

АННОТАЦИЯ

на диссертационную работу Алтынбековой Сауле Абайкызы на тему
«Клинико-иммунологические особенности постковидного синдрома у
больных сахарным диабетом 2 типа»,

представленной на соискание степени доктора философии (PhD) по
специальности

8D10103 – «Медицина»

Актуальность: Пандемия COVID-19 привела к глобальному кризису в области здравоохранения и продолжает оказывать значительное влияние на здоровье населения. По данным на 1 декабря 2024 года, в мире зарегистрировано более 775 миллионов случаев инфицирования COVID-19, при этом подтверждено свыше 7 миллионов случаев летального исхода. Эти показатели подчеркивают исключительную тяжесть пандемии, которая вошла в число наиболее разрушительных в истории человечества.

Несмотря на завершение активной фазы пандемии, COVID-19 продолжает оказывать влияние на здоровье, оставляя после себя долгосрочные последствия, которые объединяют под термином "постковидный синдром" (long COVID). Этот синдром охватывает широкий спектр клинических проявлений, варьирующихся от легкой усталости до тяжелых органических дисфункций, которые сохраняются в течение недель или месяцев после перенесенной инфекции. По данным метаанализа, около 80% пациентов после перенесённой инфекции, вызванной SARS-CoV-2, испытывают одно или несколько симптоматических проявлений, сохраняющихся на протяжении длительного времени, что свидетельствует о высокой распространённости постковидного синдрома. В одной из наших предыдущих публикаций было показано, что наиболее частыми проявлениями постковидного состояния являлись утомляемость и снижение толерантности к физической нагрузке (53,5%), одышка при физической нагрузке (51,3%), дыхательный дискомфорт (49,4%) и выпадение волос (44,1%), что согласуется с данными других исследователей. Более того в рамках проспективного когортного исследования у недавно выздоровевших пациентов после перенесенной инфекции COVID-19 с помощью МРТ сердца было выявлено поражение сердечной ткани у 78% обследованных, а признаки продолжающегося воспаления миокарда - у 60% пациентов. Эти изменения наблюдались независимо от исходного состояния здоровья, тяжести течения заболевания и времени, прошедшего с момента постановки диагноза. Полученные данные подчеркивают необходимость дальнейшего изучения долгосрочных сердечно-сосудистых последствий COVID-19.

Более того, SARS-CoV-2 продемонстрировал высокую способность к эволюции и адаптации, что подтверждается более чем 8000 одиночными мутациями, выявленными в его геноме. Многие из этих мутаций, включая ключевые изменения в домене связывания рецептора S-белка, такие как 452, 489, 500, 501 и 505, связаны с изменением инфекционности и других характеристик вируса. Эти данные подчеркивают необходимость дальнейшего изучения генетических изменений SARS-CoV-2 и их влияния на течение постковидного синдрома.

Изучение постковидного синдрома приобретает особую значимость у пациентов с сопутствующими заболеваниями, в частности с сахарным диабетом 2 типа, который доказанно повышает риск развития тяжёлых форм течения COVID-19.

Характерной чертой СД2 является длительное сохранение повышенного уровня глюкозы в крови, ослаблением врожденного иммунитета, развитием провоспалительной цитокиновой среды и снижением экспрессии ангиотензинпревращающего фермента 2. Дополнительно, использование антагонистов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с этим заболеванием увеличивает риски, что в совокупности ухудшает прогноз при COVID-19 и повышает вероятность развития тяжелых осложнений. При этом нарушения регуляции иммунной системы у данной группы пациентов могут существенно влиять на клиническое течение постковидного синдрома, однако механизмы этих процессов остаются недостаточно изученными и требуют дальнейших исследований.

Современные исследования подтверждают взаимосвязь между СД2 и тяжестью течения COVID-19, однако данных о клинико-иммунологических особенностях постковидного синдрома у пациентов с данным заболеванием остается недостаточно. На течение заболевания и его последствия могут оказывать влияние различные факторы, включая особенности штаммов коронавирусной инфекции, статус вакцинации, пол пациента, использование сахароснижающих препаратов, индекс массы тела, наличие сопутствующих заболеваний и индивидуальные особенности иммунного ответа. В связи с этим требуется проведение дальнейших исследований для более глубокого понимания клинико-иммунологических механизмов и разработки эффективных стратегий ведения пациентов, направленных на снижение длительных осложнений и улучшение качества их жизни.

Данная работа посвящена решению актуальной задачи - изучению клинико-иммунологических характеристик постковидного синдрома у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, что необходимо учитывать при разработке индивидуализированных алгоритмов диагностики и лечебно-профилактических мероприятий.

Цель исследования:

Оптимизировать диагностику и ведение постковидного синдрома у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на основе выявления клинических и иммунологических особенностей заболевания и факторов, влияющих на его течение и исходы.

Задачи исследования:

1. Проанализировать динамику заболеваемости и смертности среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа в г. Алматы в период пандемии и в постпандемический период.
2. Провести сравнительный анализ постковидного периода у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, заболевших в различные вариант-ассоциированные периоды COVID-19.

3. Определить клинические особенности постковидного синдрома у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и без него с учётом вакцинационного статуса.
4. Изучить клинико-иммунологические характеристики постковидного синдрома у больных сахарным диабетом 2 типа.
5. Разработать рекомендации по тактике ведения пациентов с сахарным диабетом 2 типа, перенесших коронавирусную инфекцию.

Методы исследования: В исследовании использован комбинированный дизайн, включающий информационно-аналитический и статистический методы, ретроспективный анализ медицинской документации, социологический метод (анкетирование пациентов), а также кросс-секционное (поперечное, одномоментное) клиническое исследование. Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова (протокол №2 (125) от 23.02.2022 г.).

Информационно-аналитический метод. Для анализа динамики заболеваемости и смертности при сахарном диабете 2 типа применялись информационно-аналитический и статистический методы на основе данных Национального регистра сахарного диабета по городу Алматы.

Ретроспективный анализ медицинской документации. Сравнительный анализ особенностей постковидного периода проводился методом ретроспективного анализа медицинской документации пациентов, перенёсших коронавирусную инфекцию, с оценкой клинических, лабораторных и анамнестических данных по данным и медицинской информационной системы Damumed.

Социологический метод (анкетирование). Для выявления клинических проявлений постковидного синдрома у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и без нарушений углеводного обмена использовался метод анкетирования пациентов с применением структурированной анкеты.

Кросс-секционное (одномоментное) клиническое исследование. Клинико-иммунологические особенности постковидного синдрома оценивались в рамках кросс-секционного исследования с применением лабораторных и иммунологических методов, включая анализ биохимических показателей крови и уровня антител IgG к SARS-CoV-2.

Статистические методы анализа.

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием параметрических и непараметрических методов анализа с учётом типа распределения переменных. Для количественных показателей проводилась оценка нормальности распределения, после чего данные представлялись в виде среднего значения и стандартного отклонения либо медианы и межквартильного размаха. Для сравнения групп применялись t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна–Уитни, а при анализе трёх и более независимых групп — критерий Краскела–Уоллиса. Категориальные данные анализировались с использованием критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. Уровень статистической значимости принимался равным $p < 0,05$.

Объект исследования:

Пациенты, перенесшие коронавирусную инфекцию (COVID-19), проживающие в городе Алматы, в том числе пациенты с сахарным диабетом 2 типа и лица без нарушений углеводного обмена.

В рамках ретроспективного этапа исследования были проанализированы данные 294 пациентов, из которых 134 пациента с сахарным диабетом 2 типа составили основную группу, а 160 пациентов без сахарного диабета 2 типа – контрольную группу.

В социологическом этапе исследования приняли участие 417 пациентов, перенёвших COVID-19.

В кросс-секционное исследование были включены 141 пациент с COVID-19 в анамнезе, у которых проводился анализ клинических симптомов постковидного синдрома, лабораторных показателей и уровня антител класса IgG к SARS-CoV-2.

Предмет исследования:

Предметом исследования являются клинические, эпидемиологические, лабораторные и иммунологические особенности течения постковидного синдрома у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, а также взаимосвязь указанных показателей с тяжестью, перенесённой коронавирусной инфекции, вакцинальным статусом и метаболическим контролем.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Пандемия COVID-19 оказала значимое влияние на эпидемиологические показатели сахарного диабета 2 типа в условиях мегаполиса, способствовав росту распространённости, первичной заболеваемости и особенно смертности среди данной категории пациентов.

2. Тяжесть острой фазы COVID-19 и выраженность постковидного периода у пациентов с сахарным диабетом 2 типа варьируют в зависимости от эпидемиологического этапа циркуляции вирусных вариантов SARS-CoV-2: более тяжёлое течение заболевания, повышенная частота госпитализаций и осложнений, а также более выраженная неврологическая и кардиальная симптоматика в постковидном периоде отмечаются в периоды доминирования штаммов «Альфа» и «Дельта» по сравнению с «Омикрон»-ассоциированной волной.

3. Пациенты с сахарным диабетом 2 типа характеризуются более выраженной и пролонгированной клинической картиной постковидного синдрома, включающей кардиореспираторные, неврологические, когнитивные и психоэмоциональные проявления, что обуславливает необходимость систематического мультидисциплинарного наблюдения, при этом вакцинация против COVID-19 способствует снижению выраженности постковидных симптомов, частоты госпитализаций и потребности в коррекции сахароснижающей терапии.

4. Анализ показателей иммунного ответа продемонстрировал, что пациенты с СД2 и признаками постковидного синдрома характеризуются более выраженным приростом титров IgG к SARS-CoV-2, что может отражать выраженный иммунный ответ на перенесённую инфекцию. Более высокий

уровень специфических IgG-антител у пациентов с сахарным диабетом 2 типа отражает как тяжесть перенесённой инфекции, так и целесообразность проведения своевременной вакцинации данной группы пациентов

5. Обоснована необходимость персонализированного и этапного клинико-диагностического ведения пациентов с сахарным диабетом 2 типа, перенёвших COVID-19, включающего стратификацию риска, коррекцию терапии, вакцинацию, диспансерное наблюдение с целью профилактики декомпенсации и сосудистых осложнений.

Описание основных результатов исследования

В рамках диссертационной работы проведено комплексное эпидемиологическое, клиническое и иммунологическое исследование, направленное на изучение постковидного синдрома у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Анализ официальных статистических данных за 2019–2023 годы позволил охарактеризовать динамику основных эпидемиологических показателей заболевания в условиях мегаполиса и оценить влияние пандемии COVID-19 на состояние данной группы пациентов.

Клиническая часть исследования была посвящена сравнительной оценке течения COVID-19 у пациентов, инфицированных в различные эпидемиологические периоды, ассоциированные с циркуляцией различных вариантов SARS-CoV-2. Полученные данные свидетельствуют о выраженных различиях в тяжести заболевания, структуре коморбидной патологии, частоте госпитализаций и характере осложнений, что подчёркивает значимость эпидемиологического контекста при анализе клинического течения инфекции.

Особое внимание в работе уделено изучению постковидного синдрома у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Проведённый анализ клинических проявлений показал, что у данной категории пациентов симптомы сохраняются более длительно и отличаются большей выраженностью по сравнению с лицами без нарушений углеводного обмена. При этом выявлена зависимость характера и интенсивности постковидных проявлений от пола, возраста и статуса вакцинации, что указывает на многофакторный характер формирования постковидного синдрома.

Лабораторные исследования, выполненные в отдалённом постинфекционном периоде, позволили оценить особенности метаболического и иммунного статуса пациентов. Полученные результаты свидетельствуют о сохранении нарушений углеводного обмена у больных сахарным диабетом 2 типа, а также о различиях в уровне специфических IgG-антител к SARS-CoV-2, что может отражать особенности и длительность гуморального иммунного ответа у пациентов с метаболическими нарушениями.

Совокупность клинических, эпидемиологических и лабораторных данных послужила основой для разработки практико-ориентированного алгоритма ведения пациентов с сахарным диабетом 2 типа в постковидном периоде. Алгоритм ориентирован на этапный и персонализированный подход, направленный на оптимизацию диспансерного наблюдения, коррекцию терапии и профилактику осложнений в амбулаторных условиях.

Обоснование научной новизны

1. Впервые на региональном уровне (г. Алматы) проведён комплексный анализ динамики заболеваемости, распространённости и смертности среди пациентов с СД 2 типа в период пандемии и постпандемического восстановления (2019–2023 гг.). Установлено, что распространённость заболевания демонстрировала постепенный рост с сохранением устойчивой тенденции, тогда как показатели первичной заболеваемости и смертности достигли пиковых значений в 2021 году, что отражает совокупное влияние пандемийных факторов и метаболических последствий инфекции SARS-CoV-2.

2. Определены клинические особенности постковидного периода у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, перенёсших инфекцию в различные эпидемиологические периоды. Показано, что в ранние фазы пандемии (периоды, соответствующие циркуляции вариантов «Альфа» и «Дельта») заболевание протекало тяжелее, сопровождалось большей частотой госпитализаций, сердечно-сосудистых и опорно-двигательных осложнений, а также более выраженной неврологической и кардиальной симптоматикой по сравнению с периодом, соответствующим «Омикрон»-ассоциированной волне.

3. Выявлены особенности клинического течения постковидного синдрома у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, характеризующиеся более высокой частотой дыхательных, неврологических, сердечно-сосудистых и урогенитальных симптомов по сравнению с лицами без диабета. Показано, что вакцинация против COVID-19 ассоциируется со снижением выраженности постковидных проявлений, рисков госпитализации и необходимости коррекции сахароснижающей терапии.

4. Впервые проведён сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей у пациентов, перенёсших COVID-19 в отдалённом постинфекционном периоде. Установлено, что структура постковидных симптомов и биохимических параметров в целом сопоставима у пациентов с диабетом и без него, однако у больных СД 2 типа выявлен более высокий уровень специфических IgG-антител к SARS-CoV-2, что может отражать усиленную и пролонгированную активацию гуморального иммунного ответа.

5. Разработан алгоритм ведения пациентов с сахарным диабетом 2 типа в постковидный период, включающий стратификацию риска, рекомендации по терапии, вакцинации, диспансерному наблюдению и медицинской реабилитации, что позволяет реализовать персонализированный подход к управлению состоянием данной категории пациентов.

Практическое значение полученных результатов

Результаты диссертационного исследования имеют практическое значение для амбулаторно-поликлинического и специализированного звеньев здравоохранения и могут быть использованы в повседневной клинической практике врачей-эндокринологов, терапевтов и врачей общей практики.

Полученные данные о клинических особенностях течения постковидного синдрома у пациентов с сахарным диабетом 2 типа позволяют повысить настороженность врачей в отношении пролонгированных кардиореспираторных, неврологических и психоэмоциональных нарушений, что

способствует более раннему выявлению осложнений и своевременной коррекции лечебной тактики.

Использование предложенного алгоритма способствует систематизированному подходу к оценке состояния пациентов, стратификации риска, коррекции сахароснижающей терапии и профилактике сосудистых осложнений, а также оптимизации маршрутизации пациентов, снижению частоты декомпенсации углеводного обмена и уменьшению потребности в экстренных госпитализациях, что повышает эффективность амбулаторной помощи и способствует рациональному использованию ресурсов здравоохранения.

Материалы диссертационного исследования могут быть использованы при разработке локальных клинических протоколов, методических рекомендаций, а также в учебном процессе при подготовке врачей-интернов, резидентов и слушателей курсов повышения квалификации по специальностям «Эндокринология» и «Общая врачебная практика».

Личный вклад докторанта

Личный вклад диссертанта состоит в самостоятельном выборе темы и обосновании её научной и практической значимости, формировании цели и задач исследования, разработке его дизайна, а также в организации и поэтапной реализации всех этапов работы. Автор лично осуществлял сбор клинико-лабораторных данных у всех включённых пациентов, принимал непосредственное участие в выполнении специальных методов исследования, формировании регистра наблюдений и статистическом анализе. Диссертантом также были самостоятельно сформулированы ключевые выводы, заключения и предложения по практическому применению результатов.

Выводы

1. Анализ эпидемиологических показателей в городе Алматы за 2019–2023 гг. показал рост распространённости сахарного диабета 2 типа - с 2152,7 до 2367,8 случаев на 100 тыс. населения (прирост 4,6 %), при этом максимальные показатели первичной заболеваемости зафиксированы в 2021 году - 254,1 на 100 тыс. населения (прирост 28,3%). Пик смертности также пришёлся на 2021 год составил 143,2 на 100 тыс. населения, что соответствует приросту на 42,3 %, с последующим снижением показателя в 2023 году, что отражает повышенную уязвимость пациентов с СД 2 типа к COVID-19

2. Сравнительный анализ клинико-лабораторных характеристик пациентов с COVID-19, заболевших в различные вариант-ассоциированные периоды, показал, что течение инфекции в фазы циркуляции штаммов «Альфа» и «Дельта» характеризовалось большей тяжестью и частотой госпитализаций (59,8 % и 63,0 % против 8,6 % при «Омикрон», $p < 0,001$), более высоким уровнем коморбидности (СД 2 типа - 55,7–57,6 % против 25,7 %, $p < 0,001$; АГ - 62,9–73,9 % против 45,7 %, $p < 0,001$) и сопровождалось большей частотой сердечно-сосудистых и опорно-двигательных осложнений, а также более выраженной неврологической и кардиальной симптоматикой по сравнению с периодом, соответствующим «Омикрон»-ассоциированной волне ($p < 0,05$).

3. Постковидный синдром у пациентов с сахарным диабетом 2 типа характеризуется большей частотой и длительностью симптомов по сравнению с лицами без диабета, особенно проявлениями одышки (61,8 % против 47,2 %), утомляемости (65,2 % против 46,3 %), неврологических и опорно-двигательных нарушений ($p < 0,001$). Невакцинированные пациенты, а также женщины и лица старше 45 лет демонстрировали в 2–3 раза более высокую частоту респираторных, когнитивных и астенических симптомов по сравнению с вакцинированными ($p < 0,001$).

4. У пациентов с постковидным синдромом и сахарным диабетом 2 типа, обследованных спустя более года после перенесённой коронавирусной инфекции, клинические проявления, включая респираторные, астенические, неврологические и опорно-двигательные симптомы, а также показатели общего и биохимического анализа крови (общий белок, АЛТ, АсТ, общий билирубин, мочевины, креатинин, общий холестерин, КФК, ЛДГ) в целом были сопоставимы с данными группы контроля ($p > 0,05$), за исключением уровней глюкозы и гликированного гемоглобина ($p < 0,05$). Уровень специфических IgG-антител к SARS-CoV-2 достоверно различался между группами ($p = 0,028$), отмечалась тенденция к более высоким значениям у пациентов с метаболическими нарушениями, что может отражать более выраженную и длительно сохраняющуюся гуморальную реакцию.

5. Разработан комплексный алгоритм ведения и диспансерного наблюдения пациентов с сахарным диабетом 2 типа, перенёсших COVID-19, предусматривающий этапную тактику в остром и постковидном периодах, коррекцию терапии и профилактические мероприятия, направленные на стабилизацию метаболического статуса и снижение риска осложнений.

Апробация результатов диссертации

Основные положения и результаты диссертационной работы доложены на конференциях:

1. Международная конференция «Коморбидность эндокринопатии», 29.04.2022, Алматы — «Жизнь после COVID-19: особенности течения у пациентов с СД 2».

2. Международная конференция, 11.11.2022, Алматы — «Сахарный диабет и COVID-19: уроки пандемии».

3. Конференция к Всемирному дню борьбы с диабетом, 14.11.2022, Алматы — «Долгосрочные последствия пандемии COVID-19 у пациентов с СД 2 типа».

4. Конференция к Всемирному дню борьбы с диабетом, 14.11.2023, Алматы — «Клинико-лабораторные особенности постковидного синдрома у больных СД 2 типа в разные периоды инфекции».

Публикации

В рамках диссертационного исследования опубликованы 5 статей, включая 2 в журналах, входящих в Scopus/WoS, а также патент на полезную модель и авторские свидетельства:

- Altynbekova S. et al. Post-COVID syndrome and type 2 diabetes mellitus in

Kazakhstan: clinical manifestations and vaccine efficacy // Ann. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2024. Vol. 29, № 5. P. 325–336;

- Altynbekova S.A. et al. Retrospective analysis of the characteristics of the post-COVID period in patients with type 2 diabetes, infected during different variant-associated periods of COVID-19 // Diabetes Mellit. 2024. Vol. 27, № 5. P. 441–450;

- Ж. Абылайұлы, С.В. Большакова, С.А. Алтынбекова. Пост-COVID-19-синдром и сахарный диабет: обзор. Фармация Казахстана. 2022г. №3. 70-77стр;

- Altynbekova S., Abylayuly Zh., Bolshakova S. Current concepts and challenges of COVID-19 vaccine prophylaxis in patients with type 2 diabetes mellitus. SCIENCE & HEALTHCARE. №1, 2024г. 132-139стр.

- Ж. Абылайұлы, С.В. Большакова, С.А. Алтынбекова. Влияние новых классов сахароснижающих препаратов на клинико-лабораторные изменения у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в постковидном периоде. Фармация Казахстана, декабрь №6 (257) 2024г, 155-160стр.

- Патент на полезную модель, № 10203 от 15.08.2024

С.А. Алтынбекова Ж. Абылайұлы, С.В. Большакова Система для мониторинга уровня глюкозы у пациентов с сахарным диабетом и постковидным синдромом;

- Авторское право, № 52416 от 10.12.2024 года.

С.А. Алтынбекова Ж. Абылайұлы, С.В. Большакова. Характеристика клинических проявлений пост-ковидного синдрома у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

- Авторское право, № 64301 от 18.11.2025ггода.

С.А. Алтынбекова Ж. Абылайұлы, С.В. Большакова. Алгоритм ведения пациентов с сахарным диабетом 2 типа в остром и постковидном периоде COVID-19.

Сведения о внедрениях:

Разработан акт внедрения результатов научно-исследовательской работы на базах КГП на ПХВ «Городская поликлиника №4», г.Алматы.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 135 страницах и включает структурно завершённые разделы: введение, обзор литературы, описание материалов и методов, результаты собственных наблюдений, обсуждение, заключение, выводы и практические рекомендации. В приложениях представлены дополнительные материалы. Иллюстративный ряд включает 23 таблицы и 22 рисунка. Библиографический список охватывает 181 источник отечественных и зарубежных публикаций.