоциированные с COVID-19: клинико-морфологическое исследование / Т.Л. Каронова, А.А. Михайлова, Д.И. Лагутина [и др.] // Сахарный диабет. – 2023. – Т. 26, № 6. – С. 515-525.
- 31.Кетова, Е.С. Метаболические нарушения после перенесенной новой коронавирусной инфекции / Е.С. Кетова, Г.А. Батищева, Н.Ю. Гончарова, О.В. Черенкова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21, № S2. – С. 35.

- 32.Климонтов, В.В. Клинические и метаболические факторы, ассоциированные с хроническим воспалением низкой интенсивности, у больных сахарным диабетом 2 типа / В.В. Климонтов, Н.В. Тян, О.Н. Фазуллина [и др.] // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19, № 4. – С. 295-302.
- 33.Климчук, А.В. Эндокринные нарушения на фоне COVID-19 и при постковидном синдроме / А.В. Климчук, В.А. Белоглазов, И.А. Яцков [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2022. – Т. 19, № 2. – С. 206-212.
- 34.Козубенко, О.В. Гигиеническая оценка питания и качество жизни пациентов с постковидным синдромом / О.В. Козубенко, А.В. Ерина // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2024. – Т. 12, № 1. – С. 55-66.
- 35.Кологривова, И.В. FoxP3+Т-регуляторные лимфоциты и аутоантитела при артериальной гипертензии, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа и нарушением толерантности к углеводам / И.В. Кологривова, Т.Е. Суслова, О.А. Кошельская [и др.] // Медицинская иммунология. – 2013. – Т. 15, № 2. – С. 155-162.
- 36.Королева, Е.А. Параметры вариабельности гликемии и уровень цитокинов, регулирующих воспаление и процессы фиброзирования, у больных сахарным диабетом 2 типа с различной выраженностью атеросклероза / Е.А. Королева, Н.Б. Орлов, Р.С. Хапаев [и др.] // Сахарный диабет: от мониторинга к управлению : материалы V Российской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием, 19-20 апреля 2023г. – Новосибирск : ИД «Манускрипт», 2023. – С. 60-64.
- 37.Круглова, О. С. Влияние вируса SARS-CoV-2 на эндокринную систему / О.С. Круглова, И.В. Демко, Е.А. Собко [и др.] // Врач. – 2023. – Т. 34, № 5. – С. 14-19.
- 38.Кудрявцев, И.В. Т-хелперы и их клетки-мишени при COVID-19 / И.В. Кудрявцев, А.С. Головкин, А.А. Тотолян // Инфекция и иммунитет. – 2022. – Т. 12, № 3. – С. 409-426.
- 39.Куприянов, С.В. Сложные регуляторные сети: взаимосвязи метаболизма, внутриклеточных сигнальных путей и эпигенетических регуляторов в

- контроле функций Th1 / С.В. Куприянов, А.И. Сеницкий, И.И. Долгушин // Иммунология. – 2021. – Т. 42, № 5. – С. 562-573.
- 40.Лагутина, Д.И. Нарушение метаболизма глюкозы у больных в пост-ковидном периоде / Д.И. Лагутина, А.А. Михайлова, К.А. Головатюк, А.Т. Черникова // Сахарный диабет и ожирение - неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века : сборник тезисов IX (XXVIII) Национального диабетологического конгресса с международным участием, Москва, 05-08 сентября 2022 года / ОО «Российская ассоциация эндокринологов»; ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. – Москва : [б. и.], 2022. – С. 111.
- 41.Лобов, А.В. Оценка клеточного звена иммунитета при новой коронавирусной инфекции COVID-19 / А.В. Лобов, П.И. Иванова, Е.А. Погодина [и др.] // Российский биотерапевтический журнал. – 2021. – № 4. – С.10-17.
- 42.Макунина, Е.В. Роль NK-клеток в противовирусном иммунитете / Е.В. Макунина. – Текст : электронный // Международный студенческий научный вестник. – 2017. – № 5. – URL: <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=17346> (дата обращения: 24.05.2024).
- 43.Маркова, Т.Н. Адипоцитокины: современный взгляд на дефиницию, классификацию и роль в организме / Т.Н. Маркова, Н.К. Мищенко, Д.В. Петина // Проблемы эндокринологии. – 2022. – Т. 68, № 1. – С. 73-80.
- 44.Маркова, Т.Н. Глюкоза плазмы натощак как фактор риска неблагоприятного исхода у госпитализированных пациентов с COVID-19 / Т.Н. Маркова, А.А. Анчутина, М.А. Лысенко // Сахарный диабет и ожирение - неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века_ IX (XXVIII) Национальный диабетологический конгресс с международным участием : сборник тезисов. – Москва : [б.и.], 2022. – С. 131.
- 45.Маркова, Т.Н. Распространенность нарушений углеводного обмена у пациентов с новой коронавирусной инфекцией / Т.Н. Маркова, М.А. Лысенко, А.А. Пономарева [и др.] // Сахарный диабет. – 2021. – Т. 24, № 3. – С. 222-223.

- 46.Маянский, А.Н. Клинические аспекты фагоцитоза / А.Н. Маянский, О.И. Пикуза. – Казань : Магариф, 1993. – 180 с. – ISBN 5-7761-0163-8.
- 47.Мельников, К.Н. Астеновегетативный синдром у перенесших COVID-19 / К.Н. Мельников, И.Е. Повереннова, М.А. Качковский [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2022. – Т. 18, № 1. – С. 128-132.
- 48.Мельникова, Ю.А. Особенности течения постковидного синдрома у пациентов с кардиоваскулярными нарушениями в зависимости от тяжести течения перенесенной коронавирусной инфекции, наличия хронических заболеваний и возраста пациентов / Ю.А. Мельникова, Л.Р. Басова, Е.С. Чернова [и др.] // Фундаментальная наука в современной медицине : сборник материалов научно-практической конференции студентов и молодых ученых. – Минск : БГМУ, 2022. – С. 58-61.
- 49.Меняйло, М.Е. Роль интерлейкина-8 в непосредственной регуляции функциональной активности Т-лимфоцитов / М.Е. Меняйло, В.В. Малащенко, В.А. Шмаров [и др.] // Медицинская иммунология. – 2017. – Т. 19, № 5. – С. 529-536.
- 50.Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых : клинические рекомендации : год утверждения: 2022 / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – Текст : электронный // Рубрикатор клинических рекомендаций : [сайт]. – Москва, 2024. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/748_1 (дата обращения: 12.02.2024).
- 51.Некрасова, Т.А. Клинические особенности течения COVID-19 у пациентов с сочетанными патологиями – нарушением углеводного обмена и ожирением / Т.А. Некрасова, Л.Г. Стронгин, Д.В. Беликина [и др.] // Сахарный диабет и ожирение – неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века : IX (XXVIII) Национальный диабетологический конгресс с международным участием : сборник тезисов. – Москва : [б.и.], 2022. – С. 144.
- 52.Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми : приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 марта 2022 г. № 168н. – Текст : электронный // Официальный интернет-

портал правовой информации. – URL:
<http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202204210027?index=1>
 (дата обращения: 24.05.2024).

53. Перетечикова, А.В. Факторы, влияющие на качество жизни пациентов при неврологических проявлениях постковидного синдрома / А.В. Перетечикова, О.Н. Воскресенская // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2024. – Т. 124, № 9. – С. 44-50.
54. Петрова, Н.Н. Депрессивные состояния в структуре постковидного синдрома: особенности и терапия / Н.Н. Петрова, А.В. Кудряшов, О.В. Матвиевская [и др.] // Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. – 2022. – Т. 56, № 1. – С. 16-24.
55. Плотникова, П.А. Эпидемиология, факторы риска и осложнения сахарного диабета второго типа / П.А. Плотникова, В.Н. Павлова, С.Д. Джейранян // Студенческий. – 2021. – № 41-2. – С. 38-40.
56. Потапнев, М.П. Как работает иммунная система. Часть 2. Роль Т- и В-лимфоцитов / М.П. Потапнев // Здравоохранение. – 2020. – № 7. – С.16-32.
57. Путилина, М.В. SARS-CoV-2 (COVID-19) как предиктор нейровоспаления и нейродегенерации. Потенциальные стратегии терапии / М.В. Путилина, Д.В. Гришин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – №120(8). – С. 58-64.
58. Редькина, И.Н. Значимость иммуно-биохимических изменений у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском и нарушениями углеводного обмена в постковидном периоде / И.Н. Редькина, Л.А. Суплотова // Персонализированная медицина и практическое здравоохранение : X (XXIX) Национальный конгресс эндокринологов с международным участием : сборник тезисов. – Москва : [б.и.], 2023. – С. 134.
59. Редькина, И.Н. Постковидный синдром с позиции кардиоваскулярных нарушений / И.Н. Редькина, Л.А. Суплотова, М.И. Бессонова // Медицинский совет. – 2022. – № 16(18). – С. 141-146.

60. Росаткевич, А.Г. Постковидный синдром — краткий обзор актуальных исследований по формированию иммунного ответа / А.Г. Росаткевич // Лекарственные средства и рациональная фармакотерапия. — 2023. — Т. 2, № 7. — С. 21-25.
61. Садовский, И.С. Комплексные показатели воспаления у больных с постковидным синдромом / И.С. Садовский, О.С. Круглова, А.А. Савченко [и др.] // Российский иммунологический журнал. — 2023. — Т. 26, № 1. — С. 77- 86.
62. Семакин, А.В. Качество жизни и психические расстройства в постковидном периоде (систематический обзор) / А.В. Семакин, С.В. Федосенко, В.А. Малиновский [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. — 2023. — Т. 22, № 4. — С. 188-200.
63. Стронгин, Л.Г. Особенности течения COVID-19 у коморбидных пациентов с ожирением и дисгликемиями / Л.Г. Стронгин, К.Г. Корнева, А.В. Петров [и др.] // Российский кардиологический журнал. — 2022. — Т. 27, № 3. — С. 32-38.
64. Студеникина, А.И. Роль иммунной системы в патоморфогенезе COVID-19 / Е.Д. Студеникина, А.И. Огорелышева, Я.С. Рузов [и др.] // Гены и Клетки. — 2020. — Т. 15, № 4. — С. 75-87.
65. Сумин, А.Н. Влияние предиабета на частоту отдаленных больших сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших коронарное шунтирование / А.Н. Сумин, Н.А. Безденежных, А.В. Безденежных [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2018. — Т. 14, № 5. — С. 654-663.
66. Суспицын, Е.Н. Анализ профиля экспрессии интерферон-зависимых генов для дифференциальной диагностики заболеваний иммунной системы (обзор литературы) / Е.Н. Суспицын, Р.К. Раупов, Е.М. Кучинская, М.М. Костик // Клиническая лабораторная диагностика. — 2021. — Т. 66, № 5. — С. 279-284.
67. Угурчиева, П.О. Пятилетняя динамика факторов риска и коморбидности соматических заболеваний у больных со стенокардией напряжения / П.О. Угурчиева, Р.Т. Дидигова, М.Б. Худяков, М.Н. Мамедов // Российский кардиологический журнал. — 2020. — Т. 25, № 2. — С. 68-73.

68. Федорова, Н.Д. Вирусные инфекции влияют на функциональную активность нейтрофилов периферической крови / Н.Д. Федорова, Д.А. Сумбатьян, М.А. Стукова [и др.] // Актуальные вопросы биологической физики и химии. – 2021. – Т. 6, № 1. – С. 115-123.
69. Федин, А.И. Неврологическая клиническая патология, ассоциированная с COVID-19 / А.И. Федин. – Текст : электронный // Neuronews. – 2023. – №1. – URL: <https://neuronews.ru/index.php/rubriki/glavnaya-tema/item/3701-nevrologicheskaya-klinicheskaya-patologiya-assotsiirovannaya-s-covid-19> (дата обращения: 24.09.2024).
70. Филиппченкова, С.И. Оценка качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с постковидным синдромом / С.И. Филиппченкова, Е.А. Евстифеева, Л.А. Мурашова [и др.] // Международный журнал медицины и психологии. – 2022. – Т. 5, № 5. – Т. 24-29.
71. Хайдуков, С.В. Стандартизованная технология «Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с применением проточных цитофлюориметров-анализаторов» / С.В. Хайдуков, Л.А. Байдун, А.В. Зурочка [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2014. – Т. 8, № 4(17). – С. 974-992.
72. Хамнуева, Л.Ю. Течение COVID-19 у вакцинированных и невакцинированных пациентов с сахарным диабетом 2 типа на госпитальном этапе / Л.Ю. Хамнуева, Л.С. Андреева, Е.В. Чугунова [и др.] // Сахарный диабет и ожирение – неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века : IX (XXVIII) Национальный диабетологический конгресс с международным участием : сборник тезисов. – Москва : [б.и.], 2022. – С. 198.
73. Хасанова, Д.Р. Постковидный синдром: обзор знаний о патогенезе, нейропсихиатрических проявлениях и перспективах лечения / Д.Р. Хасанова, Ю.В. Житкова, Г.Р. Васкаева // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – Т. 13, № 3. – С. 93-98.
74. Хроническая болезнь почек (ХБП) : клинические рекомендации : год утверждения: 2021 / Министерство здравоохранения Российской Федерации.

- Текст : электронный // Рубрикатор клинических рекомендаций : [сайт]. – Москва, 2024. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/469_2 (дата обращения: 12.02.2024).
75. Чистякова, М. В. “Постковидный” синдром: морфо-функциональные изменения и нарушения ритма сердца / М.В. Чистякова, Д.Н. Зайцев, А.В. Говорин [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 7. – С. 32-39.
 76. Чичановская, Л.В. Клинико-психологический профиль и качество жизни пациентов с постковидным синдромом / Л.В. Чичановская, Т.А. Слюсарь, Ю.В. Абраменко [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2023. – Т. 123, № 4. – С. 53-58.
 77. Шестакова, М.В. Сахарный диабет в условиях вирусной пандемии COVID-19: особенности течения и лечения / М.В. Шестакова, Н.Г. Мокрышева, И.И. Дедов // Сахарный диабет. – 2020. – Т. 23, № 2. – С. 132-139.
 78. Щербак, С.Г. Клеточный иммунитет у больных COVID-19: молекулярная биология, патофизиология и клиническое значение / С.Г. Щербак, Д.А. Вологжанин, А.С. Голота [и др.] // Клиническая практика. – 2022. – Т. 13, № 2. – С. 66-87.
 79. Щулькин, А.В. Роль свободнорадикального окисления, гипоксии и их коррекции в патогенезе COVID-19 / А.В. Щулькин, А.А. Филимонова // Терапия. – 2020. – №5. – С. 187-194.
 80. Aarthy, R. Quality of Life and Diabetes in India: A Scoping Review / R. Aarthy, A. Mikocka-Walus, R. Pradeepa [et al.] // Indian journal of endocrinology and metabolism. – 2021. – Vol. 25, № 5. – P. 365-380.
 81. Abbasi-Ghahramanloo, A. Comparison of SF-36 and WHOQoL-BREF in Measuring Quality of Life in Patients with Type 2 Diabetes / A. Abbasi-Ghahramanloo, M. Soltani-Kermanshahi, K. Mansori [et al.] // International journal of general medicine. – 2020. – Vol. 11. – P. 497-506.
 82. Accili, D. Can COVID-19 cause diabetes? / D. Accili // Nature metabolism. – 2021. – Vol. 3, № 2. – P. 123-125.

83. AlAfaleq, N.O. Proinflammatory cytokine profiles in prediabetic Saudi patients / N.O. AlAfaleq, T.M. Hussein, S.T. Al-Shouli [et al.]. – Text : electronic // Saudi journal of biological sciences. – 2023. – Vol. 30, № 8. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10344800/> (дата обращения: 24.05.2024).
84. Alba-Loureiro, T.C. Neutrophil function and metabolism in individuals with diabetes mellitus / T.C. Alba-Loureiro, C.D. Munhoz, J.O. Martins [et al.] // Brazilian journal of medical and biological research. – 2017. – Vol. 40, № 8. – P. 1037-1044.
85. Alharbi, A.A. Inter-relation between diabetes mellitus and hypertension in terms of incidence and prediction in Saudi Arabia: a retrospective cohort study / A.A. Alharbi, A.A. Alharbi, S.A. Al-Dubai. – Text : electronic // BMC public health. – 2024. – Vol. 24, № 1. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11264413/> (дата обращения: 20.09.2024).
86. Almendro-Vázquez, P. Defending against SARS-CoV-2: The T cell perspective / P. Almendro-Vázquez, R. Laguna-Goya, E. Paz-Artal. – Text : electronic // Frontiers in immunology. – 2023. – Vol. 14. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9911802/> (дата обращения: 24.05.2024).
87. Almutairi, M.M. Neuroinflammation and Its Impact on the Pathogenesis of COVID-19 / M.M. Almutairi, F. Sivandzade, T.H. Albekairi [et al.]. – Text : electronic // Frontiers in medicine. – 2021. – Vol. 8. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8652056/> (дата обращения: 20.09.2024).
88. Alzahrani, O. Quality of life and mental health measurements among patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review / O. Alzahrani, J.P. Fletcher, K. Hitos. – Text : electronic // Health and quality of life outcomes. – 2023. – Vol. 21, № 1. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10031182/> (дата обращения: 24.05.2024).

- 89.Ashurova, N.G. Гипергликемия как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений / N.G. Ashurova // Miasto Przyszłości. – 2023. – Vol. 35. – P. 301- 309.
- 90.Banerjee, M. Risk of incident diabetes post-COVID-19: a systematic review and meta-analysis / M. Banerjee, R. Pal, S. Dutta // Primary care diabetes. – 2022. – Vol. 16, № 4. – P. 591-593.
- 91.Beyer, S. Post-COVID-19 syndrome: Physical capacity, fatigue and quality of life / S. Beyer, S. Haufe, D. Meike [et al.]. – Text : electronic // PLoS One. – 2023. – Vol. 18, № 10. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10593222/> (дата обращения: 27.10.2024).
- 92.Birabaharan, M. Risk of new-onset type 2 diabetes in 600 055 people after covid - 19: A cohort study / M. Birabaharan, D.C. Kaelber, J.H. Pettus [et al.] // Diabetes, obesity & metabolism. – 2022. – Vol. 24, № 6. – P. 1176-1179.
- 93.Bliddal, S. Acute and persistent symptoms in non-hospitalized PCR-confirmed COVID-19 patients / S. Bliddal, K. Banasik, O.B. Pedersen [et al.]. – Text : electronic // Scientific reports. – 2021. – Vol. 11, № 1. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8222239/> (дата обращения: 24.05.2024).
- 94.Burekovic, A. Diabetes - a Consequence of COVID-19 Infection / A. Burekovic, Z.V. Asimi, A. Divanovic, D. Halilovic // Materia socio-medica. – 2022. – Vol. 34, № 1. – P. 4-7.
- 95.Capogna, E. Associations of neuroinflammatory IL-6 and IL-8 with brain atrophy, memory decline, and core AD biomarkers - in cognitively unimpaired older adults / E. Capogna, L.O. Watne, Ø. Sørensen [et al.] // Brain, behavior, and immunity. – 2023. – Vol. 113. – P. 56-65.
- 96.Carod-Artal, F. Neurological complications of coronavirus and COVID-19. Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19 / F. Carod-Artal // Rev. Neurol. – 2020. – Vol. 70(9). – P. 311-322.

97. Ceban, F. Fatigue and cognitive impairment in PostCOVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis / F. Ceban, S. Ling, L.M.W. Lui [et al.] // Brain, behavior, and immunity. – 2021. – Vol. 101. – P. 93-135.
98. Changyan, Z. Changes of Th17 cells, regulatory T cells, Treg/Th17, IL-17 and IL-10 in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis / Z. Changyan, H. Lisha, Y. Huan [et al.] // Endocrine. – 2022. – Vol. 76, № 2. – P. 263-272.
99. Chopra, V. Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19 / V. Chopra, S.A. Flanders, M. O'Malley [et al.] // Annals of Internal Medicine. – 2021. – Vol. 174, № 4. – P. 576-578.
100. Conti, P. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVID-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies / P. Conti, G. Ronconi, A. Caraffa // J Biol Regul Homeost Agents. – 2020. – Vol. 34(2). – P. 34-39.
101. Cosentino, F. Рекомендации ESC/EASD по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям 2019 / F. Cosentino, P.J. Grant, V. Aboyans [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 4. – С. 101-161.
102. COVID-19 rapid guideline: Managing the long-term effects of COVID-19 : NICE guideline [NG188] : Published 18 December 2020 : Last updated 25 January 2024 / National Institute for Health and Care Excellence, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Royal College of General Practitioners. – Text : electronic // National Institute for Health and Care Excellence : [site]. – London, 2024. – URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188> (дата обращения: 27.10.2024).
103. Dedov, I.I. Prevalence of Type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the adult Russian population (NATION study) / I.I. Dedov, M.V. Shestakova, M.M. Benedetti [et al.] // Diabetes research and clinical practice. – 2016. – Vol. 115. – P. 90-95.

104. Delgado-Roche, L. Oxidative Stress as Key Player in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) Infection / L. Delgado-Roche, F. Mesta // Archives of medical research. – 2020. – Vol. 51, № 5. – P. 384-387.
105. Devita, M. The psychological and cognitive impact of Covid-19 on individuals with neurocognitive impairments: research topics and remote intervention proposals / M. Devita, A. Bordignon, G. Sergi // Aging Clin Exp Res. – 2021. – Vol. 33(7). – P. 733-736.
106. Dowey, R. A Bittersweet Response to Infection in Diabetes; Targeting Neutrophils to Modify Inflammation and Improve Host Immunity / R. Dowey, A. Iqbal, S.R. Heller [et al.]. – Text : electronic // Frontiers in immunology. – 2021. – Vol. 12. – P. 678-771. –URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8209466/> (дата обращения: 24.05.2024).
107. Ejaz, H. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients / H. Ejaz, A. Alsrhani, A. Zafar [et al.] // Journal of infection and public health. – 2020. – Vol. 13, № 12. – P. 1833-1839.
108. Emiroglu, C. Association between newly diagnosed hyperglycemia/diabetes mellitus, atherogenic index of plasma and obesity in post-COVID-19 syndrome patients / C. Emiroglu, M. Dicle, C. Yesiloglu [et al.] // Endocrine. – 2024. – Vol. 84, № 2. – P. 470-480.
109. Fernandez-de-las-Penas, C. Prevalence of post-COVID-19 symptoms in hospitalized and non-hospitalized COVID-19 survivors: A systematic review and meta-analysis / C. Fernández-de-Las-Peñas, D. Palacios-Ceña, V. Gómez-Mayordomo [et al.] // European journal of internal medicine. – 2021. – Vol. 92. – P. 55-70.
110. Gamage, R. Cholinergic Modulation of Glial Function During Aging and Chronic Neuroinflammation / R. Gamage, I. Wagnon, I. Rossetti [et al.]. – Text : electronic // Frontiers in cellular neuroscience. – 2020. – Vol. 14. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7594524/> (дата обращения: 20.09.2024).

111. Gao, F. Adipose tissue lymphocytes and obesity / F. Gao, B. Litchfield, H.J. Wu. – Text : electronic // The journal of cardiovascular aging. – 2024. – Vol. 4, № 1. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10919906/> (дата обращения: 24.05.2024).
112. Gavkare, A.M. COVID-19 associated diabetes mellitus: A review / A.M. Gavkare, N. Nanaware, A.S. Rayate [et al.] // World journal of diabetes. – 2022. – Vol. 13, № 9. – P. 729-737.
113. Ghosh, A. Glycemic parameters in patients with new-onset diabetes during COVID-19 pandemic are more severe than in patients with new-onset diabetes before the pandemic: NOD COVID India Study / A. Ghosh, R.M. Anjana, C.S. Shanthi Rani [et al.] // Diabetes & metabolic syndrome. – 2020. – Vol. 15, № 1. – P. 215-220.
114. Gong, F. Peripheral CD4⁺ T cell subsets and antibody response in COVID-19 convalescent individuals / F. Gong, Y. Dai, T. Zheng [et al.] // The Journal of clinical investigation. – 2020. – Vol. 130, № 12. – P. 6588-6599.
115. Govender, N. Insulin resistance in COVID-19 and diabetes / N. Govender, O.P. Khaliq, J. Moodley, T. Naicker // Primary care diabetes. – 2021. – Vol. 15, № 4. – P. 629-634.
116. Gu, Q.W. Effects of Glycemic Variability on Regulatory T Cells in Patients with Type 2 Diabetes and Kidney Disease / Q.W. Gu, Q. Sun, J. Wang [et al.] // Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy. – 2023. – Vol. 16. – P. 2365-2375.
117. Han, Q. Long-Term Sequelae of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis of One-Year Follow-Up Studies on Post-COVID Symptoms / Q. Han, B. Zheng, L. Daines, A. Sheikh. – Text : electronic // Pathogens. – 2022. – Vol. 11, № 2. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8875269/> (дата обращения: 25.10.2024).
118. Herdade, A.S. Effects of Diabetes on Microcirculation and Leukostasis in Retinal and Non-Ocular Tissues: Implications for Diabetic Retinopathy / A.S. Herdade, I.M. Silva, A. Calado [et al.]. – Text : electronic // Biomolecules. –

2020. – Vol. 10, № 11. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7700516/> (дата обращения: 24.05.2024).
119. Huang, C. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study / C. Huang, L. Huang, Y. Wang [et al.] // *Lancet*. – 2021. – Vol. 397, № 10270. – P. 220-232.
 120. Huang, Y. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: systematic review and meta-analysis / Y. Huang, X. Cai, W. Mai [et al.]. – Text : electronic // *BMJ (Clinical research ed.)* – 2016. – Vol. 355. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5121106/> (дата обращения: 24.05.2024).
 121. IDF Diabetes Atlas. – 10th ed. – Brussels : International Diabetes Federation, 2021. – 135 p. – URL: https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf (дата обращения: 24.05.2024). – ISBN 978-2-930229-98-0. – Text : electronic.
 122. Ignatyev, O. Haematological changes in sailors who had COVID-19 / O. Ignatyev, O. Panyita, T. Prutiian, P. Kostromin // *International maritime health*. – 2022. – Vol. 73, № 4. – P. 178-180.
 123. Jabbour, R.M. Is COVID-19 incriminated in new onset type 2 diabetes mellitus in Lebanese adults? / R.M. Jabbour, S. Hallit, R. Saliby [et al.]. – Text : electronic // *BMC research notes*. – 2023. – Vol. 16, № 1. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10439538/> (дата обращения: 25.10.2024).
 124. Ji, N. SARS-CoV-2 in the pancreas and the impaired islet function in COVID-19 patients / N. Ji, M. Zhang, L. Ren [et al.] // *Emerging microbes & infections*. – 2022. – Vol. 11, № 1. – P. 1115-1125.
 125. Joshi, M.B. Glucose induces metabolic reprogramming in neutrophils during type 2 diabetes to form constitutive extracellular traps and decreased responsiveness to lipopolysaccharides / M.B. Joshi, R. Ahamed, M. Hegde [et al.]

- // Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease. – 2020. – Vol. 1866, № 12. – P. 165-170.
126. Kang, H. Adipose tissue macrophage heterogeneity in the single-cell genomics era / H. Kang, J. Lee. – Text : electronic // Molecules and cells. – 2024. – Vol. 47, № 2. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10960114/> (дата обращения: 24.05.2024).
 127. Karatas, S. Impact of lockdown COVID-19 on metabolic control in type 2 diabetes mellitus and healthy people / S. Karatas, T. Yesim, S. Beysel // Primary care diabetes. – 2021. – Vol. 15, № 3. – P. 424-427.
 128. Keerthi, B.Y. New onset diabetes mellitus in post-COVID-19 patients / B.Y. Keerthi, G. Sushmita, E.A. Khan [et al.] // Journal of family medicine and primary care. 2022. – Vol. 11, № 10. – P. 5961-5968.
 129. Keeter, W.C. Role of neutrophils in type 2 diabetes and associated atherosclerosis / W.C. Keeter, A.K. Moriarty, E.V. Galkina. – Text : electronic // The international journal of biochemistry & cell biology. – 2021. – Vol. 141. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8962624/> (дата обращения: 24.05.2024).
 130. Khunti, K. COVID-19, hyperglycemia, and new-onset diabetes / K. Khunti, S. Del Prato, C. Mathieu [et al.] // Diabetes care. – 2021. – Vol. 44, № 12. – P. 2645-2655.
 131. Klok, F.A. The Post-COVID-19 Functional Status scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19 / F.A. Klok, G.J.A.M. Boon, S. Barco [et al.]. – Text : electronic // European respiratory journal. – 2020. – Vol. 56, № 1. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7236834/> (дата обращения: 20.09.2024).
 132. Klopff, J. Neutrophil Extracellular Traps and Their Implications in Cardiovascular and Inflammatory Disease / J. Klopff, C. Brostjan, W. Eilenberg, C. Neumayer. – Text : electronic // International journal of molecular sciences. – 2021. – Vol. 22, № 2. – URL:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7828090/> (дата обращения: 24.05.2024).

133. Knochelmann, H. When worlds collide: Th17 and Treg cells in cancer and autoimmunity / H. Knochelmann, C. Dwyer, S. Bailey [et al.] // *Cellular & molecular immunology*. – 2018. – Vol. 15, № 5. – P. 458-469.
134. Kulcsar, K.A. Comorbid diabetes results in immune dysregulation and enhanced disease severity following MERS-CoV infection / K.A. Kulcsar, C.M. Coleman, S.E. Beck [et al.]. – Text : electronic // *JCI insight*. – 2019. – Vol. 4, № 20. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6824443/> (дата обращения: 24.05.2024).
135. Kurata, I. T follicular helper cell subsets: A potential key player in autoimmunity / I. Kurata, I. Matsumoto, T. Sumida // *Immunological medicine*. – 2021. – Vol. 44, № 1. – P. 1-9.
136. Le Bert, N. Highly functional virus-specific cellular immune response in asymptomatic SARS-CoV-2 infection / N. Le Bert, H.E. Clapham, A.T. Tan [et al.]. – Text : electronic // *The Journal of experimental medicine*. – 2021. – Vol. 218, № 5. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7927662/> (дата обращения: 24.05.2024).
137. Lemhöfer, C. Quality of life and ability to work of patients with Post-COVID syndrome in relation to the number of existing symptoms and the duration since infection up to 12 months: a cross-sectional study / C. Lemhöfer, C. Sturm, D. Loudovici-Krug [et al.] // *Quality of life research*. – 2023. – Vol. 32, № 7. – P. 1991-2002.
138. Lesteberg, K.E. Severely ill and high-risk COVID-19 patients exhibit increased peripheral circulation of CD62L+ and perforin+ T cells / K.E. Lesteberg, P. Araya, K.A. Waugh [et al.]. – Text : electronic // *Frontiers in immunology*. – 2023. – Vol. 14. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9932815/> (дата обращения: 24.05.2024).
139. Lippi, G. COVID-19 and its long-term sequelae: what do we know in 2023? / G. Lippi, F. Sanchis-Gomar, B.M. Henry. – Text : electronic // *Polish archives of*

- internal medicine. – 2023. – Vol. 133, № 4. – URL: <https://www.mp.pl/paim/issue/article/16402/> (дата обращения: 24.05.2024).
140. Liu, Y. T cells and their products in diabetic kidney disease / Y. Liu, Y. Lv, T. Zhang [et al.]. – Text : electronic // *Frontiers in immunology*. – 2023. – Vol. 14. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9909022/> (дата обращения: 24.05.2024).
141. Lue, L.F. Modeling microglial activation in Alzheimer's disease with human postmortem microglial cultures / L.F. Lue, D.G. Walker, J. Rogers // *Neurobiology of aging*. – 2001. – Vol. 22, № 6. – P. 945-956.
142. Mahlangu, T. A systematic review on the functional role of Th1/Th2 cytokines in type 2 diabetes and related metabolic complications / T. Mahlangu, P.V. Dlodla, T.M. Nyambuya [et al.]. – Text : electronic // *Cytokine*. – 2020. – Vol. 126. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043466619303217?via%3Di> hub (дата обращения: 24.05.2024).
143. Masso-Silva, J.A. Increased peripheral blood neutrophil activation phenotypes and neutrophil extracellular trap formation in critically ill coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a case series and review of the literature / J.A. Masso-Silva, A. Moshensky, M.T.Y. Lam [et al.] // *Clinical infectious diseases*. – 2022. – Vol. 74, № 3. – P. 479-489.
144. McGillicuddy, F.M. Interferon gamma attenuates insulin signaling, lipid storage, and differentiation in human adipocytes via activation of the JAK/STAT pathway / F.M. McGillicuddy, E.H. Chiquoine, C.C. Hinkle [et al.] // *The Journal of biological chemistry*. – 2009. – Vol. 284, № 46. – P. 31936-31944.
145. Mishra, K.P. Dysfunctional State of T Cells or Exhaustion During Chronic Viral Infections and COVID-19: A Review / K.P. Mishra, M. Singh, D. Saraswat [et al.] // *Viral immunology*. – 2022. – Vol. 35, № 4. – P. 284-290.
146. Misra, A. Heterogeneity in presentation of hyperglycaemia during COVID-19 pandemic: A proposed classification / A. Misra, A. Ghosh, R. Gupta // *Diabetes & metabolic syndrome*. – 2021. – Vol. 15, № 1. – P. 403-406.

147. Mitchell, C.C. Carotid artery ultrasound texture, cardiovascular risk factors, and subclinical arterial disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) / C.C. Mitchell, C.E. Korcarz, M.C. Tattersall [et al.]. – Text : electronic // The British journal of radiology. – 2018. – Vol. 91, № 1084. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5965992/> (дата обращения: 24.05.2024).
148. Nalbandian, A. Post-acute COVID-19 syndrome / A. Nalbandian, K. Sehgal, A. Gupta [et al.] // Nature medicine. – 2021. – Vol. 27, № 4. – P. 601-615.
149. Neidleman, J. SARS-CoV-2-Specific T Cells Exhibit Phenotypic Features of Helper Function, Lack of Terminal Differentiation, and High Proliferation Potential / J. Neidleman, X. Luo, J. Frouard [et al.]. – Text : electronic // Cell reports. Medicine. – 2020. – Vol. 1, № 6. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7437502/> (дата обращения: 24.05.2024).
150. Nyambuya, T.M. T cell activation and cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus: a protocol for a systematic review and meta-analysis / T.M. Nyambuya, P.V. Dlodla, B.B. Nkambule. – Text : electronic // Systematic reviews. – 2018. – Vol. 7, № 1. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6195734/> (дата обращения: 24.05.2024).
151. OMahoney, L.L. The impact of the COVID-19 pandemic on glycaemic control in people with diabetes: A systematic review and meta-analysis / L.L. OMahoney, P.J. Highton, L. Kudlek [et al.] // Diabetes, obesity & metabolism. – 2022. – Vol. 24, № 9. – P. 1850-1860.
152. Orologas-Stavrou, N. Peripheral Blood Immune Profiling of Convalescent Plasma Donors Reveals Alterations in Specific Immune Subpopulations Even at 2 Months Post SARS-CoV-2 Infection / N. Orologas-Stavrou, M. Politou, P. Rousakis [et al.]. – Text : electronic // Viruses. – 2021. – Vol. 13. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7824046/> (дата обращения: 24.05.2024).

153. Oronsky, B. A Review of Persistent Post-COVID Syndrome (PPCS) / B. Oronsky, C. Larson, T.C. Hammond [et al.] // Clinical reviews in allergy & immunology. – 2023. – Vol. 64, № 1. – P. 66-74.
154. Pal, R. Endocrine follow-up during post-acute COVID-19: practical recommendations based on available clinical evidence / R. Pal, A. Joshi, S.K. Bhadada [et al.] // Endocrine practice. – 2022. – Vol. 28, № 4. – P. 425–432.
155. Pan, P. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokine profiles of patients with COVID-19 / P. Pan, X. Du, Q. Zhou [et al.]. – Text : electronic // Virology journal. – 2022. – Vol. 19, № 1. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8960102/> (дата обращения: 24.05.2024).
156. Pan, X. Chemokines in Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis / X. Pan, A. Chiwanda Kaminga, A. Liu [et al.]. – Text : electronic // Frontiers in immunology. – 2020. – Vol. 11. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7530185/> (дата обращения: 20.09.2024).
157. Park, H.E. Cardio-ankle vascular index reflects coronary atherosclerosis in patients with abnormal glucose metabolism: Assessment with 256 slice multidetector computed tomography / H.E. Park, S.Y. Choi, M.K. Kim, B.H. Oh // Journal of cardiology. – 2012. – Vol. 60, № 5. – P. 372-376.
158. Pazukhina, E. Prevalence and risk factors of post-COVID-19 condition in adults and children at 6 and 12 months after hospital discharge: a prospective, cohort study in Moscow (StopCOVID) / E. Pazukhina, M. Andreeva, E. Spiridonova [et al.]. – Text : electronic // BMC medicine. – 2022. – Vol. 20, № 1. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35794549/> (дата обращения: 24.05.2024).
159. Peters, S. Sex differences in the Burden and Complications of Diabetes / S. Peters, M. Woodward. – Text : electronic // Current diabetes reports. – 2018. – Vol. 18, № 6. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5906520/> (дата обращения: 24.05.2024).

160. Pitmon, E. High glucose promotes regulatory T cell differentiation / E. Pitmon, E.V. Meehan, E. Ahmadi [et al.]. – Text : electronic // PLoS One. – 2023. – Vol. 18, № 2. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9894383/> (дата обращения: 24.05.2024).
161. Prevalence of post COVID-19 condition symptoms: a systematic review and meta-analysis of cohort study data stratified by recruitment setting. 27 October 2022 / European Centre for Disease Prevention and Control. – Text : electronic // European Centre for Disease Prevention and Control : [site]. – Stockholm, 2022. – URL: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Prevalence-post-COVID-19-condition-symptoms.pdf> (дата обращения: 25.10.2024).
162. Puig-Domingo, M. COVID-19 and endocrine diseases. A statement from the European Society of Endocrinology / M. Puig-Domingo, M. Marazuela, A. Giustina // Endocrine. – 2020. – Vol. 68, № 1. – P. 2-5.
163. Rahmati, M. A systematic review and meta-analysis of long-term sequelae of COVID-19 2-year after SARS-CoV-2 infection: A call to action for neurological, physical, and psychological sciences / M. Rahmati, R. Udeh, D.K. Yon [et al.]. – Text : electronic // Journal of medical virology. – 2023. – Vol. 95, № 6. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.28852> (дата обращения: 24.05.2024).
164. Rathmann, W. Incidence of newly diagnosed diabetes after Covid-19 / W. Rathmann, O. Kuss, K. Kostev // Diabetologia. – 2022. – Vol. 65, № 6. – P. 949- 954.
165. Reges, O. Time-varying association of acute and post-acute COVID-19 with new-onset diabetes mellitus among hospitalized and non-hospitalized patients / O. Reges, T. Test, M. Hoshen [et al.]. – Text : electronic // BMJ open diabetes research & care. – 2023. – Vol. 11, № 1. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9871869/> (дата обращения: 25.10.2024).
166. Rey-Reñones, C. Type 2 diabetes mellitus and COVID-19: A narrative review / C. Rey-Reñones, S. Martinez-Torres, F.M. Martín-Luján [et al.]. – Text : electronic

- // Biomedicines. – 2022. – Vol. 10, № 9. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9495673/> (дата обращения: 24.05.2024).
167. Rha, M.S. PD-1-Expressing SARS-CoV-2-Specific CD8⁺ T Cells Are Not Exhausted, but Functional in Patients with COVID-19 / M.S. Rha, H.W. Jeong, J.H. Ko [et al.] // Immunity. – 2021. – Vol. 54, № 1. – P. 44-52.
168. Ritter, R. Sex differences in the association of prediabetes and type 2 diabetes with microvascular complications and function: The Maastricht Study / R. Ritter, J.S. Sep, J.H. Kallen [et al.]. – Text : electronic // Cardiovascular diabetology. – 2021. – Vol. 20, № 1. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8106227/> (дата обращения: 24.05.2024).
169. Rizvi, A.A. Post-COVID syndrome, inflammation, and diabetes / A.A. Rizvi, A. Kathuria, Al W. Mahmeed [et al.]. – Text : electronic // Journal of diabetes and its complications. – 2022. – Vol. 36, № 11. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9534783/> (дата обращения: 25.10.2024).
170. Roberts, J. Why Is COVID-19 More Severe in Patients With Diabetes? The Role of Angiotensin-Converting Enzyme 2, Endothelial Dysfunction and the Immunoinflammatory System / J. Roberts, A.L. Pritchard, A.T. Treweeke [et al.]. – Text : electronic // Frontiers in cardiovascular medicine. – 2021. – Vol. 7. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7886785/> (дата обращения: 24.05.2024).
171. Rubino, F. New-onset diabetes in Covid-19 / F. Rubino, S.A. Amiel, P. Zimmet [et al.] // The New England journal of medicine. – 2020. – Vol. 383, № 8. – P. 789- 790.
172. Santos, M. Clinical and Physiological Variables in Patients with Post-COVID-19 Condition and Persistent Fatigue / M. Santos, M. Dorna, E. Franco [et al.]. – Text : electronic // Journal of clinical medicine. – 2024. – Vol. 13, № 13. –

URL: <https://www.mdpi.com/2077-0383/13/13/3876> (дата обращения: 20.09.2024).

173. Sanyaolu, A. Comorbidity and its Impact on Patients with COVID-19 / A. Sanyaolu, C. Okorie, A. Marinkovi [et al.] // SN comprehensive clinical medicine. – 2020. – Vol. 2, № 8. – P. 1069-1076.
174. Schwartz, S. The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the b-cell–centric classification schema / S. Schwartz, S. Epstein, B. Corkey [et al.] // Diabetes Care. – 2016. – Vol. 39, № 2. – P. 179- 186.
175. Selvin, E. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults / E. Selvin, M.V. Steffes, H. Zhu [et al.] // The New England journal of medicine. – 2010. – Vol. 362, № 9. – P. 800-811.
176. Shestakova, M. Glycated hemoglobin level dynamics in COVID-19 survivors: 12 months follow-up study after discharge from hospital / M. Shestakova, I. Kononenko, Z. Kalmykova [et al.]. – Text : electronic // PLoS One. – 2022. – Vol. 17, № 11. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9645657/> (дата обращения: 24.05.2024).
177. Shi, Y. Asynchronous actions of immune responses in COVID-19 patients / Y. Shi, G. Zhou, Q. Li. – Text : electronic // Signal transduction and targeted therapy. – 2020. – Vol. 5, № 1. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7716109/> (дата обращения: 27.10.2024).
178. Siddaganga. The incidence, risk factors, and outcome of new-onset diabetes among post-COVID-19 patients: A single-center study / Siddaganga, A. Dambal, A. Nekkanti, Y. C // Asian Journal of Medical Sciences. – 2023. – Vol. 14, № 3. – P. 3-9.
179. Sk Abd Razak, R. Post-COVID syndrome prevalence: a systematic review and meta-analysis / R. Sk Abd Razak, A. Ismail, A.F. Abdul Aziz [et al.]. – Text : electronic // BMC Public Health. – 2024. – Vol. 24, № 1. – URL:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11223303/> (дата обращения: 25.10.2024).

180. Soleimanian, S. Harnessing memory NK cell to protect against COVID-19 / S. Soleimanian, R. Yaghobi. – Text : electronic // *Frontiers in pharmacology*. – 2020. – Vol. 11. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7468462/> (дата обращения: 24.05.2024).
181. Soriano, J.B. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus / J.B. Soriano, S. Murthy, J.C. Marshall [et al.] // *The Lancet. Infectious diseases*. – 2022. – Vol. 22, № 4. – P. e102-e107.
182. Ssentongo, P. Association of COVID-19 with diabetes: a systematic review and meta-analysis / P. Ssentongo, Y. Zhang, L. Witmer [et al.]. – Text : electronic // *Scientific reports*. – 2022. – Vol. 12, № 1. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9684130/> (дата обращения: 25.10.2024).
183. Stasevich, E.M. Interaction Between Adipocytes and B Lymphocytes in Human Metabolic Diseases / E.M. Stasevich, E.A. Zheremyan, D.V. Kuprash, A.M. Schwartz // *Biochemistry. Biokhimiia*. – 2023. – Vol. 88, № 2. – P. 280-288.
184. Statement on the fifteenth meeting of the IHR (2005) Emergency Committee on the COVID-19 pandemic / World Health Organization. – Text : electronic // World Health Organization : [site]. – Geneva, 2023. – URL: [https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic) (дата обращения: 27.10.2024).
185. Terwee, C.B. Patient-reported outcomes for people with diabetes: what and how to measure? / C.B. Terwee, P.J. Elders, M.T. Blom [et al.] // *Diabetologia*. – 2023. – Vol. 66, № 8. – P. 1357-1377.
186. Tirelli, U. Post COVID syndrome: a new challenge for medicine / U. Tirelli, R. Taibi, S. Chirumbolo // *European review for medical and pharmacological sciences*. – 2021. – Vol. 25, № 12. – P. 4422-4425.

187. Vecchié, A. Diabetes and Vascular Disease: Is It All About Glycemia? / A. Vecchié, F. Montecucco, F. Carbone [et al.] // Current pharmaceutical design. – 2019. – Vol. 25, № 29. – P. 3112-3127.
188. Wallace, A.S. Obesity and Chronic Kidney Disease in US Adults With Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus / A.S. Wallace, A.R. Chang, J.I. Shin [et al.] // The Journal of clinical endocrinology and metabolism. – 2022. – Vol. 107, № 5. – P. 1247-1256.
189. Wang, W. High Fasting Blood Glucose Level With Unknown Prior History of Diabetes Is Associated With High Risk of Severe Adverse COVID-19 Outcome / W. Wang, Z. Chai, M.E. Cooper [et al.]. – Text : electronic // Frontiers in endocrinology. – 2021. – Vol. 12. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8692378/> (дата обращения: 24.05.2024).
190. Ware, J.E. Jr. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection / J.E. Ware Jr, C.D. Sherbourne // Medical care. – 1992. – Vol. 30, № 6. – P. 473-483.
191. Wu, C.T. SARS-CoV-2 infects human pancreatic β cells and elicits β cell impairment / C.T. Wu, P.V. Lidsky, Y. Xiao [et al.]. – Text : electronic // Cell metabolism. – 2021. – Vol. 33, № 8. – P. 1565-1576.e5. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8130512/> (дата обращения: 27.10.2024).
192. Wu, J. Immunological Profiling of COVID-19 Patients with Pulmonary Sequelae / J. Wu, L. Tang, Y. Ma [et al.]. – Text : electronic // mBio. – 2021. – Vol. 12, № 5. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8546863/> (дата обращения: 24.05.2024).
193. Wu, Z. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID 19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention / Z. Wu, J.M. McGoogan // JAMA. – 2020. – Vol. 323, № 13. – P. 12-16.

194. Xia, C. Role of T Lymphocytes in Type 2 Diabetes and Diabetes-Associated Inflammation / C. Xia, X. Rao, J. Zhong. – Text : electronic // Journal of diabetes research. – 2017. – Vol. 2017. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5307004/> (дата обращения: 24.05.2024).
195. Xiang, F. Impaired antibody responses were observed in patients with type 2 diabetes mellitus after receiving the inactivated COVID-19 vaccines / F. Xiang, B. Long, J. He [et al.]. – Text : electronic // Virology journal. – 2023. – Vol. 20, № 1. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9902824/> (дата обращения: 24.05.2024).
196. Ху, L. Roles of Chemokines and Chemokine Receptors in Obesity-Associated Insulin Resistance and Nonalcoholic Fatty Liver Disease / L. Ху, H. Kitade, Y. Ni, T. Ota // Biomolecules. – 2015. – Vol. 5, № 3. – P. 1563-1579.
197. Zhang, T. Risk for newly diagnosed diabetes after COVID-19: a systematic review and meta-analysis / T. Zhang, Q. Mei, Z. Zhang [et al.]. – Text : electronic // BMC medicine. – 2022. – Vol. 20, № 1. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9666960/> (дата обращения: 25.10.2024).
198. Zhou, T. Immune asynchrony in COVID-19 pathogenesis and potential immunotherapies / T. Zhou, T.T. Su, T. Mudianto, J. Wang. – Text : electronic // The Journal of experimental medicine. – 2020. – Vol. 217, № 10. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7481961/> (дата обращения: 27.10.2024).