

Казахский национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова

УДК: 616.379-008.64-036.1+578.834.1

На правах рукописи

**АЛТЫНБЕКОВА САУЛЕ АБАЙКЫЗЫ**

**Клинико-иммунологические особенности постковидного синдрома у  
больных сахарным диабетом 2 типа**

8D10103– Медицина

Диссертация на соискание степени  
доктора философии (PhD)

Научный консультант:  
д.м.н профессор, Абылайулы Ж.  
Зарубежный научный консультант:  
д.м.н., профессор,  
член-корреспондент РАН, Фадеев В.В.

Республика Казахстан  
Алматы, 2026

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ</b> .....	3
<b>ОПРЕДЕЛЕНИЯ</b> .....	4
<b>ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ</b> .....	5
<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	6
<b>1 НАУЧНО-ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ИЗУЧЕНИЯ COVID-19 И ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА</b> .....	12
1.1 Генетические особенности SARS-CoV-2 и эволюция варианто.....	12
1.2 Долгосрочные последствия SARS-CoV-2: клинические и эпидемиологические аспекты .....	15
1.3 Сахарный диабет как ключевой фактор риска тяжёлого течения COVID-19 и формирования постковидного синдрома .....	22
1.4 Практическое значение вакцинации при СД 2 типа .....	28
<b>2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	36
2.1 Программа и этапы исследования.....	36
2.2 Методы исследования .....	37
2.3 Методы статистической обработки материала .....	42
<b>3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ</b> .....	45
3.1 Динамика заболеваемости и смертности среди пациентов с СД2 в г. Алматы.....	45
3.2 Сравнительный анализ постковидного периода у пациентов с СД2 .....	53
3.2.1 Лабораторно-диагностические изменения у пациентов с COVID-19 в зависимости от варианта SARS-CoV-2.....	59
3.2.2 Клиническое течение и лабораторные параметры у пациентов с СД 2 типа в зависимости от варианта SARS-CoV-2.....	63
3.3 Клинические особенности постковидного синдрома.....	73
3.4 Клинико-иммунологические характеристики постковидного синдрома.....	83
<b>4 АЛГОРИТМ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ И ДИСПАНСЕРНОГО</b> .....	97
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	104
<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ</b> .....	113
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ А</b> - Анкета пациентов с целью изучения особенности течения постковидного синдрома (русская и казахская версии).....	125
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ Б</b> - Свидетельства об авторском праве .....	131
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ В</b> - Патент на полезную модель.....	133
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ Г</b> - Акты внедрения.....	134

## НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие нормативно - правовые акты:

Хельсинкская декларация всемирной медицинской ассоциации. Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта, принята на 18-ой генеральной ассамблее ВМА, Хельсинки, Финляндия, июнь 1964 г.

Государственная программа развития здравоохранения Республики Казахстан «Денсаулық» на 2020-2025 гг., утвержденная Постановлением Правительства Республики Казахстан от 12 октября 2021 года № 725.

Клинический протокол №158 «Сахарный диабет 2 типа», рекомендованный объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан, от «04» марта 2022 года.

Клинический протокол №178 «Состояние после COVID-19 (постковидный синдром) у взрослых» рекомендованный объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан, от «30» января 2023 года.

ГОСТ 7.32-2001. Межгосударственный стандарт. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления.

ГОСТ 15.101-98. Межгосударственный стандарт. Система разработки и постановки продукции на производство. Порядок выполнения научно-исследовательских работ.

ГОСТ 7.1-84. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическое описание документа. Общие требования и правила составления.

ГОСТ 7.9-95. (ИСО 214-76) Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Реферат и аннотация. Общие требования.

ГОСТ 7.54-88. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Представление численных данных о свойствах веществ и материалов в научно-технических документах. Общие требования.

## ОПРЕДЕЛЕНИЯ

**Сахарный диабет (СД)** - группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих фактор.

**Гипергликемия** - повышение уровня сахара в крови - возникает при дефиците инсулина, или при повышении потребностей в нем в результате нарушений режима питания.

**Гипогликемия** - снижение уровня сахара в крови - возникает при избытке введения инсулина или недостаточном питании, чрезмерных физических и психоэмоциональных нагрузках.

**Выборочная совокупность** - часть генеральной совокупности, отобранная для исследования и предназначенная для характеристики всей генеральной совокупности.

**Доверительный интервал (ДИ)** - область, в пределах которой «истинная» величина находится с определенной степенью вероятности (95% или 99%).

**Отношение шансов (англ. odds ratio, OR)** - статистическая мера, используемая в эпидемиологии и медицинских исследованиях для оценки ассоциации между воздействием и исходом.

**Консультативно-диагностическая помощь** - специализированная или высокоспециализированная медицинская помощь без круглосуточного медицинского наблюдения (Кодекс РК «О здоровье народа и системе здравоохранения» от 18 сентября 2009г).

**Первичная медико-санитарная помощь** - доврачебная или квалифицированная медицинская помощь без круглосуточного медицинского наблюдения, включающая комплекс доступных медицинских услуг, оказываемых на уровне человека, семьи и общества (Кодекс РК «О здоровье народа и системе здравоохранения» от 18 сентября 2009г. №193-IV).

**Профилактика заболеваний** - система мер медицинского и немедицинского характера, направленная на предупреждение, снижение риска развития отклонений в состоянии здоровья и заболеваний, предотвращение или замедление их прогрессирования, уменьшение их неблагоприятных последствий.

## УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

ВОЗ	-	Всемирная организация здравоохранения
ADA	-	Американская диабетическая ассоциация
IDF	-	Международная диабетическая федерация
ИМТ	-	Индекс массы тела
СД	-	Сахарный диабет
АГ	-	Артериальная гипертензия
МЗРК	-	Министерство здравоохранения Республики Казахстан
ПМСП	-	Первая медико-санитарная помощь
ОРИТ	-	Отделение реанимации и интенсивной терапии
HbA1c	-	Гликированный гемоглобин
ПТИ	-	Протромбиновый индекс
МНО	-	Международное нормализованное отношение
АЧТВ	-	Активированное частичное тромбопластиновое время
СРБ	-	С-реактивный белок
MCV	-	Средний объем эритроцита
MCHC	-	Средняя концентрация гемоглобина в эритроците
MCH	-	Среднее содержание гемоглобина в эритроците
RDW	-	Ширина распределения эритроцитов
СОЭ	-	Скорость оседания эритроцитов
АлТ	-	Аланинаминотрансфераза
АсТ	-	Аспартатаминотрансфераза
ХПН	-	Хроническая болезнь почек
SGLT2i	-	Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера
GLP-1RA	-	Агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1
DPP4i	-	Ингибиторы дипептидилпептидазы-4
АПФ2	-	Ангиотензинпревращающий фермент 2
SPSS	-	Statistical Package for the Social Sciences

## ВЕДЕНИЕ

**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 [1], при этом подтверждено свыше 7 миллионов случаев летального исхода [2]. Эти показатели подчеркивают исключительную тяжесть пандемии, которая вошла в число наиболее разрушительных в истории человечества [3].

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 [4]. По данным метаанализа, около 80% пациентов после перенесенной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, испытывают одно или несколько симптоматических проявлений, сохраняющихся на протяжении длительного времени, что свидетельствует о высокой распространенности постковидного синдрома. 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%)[5, с.327], что согласуется с данными других исследователей[6,7]. 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 [8]. 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 [9]. 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 (СД 2 типа), который доказанно повышает риск развития тяжёлых форм течения COVID-19.

Характерной чертой СД 2 типа является длительное сохранение повышенного уровня глюкозы в крови, ослаблением врожденного иммунитета, развитием провоспалительной цитокиновой среды и снижением экспрессии ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-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 [10,11]. 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 СД 2 типа 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 [12,13]. 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.

**Научная новизна исследования:**

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.

**Теоретическая значимость:**

Результаты исследования углубляют теоретические представления о клинико-иммунологических аспектах постковидного синдрома у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Особое внимание уделяется влиянию различных штаммов SARS-CoV-2 на течение заболевания и последующее формирование осложнений. Уточнены связи между клиническими симптомами постковидного синдрома и показателями углеводного обмена, антропометрии и иммунного

ответа, что позволяет по-новому взглянуть на патогенез постинфекционных состояний у пациентов с метаболическими нарушениями.

Полученные данные могут служить основой для дальнейших теоретических исследований в области эндокринологии, иммунологии и эпидемиологии, способствуя развитию междисциплинарного подхода к изучению последствий COVID-19. Материалы работы могут быть использованы при подготовке студентов медицинских вузов, среднего медицинского персонала и врачей первичного звена, а также в образовательных и методических ресурсах по профилактической медицине и клинической реабилитации.

#### **Практическая значимость:**

Исследование предоставляет комплексное представление о клинических и иммунологических особенностях течения постковидного синдрома у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, что способствует совершенствованию методов диагностики и терапии.

Выявлены специфические особенности течения постковидного периода в зависимости от различных вариант-ассоциированных периодов COVID-19, что позволяет учитывать эти данные при разработке индивидуализированных подходов к лечению и динамического наблюдения.

Определены клинические особенности постковидного периода у вакцинированных пациентов с сахарным диабетом 2 типа, что способствует улучшению рекомендаций по их ведению в клинической практике.

Предложенная полезная модель в перспективе может быть интегрирована в электронные системы медицинской документации (Damumed, MedElement), что позволит повысить наглядность и информативность данных, а также улучшить доступность и качество медицинской помощи пациентам с сахарным диабетом 2 типа.

#### **Основные положения, выносимые на защиту.**

1. Пандемия COVID-19 оказала значимое влияние на эпидемиологические показатели сахарного диабета 2 типа в условиях мегаполиса, способствовал 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 СД 2 типа 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, перенёсших COVID-19, включающего стратификацию риска, коррекцию терапии, вакцинацию, диспансерное наблюдение с целью профилактики декомпенсации и сосудистых осложнений.

**Публикации по теме диссертации.** В рамках диссертационного исследования опубликовано 5 научных публикаций, включая:

Две статьи в международном рецензируемом научном журнале, индексируемых в международной базе данных Scopus:

- Post-COVID syndrome and type 2 diabetes mellitus in Kazakhstan: clinical manifestations and vaccine efficacy. *Annals of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 2024. Vol. 29, № 5. P. 325–336. DOI: 10.6065/apem.2346228.114. ISSN-2287-1012. (Перцентиль 71 - Scopus).

- Ретроспективный анализ особенностей постковидного периода у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, заболевших в разные вариант-ассоциированные периоды COVID-19. *Diabetes Mellitus*. 2024. Vol. 27, № 5. P. 441–450. <https://doi.org/10.14341/DM13179>. ISSN-2072-0351.(перцентиль 38-Scopus).

Три работы, опубликованные в отечественных научных изданиях, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере образования и науки МОН РК:

- 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. ISSN 2310 – 6115.

- Пост-COVID-19-синдром и сахарный диабет: обзор. *Фармация Казахстана*, июнь №3 (242), 2022г. 70-77стр. ISSN 2310 – 6115.

- Current concepts and challenges of COVID-19 vaccine prophylaxis in patients with type 2 diabetes mellitus. *SCIENCE & HEALTHCARE*. №1, 2024г. 132-139стр. ISSN: 3007-0244

#### **Сведения о внедрениях:**

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

#### **По результатам диссертационной работы разработаны:**

- Свидетельства об авторском праве. Название объекта: Характеристика клинических проявлений постковидного синдрома у пациентов с сахарным

диабетом 2 типа. Дата регистрации: 10.12.2024г. Номер свидетельства: №52416. Название объекта: Алгоритм ведения пациентов с сахарным диабетом 2 типа в остром и постковидном периоде COVID-19. Дата регистрации 18.11.2025г. Номер свидетельства: 64301.

- Зарегистрирована полезная модель: «Система для мониторинга уровня глюкозы у пациентов с сахарным диабетом и постковидным синдромом», предназначенная для непрерывного контроля гликемии и повышения эффективности диспансерного наблюдения в постковидный период. Дата регистрации: 15.08.2024г. Патент: №10203.

**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.

**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.

**Отдельные результаты, полученные в рамках диссертации, изложены в докладах, представленных на следующих научных конференциях и форумах:**

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».

# **1 НАУЧНО-ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ИЗУЧЕНИЯ COVID-19 И ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

## **1.1 Генетические особенности SARS-CoV-2 и эволюция его вариантов**

Идентифицированный в декабре 2019 года в Китае коронавирус SARS-CoV-2 стал возбудителем нового инфекционного заболевания, позднее названного COVID-19. Масштабная географическая экспансия вируса обусловила признание пандемического характера вспышки ВОЗ в марте 2020 года.

Вирус SARS-CoV-2, вызывающий заболевание COVID-19, относится к семейству коронавирусов (Coronaviridae), роду бета-коронавирусов (Betacoronavirus). Вирус обладает высокой степенью изменчивости, обусловленной наличием одноцепочечной РНК положительной полярности длиной около 29,9 тыс. нуклеотидов [14]. Мутации, возникающие в геноме вируса, обусловлены процессами репликации, которые зависят от точности работы вирусных ферментов, включая РНК-зависимую РНК-полимеразу (RdRp) SARS-CoV-2. Частота мутаций определяет темпы эволюции вируса и его генетическую вариативность, что, в свою очередь, способствует уклонению вируса от иммунного ответа хозяина и формированию устойчивости к противовирусным препаратам [15].

Эта изменчивость характерна и для других коронавирусов, таких как SARS-CoV (вспышка тяжелого острого респираторного синдрома в 2002-2003 гг.) и MERS-CoV (вспышка ближневосточного респираторного синдрома в 2012 году). Оба вируса, подобно SARS-CoV-2, принадлежат к роду бета-коронавирусов, однако имеют свои особенности в геноме и патогенности. Например, SARS-CoV характеризовался более высокой летальностью (около 10%), но меньшей заразностью по сравнению с SARS-CoV-2. MERS-CoV, в свою очередь, обладал высокой летальностью (около 35%) и ограниченным распространением, связанным с прямой передачей от животных [16].

Мутации SARS-CoV-2, особенно в гене, кодирующем S-белок (спайковый белок), имеют решающее значение для его инфекционных и антигенных свойств. S-белок взаимодействует с рецептором АПФ-2 на поверхности клеток человека, обеспечивая проникновение вируса в клетки. Изменения в структуре этого белка могут приводить к повышению заразности, снижению эффективности вакцин и изменению клинического течения заболевания [17].

### **Классификация вариантов SARS-CoV-2**

В соответствии с классификацией, принятой Всемирной организацией здравоохранения, генетические варианты вируса SARS-CoV-2 подразделяются на две основные группы: варианты, представляющие значительную угрозу общественному здоровью (Variants of Concern, VOC), и варианты, требующие дополнительного эпидемиологического и лабораторного изучения (Variants of Interest, VOI) [18].

Такая систематизация служит основой для глобального эпидемиологического наблюдения, научных исследований и своевременного обновления стратегий реагирования на пандемию COVID-19.

Варианты, вызывающие обеспокоенность (VOC):

Альфа (B.1.1.7).

К категории VOC относится, в частности, вариант «Альфа» (линия B.1.1.7), который был впервые зарегистрирован в Великобритании в сентябре 2020 года. Этот штамм отличается наличием нескольких мутаций, включая значимые изменения в структуре S-белка, среди которых N501Y, A570D, P681H и другие, а также делеции в NTD-доме (например, ΔH69-V70 и ΔY144), что обусловило его повышенную трансмиссивность. Указанные мутации обеспечивали повышение заразности на 40-70% и были ассоциированы с увеличением вирусной нагрузки [19,20].

Бета (B.1.351).

Этот вариант был обнаружен в Южной Африке в конце 2020 года. Помимо мутации N501Y, он включает изменения K417N и E484K в рецептор-связывающем домене (RBD), что способствует усилению связывания с рецептором АПФ-2 и снижению нейтрализующей активности антител. Вариант ассоциировался с иммунологическим ускользанием и снижением эффективности существующих вакцин [21,22].

Гамма (P.1).

Вариант впервые был выявлен в Бразилии и характеризуется мутациями N501Y, K417T и E484K, которые усиливают трансмиссивность и способствуют иммунологическому ускользанию. Дополнительно выявлены изменения L18F, D138Y и T1027I в S-белке. Этот вариант был ассоциирован с увеличением вирусной нагрузки и повышенной смертностью среди инфицированных [23,24]

Дельта (B.1.617.2).

Этот вариант был впервые обнаружен в Индии в октябре 2020 года. Он отличается наличием мутаций L452R, T478K и P681R, которые способствуют повышению заразности и увеличивают вероятность госпитализации. Благодаря высокой трансмиссивности и значительному эпидемиологическому воздействию, данный вариант стал доминирующим во многих странах мира [25-27].

Омикрон (B.1.1.529).

Этот вариант был впервые идентифицирован в Южной Африке в ноябре 2021 года и обладает 47 мутациями в геноме, из которых 26 затрагивают S-белок, а пять - рецептор-связывающий домен (RBD). Эти изменения усиливают способность к иммунологическому ускользанию, что снижает эффективность антител и вакцин, способствуя быстрому распространению данного варианта [28,29]

Варианты, представляющие интерес (VOI):

Лямбда (P.37).

Впервые обнаружен в Перу в декабре 2020 года. Характеризуется мутацией L452Q, которая увеличивает трансмиссивность и снижает нейтрализующую

активность антител. Вариант циркулировал в Латинской Америке, но его глобальное распространение оказалось ограниченным [30,31]

Мю (В.1.621).

Впервые зарегистрирован в Колумбии в январе 2021 года. Включает мутации N501Y и E484K, которые обеспечивают иммунное ускользание. Мю-вариант вызвал локальные вспышки, но не приобрел глобальной значимости [32].

Геномный мониторинг является неотъемлемой частью борьбы с пандемией COVID-19, позволяя выявлять новые мутации вируса, оценивать их влияние на распространение и патогенность, а также адаптировать меры общественного здравоохранения. Поскольку выраженность клинических проявлений как в остром, так и в постковидном периоде существенно варьировала в зависимости от времени инфицирования, что, вероятно, связано с преобладанием различных генетических вариантов SARS-CoV-2 в разные эпидемиологические периоды вируса [33, с. 448].

Оценка влияния мутаций на трансмиссивность и патогенность вируса

Исследования показали, что мутация D614G увеличивает способность вируса связываться с рецептором АПФ-2, что приводит к повышенной репликации и передаче вируса [34].

Адаптация вакцин и терапевтических подходов к изменяющемуся вирусу

Появление новых вариантов вируса, таких как Омикрон, подчеркнуло необходимость обновления вакцинных формул для поддержания их эффективности. Геномный мониторинг предоставляет данные, необходимые для разработки и модификации вакцин, чтобы они оставались эффективными против новых штаммов вируса [35].

В Российской Федерации создана платформа VGARus для геномного надзора за SARS-CoV-2, которая позволяет отслеживать распространение различных вариантов вируса и принимать обоснованные решения в области общественного здравоохранения [36].

А также, Казахстанскими учёными активно применяется метод геномного мониторинга для анализа и контроля за циркулирующей штаммов вируса SARS-CoV-2. Согласно данным Национального центра общественного здравоохранения (НЦОЗ), в республике осуществляется регулярный геномный надзор за распространёнными вариантами вируса. В результате последних исследований установлено, что наибольшую долю среди циркулирующих штаммов составляют варианты ХВВ (53%) и EG.5 «Эрис» (26%) [37].

Таким образом, данный подход обеспечивает важную научную основу для мониторинга эволюции вируса, оценки эпидемиологической ситуации и разработки адаптированных стратегий профилактики и контроля инфекции.

Эволюция SARS-CoV-2 подчеркивает сложность борьбы с пандемией, обусловленную постоянными изменениями в геноме вируса, которые могут существенно влиять на его трансмиссивность, патогенность и устойчивость к существующим мерам противодействия. Геномный мониторинг играет ключевую роль в обеспечении своевременного выявления и анализа новых

мутаций, что позволяет корректировать стратегии борьбы с пандемией, включая адаптацию вакцин и терапевтических подходов.

Комплексный подход, объединяющий геномный надзор, масштабную вакцинацию и меры социального дистанцирования, остается основой эффективного контроля над распространением вируса. Только благодаря глобальному сотрудничеству, обмену научными данными и внедрению инновационных технологий можно достичь успешного управления пандемией и минимизации её последствий для общественного здоровья.

## **1.2 Долгосрочные последствия SARS-CoV-2: клинические и эпидемиологические аспекты**

Пандемия COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, привела к миллионам случаев заражения и смертей по всему миру, а также усугубила проблему долгосрочных последствий для здоровья после острого этапа заболевания. Национальный институт здоровья и передового опыта (NICE) в Великобритании предложил определение состояния после COVID-19 как наличия признаков и симптомов, возникающих во время или после инфекции, продолжающихся более 12 недель и не объясняемых альтернативными диагнозами [4, с.9]. Были также разработаны клинические критерии для классификации течения заболевания по стадиям:

- Острый COVID-19: симптомы, сохраняющиеся до 4 недель;
- Текущие симптомы COVID-19: признаки и симптомы, сохраняющиеся от 4 до 12 недель;
- Пост-COVID-19 синдром: симптомы, продолжающиеся более 12 недель [38].

Этиопатогенез постковидного синдрома остаётся предметом активного изучения, поскольку его механизмы включают сложное взаимодействие вирусного воздействия, иммунных и воспалительных реакций, а также психосоциальных факторов. По мнению учёных, развитие данного синдрома обусловлено следующими аспектами:

Роль вирусной нагрузки и персистенции SARS-CoV-2

Одной из гипотез развития постковидного синдрома является наличие дефектного иммунного ответа, который способствует персистенции вируса или его компонентов в организме. Исследования показывают, что репликация вируса может продолжаться в определённых тканях (например, в эндотелии сосудов или легочной паренхиме), даже после исчезновения симптомов острой инфекции. Эта персистенция может стимулировать хроническое воспаление, приводя к повреждению тканей и органной дисфункции [39,40].

Системное воспаление, синдром цитокинового шторма и иммунная дисфункция

Синдром цитокинового шторма, наблюдаемый у пациентов с тяжелыми формами COVID-19, может вызывать вторичное повреждение тканей из-за чрезмерной активности провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 (IL-6), фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) и интерфероны. Эти молекулы усиливают воспалительный ответ, что может приводить к длительным

структурным и функциональным изменениям в тканях и органах, включая легкие, сердце и центральную нервную систему [41,42]

Помимо этого, стойкие нарушения в работе иммунной системы играют ключевую роль в развитии постковидного синдрома. У пациентов с данным состоянием отмечаются признаки хронической активации врождённого иммунитета, включая повышение уровня моноцитов и макрофагов, а также дисфункция Т-клеток. Нарушение баланса между врождённым и адаптивным иммунитетом способствует хроническому воспалению и развитию аутоиммунных процессов, что усугубляет органную дисфункцию и замедляет восстановление [43,44].

#### Эндотелиальная дисфункция и микрососудистые повреждения

Системное воспаление и прямое воздействие SARS-CoV-2 на эндотелиальные клетки через рецепторы АПФ-2 приводят к эндотелиальной дисфункции и микрососудистым повреждениям. Это, в свою очередь, способствует развитию тромбозов, ишемических повреждений и полиорганной недостаточности. У пациентов с постковидным синдромом часто выявляются признаки гиперкоагуляции, такие как повышение уровня D-димера, что указывает на активные процессы тромбообразования [45,46].

Этиопатогенез постковидного синдрома остается многофакторным и гетерогенным. Его изучение требует комплексного подхода, учитывающего вирусные, иммунологические, метаболические и психосоциальные аспекты. Рост числа пациентов, у которых после перенесённого COVID-19 сохраняются длительные жалобы, послужил основанием для проведения многочисленных исследований. Их результаты подтверждают, что постковидный синдром может сопровождаться устойчивыми соматическими нарушениями, когнитивным дефицитом и другими медицинскими осложнениями. Согласно данным одного из метаанализов, объединившего результаты 21 исследования, было идентифицировано 55 различных симптомов, ассоциированных с перенесённой инфекцией SARS-CoV-2. Авторы отмечают, что около 80% пациентов продолжали испытывать хотя бы один клинический симптом спустя определённое время после выздоровления. Наиболее часто регистрируемыми проявлениями оказались повышенная утомляемость (58%), цефалгия (44%), снижение концентрации внимания (27%), алоpecia (25%) и одышка при нагрузке (24%). А также, согласно результатам исследования, 84 пациента умерли в течение 60 дней после выписки из больницы, что составляет 6,7% выживших в больнице и 10,4% выживших в отделении интенсивной терапии. В этот же период повторная госпитализация потребовалась у 189 пациентов, что соответствует 15,1% выживших после пребывания в стационаре [47].

#### Респираторные последствия COVID-19

Дыхательная система наиболее часто поражается при долгосрочных последствиях COVID-19. Согласно результатам метаанализа, наиболее распространенным респираторным симптомом является одышка, встречающаяся у 25,6% пациентов. Среди других симптомов отмечаются постнагрузочная полипноэ - 29,8%, диспноэ - 15,5%, боль при дыхании - 13,9%, чувство сдавленности в грудной клетке - 10,8%, кашель - 9,8%, продукция

мокроты - 9,3%, полипноэ - 7,9%, боли в грудной клетке - 6,9% и ощущение комка в горле (глобус) - 5,9%[48]. Эти проявления связаны как с вирусозависимыми механизмами (например, инвазией SARS-CoV-2 в альвеолярные эпителиальные и эндотелиальные клетки), так и с вирусонезависимыми факторами, такими как иммунологическое повреждение, включая периваскулярное воспаление. Эти процессы приводят к разрушению эндотелиально-эпителиального барьера, инвазии моноцитов и нейтрофилов, а также экстравазации богатого белком экссудата в альвеолярное пространство, что схоже с патогенезом острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) другой этиологии [49]. Кроме того, у пациентов с COVID-19 отмечается высокая частота микротромбоза и макротромбоза легочных сосудов (20-30%), что значительно превышает показатели у пациентов с другими критическими состояниями (1-10%) [50-52].

#### Сердечно-сосудистые осложнения

Сердечно-сосудистые осложнения после COVID-19 включают тахикардию, учащенное сердцебиение, гипотонию, обмороки, ортостатическую тахикардию, артериальную гипертензию, стенокардию и инфаркт миокарда, однако их частота составляет менее 10% случаев [53]. Тем не менее, по данным авторов частота сердечно-сосудистых осложнений снижается через 13-52 недели после острого периода [54].

Патогенез осложнений связан с прямой вирусной инвазией, нарушением регуляции АПФ-2, воспалительными реакциями и иммунным ответом, что приводит к поражению миокарда, перикарда и проводящей системы сердца. Аутопсийные исследования выявили вирус в сердечной ткани у 62,5% жертв COVID-19 [55]. Воспаление и цитокиновая активность (IL-6, IL-1, фактор некроза опухоли) способствуют повреждению кардиомиоцитов, фиброзу и развитию аритмий [56].

Кроме того, отмечены нарушения регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, автономная дисфункция и увеличение количества молекул клеточной адгезии, что усугубляет сердечно-сосудистые изменения в постковидный период [57].

#### Нейропсихиатрические последствия

Инфекция SARS-CoV-2 способна поражать центральную нервную систему, вызывая демиелинизирующие изменения в позвоночнике и провоцируя развитие нейропсихиатрических симптомов в когнитивной, эмоциональной, поведенческой и перцептивной сферах. Наиболее распространенным неврологическим проявлением являются когнитивные нарушения, такие как "туман в голове", снижение концентрации внимания, трудности с мышлением и ухудшение памяти, которые регистрировались у 35,4% пациентов в метаанализе с участием 3305 человек [58]. Помимо этого, наблюдаются такие симптомы, как брадикинезия, дисбаланс, неспособность сфокусировать зрение, парестезии, вертиго, головная боль, дисномия, дисгевзия, гипомнезия, тоска и ангедония [59]. В остром периоде COVID-19, как и при других коронавирусных инфекциях (SARS, MERS), нередко развиваются делирий, депрессия, тревожные состояния, бессонница и нарушения памяти. В постковидный период доминируют

депрессия, тревожность, бессонница, ухудшение когнитивных функций и нейропсихиатрические состояния, включая деменцию, возбуждение, изменение сознания, энцефалопатию, энцефалит и посттравматическое стрессовое расстройство [60].

SARS-CoV-2 может непосредственно проникать в центральную нервную систему через обонятельные нервы или кровеносные сосуды, вызывая нейровоспаление, микрососудистый тромбоз, а также нейродегенеративные процессы [61,62]. SARS-CoV-2 может вызывать изменения в паренхиме и сосудистой системе мозга, влияя на проницаемость гематоэнцефалического и гематоцереброспинального барьеров [63,64]. Эти изменения приводят к воспалительным реакциям в нейронах, глиальных клетках и эндотелии сосудов. Кроме того, высокий уровень иммунологической активации ассоциируется с когнитивными и поведенческими нарушениями, а хроническое слабое воспаление мозга в сочетании с признаками иммуностарения может способствовать долгосрочным последствиям инфекции [65]. Психоневрологические симптомы, такие как депрессия, тревожность и когнитивные нарушения, также могут быть связаны с системной гипоксией, воспалением и цереброваскулярными нарушениями, возникающими в острой фазе COVID-19 [66]. Кроме того, воспаление, связанное с COVID-19, может привести к нарушению гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК)-ергическому, возможно, представляющему собой основу нейромоторной и когнитивной усталости и объясняющему апатию и дефицит исполнительных функций [67].

Существуют также теории, связывающие неврологические проявления с нарушением лимфатического оттока из циркумвентрикулярных органов, аксональным транспортом вируса через обонятельные пути и вирусной инвазией в обонятельный эпителий. Эти механизмы, вместе с воспалением и повреждением тканей, играют ключевую роль в развитии нейропатологии при COVID-19 [68].

#### Желудочно-кишечные проявления

Согласно данным исследования Янг и соавторов, у 15,3% пациентов наблюдалось вздутие живота после приема пищи. Среди других желудочно-кишечных симптомов, встречающихся менее чем у 10% пациентов, отмечались гипофагия, снижение аппетита, запор, абдоминальная боль, диарея, тошнота и рвота [69]. В исследовании, проведенном Чен и соавторами, было установлено, что боль в животе и диарея регистрировались у 4% и 3% пациентов соответственно [70].

Дополнительно было установлено, что COVID-19 сопровождается длительным выделением вирусной РНК с фекалиями: в среднем она обнаруживается в течение 28 дней после появления симптомов заболевания и сохраняется около 11 дней после получения отрицательных результатов респираторных образцов [71,72]. Параллельно с этим SARS-CoV-2 вызывает значительные изменения в составе микробиоты кишечника, способствуя росту условно-патогенных микроорганизмов и снижая численность полезных комменсалов, что также может усугублять течение заболевания и его последствия [73,74].

## Гематологические изменения и их последствия

Острый COVID-19 ассоциируется с повышенным риском тромботических событий, особенно у пациентов в критическом состоянии [75]. Этиология COVID-19-ассоциированной коагулопатии является многофакторной и включает микрососудистую дисфункцию, повышенную экспрессию тканевых факторов в ответ на воспалительные цитокины, а также воздействие гипоксии, которое способствует повышенной активности факторов транскрипции, индуцируемых гипоксией [76].

В ретроспективных исследованиях частота венозных тромбоэмболий (ВТЭ) у пациентов, выписанных из стационаров с COVID-19, варьировала от 0,48% до 1,9% [77]. А в крупном проспективном исследовании, направленном на более детальную оценку различных гематологических исходов после выписки пациентов с COVID-19, были зафиксированы следующие риски: 1,55% для ВТЭ, 1,71% для артериальной тромбоэмболии и 1,73% для крупных кровотечений [78]. Также было показано, что фармакологическая тромбопрофилактика после выписки снижает риск комбинированных неблагоприятных исходов, включая смертность, ВТЭ и артериальную тромбоэмболию.

Продление профилактики ВТЭ для госпитализированных пациентов с COVID-19 после выписки и в амбулаторных условиях рассматривалось в качестве возможной стратегии [79]. Однако текущие клинические рекомендации не поддерживают ее внедрение в стандартную практику из-за потенциальных рисков развития кровотечений.

## Метаболические и эндокринные изменения

Как отмечают авторы, COVID-19 оказывает комплексное воздействие на эндокринную систему, включая гипоталамус, гипофиз, щитовидную железу, надпочечники и островки поджелудочной железы, вызывая как прямые, так и опосредованные нарушения гормональной регуляции, что может иметь долгосрочные последствия для выживших пациентов [80].

А также постковидный синдром ассоциируется с нарушением метаболизма, включая гипергликемию и инсулинорезистентность. Метаанализ, основанный на объединенном анализе 5 787 027 субъектов, показал, что риск развития инцидентного СД был значительно выше в пост-острой фазе COVID-19, чем у здоровых лиц контрольной группы (HR = 1,59; 95% ДИ, 1,40-1,81) [81]. Появляются всё более убедительные данные о том, что инфекция SARS-CoV-2 способна вызывать дисфункцию  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, что может способствовать дебюту или ухудшению течения сахарного диабета. Такая взаимосвязь, в частности, объясняется тем, что  $\beta$ -клетки экспрессируют рецепторы АПФ-2, через которые вирус проникает в клетки. Кроме того, развитие гипергликемии может быть следствием системной воспалительной реакции (цитокинового шторма), нарушающей регуляцию глюкозного обмена, а также стресс-индуцированных метаболических изменений, вызванных тяжёлым течением инфекции [82]. Следует учитывать, что в научном сообществе до сих пор ведутся дискуссии относительно экспрессии рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2 на  $\beta$ -клетках островков поджелудочной железы. Недавние публикации поставили под сомнение прежние представления,

указывая на отсутствие АПФ-2 на поверхности этих клеток [83,84], в то же время существуют исследования, в которых допускается наличие рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2 на  $\beta$ -клетках, что свидетельствует о продолжающихся научных разногласиях по данному вопросу [85]. В работе Фигнани и соавторы. было продемонстрировано не только наличие АПФ-2 в  $\beta$ -клетках островков поджелудочной железы с помощью иммуногистохимического окрашивания, но и установлено, что воздействие провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IFN $\gamma$  и TNF $\alpha$ ) может усиливать экспрессию данного рецептора в этих клетках [86]. Эти данные подчёркивают возможную роль цитокинового шторма и синдрома системного воспалительного ответа в патогенезе поражения поджелудочной железы при COVID-19. Это объясняет наблюдаемое у пациентов с COVID-19 и диабетом ухудшение контроля гликемии, требующее применения высоких доз инсулина, а также увеличивает вероятность развития диабета после перенесённой инфекции [87]. В исследовании, охватывающем 11 когорт пациентов, госпитализированных с COVID-19 в начале пандемии, у 14,4% из 3711 пациентов (в диапазоне от 0,6% до 46%) был выявлен диабет, как впервые диагностированный, так и ранее не распознанный [88]. Более того, согласно данным двух метаанализов, риск впервые выявленного диабета после перенесённого COVID-19 был на 60% выше по сравнению с пациентами, не перенесшими инфекцию [89,90]. Кроме того, в период пандемии COVID-19 в ряде европейских стран отмечено увеличение случаев впервые выявленного диабета 1 типа у детей [91,92], а также более высокая частота и выраженность диабетического кетоацидоза на момент постановки диагноза [93].

Сравнительный анализ данных двух крупных медицинских регистров США - IQVIA и HealthVerity - показал, что у детей в возрасте 0-17 лет с подтверждённой коронавирусной инфекцией риск впервые диагностированного сахарного диабета был значительно выше: на 166% по данным IQVIA и на 31% по данным HealthVerity по сравнению с общей педиатрической популяцией. При этом подобной зависимости не наблюдалось при других респираторных заболеваниях, таких как ОРЗ и ОРВИ [94].

В одном из исследований, охватившем 570 пациентов с подтверждённым диагнозом COVID-19, было установлено, что сахарный диабет диагностировали у 77 человек. Из них 12 пациентов имели диабет, известный до инфицирования, 7 - впервые выявленный диабет 1 типа, а у 58 заболевание манифестировало как сахарный диабет 2 типа после перенесённой инфекции. У большинства пациентов с впервые установленным диагнозом (73%) сохранялись признаки гипергликемии и необходимость в сахароснижающей терапии даже спустя три месяца после выписки. Кроме того, выявлено, что риск летального исхода у больных с впервые диагностированным диабетом на фоне COVID-19 был выше, чем у тех, у кого сахарный диабет был установлен до заражения [95].

Таким образом, представленные данные подчеркивают необходимость углубленного изучения патофизиологических механизмов, связывающих COVID-19 и сахарный диабет, а также разработки эффективных подходов к диагностике, лечению и профилактике для снижения риска, и минимизации долгосрочных последствий постковидного синдрома.

## Почечные осложнения и их последствия

Острое повреждение почек (ОПП) является распространённым осложнением при остром течении COVID-19, при этом 5% всех госпитализированных пациентов требуют стационарной заместительной почечной терапии [96]. Этиология ОПП имеет многофакторный характер и включает прямое вирусное повреждение, системную гипоксию, воздействие воспалительных цитокинов и нарушения в системе коагуляции [97]. Наиболее частым гистопатологическим проявлением является острый канальцевый некроз, однако также могут наблюдаться гломеруллопатия и микрососудистые тромбы [98].

В ретроспективном исследовании было показано, что у 35% пациентов с ОПП сохранялась нарушенная функция почек на момент выписки, а 30% пациентов, которые нуждались в стационарном диализе, продолжали требовать эту терапию после выписки. При последующем наблюдении (медиана 21 день) 36% пациентов с остаточной почечной дисфункцией восстановили функцию почек, однако у 14% тех, кто восстановился до выписки, произошёл рецидив заболевания [99].

Таким образом, учитывая разнообразие симптомов постковидного синдрома и механизмы их формирования, особое внимание следует уделить изучению их длительности и динамики. В большинстве опубликованных научных исследований изучение распространенности постковидного синдрома в различные временные интервалы после завершения острой фазы инфекции, включая периоды через 3, 6, 9, 12, 18 и даже 24 месяца. Согласно данным проведенного метаанализа, средняя глобальная распространенность синдрома постковидного состояния составляет 41,79% [100].

В различных странах мира было проведено множество исследований, посвященных распространенности персистирующих симптомов после перенесенной инфекции COVID-19. Так, поперечное исследование, проведенное в Малайзии, выявило, что 21,1% выживших после COVID-19, примерно каждый пятый пациент испытывали постоянное ухудшение самочувствия более чем через три месяца после заболевания [101]. В Индии аналогичное исследование выявило долгосрочные симптомы у 9,4% пациентов, что является одним из самых низких показателей среди всех проведенных исследований [102].

Исследования, проведенные в Саудовской Аравии, Турции, Южной Корее, Японии и Мексике, демонстрируют схожие показатели распространенности постковидного синдрома. Так, в Саудовской Аравии данный показатель составил 49% и 51,2% [103,104], в Турции - 47,5% [105], в Южной Корее - 52,7% [106], в Японии - 56,14% [107], а в Мексике - 68% [108]. Эти данные указывают на то, что в перечисленных странах распространенность постковидного синдрома варьируется в диапазоне от 49% до 68%, подтверждая высокую частоту проявления симптомов после перенесенной инфекции COVID-19.

А также, в России проспективное когортное исследование выявило наличие постоянных симптомов у 47,1% пациентов спустя 218 дней после выписки из больницы [109]. Во Франции аналогичное исследование показало еще более высокую распространенность - 60% [110]. Метаанализ Лопес-Леона и

соавторов продемонстрировал, что около 80% людей с диагнозом COVID-19 сталкивались с по крайней мере одним долгосрочным симптомом в период от двух недель до 110 дней после острой фазы инфекции [6, с.5].

В Казахстане проведены отдельные исследования, посвящённые постковидному синдрому, однако крупномасштабные репрезентативные исследования с охватом различных регионов и социальных групп населения на национальном уровне на сегодняшний день не представлены. Тем не менее, доступные данные демонстрируют значительную распространённость персистирующих симптомов после перенесённой коронавирусной инфекции и подчёркивают необходимость дальнейшего изучения постковидного синдрома в контексте локальных особенностей, таких как наличие сопутствующих заболеваний, в том числе сахарного диабета 2 типа.

Исследования показали, что высокий риск развития постковидного синдрома ассоциируется с женским полом, пожилым возрастом, активным курением, высоким индексом массы тела, а также наличием сопутствующих заболеваний. При этом тяжесть острого течения COVID-19 не является определяющим фактором для развития данного синдрома [111,112].

### **1.3 Сахарный диабет как фактор риска тяжести инфекции COVID-19 и постковидного синдрома**

Сахарный диабет представляет собой хроническое заболевание эндокринной системы, которое связано либо с недостаточной секрецией инсулина, либо с нарушением его биологической активности. Диабет 1 типа характеризуется аутоиммунной деструкцией  $\beta$ -клеток, ответственных за синтез инсулина. В свою очередь, диабет 2 типа развивается вследствие сочетания инсулинорезистентности и нарушения секреции инсулина  $\beta$ -клетками, что приводит к их функциональному истощению и последующему повреждению [113].

Сахарный диабет является одним из наиболее распространенных хронических неинфекционных заболеваний, которое приобретает характер пандемии и сопровождается многочисленными осложнениями. По оценкам Международной федерации диабета (IDF), в 2024 году общее число взрослых в возрасте 20-79 лет с установленным диагнозом сахарного диабета составило приблизительно 537 миллионов человек. Прогнозные данные указывают на дальнейший рост заболеваемости: к 2030 году ожидается увеличение до 643 миллионов, а к 2045 году - до 783 миллионов. В том же 2024 году, по оценкам IDF, осложнения, связанные с диабетом, стали причиной смерти около 6,7 миллиона человек данной возрастной группы, что эквивалентно одной смерти каждые восемь секунд. Заболевание обусловило 11,3% общей смертности среди лиц в возрасте 20-79 лет, при этом почти половина всех летальных исходов (46,2%) зарегистрирована у пациентов трудоспособного возраста [114]. По состоянию на 2024 год в Казахстане зарегистрировано 517 тысяч пациентов с диагнозом сахарный диабет.

Эпидемиологические данные свидетельствуют о повышенной предрасположенности пациентов с сахарным диабетом к заражению редкими

видами инфекций, а также о повышенной восприимчивости к определённым осложнениям при инфицировании различными патогенами [115]. Несмотря на то что гуморальный иммунитет у людей с диабетом остаётся относительно неизменным, многочисленные исследования демонстрируют изменения в функционировании клеточного звена иммунитета, включая нарушение хемотаксиса, фагоцитарной активности и секреции цитокинов, характерные как для СД 1 типа, так и для СД 2 типа [116].

У пациентов с сахарным диабетом было установлено снижение фагоцитарной активности полиморфноядерных лейкоцитов по сравнению с аналогичными клетками у лиц без диабета. При этом фагоцитарный ответ оказывался наиболее угнетённым у пациентов с повышенными уровнями HbA1c и недостаточным контролем гликемии [117].

Эффективное устранение вирусной нагрузки при инфекциях в значительной степени зависит от скоординированного взаимодействия врождённого и адаптивного звеньев иммунной системы. Как отмечалось ранее, у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа наблюдаются дисрегуляция иммунной системы, аномальные цитокиновые ответы и дисбаланс в количестве и функциональной активности иммунных клеток. Гипергликемия дополнительно ослабляет противовирусную защиту. В контексте COVID-19 тяжёлое течение инфекции связано с задержкой гамма-ответа интерферона, длительным гипервоспалительным состоянием и снижением числа CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов [118].

У людей с диабетом также отмечают нарушения компонентов врождённого иммунитета. Например, процессы хемотаксиса и фагоцитоза, которые играют ключевую роль в распознавании и уничтожении патогенов, оказываются ослабленными [119]. Natural Killer cells (NK-клетки, естественные киллеры) - ключевые клетки врождённого иммунитета, участвующие в защите организма от вирусных инфекций и опухолевых клеток. Их основная функция заключается в распознавании и уничтожении инфицированных или трансформированных клеток без необходимости предварительной активации, что делает их важным звеном раннего иммунного ответа. Однако у пациентов с сахарным диабетом 2 типа наблюдается снижение активности NK-клеток, что ослабляет противовирусную защиту. Дополнительно в этой группе пациентов отмечается увеличение количества провоспалительных макрофагов типа M1, что усиливает хроническое воспаление и может усугублять течение заболеваний [120].

А также, Th1 и Th2 - подтипы Т-хелперных клеток (CD4+ Т-лимфоцитов), играющие ключевую роль в регуляции иммунного ответа, координируя деятельность других клеток иммунной системы. Их активация зависит от выделяемых цитокинов, а баланс между Th1 и Th2 определяет характер и эффективность иммунной реакции. У пациентов с сахарным диабетом наблюдается нарушение функционирования Т-лимфоцитов, сопровождающееся дисбалансом между Th1 и Th2-клетками, что приводит к хроническому низкоуровневому провоспалительному состоянию [121]. Задержка гамма-ответа интерферона в сочетании с гипервоспалением усугубляет течение COVID-19 у

таких пациентов, усиливая риск цитокинового шторма, независимо от вовлечения эндотелиальных клеток.

Растущее количество научных данных свидетельствует о том, что дисрегуляция иммунных клеток и их функциональная активность, характерные для пациентов с сахарным диабетом, в значительной степени способствуют тяжёлому течению коронавирусной инфекции. Исследование, проведённое в Африке, показало, что уровни как противовоспалительных цитокинов (IFN- $\alpha$ , IL-10, IL-4, IL-13), так и провоспалительных медиаторов (E-Selectin, GM-CSF, IFN- $\gamma$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-12p70, IL-17A, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ) значительно выше у пациентов с диабетом 2 типа по сравнению с контрольной группой [122].

Эти циркулирующие цитокины демонстрируют выраженную дисрегуляцию и представляют собой ключевое звено, связывающее гиперкоагуляцию с воспалительными процессами. У пациентов с диабетом 2 типа такая связь носит двунаправленный характер, где гиперактивация воспаления усиливает процессы свёртывания крови, а гиперкоагуляция, в свою очередь, стимулирует высвобождение провоспалительных факторов. Подобные изменения в цитокиновом профиле и активация воспалительных каскадов не только усугубляют течение инфекции COVID-19, но и увеличивают риск развития осложнений, включая тромбозомболические события и острые повреждения тканей. Эти данные подчёркивают важность детального изучения иммунных механизмов при сахарном диабете и их роли в патогенезе коронавирусной инфекции.

Цитокиновый шторм, известный как синдром высвобождения цитокинов, представляет собой острый системный воспалительный процесс, вызванный чрезмерной активацией иммунной системы. Это патологическое состояние характеризуется чрезмерной продукцией провоспалительных цитокинов, что приводит к развитию выраженного воспаления, сопровождающегося лихорадкой, нарушением функций внутренних органов и в тяжёлых случаях полиорганной недостаточностью [123].

Одним из ключевых патофизиологических механизмов тяжёлого течения COVID-19 считается цитокиновый шторм - состояние, возникающее при нарушении контроля над иммунным ответом и сопровождающееся гиперсекрецией медиаторов воспаления, включая интерлейкины (IL-6, IL-1 $\beta$ ), TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ , за счёт чрезмерной активности Т-клеток, макрофагов и НК-клеток. Воспалительные цитокины в кровообращении вызывают системные цитокиновые бури, и в конечном итоге развивается полиорганная дисфункция. В этом случае IL6 влияет на процесс свертывания крови, вызывая ДВС-синдром и кардиомиопатию. IFN-g и TNF могут вызвать лихорадку, озноб, головную боль, головокружение и усталость. Нерегулируемый и избыточный иммунный ответ потенциально может привести к повреждению легких и снижению выживаемости. Это состояние часто развивается на фоне инфекций, аутоиммунных заболеваний, реакции на иммунотерапию или трансплантацию органов, требуя своевременного диагностирования и адекватной противовоспалительной терапии для предотвращения тяжёлых осложнений [124]. Этот термин был первоначально использован для описания осложнений,

возникающих при терапевтическом применении иммуномодуляторов, но впоследствии стал применяться для обозначения аналогичных патологических состояний в других клинических сценариях, включая аллогенную трансплантацию стволовых клеток, где CRS может быть следствием активации донорских иммунных клеток или реакции на инфекционные осложнения.

Инфекция SARS-CoV-2 характеризуется изменением показателей иммунного статуса, включая повышение уровней интерлейкина-6, фактора некроза опухоли-альфа и интерлейкина-10 в острый период заболевания с их последующим снижением в фазе выздоровления. Лимфопения, которая часто рассматривается как индикатор неблагоприятного прогноза [125], наблюдается с большей частотой и выраженностью у пациентов с сахарным диабетом, что дополнительно ухудшает течение заболевания в этой группе.

Недостаточный контроль уровня глюкозы при сахарном диабете существенно увеличивает риск развития инфекционных заболеваний, поражающих различные органы и системы, включая кожу, кости, глаза, уши, желудочно-кишечный тракт, мочевыводящие пути и дыхательную систему. Эти инфекции часто сопровождаются более высоким уровнем госпитализаций и смертности среди пациентов с диабетом [126]. Исследование, проведенное Seshasai и соавторами, в котором участвовало более 800 000 человек, продемонстрировало, что инфекционные заболевания оказывают значительное влияние на сокращение продолжительности жизни у лиц с диабетом [127].

Пациенты с диабетом подвержены повышенному риску осложнений от вирусных инфекций. Так, вероятность госпитализации при гриппе или гриппоподобных инфекциях у пациентов с диабетом в среднем в шесть раз выше, чем у лиц без данного заболевания. Например, в США среди 272 пациентов, госпитализированных в 2009 году по причине инфекции H1N1, сахарный диабет был зарегистрирован у 15% госпитализированных [128].

В Канаде диабет утроил риск госпитализации пациентов, инфицированных вирусом H1N1 в 2009 году, и увеличил вероятность госпитализации в отделение интенсивной терапии в четыре раза [129]. Аналогичные данные были получены в Германии, где наличие диабета удвоило риск летального исхода после заражения вирусом H1N1 [130]. Дополнительно уровень глюкозы в плазме крови натощак был идентифицирован как независимый предиктор тяжести пневмонии, вызванной H1N1 [131]. Эти данные подчеркивают важность тщательного контроля гликемии для снижения риска тяжёлого течения инфекций у пациентов с диабетом.

В условиях пандемии COVID-19 диабет признан одним из значимых факторов риска, особенно в период активной фазы заболевания. Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что лица с хроническими метаболическими нарушениями, в том числе с диабетом, подвержены более высокой заболеваемости и смертности [132]. У таких пациентов нередко развивается тяжёлое течение инфекции и возрастает потребность в интенсивной терапии, и это обусловлено комплексом патологических механизмов, включающих нарушение дегрануляции нейтрофилов и активацию системы комплемента, усиление репликации вируса в условиях гипергликемии, а также

гиперпродукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов. Дополнительным отягчающим фактором являются макро- и микрососудистые осложнения, которые часто сопровождают сахарный диабет и способствуют усугублению системных воспалительных процессов [133].

Анализ демографических данных 52 пациентов с тяжёлой пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, в городе Ухань показал, что у 20% из них был диагностирован сахарный диабет [134]. Кроме того, доля пациентов с диабетом в отделениях интенсивной терапии в два раза превышала аналогичный показатель среди инфицированных COVID-19, не требующих интенсивного лечения [135]. В Китае смертность среди людей с диабетом оказалась примерно в три раза выше по сравнению с общей летальностью от COVID-19 среди пациентов без диабета [136].

Механизмы, связывающие сахарный диабет с более тяжёлым течением COVID-19, включают влияние вируса на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС). У пациентов с диабетом, у которых функция РААС уже нарушена, использование вирусом SARS-CoV-2 АПФ2 для проникновения в клетки может запускать гипертрофический и гиперкоагуляционный синдром, усиливая тяжесть заболевания [137,138].

Еще один предполагаемый механизм связан с дипептидилпептидазой-4 (ДПП-4) - трансмембранным гликопротеином, который играет ключевую роль в метаболизме глюкозы и инсулина. В экспериментальных исследованиях установлено, что ДПП-4 может выступать функциональным рецептором для коронавирусов, включая MERS-CoV [139]. Следует отметить, что фермент ДПП-4 играет роль в модуляции воспалительного ответа, и его повышенная активность, характерная для пациентов с сахарным диабетом 2 типа, может способствовать развитию более тяжёлого течения инфекции [140].

Дополнительные данные были получены в ходе длительного наблюдения за когортой из 915 детей, страдающих диабетом 1 типа и 3 590 детей из контрольной группы, было выявлено, что частота шести различных хронических заболеваний значительно выше среди детей с СД 1 типа [141]. А также, в крупном исследовании, включавшем более 1,3 миллиона человек, установлено, что 98% взрослых с сахарным диабетом 2 типа имеют как минимум одно сопутствующее хроническое заболевание, а почти 90% - два и более [142,143]. Среди сопутствующих заболеваний, наиболее часто выявляемых у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, преобладали артериальная гипертензия (82,1%), избыточная масса тела и ожирение (78,2%), гиперлипидемия (77,2%), хронические патологии почек (24,1%) и заболевания сердечно-сосудистой системы (21,6%). Представленные данные отражают высокий уровень коморбидности в данной популяции, что может способствовать более тяжёлому течению COVID-19 и повышать вероятность неблагоприятных клинических исходов.

Сахарный диабет 2 типа значительно увеличивает риск развития как тяжёлого течения COVID-19, так и постковидного синдрома за счет комплексного воздействия патофизиологических механизмов. Исследования показывают, что у пациентов с СД 2 типа, перенесших COVID-19, значительно

чаще наблюдаются симптомы хронической усталости в сравнении с лицами без диабета [144]. Это связано с метаболическими нарушениями, вызванными гипергликемией, которая усиливает воспаление, вызывает клеточный стресс и повреждает митохондрии. Кроме того, COVID-19 может провоцировать или усугублять тахикардию у диабетиков, что связано с дисфункцией вегетативной нервной системы, эндотелиальной дисфункцией и хроническими воспалительными процессами.

Также у пациентов с диабетом COVID-19 часто усугубляет саркопению - патологическое снижение мышечной массы и силы, сопровождающееся мышечной слабостью и усталостью [145]. Этот процесс связан с нарушением белкового метаболизма и системным воспалением, вызванным вирусной инфекцией. Кроме того, микрососудистая дисфункция, характерная для диабета, усиливается под влиянием COVID-19 за счет повреждения эндотелия и тромботических процессов, что приводит к снижению капиллярного кровотока и ухудшению питания тканей. Эти механизмы не только усугубляют течение постковидного синдрома, но и увеличивают риск длительных осложнений, влияя на качество жизни пациентов.

Тем не менее, существуют исследования, которые не подтверждают наличие связи между сахарным диабетом и развитием постковидного синдрома. Например, в одном из таких исследований, где анализировались случаи кашля у пациентов через год после перенесенной пневмонии, вызванной COVID-19, не было выявлено корреляции с наличием диабета. Авторы данного исследования заключили, что метаболическое воздействие диабета играет более значимую роль в острой фазе COVID-19, нежели в долгосрочной перспективе [146].

Более того, метаанализ Судхакара и соавторов, объединивший данные из 11 исследований, обнаруживших связь между диабетом и постковидным синдромом в течение как минимум четырех недель, и 14 исследований, которые такой связи не выявили, подчеркивает отсутствие консенсуса в научном сообществе [147]. Таким образом, на данный момент нет однозначного ответа на вопрос, является ли сахарный диабет значимым фактором риска для формирования постковидного синдрома.

Долгосрочные последствия COVID-19, включая их влияние на пациентов с сахарным диабетом, требуют дальнейших исследований и длительного наблюдения. Эффективное минимизирование негативного воздействия SARS-CoV-2 на здоровье населения возможно только при реализации комплексного подхода, который объединяет профилактику, диагностику, реабилитацию и терапию. Эти выводы подчеркивают необходимость разработки и внедрения стратегий, направленных на борьбу с пост-COVID-19 синдромом, с акцентом на совершенствование методов диагностики, терапии и реабилитации пациентов.

#### **1.4 Практическое значение вакцинации против коронавирусной инфекции при сахарном диабете 2 типа**

Вирус SARS-CoV-2, стал стимулом для объединения научного сообщества в разработке терапевтических и профилактических мер. В настоящее время ключевая задача состоит в обеспечении массового доступа и широкого

применения уже разработанной безопасной и эффективной вакцины для предотвращения рецидивов и минимизации постковидных осложнений в обществе.

Вакцина представляет собой биологический препарат, предназначенный для защиты организма от ряда инфекционных заболеваний. Основой вакцин служат антигены, имитирующие патогены, вызывающие заболевание. Они могут быть получены из ослабленных или инактивированных микроорганизмов, их токсинов либо из отдельных поверхностных белков. Экспериментальные исследования на животных играют ключевую роль в процессе разработки вакцин, обеспечивая оценку их безопасности и иммуногенной эффективности, оптимизацию схем введения и определение оптимальной дозировки. Мелкие лабораторные животные, такие как грызуны, занимают центральное место в биологических и иммунологических исследованиях, необходимых для создания вакцин [148]. Для оценки иммуногенности, переносимости и безопасности вакцин-кандидатов широко используются животные модели, включая крыс, мышей, морских свинок, кроликов и другие виды. Однако из-за межвидовых различий биологические эффекты, наблюдаемые у животных, не всегда воспроизводятся у человека. Исследования на нечеловекообразных приматах являются важным этапом разработки вакцин, так как эти модели позволяют более точно изучить иммунные реакции, благодаря сходству врожденных и адаптивных иммунных механизмов с таковыми у человека [149]. Большинство реагентов, применяемых для идентификации иммунных молекул человека, демонстрируют схожую активность в исследованиях на нечеловекообразных приматах. Разработка вакцин включает не только доклинические исследования на животных, но и проведение многоэтапных клинических испытаний. На этапе I клинических испытаний оцениваются безопасность, переносимость и оптимальные дозировки вакцин. Эффективность и возможные побочные эффекты исследуются в рамках фаз II и III, что позволяет определить клиническую значимость и масштабируемость применения вакцины.

Вакцины против COVID-19 разрабатываются с использованием как традиционных методов, таких как живые аттенуированные и инактивированные вирусы, так и современных инновационных подходов, включая вирусные векторы, рекомбинантные белки, РНК-, ДНК-вакцины и вакцины на основе вирусоподобных частиц, с учетом патогенетически обоснованных механизмов их действия [150]. Вакцины на основе вирусных векторов, белковых субъединиц и мРНК обладают способностью вызывать дополнительные гуморальные и клеточные иммунные реакции, включая активацию Th-клеток, формирование зародышевых центров и клеток памяти, что значительно усиливает их иммуногенность. Однако использование некоторых вирусных векторных или мРНК-вакцин может сопровождаться риском таких осложнений, как тромбоцитопения и миокардит, что вызывает вопросы относительно их безопасности. Генетические вакцины против SARS-CoV-2 базируются на использовании одного или нескольких генов вируса для индукции иммунного ответа либо применяют векторы, доставляющие гены коронавируса в клетки для стимуляции иммунной системы [151].

Первичная профилактика продолжает оставаться ключевым методом снижения рисков, связанных с COVID-19, у пациентов с сахарным диабетом. Итальянское исследование, включавшее 150 пациентов с COVID-19, из которых 40 имели сахарный диабет, продемонстрировало, что наличие СД и гипергликемии не оказывает существенного влияния на кинетику и продолжительность нейтрализующего антительного ответа на спайковый белок SARS-CoV-2. После госпитализации нейтрализующие антитела были выявлены у 70% пациентов без СД и у 75% пациентов с СД. Уровень нейтрализующих антител и их титры постепенно увеличивались в течение первых трех недель наблюдения. Несмотря на снижение уровней антител через месяц после первого контрольного визита, устойчивый нейтрализующий эффект сохранялся через шесть месяцев как у пациентов с СД, так и у пациентов без диабета. Кроме того, наличие нейтрализующих антител на момент госпитализации было связано со снижением риска летального исхода у обеих групп пациентов [152]. Результаты исследования COVAC-DM показали сопоставимый уровень гуморального иммунного ответа на вакцинацию против COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типов по сравнению со здоровыми участниками контрольной группы. При этом скорректированные данные с учетом возраста, а также функции почек, выявили их значительное влияние на формирование антительного ответа [153].

Согласно первичным данным, полученным в одном из исследований у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и нетяжёлым течением COVID-19 отмечались особенности гуморального иммунного ответа на вирус SARS-CoV-2. В частности, у 3 из 9 пациентов не были выявлены антитела (IgG + IgM) при исследовании с использованием электрохемилюминесцентного иммуноанализа, несмотря на подтверждённый диагноз COVID-19 по результатам ПЦР. Оценка проводилась в медианную точку 16 дней после подтверждения инфекции [154]. А также результаты исследования препринте, проведенного в Австрии что люди с диабетом 1 и 2 типа демонстрируют гуморальный иммунный ответ на вакцинацию против COVID-19, измеряемый антителами против рецепторсвязывающего домена SARS-CoV-2 S, что сопоставимо со здоровыми людьми из контрольной группы [154].

На современном фармацевтическом рынке представлены новые вакцины против COVID-19, большинство из которых уже внедрены в клиническую практику в различных странах. В 2021 году было разработано более 200 экспериментальных вакцинных формул, из которых только 60 прошли клинические испытания. Из этого числа семь вакцин получили одобрение Всемирной организацией здравоохранения для включения в глобальную программу иммунизации против COVID-19 [155]. Данные вакцины получили полное, либо экстренное, или же предварительное разрешение. Например, вакцина Pfizer-BioTech [156] получила полное разрешение ВОЗ на применение в нескольких странах, и чрезвычайное разрешение на применение в Соединенных Штатах Америки (США), странах Европейского Союза (ЕС), Великобритании и временное подтверждение на применение в Австралии. Вакцина Moderna [157] одобрена ВОЗ для внедрения в Швейцарии и для чрезвычайного применения в

США и ЕС. Вакцина Oxford-AstraZeneca [158] полностью одобрена в Бразилии, получила разрешение на экстренное внедрение в Великобритании и условное разрешение в ЕС.

Вакцинация против COVID-19 индуцирует формирование активного приобретенного иммунитета, основанного на активации иммунной системы организма. Научные исследования подтвердили высокую эффективность разработки и массового внедрения вакцинации против SARS-CoV-2 как одного из основных инструментов в борьбе с эпидемией данного вируса.

С другой стороны, длительная эффективность вакцинации населения подвергается угрозе в связи с развитием новых ядерных вирусных мутаций, которые возникают с высокой частотой поломок вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразы и функционированием варибельного рецептор-опосредствованного элемента в белке-шипе [159].

Среди них варианты Альфа и Дельта характеризовались высокой заразностью, в то время как Бета и Гамма обладали значительной способностью ускользать от иммунного ответа. Вариант Омикрон сочетает в себе высокую инфекционность и выраженную способность избегать действия большинства вакцин против COVID-19.

Изучение взаимосвязей между мутациями вируса и его патогенными характеристиками, такими как уровень инфекционности и механизм уклонения от иммунной защиты, играет важную роль в оценке эффективности вакцин и разработке корректирующих стратегий вакцинации.

Информация об иммунном ответе после вакцинации у пациентов с сахарным диабетом и COVID-19 остается ограниченной [160], что подтверждается данными, представленными в сводной Таблице 2.

В большинстве случаев безопасность вакцин против COVID-19 еще не исследовалась на пациентах с СД 2 типа (Covaxin, CoronaVac, Novavax, Pfizer-BioNTech), тогда как производители Janssen Biotech, Oxford-AstraZeneca и Moderna проводили популяционные исследования для подтверждения проведения вакцинации их препаратами для пациентов с СД.

Стратегическое консультативное отделение экспертов ВОЗ (WHO, 2021) по вакцинации рекомендует введение препарата AZD1222 у людей с сопутствующими заболеваниями, которые, повышают риск развития тяжелой формы COVID-19 с осложнениями. Таблица 1.

Таблица 1- Основные типы вакцин против COVID-19, которые прошли клинические испытания

Официальное название	Производитель	Тип вакцины	Эффективность	Безопасность для пациентов с сахарным диабетом 2 типа
1	2	3	4	5
BNT162b2	Pfizer-BioNTech	мРНК-препарат, кодирующий S-белок SARS-CoV-2 и инкапсулированный в липидную наночастицу	95%	Не исследовалась
mRNA-1273	Moderna	Инкапсулированная в липид-нано-частицы мРНК-вакцина, экспрессирующая гликопротеин шипа SARS-CoV-2	94%	Доказана безопасность для пациентов с гипергликемией
AZD1222	Oxford-AstraZeneca	Рекомбинантный аденовирусный вектор, содержащий гликопротеиновый антиген шипа SARS-CoV-2	70%	Доказана безопасность для пациентов с гипергликемией
NVX-CoV2373	Novavax	Адьювант и рекомбинантная наночастица вакцины SARS-CoV-2 на основе гликопротеина шипа SARS-CoV-2	90%	Не исследовалась
CoronaVac	Sinovac Biotech	Инактивированная вакцина	90%	Не исследовалась

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4	5
JNJ-78436735	Janssen Biotech	Рекомбинантный вектор аденовируса серотипа 26, кодирующий стабилизированный спайковый белок SARS-CoV-2	65%	Доказана безопасность для пациентов с гипергликемией
Covaxin	Bharat Biotech	Цельновирионная инактивированная вакцина SARS-CoV-2 с молекулой агониста толл-подобных рецепторов 7/8	Не установлен	Не исследовалась

Возможные осложнения и побочные эффекты вакцинации у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

С учетом ограниченности данных о пациентах с сахарным диабетом в существующих клинических исследованиях вакцин против SARS-CoV-2, использование вакцин в этой подгруппе больных требует дополнительных научных исследований. Механизм сниженного иммунного ответа на вакцинацию у пациентов с СД остается неясным, что может быть связано с нарушениями иммунной реакции.

На сегодняшний день доказана безопасность лишь некоторых вакцин, рекомендованных Всемирной организацией здравоохранения для пациентов с СД 2 типа. Особое внимание следует уделить возможным осложнениям вакцинации в этой группе пациентов. Применение вакцины mRNA-1273 в рандомизированном перекрестном исследовании не выявило осложнений, требующих госпитализации [161]. Наиболее часто регистрируемыми побочными эффектами были: боль и отек в месте инъекции, физическая слабость с потерей аппетита, головная боль, миалгия, умеренная лихорадка, кратковременная тошнота, повышенная потливость, головокружение, зуд и кожная сыпь.

Вакцина AZD1222 (Moderna), представляющая собой векторную вакцину с нуклеозидно-модифицированным препаратом, обеспечивает иммунный ответ за счет активации Т-клеток и гуморального иммунитета. Наиболее частым побочным эффектом, связанным с применением данной вакцины, является

головная боль, которая наблюдалась в 60% случаев [162]. Однако в редких случаях после вакцинации зафиксирован церебральный венозный тромбоз [163]. Гендерных различий в эффективности вакцины не выявлено, хотя более высокая реактогенность у женщин не влияла на клинический результат [164].

Применение вакцины JNJ-78436735 также ассоциировалось с частыми легкими или умеренными побочными эффектами, возникающими преимущественно в первые 12 недель после вакцинации и разрешающимися в течение трех дней без признаков анафилаксии или необходимости госпитализации [165]. Важно отметить, что вакцинация не оказала негативного влияния на контроль уровня глюкозы у пациентов с СД 2 типа.

Риск развития побочных эффектов оказался выше у женщин и молодых пациентов, что требует особого внимания при вакцинации. Большинство побочных эффектов были системными, развивались в течение первых 24 часов и проходили менее чем за три дня.

Особого внимания заслуживает вакциноиндуцированная тромботическая тромбоцитопения (ВИТТ), которая имеет клинические проявления, схожие с аутоиммунной гепарин-индуцированной тромбоцитопенией, но возникает без воздействия гепарина или других факторов риска тромбофилии [166]. ВИТТ часто сопровождается тромбозами в атипичных локализациях, включая тромбоз церебрального венозного синуса, спланхических вен и легочную эмболию [167].

С учетом роста масштабов вакцинации в мире продолжают появляться новые данные о нежелательных явлениях, связанных с вакцинацией. Для обеспечения безопасности процедуры у пациентов с СД 2 типа необходимо тщательно собирать анамнестические данные, проводить клиничко-лабораторные исследования для исключения патологий крови и контролировать уровень глюкозы в крови.

Таким образом, вакцинация препаратами, прошедшими клинические испытания на пациентах с сахарным диабетом 2 типа, существенно снижает риск развития тяжёлых форм COVID-19 у пациентов с гипергликемией и способствует уменьшению выраженности симптомов в постковидном периоде.

Основной целью вакцинации является индукция стойкого иммунного ответа в целевой группе. Среди вакцин, рекомендованных Всемирной организацией здравоохранения, только препараты Janssen Biotech (JNJ-78436735), Oxford-AstraZeneca (AZD1222) и Moderna (mRNA-1273) были изучены в популяционных исследованиях с участием пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Уровень эффективности мРНК- и векторных вакцин у пациентов с коморбидной патологией, включая сахарный диабет, составляет от 70% до 95%. Вакцина AZD1222 демонстрирует благоприятный профиль у лиц с множественными хроническими заболеваниями.

Эффективность вакцины против COVID-19 в профилактике постковидных состояний

Многочисленные исследования продемонстрировали безопасность и эффективность вакцин против COVID-19, что обусловило их решающую роль в снижении уровней смертности и госпитализации. Более того, вакцинация

препаратами против SARS-CoV-2 также ассоциируется со значительным снижением выраженности симптомов постковидного синдрома, благодаря высокой эффективности в предотвращении тяжёлых форм заболевания, особенно у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Клинические проявления постковидного синдрома, такие как атипичная пневмония, невралгии, депрессивные и тревожные расстройства, миокардиопатии, сохраняющиеся более 12 недель после острой фазы COVID-19, демонстрируют существенное уменьшение выраженности после вакцинации в этой группе пациентов. Систематический обзор, проведенный ранее, продемонстрировал, что введение хотя бы одной дозы вакцин, таких как Pfizer/BioNTech, Moderna, AstraZeneca или Janssen, способно снизить риск развития длительных симптомов COVID-19 [168].

С развитием массовой вакцинации большинство людей получили более одной дозы вакцины против COVID-19. Эффективность вакцин в отношении постковидных симптомов, вероятно, зависит от количества введенных доз. Систематический обзор, проведённый Notarte et al., показал, что у лиц, получивших две и более дозы вакцин на основе мРНК, количество постковидных симптомов было значительно меньше, чем у тех, кто получил только одну дозу [169]. Однако данные другого систематического обзора показывают, что как одна, так и две дозы вакцины, введенные до заражения SARS-CoV-2, снижают риск развития длительного COVID, при этом разница в их эффективности минимальна (отношение шансов: 0,22-1,03 для одной дозы и 0,25-1,02 для двух доз). Несмотря на отсутствие значительного прироста эффективности при увеличении количества доз, оба варианта оказываются значительно более эффективными по сравнению с отсутствием вакцинации [170].

Кроме того, изучено влияние вакцинации, проведённой после перенесённого заражения SARS-CoV-2, на развитие и выраженность постковидных проявлений. Когортное исследование показало, что вероятность развития длительных симптомов COVID-19, снижалась в среднем на 13% после введения первой дозы вакцины против COVID-19. Введение второй дозы вакцины ассоциировалось с дополнительным снижением вероятности длительного COVID-19 на 9%, при этом статистические данные указывают на устойчивое улучшение по крайней мере в течение медианного периода наблюдения, составляющего 67 дней.

Неконтролируемое исследование, включавшее 900 пользователей социальных сетей, показало, что более половины респондентов сообщили об улучшении симптомов после вакцинации, тогда как лишь 7% указали на их ухудшение [171]. В другом исследовании, проведённом в Великобритании, были проанализированы данные 44 вакцинированных пациентов и 22 невакцинированных лиц, ранее госпитализированных с COVID-19 [172]. Несмотря на ограниченную статистическую мощность исследования, результаты не выявили доказательств связи между вакцинацией и ухудшением длительных симптомов COVID-19 или снижением качества жизни. Французское исследование, включавшее 455 самостоятельно отобранных участников, продемонстрировало уменьшение выраженности симптомов и двукратное

увеличение частоты ремиссии через 120 дней у вакцинированных участников по сравнению с невакцинированными контрольными лицами [173].

Точные механизмы, посредством которых вакцинация снижает риск длительного COVID, остаются предметом изучения. Предполагается, что вакцины снижают тяжесть острого заболевания, уменьшая вероятность затяжных воспалительных и иммунных реакций. Более того, недавние данные Chen, Y., et al. указывают на то, что вакцинация может влиять на вирусную персистенцию и аутоиммунные процессы, которые играют ключевую роль в патогенезе постковидных состояний [174].

Более того, исследование, проведённое на данных 960765 бытовых контактов невакцинированных индексных пациентов, показало, что риск внутрисемейной передачи SARS-CoV-2 снижался на 40-50 % в случаях, когда индексные пациенты получили хотя бы одну дозу вакцины ChAdOx1 nCoV-19 или BNT162b2 не менее чем за 21 день до подтверждения инфекции. Большинство вакцинированных индексных пациентов (93%) получили только первую дозу. Анализ продемонстрировал защитный эффект вакцинации, особенно если вакцина была введена не менее чем за 14 дней до заражения [175]. Эти данные согласуются с предыдущими исследованиями, подчеркивая снижение трансмиссивности вируса после вакцинации, хотя дополнительные данные о влиянии двух доз вакцины остаются необходимыми [176].

Таким образом, в настоящее время многочисленные международные исследования подтверждают высокую эффективность вакцинации как в предотвращении коронавирусной инфекции, так и в снижении риска развития постковидных осложнений. Вакцинация существенно снижает уровень заболеваемости, частоту госпитализаций и смертность от COVID-19 среди различных групп населения. Однако защитный эффект вакцин со временем ослабевает, особенно у пожилых пациентов с сопутствующими хроническими заболеваниями. Особую обеспокоенность вызывает ситуация у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, которые не только чаще сталкиваются с тяжёлым течением COVID-19, но и подвержены более выраженным и затяжным постковидным проявлениям. В этом контексте своевременная реализация программ вакцинации и ревакцинации у данной категории пациентов приобретает критически важное значение для снижения риска декомпенсации, сосудистых осложнений и летальных исходов.

А также, остаются нерешёнными ряд вопросов, связанных с влиянием возраста, тяжести заболевания и использования сахароснижающих препаратов на течение поствакцинального периода и формирование иммунного ответа. Быстрое развитие вакцин против COVID-19 также поставило перед исследователями новые задачи, включая выбор предпочтительного типа вакцины, определение оптимальной частоты её введения, а также изучение эффективности и продолжительности действия иммунной защиты. Решение этих вопросов требует дальнейших исследований и научного анализа.

## 2 МАТЕРИАЛЫ И 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.). В исследовании не использовались персональные или конфиденциальные данные участников. Все участники были заранее ознакомлены с условиями участия и имели возможность отказаться от него на любом этапе без указания причин. Перед включением в исследование от каждого участника было получено письменное добровольное информированное согласие, оформленное в соответствии с установленными этическими стандартами.

### 2.1 Программа и этапы исследования

В соответствии с поставленными задачами исследования была разработана программа, включающая основные этапы и методологический подход к их реализации. Сводная характеристика организации и методики проведения исследования представлена в таблице 2.

Таблица 2- Организация и методика исследования

Задачи исследования	Методы исследования	Использованные материалы
1	2	3
1. Проанализировать динамику заболеваемости и смертности среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа в г. Алматы в период пандемии и в постпандемический период	Информационно-аналитический, статистический.	Использованы данные Национального регистра сахарного диабета для анализа показателей заболеваемости и смертности.
2. Провести сравнительный анализ постковидного периода у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, заболевших в различные вариант-ассоциированные периоды COVID-19	Ретроспективный анализ.	Ретроспективный анализ электронных медицинских карт 294 пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию.
3. Определить клинические особенности постковидного синдрома у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и без него с учётом вакцинационного статуса	Анкетирование	В исследование включено 417 пациентов, перенёсших COVID-19, из них 212 пациентов с СД 2 типа, 205 пациентов без СД.

Продолжение таблицы 2

1	2	3
4. Изучить клинико-иммунологические характеристики постковидного синдрома у больных сахарным диабетом 2 типа	Кросс-секционное (поперечное, одномоментное) исследование	У 141 пациента проведён анализ клинических симптомов, а также оценка лабораторных показателей и уровня антител IgG к SARS-CoV-2.
5. Разработать рекомендации по тактике ведения пациентов с сахарным диабетом 2 типа, перенесших коронавирусную инфекцию	Разработка клинических рекомендаций.	Предложены клинически обоснованные меры по сопровождению пациентов с СД 2 типа после перенесённой коронавирусной инфекции.

## 2.2 Материалы исследования

2.2.1 Анализ динамики заболеваемости и смертности среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа в период пандемии и постпандемический период

Для решения данной задачи были использованы информационно-аналитический и статистический методы исследования. Анализ выполнен на основании данных Национального регистра сахарного диабета (НРСД) Республики Казахстан, включающего сведения о пациентах с установленным диагнозом сахарного диабета 2 типа, проживающих на территории города Алматы.

В исследование включены показатели распространенности, заболеваемости и смертности за период пандемии COVID-19 и постпандемический период. Оценка проводилась с целью выявления динамических изменений в распространённости заболевания, частоте новых случаев и уровне летальности среди пациентов с СД 2 типа.

В рамках анализа рассматривались следующие эпидемиологические параметры:

- Распространенность: данные о количестве пациентов, зарегистрированных с диагнозом сахарного диабета, и их доле в общей численности населения за аналогичные периоды.

- Заболеваемость: данные о новых случаях диагностики сахарного диабета до пандемии, во время пандемии и после пандемии.

- Смертность: информация о летальных исходах среди пациентов с сахарным диабетом за аналогичные периоды.

Анализ был проведен в три основных временных отрезка:

- До пандемии COVID-19: период с января 2019 года по декабрь 2019 года.

- Во время пандемии COVID-19: период с января 2020 года по декабрь 2021 года.

- После пандемии COVID-19: период с января 2022 года по декабрь 2023 года.

### 2.2.2 Сравнительный анализ постковидного периода у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, заболевших в различные вариант-ассоциированные периоды COVID-19

Объектом исследования являлись пациенты, перенёвшие коронавирусную инфекцию. Исследование сосредоточено на изучении особенностей постковидного периода у данной категории больных в зависимости от времени циркуляции различных генетических вариантов вируса SARS-CoV-2 (Альфа, Дельта, Омикрон).

В анализ включены электронные медицинские карты 294 пациентов, имеющих подтверждённый диагноз СД 2 типа и положительный результат ПЦР-теста на SARS-CoV-2. Все пациенты были распределены по периодам инфицирования в соответствии с доминированием соответствующих штаммов вируса.

#### Метод исследования

Исследование проведено методом ретроспективного анализа медицинской документации с применением описательно-сравнительного подхода. Данные получены из медицинской информационной системы “Damumed”, функционирующей в КГП на ПХВ «Городская поликлиника № 4» г. Алматы. Информационная база включала сведения о случаях госпитализации, обращениях после перенесённого COVID-19, зарегистрированных жалобах, а также о клиничко-лабораторных показателях.

Анализ проводился в три временных интервала, соответствующих преобладанию основных генетических вариантов SARS-CoV-2:

- период доминирования варианта “Альфа” (июнь 2020 – июнь 2021 гг.);
- период “Дельта” (июль – декабрь 2021 г.);
- период “Омикрон” (февраль – июнь 2022 г.).

#### Критерии включения:

- Подтверждённый диагноз СД 2 ТИПА;
- Положительный ПЦР на SARS-CoV-2.

#### Критерии исключения:

- Отсутствие медицинских визитов после перенесённого COVID-19;
- Летальный исход в течение периода наблюдения.

#### Анализируемые параметры:

- Демографические характеристики;
- Сопутствующие заболевания;
- Лабораторные показатели (ОАК, БАК, коагулограмма, ПЦР-тест);
- Метаболические нарушения (глюкоза, HbA1c, показатели почек, частота гипо- и гипергликемий);
- Зарегистрированные жалобы и впервые выявленные заболевания после коронавирусной инфекции.

Референтные значения: Интерпретация показателей проводилась в соответствии с нормативами лаборатории поликлиники №4.

### 2.2.3 Клинические особенности постковидного синдрома у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и без него с учётом вакцинационного статуса

Объектом данного этапа исследования являлись пациенты, перенёсшие коронавирусную инфекцию, среди которых были как лица с сахарным диабетом 2 типа, так и лица без нарушений углеводного обмена.

#### Метод исследования

Для выявления клинических особенностей постковидного синдрома использован метод социологического опроса (анкетирования), реализованный в форме онлайн-опроса. Анкета была разработана на основании положений Клинического протокола диагностики и лечения состояния после COVID-19 (постковидного синдрома) у взрослых, одобренного Объединённой комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан от «30» января 2023 года, Протокол №178.

Структура анкеты включала несколько блоков:

1. Социально-демографический блок, включающий вопросы о возрасте, поле и наличии сопутствующих заболеваний (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2 типа и др.).

2. История сахарного диабета, где уточнялись длительность заболевания, особенности сахароснижающей терапии до и после перенесённой коронавирусной инфекции, а также возможные изменения в лечении.

3. Информация о перенесённой коронавирусной инфекции (COVID-19):

- дата постановки диагноза (месяц и год),
- степень тяжести течения COVID-19,
- факт вакцинации (до заболевания), вид вакцины, интервал между вакцинацией и инфицированием.

4. Оценка остаточных симптомов постковидного синдрома: наличие симптомов и длительность их сохранения после выздоровления.

5. Подробный симптоматический раздел анкеты был направлен на выявление и систематизацию жалоб пациентов, характерных для состояния после перенесённой коронавирусной инфекции. Вопросы охватывали проявления со стороны различных физиологических систем организма, включая:

- респираторную систему: наличие затруднённого дыхания, одышки при нагрузке или в покое, кашля, чувства тяжести в грудной клетке;
- сердечно-сосудистую систему: жалобы на боль в грудной клетке, ощущение стеснения в сердце, эпизоды учащённого сердцебиения;
- центральную и периферическую нервную систему: головные боли, расстройства сна, онемение, парестезии, мышечную слабость, нарушение координации и походки, снижение контроля тазовых функций, а также нарушения обоняния и вкуса;
- желудочно-кишечный тракт: боли в животе, тошнота, снижение аппетита, диарея, отвращение к еде и непроизвольная потеря веса;
- мочевыделительную систему: изменение частоты и объёма мочеиспускания (олигурия, полиурия, никтурия), а также признаки возможной почечной дисфункции (тошнота, кожный зуд, изменение окраски кожи и др.);
- опорно-двигательный аппарат: наличие суставных и мышечных болей;

- когнитивную и эмоциональную сферу: снижение памяти, концентрации внимания, жалобы на «мозговой туман», симптомы тревожности и депрессии;
- органы слуха и носоглотки (ЛОР-органы): наличие шума в ушах, боли в горле, ушной боли, anosmia;
- кожные покровы: кожная сыпь, alopecia (выпадение волос);
- общесоматические проявления: хроническая усталость, снижение толерантности к физической нагрузке, субфебрильная температура тела и др.
- заключительный открытый вопрос, позволяющий пациентам дополнительно указать любые другие жалобы, не отражённые в основном списке.

Все респонденты были проинформированы об анонимности анкеты до участия в исследовании. Ответы на опрос не содержали личной информации, а адреса электронной почты, собранные для распространения опроса, были зашифрованы как анонимные идентификаторы участников. Данные собирались с февраля 2022 года по апрель 2023 года. Анкеты были представлены на казахском, русском. Полный текст анкеты приведён в Приложении А.

В итоговом отчете мы проанализировали ответы 417 участников, из них 212 пациентов с СД 2 типа и 205 пациентов без диабета, перенесших коронавирусную инфекцию. Сводная характеристика анализируемых переменных представлена в таблице 3.

Таблица 3 - Переменные, включённые в анализ клинических и эпидемиологических характеристик обследованных пациентов

Признак	Частота (n)	Процент (%)
1	2	3
Пол		
мужчина	156	37,4%
женщина	261	62,6%
Возраст		
от 18 до 44лет	185	44,4%
от 45 до 70лет	232	55,6%
Наличие СД 2 типа		
СД 2тип	212	50,8%
Без СД	205	49,2%
Длительность СД 2 типа		
<5лет	50	23,6%
от 6 до 10лет	62	29,2%
от 11 до 19 лет	66	31,1%
>20лет	34	16%
Наличие вакцины		
вакцинирован	73	17,5%
не вакцинирован	344	82,5%
Стационарное/Амбулаторное лечение		

Продолжение таблицы 3

1	2	3
получал лечение в амбулаторных условиях	264	63,3%
получал лечение в стационаре	153	36,7%
Всего	417	100%

2.2.3 Клинико-иммунологические характеристики постковидного синдрома у больных сахарным диабетом 2 типа

Объектом исследования являлись пациенты с подтверждённым диагнозом сахарный диабет 2 типа, а также лица без нарушений углеводного обмена, перенёвшие коронавирусную инфекцию. Всего в кросс-секционное исследование было включено 141 пациент, для которых были сформированы индивидуальные регистрационные карты с внесением следующих данных:

- возраст;
- пол;
- сопутствующие заболевания;
- наличие статуса вакцинации;
- прием лекарственных препаратов, в том числе сахароснижающих препаратов;
- ИМТ;
- дата и тяжесть коронавирусной инфекции (длительность госпитализации, длительность лечения в отделении ОРИТ);
- наличие постковидного синдрома;

Перед проведением лабораторных исследований все пациенты прошли клинический осмотр с оценкой жалоб и объективного статуса. Биологическим материалом для анализа служила венозная кровь, полученная путём стандартной венепункции из локтевой вены.

Предмет исследования: лабораторные показатели, отражающие иммунологический и метаболический статус пациентов. В рамках исследования проводилась оценка уровня антител IgG к SARS-CoV-2, а также анализ следующих параметров:

- Общий анализ крови, включающий стандартные гематологические показатели;
- Биохимический анализ крови, с определением уровней общего белка, аланинаминотрансферазы (АлТ), аспартатаминотрансферазы (АсТ), общего билирубина, мочевины, креатинина, глюкозы, общего холестерина, креатинфосфокиназы (КФК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), а также гликированного гемоглобина (HbA1c).

Метод исследования

Исследование выполнено с использованием клинико-иммунологического и лабораторного методов в рамках поперечного (кросс-секционного) описательно-сравнительного дизайна. Основной целью являлось выявление

взаимосвязей между клиническими проявлениями постковидного синдрома и лабораторно-иммунологическими показателями у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

### 2.3 Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics для Windows, версия 19.0 (IBM Corporation, Чикаго, Иллинойс, США). Анализ закономерностей изменения показателей заболеваемости, распространённости и смертности среди пациентов с сахарным диабетом выполнялся методами анализа динамических рядов, включающего расчёт базисных и средних показателей, абсолютного прироста, темпов роста (в процентах) в сравнении с 2019 годом и темпов прироста (в процентах). Показатели были приведены на 100 тысяч населения для обеспечения их сопоставимости.

#### Оценка количественных данных

Для количественных показателей проводилась оценка соответствия нормальному распределению с использованием критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Если распределение данных отличалось от нормального, описательная статистика включала медиану (Me), а также нижний (Q1) и верхний (Q3) квартиль. Для данных, распределённых нормально, использовались среднее арифметическое значение (M), стандартное отклонение (SD) и 95% доверительные интервалы (95% ДИ). Проверка гипотезы о равенстве средних значений между двумя группами проводилась с использованием t-критерия Стьюдента:

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{S_{ob} \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}} \quad (1)$$

где  $\bar{X}_1$  и  $\bar{X}_2$  - средние значения в группах,  $n_1$  и  $n_2$  - объёмы выборок, а  $S_{об}$  - объединённая дисперсия. Условием применения t-критерия являлось нормальное распределение данных и равенство дисперсий, проверяемое с помощью критерия Левена. При отсутствии нормального распределения применялся U-критерий Манна-Уитни. Значение критерия U вычислялось как:

$$U_1 = n_1 * n_2 + \frac{n_1 * (n_1 + 1)}{2} - R_1 \quad (2)$$

$$U_2 = n_1 * n_2 + \frac{n_2 * (n_2 + 1)}{2} - R_2 \quad (3)$$

где  $n_1$  и  $n_2$  - размеры выборок первой и второй групп;  $R_1$ ,  $R_2$  – сумма рангов в группах. Для тестовой статистики выбирается минимальное значение ( $U = \min(U_1, U_2)$ ) которое сравнивается с табличным критическим значением для заданного уровня значимости. Для проведения статистического теста в качестве окончательного значения статистики U используется минимальное из двух

вычисленных значений  $U_1$  и  $U_2$ . Это обусловлено тем, что критерий Манна-Уитни основывается на сравнении рангов двух групп, и выбор минимального значения обеспечивает корректность теста при проверке нулевой гипотезы.

При сравнении трёх и более групп, если данные не соответствовали нормальному распределению, использовался критерий Краскела-Уоллиса. Этот критерий представляет собой непараметрический аналог дисперсионного анализа и применяется для проверки гипотезы о равенстве медиан в нескольких независимых выборках. Значение статистики критерия рассчитывалось по следующей формуле:

$$H = \frac{12}{N*(N+1)} * \sum \frac{R_i^2}{n_i} - 3 * (N + 1) \quad (4)$$

где  $R_i$  - сумма рангов для каждой группы;

$n_i$  - количество наблюдений в каждой группе;

$N$  - общее количество наблюдений в объединенной выборке.

Оценка категориальных(качественных) данных

Категориальные данные описывались в виде абсолютных значений и процентных долей. Для анализа качественных данных применялся критерий  $\chi^2$  Пирсона, рассчитываемый по формуле:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}} \quad (5)$$

где  $i$  - номер ряда (строки, от 1 до  $r$ ),  $j$  - номер столбца (от 1 до  $c$   $O_{ij}$ )- фактическое количество наблюдений в ячейке  $ij$ ,  $E_{ij}$  - ожидаемое число наблюдений в ячейке  $ij$ . Если хотя бы в одной из сравниваемых групп частота событий была менее 5, использовался точный критерий Фишера (двусторонний тест), который позволяет более точно оценить вероятность случайного распределения данных в малых выборках. В случаях, когда абсолютные частоты находились в диапазоне от 5 до 10, использовался критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность.

Для анализа  $2 \times 2$  таблиц дополнительно было рассчитано отношение шансов (ОШ), которое позволяет оценить, во сколько раз вероятность наступления события в одной группе выше или ниже, чем в другой группе. Формула расчёта ОШ выглядит следующим образом:

$$ОШ=(b \cdot c)/(a \cdot d), \quad (6)$$

где:

- $a$  - число случаев события в первой группе,
- $b$  - число случаев отсутствия события в первой группе,
- $c$  - число случаев события во второй группе,
- $d$  - число случаев отсутствия события во второй группе.

Для оценки достоверности ОШ рассчитывались 95% доверительные интервалы (ДИ) с использованием логарифмической трансформации. Доверительные интервалы преобразовывались обратно в экспоненциальную шкалу, чтобы представить их в интерпретируемом виде. Значение ОШ с 95% ДИ использовалось для определения степени ассоциации между событием и группой. Если 95% ДИ включал значение 1, это указывало на отсутствие статистически значимой связи между переменными.

Уровень значимости для всех использованных взаимосвязей соответствует  $p < 0,05$ .

Графическое представление данных были выполнены с помощью программ Microsoft Excel и IBM SPSS Statistics.

### 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

#### 3.1 Динамика заболеваемости и смертности от сахарного диабета 2 типа в г. Алматы в период пандемии и в постпандемический период

Пандемия COVID-19 оказала существенное влияние на функционирование системы здравоохранения, что, в свою очередь, отразилось на эпидемиологической ситуации в отношении хронических неинфекционных заболеваний, в частности сахарного диабета 2 типа. Изменения в доступности медицинской помощи, смещение приоритетов здравоохранения в сторону борьбы с инфекцией, а также отложенные профилактические и диагностические мероприятия способствовали трансформации динамики показателей заболеваемости и распространенности данной патологии.

В данной главе рассматриваются ключевые эпидемиологические показатели, отражающие динамику распространенности, первичной заболеваемости и смертности от сахарного диабета 2 типа среди населения города Алматы в период с 2019 по 2023 годы. Показатели распространенности и заболеваемости зависят как от площади территории, так и от плотности населения, поэтому для обеспечения корректного сравнения в анализе используются значения, пересчитанные на 100тыс населения. В связи с этим особое внимание уделяется оценке абсолютного числа зарегистрированных случаев, уровня заболеваемости на 100тыс населения, абсолютного прироста, а также темпов роста и прироста как заболеваемости, так и смертности.

Согласно официальным статистическим данным Национального регистра сахарного диабета, к концу 2023 года общее количество зарегистрированных пациентов с СД 2 типа в городе Алматы составило 51982 человека. Для сравнения, до начала пандемии, по состоянию на конец 2019 года, на диспансерном учете числилось 40596 пациентов. Таким образом, за пятилетний период наблюдается прирост в 11386 случаев.

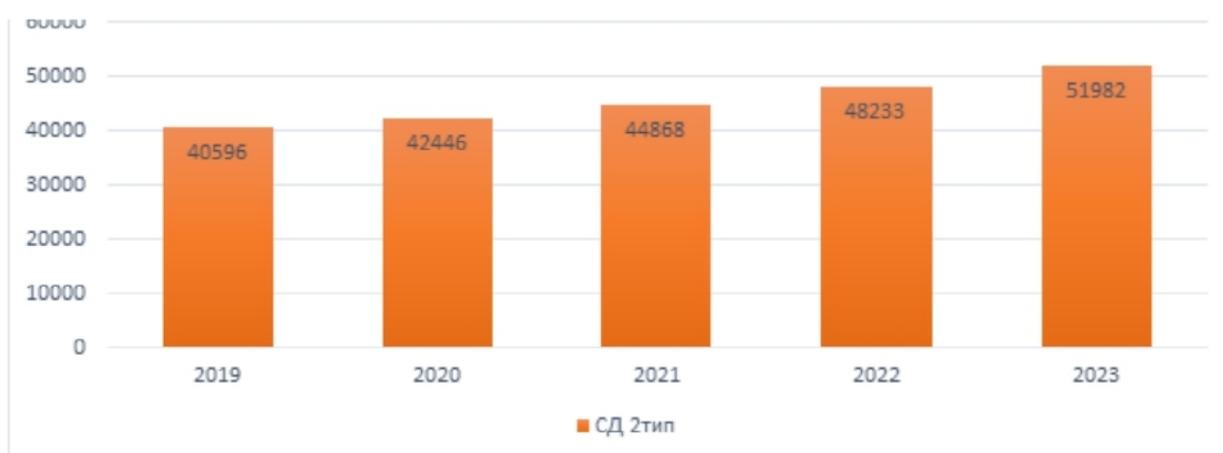


Рисунок 1 - Распространенность сахарного диабета 2 типа представлена в абсолютных значениях в динамике с 2019 по 2023 год

Годовой прирост новых случаев СД 2 типа варьировал от 1850 до 3749 пациентов, что свидетельствует о выраженной тенденции к увеличению заболеваемости. Данный прирост может быть обусловлен как реальным увеличением числа больных, так и улучшением выявляемости заболевания вследствие восстановления профилактической и диагностической работы после пандемийных ограничений. Рисунок 1.

Анализ показателей распространенности сахарного диабета 2 типа среди населения города Алматы в период с 2019 по 2023 годы демонстрирует устойчивую тенденцию к росту, с вариацией темпов прироста в различные годы наблюдения. В 2019 году распространённость составила 2152,7 случая на 100 тысяч населения. В 2020 году отмечалось замедление темпов прироста: показатель увеличился лишь до 2180,0 случая, что составляет прирост на 27,3 случая по сравнению с предыдущим годом. Абсолютный прирост составил 27,3 случая, темп роста - 101,3%, темп прироста - 1,3%. Вероятно, данная динамика связана с ограничением плановой медицинской помощи и снижением выявляемости хронических заболеваний в условиях пандемии COVID-19.

В 2021 году показатели начали постепенно восстанавливаться. Уровень распространенности увеличился до 2242,2 случая на 100тыс населения. Абсолютный прирост составил 62,2 случая, темп роста - 102,9%, а темп прироста - 2,9%, что свидетельствует о частичном восстановлении системы диспансерного наблюдения и улучшении диагностики.

В 2022 году прирост вновь замедлился: показатель распространенности составил 2262,6 случая на 100тыс населения. Абсолютный прирост составил 20,4 случая, темп роста - 100,9%, темп прироста - 0,9%. Снижение прироста может быть обусловлено как стабилизацией темпов выявления новых случаев, так и ограниченной доступностью медицинских услуг в отдельных группах населения.

Наиболее выраженное увеличение распространенности за весь анализируемый период наблюдалось в 2023 году. Показатель достиг 2 367,8 случая на 100тыс населения, что на 105,2 случая больше, чем в предыдущем году. Абсолютный прирост составил 105,2 случая, темп роста - 104,6%, темп прироста - 4,6%. Эти данные могут свидетельствовать о постпандемическом восстановлении диспансерной системы и активизации профилактических мероприятий, направленных на раннюю диагностику и постановку на учет пациентов с СД 2 типа. Таблица 4.

Таблица 4 - Распространенность СД 2 типа населения города Алматы за 2019-2023годы на 100 тыс. населения

Год	На 100 000 населения	Абсолютный прирост	Темп роста %	Темп прироста %
2019	2152,7	-	-	-
2020	2180	27,3	101,3%	1,3%
2021	2242,2	62,2	102,9%	2,9%
2022	2262,6	20,4	100,9%	0,9%
2023	2367,8	105,2	104,6%	4,6%

Таким образом, в течение пятилетнего периода прослеживается устойчивая тенденция к росту распространенности сахарного диабета 2 типа среди населения города Алматы, с наибольшими темпами прироста в 2023 году. Полученные данные подтверждают необходимость усиления мер по раннему выявлению, диспансерному наблюдению и профилактике осложнений, связанных с СД 2 типа, особенно в условиях постпандемийного восстановления здравоохранения.

А также половая структура пациентов с сахарным диабетом 2 типа в городе Алматы за период 2019-2023 годов характеризуется устойчивым преобладанием женского населения среди зарегистрированных случаев заболевания. Так, в 2019 году доля женщин среди пациентов составляла 65,2%, в то время как мужчины составляли лишь 34,8%. Аналогичная тенденция сохраняется и в последующие годы: в 2020 году доля женщин составила 64,8%, в 2021 - 64,5%, в 2022 - 64,3%, а к 2023 году она снизилась до 63,9%.

Одновременно наблюдается умеренный, но устойчивый рост доли мужчин, с 34,8% в 2019 году до 36,1% в 2023 году. Эти изменения могут указывать как на постепенное улучшение выявляемости СД 2 типа у мужчин, так и на увеличение их обращаемости за медицинской помощью. Также возможно, что данные отражают реальные изменения в структуре заболеваемости, обусловленные как поведенческими, так и физиологическими факторами, включая образ жизни, уровень физической активности и наличие сопутствующих заболеваний. Рисунок 2.

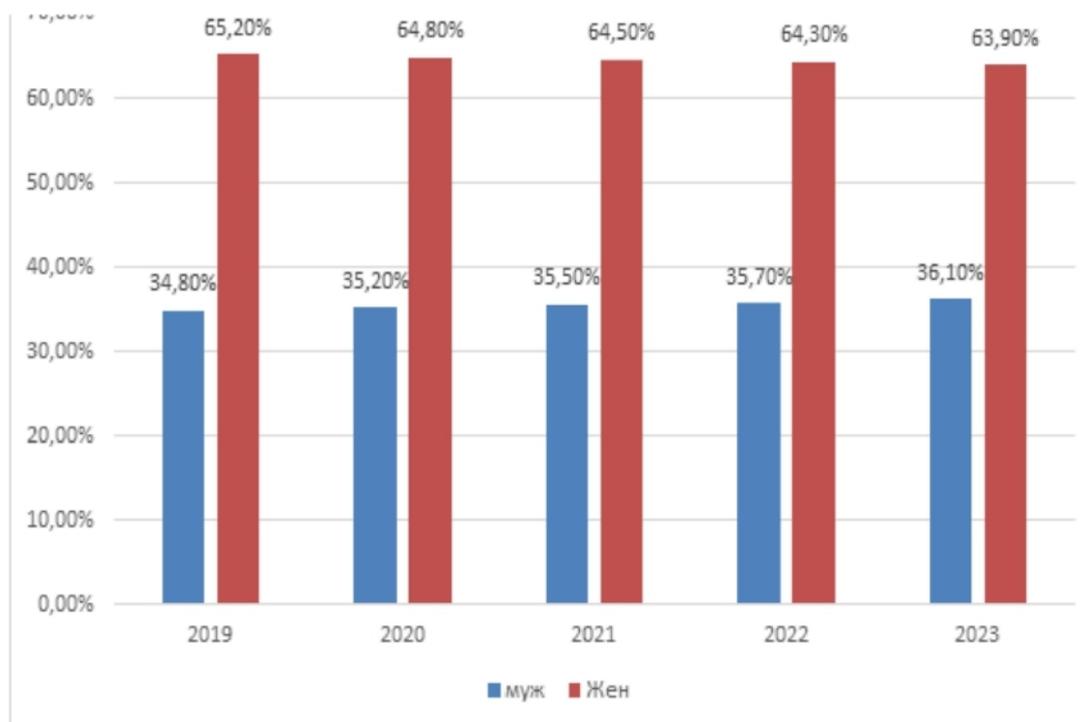


Рисунок 2-Распределение распространенности сахарного диабета 2 типа по полу в период с 2019 по 2023 год

Преобладание женщин среди пациентов с СД 2 типа может быть связано с более высокой чувствительностью к метаболическим изменениям, гормональными особенностями, а также с большей медицинской активностью и частотой обращений за диагностикой и лечением. Эти различия требуют дальнейшего изучения с целью разработки более точных профилактических и лечебных стратегий в зависимости от пола пациента.

Более того проанализирована динамика возрастного распределения заболеваемости сахарным диабетом 2 типа среди населения города Алматы за период 2019-2023 годов. В исследование включены следующие возрастные группы: дети (0-17 лет), молодые взрослые (18-44 года), взрослые среднего возраста (45-59 лет), пожилые лица (60 лет и старше):

- дети (0-17 лет),
- молодые взрослые (18-44 года),
- взрослые среднего возраста (45-59 лет),
- пожилые лица (60 лет и старше).

Результаты анализа демонстрируют, что на протяжении всего исследуемого периода наиболее высокая доля заболеваемости приходится на лиц в возрасте 60 лет и старше, с показателями от 68,86% в 2019 году до 69,90% в 2023 году. Эта возрастная категория стабильно охватывает около 70% от общего числа пациентов, что подтверждает ее ведущую роль в структуре заболеваемости СД 2 типа. Такая закономерность отражает как возрастные метаболические изменения, так и кумулятивное влияние факторов риска (ожирение, гиподинамия, гипертония и др.), проявляющихся с возрастом.

Возрастная группа 45-59 лет демонстрирует умеренную долю в общей структуре заболевших: от 26,80% в 2019 году до 24,40% в 2023 году. Несмотря на незначительное снижение, данная группа продолжает занимать второе место по распространенности, что требует внимания к мерам по раннему выявлению и профилактике СД 2 типа у лиц трудоспособного возраста.

Группа 18-44 лет, несмотря на меньшую долю, демонстрирует стабильную тенденцию к увеличению - с 4,32% в 2019 году до 5,67% в 2023 году. Рост заболеваемости в этой возрастной категории может быть связан с изменениями образа жизни, увеличением факторов риска (избыточный вес, стресс, несбалансированное питание) и улучшением диагностики в более молодых возрастных группах.

Что касается детей и подростков (группа 0-17 лет), их доля остается крайне незначительной на всём протяжении периода наблюдения - менее 0,04%, что соответствует современным представлениям о крайне редкой манифестации СД 2 типа в детском возрасте. Однако даже минимальное присутствие этой группы требует внимания к вопросам педиатрической эндокринологической настороженности и профилактики ожирения у детей. Рисунок 3.

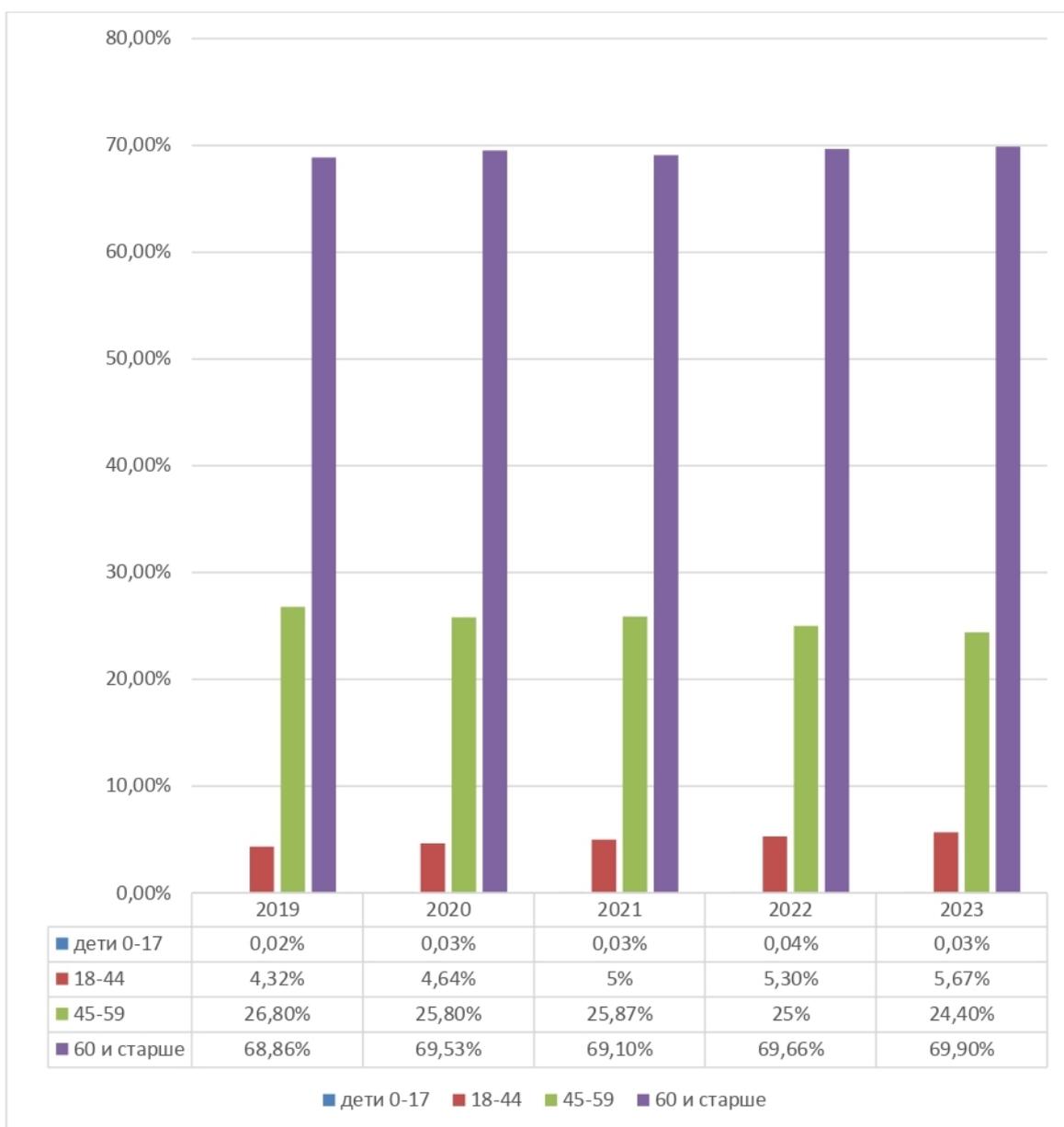


Рисунок 3-Распределение распространенности сахарного диабета 2 типа по возрасту в период с 2019 по 2023 год

В целом, представленные данные подчеркивают необходимость акцента на возрастнo-специфических подходах в профилактике, раннем выявлении и лечении СД 2 типа. Особенно актуально это для лиц пожилого и среднего возраста, составляющих основное бремя заболевания в городской популяции.

При анализе динамики впервые выявленных случаев сахарного диабета 2 типа среди населения города Алматы за период с 2019 по 2023 годы использованы данные в абсолютных числах, отражающие ежегодные изменения заболеваемости. Эти изменения обусловлены как эпидемиологическими факторами, так и особенностями функционирования системы здравоохранения в указанный период. Рисунок 4.



Рисунок 4-Динамика первичной заболеваемости пациентов с сахарным диабетом 2 типа в абсолютных значениях по г. Алматы за период 2019-2023гг

Анализ динамики первичной заболеваемости сахарным диабетом 2 типа среди населения города Алматы за период 2019–2023 гг. выявил волнообразный характер изменений с выраженным влиянием пандемийных факторов на уровень выявляемости заболевания. В 2019 году показатель заболеваемости составил 214,5 на 100 000 населения, что отражает исходный уровень регистрации новых случаев. В 2020 году наблюдалось снижение показателя до 198,1 на 100 000 населения, что соответствует абсолютному уменьшению на 16,4 единицы и темпу прироста  $-7,6\%$ . Данное снижение вероятно обусловлено ограничением плановой медицинской помощи, сокращением профилактических осмотров и снижением обращаемости населения в условиях пандемии COVID-19.

В 2021 году зарегистрировано резкое увеличение заболеваемости до 254,1 на 100 000 населения, что характеризуется абсолютным приростом 56,0 единиц и темпом прироста  $28,3\%$ . Увеличение показателя может быть обусловлено не только восстановлением активности системы здравоохранения и расширением скрининговых мероприятий после ограничений периода пандемии, но и возможным патогенетическим влиянием инфекции SARS-CoV-2 на развитие нарушений углеводного обмена. Известно, что COVID-19 способен вызывать метаболические сдвиги за счёт системного воспалительного ответа, цитокинового стресса, поражения  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и формирования инсулинорезистентности, что может способствовать манифестации сахарного диабета.

В 2022 году показатель первичной заболеваемости сахарным диабетом 2 типа снизился до 226,4 на 100 000 населения (темп прироста  $-10,9\%$ ), что,

вероятно, отражает частичную стабилизацию эпидемиологической ситуации и адаптацию системы здравоохранения к постпандемическим условиям. Снижение темпов прироста можно рассматривать как следствие временного выравнивания диагностической активности, ограниченного объёма плановых обследований и относительной стабилизации обращаемости населения.

В 2023 году зарегистрировано повторное увеличение заболеваемости до 240,8 на 100 000 населения (темп прироста 6,3 %), что, по-видимому, связано с повышением обращаемости и диагностической настороженности населения, восстановлением плановой медицинской помощи и профилактических осмотров, а также возможным влиянием постковидных метаболических нарушений.

Таблица 5 - Динамика числа случаев первичной заболеваемости СД 2 типа по городу Алматы с 2019-2023 годы на 100 тыс. населения

год	Заболеваемость на 100 000 населения	Абсолютный прирост	Темп роста %	Темп прироста %
2019	214,5048	-	-	-
2020	198,0956	-16,40	92,4%	-7,6%
2021	254,1153	56,01	128,3%	28,3%
2022	226,4397	-27,67	89,1%	-10,9%
2023	240,7883	14,34	106,3%	6,3%

Таким образом, анализ динамики первичной заболеваемости сахарным диабетом 2 типа среди населения города Алматы за 2019–2023 годы продемонстрировал волнообразный характер изменений, обусловленный совокупным влиянием эпидемиологических и организационно-системных факторов. Период пандемии COVID-19 сопровождался снижением выявляемости новых случаев заболевания вследствие ограничений в оказании плановой медицинской помощи и сокращения профилактических мероприятий, тогда как последующие годы характеризовались ростом показателей на фоне восстановления диагностической активности. Полученные данные указывают на чувствительность эпидемиологических параметров сахарного диабета 2 типа к внешним кризисным воздействиям и подтверждают необходимость обеспечения устойчивости системы диспансерного наблюдения и раннего выявления метаболических нарушений, включая возможные постковидные последствия, влияющие на манифестацию заболевания.

А также динамика смертности среди пациентов с сахарным диабетом в городе Алматы в расчёте на 100тыс населения за период 2019-2023 годов демонстрирует выраженные колебания, значительная часть которых связана с пандемийными 2020-2021 годами, сопровождавшимися резким ухудшением эпидемиологической обстановки. Рисунок 5.



Рисунок 5- Динамика смертности в абсолютных значениях пациентов с сахарным диабетом 2 типа по г.Алматы, 2019 -2023гг

В 2019 году, являющемся условным доковидным уровнем, смертность среди пациентов с диабетом составила 70,95 случая на 100тыс населения, что может рассматриваться как относительно стабильный показатель при сохранении плановой медицинской помощи и функционирующей системе диспансерного наблюдения.

С началом пандемии COVID-19 в 2020 году данный показатель существенно увеличился - до 100,61 случая на 100тыс населения, что соответствует абсолютному приросту в 29,66 случая, или росту на 41,8% по сравнению с предыдущим годом. Причинами такого увеличения могли стать резкое ухудшение течения диабета при инфицировании SARS-CoV-2, ограничение доступа пациентов к медицинским учреждениям, приостановка диспансерного контроля и снижение приверженности лечению.

В 2021 году был зафиксирован пик смертности: показатель достиг 143,22 случая на 100тыс населения, что на 42,61 случая больше, чем в 2020 году, и на 72,27 случая больше, чем в 2019 году. Это означает, что уровень смертности среди пациентов с диабетом увеличился более чем в два раза по сравнению с допандемическим уровнем. В относительных величинах темп роста составил 142,3% по сравнению с 2020 годом и 202,0% по сравнению с 2019 годом. Подобный рост указывает на катастрофическое обострение ситуации и, вероятно, отражает совокупное влияние следующих факторов:

- высокая летальность COVID-19 у пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями, особенно СД 2 типа;
- декомпенсация метаболического состояния на фоне сопутствующей инфекции;
- временная дезорганизация системы оказания первичной и специализированной помощи;

-снижение профилактической и обучающей активности в отношении самоконтроля и терапии диабета.

В 2022 году произошёл резкий спад смертности - показатель снизился до 82,33 случая на 100тыс населения. Абсолютное снижение составило 60,89 случая, что соответствует отрицательному темпу прироста в -42,5%. Это снижение может быть связано с адаптацией системы здравоохранения к постковидным реалиям, возобновлением плановой медицинской помощи, улучшением мониторинга состояния пациентов, а также массовой вакцинацией и уменьшением тяжести последующих волн COVID-19.

В 2023 году тенденция к снижению смертности продолжилась, хотя и с меньшей интенсивностью: уровень смертности составил 77,12 случая на 100 000 населения, снизившись ещё на 5,21 случая (-6,3%). Несмотря на положительную динамику, данный показатель по-прежнему превышает доковидные значения на 8,5%, что свидетельствует о необходимости дополнительных усилий в сфере вторичной профилактики, раннего выявления декомпенсации и комплексного ведения пациентов с СД 2 типа.

Таблица 6 - Динамика числа смертности пациентов с диабетом по городу Алматы с 2019-2023 годы на 100 тыс. населения

годы	на 100тыс населения	абс прирост	темп роста	темп прироста
2019	70,95362	-	-	-
2020	100,6143	29,66065	141,8%	41,8%
2021	143,2241	42,60983	142,3%	42,3%
2022	82,32891	-60,8952	57,5%	-42,5%
2023	77,11967	-5,20924	93,7%	-6,3%

Таким образом, период с 2020 по 2021 годы стал критическим в плане роста смертности, когда уровень летальных исходов среди пациентов с диабетом в 2 раза превышал показатели, зафиксированные в стабильных доэпидемических условиях. Эти данные подчёркивают необходимость обеспечения устойчивости системы медицинской помощи для хронически больных в условиях чрезвычайных ситуаций, а также стратегического планирования непрерывного ведения пациентов высокого риска.

### **3.2 Сравнительный анализ постковидного периода у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, заболевших в различные вариант-ассоциированные периоды COVID-19**

В исследование были включены 294 пациента, из которых 69 (23,5 %) составляли мужчины и 225 (76,5 %) - женщины. Медиана возраста обследованных составила 64 года с интерквартильным размахом (52,75-73). В соответствии с дизайном исследования пациенты были стратифицированы на две группы: основную, включающую 134 пациента (45,6 %) с установленным диагнозом сахарного диабета 2 типа, и сравнительную группу из 160 пациентов (54,4 %), не имеющих сахарного диабета 2 типа.

В соответствии с целью исследования, все пациенты были распределены на три группы наблюдения, сформированные в зависимости от периода преобладания соответствующих вариантов вируса SARS-CoV-2:

- группа «Альфа» (n = 97),
- группа «Дельта» (n = 92),
- группа «Омикрон» (n = 105).

Оценка антропометрических данных показала, что 78 пациентов (26,5 %) имели нормальную массу тела, 117 (39,8 %) - избыточную массу тела, и 99 пациентов (33,6 %) страдали ожирением. Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто встречались ишемическая болезнь сердца - у 118 пациентов (40,1 %), артериальная гипертензия - у 177 пациентов (60,2 %), а также другие хронические патологии, зафиксированные у 143 пациентов (48,6 %).

В структуре всей выборки преобладали непривитые пациенты- 193 человека (65,6 %). Большая часть обследованных -169 пациентов (57,5 %) - получали лечение в амбулаторных условиях.

Таблица 7 - Клинико-демографические и эпидемиологические особенности пациентов с COVID-19 в зависимости от варианта вируса SARS-CoV-2

Характеристика	Альфа N = 97	Дельта N = 92	Омикрон N = 105	p
1	2	3	4	5
Пол				
мужской	26 (26,8%)	21 (22,8%)	22 (21,0%)	0,609
женский	71 (73,2%)	71 (77,2%)	83 (79,0%)	
Возраст	Me-62 (54;71)	Me-64 (51,2;74)	Me-66 (51,5;73)	0,358
Сопутствующее заболевание				
СД 2 типа	54 (55,7%)	53 (57,6%)	27 (25,7%)	0,001
АГ	61 (62,9%)	68 (73,9%)	48 (45,7%)	0,001
ИБС	46 (47,4%)	42 (45,7%)	30 (28,6%)	0,010
Другие хронические заболевания	58 (59,8%)	58 (63,0%)	27 (25,7%)	0,001
ИМТ				
Нормальный ИМТ	20 (20,6%)	21 (22,8%)	37 (35,2%)	0,018
Избыточная масса тела	36 (37,1%)	35 (38,0%)	46 (43,8%)	
Ожирение (ИМТ ≥30)	41 (42,3%)	36 (39,2%)	22 (21%)	
Тяжесть инфекции				
Легкое течение	18 (18,6%)	18 (16,9%)	97 (92,4%)	0,001
Средней тяжести	66 (68,0%)	58 (63,0%)	6 (5,7%)	
Тяжелое течение	13 (13,4%)	16 (17,4%)	2 (1,9%)	
Госпитализация				

Продолжение таблицы 7

1	2	3	4	5
Госпитализация не потребовалась	39 (40,2%)	34 (37,0%)	96 (91,4%)	0,001
Госпитализация потребовалась	58 (59,8%)	58 (63,0%)	9 (8,6%)	0,001
Вакцинированные	7 (7,2%)	21 (21,8%)	73 (69,5%)	0,001

При последующем анализе демографических и клинико-anamnestических характеристик пациентов по ранее выделенным вариант-ассоциированным группам- «Альфа» (n = 97), «Дельта» (n = 92), «Омикрон» (n = 105) - были получены следующие результаты. Распределение по полу в исследуемых группах не выявило статистически значимых различий (p = 0,609): доля мужчин составила 26,8% в группе «Альфа», 22,8% - в группе «Дельта» и 21,0% - в группе «Омикрон».

Медианный возраст пациентов в группах составил: 62 года (54-71) в группе «Альфа», 64 года (51,2-74) в группе «Дельта» и 66 лет (51,5-73) в группе «Омикрон», различия не достигли статистической значимости (p = 0,358).

Анализ наличия сопутствующих заболеваний показал достоверные различия между группами. Так, сахарный диабет 2 типа выявлен у 55,7% пациентов группы «Альфа», у 57,6% - группы «Дельта» и лишь у 25,7% пациентов группы «Омикрон» (p < 0,001). Артериальная гипертония также чаще диагностировалась в группах «Альфа» и «Дельта» - у 62,9% и 73,9% соответственно, по сравнению с 45,7% в группе «Омикрон» (p < 0,001). Ишемическая болезнь сердца наблюдалась у 47,4% пациентов группы «Альфа», у 45,7% - группы «Дельта» и у 28,6% - группы «Омикрон» (p = 0,010). Другие хронические заболевания были зарегистрированы у 59,8% и 63,0% пациентов в группах «Альфа» и «Дельта» соответственно, в то время как в группе «Омикрон» их частота составила лишь 25,7% (p < 0,001).

По индексу массы тела между группами также отмечались определённые различия. Так, нормальный ИМТ чаще встречался в группе «Омикрон» - у 35,2 % пациентов, тогда как в группах «Альфа» и «Дельта» этот показатель составил 20,6 % и 22,8 % соответственно, p = 0,018.

Избыточная масса тела встречалась с приблизительно одинаковой частотой во всех трёх группах (37,1 %, 38,0 % и 43,8 %), что не позволило выделить статистически значимых различий. Ожирение (ИМТ  $\geq$ 30) статистически значимо чаще встречалось среди пациентов, инфицированных вариантами «Альфа» (42,3 %) и «Дельта» (39,2 %), по сравнению с группой «Омикрон» (21,0 %; p=0,003). Рисунок 6.

**Группа: Альфа**



**Группа: Дельта**



**Группа: Омикрон**



Рисунок 6 -Распределение индекса массы тела среди пациентов

Характер течения инфекции существенно различался между группами ( $p < 0,001$ ). Преобладание лёгкого течения было зафиксировано в группе «Омикрон» - у 92,4% пациентов, тогда как в группах «Альфа» и «Дельта» доля таких случаев составила 18,6% и 16,9% соответственно. Тяжёлое течение наблюдалось у 13,4% пациентов в группе «Альфа», у 17,4% - в группе «Дельта» и лишь у 1,9% - в группе «Омикрон».

Необходимость госпитализации также достоверно различалась между группами ( $p < 0,001$ ): она потребовалась 59,8% пациентов группы «Альфа», 63,0% - группы «Дельта» и только 8,6% - группы «Омикрон». Преобладание амбулаторного лечения отмечалось у пациентов, инфицированных в период циркуляции варианта «Омикрон» - 91,4%. Рисунок 7.

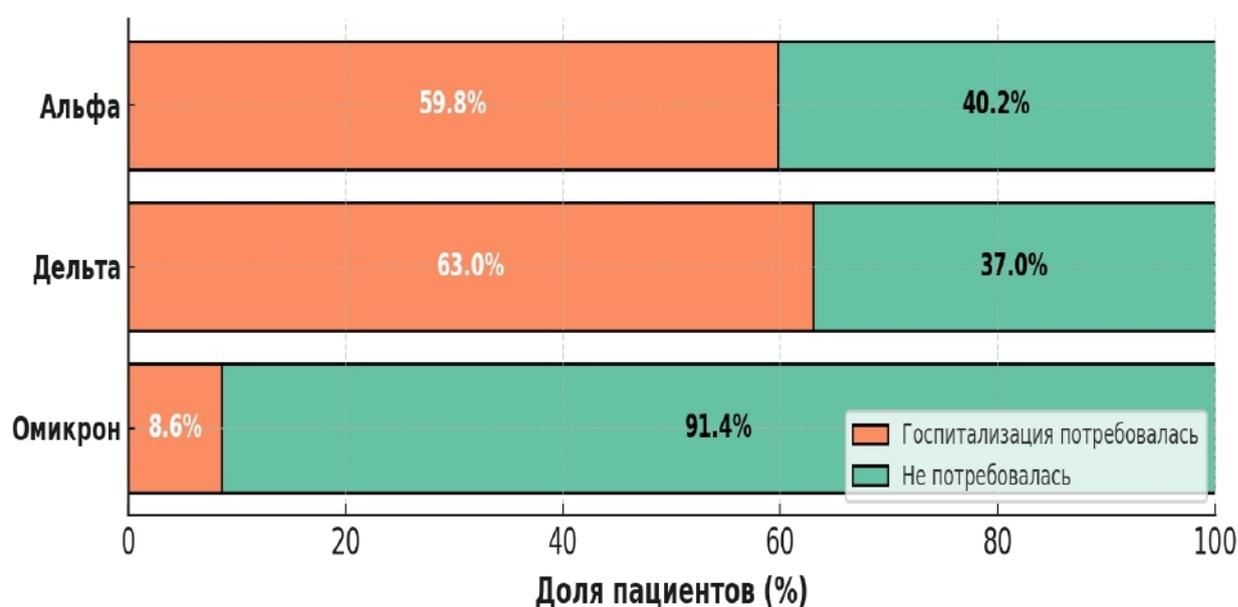


Рисунок 7-Структура госпитализации пациентов в зависимости от варианта SARS-CoV-2, (%)

Значительные различия выявлены и по вакцинальному статусу ( $p < 0,001$ ): среди пациентов группы «Омикрон» доля вакцинированных составила 69,5%, в то время как в группах «Дельта» и «Альфа» - только 21,8% и 7,2% соответственно.

Анализ структуры зарегистрированных симптомов показал, что сведения о постковидной симптоматике в медицинской информационной системе фиксировались преимущественно в течение первых 3-5 месяцев после выписки. В целях повышения сопоставимости данных и снижения риска систематических потерь информации было принято решение ограничить сбор данных о жалобах пациентов трёхмесячным наблюдательным периодом.

Таблица 8- Описанные в электронных историях болезни симптомы, в течение 3 месяцев

Симптомы	Альфа N = 97	Дельта N = 92	Омикрон N = 105	Значение P
Слабость	42 (43,3%)	38 (41,3%)	31 (29,5%)	0,091
Потливость	14 (14,4%)	5 (5,4%)	5 (4,8%)	0,022
Кардиосимптоматика	14 (14,4%)	17 (18,5%)	10 (9,5%)	0,192
Кашель	8 (8,2%)	6 (6,5%)	9 (8,6%)	0,851
Неврологические симптомы	18 (18,6%)	22 (23,9%)	12 (11,4%)	0,070
Боль в суставах	3 (3,1%)	12 (13%)	10 (9,5%)	0,044
Другие жалобы	5 (5,2%)	7 (7,6%)	5 (4,8%)	0,659

При сравнительном анализе частоты сохраняющейся симптоматики в различных вариант-ассоциированных группах установлено, что в группах «Альфа» и «Дельта» более половины пациентов продолжали предъявлять жалобы спустя три месяца - 61,9 % и 60,9 % соответственно. В то же время в группе «Омикрон» данный показатель составил 46,7 %. Несмотря на выявленную тенденцию к снижению частоты жалоб в группе «Омикрон», различия между группами не достигли уровня статистической значимости ( $p = 0,051$ ), однако значение  $p$ , находящееся на границе порогового уровня, допускает вероятность существования реальных различий, требующих дополнительной верификации в более масштабных исследованиях.

Наиболее часто пациенты всех трёх групп отмечали общую слабость. В группе «Альфа» она сохранялась у 43,3 % пациентов, в группе «Дельта» - у 41,3 %, в то время как в группе «Омикрон» данный симптом наблюдался у 29,5 % обследованных. Несмотря на выраженную тенденцию к снижению частоты слабости в группе «Омикрон», различия не достигли статистической значимости ( $p = 0,091$ ).

Жалобы на повышенную потливость регистрировались достоверно чаще в группе «Альфа» (14,4 %) по сравнению с группами «Дельта» (5,4 %) и «Омикрон» (4,8 %), что подтверждается статистической значимостью ( $p = 0,022$ ).

Однако, учитывая множественные сравнения, данное различие не сохраняет значимости при применении поправки Бонферрони.

Кардиосимптоматика (ощущения перебоев в работе сердца, сердцебиение, повышение АД, одышка) чаще отмечалась в группе «Дельта» (18,5 %), однако статистически значимых различий по этому показателю между группами не выявлено ( $p=0,192$ ).

Кашель сохранялся у 6,5-8,6 % пациентов во всех трёх группах, без достоверных различий ( $p=0,851$ ).

Неврологическая симптоматика (головные боли, нарушения сна, когнитивные расстройства, судороги, пошатывание при ходьбе) чаще встречалась в группах «Альфа» и «Дельта» (18,6 % и 23,9 % соответственно), по сравнению с группой «Омикрон» (11,4 %). Тем не менее, различия находились на границе статистической значимости ( $p=0,070$ ).

Боли в суставах статистически чаще встречались у пациентов, перенёсших инфекцию в период доминирования варианта «Дельта» (13,0 %) и «Омикрон» (9,5 %), по сравнению с группой «Альфа» (3,1 %). Первичное значение  $p=0,044$  также не удерживает значимости при корректировке с учётом множественных сравнений. Тем не менее, наблюдаемые клинические тенденции указывают на потенциальную связь между типом вирусного варианта и выраженностью симптомов.

Другие жалобы встречались с одинаковой частотой во всех группах (4,8-7,6 %) и не различались статистически ( $p = 0,659$ ).

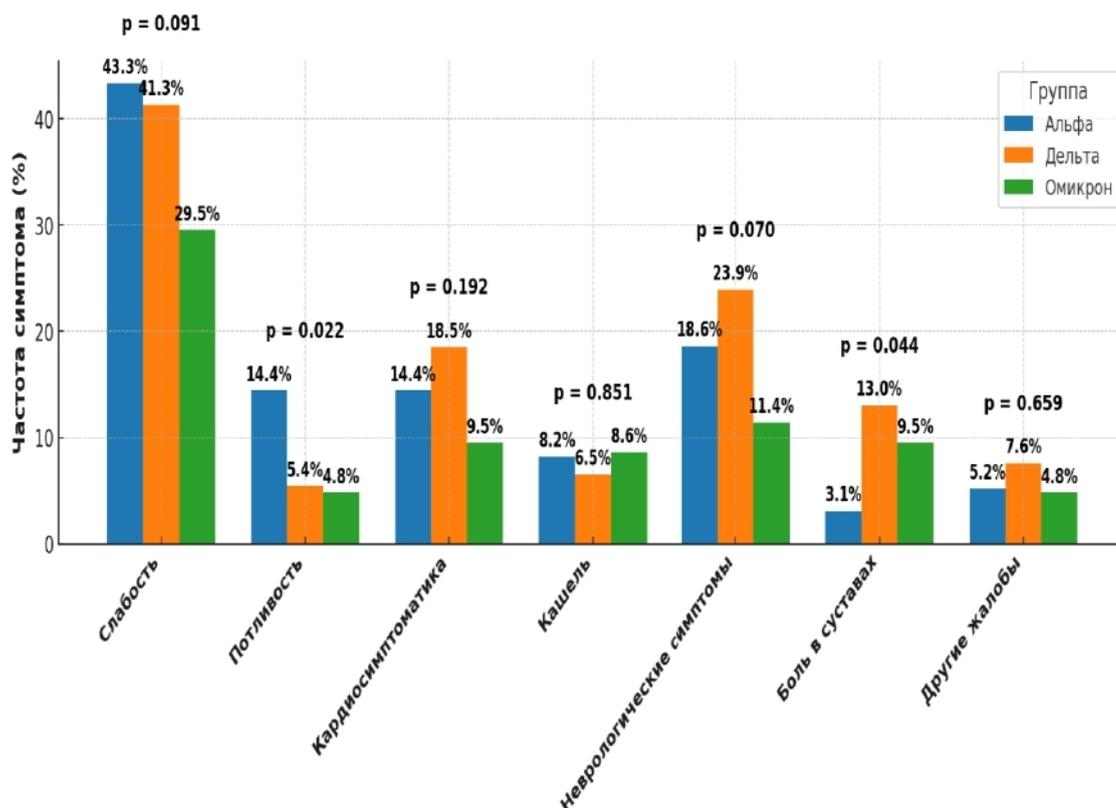


Рисунок 8-Сравнительная частота симптомов постковидного синдрома по вариантам SARS-CoV-2

Таким образом, при сравнении частоты постковидной симптоматики между вариант-ассоциированными группами статистически достоверных различий не выявлено, однако в группе «Омикрон» отмечалась тенденция к меньшей выраженности остаточных симптомов, особенно общей слабости, неврологических жалоб и болей в суставах. Выявленные различия не сохраняли статистическую значимость после поправки Бонферрони, что подчёркивает целесообразность проведения дальнейших многоцентровых исследований на более обширной и репрезентативной популяции пациентов с целью верификации выявленных наблюдений.

### 3.2.1 Лабораторно-диагностические изменения у пациентов с COVID-19 в зависимости от варианта SARS-CoV-2

Анализ показателей гемограммы показал, что медианные значения гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, гематокрита, а также индексов эритроцитов (MCV, MCH, MCHC) и СОЭ находились в пределах физиологической нормы во всех трёх группах.

Уровень гемоглобина варьировал от 139 до 142 г/л без статистически значимых различий между группами ( $p = 0,319$ ). Аналогично, уровни лейкоцитов и эритроцитов были сопоставимы в группах ( $p = 0,206$  и  $p = 0,209$  соответственно). Показатели гематокрита, а также средний объём эритроцита, среднее содержание гемоглобина и его концентрация также не отличались статистически (все значения  $p > 0,1$ ).

Однако важно отметить, что уровень анизоцитоза эритроцитов был статистически различен между группами ( $p = 0,001$ ). В группе «Омикрон» медианное значение RDW составило 13,9 %, что было выше, чем в группах «Альфа» (13,0 %) и «Дельта» (13,3 %). А также это различие сохраняет статистическую значимость после применения поправки Бонферрони и может свидетельствовать о большей гетерогенности размера эритроцитов, вероятно, на фоне воспалительного ответа или скрытого дефицита железа.

Также статистически значимым оказалось различие по уровню тромбоцитов ( $p = 0,016$ ). У пациентов, перенёсших инфекцию в период циркуляции варианта «Омикрон», медианное количество тромбоцитов было выше ( $252 \times 10^9/\text{л}$ ) по сравнению с группами «Альфа» ( $214 \times 10^9/\text{л}$ ) и «Дельта» ( $233 \times 10^9/\text{л}$ ). Тем не менее, с учётом множественных сравнений, значение  $p = 0,016$  лишь на границе статистической значимости по критерию Бонферрони ( $p \leq 0,0167$ ), что требует осторожной интерпретации.

При анализе биохимических показателей статистически значимых различий между группами не было выявлено для общего белка, мочевины, креатинина, АЛТ, АСТ, билирубина, холестерина и СРБ (все  $p > 0,05$ ). Эти параметры оставались в пределах референсных значений у большинства пациентов, что указывает на отсутствие выраженной органной дисфункции, связанной с инфекцией на момент обследования.

Среди биохимических показателей достоверное различие между группами выявлено по уровню глюкозы крови ( $p < 0,001$ ), что удерживает статистическую значимость даже после поправки Бонферрони. Медианные значения были выше

в группах «Альфа» (5,86 ммоль/л) и «Дельта» (5,4 ммоль/л), тогда как в группе «Омикрон» уровень глюкозы был значительно ниже - 4,8 ммоль/л (4,32-5,44). Данный факт согласуется с более высокой долей пациентов с сахарным диабетом 2 типа в первых двух группах и подчёркивает возможное влияние вирусного варианта на метаболический профиль. Показатель СРБ, отражающий остроту воспалительной реакции, также был выше в группе «Дельта» (медиана 3,1 мг/л (1,39-12,2)) по сравнению с группой «Омикрон» (1,4 мг/л (0,97-3,5)). Однако различия не достигли статистической значимости ( $p=0,060$ ).

В группе коагулологических показателей статистически значимыми оказались различия по АЧТВ ( $p < 0,001$ ). У пациентов группы «Омикрон» медианное значение АЧТВ было ниже (26,7 сек), чем в группах «Альфа» (28 сек) и «Дельта» (28,3 сек). Снижение значений АЧТВ в группе «Омикрон», сохраняющее статистическую значимость даже после поправки Бонферрони, может указывать на повышение свёртывающей активности крови. Предположительно, снижение АЧТВ при инфекции, вызванной вариантом «Омикрон», возможно обусловлено менее выраженным воспалительным ответом и недостаточной активацией антикоагулянтных механизмов, что на фоне сохранённой активности свёртывающей системы может способствовать развитию относительной гиперкоагуляции. Другие показатели коагулограммы - фибриноген, протромбиновый индекс, МНО, а также D-димер - не продемонстрировали статистически значимых различий (все  $p > 0,1$ ). Это указывает на относительное сохранение параметров свёртывающей системы у большинства пациентов, независимо от варианта вируса.

Таблица 9 - Показатели гемограммы, биохимического и коагулологического профиля у пациентов с COVID-19 в группах «Альфа», «Дельта» и «Омикрон»

Показатели	Альфа N = 97	Дельта N = 92	Омикрон N = 105	Значения P
1	2	3	4	5
Гемограмма				
Гемоглобин	142 (132-154)	139 (128-154)	140 (132-146)	0,319
Лейкоциты	6,75 (5,6-8,3)	7,1 (5,7-8,6)	6,6 (5,1-8,0)	0,206
Эритроциты	4,8 (4,4-5,1)	4,6 (4,3-5,0)	4,6 (4,3-4,9)	0,209
Гематокрит	0,42 (0,38-0,45)	0,40 (0,38-0,43)	0,41 (0,38-0,43)	0,143
MCV	87 (83,6-90,5)	87,2 (81,8-90,1)	87 (84,1-90,9)	0,714
MCHC	340 (329-347)	341 (330-356)	336 (329-346)	0,156
MCH	29,8 (28,1-31,1)	29,9 (28,3-31,5)	29,5 (28,1-31,1)	0,671
RDW	13 (12,5-13,9)	13,3 (12,5-14,2)	13,9 (12,6-15,1)	0,001
Тромбоциты	214 (182-254)	233 (198-293)	252 (207-306)	0,016
СОЭ	10 (6-17)	13,5 (7,2-18,0)	15 (8,5-18,0)	0,155
БХА				
Общ белок	73,3 (69-76,6)	72,4 (69,6-75,8)	72,8 (69,1-76,5)	0,894
Мочевина	4,9 (4,2-6,4)	5,38 (4,4-6,9)	5,0 (4,2-6,4)	0,130
Креатинин	71 (61,4-81,5)	71,5 (61-84,5)	75,6 (64,5-87,9)	0,178
Глюкоза	5,86 (4,79-8,3)	5,4 (4,4-8,4)	4,8 (4,32-5,44)	0,001

Продолжение таблицы 9

1	2	3	4	5
АлТ	15,8 (12,8-25,6)	16,9 (12,9-27)	16 (12,1-21,6)	0,269
АсТ	19 (15,6-22,4)	19,7 (14,6-23,9)	19,7 (17,4-23,4)	0,313
Билирубин	9,5 (7,1-13,9)	8,0 (6,0-12,1)	9,1 (7,3-12,5)	0,077
Холестерин	5,5 (4,7-6,1)	4,8 (4,1-6,1)	5,3 (4,4-6,2)	0,096
СРБ	2,2 (1,1-5,9)	3,1 (1,39-12,2)	1,4 (0,97-3,5)	0,060
Коагулограмма				
АЧТВ	28 (23,6-31,9)	28,3 (24-33,3)	26,7 (21,3-29)	0,000
Фибриноген	3,4 (2,7-4,1)	3,3 (2,9-3,9)	3,3 (2,61-4,3)	0,914
ПТИ	94,9 (86,6-100)	93,8 (82,3-104,7)	96,3 (84,9-105)	0,914
МНО	1,0 (0,94-1,1)	0,99 (0,95-1,1)	1,0 (0,93-1,0)	0,541
D-димер	306 (127-600)	415 (234-611)	410 (203-632)	0,341

Таким образом, среди лабораторных параметров достоверные различия, сохраняющие статистическую значимость после поправки Бонферрони, были выявлены по уровню RDW, глюкозы крови и АЧТВ. Повышение RDW в группе «Омикрон» может отражать воспалительный фон или нарушение эритропоэза, снижение глюкозы связано с меньшей долей пациентов с СД 2 типа, а укорочение АЧТВ может указывать на относительную гиперкоагуляцию у пациентов, перенёсших инфекцию, вызванную вариантом «Омикрон».

А также в течение 12-месячного наблюдения после перенесённой коронавирусной инфекции у ряда пациентов были впервые зарегистрированы хронические заболевания различных систем. Анализ их распределения по вариант-ассоциированным группам позволил оценить возможное влияние вирусных штаммов SARS-CoV-2 на структуру и частоту впервые диагностируемой соматической патологии.

Наиболее выраженные различия были установлены в отношении заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС). Так, в группе «Альфа» впервые диагностированные заболевания ССС отмечены у 23 пациентов (23,7 %), в группе «Дельта» - у 13 пациентов (14,1 %), а в группе «Омикрон» - у 9 пациентов (8,6 %) ( $p = 0,011$ ). Несмотря на то, что полученное значение  $p$  указывает на статистическую значимость при уровне  $\alpha = 0,05$ , данный результат утрачивает достоверность после применения корректировки на множественные сравнения по критерию Бонферрони, что не позволяет с достаточной степенью уверенности утверждать о наличии статистически значимой связи между типом вирусного варианта и поражением сердечно-сосудистой системы.

Значимые различия между группами были также выявлены по частоте впервые зарегистрированных заболеваний опорно-двигательного аппарата. Наибольшая их частота зафиксирована в группе «Дельта» - 18 пациентов (19,6 %), за ней следует группа «Альфа» - 12 пациентов (12,4 %), в то время как в группе «Омикрон» этот показатель составил лишь 2 пациента (1,9 %). Полученное значение  $p=0,0001$  указывает на высокую степень достоверности различий, которая сохраняется даже после применения поправки Бонферрони, что позволяет рассматривать данную ассоциацию как потенциально клинически

значимую. Данный факт может свидетельствовать о более выраженном постинфекционном влиянии ранних вариантов SARS-CoV-2 на соединительнотканые структуры, суставы и мышечно-скелетную систему в целом.

В отношении других категорий заболеваний, включая поражения центральной нервной системы (ЦНС), желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), мочеполовой системы (МПС) и эндокринной системы, различия между вариант-ассоциированными группами не достигли статистической значимости (все значения  $p > 0,3$ ), что указывает на равномерное распределение этих состояний и отсутствие чёткой зависимости от типа перенесённой вирусной инфекции.

Дополнительный интерес представляют данные по онкологическим заболеваниям, впервые зарегистрированным у 6 пациентов (6,2 %) в группе «Альфа», 2 пациентов (2,2 %) в группе «Дельта», и ни одного случая не было выявлено в группе «Омикрон» ( $p = 0,024$ ). Несмотря на выраженную тенденцию, статистическая значимость данного различия не сохраняется после применения поправки Бонферрони. В связи с этим следует воздержаться от категорических выводов о возможной онкогенной ассоциации с конкретными вариантами SARS-CoV-2, особенно учитывая малое абсолютное количество зарегистрированных случаев.

Сходная тенденция прослеживалась и по впервые выявленным заболеваниям органов дыхания, частота которых в группе «Альфа» составила 5,2 %, тогда как в группе «Дельта» - 2,2 %, а в группе «Омикрон» - не зарегистрировано ни одного случая. Однако полученное значение  $p = 0,055$  не достигло уровня статистической значимости даже при стандартном пороге  $p < 0,05$ , не говоря о коррекции.

Таблица 10- Структура заболеваний, выявленных впервые в течение года после COVID-191

Впервые выявленные заболевания	Альфа N = 97	Дельта N = 92	Омикрон N = 105	Значение P
ССС	23 (23,7%)	13 (14,1%)	9 (8,6%)	0,011
ЦНС	6 (6,2%)	2 (2,2%)	4 (3,8%)	0,373
ЖКТ	1 (1,0%)	1 (1,1%)	1 (1,0%)	0,996
МПС	2 (2,1%)	1 (1,1%)	1 (1,0%)	0,764
Опорно-двигательная система	12 (12,4%)	18 (19,6%)	2 (1,9%)	0,0001
Эндокринная система	2 (2,1%)	3 (3,3%)	4 (3,8%)	0,765
Онкозаболевания	6 (6,2%)	2 (2,2%)	0 (0%)	0,024
Органы дыхания	5 (5,2%)	2 (2,2%)	0 (0%)	0,055

На основании проведённого анализа установлено, что наиболее выраженное и статистически достоверное различие между группами, сохраняющее значимость после поправки Бонферрони, зафиксировано по впервые зарегистрированным заболеваниям опорно-двигательной системы, чаще наблюдавшимся у пациентов, инфицированных вариантами «Альфа» и

«Дельта». По остальным нозологическим категориям выявленные различия либо не достигли статистической значимости, либо не сохранялись после корректировки уровня  $p$ , что требует дальнейшего анализа в рамках более крупных когорт.

### 3.2.2. Клиническое течение и лабораторные параметры у пациентов с СД 2 типа в зависимости от варианта SARS-CoV-2

Сахарный диабет 2 типа рассматривается как одно из ключевых метаболических состояний, при котором существенно возрастает вероятность тяжёлого течения коронавирусной инфекции, неблагоприятных клинических исходов и развития затяженных постинфекционных проявлений. В связи с этим особое внимание в настоящем исследовании было уделено анализу подгруппы пациентов с СД 2 типа. Из общей выборки ( $n = 294$ ) были выделены 134 пациента с подтверждённым диагнозом СД 2 типа [33, с.442]. У данной подгруппы проведено сравнение особенностей клинического течения коронавирусной инфекции, выраженности и структуры остаточной симптоматики, а также лабораторно-диагностических параметров с учётом преобладавшего в период инфицирования варианта SARS-CoV-2. В соответствии с принятой ранее схемой стратификации, пациенты с СД 2 типа были разделены на три группы, соответствующие основным эпидемиологическим периодам: «Альфа» ( $n = 54$ ), «Дельта» ( $n = 53$ ) и «Омикрон» ( $n = 27$ ). Проведение данного анализа позволяет более детально охарактеризовать особенности влияния различных вирусных вариантов на метаболически уязвимую популяцию, а также выявить потенциальные различия в клинических проявлениях и отдалённых последствиях инфекции COVID-19 у пациентов с СД 2 типа.

Таблица 11- Клинико-демографические и эпидемиологические характеристики пациентов с COVID-19 и СД 2 типа в группах «Альфа», «Дельта» и «Омикрон»

Характеристика	Альфа N = 54	Дельта N = 53	Омикрон N = 27	p
1	2	3	4	5
Пол				
мужской	18 (33,3%)	14 (26,4%)	4 (14,8%)	0,207
женский	36 (66,7%)	39 (53%)	23 (85,2%)	
Возраст	Me-63,5 (58,75-72)	Me-69 (60- 75)	Me-68 (54-76)	0,384
Сопутствующее заболевание				
АГ	45 (83,3%)	49 (92,5%)	14 (51,9)	0,0001
ИБС	30 (55,6%)	25 (47,2%)	6 (22,2%)	0,017
Другие хронические заболевания	34 (63%)	31 (58,5%)	4 (14,8%)	0,0001
ССП				

Продолжение таблицы 11

1	2	3	4	5
Инсулинотерапия	13 (24,1%)	10 (18,9%)	5 (18,5%)	0,758
Другие ССП	41 (75,9%)	43 (81,1%)	22 (81,5%)	
Госпитализация				
не потребовалась	12 (22,2%)	16 (30,2%)	19 (70,4%)	0,0001
потребовалась	42 (77,8%)	37 (69,8%)	8 (29,6%)	

Сравнение базовых демографических характеристик между вариант-ассоциированными подгруппами не выявило статистически значимых различий по полу ( $p=0,207$ ). Во всех группах отмечалось преобладание женского пола, что согласуется с общей структурой выборки и ранее представленными данными по общей популяции. Возрастные характеристики также не различались достоверно ( $p=0,384$ ): медианный возраст составил 63,5 года (58,75-72) в группе «Альфа», 69 лет (60-75) в группе «Дельта» и 68 лет (54-76) в группе «Омикрон». Несмотря на незначительное повышение возраста в группах «Дельта» и «Омикрон», статистическая значимость отсутствует.

Анализ сопутствующей патологии выявил статистически значимые различия между группами. Наиболее высокой оказалась частота артериальной гипертонии в группе «Дельта» (92,5 %) и «Альфа» (83,3 %), в то время как в группе «Омикрон» она составляла лишь 51,9 % ( $p=0,0001$ ). Частота ишемической болезни сердца также варьировала между группами: наибольшая распространённость отмечалась в период циркуляции штамма «Альфа» (55,6 %), умеренная - при «Дельта» (47,2 %) и минимальная - при «Омикрон» (22,2 %) ( $p=0,017$ ). Более того, в категории «другие хронические заболевания», включающей коморбидные состояния вне сердечно-сосудистой и эндокринной сфер, частота патологии в группе «Омикрон» оказалась существенно ниже (14,8 %) по сравнению с группами «Альфа» (63,0 %) и «Дельта» (58,5 %) ( $p=0,0001$ ). Подобные различия могут отражать не только относительно более удовлетворительное соматическое состояние пациентов, перенёвших инфекцию в более поздние фазы пандемии, но и вероятные изменения в организации медицинской помощи - включая систему маршрутизации, доступность диагностических мероприятий и принципы госпитализации, характерные для различных эпидемических волн COVID-19.

Тип назначенной сахароснижающей терапии в рассматриваемых подгруппах был сходным. Инсулинотерапия применялась у 24,1 % пациентов в группе «Альфа», 18,9 % - в группе «Дельта» и 18,5 % - в группе «Омикрон», при этом статистически значимых различий не выявлено ( $p=0,758$ ). Преобладающее большинство пациентов в каждой группе получали другие сахароснижающие препараты, преимущественно из числа пероральных средств, таких как метформин и ингибиторы DPP-4. А также при сравнении групп, получавших различные классы сахароснижающих препаратов (GLP-1RA, SGLT2i, DPP-4i), достоверные различия отмечены лишь по частоте гастроэнтерологических жалоб, которые чаще наблюдались у пациентов, принимавших GLP-1RA. Кроме

того, только в этой группе медиана протромбинового индекса оказалась статистически значимо выше, тогда как по другим лабораторным показателям существенных различий между группами выявлено не было. В целом тяжесть острой фазы инфекции, необходимость госпитализации по поводу коронавирусной инфекции и наличие коморбидных состояний пациентов не зависели от принимаемых сахароснижающих препаратов, таких как GLP-1RA, SGLT2i и DPP4i[177].

Особое внимание заслуживают различия по частоте госпитализаций. У пациентов, инфицированных в период циркуляции варианта «Омикрон», необходимость в стационарном лечении возникала значительно реже (29,6%), по сравнению с группами «Альфа» (77,8%) и «Дельта» (69,8%) ( $p = 0,0001$ ). Это позволяет предположить, что течение заболевания у пациентов с СД 2 типа в период преобладания варианта «Омикрон» было существенно легче и реже требовало интенсивного наблюдения в условиях стационара. Примечательно, что аналогичная тенденция была ранее зафиксирована и в общей популяции без сахарного диабета, что подчёркивает снижение вирулентности варианта «Омикрон» как одну из общих эпидемиологических характеристик, проявляющуюся вне зависимости от наличия фоновой метаболической патологии. Тем не менее, даже при относительно благоприятном течении заболевания, пациенты с СД 2 типа в период циркуляции варианта «Омикрон» демонстрировали почти в 3,5 раза более высокую частоту госпитализаций (29,6%), чем в общей популяции (8,6%). Этот факт подчёркивает важность стратифицированного подхода к оценке рисков у метаболически уязвимых групп пациентов, даже при циркуляции менее вирулентных штаммов вируса. Рисунок 9.

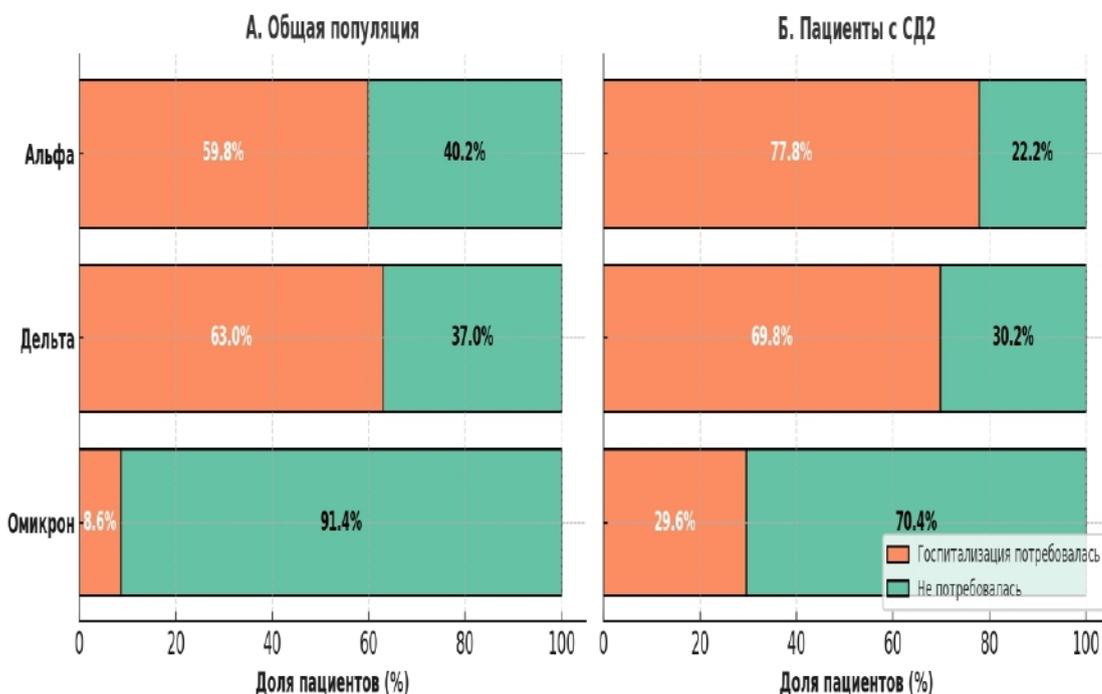


Рисунок 9- Сравнительная структура госпитализации пациентов в зависимости от вариант-ассоциированного периода COVID-19

Пациенты с СД 2 типа, инфицированные во время волн «Альфа» и «Дельта», характеризовались более тяжёлым соматическим статусом и высокой потребностью в стационарном лечении, в то время как заражение штаммом «Омикрон» чаще сопровождалось ограниченной коморбидностью и более благоприятным исходом.

Частота нарушений гликемии, включая гипо- и гипергликемические состояния, оказалась сопоставимой между исследуемыми подгруппами, без достоверных различий по критериям статистической значимости. Средний уровень глюкозы натощак находился в пределах сопоставимых значений во всех трёх группах: медиана составила 7,3 ммоль/л (5,8-10,7) в группе «Альфа», 7,5 ммоль/л (5,4-9,8) в группе «Дельта» и 6,7 ммоль/л (4,9-9,6) в группе «Омикрон» ( $p = 0,277$ ). Таким образом, выраженных различий в степени компенсации углеводного обмена между группами не установлено.

По уровню гликемии пациенты были дополнительно стратифицированы на подгруппы: с нормогликемией, гипергликемией и эпизодами гипогликемии. В группе «Омикрон» доля пациентов с нормальным уровнем глюкозы оказалась выше (48,1 %) по сравнению с группами «Альфа» (40,7 %) и «Дельта» (39,6 %). Частота гипергликемических состояний колебалась от 48,1 % до 57,4 %, а эпизоды гипогликемии были редкими и не имели статистически значимых различий ( $p = 0,905$ ).

Функциональное состояние почек, оцененное по уровню сывороточного креатинина и расчётной скорости клубочковой фильтрации (СКФ), также было сопоставимо между группами. Величина медианы креатинина варьировала от 70 мкмоль/л (58-91) в группе «Альфа» до 78 мкмоль/л (64-84) в группе «Омикрон» ( $p = 0,37$ ). СКФ находилась в пределах от 82,4 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> до 87,0 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> без статистически значимых различий ( $p=0,61$ ).

Стратификация пациентов по стадиям хронической болезни почек (ХБП), согласно классификации KDIGO, показала преобладание 2 стадии во всех трёх группах: 44,4 % - в группе «Альфа», 49,1 % - в группе «Дельта» и 48,1 % - в группе «Омикрон». Тяжелые стадии ХБП (3А-5) выявлялись у ограниченного числа пациентов, при этом межгрупповые различия оказались статистически недостоверными ( $p = 0,841$ ), что позволяет говорить о сохранности почечной функции в изучаемой популяции.

Неврологические и урогенитальные симптомы, такие как онемение в нижних конечностях и частое мочеиспускание, были выявлены в единичных случаях. Онемение конечностей наблюдалось только в группе «Дельта» (3,8 %), тогда как в группах «Альфа» и «Омикрон» данный симптом не регистрировался ( $p = 0,212$ ). Интерес представляет симптом частого мочеиспускания, достоверно чаще встречавшийся в группе «Альфа» (7,4 %), тогда как в других группах данный симптом не был зафиксирован ( $p = 0,047$ ). Несмотря на статистическую значимость, полученные данные требуют осторожной интерпретации в связи с малым абсолютным числом наблюдений.

Таким образом, представленные показатели демонстрируют в целом сходный профиль метаболических и почечных нарушений у пациентов с СД 2 типа, перенёсших COVID-19 в различные эпидемические периоды. Лишь

единичные симптомы, такие как дизурические расстройства, продемонстрировали межгрупповые различия, требующие дальнейшего уточнения на расширенной выборке.

Таблица 12 - Нарушения и состояния, ассоциированные с течением СД 2 типа у пациентов после COVID-19

Показатели	Альфа N = 54	Дельта N = 53	Омикрон N = 27	Значение P
Глюкоза, ммоль/л	7,3 (5,8-10,7)	7,5 (5,4-9,8)	6,7 (4,9-9,6)	0,277
<b>Уровень глюкозы</b>				
Гипогликемия	1 (1,9%)	2 (3,8%)	1 (3,7%)	0,905
Гипергликемия	31 (57,4%)	30 (56,6%)	13 (48,1%)	
Норма	22 (40,7%)	21 (39,6%)	13 (48,1%)	
<b>ХБП</b>				
Креатинин, мкмоль/л	70 (58-91)	72 (61,5-85,5)	78 (64-84)	0,37
СКФ	87 (71-98)	82,4 (69,9-95,1)	86,2 (62-97,9)	0,61
ХБП				0,841
2 стадия	24 (44,4%)	26 (49,1%)	13 (48,1%)	
3А стадия	4 (7,4%)	2 (3,8%)	1 (3,7%)	
3Б стадия	1 (1,9%)	3 (5,7%)	2 (7,4%)	
4 стадия	1 (1,9%)	2 (3,8%)		
5 стадия		1 (1,9%)		
Онемение в н/к	0	2 (3,8%)	0	0,212
Частое мочеиспускание	4 (7,4%)	0	0	0,047

В настоящем исследовании проведён ретроспективный анализ случаев заболеваемости, впервые возникших в течение 12 месяцев после перенесённой инфекции COVID-19, у пациентов с ранее установленным диагнозом сахарного диабета 2 типа. Анализ проводился с учётом временных периодов преобладания вирусных вариантов SARS-CoV-2 («Альфа», «Дельта», «Омикрон»), что позволило оценить возможную ассоциацию между штаммом вируса и риском формирования постковидной соматической патологии.

Таблица 13- Структура новых патологий, зарегистрированных в течение года после COVID-19

Впервые выявленные заболевания	Альфа N = 54	Дельта N = 53	Омикрон N = 27	P
1	2	3	4	5
ССС	17 (31,5%)	10 (18,9%)	3 (11,1%)	0,085
ЦНС	4 (7,4%)	1 (1,9%)	3 (11,1%)	0,218

Продолжение таблицы 13

1	2	3	4	5
ЖКТ	1 (1,9%)	1 (1,9%)	0%	0,770
МПС	1 (1,9%)	1 (1,9%)	0%	0,770
Опорно-двигательная система	9 (16,7%)	16 (30,2%)	1 (3,7%)	0,015
Эндокринная система	1 (1,9%)	1 (1,9%)	1 (3,7%)	0,840
Онкозаболевания	3 (5,6%)	1 (1,9%)	4 (3,0%)	0,310
Органы дыхания	3 (5,6%)	2 (3,8%)	0	0,461

Наиболее часто впервые после COVID-19 регистрировались патологии сердечно-сосудистой системы (ССС), в том числе нестабильная стенокардия, впервые выявленная гипертоническая болезнь, нарушения ритма и признаки сердечной недостаточности. В группе «Альфа» ССС-заболевания были зафиксированы у 17 пациентов (31,5%), что превышает аналогичные показатели в группе «Дельта» (18,9%) и особенно в группе «Омикрон» (11,1%) ( $p = 0,085$ ). Несмотря на отсутствие статистически значимых различий, зафиксированная динамика может указывать на возможное влияние как выраженности клинических проявлений COVID-19 в остром периоде, так и степени системного воспалительного ответа на развитие отдалённых сердечно-сосудистых нарушений. Подобные выводы находят подтверждение в ранее опубликованных исследованиях, в которых сообщалось о повышенной чувствительности миокардиальной ткани к провоспалительным медиаторам у лиц с сахарным диабетом 2 типа, а также о склонности этих пациентов к ускоренному прогрессированию атеросклероза. Рисунок 10.

Заболевания центрально-нервной системы впервые были зарегистрированы у 4 пациентов (7,4%) в группе «Альфа», у 3 пациентов (11,1%) в группе «Омикрон» и лишь в 1 случае (1,9%) в группе «Дельта» ( $p = 0,218$ ). К данной категории относились острые нарушения мозгового кровообращения (инсульты и транзиторные ишемические атаки), болезнь Паркинсона, а также дебют сосудистой энцефалопатии, когнитивные расстройства, хроническая ишемия мозга и другие формы органического поражения ЦНС. Эти симптомы могут быть связаны как с прямым нейротропным действием вируса, так и с метаболическим дисбалансом, усугублённым течением СД 2 типа. Относительно более высокая частота таких нарушений в группе «Омикрон» при отсутствии выраженной остроты течения инфекции может указывать на поствирусную персистенцию субклинического нейровоспаления.

Наиболее выраженные и статистически значимые различия были выявлены по заболеваниям опорно-двигательной системы. В группе «Дельта» такие состояния впервые зарегистрированы у 16 пациентов (30,2%), тогда как в группе «Альфа» - у 9 пациентов (16,7%), и лишь у одного пациента (3,7%) в группе «Омикрон» ( $p = 0,015$ ). Это могут быть как реактивные артропатии, так и обострение остеоартроза, миалгии, или фибромиалгии. Вероятной причиной служит выраженное воспалительное и цитокиновое воздействие при

инфицировании более агрессивными вариантами вируса, особенно на фоне уже существующих нарушений в метаболизме соединительной ткани, типичных для пациентов с СД 2 типа. Рисунок 10.

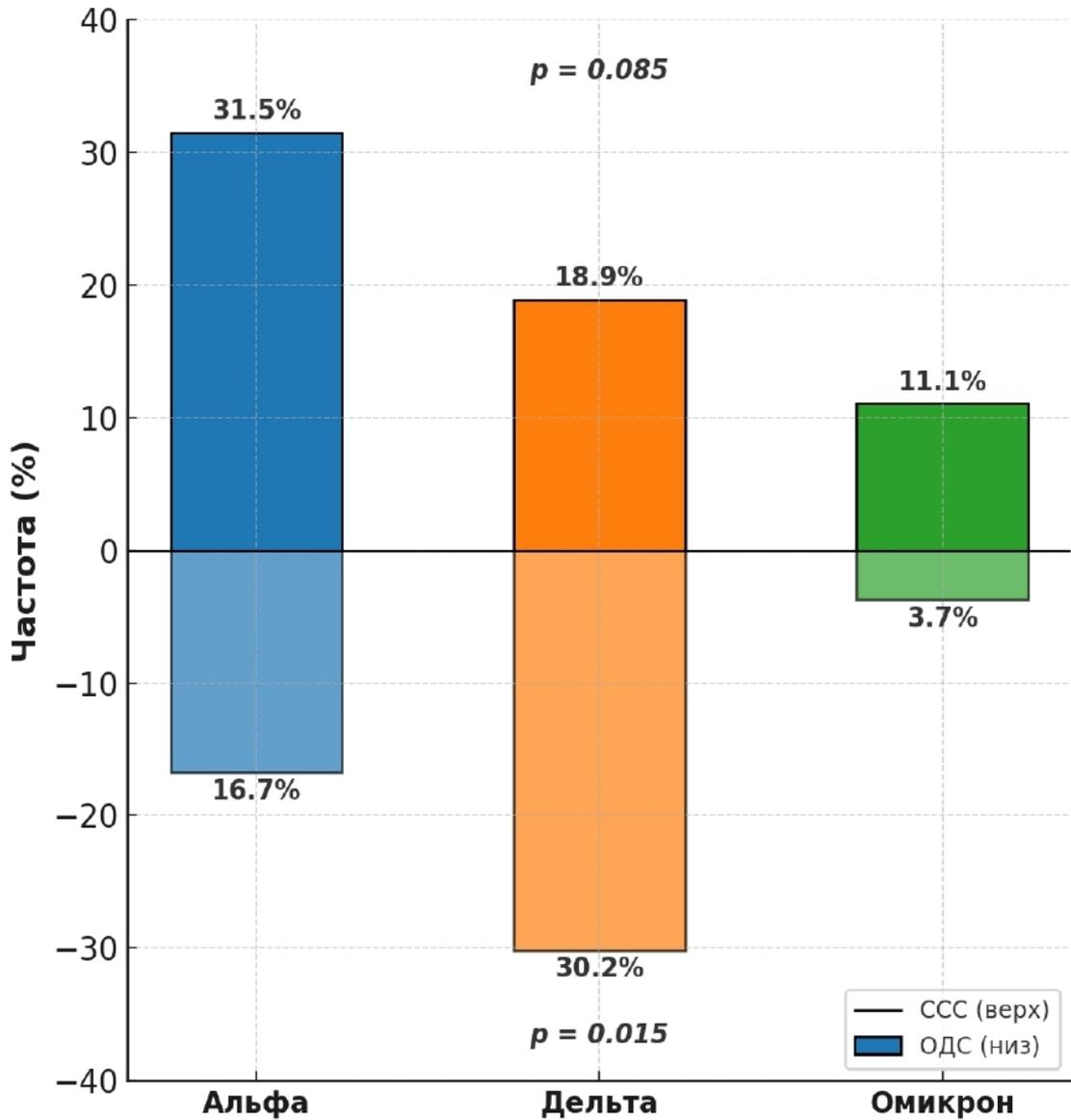


Рисунок 10- Сравнительная частота впервые выявленных заболеваний сердечно-сосудистой и опорно-двигательной систем у пациентов с СД 2 типа в зависимости от вариант-ассоциированного периода COVID-19

Онкологические заболевания впервые диагностированы в течение года после COVID-19 у 3 пациентов (5,6 %) в группе «Альфа», у 1 (1,9 %) в группе «Дельта» и у 4 (3,0 %) в группе «Омикрон» ( $p = 0,31$ ). Несмотря на отсутствие достоверных различий, данные вызывают научный интерес, учитывая гипотезы о возможной активации онкогенеза на фоне иммуносупрессии, вызванной вирусной инфекцией, и требуют дальнейшего мультицентрового наблюдения.

Частота впервые выявленных заболеваний органов дыхания, ЖКТ, мочеполовой и эндокринной систем во всех группах была низкой (1-2 случая на группу,  $p > 0,3$ ), и статистически значимых различий по этим направлениям не

получено. Это может объясняться либо реальным отсутствием взаимосвязи с COVID-19, либо недостаточной численностью выборки.

Таким образом, в течение 12 месяцев наблюдения после COVID-19 у пациентов с СД 2 типа наиболее часто впервые диагностировались патологии сердечно-сосудистой и опорно-двигательной систем, особенно в группах, инфицированных в периоды циркуляции более вирулентных вариантов вируса («Альфа» и «Дельта»). Заболевания опорно-двигательного аппарата продемонстрировали статистически значимые различия между группами, что позволяет предположить роль варианта вируса и тяжести течения в формировании данной патологии. Остальные категории заболеваний проявляли лишь тенденции к межгрупповой вариабельности.

А сравнительные данные о частоте основных жалоб, зарегистрированных в течение трёх месяцев после перенесённой COVID-19-инфекции у пациентов с подтверждённым СД 2 типа представлены в рисунке 11. Сравнение проведено между тремя вариант-ассоциированными группами: «Альфа» (n = 54), «Дельта» (n = 53) и «Омикрон» (n = 27). Каждая группа визуализирована с помощью цветовых кодов: красный - «Альфа», синий - «Дельта», зелёный - «Омикрон». Вертикальная ось отражает долю пациентов, у которых сохранялись те или иные жалобы (%), а над каждым столбиком указано значение p, полученное при межгрупповом сравнении.

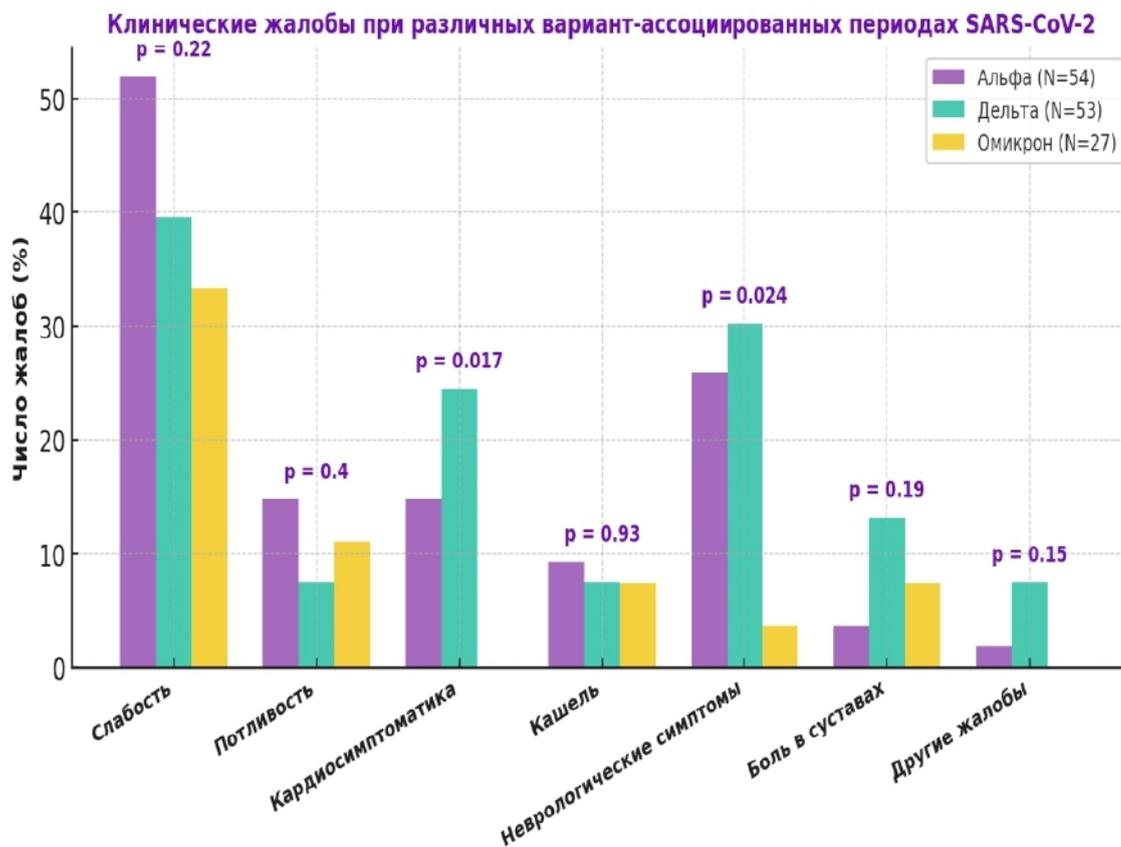


Рисунок 11- Клинические проявления, зарегистрированные в МИС в постинфекционный период

Наиболее часто сохранявшимся симптомом в постковидный период являлась общая слабость. Она встречалась у 27,8 % пациентов группы «Альфа», у 21 % группы «Дельта» и у 14,8 % группы «Омикрон» ( $p = 0,22$ ), демонстрируя нисходящий тренд, однако без достижения статистической значимости.

Кардиосимптоматика (включающая сердцебиение, перебои в работе сердца, повышение артериального давления, одышку) отмечалась у 14,8 % пациентов группы «Альфа» и 24,5 % группы «Дельта», в то время как в группе «Омикрон» не регистрировалась вовсе ( $p=0,017$ ), что может свидетельствовать о большей склонности к сердечно-сосудистой дисфункции в острый и подострый периоды при более вирулентных штаммах.

Неврологические жалобы (головные боли, когнитивные нарушения, нарушения сна, пошатывание при ходьбе и др.) также демонстрировали значимое различие между группами: 25,9 % в группе «Альфа», 30,2 % - в «Дельта» и лишь 3,7 % в «Омикрон» ( $p = 0,024$ ). Учитывая, что эти проявления относятся к так называемому «нейропостковидному синдрому», полученные различия могут отражать дифференциальную нейротропность штаммов вируса.

Жалобы на повышенную потливость, боль в суставах, кашель и другие неспецифические симптомы встречались с разной частотой, однако статистически значимых различий между группами по ним не установлено (все  $p > 0,05$ ). В частности, жалобы на боль в суставах наблюдались чаще в группе «Дельта» (13,2 %) по сравнению с «Альфа» (3,7 %) и «Омикрон» (7,4 %), но значение  $p = 0,19$  не достигло уровня достоверности. Аналогично, частота «других жалоб» не различалась значимо между группами ( $p = 0,15$ ).

Таким образом, по результатам анализа, статистически значимые межгрупповые различия были установлены для неврологической симптоматики ( $p = 0,024$ ) и кардиосимптомов ( $p = 0,017$ ), что подчёркивает необходимость более пристального наблюдения за пациентами с СД 2 типа, перенёсшими инфекцию в периоды циркуляции штаммов с повышенной вирулентностью.

Сравнительный анализ лабораторных данных пациентов с сахарным диабетом 2 типа, перенёсших COVID-19 в различные фазы пандемии, обусловленные преобладанием вирусных вариантов «Альфа», «Дельта» и «Омикрон», позволил выявить ряд особенностей в гематологических, биохимических и коагулологических параметрах. Все показатели представлены в виде медианных значений и интерквартильных размахов. Статистическая обработка проводилась с использованием непараметрических методов (Краскел Уоллиса), в связи с отсутствием нормального распределения переменных.

Показатели гемоглобина, лейкоцитов, эритроцитов, гематокрита, а также эритроцитарных индексов (MCV, MCH, MCHC) в трёх группах варьировали в пределах референсных значений и статистически не различались ( $p > 0,05$ ). Тем не менее, в группе «Омикрон» отмечена тенденция к более низкому уровню гемоглобина (136 г/л (127-148)) по сравнению с группами «Альфа» (145 г/л (133-154,2)) и «Дельта» (139 г/л (132-154)), что может свидетельствовать о более частой встречаемости анемии хронического воспаления или относительного угнетения эритропоэза на фоне длительного метаболического дисбаланса.

Значения RDW, отражающие степень анизоцитоза в эритроцитарной популяции, оказались численно выше у пациентов, инфицированных в период циркуляции варианта «Омикрон» (13,7 %), по сравнению с группами «Дельта» (13,2 %) и «Альфа» (13,0 %) ( $p=0,07$ ). Такая динамика может свидетельствовать о большей неоднородности размеров эритроцитов, потенциально обусловленной воспалительными или дефицитными процессами.

При этом статистически значимые различия были зафиксированы по уровню тромбоцитов ( $p=0,01$ ): наивысшие медианные значения отмечались у пациентов, перенёвших инфекцию в период «Омикрон» ( $255 \times 10^9/\text{л}$ ), в то время как в группах «Альфа» и «Дельта» этот показатель составлял  $210 \times 10^9/\text{л}$  и  $218 \times 10^9/\text{л}$  соответственно. Полученные данные могут свидетельствовать о более выраженной активации тромбоцитарного звена гемостаза в постинфекционном периоде у данной группы пациентов.

Значения общего белка, мочевины, трансаминаз (АЛТ, АСТ), общего билирубина, холестерина и С-реактивного белка не выявили статистически значимых различий между исследуемыми группами ( $p>0,05$ ). При этом медианные значения СРБ были выше в группе «Дельта» (3,5 мг/л (1,4-14,5)) по сравнению с группой «Омикрон» (1,6 мг/л (1,3-3,0)), что может указывать на более выраженную системную воспалительную реакцию при инфицировании «Дельта» вариантом. Биохимические показатели, характеризующие состояние печени, в частности уровни трансаминаз (АЛТ, АСТ) и общего билирубина, у большинства пациентов находились в пределах референтных значений. Это позволяет говорить об отсутствии выраженных признаков цитолиза или существенного нарушения печёночной функции в исследуемой когорте.

Анализ параметров коагулограммы выявил статистически значимые различия между исследуемыми группами по показателю активированного частичного тромбопластинового времени ( $p=0,013$ ). Наиболее выраженное удлинение АЧТВ было зарегистрировано у пациентов, инфицированных в период преобладания варианта «Дельта» (медиана 30,3 сек (26,1-34,9)), в то время как в группах «Альфа» и «Омикрон» значения были ниже - 28,0 сек (23,6-31,3) и 27,1 сек (22,4-30,3) соответственно. Эти данные могут указывать на возможное влияние варианта «Дельта» на гемостатическую систему, выражающееся в умеренной активации каскада свёртывания крови. Эти данные могут свидетельствовать о более выраженном активационном влиянии воспалительных цитокинов на систему гемостаза в остром и раннем постинфекционном периоде у пациентов, перенёвших инфекцию, обусловленную «Дельта» штаммом.

Остальные показатели коагулограммы (фибриноген, ПТИ, МНО и D-димер) статистически значимо не различались между группами. При этом медианный уровень D-димера был выше в группе «Омикрон» (520 нг/мл), что, наряду с повышением тромбоцитов и относительным укорочением АЧТВ, может косвенно свидетельствовать о сохраняющейся гиперкоагуляционной активности у данной категории пациентов, несмотря на более лёгкое клиническое течение заболевания.

Таблица 14- Сравнительная характеристика лабораторных показателей у пациентов с постковидным синдромом в зависимости от периода инфицирования SARS-CoV-2

Показатели	Альфа N = 54	Дельта N = 53	Омикрон N = 27	Значения P
RDW, %	13 (12,4-13,9)	13,2 (12,4-14,2)	13,7 (12,7-15,1)	0,07
Тромбоциты, x10 <sup>9</sup> /л	210 (179,2-249,7)	218 (196,5-281)	255 (208-327)	0,01
СРБ, мг/л	2,4 (2-9,6)	3,5 (1,4-14,5)	1,6 (1,3-3)	0,31
АЧТВ, сек	28 (23,6-31,3)	30,3 (26,1-34,9)	27,1 (22,4-30,3)	0,013

В целом, по результатам анализа лабораторных показателей установлено, что несмотря на отсутствие выраженных нарушений со стороны большинства параметров, в группе пациентов, перенёсших COVID-19 в период циркуляции варианта «Омикрон», наблюдались признаки относительной активации коагуляционного звена, что подтверждается статистически значимым увеличением числа тромбоцитов и тенденцией к укорочению АЧТВ. В то же время при инфицировании «Дельта» вариантом, напротив, преобладала тенденция к более выраженному воспалительному ответу, что отражалось в повышении СРБ и удлинении АЧТВ.

### 3.3 Клинические особенности постковидного синдрома у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и без него с учётом вакцинационного статуса

Для изучения клинических симптомов постковидного синдрома у пациентов с сахарным диабетом 2 типа проведено анкетирование пациентов с СД 2 типа и людей без диабета, которые получали лечение с диагнозом коронавирусная инфекция. В исследование включено 417 пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию [5, с.327]. Женщины составили большинство - 62,6% (n = 261), тогда как мужчины - 37,4% (n = 156). Таким образом, половой состав смещён в сторону женского, что может отражать как структуру обращаемости, так и эпидемиологические особенности течения инфекции в популяции.

Возраст пациентов варьировал от 18 до 70 лет. При этом 44,4% (n = 185) участников исследования относились к возрастной группе 18-44 лет, а 55,6% (n = 232) - к группе 45-70 лет. Таким образом, в выборке несколько преобладали лица зрелого и пожилого возраста, что представляет интерес в контексте изучения постковидных осложнений и фоновых хронических заболеваний.

Половина пациентов (50,8%; n = 212) имели ранее установленный диагноз сахарного диабета 2 типа. Среди них длительность заболевания составляла менее 5 лет у 23,6% (n = 50), от 6 до 10 лет - у 29,2% (n = 62), от 11 до 19 лет - у 31,1% (n = 66), и свыше 20 лет - у 16% (n = 34). Данное распределение отражает как ранние, так и длительно текущие формы заболевания, что позволяет анализировать влияние длительности СД 2 типа на течение и последствия COVID-19.

Относительно статуса вакцинации выявлено, что только 17,5% (n = 73) пациентов были вакцинированы против COVID-19, в то время как 82,5% (n = 344) вакцинацию не получали. Это может объясняться как временными рамками проведения вакцинации, так и индивидуальными особенностями обращения за медицинской помощью.

По условиям лечения: 63,3% (n = 264) проходили лечение амбулаторно, а 36,7% (n = 153) - находились в стационаре, что позволяет судить о степени тяжести заболевания в разных клинических группах.

А также в этом исследовании мы оценили распространенность, продолжительность и частоту этих симптомов. В общем количестве отчетов (n = 417) мы выявили 4144 событий, сгруппированных по 41 симптому, характеризующему 10 систем органов человека. На основании анализа полученных данных установлено, что наибольшую распространённость среди постковидных симптомов имели жалобы на выраженную утомляемость и снижение толерантности к физической нагрузке, которые отмечались у 53,5% пациентов. Сопоставимая доля участников исследования сообщила об одышке при физической нагрузке - 51,3%, а также о дыхательном дискомфорте, характеризующемся чувством тяжести в грудной клетке и ограничением вдоха, - 49,4%.

В числе других часто встречающихся симптомов были выпадение волос (44,1%), головные боли (43,2%), нарушение вкусовой чувствительности (41,7%) и сна (41,7%). Значимая доля пациентов отмечала снижение аппетита (39,3%), когнитивные расстройства, в том числе явления так называемого «мозгового тумана» и снижение концентрации внимания (34,3%), а также суставной болевой синдром (34,0%).

Реже встречались симптомы, связанные с дисфункцией мочевыделительной системы и органами чувств. Так, ушная боль наблюдалась только у 3,8% пациентов, олигурия - у 4,8%, а нарушение контроля тазовых органов - у 5,3%. Относительно низкую частоту имели также кожные проявления (8,9%) и нарушение походки (10,3%).

Полученные результаты свидетельствуют о выраженной гетерогенностью клинических проявлений постковидного синдрома, при этом ведущими остаются симптомы астенического, респираторного и неврологического характера, существенно влияющие на качество жизни пациентов в постинфекционном периоде.

## Распространение симптомов

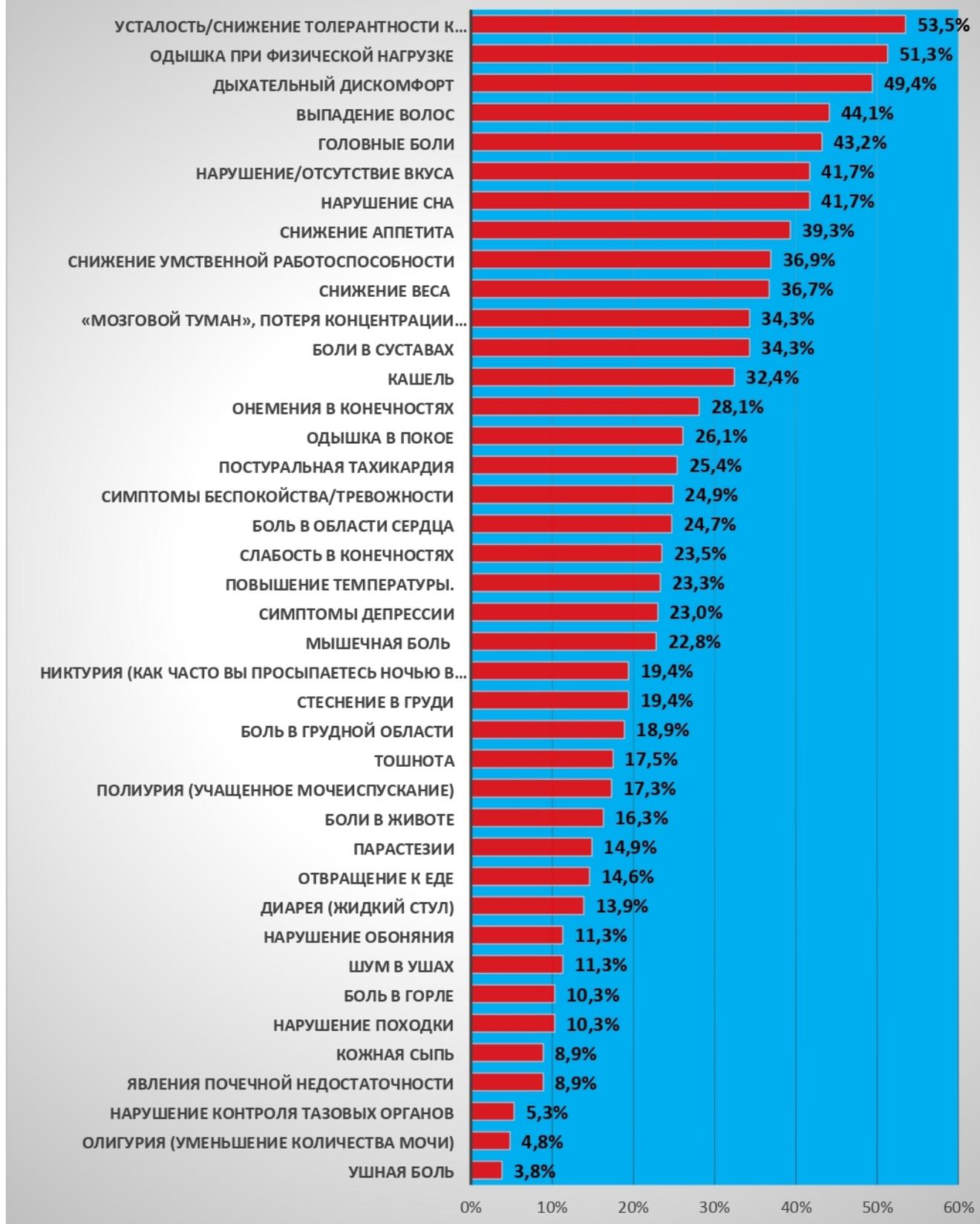


Рисунок 12- Оценка распространенности симптомов. Столбики представляют собой процент респондентов, которые испытывали каждый симптом в любой момент болезни

При сравнении частоты постковидных симптомов у мужчин и женщин было установлено, что большинство жалоб встречались с примерно одинаковой частотой. Однако по ряду симптомов выявлены статистически значимые различия, преимущественно в сторону более высокой распространённости у женщин.

Так, нарушение контроля над тазовыми органами (например, эпизоды недержания мочи) встречалось у 7,3% женщин по сравнению с 1,9% мужчин. Вероятно, это связано с анатомическими особенностями женского организма, а также с последствиями родов и большей уязвимостью тазового дна к нейрогенным нарушениям, особенно после тяжёлых вирусных инфекций, таких как COVID-19.

Головная боль также чаще беспокоила женщин - 47,5% против 35,9% у мужчин. Это может объясняться как более высокой чувствительностью женщин к сосудистым колебаниям и воспалительным реакциям, так и влиянием гормонального фона - в частности, эстрогенов, которые играют роль в регуляции болевой чувствительности.

Артралгии - боли в суставах - оказались более выраженными у женщин (37,9% против 28,2%). Женщины в целом чаще сталкиваются с реакциями со стороны соединительной ткани, в том числе при вирусных инфекциях. Кроме того, известно, что у женщин чаще развивается аутоиммунный ответ, который может усиливаться в поствирусный период.

Симптомы тревожности и внутреннего беспокойства также оказались чаще у женщин - 28,4% против 19,2% у мужчин. Это может отражать как психологические аспекты, так и физиологические - например, особенности обмена серотонина и других нейромедиаторов. Кроме того, женщины, как правило, внимательнее относятся к своему самочувствию и чаще озвучивают эмоциональные или когнитивные изменения (рисунок 13).

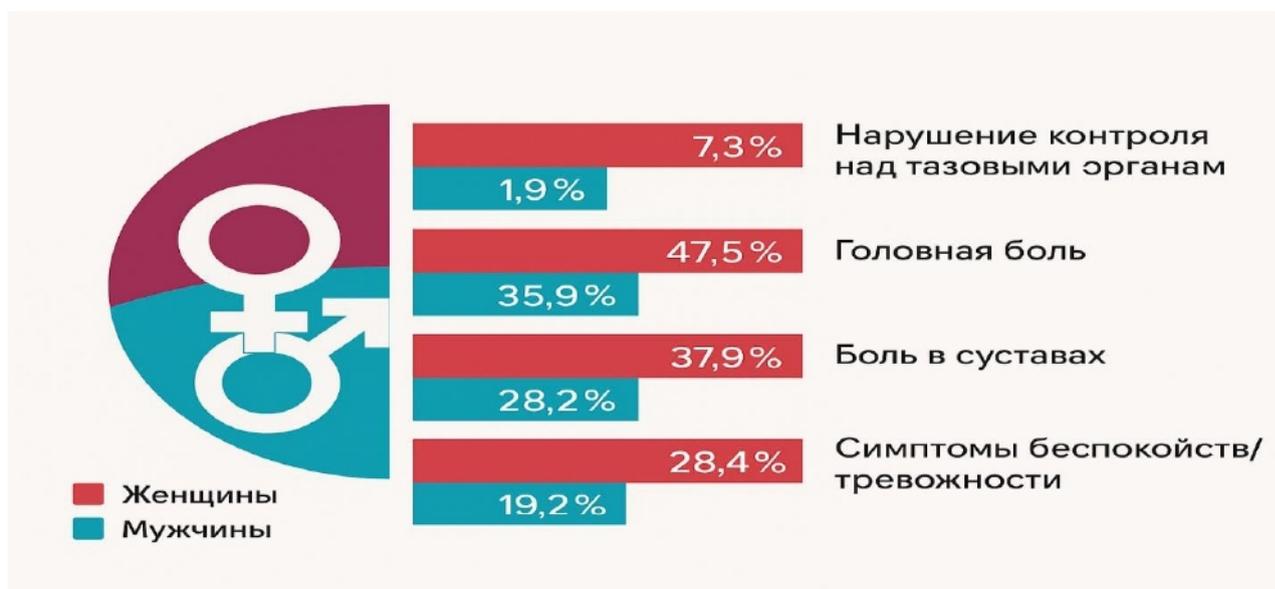


Рисунок 13-Сравнительная частота постковидных симптомов у мужчин и женщин

Распределение симптомов значительно варьирует по возрасту, например, у лиц в возрасте 45-70 лет практически все симптомы дыхательной, сердечно-сосудистой и нервной системы 2 раза выше, чем у лиц молодого возраста. В частности, дыхательный дискомфорт (54,7% против 42,7%,  $p=0,015$ ,  $OR=1,6$ , ДИ 1,0-2,3), одышка при физической нагрузке (61,2% против 38,9%,  $p<0,001$ ,  $OR=2,4$ , ДИ 1,6-3,6), одышка в покое (32,3% против 18,4%,  $p=0,002$ ,  $OR=2,1$ , ДИ 1,3-3,3), кашель (39,2% против 23,8%,  $p=0,001$ ,  $OR=2,0$ , ДИ 1,3-3,1), боль в области грудной клетки (23,3% против 13,5%,  $p=0,016$ ,  $OR=1,9$ , ДИ 1,1-3,2), боль в области сердца (30,2% против 17,8%,  $p=0,005$ ,  $OR=1,99$ , ДИ 1,2-3,1.), головные боли (47,8% против 37,3%,  $p=0,039$ ,  $OR=1,5$ , ДИ 1,04-2,2), нарушение сна (47,4% против 34,6%,  $p=0,01$ ,  $OR=1,1-2,5$ ), онемение (37,1% против 16,8%,  $p<0,001$ ,  $OR=1,7$ , ДИ 1,1-2,5), парестезии (18,5% против 10,3%,  $p=0,026$ ,  $OR=1,9$ , ДИ 1,1-3,5), слабость в конечностях (28,9% против 16,8%,  $p=0,005$ ,  $OR=2,0$ , ДИ 1,2-3,2).

А также определена достоверная значимость между возрастом больного и проявлением диареи у больных (17,2% против 9,7%,  $p=0,039$ ,  $OR=1,9$ , ДИ (1,06-3,5), снижение веса (45,3% против 25,9%,  $p<0,001$ ,  $OR=2,36$ , ДИ 1,5-3,5), полиурия (22,0% против 11,4%,  $p=0,006$ ,  $OR=2,2$ , ДИ 1,2-3,8), боли в суставах (40,5% против 26,5%,  $p=0,003$ ,  $OR=1,8$ , ДИ 1,2-2,8), мышечная боль (27,2% против 17,3%,  $p=0,023$ ,  $OR=1,7$ , ДИ=1,1-2,8), шум в ушах (15,9% против 5,4%,  $p<0,001$ ,  $OR=3,3$ , ДИ 1,6-6,8), нарушение обоняния (15,9% против 5,4%,  $p<0,001$ ,  $OR=3,3$ , ДИ 1,6-6,8), повышение температуры (29,3% против 15,7%,  $p=0,001$ ,  $OR=2,23$ , ДИ 1,3-3,6).

Напротив, проявление кожной сыпи преобладает больше в молодой группе, составляя (11,4% против 6,9%;  $p=0,112$ ), однако значимость не была достоверной вследствие малого количества наблюдений, отметивших этот симптом. Утомляемость/нарушение толерантности к физической нагрузке, которое является распространенным симптомом в общей популяции, также не имеет статистической значимости по возрасту (56,9% против 49,2%,  $p=0,117$ ).



Рисунок 14-Распределение симптомов по возрастным группам. Симптомы классифицируются по пораженным системам органов

По длительности проявления пост-Covid-19 синдрома выяснилось, что у 30,9% пациентов жалобы сохранялись от 3-х до 6 месяцев, у 31,7% пациентов от 2-3 месяца, у 25,9% от 1-2 месяца, у 7,9% до 4-х недель и наименьшая часть

(3,6%) пациентов отмечали сохранение жалоб от 6 месяцев до 1 года. К тому же, имеется статистическая значимость по длительности этих жалоб с наличием СД у больных ( $p=0,02$ ) и с наличием вакцинации ( $p<0,001$ ), а по полу ( $p=0,1$ ) и по возрасту респондентов ( $p=0,2$ ) значимость не определяется.

Также 58,5% больных беспокоили эти жалобы ежедневно, а 41,5% отметили, что эти симптомы беспокоили их периодически. Достоверные различия по частоте указанных жалоб обнаружены с наличием СД 2 типа (63,7% против 53,2%,  $p=0,03$ ) и вакцинации (60,3% против 41,1%,  $p<0,001$ ), наоборот, нет существенной значимости по возрасту (60,8% против 55,7%,  $p=0,294$ ) и по полу (57,5% против 60,3%,  $p=0,5$ ).

Среди всех респондентов с СД 2 типа ( $n = 212$ ) наиболее частым симптомом была одышка при физической нагрузке (61,8% (от 55,2% до 68,9%)), а среди пациентов без диабета ( $n = 206$ ) наиболее частым симптомом была усталость/снижение толерантности к физической нагрузке (46,3% (от 39,0% до 53,5%)). Более того, распространённость некоторых симптомов длительного COVID-19 была выше у пациентов с сахарным диабетом 2 типа по сравнению с теми, у кого нет диабета. Так в группе больных сахарным диабетом 2 типа одышка при физической нагрузке и снижение умственной работоспособности на 20% больше, чем в контрольной группе, что составляет 61,8% и 40,5% ( $p < 0,001$ , OR=2.3, ДИ 1.6-3.5), а в последней 47,2% и 26,3% ( $p < 0,001$ , OR=2.4, ДИ 1.6-3.76), соответственно. Также существенная разница отмечается в сердечно-сосудистой, нервной и мочевыделительной системах. В группе пациентов с диабетом стеснение в груди 2 раза больше чем у пациентов без диабета (25% против 13,7%,  $p=0,005$ , OR=2.1, ДИ 1.2-3.4), такие отличия характерны еще для этих симптомов как постуральная ортостатическая тахикардия (33,5% против 17,1%,  $p<0,001$ ), боль в области сердца (32,1% против 17,1%,  $p<0,001$ , OR=2.2, ДИ 1.4-3.6), головные боли (54,2% против 31,7%,  $p<0,001$ , OR=2.5, ДИ 1.7-3.8), нарушение сна (53,8% против 29,3%,  $p<0,001$ , OR=2.8, ДИ 1.8- 4.2), онемение в конечностях (39,2% против 16,6%,  $p<0,001$ , OR =3.2, ДИ 2.0-5.1), парестезии (20,8% против 8,8%,  $p<0,001$ , OR =2.7, ДИ 1.5-4.8), слабость в конечностях (30,7% против 16,1%,  $p<0,001$ , OR=2.3, ДИ 1.4-3.6), боль в суставах (46,7% против 21,5%,  $p<0,001$ , OR =3.2, ДИ 2.0-4.9), снижение памяти/умственной работоспособности (47,2% против 26,3%,  $p<0,001$ , OR=2.4, ДИ 1.6-3.7) и симптомы беспокойства/тревожности (32,1% против 17,6%,  $p<0,001$ , OR=2.4, ДИ 1.3-3.5). При этом распространённость полиурии (27,4% против 6,8%,  $p < 0,001$ , OR =5.1, ДИ 2.7-9.5) в 4 раза, а проявления никтурии (28,8% против 9,8%,  $p < 0,001$ , OR=3.7, ДИ 2.1- 6.4) в 3 раза больше в группе с СД 2 типа, чем без СД. Кроме этого, проявления олигоурии, наоборот, в контрольной группе были в 2 раза больше, чем в основной группе, составляя 6,3% против 3,3% ( $p= 0,2$ ), соответственно. Несмотря на это, имеется ряд симптомов, распространённость которых была практически одинаковой у пациентов с сахарным диабетом и без него, в частности, боль в горле (10,4% против 10,2%,  $p= 0,9$ ), отсутствие вкуса (42,9% против 40,5%,  $p= 0,68$ ), кожная сыпь (9,4% против 8,3%,  $P=0,8$ ). Рисунок 15.

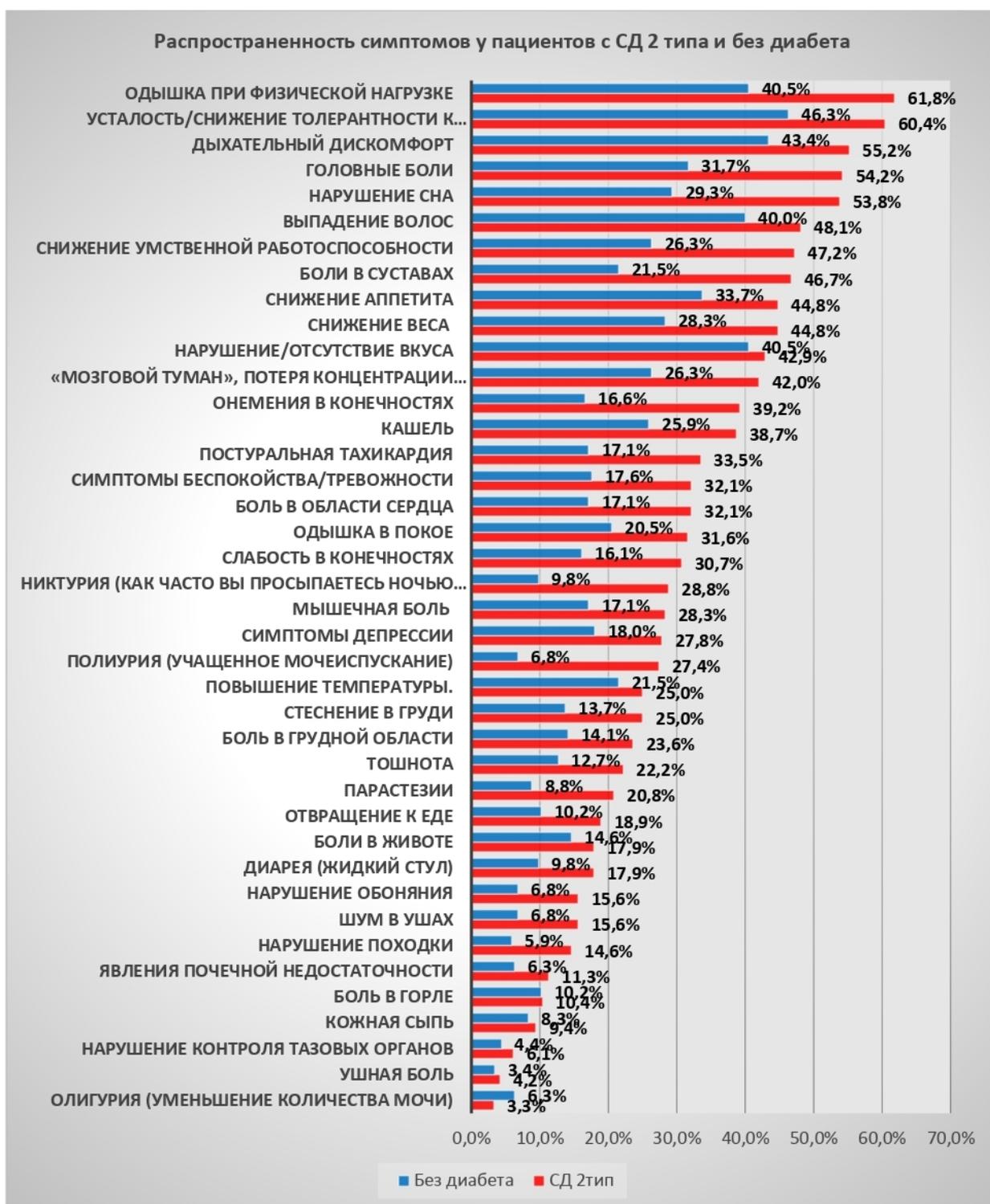


Рисунок 15- Оценка распространенности симптомов у пациентов с СД 2 типа и без диабета

### 3.3.1 Пролонгированный пост-Covid-19 синдром в зависимости от наличия вакцины

Доля вакцинированных больных составила всего 17,5% от общей популяции, из них 70% привиты векторной, а 30% инактивированными вакцинами. При этом те пациенты, которые получили только 1 дозу составил всего 9,6% (n=7) и все 7 пациентов 100% заболели коронавирусной инфекцией в

течение 4 недель, а большинство (43,9%) пациентов, получивших полную вакцинацию, заразились через 6 месяцев от начала вакцинации, через 3 месяцев заболели 27,3%, до 4 недель 16,7%, а остальные 7,6% и 4,5% заразились через месяц и через 2 месяца. В целом в этой группе наиболее частым симптомом была утомляемость/снижение толерантности к физической нагрузке, что составляет 28,8%, когда среди невакцинированных пациентов эта цифра составляет 58,7% ( $p < 0,001$  OR=3.5, ДИ 2.0-6.1). При этом у респондентов, заразившихся до получения вакцины распространенность симптомов пост-Covid-19-синдрома в два раза выше, чем среди привитых. Это увеличение было представлено дыхательным дискомфортом (54,4% против 26,0%,  $p < 0,001$ , OR=3.3, ДИ 1.9-5.9), одышкой при физической нагрузке (56,4% против 27,4%,  $p < 0,001$ , OR=3.4, ДИ 1.9-5.9), головные боли (47,7% против 21,9%,  $p < 0,001$ , OR=3.2, ДИ 1.7-5.8), нарушением сна (47,4% против 15,4%,  $p < 0,001$ , OR=5.0, ДИ 2.5-9.9), отсутствием вкуса (45,9% против 21,9%,  $p < 0,001$ , OR=3.0, ДИ 1.6-5.4), снижением веса (42,4% против 9,6%,  $p < 0,001$ , OR=6.9, ДИ 3.0-15.5), «мозговой туман», потеря концентрации внимания (38,7% против 13,7%,  $p < 0,001$ , OR=3,9, ДИ 1.9-8.0) и выпадение волос (49,7% против 17,8%,  $p < 0,001$ , OR=4.5, ДИ 2.4-8.6). Рисунок 16.

Что касается привитых пациентов с СД 2 типа распространенность и продолжительность всех симптомов также значительно чем непривитых пациентов с СД. Среди самыми распространенными симптомами среди вакцинированных больных с диабетом были усталость (35,3%), головные боли (32,4%) и отсутствие вкуса (32,4%), а среди невакцинированных больных с диабетом одышка при физической нагрузке (69,1%), усталость (65,2%), дыхательный дискомфорт (60,1%).

Кроме того, мы попытались определить влияние вакцинации на частоту госпитализаций по поводу коронавирусной инфекции и коррекцию сахароснижающей терапии. Оказалось, что большинство (82,2%,  $p < 0,001$ , OR=3.1, ДИ 1.6-5.9) вакцинированных не обращались за стационарной помощью, то есть получали амбулаторное лечение. Доля непривитых больных, которым потребовалась коррекция сахароснижающей терапии (в том числе назначение инсулинотерапии), в 2 раза выше (67,6% против 32,4%,  $p = 0.012$ , OR=2.8, ДИ 1.2-6.1), чем среди привитых больных сахарным диабетом 2 типа.

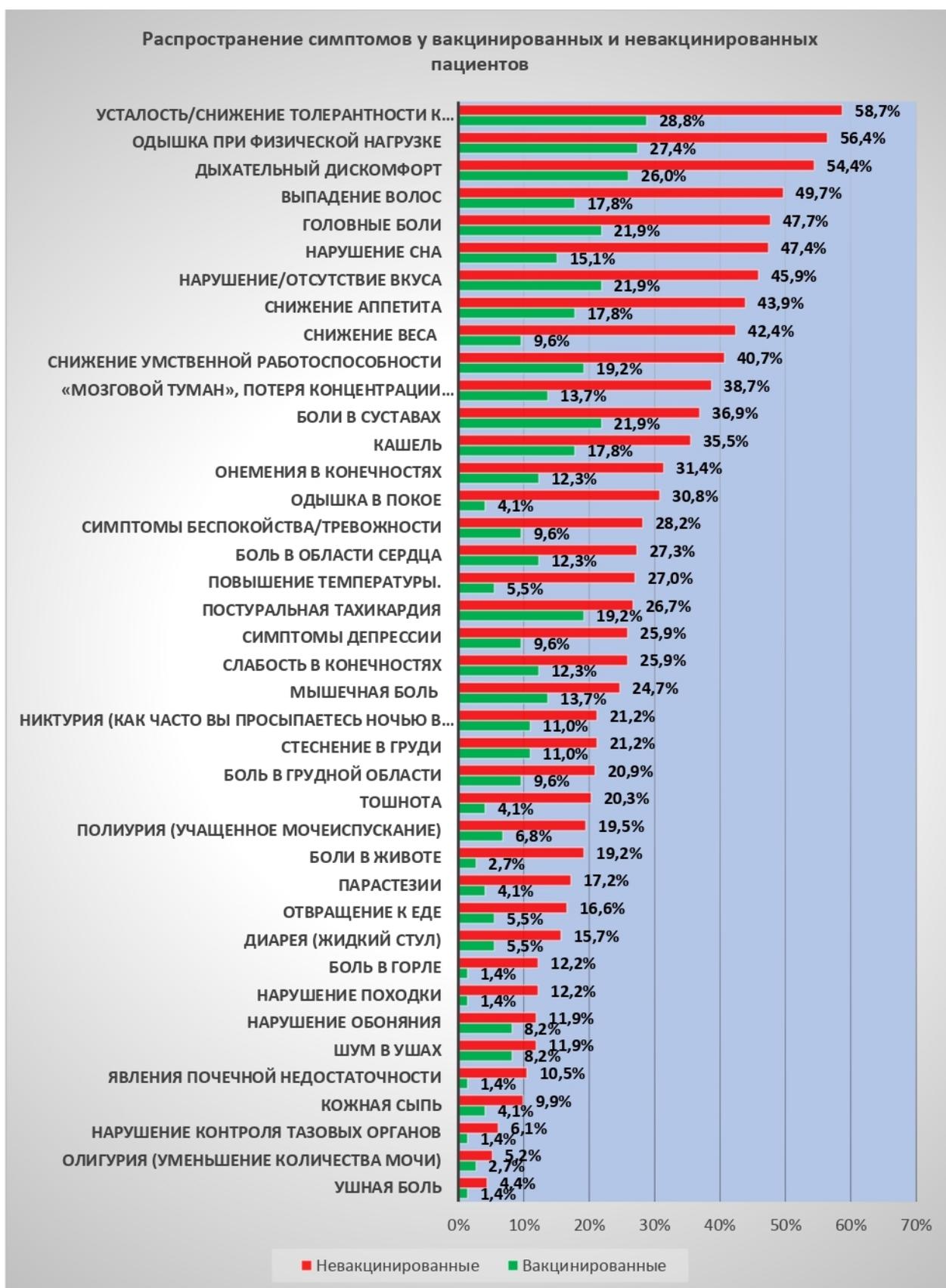


Рисунок 16- Оценка распространенности симптомов у вакцинированных и невакцинированных пациентов

Таким образом, результаты анкетирования показали, что пожилые люди, женщины, пациенты с сахарным диабетом 2 типа, а также невакцинированные лица с большей вероятностью сообщают о наличии большего числа осложнений, сохраняющихся на протяжении длительного времени. В связи с этим, следующим важным этапом исследования является проведение оценки клинико-иммунологических особенностей у пожилых пациентов с сахарным диабетом 2 типа, перенесших коронавирусную инфекцию более года назад. Этот этап направлен на детальное изучение долгосрочных последствий инфекции и их влияния на состояние здоровья данной группы пациентов.

### 3.4 Оценка клинико-иммунологических особенностей постковидного синдрома

Для изучения клинико-иммунологических особенностей у пациентов с постковидным синдромом и без него было проведено обследование 141 пациента, включавшее лабораторные исследования и оценку гуморального иммунного ответа. Пациенты были разделены на две группы: 53,2% (75 человек) составили пациенты с постковидным синдромом, тогда как 46,8% (66 человек) не имели данного синдрома. Рисунок 17.



Рисунок 17-Структура выборки по постковидному синдрому и СД 2 типа

Преобладающее большинство участников исследования (88,65%, 125 человек) составляли женщины. Среди обследованных 69% (98) пациентов относились к пожилому возрасту, а 39% (43) - к старческому возрасту, медиана возраста составляет 70 (66-76). Среди обследованных пациентов доля лиц с сахарным диабетом 2 типа составила 45,4% (64 человека), тогда как 54,6% (77 человек) не имели сахарного диабета.

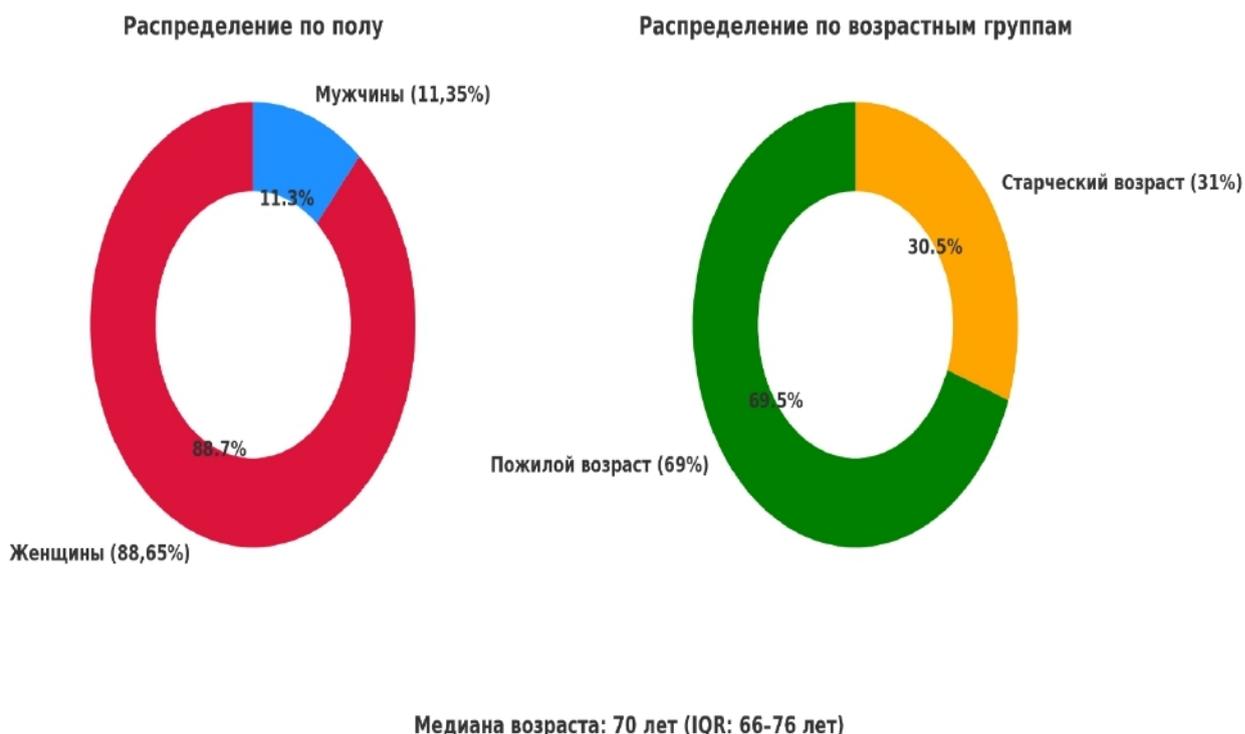


Рисунок 18 - Полово-возрастная характеристика участников исследования

Среди 75 пациентов с признаками постковидного синдрома наиболее часто встречались жалобы со стороны сердечно-сосудистой системы - такие проявления отмечались у 30,7% обследованных. К данной категории были отнесены жалобы на учащённое сердцебиение, перебои в работе сердца, ощущение давления или дискомфорта в грудной клетке, а также эпизоды постуральной тахикардии. Эти проявления, вероятно, связаны с нарушениями вегетативной регуляции, остаточными воспалительными изменениями в миокарде или сосудистыми дисфункциями.

Слабость, как один из ведущих признаков астенического синдрома, наблюдалась у 21,3% пациентов. Данный симптом отражает общее снижение энергетического потенциала организма и нередко сопровождается снижением толерантности к физической нагрузке.

Когнитивные нарушения, включающие снижение концентрации внимания, ухудшение кратковременной памяти и субъективное ощущение «затуманенного сознания», также были отмечены у 21,3% пациентов. Такие проявления часто описываются в литературе как составляющие «мозгового тумана» (brain fog), характерного для постинфекционного периода.

Неврологические жалобы (включая головные боли, головокружение, парестезии) были зафиксированы у 20% обследованных, что может свидетельствовать о продолжительном вовлечении нервной системы в патологический процесс после перенесённой вирусной инфекции.

Потливость, зафиксированная у 17,3% респондентов, может быть следствием нарушений терморегуляции, гиперактивации симпатической нервной системы или гормонального дисбаланса.

Остеоартромиалгические симптомы (боли в суставах и/или мышцах) наблюдались у 12,0% пациентов, что может указывать на иммуноопосредованные воспалительные процессы в соединительной ткани или на метаболическую декомпенсацию в поствирусный период.

Кашель, как респираторный остаточный симптом, сохранялся у 9,3% пациентов и, вероятно, связан с медленным восстановлением слизистой дыхательных путей или с гиперреактивностью бронхов.

Выпадение волос, зарегистрированное у 5,3% пациентов, может быть связано с развитием телогеновой алопеции на фоне тяжёлого общего стресса и нарушения питания волосяных фолликулов в острый период болезни.

Дополнительно различные неспецифические и менее распространённые жалобы были объединены в категорию «другие» и встречались у 14,7% пациентов. Они включали индивидуальные симптомы, не попадающие в основные клинические кластеры. Таким образом, кардиосимптоматика оказалась наиболее распространённым клиническим проявлением среди пациентов с постковидным синдромом, что свидетельствует о значительном влиянии COVID-19 на сердечно-сосудистую систему.

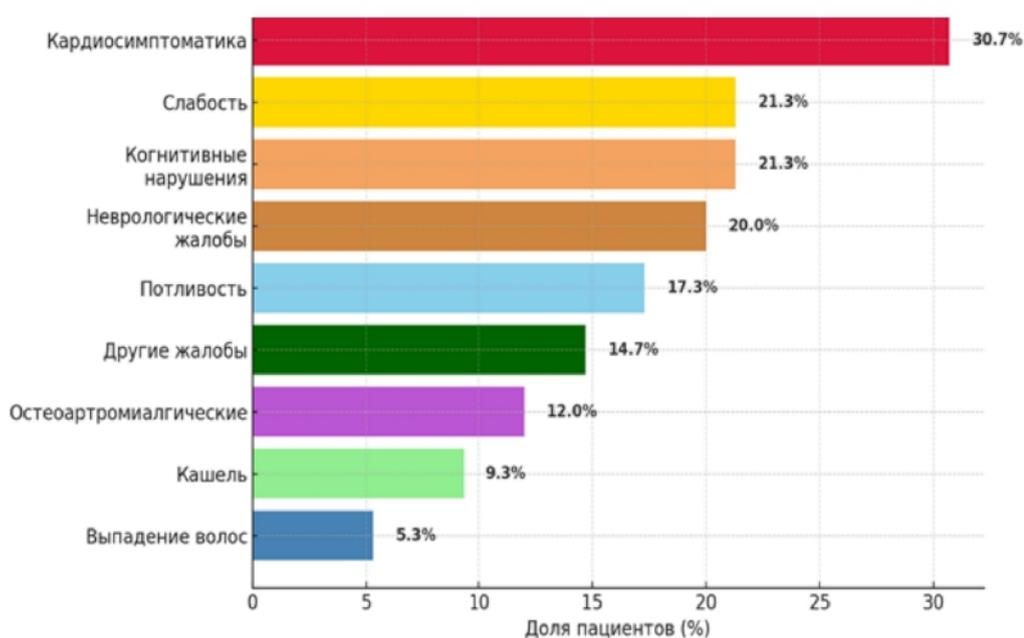


Рисунок 19 - Распределение клинических проявлений постковидного синдрома

В ходе исследования был проведён сравнительный анализ антропометрических и физиологических показателей у пациентов с постковидным синдромом и без него. В обеих группах медианные значения роста оказались идентичными и составили 160 см (156–166 см) у пациентов с постковидным синдромом и 160 см (154–165 см) у лиц без синдрома ( $p = 0,637$ ).

Масса тела находилась на сопоставимом уровне - 73 кг (65–82 кг) против 70 кг (63,2–80 кг) ( $p = 0,343$ ). Индекс массы тела также не имел статистически значимых различий между группами и составил 28 (25–32) у пациентов с

постковидным синдромом и 27 (24,7–31,2) у пациентов без него ( $p = 0,359$ ). Окружность талии и бедер была схожей в обеих группах: 90 см (80–100 см) и 104 см (98–115 см) у пациентов с постковидным синдромом против 90 см (79,7–97,2 см) и 103 см (98–111 см) у лиц без синдрома ( $p = 0,534$  и  $p = 0,987$  соответственно).

Физиологические показатели также не различались между группами. Частота сердечных сокращений составила 75 уд/мин (68–80) и 72 уд/мин (66–78) ( $p = 0,265$ ); систолическое артериальное давление - 130 мм.рт.ст. (120–140) и 130 мм.рт.ст. (113–140) ( $p = 0,522$ ); диастолическое - 80 мм.рт.ст. (75–80) и 80 мм.рт.ст. (70–86) ( $p = 0,868$ ). Уровень сатурации кислорода был одинаковым в обеих подгруппах и составил 95 % (94–96) и 95 % (94–96,2) ( $p = 0,982$ ).

Таким образом, различий в основных антропометрических и физиологических характеристиках между пациентами с постковидным синдромом и без него не выявлено, что позволяет рассматривать данные группы как сопоставимые по физическому статусу. Таблица 15.

Таблица 15 - Сравнительные характеристики антропометрических и физиологических показателей у пациентов с постковидным синдромом и без него

Показатели	С постковидным синдромом Me(Q2) (Q1-Q3)	Без постковидного синдрома Me(Q2) (Q1-Q3)	P
Рост	160 (156-166)	160 (154-165)	0,637
Вес	73 (65-82)	70 (63,2-80)	0,343
ИМТ	28 (25-32)	27 (24,7-31,2)	0,359
Объем талии	90 (80-100)	90 (79,7-97,2)	0,534
Объем бедер	104 (98-115)	103 (98-111)	0,987
ЧСС	75 (68-80)	72 (66-78)	0,265
САД	130 (120-140)	130 (113-140)	0,522
ДАД	80 (75-80)	80 (70-86)	0,868
Сатурация	95 (94-96)	95 (94-96,2)	0,982

С целью выявления возможных патофизиологических различий между пациентами, перенёсшими COVID-19 с последующим развитием постковидного синдрома, и теми, у кого таковой не развился, проведён сравнительный анализ лабораторных показателей.

При сравнении показателей общего и биохимического анализа крови у пациентов с постковидным синдромом и без него статистически значимых различий по большинству параметров не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Уровень гемоглобина, количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, а также показатели СОЭ и лейкоцитарной формулы (сегментоядерные, эозинофилы, моноциты, лимфоциты) находились в пределах референсных значений и были сопоставимы между группами.

Исключение составил показатель палочкоядерных нейтрофилов, медианные значения которого составили 1 % (1,0–1,0) в обеих группах, однако по критерию Манна–Уитни выявлено статистически значимое различие ( $p = 0,033$ ), что, вероятно, связано с небольшой вариабельностью распределения значений внутри групп при одинаковых медианах.

Показатели биохимического анализа крови, включающие уровень общего белка, мочевины, креатинина, активности трансаминаз (АлТ, АсТ), щелочной фосфатазы, креатинфосфокиназы (КФК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), глюкозы, гликированного гемоглобина и общего холестерина, также не имели достоверных различий ( $p > 0,05$ ).

Вместе с тем отмечено умеренное, но статистически значимое повышение коэффициента де Ритиса у пациентов без постковидного синдрома (0,9 (0,8–1,2) против 0,8 (0,7–1,1),  $p = 0,019$ ), что может отражать относительное преобладание активности АсТ над АлТ в данной подгруппе и не имеет клинического значения.

Концентрация специфических IgG к SARS-CoV-2 была сопоставима в обеих подгруппах (180,2 (121,8–226) против 156 (126,7–224),  $p = 0,548$ ), что указывает на отсутствие различий в напряжённости гуморального иммунного ответа.

Таким образом, проведённый анализ показал, что пациенты с постковидным синдромом и без него характеризуются сходными гематологическими и биохимическими профилями, за исключением незначимых в клиническом отношении различий по палочкоядерным нейтрофилам и коэффициенту де Ритиса. Таблица 16.

Таблица 16- Сравнительные характеристики показателей общего и биохимического анализов крови у пациентов с постковидным синдромом и без него

Показатели	С постковидным синдромом Me(Q2) (Q1-Q3)	Без постковидного синдрома Me(Q2) (Q1-Q3)	Значения P
1	2	3	4
Общий анализ крови			
Гемоглобин, г/л	134 (126-142)	137 (127-146)	0,269
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,5 (4,2-5,0)	4,4 (4,1-5,1)	0,634
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	5,4 (4,6-6,5)	5,4 (4,8-7,0)	0,926
п/я	1 (1,0-1,0)	1 (1,0-1,0)	<b>0,033</b>
с/я	60 (54-62)	58 (54-62)	0,884
Эозинофилы	3 (3,0-4,0)	3 (3,0-4,0)	0,288
Моноциты	3 (3,0-3,0)	3 (3,0-3,0)	0,411
Лимфоциты	33 (30-38)	34,5 (30-39)	0,778
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	263 (221-304)	251 (230-291)	0,939
СОЭ, мм/ч	10 (5-15)	10 (5-20)	0,273
Биохимический анализ крови			
Общ белок, г/л	75,5 (71,6-79,8)	72,8 (68,8-79,2)	0,083

Продолжение таблицы 16

1	2	3	4
Мочевина, ммоль/л	5,4 (4,4-6,0)	5,1 (4,2-6,7)	0,905
Креатинин мкмоль/л	84,8 (76,9-97,1)	82,1 (72,7-99,7)	0,733
АлТ, Ед/л	35,9 (30,1-46,7)	32,8 (25,6-46,7)	0,152
АсТ, Ед/л	32,5 (24,7-40,9)	31,8 (25,6-44)	0,699
Де Ритиса	0,8 (0,7-1,1)	0,9 (0,8-1,2)	0,019
Холестерин, ммоль/л	5,3 (4,8-5,6)	5,2 (4,7-5,7)	0,851
Глюкоза ммоль/л	5,5 (4,9-7,0)	5,3 (4,6-7,5)	0,351
Гликированный гемоглобин %	6,3 (6,1-7,0)	6,3 (5,9-7,0)	0,696
ЛДГ, Ме/л	327 (263-402)	354 (289-459)	0,119
КФК, Ме/л	174 (154-215)	180 (145-220)	0,901
ЩФ, Ме/л	230 (209-240)	230 (207-245)	0,735
Гумморальный ответ на SaRSCoV-2. (IG -G)			
Гумморальный ответ на SaRSCoV-2. (IG -G)	180,2 (121,8-226)	156 (126-224)	0,548

В ходе исследования были выявлены статистически значимые изменения антропометрических и лабораторных показателей, ассоциированные с различными клиническими проявлениями постковидного синдрома. Проведённый сравнительный анализ позволил установить достоверные взаимосвязи между наличием отдельных симптомов и изменениями соответствующих параметров.

У пациентов, предъявлявших жалобы на слабость или снижение толерантности к физической нагрузке, отмечалось статистически значимое снижение медианного уровня эритроцитов (4,2 ммоль/л; 4,0–4,7 ммоль/л) по сравнению с пациентами без данного симптома (4,5 ммоль/л; 4,2–5,4 ммоль/л;  $p = 0,024$ ). Одновременно наблюдалось снижение медианных значений эозинофилов (3,0; 2,2–3,7 против 3,0; 3,0–4,0;  $p = 0,032$ ).

У больных, предъявлявших жалобы на головные боли, головокружение и онемение конечностей, объединённых в группу с неврологической симптоматикой, зафиксировано статистически значимое снижение сатурации кислорода (94; 92–96 против 95; 94–96,2;  $p = 0,017$ ). Также выявлены различия по уровню гемоглобина (142; 132–149 против 134; 126–145;  $p = 0,032$ ), глюкозы (6,9; 5,2–9,0 против 5,3; 4,8–6,8;  $p = 0,030$ ) и щелочной фосфатазы (235; 229–244 против 229; 206–241;  $p = 0,048$ ).

У пациентов с когнитивными нарушениями лабораторные показатели также демонстрировали статистически значимые различия. В данной группе медианное значение гемоглобина было ниже (126; 122–134 против 137; 128–146;  $p = 0,047$ ), как и уровень эритроцитов (4,2; 4,1–4,8 против 4,5; 4,2–5,0;  $p = 0,045$ ). При этом наблюдалось повышение уровня гликированного гемоглобина (6,5; 6,2–7,8 против 6,3; 6,0–6,9;  $p = 0,050$ ).

При анализе пациентов с симптомами со стороны опорно-двигательной системы выявлены выраженные различия как в антропометрических, так и в биохимических параметрах. Масса тела у данной категории больных была выше

(86,0 кг; 72,5–99,5 против 70,0 кг; 65,0–88,0;  $p = 0,014$ ). Аналогичные различия зафиксированы в объёме талии (100 см; 95–104 против 89 см; 80–98,7;  $p = 0,018$ ) и объёме бёдер (119 см; 100–120 против 103 см; 98–110;  $p = 0,051$ ). Лабораторные данные свидетельствуют о повышении уровня ЛДГ у пациентов с данной симптоматикой (383; 325–460 против 337; 268–424;  $p = 0,041$ ).

У пациентов с другими уточнёнными жалобами также отмечены статистически значимые различия. Объём талии был выше (95 см; 89–104 против 89 см; 79,7–99;  $p = 0,048$ ), а уровень АСТ достоверно превышал значения в контрольной группе (39,4; 35–63,9 против 31,5; 25–41,2;  $p = 0,006$ ).

Таким образом, проведённый анализ продемонстрировал, что ряд клинических проявлений постковидного синдрома ассоциирован со специфическими изменениями гематологических, биохимических и антропометрических параметров, отражающими нарушения метаболического гомеостаза, кислородного обмена и функциональной активности печени и мышечной ткани у пациентов, перенёсших COVID-19. Рисунок 20.

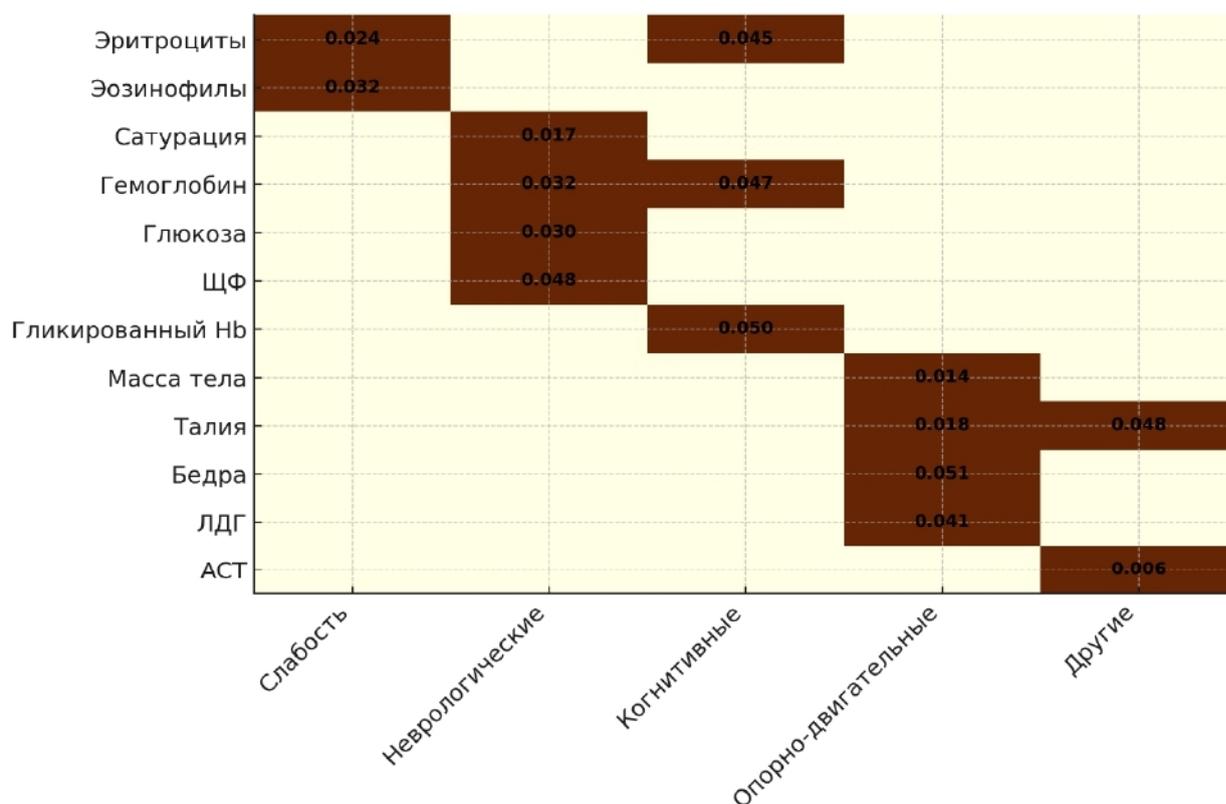


Рисунок 20-Статистически значимые изменения антропометрических и лабораторных показателей в зависимости от клинических проявлений постковидного синдрома

С целью оценки возможного влияния статуса вакцинации на течение и особенности постковидного синдрома проведён сравнительный анализ лабораторных показателей у вакцинированных и невакцинированных пациентов. В исследование были включены 2 группы больных, перенесших COVID-19, с наличием клинических признаков постковидного синдрома.

Вакцинированными считались пациенты, получившие как минимум одну дозу вакцины до заболевания. Все показатели представлены в виде медианы (Q2) и интерквартильного размаха (Q1-Q3). Для межгруппового сравнения использован непараметрический критерий Манна-Уитни. Таблица 17.

Таблица 17- Сравнительная характеристика лабораторных показателей при постковидном синдроме у вакцинированных и невакцинированных пациентов

Показатели	Вакцинированные Me(Q2) (Q1-Q3)	Невакцинированные Me(Q2) (Q1-Q3)	Значения P
Общий анализ крови			
Гемоглобин, г/л	136 (128-142)	132 (125-145,5)	0,385
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,6 (4,2-5,0)	4,5 (4,1-5,0)	0,604
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	5,4 (4,8-6,3)	5,4 (4,4-6,7)	0,672
п/я	1,0 (1,0-1,0)	1,0 (1,0-1,0)	0,817
с/я	60 (56,7-63,2)	58 (53,5-60)	0,064
Эозинофилы	3,5 (3,0-4,0)	3,0 (3,0-4,0)	0,705
Моноциты	3,0 (3,0-3,0)	3,0 (3,0-3,0)	0,383
Лимфоциты	32 (28,7-37,2)	34 (32-39)	0,087
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	285 (226-333)	254 (215-294)	0,036
СОЭ, мм/ч	11,5 (6,5-15,5)	7 (5,0-15,0)	0,103
Биохимический анализ крови			
Общ белок, г/л	75,2 (70,7-80,1)	75,5 (71,6-79,9)	0,894
Мочевина, ммоль/л	5,8 (4,5-6,7)	5,3 (4,3-5,9)	0,145
Креатинин мкмоль/л	87,8 (79,3-101,1)	84,2 (76,1-96,4)	0,341
АлТ, Ед/л	38,1 (28,3-49,4)	34,8 (30,2-44,4)	0,609
АсТ, Ед/л	38,8 (27,3-47,9)	29,5 (24,4-38)	0,046
Де Ритиса	0,9 (0,8-1,1)	0,8 (0,7-1,0)	0,061
Холестерин, ммоль/л	5,0 (4,5-5,5)	5,3 (4,8-5,6)	0,152
Глюкоза ммоль/л	5,5 (5,0-6,8)	5,5 (4,9-7,4)	0,806
Гликированный гемоглобин %	6,4 (6,1-7,1)	6,3 (5,9-6,9)	0,243
ЛДГ, Ме/л	326 (254-438)	327 (265-388)	0,751
КФК, Ме/л	175 (151-232)	174 (152-204)	0,841
ЩФ, Ме/л	224 (202-243)	231 (214-239)	0,456
Гумморальный ответ на SaRSCoV-2. (IG -G)			
Гумморальный ответ на SaRSCoV-2. (IG -G), ВАU/ml	174 (114-204,7)	180,2 (132,7-235)	0,206

Из 75 обследованных пациентов с постковидным синдромом 49 человек (65,3%) не были вакцинированы против SARS-CoV-2, тогда как 26 (34,7%) получили вакцинацию до перенесённой коронавирусной инфекции. Проведённый сравнительный анализ лабораторных показателей между вакцинированными и невакцинированными пациентами показал, что большинство гематологических и биохимических параметров находились в пределах референсных значений и не имели статистически значимых различий между группами.

Показатели общего анализа крови были сопоставимыми в обеих группах. Концентрация гемоглобина составила 136 г/л (128–142) у вакцинированных и

132 г/л (125–145,5) у невакцинированных ( $p = 0,385$ ), а уровень эритроцитов -  $4,6 \times 10^{12}/л$  (4,2–5,0) и  $4,5 \times 10^{12}/л$  (4,1–5,0) соответственно ( $p = 0,604$ ). Показатели лейкоцитов, нейтрофильной формулы и лимфоцитов находились в пределах нормы (все  $p > 0,05$ ), что свидетельствует об отсутствии признаков системного воспаления. Единственным достоверным различием в периферической крови оказалось повышение уровня тромбоцитов у вакцинированных пациентов -  $285 \times 10^9/л$  (226–333) против  $254 \times 10^9/л$  (215–294) у невакцинированных ( $p = 0,036$ ). Этот факт может отражать особенности поствакцинальной стимуляции мегакариоцитарного звена кроветворения и повышение функциональной активности тромбоцитов, связанное с формированием адаптивного иммунного ответа.

Показатели биохимического анализа крови, включая уровень общего белка, мочевины, креатинина, холестерина и активность ферментов АлТ, АсТ, ЛДГ, КФК и ЩФ, у обеих групп не имели достоверных различий (все  $p > 0,05$ ). Средние значения ферментов печени и почечных маркеров оставались в пределах физиологических норм, что свидетельствует об отсутствии признаков гепато или нефротоксического эффекта как вакцинации, так и перенесённой инфекции. Незначимо более высокий уровень АсТ у вакцинированных пациентов (38,8 Ед/л (27,3–47,9) против 29,5 Ед/л (24,4–38);  $p = 0,046$ ) не имел клинического выражения и, вероятно, связан с индивидуальными метаболическими колебаниями. Показатели углеводного обмена (глюкоза, гликированный гемоглобин) были сходными -  $p = 0,806$  и  $p = 0,243$ , что подтверждает сопоставимый уровень метаболической компенсации в обеих группах.

Особое внимание заслуживают данные о состоянии гуморального иммунитета. Уровень специфических IgG-антител к SARS-CoV-2 у вакцинированных пациентов составил 174 ВАУ/мл (114–204,7), тогда как у невакцинированных - 180,2 ВАУ/мл (132,7–235) ( $p = 0,206$ ). Несмотря на отсутствие статистически значимых различий, выявленная тенденция к более высоким значениям IgG у лиц, не получавших вакцинацию, вероятно, отражает естественную иммунизацию вследствие перенесённой инфекции, сопровождающуюся формированием устойчивого гуморального ответа. При этом уровень антител у вакцинированных также оставался в пределах, свидетельствующих о сохранённой поствакцинальной иммунной памяти спустя год и более после перенесённого заболевания. Рисунок 21.

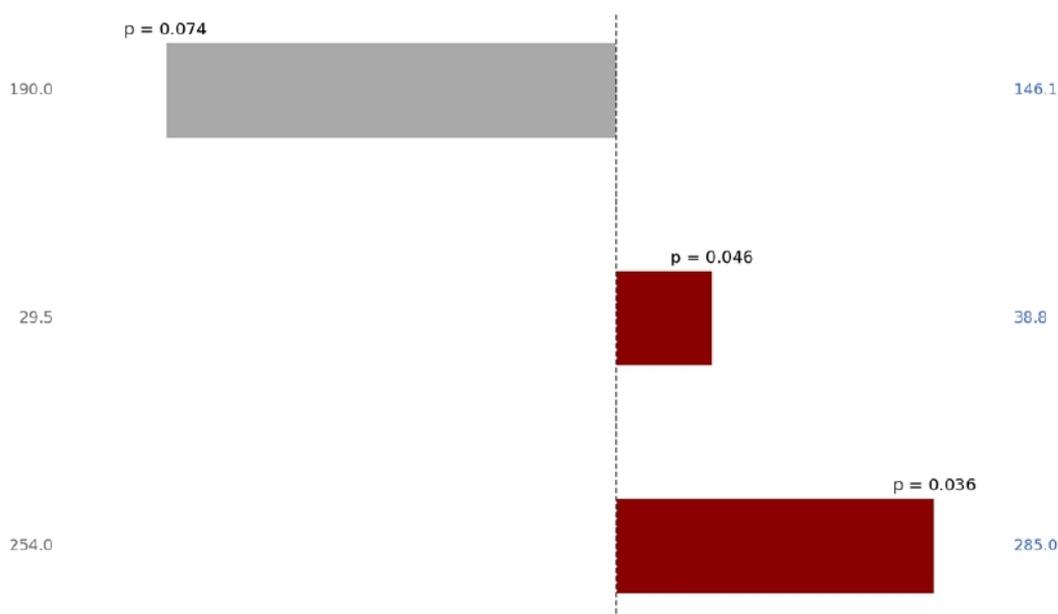


Рисунок 21 - Сравнение медианных значений биомаркеров в зависимости от вакцинационного статуса

Таким образом, сравнительный анализ показал, что спустя год после перенесённого COVID-19 лабораторные показатели вакцинированных и невакцинированных пациентов остаются в пределах физиологических значений и не свидетельствуют о негативном влиянии вакцинации на состояние крови или обмен веществ. Тенденция к более высоким значениям IgG-антител у невакцинированных пациентов отражает естественную постинфекционную иммунную реакцию, тогда как стабильно высокие уровни антител у вакцинированных подтверждают длительное сохранение специфического иммунитета, что подчёркивает эффективность вакцинации как фактора формирования стойкой защиты у пациентов, перенёвших COVID-19.

#### 3.4.1 Особенности постковидного синдрома у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

У 75 пациентов был выявлен постковидный синдром, из них 34 (45,3%) пациента имели сахарный диабет 2 типа, а 41 (54,7%) пациентов не имели этого заболевания. Симптомы, включённые в анализ, отражают наиболее частые жалобы, регистрируемые в постковидный период, включая слабость, потливость, кардиосимптоматику, неврологические и когнитивно-эмоциональные жалобы, кашель, остеоартромиалгические проявления, выпадение волос, а также прочие неспецифические жалобы.

Полученные результаты показали, что большинство симптомов постковидного синдрома, сохраняющихся более чем через год после перенесённой коронавирусной инфекции, наблюдались с сопоставимой частотой у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и без него.

Так, различия по таким проявлениям, как слабость ( $p = 0,377$ ), потливость ( $p = 0,408$ ), кардиосимптоматика ( $p = 0,733$ ), неврологические жалобы ( $p = 0,162$ ),

когнитивно-эмоциональные нарушения ( $p = 0,443$ ), кашель ( $p = 0,605$ ), остеоартромиалгические жалобы ( $p = 0,343$ ), выпадение волос ( $p = 0,382$ ) и другие жалобы ( $p = 0,366$ ) не достигли статистической значимости (во всех случаях  $p > 0,05$ ).

Таким образом, спустя год и более после перенесённого COVID-19 структура и частота клинических проявлений остаются в целом схожими у пациентов с СД 2 типа и без него, что может свидетельствовать о универсальных механизмах длительного постковидного синдрома, не зависящих напрямую от метаболического статуса.

В то же время у больных с СД 2 типа прослеживается тенденция к более высокой частоте жалоб, что, вероятно, связано с наличием хронического системного воспаления, сосудистой дисфункции и нарушений микроциркуляции, характерных для диабетической патологии, усугубляющих течение отдалённого постковидного периода. Рисунок 22.

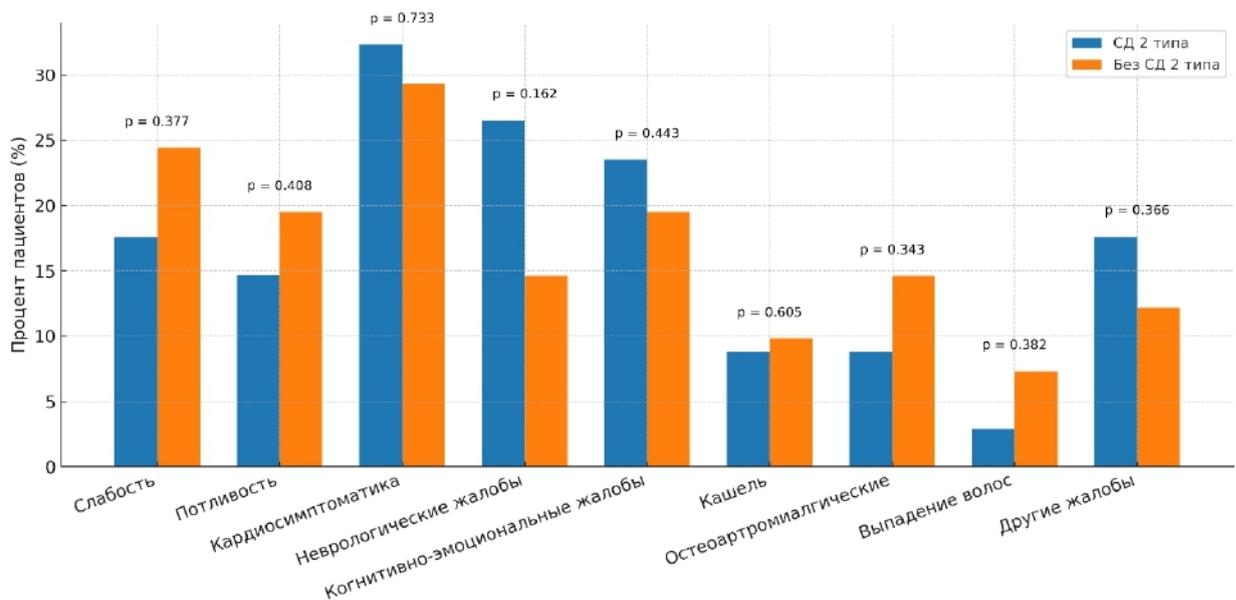


Рисунок 22-Сравнение частоты клинических проявлений постковидного синдрома у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и без него

Проведённый сравнительный анализ пациентов с постковидным синдромом показал, что наличие сахарного диабета 2 типа оказывает определённое влияние на антропометрические характеристики, однако не сопровождается выраженными отличиями по основным физиологическим параметрам.

Средний возраст обследованных пациентов в обеих группах был практически одинаковым: у лиц с сахарным диабетом медианное значение составило 69,5 года (64,75–74,0), а у пациентов без диабета - 70,0 лет (66,0–76,0). Таким образом, по возрасту группы были сопоставимы ( $p = 0,468$ ), что исключает влияние возрастного фактора на дальнейшие различия.

У больных с СД 2 типа отмечалась тенденция к более высокой массе тела и индексу массы тела. Так, масса тела в этой группе достигала 74,0 кг (65,0–82,5)

против 71,0 кг (65,0–83,0) в группе сравнения, а ИМТ - 29,0 (26,0–32,25) против 27,0 (24,55–32,0) соответственно ( $p > 0,05$ ). Хотя различия не достигли статистической значимости ( $p = 0,554$  и  $p = 0,529$ ), полученные значения указывают на более выраженные проявления избыточной массы тела у больных диабетом.

Окружность талии и бёдер также оказалась выше в группе с сахарным диабетом 2 типа: медианные значения составили 93,0 см (80,0–101,25) и 105,0 см (97,75–115,0) против 89,0 см (79,0–98,5) и 104,0 см (97,5–111,5) у пациентов без диабета соответственно. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий ( $p = 0,309$  и  $p = 0,605$ ), отмеченная тенденция свидетельствует о преобладании абдоминального типа ожирения, характерного для больных с СД 2 типа. Это состояние ассоциируется с более выраженной метаболической нестабильностью и потенциально может утяжелять течение постковидного синдрома.

Показатели сердечно-сосудистой системы у пациентов обеих групп оставались в пределах нормы и не различались статистически. Частота сердечных сокращений была стабильной - 75 уд/мин (68–78,25) у больных с СД 2 типа и 75 уд/мин (66–80) у лиц без диабета ( $p = 0,643$ ).

Систолическое артериальное давление у диабетиков составляло 130 мм.рт.ст. (120–140) против 123 мм.рт.ст. (120–140) у недиабетиков ( $p = 0,698$ ), а диастолическое давление - 80 мм.рт.ст. (80–86,25) и 80 мм.рт.ст. (70–80) соответственно ( $p = 0,350$ ).

Показатели сатурации кислорода были одинаковыми в обеих группах и составляли 95 % (94–96,25) у пациентов с диабетом и 95 % (94–96) у пациентов без него ( $p = 0,799$ ). Это свидетельствует о том, что через несколько месяцев после перенесённой коронавирусной инфекции функция внешнего дыхания у большинства пациентов восстанавливается, независимо от наличия сахарного диабета.

В целом, несмотря на отсутствие статистически значимых различий, у больных с СД 2 типа типично прослеживается устойчивая тенденция к более выраженному метаболическому дисбалансу, который проявляется повышенными антропометрическими показателями. Это может рассматриваться как косвенный маркер замедленного восстановления обменных процессов в постковидный период. А также проведён сравнительный анализ показателей общего и биохимического анализа крови между пациентами с ранее установленным диагнозом сахарного диабета 2 типа и пациентами без СД, перенёвшими инфекцию COVID-19.

Проведённый сравнительный анализ лабораторных показателей у пациентов с постковидным синдромом выявил, что наличие сахарного диабета 2 типа не сопровождалось существенными изменениями со стороны большинства гематологических параметров. Уровни гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, а также относительные значения лейкоцитарной формулы (палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофилы, эозинофилы, моноциты и лимфоциты) были сопоставимы у больных обеих групп (все  $p > 0,05$ ). Так, концентрация гемоглобина составила 134 г/л (126–140) у пациентов с СД 2 типа

и 134 г/л (125–145) у лиц без диабета ( $p = 0,848$ ), а количество эритроцитов -  $4,4 \times 10^{12}/л$  (4,1–4,9) и  $4,6 \times 10^{12}/л$  (4,2–5,0) соответственно ( $p = 0,628$ ). Показатели скорости оседания эритроцитов и тромбоцитов также не имели статистически значимых различий ( $p = 0,473$  и  $p = 0,721$ ), что свидетельствует об отсутствии существенных воспалительных сдвигов и гемореологических нарушений у обследованных пациентов вне зависимости от наличия диабета.

Анализ биохимических параметров показал, что показатели белкового и азотистого обмена, отражающие состояние почечной и печёночной функции, были сходными в обеих группах. Уровень общего белка составил 74,5 г/л (70,4–79,7) у больных СД 2 типа и 75,8 г/л (71,6–80,4) у пациентов без диабета ( $p = 0,584$ ). Показатели мочевины и креатинина также не имели достоверных различий ( $p = 0,221$  и  $p = 0,778$ ), что указывает на сопоставимую экскреторную функцию почек. Активность печёночных ферментов оставалась в пределах нормы и не различалась статистически: АлТ - 40 (30–46,2) и 34,8 (29,8–46,9) Ед/л ( $p = 0,492$ ), АсТ - 35,6 (27–45) и 30,8 (23,9–39,2) Ед/л ( $p = 0,084$ ), коэффициент де Ритиса - 0,9 (0,8–1,0) и 0,8 (0,7–1,1) ( $p = 0,259$ ). Аналогично, уровни липидного спектра (холестерин,  $p = 0,391$ ) и активности тканевых ферментов (ЛДГ, КФК, ЩФ; все  $p > 0,2$ ) были статистически сопоставимы, что свидетельствует об отсутствии выраженных метаболических и гепатодистрофических изменений после перенесённого COVID-19.

При этом достоверные различия между группами были зафиксированы по показателям углеводного обмена. У пациентов с сахарным диабетом отмечались статистически значимо более высокие уровни глюкозы крови - 7,1 ммоль/л (6,1–8,0) против 5,1 ммоль/л (4,7–5,5) ( $p = 0,001$ ) и гликированного гемоглобина - 7,0% (6,7–7,9) против 6,1% (5,7–6,3) ( $p = 0,001$ ), что подтверждает персистирующую гипергликемию и нарушение углеводного обмена в постковидный период.

Интересным является наблюдение тенденции к более высокому уровню гуморального ответа к SARS-CoV-2 у больных с диабетом: концентрация IgG-антител составила 193,25 ВАУ/мл (144,9–262,3) против 165 ВАУ/мл (117–213,4) у пациентов без СД ( $p = 0,028$ ). Полученные данные свидетельствуют о более выраженной активации гуморального звена иммунного ответа у больных с метаболическими нарушениями. Таблица 18.

Таблица 18-Сравнительная характеристика лабораторных показателей при постковидном синдроме у пациентов с СД 2 типа и без него

Показатели	СД 2 типа Me(Q2) (Q1-Q3)	Без СД Me(Q2) (Q1-Q3)	Значения P
1	2	3	4
Общий анализ крови			
Гемоглобин, г/л	134 (126-140)	134 (125-145)	0,848
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,4 (4,1-4,9)	4,6 (4,2-5,0)	0,628
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	5,4 (4,2-6,3)	5,4 (4,7-6,7)	0,666
п/я	1,0 (1,0-1,0)	1,0 (1,0-1,0)	0,483

Продолжение таблицы 18

1	2	3	4
с/я	59 (53,7-62,2)	60 (54-62,0)	0,814
Эозинофилы	2,0 (3,0-4,0)	3,0 (3,0-4,0)	0,603
Моноциты	3,0 (3,0-3,0)	3,0 (3,0-3,0)	0,070
Лимфоциты	33 (30,7-39)	32 (30-38)	0,737
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	253 (217-305)	265 (226-307)	0,721
СОЭ, мм/ч	8,5 (5,0-13,5)	11 (5-15)	0,473
Биохимический анализ крови			
Общ белок, г/л	74,5 (70,4-79,7)	75,8 (71,6-80,4)	0,584
Мочевина, ммоль/л	5,7 (4,4-6,2)	5,3 (4,3-5,8)	0,221
Креатинин мкмоль/л	84,5 (75,3-97,5)	84,8 (77,1-95,6)	0,778
АлТ, Ед/л	40 (30-46,2)	34,8 (29,8-46,9)	0,492
АсТ, Ед/л	35,6 (27-45,0)	30,8 (23,9-39,2)	0,084
Де Ритиса	0,9 (0,8-1,0)	0,8 (0,7-1,1)	0,259
Холестерин, ммоль/л	5,2 (4,8-5,7)	5,2 (4,7-5,5)	0,391
Глюкоза ммоль/л	7,1 (6,1-8,0)	5,1 (4,7-5,5)	0,001
Гликированный гемоглобин %	7,0 (6,7-7,9)	6,1 (5,7-6,3)	0,001
ЛДГ, Ме/л	351 (253-426)	309 (268-370)	0,363
КФК, Ме/л	169 (144-216)	183 (158-213)	0,257
ЩФ, Ме/л	227 (208-244,9)	231 (209-239)	0,758
Гумморальный ответ на SaRSCoV-2. (IG -G)			
Гумморальный ответ на SaRSCoV-2. (IG -G), BAU/ml	193,2 (144,9-262,3)	165 (117-213,4)	0,028

Полученные данные свидетельствуют о том, что через год и более после перенесённой коронавирусной инфекции у пациентов с постковидным синдромом сохраняются в целом стабильные показатели общего и биохимического анализа крови, не демонстрирующие признаков системного воспаления или органной дисфункции. Различия между больными с сахарным диабетом 2 типа и лицами без диабета касались преимущественно параметров углеводного обмена, что отражает исходные особенности метаболического статуса.

Особое внимание заслуживает наблюдаемая тенденция к более высокому уровню специфических IgG-антител к SARS-CoV-2 у пациентов с сахарным диабетом. Полученные данные свидетельствуют о более выраженной активации гуморального звена иммунного ответа у больных с метаболическими нарушениями. Вероятно, это связано с более выраженной антигенной стимуляцией во время острой фазы инфекции или особенностями иммунного ответа, характерными для диабетической популяции.

#### **4 АЛГОРИТМ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ И ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В ПЕРИОД COVID-19 И В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ**

На основании анализа клинических наблюдений, доступной научной литературы и полученных статистических данных за 2019-2023 годы, был разработан комплексный алгоритм ведения, динамического контроля и диспансерного наблюдения пациентов с сахарным диабетом 2 типа, перенёсших COVID-19. Учитывая высокую уязвимость данной популяции к тяжёлому течению инфекции, декомпенсации гликемии и развитию сосудистых осложнений, алгоритм охватывает как острый период заболевания, так и этап реконвалесценции.

Предложенный алгоритм позволяет определить индивидуальную тактику ведения пациента с учётом возраста, гликемического профиля, коморбидной патологии и генетических маркеров риска.

Таблица 19 - Алгоритм ведения пациентов с СД 2 типа в остром периоде COVID-19

Этапы	Диагностические мероприятия	Тактика ведения	Терапевтические мероприятия	Рекомендованные ССП
1	2	3	4	5
Лёгкое течение	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ПЦР / Ag-тест,</li> <li>- сатурация,</li> <li>- глюкоза 1-2 раза/сут,</li> <li>- АД,</li> <li>- температура</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Амбулаторное наблюдение,</li> <li>телемедицина</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- сохранение текущей сахароснижающей терапии,</li> <li>- контроль гликемии,</li> <li>- приём жидкости <math>\geq 2</math> л/сут,</li> <li>- витамин D</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Метформин (допускается при <math>SpO_2 &gt; 94\%</math> и сохранной функции почек (СКФ <math>&gt; 45</math> мл/мин)).</li> <li>- Ингибиторы ДПП-4</li> <li>- Ингибиторы SGLT-2</li> <li>- Агонисты ГПП-1</li> <li>- Инсулин</li> </ul>
Среднетяжёлое течение	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ПЦР / Ag-тест,</li> <li>- сатурация,</li> <li>- глюкоза 3–4 раза/сут, - АД,</li> <li>- температура,</li> <li>- КТ лёгких,</li> <li>- ОАК,</li> <li>- СРБ,</li> <li>- D-димер,</li> <li>- ферритин,</li> <li>- КТ/рентген грудной клетки - по показаниям.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Госпитализация в стационар</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- контроль гликемии,</li> <li>- приём жидкости <math>\geq 2</math> л/сут,</li> <li>- коррекция сахароснижающей терапии,</li> <li>- антикоагулянты,</li> <li>- витамин D и C</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ингибиторы ДПП-4</li> <li>- Базально-болюсная инсулинотерапия.</li> </ul>

Продолжение таблицы 19

1	2	3	4	5
Тяжёлое течение (цитокиновый шторм, гипоксия)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ПЦР / Ag-тест,</li> <li>- сатурация,</li> <li>- глюкоза 4-5 раза/сут,</li> <li>- АД,</li> <li>- температура</li> <li>- КТ лёгких,</li> <li>- ОАК,</li> <li>- СРБ,</li> <li>- D-димер,</li> <li>- ферритин</li> <li>- газовый состав крови</li> <li>- КТ/рентген грудной клетки - по показаниям.</li> <li>-интерлейкины-IL-6, IL-10, TNF-<math>\alpha</math>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Госпитализация в стационар</li> <li>- Реанимационное ведение (по показаниям),</li> <li>- ИВЛ/оксигенация,</li> <li>- коррекция электролитов</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- коррекция сахароснижающей терапии,</li> <li>- антикоагулянты,</li> <li>- дексаметазон;</li> <li>- цель - гликемия 6–10 ммоль/л</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- в/в инфузия инсулина</li> </ul>

Таблица 20 - Алгоритм ведения в постковидном периоде у пациентов с СД 2 типа

Категория пациента	Диагностические мероприятия	Целевые показатели	Лечебно-диагностический протокол
1	2	3	4
Состояние после COVID-19, без клинических жалоб	Глюкоза, HbA1c,	HbA1c $\leq$ 7%	Плановое диспансерное наблюдение 1 раз в 6 мес, контроль лабораторных

Продолжение таблицы 20

1	2	3	4
-	ОАК, БАК	Глюкоза $\leq 6,5$ ммоль/л натощак	показателей по показаниям, вакцинация через 3 мес.
Наличие выраженных симптомов постковидного синдрома (астения, одышка, тахикардия, потливость, боли в суставах)	Глюкоза, HbA1c, ОАК, БАК (СРБ, ферритин, КФК, ЛДГ), КТ, ЭхоКГ	СРБ $< 5$ мг/л HbA1c $\leq 7,0\%$ Нормализация ферритина, ЛДГ	Мультидисциплинарное ведение (эндокринолог, кардиолог, невролог, пульмонолог). Реабилитация: дыхательная гимнастика, дозированная физнагрузка, витаминотерапия
Декомпенсация углеводного обмена	Глюкоза 4–5 р/сут, HbA1c С-пептид, инсулин (по показаниям) УЗИ почек, ОАМ Электролиты,	Глюкоза: 6–10 ммоль/л HbA1c $\leq 7\%$ Нормальные показатели почек, отсутствие кетонурии.	Пересмотр сахароснижающей терапии с переходом на базально-болюсную инсулинотерапию Временная отмена препаратов, повышающих риск дегидратации или лактацидоза (ингибиторы SGLT-2, метформин при СКФ $< 45$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ), а также пересмотр доз ПСМ для профилактики гипогликемий.
Постковидная когнитивная дисфункция, эмоциональная лабильность, нарушение сна	MMSE, скрининг когнитивных нарушений, Глюкоза, HbA1c, ТТГ, B12	MMSE $\geq 24$ баллов HbA1c $\leq 7\%$ Нормальный ТТГ и B12	Консультация невролога, психиатра; когнитивная и психоэмоциональная реабилитация; мероприятия по гигиене сна и нормализация гликемии.
Пациенты с признаками постковидной кардиореспираторной недостаточности	ЭхоКГ, NT-proBNP, D-димер Сатурация, 6-минутный тест ходьбы HbA1c, ферритин	Сатурация $> 95\%$ NT-proBNP $\leq 125$ пг/мл HbA1c $\leq 7\%$	ЛФК, постепенная аэробная нагрузка, контроль веса, лечение СН (по показаниям)

Общие принципы терапии и коррекции образа жизни у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в постковидный период.

Ведение пациентов с сахарным диабетом 2 типа в постковидный период требует комплексного, многоуровневого и индивидуализированного подхода, учитывающего не только уровень компенсации углеводного обмена, но и мультисистемные последствия перенесённой инфекции. Основные терапевтические и поведенческие мероприятия направлены на восстановление метаболического баланса, минимизацию сердечно-сосудистых рисков и повышение приверженности к лечению.

Таблица 21 - Обобщённые принципы ведения пациентов с СД 2 типа в постковидный период

Раздел	Компоненты
Медикаментозная терапия	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Инсулинотерапия при декомпенсации и острых состояниях</li> <li>- Метформин при СКФ &gt;45 мл/мин</li> <li>- Статины при дислипидемии</li> <li>- Антикоагулянты при факторах риска (иммобилизация, ожирение, ФП)</li> </ul>
Коррекция образа жизни	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Снижение массы тела</li> <li>- Поваренная соль &lt;5 г/сут</li> <li>- Отказ от алкоголя и курения</li> <li>- Диета с акцентом на клетчатку, рыбу, нежирное мясо, ограничение простых углеводов</li> </ul>
Физическая активность	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Аэробные нагрузки не менее 30 минут, 4-6 раз в неделю</li> </ul>
Диспансерное наблюдение	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Визиты каждые 2-4 недели при нестабильности</li> <li>- Визиты 1 раз в 3 месяца при стабильности</li> <li>- Контроль HbA1c, СКФ, ЛПНП, УЗИ почек, ЭКГ, АД, массы тела - 1 раз в 6-12 мес.</li> </ul>
Цель алгоритма	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Обеспечение персонализированного подхода</li> <li>- Снижение риска сосудистых осложнений</li> <li>- Повышение приверженности</li> <li>- Улучшение качества жизни</li> </ul>

Таблица 22- Алгоритм вакцинации и ревакцинации пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Данный алгоритм предназначен для определения показаний к вакцинации и ревакцинации у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в контексте профилактики COVID-19 и сопутствующих инфекций. Учитываются текущий статус вакцинации, наличие антител, возраст и наличие хронических осложнений.

Категория пациентов	Диагностические мероприятия	Тактика	Рекомендации
Пациент не вакцинирован ранее	Анамнез, уровень IgG к SARS-CoV-2	Назначить первичную вакцинацию	Предпочтительно: мРНК-вакцина (Pfizer, Moderna), возможны инактивированные вакцины при противопоказаниях.
Пациент вакцинирован >6 месяцев назад	Анамнез, уровень IgG	Провести ревакцинацию	Бустерная доза с учётом доступности и возраста
Пациент старше 60 лет и/или с осложнениями СД 2 типа	Анамнез, сопутствующие заболевания	Расширенная вакцинация	Вакцинация от COVID-19, гриппа, пневмококка

Таблица 23 - Ведение пациентов с СД 2 типа в поствакцинальный период

Категория пациентов	Диагностические мероприятия	Целевые показатели	Тактика	Рекомендации
1	2	3	4	5
Без выраженных реакций	Оценка общего состояния, измерение глюкозы, АД	Глюкоза < 6,5 ммоль/л, АД < 140/90	Режим самонаблюдения, плановый контроль	Продолжить ранее назначенную базовую терапию при стабильном состоянии;

Продолжение таблицы 23

1	2	3	4	5
-	-	-	-	вести дневник самочувствия и гликемии в течение ближайших 72 часов.
Местные реакции (покраснение, отёк)	Осмотр места инъекции, ОАК по показаниям	Без признаков системного воспаления	Наблюдение, симптоматическая терапия	Холод на место укола, парацетамол при необходимости
Гипергликемия в течение 3-5 дней после вакцинации	Глюкоза, кетоны в моче/крови, HbA1c при частых нарушениях	Глюкоза <8,0 ммоль/л натощак, отсутствие кетонурии	Коррекция ССП или инсулина на короткий срок	Увеличить частоту самоконтроля, адаптировать дозировки
Системные реакции (лихорадка, слабость)	Температура, СРБ, сатурация, глюкоза	Температура < 38,5°, СРБ < 10	Оптимизация режима дня, поддержание водного баланса ( $\geq 2$ л/сут), контроль гликемии 1–2 раза в сутки.	Антипиретики, временное снижение физнагрузки, наблюдение
Аллергические реакции	Оценка кожных покровов, анамнез, консультация аллерголога	Отсутствие угрожающих состояний	Противоаллергическая терапия	Антигистаминные, при необходимости госпитализация

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сахарный диабет 2 типа остаётся одним из наиболее значимых хронических заболеваний, оказывающих влияние не только на индивидуальное здоровье пациента, но и на систему здравоохранения в целом. Распространенность СД 2 типа продолжает расти, особенно в условиях стареющего населения и увеличения факторов риска, связанных с образом жизни. Заболевание характеризуется сложным патогенезом, включающим инсулинорезистентность,  $\beta$ -клеточную дисфункцию, хроническое воспаление и активацию проатерогенных механизмов, что обуславливает развитие микро- и макрососудистых осложнений.

Пандемия COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, внесла существенные изменения в клиническую практику и представление о ведении пациентов с хроническими заболеваниями. Исследования, проведенные в разных странах, подтвердили, что у пациентов с СД 2 типа течение новой коронавирусной инфекции сопровождается более выраженным воспалительным ответом, гиперкоагуляцией, нарушением функции эндотелия, а также метаболической декомпенсацией. Все это усугубляет клиническую картину и требует более интенсивной терапевтической тактики. Согласно результатам многоцентрового анализа, летальность среди пациентов с СД 2 типа была в 2-3 раза выше по сравнению с лицами без метаболических нарушений [134, с.4; 136, с.6].

В постковидном периоде у данной категории пациентов отмечается высокая частота развития или обострения хронических осложнений СД 2 типа, а также формирование постковидного синдрома, характеризующегося стойкой утомляемостью, когнитивными нарушениями, дыхательной недостаточностью, обострением сердечно-сосудистой и почечной патологии [6, с.6, 47, с.4]. Кроме того, имеются данные о нарушении гликемического контроля у ранее стабилизированных пациентов, что может быть связано как с прямым цитопатическим эффектом вируса, так и с последствиями гипоксии и системного воспаления [81, с 5].

Одной из задач настоящего исследования стало изучение динамики заболеваемости и смертности среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа в городе Алматы в период пандемии COVID-19 и в постпандемический период. Полученные данные позволили впервые выявить и охарактеризовать ряд значимых особенностей, отражающих влияние пандемии на эпидемиологическую ситуацию, связанную с СД 2 типа, в условиях мегаполиса.

Анализ эпидемиологических данных по сахарному диабету 2 типа в городе Алматы за 2019-2023 годы выявил устойчивый рост как распространённости, так и первичной заболеваемости. Показатель распространённости увеличился с 2152,7 до 2367,8 на 100 тыс. населения, что составляет прирост на 10%, с наибольшими темпами в 2023 году (+4,6%). После снижения числа впервые выявленных случаев в 2020 году на 7,6% (в условиях пандемии), в 2021 году зафиксирован резкий прирост на 28,3%, что отражает восстановление скрининговых программ. Гендерная и возрастная структура заболеваемости

оставалась стабильной: преобладали женщины (до 65%) и лица старше 60 лет ( $\approx 70\%$ ), при этом доля мужчин и молодых взрослых (18-44 года) незначительно возросла.

Наиболее тревожной тенденцией стало резкое увеличение показателей смертности среди пациентов с СД 2 типа в 2020-2021 годах: с 70,95 до 143,22 на 100 тыс. населения, то есть в 2 раза (+101,8%), что, по всей видимости, обусловлено высокой уязвимостью данной категории лиц к инфекции SARS-CoV-2, а также временной дестабилизацией системы здравоохранения. В последующие годы (2022-2023) показатели смертности снижались на 42,5% и 6,3% соответственно, однако к концу 2023 года они всё ещё превышали допандемический уровень на 8,5%. Эти данные подчеркивают необходимость устойчивого функционирования системы наблюдения за пациентами с СД 2 типа, особенно в условиях кризисов, и актуальность внедрения возрастнo- и гендерно-ориентированных программ профилактики, и лечения.

Полученные данные сопоставимы с результатами исследований, проведённых в других странах, таких как США, Италия и Великобритания [178,179]. В этих странах также отмечен рост распространённости и первичной заболеваемости сахарным диабетом 2 типа в постковидный период, а также значительное увеличение показателей смертности среди пациентов с СД 2 типа в 2020-2021 годах, что подтверждает глобальное влияние пандемии COVID-19 на эпидемиологическую ситуацию при хронических неинфекционных заболеваниях.

Следует отметить, что при анализе динамики распространённости, заболеваемости и смертности среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа в городе Алматы в период пандемии и в постпандемический период возникли определённые ограничения, связанные с отсутствием унифицированного учёта перенесённой коронавирусной инфекции. В медицинских информационных системах амбулаторных организаций отсутствовала функция регистрации факта заболевания COVID-19 у пациентов с СД 2 типа, что не позволило проследить прямую взаимосвязь между эпизодами инфекции и летальными исходами.

В отличие от некоторых стран, таких как Российская Федерация, где с начала пандемии в рамках Национального регистра сахарного диабета была внедрена отдельная графа для фиксации случая COVID-19, в Казахстане подобная интеграция в систему мониторинга не была реализована. Это существенно затруднило проведение точной оценки влияния коронавирусной инфекции на структуру смертности и выявление непосредственных причин летальных исходов у пациентов с СД 2 типа в условиях пандемии. Указанное обстоятельство подчеркивает необходимость дальнейшего совершенствования регистров хронических заболеваний с возможностью интеграции информации об инфекционных эпизодах, особенно в условиях масштабных эпидемических кризисов.

А также в рамках реализации поставленных задач и в соответствии с целью выявления особенностей клинического течения и постковидного состояния у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, в зависимости от периодов циркуляции

различных вариантов SARS-CoV-2, проведён сравнительный анализ, охватывающий демографические, клинические и лабораторные показатели.

Проведённый ретроспективный анализ позволил выявить ряд клинико-лабораторных особенностей, имеющих важное значение для практического здравоохранения и дальнейших научных исследований. Наиболее тяжёлое течение COVID-19, высокая частота госпитализаций и выраженная соматическая отягощённость отмечались у пациентов с СД 2 типа, инфицированных в периоды циркуляции вариантов SARS-CoV-2 «Альфа» и «Дельта». Полученные результаты согласуются с данными зарубежных исследований: согласно исследованию бельгийских авторов, риск развития постковидных осложнений и потребность в госпитализации были значительно выше у невакцинированных пациентов, особенно в периоды циркуляции указанных вариантов [180]. Несмотря на более лёгкое течение инфекции при варианте «Омикрон», частота госпитализаций среди больных с СД 2 типа оставалась почти в 3,5 раза выше, чем в общей популяции, что подчёркивает их высокую уязвимость. Эти данные также подтверждаются результатами других авторов, согласно которым наличие сахарного диабета 2 типа ассоциируется с повышенным риском тяжёлого течения COVID-19, включая госпитализацию, развитие осложнений и летальные исходы [136, с.6].

Следует отметить, что исследование носило ретроспективный характер, а секвенирование вируса в государственных поликлиниках Казахстана не проводилось. В связи с отсутствием биологических образцов для подтверждения генетических вариантов SARS-CoV-2, определение предполагаемого варианта инфицирования проводилось на основе дат регистрации COVID-19, сопоставленных с доминирующими циркулирующими штаммами в соответствующие временные периоды.

В постинфекционном периоде наибольшее клиническое и статистическое значение имели различия по частоте впервые выявленных заболеваний опорно-двигательной и сердечно-сосудистой систем, преимущественно среди пациентов, перенёвших инфекцию, вызванную более вирулентными штаммами. Выраженность постковидной симптоматики (слабость, неврологические и кардиальные жалобы) также была выше в этих группах, тогда как при «Омикрон» варианте отмечалась тенденция к меньшей клинической нагрузке. Полученные данные согласуются с результатами исследования COVIMPACT, в котором установлено, что риск развития постковидных осложнений, включая соматическую декомпенсацию и необходимость госпитализации, был статистически значимо выше у невакцинированных пациентов, особенно в периоды доминирования штаммов «Альфа» и «Дельта» [180].

Лабораторные показатели продемонстрировали ограниченные, но статистически значимые различия. У пациентов, инфицированных в период циркуляции варианта «Омикрон», отмечено повышение уровня тромбоцитов и относительное укорочение активированного частичного тромбопластинового времени. Предположительно, такие изменения могут быть обусловлены менее выраженным системным воспалительным ответом и, как следствие, недостаточной активацией антикоагулянтных механизмов, включая системы

протеина С и антитромбина III. В отличие от периодов циркуляции более вирулентных штаммов SARS-CoV-2 («Альфа» и «Дельта»), выраженная потребность в мобилизации компенсаторных противосвёртывающих реакций, вероятно, не формировалась, что на фоне сохранённой активности факторов коагуляции могло способствовать развитию состояния относительной гиперкоагуляции в постинфекционном периоде. Гликемические показатели, почечная функция и большинство биохимических параметров оставались сопоставимыми между группами.

Полученные результаты подчёркивают значимость учёта вирусного варианта SARS-CoV-2 при стратификации рисков у пациентов с СД 2 типа, планировании диспансерного наблюдения и разработке индивидуализированных программ реабилитации в постковидный период.

При анализе гликемического профиля и сопутствующих биохимических показателей существенных различий между подгруппами не выявлено. Однако важно отметить недостаточную полноту данных по гликированному гемоглобину: во многих случаях отсутствовало документированное значение целевого уровня HbA1c, необходимого для оценки компенсации СД 2 типа. Это ограничило возможность включения данного показателя в статистический анализ и подчёркивает проблему недостаточного репортирования параметров диабет-ассоциированной метаболической нагрузки в рутинной клинической практике.

Таким образом, полученные результаты подчеркивают важность учёта варианта SARS-CoV-2 при стратификации рисков у пациентов с СД 2 типа, а также необходимость усовершенствования системы учёта и мониторинга клинических и лабораторных показателей в условиях эпидемий.

На следующем этапе исследования были выявлены клинические особенности постковидного синдрома у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, включая характер, частоту и длительность симптомов, а также межгрупповые различия по сравнению с пациентами без СД. Согласно полученным данным, клинические проявления постковидного синдрома у пациентов с СД 2 типа характеризуются большей выраженностью и распространённостью симптомов по сравнению с общей популяцией. Наиболее частым симптомом в данной группе была одышка при физической нагрузке - 61,8% случаев ( $p < 0,001$ ), тогда как в контрольной группе преобладала усталость (46,3%). При этом, несмотря на отсутствие специфических симптомов, характерных исключительно для пациентов с СД 2 типа, у данной категории больных отмечено значимо более частое и пролонгированное мультисистемное поражение. Существенно чаще фиксировались такие проявления, как снижение умственной работоспособности ( $p < 0,001$ ; OR = 2,4), стеснение в грудной клетке ( $p = 0,005$ ; OR = 2,1), полиурия ( $p < 0,001$ ; OR = 5,1), никтурия ( $p < 0,001$ ; OR = 3,7) и тревожность ( $p < 0,001$ ; OR = 2,4). Эти результаты подтверждают более тяжёлое и пролонгированное течение постковидного синдрома у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Дополнительный вклад в тяжесть постковидного течения у пациентов с сахарным диабетом 2 типа вносили отсутствие вакцинации и пожилой возраст. Согласно полученным данным, у невакцинированных пациентов

распространённость ключевых симптомов постковидного синдрома была в 1,5–2 раза выше по сравнению с вакцинированными: утомляемость — 65,2% против 35,3%, дыхательный дискомфорт — 60,1% против 26,0%, головные боли — 47,7% против 32,4% (все  $p < 0,001$ ). Кроме того, в группе вакцинированных 82,2% пациентов не нуждались в госпитализации ( $p < 0,001$ ; OR = 3,1), а необходимость коррекции сахароснижающей терапии регистрировалась в два раза реже (32,4% против 67,6%;  $p = 0,012$ ; OR = 2,8).

Эти данные подчёркивают протективную роль вакцинации и необходимость её приоритизации у лиц с хроническими метаболическими нарушениями. Полученные результаты также подтверждают значимость длительного диспансерного наблюдения за пациентами с СД 2 типа, перенёвшими COVID-19, с акцентом на мультисистемную оценку симптомов и своевременное терапевтическое вмешательство. Актуальным остаётся дальнейшее изучение отдалённых иммунометаболических последствий у данной категории больных, особенно с учётом возрастных факторов и вариабельности клинических фенотипов постковидного синдрома.

При изучении клинико-иммунологических особенностей постковидного синдрома у пациентов, перенёвших коронавирусную инфекцию более года назад, было установлено, что наиболее частым симптомом постковидного синдрома являлась кардиосимптоматика (30,7%). Далее по частоте встречаемости следовали общая слабость (21,3%) и когнитивные нарушения (21,3%).

При сравнительном анализе рутинных лабораторных показателей у пациентов с постковидным и без постковидного синдрома, показал отсутствие статистически значимых различий между группами с постковидным синдромом и без него ( $p > 0,05$ ). Показатели общего анализа крови, включая уровень гемоглобина, количество эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, а также значения СОЭ и лейкоцитарной формулы, находились в пределах референсных норм и были сопоставимы в обеих группах. Исключение составил показатель палочкоядерных нейтрофилов, для которого при одинаковых медианных значениях отмечено статистически значимое различие ( $p = 0,033$ ), вероятно обусловленное неравномерностью распределения внутри выборок. Показатели биохимического профиля, включая трансаминазы, щелочную фосфатазу, креатинфосфокиназу, лактатдегидрогеназу, показатели углеводного и липидного обмена, не имели достоверных различий ( $p > 0,05$ ). Умеренное повышение коэффициента де Ритиса у пациентов без постковидного синдрома ( $p = 0,019$ ) не носило клинического значения. Концентрация специфических IgG к SARS-CoV-2 была сопоставимой в обеих подгруппах, что свидетельствует об отсутствии различий в напряжённости гуморального иммунного ответа. Эти данные позволяют предположить, что развитие постковидного синдрома у пациентов может проявляться преимущественно на клиническом уровне, без выраженных отклонений в рутинных лабораторных показателях.

Тем не менее, при детальном анализе отдельных клинических симптомов постковидного синдрома были выявлены статистически значимые изменения лабораторных и антропометрических показателей. У пациентов со слабостью

отмечалось снижение эритроцитов (4,2 против 4,5 ммоль/л;  $p = 0,024$ ) и эозинофилов (3,0 против 3,0;  $p = 0,032$ ). При неврологической симптоматике выявлено снижение сатурации (94 против 95;  $p = 0,017$ ), гемоглобина (142 против 134 г/л;  $p = 0,032$ ), глюкозы (6,9 против 5,3 ммоль/л;  $p = 0,030$ ) и повышение щелочной фосфатазы (235 против 229 Ед/л;  $p = 0,048$ ). Когнитивные нарушения сопровождались снижением гемоглобина (126 против 137 г/л;  $p = 0,047$ ) и эритроцитов (4,2 против 4,5 ммоль/л;  $p = 0,045$ ) при повышении гликированного гемоглобина (6,5 против 6,3%;  $p = 0,050$ ). У больных с опорно-двигательной симптоматикой отмечено увеличение массы тела (86,0 против 70,0 кг;  $p = 0,014$ ), объёма талии (100 против 89 см;  $p = 0,018$ ), бёдер (119 против 103 см;  $p = 0,051$ ) и ЛДГ (383 против 337 Ед/л;  $p = 0,041$ ). У пациентов с другими жалобами выявлено повышение АсТ (39,4 против 31,5 Ед/л;  $p = 0,006$ ) и объёма талии (95 против 89 см;  $p = 0,048$ ).

Полученные данные подтверждают наличие специфических лабораторно-метаболических коррелятов клинических проявлений постковидного синдрома, отражающих нарушения обмена веществ, гипоксические и воспалительные процессы у пациентов, перенёсших COVID-19. Эти данные подчеркивают наличие патофизиологических связей между отдельными клиническими проявлениями постковидного синдрома и изменениями в функциональном состоянии организма.

В других исследованиях когнитивные нарушения, усталость и мышечная слабость после COVID-19 в других исследованиях сопровождались повышением воспалительных маркеров, включая интерлейкин-6, С-реактивный белок, ферритин и D-димер [181].

А также проведённый сравнительный анализ показал, что спустя год после перенесённого COVID-19 лабораторные показатели вакцинированных и невакцинированных пациентов с постковидным синдромом оставались в пределах физиологических значений и не имели достоверных различий по большинству параметров ( $p > 0,05$ ). Единственным статистически значимым отличием было повышение уровня тромбоцитов у вакцинированных -  $285 \times 10^9$ /л против  $254 \times 10^9$ /л ( $p = 0,036$ ), что, вероятно, связано с поствакцинальной стимуляцией мегакариоцитарного звена и активацией адаптивного иммунного ответа. Незначимо более высокий уровень АсТ у вакцинированных (38,8 против 29,5 Ед/л;  $p = 0,046$ ) не имел клинического значения и, вероятно, отражал индивидуальные метаболические колебания. Показатели углеводного обмена были сопоставимыми ( $p > 0,2$ ), что свидетельствует о сохранении метаболической стабильности в обеих группах.

Уровень IgG-антител к SARS-CoV-2 также существенно не различался между вакцинированными и невакцинированными (174 против 180,2 ВАУ/мл;  $p = 0,206$ ), однако тенденция к более высоким значениям у невакцинированных, вероятно, отражает естественную постинфекционную иммунизацию, тогда как стабильно выраженные титры у вакцинированных подтверждают сохранение поствакцинальной иммунной памяти спустя год после болезни. Эти данные свидетельствуют об отсутствии отрицательного влияния вакцинации на гематологические и биохимические показатели и подтверждают её роль в

формировании длительной специфической защиты у пациентов, перенёсших COVID-19.

Касательно пациентов с сахарным диабетом 2 типа и без него установлено, что спустя год и более после перенесённой коронавирусной инфекции структура и частота клинических проявлений постковидного синдрома остаются сопоставимыми, что свидетельствует о сходных патогенетических механизмах его формирования, не зависящих от метаболического статуса пациентов. Различия по большинству симптомов не достигали статистической значимости ( $p > 0,05$ ), что указывает на сходные механизмы развития и сохранения постковидного синдрома вне зависимости от метаболического статуса. При этом у больных с СД 2 типа отмечалась тенденция к более высокой частоте жалоб, вероятно связанная с хроническим воспалением и сосудистыми нарушениями, характерными для диабета.

Сравнительный анализ лабораторных показателей показал, что наличие сахарного диабета 2 типа не сопровождалось существенными изменениями гематологических и биохимических параметров. Уровни гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов и ферментов печени оставались в пределах нормы и были сопоставимыми в обеих группах (все  $p > 0,05$ ), что свидетельствует об отсутствии выраженных воспалительных и метаболических нарушений. Статистически значимые различия выявлены только по показателям углеводного обмена: у пациентов с СД 2 типа сохранялись более высокие уровни глюкозы (7,1 против 5,1 ммоль/л;  $p = 0,001$ ) и гликированного гемоглобина (7,0 % против 6,1 %;  $p = 0,001$ ). У пациентов с сахарным диабетом 2 типа отмечен более высокий уровень IgG-антител к SARS-CoV-2 - 193,25 ВАУ/мл (144,9–262,3) против 165 ВАУ/мл (117–213,4) у лиц без диабета ( $p = 0,028$ ), что отражает более выраженную активацию гуморального иммунного ответа.

Таким образом, на основании полученных данных были сформулированы ключевые выводы и предложены практические рекомендации, направленные на оптимизацию диспансерного наблюдения, профилактику и реабилитацию пациентов с сахарным диабетом 2 типа в условиях постковидного периода, с учётом клинко-иммунологических особенностей и эпидемиологических тенденций.

## 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.

## Практические рекомендации

1. Пациенты с сахарным диабетом 2 типа, перенёвшие COVID-19, должны рассматриваться как группа повышенного риска развития постковидного синдрома. Рекомендуется расширенное диспансерное наблюдение с участием эндокринолога, кардиолога, невролога и пульмонолога не реже одного раза в 6 месяцев в течение первого года после перенесённой инфекции.

2. Контроль углеводного обмена является ключевым направлением ведения пациентов в постковидный период. Ежедневное определение глюкозы плазмы и HbA1c проводится не реже одного раза в 3 месяца. Целевые значения устанавливаются индивидуально, с учётом возраста, длительности диабета, наличия сердечно-сосудистых заболеваний и риска гипогликемий

3. В постковидный период рекомендуется лабораторный мониторинг показателей системного воспаления и органной функции. Контролируются уровни С-реактивного белка, ферритина, ЛДГ, АсТ, АлТ, креатинина и электролитов, а также сатурация кислорода, особенно у пациентов с затяжными симптомами или коморбидной патологией.

4. При признаках декомпенсации углеводного обмена (гипергликемия > 10 ммоль/л, повышение HbA1c > 7,5 %) рекомендуется пересмотр терапии. Предпочтительно использование базально-болюсной инсулинотерапии; при сохранной функции почек (СКФ > 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) допустимо продолжение метформина и/или ингибиторов ДПП-4. Препараты SGLT-2 следует временно отменять при признаках дегидратации и кетонурии.

5. Пациентам с когнитивными и психоэмоциональными нарушениями в постковидный период рекомендуется консультация невролога и психиатра.

6. Рекомендуются дозированные аэробные нагрузки (не менее 30 минут 4–6 раз в неделю), дыхательная гимнастика, рациональное питание с ограничением соли (<5 г/сут) и простых углеводов, отказ от курения и алкоголя.

7. Вакцинация и ревакцинация пациентов с СД 2 типа являются важным компонентом профилактики тяжёлого течения COVID-19. Ревакцинация проводится не ранее чем через 3 месяца после перенесённого заболевания, преимущественно мРНК-вакцинами;

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 COVID-19 cases | WHO COVID-19 dashboard // datadot. <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases>. дата обращения: 18.12.2024.
- 2 COVID-19 deaths | WHO COVID-19 dashboard // datadot. <https://data.who.int/dashboards/covid19/deaths>. дата обращения: 18.12.2024.
- 3 Poorolajal J. The global pandemics are getting more frequent and severe // J. Res. Health Sci. 2021. Т. 21, № 1. С. e00502.
- 4 Overview | COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 | Guidance | NICE,.- 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>. дата обращения: 19.12.2024.
- 5 Altynbekova S. и др. 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.
- 6 Lopez-Leon S. и др. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis: 1 // Sci. Rep. Nature Publishing Group.- 2021.- Vol. 11.- № 1.- P. 1–12.
- 7 Salmon-Ceron D. и др. Clinical, virological and imaging profile in patients with prolonged forms of COVID-19: A cross-sectional study // J. Infect. Elsevier.- 2021.- Vol. 82.- № 2. -P. 1–4.
- 8 Puntmann V.O. и др. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) // JAMA Cardiol. -2020. -Vol. 5.- № 11.- P. 1265–1273.
- 9 Chen J. и др. Mutations Strengthened SARS-CoV-2 Infectivity // J. Mol. Biol. -2020. -Vol. 432.- № 19. -P. 5212–5226.
- 10 Pal R., Bhadada S.K. COVID-19 and diabetes mellitus: An unholy interaction of two pandemics // Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev. -2020.- Vol. 14.- № 4. -P. 513–517.
- 11 Ren H. и др. Association of the insulin resistance marker TyG index with the severity and mortality of COVID-19 // Cardiovasp. Diabetol.- 2020.- Vol. 19.- № 1. 58 p.
- 12 Izquierdo-Condoy J.S. и др. Long COVID at Different Altitudes: A Countrywide Epidemiological Analysis // Int. J. Environ. Res. Publip. Health.- 2022.- Vol. 19.- № 22.- P. 46-73.
- 13 Kuodi P. и др. Association between BNT162b2 vaccination and reported incidence of post-COVID-19 symptoms: cross-sectional study 2020-21, Israel // NPJ Vaccines. -2022. -Vol. 7.- 101 p.
- 14 Zhou P. и др. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin // Nature. Nature Publishing Group.- 2020.- Vol. 579.- № 7798. - P. 270–273.
- 15 Pachetti M. и др. Emerging SARS-CoV-2 mutation hot spots include a novel RNA-dependent-RNA polymerase variant // J. Transl. Med.- 2020.- Vol. 18.- № 1. - 179 p.
- 16 de Wit E. и др. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses // Nat. Rev. Microbiol. Nature Publishing Group.- 2016.- Vol

- . 14.- № 8.- P. 523–534.
- 17 Hoffmann M. и др. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells. *bioRxiv*.- 2020. - 202 p.
- 18 Tracking SARS-CoV-2 variants. <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>. дата обращения: 19.12.2024.
- 19 Rambaut A. и др. A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology // *Nat. Microbiol.* Nature Publishing Group.- 2020.- Vol. 5.-№ 11. -P. 1403–1407.
- 20 Davies N.G. и др. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England // *Science*. -2021. -Vol. 372.- № 6538. -305 p.
- 21 Tegally H. и др. Detection of a SARS-CoV-2 variant of concern in South Africa // *Nature*. Nature Publishing Group.- 2021.- Vol. 592.- № 7854. - P. 438–443.
- 22 Radvak P. и др. SARS-CoV-2 B.1.1.7 (alpha) and B.1.351 (beta) variants induce pathogenic patterns in K18-hACE2 transgenic mice distinct from early strains // *Nat. Commun.* Nature Publishing Group.- 2021. -Vol. 12.- № 1.- 6559 p.
- 23 Naveca F.G. и др. COVID-19 in Amazonas, Brazil, was driven by the persistence of endemic lineages and P.1 emergence // *Nat. Med.* Nature Publishing Group.- 2021.- Vol. 27.- № 7. -P. 1230–1238.
- 24 Faria N.R. и др. Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil // *Science*. -2021. -Vol. 372.- № 6544.- P. 815–821.
- 25 Liu Y. и др. Delta spike P681R mutation enhances SARS-CoV-2 fitness over Alpha variant // *Cell Rep.*-2022. -Vol. 39.- № 7.- P. 110-829.
- 26 Planas D. и др. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization // *Nature*. -2021. -Vol. 596.- № 7871. -P. 276–280.
- 27 Mlcochova P. и др. SARS-CoV-2 B.1.617.2 Delta variant replication and immune evasion // *Nature*. Nature Publishing Group.- 2021.- Vol. 599.- № 7883. -P. 114–119.
- 28 Cele S. и др. Omicron extensively but incompletely escapes Pfizer BNT162b2 neutralization // *Nature*. -2022. -Vol. 602.- № 7898. -P. 654–656.
- 29 Dhawan M. и др. Omicron variant (B.1.1.529) and its sublineages: What do we know so far amid the emergence of recombinant variants of SARS-CoV-2? // *Biomed. Pharmacother.* -2022. -Vol. 154.- P. 113-522.
- 30 Darvishi M., Rahimi F., Talebi Bezmin Abadi A. SARS-CoV-2 Lambda (P.37): An emerging variant of concern? // *Gene Rep.* -2021. -Vol. 25. P. 101-378.
- 31 Kimura I. и др. The SARS-CoV-2 Lambda variant exhibits enhanced infectivity and immune resistance // *Cell Rep.* - 2022.- Vol. 38.- № 2.- P. 110-218.
- 32 Uriu K. и др. Neutralization of the SARS-CoV-2 Mu Variant by Convalescent and Vaccine Serum // *N. Engl. J. Med.* -2021. -Vol. 385.- № 25.- P. 2397–2399.
- 33 Altynbekova S.A. и др. 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.

- 34 Zhou B. и др. SARS-CoV-2 spike D614G variant confers enhanced replication and transmissibility. *bioRxiv*.- 2020. - 202 p.
- 35 SARS-CoV-2 genomic sequencing for public health goals: Interim guidance. -2021.
- 36 Kotov I.A. и др. Genomic surveillance of SARS-CoV-2 in Russia: insights from the VGARus platform: 4 // *J. Microbiol. Epidemiol. Immunobiol.* -2024.- Vol. 101.- № 4.- P. 435–447.
- 37 Информация о вариантах SARS-CoV-2 // НЦОЗ.- 2023. <https://hls.kz/ru/archives/41590>. дата обращения: 19.12.2024.
- 38 Fernández-de-las-Peñas P. и др. Defining Post-COVID Symptoms (Post-Acute COVID, Long COVID, Persistent Post-COVID): An Integrative Classification // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* -2021.- Vol. 18.- № 5. - 2621 p.
- 39 Maltezou H.P., Pavli A., Tsakris A. Post-COVID Syndrome: An Insight on Its Pathogenesis // *Vaccines*.- 2021.- Vol. 9.- № 5. -497 p.
- 40 Bernd Raffener и др. Multisystem Inflammatory Syndrome of Adults (MIS-A) as Delayed Severe Presentation of SARS-CoV-2 Infection: A Description of Two Cases // *J Clin Med*.- 2024 Nov 5;13(22):6632. doi: 10.3390/jcm13226632.
- 41 Gautret P. и др. Natural history of COVID-19 and therapeutic options // *Expert Rev. Clin. Immunol.* Taylor & Francis.- 2020. -Vol. 16.- № 12.- P. 1159–1184.
- 42 Trougakos I.P. и др. Insights to SARS-CoV-2 life cycle, pathophysiology, and rationalized treatments that target COVID-19 clinical complications // *J. Biomed. Sci.* -2021.- Vol. 28.-№1.- 9 p.
- 43 Sbierski-Kind J. и др. Persistent immune abnormalities discriminate post-COVID syndrome from convalescence // *Infection*.- 2024. -Vol. 52.- № 3. - P. 1087–1097.
- 44 Орлова Е.А и др. Механизмы аутоиммунной патологии постковидного синдрома. *Acta Biomedica Scientifica*.- 2022.- №7(5).- С. 62-76. <https://doi.org/10.29413/ABS.2022-7.5-1.8>.
- 45 Townsend L. и др. Prolonged elevation of D-dimer levels in convalescent COVID-19 patients is independent of the acute phase response // *J. Thromb. Haemost. Elsevier*.- 2021.- Vol. 19.- № 4.- P. 1064–1070.
- 46 Stratton P.W., Tang Y.-W., Lu H. Pathogenesis-directed therapy of 2019 novel coronavirus disease // *J. Med. Virol.*- 2021.- Vol. 93.- № 3. -P. 1320–1342.
- 47 Vineet Chopra и др. Sixty-Day Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19 | *Ann Intern Med*. -2021.-№174(4).-P. 576-578.doi: 10.7326/M20-5661.
- 48 Tianqi Yang и др. Sequelae of COVID-19 among previously hospitalized patients up to 1 year after discharge: a systematic review and meta-analysis | *Infection*. -2022.-№50(5).-P.1067-1109.doi: 10.1007/s15010-022-01862-3.
- 49 Huppert L.A., Matthay M.A., Ware L.B. Pathogenesis of Acute Respiratory Distress Syndrome // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* Thieme Medical Publishers. -2019. -Vol. 40.- №1.- P. 31–39.
- 50 Nalbandian A. и др. Post-acute COVID-19 syndrome // *Nat. Med.* Nature Publishing Group, 2021.- Vol. 27.- № 4.- P. 601–615.

- 51 Maximilian Ackermann и др. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19 | *N Engl J Med.*- 2020.-№383(2).-P. 120-128.doi: 10.1056/NEJMoa2015432. Epub 2020 May 21.
- 52 Ankit Bharat и др. Lung transplantation for patients with severe COVID-19 | *Sci Transl Med.* -2020.- №12(5).- P. 42-82. doi: 10.1126/scitranslmed.abe4282. Epub 2020 Nov 30.
- 53 Xie Y. и др. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19 // *Nat. Med.* Nature Publishing Group.- 2022. Vol. 28.- № 3. - P. 583–590.
- 54 Emma Rezel-Potts и др. Cardiometabolic outcomes up to 12 months after COVID-19 infection. A matched cohort study in the UK | *PLoS Med.* -2022 .-№19(7).- P. 40-52. doi: 0.1371/journal.pmed.1004052.
- 55 Diana Lindner и др. Association of Cardiac Infection With SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases *JAMA Cardiol.* -2020.-№5(11).-P. 1281-1285.doi: 10.1001/jamacardio.2020.3551.
- 56 Lazzerini P.E. и др. Cardioimmunology of arrhythmias: the role of autoimmune and inflammatory cardiac channelopathies // *Nat. Rev. Immunol.* Nature Publishing Group.-2019. -Vol. 19.- № 1.- P. 63–64.
- 57 Felicitas Escher и др. Detection of viral SARS-CoV-2 genomes and histopathological changes in endomyocardial biopsies. *ESC Heart Fail.* -2020 .-№(5).- P. 2440-2447.doi: 10.1002/ehf2.12805.
- 58 Pinzon R.T. и др. Persistent neurological manifestations in long COVID-19 syndrome: A systematic review and meta-analysis // *J. Infect. Public Health.* -2022. -Vol. 15.- № 8.- P. 856–869.
- 59 Groff D. и др. Short-term and Long-term Rates of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review // *JAMA Netw. Open.* 2021. -Vol. 4.- № 10. - P. e2128568.
- 60 Han Y. и др. Neuropsychiatric manifestations of COVID-19, potential neurotropic mechanisms, and therapeutic interventions // *Transl. Psychiatry.* Nature Publishing Group. - 2021. - Vol. 11. - № 1. -P. 1–20.
- 61 Lorenzo Muccioli и др. Reply to the Letter “COVID-19-Associated Encephalopathy and Cytokine-Mediated Neuroinflammation”. *Ann Neurol.* -2020.-№8(4).- P. 861-862. doi: 10.1002/ana.25856.
- 62 Kieron South, Laura McCulloch, Barry W McColl и др. Preceding infection and risk of stroke: An old concept revived by the COVID-19 pandemic. *Int J Stroke.* -2020.-№15(7).- P.722–732. doi: 10.1177/1747493020943815
- 63 Carlos Manuel Romero-Sánchez и др. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19 | *Neurology.*- 2020.-№95(8).-P. 1060-1070. doi: 10.1212/WNL.0000000000009937.
- 64 Reichard R.R. и др. Neuropathology of COVID-19: a spectrum of vascular and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)-like pathology // *Acta Neuropathol. (Berl.)*. -2020.- Vol. 140.- № 1. - P. 1–6.
- 65 Perrin R. и др. Into the looking glass: Post-viral syndrome post COVID-19 // *Med. Hypotheses.* -2020.- Vol. 144. -P. 11-55.

- 66 Alonso-Lana S. и др. Cognitive and Neuropsychiatric Manifestations of COVID-19 and Effects on Elderly Individuals with Dementia // *Front. Aging Neurosci. Frontiers.*- 2020. -Vol. 12.
- 67 Garcia-Oscos F. и др. The stress-induced cytokine interleukin-6 decreases the inhibition/excitation ratio in the rat temporal cortex via Trans signaling // *Biol. Psychiatry.*- 2012. -Vol. 71.- № 7. -P. 574–582.
- 68 Markus Ameres и др. Association of neuronal injury blood marker neurofilament light chain with mild-to-moderate COVID-19 | *J Neurol.* -2020.- №67(12).-P. 3476-3478.doi: 10.1007/s00415-020-10050-y.
- 69 Han Q. и др. Long-Term Sequelae of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis of One-Year Follow-Up Studies on Post-COVID Symptoms // *Pathog. Basel Switz.* - 2022. -Vol. 11. - № 2. -P. 269.
- 70 Chen C. и др. Global Prevalence of Post-Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review // *J. Infect. Dis.* - 2022. -Vol. 226.- № 9. -P. 1593–1607.
71. Cheung K.S. и др. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis // *Gastroenterology. Elsevier.*- 2020. -Vol. 159.- № 1.- P. 81–95.
- 72 Xiao F. и др. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2 // *Gastroenterology. Elsevier.*- 2020. -Vol. 158.- № 6.- P. 1831-1833.
- 73 Donati Zeppa S. и др. Gut Microbiota Status in COVID-19: An Unrecognized Player? // *Front. Cell. Infect. Microbiol. Frontiers.*- 2020.- Vol. 10.
- 74 Bradley K.P. и др. Microbiota-Driven Tonic Interferon Signals in Lung Stromal Cells Protect from Influenza Virus Infection // *Cell Rep. Elsevier.*- 2019. -Vol. 28.- № 1. -P. 245-256..
- 75 Helms J. и др. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study // *Intensive Care Med.* -2020. -Vo. 46.- № 6. -P. 1089–1098.
- 76 Hadid T., Kafri Z., Al-Katib A. Coagulation and anticoagulation in COVID-19 // *Blood Rev.*- 2021. -Vol. 47. -P 100-761.
- 77 Roberts L.N. и др. Postdischarge venous thromboembolism following hospital admission with COVID-19 // *Blood.* -2020. -Vol. 136.- № 11.- P. 1347–1350.
- 78 D G. и др. Postdischarge thromboembolic outcomes and mortality of hospitalized patients with COVID-19: the CORE-19 registry // *Blood.* -2021.
- 79 Leentjens J. и др. COVID-19-associated coagulopathy and antithrombotic agents-lessons after 1 year // *Lancet Haematol.*- 2021.-Vol. 8.- № 7.- P. 524–533.
80. Mirzagalebovna T. I., Nusratovna P. N., Nishanovna R. G. The impact of COVID-19 on the endocrine system: an overview // *World Bull. Public Health.* - 2023. -Vol. 25. -P. 16–18.
- 81 Banerjee M., Pal R., Dutta S. Risk of incident diabetes post-COVID-19: A systematic review and meta-analysis // *Prim. Care Diabetes. Elsevier.*-2022. -Vol. 16.- № 4.- P. 591–593.

- 82 Bronson S.P. Practical scenarios and day-to-day challenges in the management of diabetes in COVID-19 - Dealing with the «double trouble» // *Prim. Care Diabetes*. 2021. -Vol. 15.- № 4. -P. 737–739.
- 83 Coate K.P. и др. SARS-CoV-2 Cell Entry Factors ACE2 and TMPRSS2 are Expressed in the Pancreas but are Not Enriched in Islet Endocrine Cells // *BioRxiv Prepr. Serv. Biol.* -2020. -202 p.
- 84 Kusmartseva I. и др. ACE2 and SARS-CoV-2 Expression in the Normal and COVID-19 Pancreas. *bioRxiv*.-2020.- 202 p.
- 85 Yang L. и др. A Human Pluripotent Stem Cell-based Platform to Study SARS-CoV-2 Tropism and Model Virus Infection in Human Cells and Organoids // *Cell Stem Cell*. -2020.- Vol. 27.- № 1. -P 125-136.
- 86 Fignani D. и др. SARS-CoV-2 Receptor Angiotensin I-Converting Enzyme Type 2 (ACE2) Is Expressed in Human Pancreatic  $\beta$ -Cells and in the Human Pancreas Microvasculature // *Front. Endocrinol.* -2020.- Vol. 11.- P. 596-898.
- 87 Kim S.H. и др. New-Onset Diabetes After COVID-19 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* -2023.- Vol. 108.- № 11. -P. 1164–1174.
- 88 Thirunavukkarasu Sathish и др. Proportion of newly diagnosed diabetes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* - 2021 .-№3(3).-P.870-874. doi: 10.1111/dom.14269. Epub 2020 Dec 29.
- 89 Ssentongo P. и др. Association of COVID-19 with diabetes: a systematic review and meta-analysis // *Sci. Rep. Nature Publishing Group*.- 2022. -Vol. 12.- № 1.- P. 20-191.
- 90 Zhang T. и др. Risk for newly diagnosed diabetes after COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *BMC Med.* -2022. -Vol. 20.- № 1.- 444 p.
- 91 Unsworth R. и др. New-Onset Type 1 Diabetes in Children During COVID-19: Multicenter Regional Findings in the U.K // *Diabetes Care*. -2020.- Vol. 43.- № 11. -P. -170–171.
- 92 Vlad A. и др. Increased Incidence of Type 1 Diabetes during the COVID-19 Pandemic in Romanian Children // *Med. Kaunas Lith.* -2021. -Vol. 57.- № 9. - 973 p.
- 93 Kamrath P. и др. Ketoacidosis in Children and Adolescents With Newly Diagnosed Type 1 Diabetes During the COVID-19 Pandemic in Germany // *JAMA*. - 2020.- Vol. 324.- № 8. -P. 801–804.
- 94 Barrett P.E. Risk for Newly Diagnosed Diabetes 30 Days After SARS-CoV-2 Infection Among Persons Aged 18 Years — United States, March 1, 2020–June 28, 2021 // *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* -2022. -Vol. 71.
- 95 Farag A.A. и др. Newly Diagnosed Diabetes in Patients with COVID-19: Different Types and Short-Term Outcomes // *Trop. Med. Infect. Dis.*- 2021.- Vol. 6.- № 3. - 142 p.
- 96 Robbins-Juarez S.Y. и др. Outcomes for Patients With COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Kidney Int. Rep.* - 2020. -Vol. 5.-№ 8.- P. 1149–1160.
- 97 Su H. и др. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China // *Kidney Int.* -2020.- Vol. 98.- № 1. P. 219–227.

- 98 Velez J.P.Q., Caza T., Larsen P.P. COVAN is the new HIVAN: the re-emergence of collapsing glomerulopathy with COVID-19 // *Nat. Rev. Nephrol.* -2020.- Vol. 16.- № 10.- P. 565–567.
- 99 Chan L. и др. AKI in Hospitalized Patients with COVID-19 // *J. Am. Soc. Nephrol. JASN.* -2021. -Vol. 32.- № 1.- P. 151–160.
- 100 Sk Abd Razak R. и др. Post-COVID syndrome prevalence: a systematic review and meta-analysis // *BMC Public Health.* -2024.- Vol. 24.- № 1. - P. 17-85.
- 101 Moy F.M. и др. Long COVID and its associated factors among COVID survivors in the community from a middle-income country-An online cross-sectional study // *PloS One.* -2022. -Vol. 17.- № 8.- P. 273-364.
- 102 Arjun M.P. и др. Characteristics and predictors of Long COVID among diagnosed cases of COVID-19 // *PloS One.* -2022.- Vol. 17.- № 12.- P. 278-825.
- 103 Kayaaslan B. и др. Post-COVID syndrome: A single-center questionnaire study on 1007 participants recovered from COVID-19 // *J. Med. Virol.* -2021. -Vol. 93.- № 12.- P. 6566–6574.
- 104 Jabali M.A. и др. Persistent Symptoms Post-COVID-19: An Observational Study at King Abdulaziz Medical City, Jeddah, Saudi Arabia // *Cureus.* -Vol.14.- № 4.- 234 p.
- 105 ARGUN BARIŞ S., BAYDAR TOPRAK O., Cetinkaya P. D. и др. The predictors of long-COVID in the cohort of Turkish Thoracic Society- TURCOVID multicenter registry: One year follow-up results | *ASIAN PACIFIC JOURNAL OF TROPICAL MEDICINE.*-2022.- Vol.15.-№9, P.400-409. DOI: 10.4103/1995-7645.354422.
- 106 Amenta E.M. и др. Postacute COVID-19: An Overview and Approach to Classification // *Open Forum Infect. Dis.* -2020. -Vol. 7.- № 12.-509 p.
- 107 Imoto W. и др. A cross-sectional, multicenter survey of the prevalence and risk factors for Long COVID // *Sci. Rep. Nature Publishing Group.* -2022.- Vol. 12.- № 1. -P. 22-413.
- 108 Wong-Chew R.M. и др. Symptom cluster analysis of long COVID-19 in patients discharged from the Temporary COVID-19 Hospital in Mexico City // *Ther. Adv. Infect. Dis.* -2022.- Vol. 9. - P. 204-993.
- 109 Munblit D. и др. Incidence and risk factors for persistent symptoms in adults previously hospitalized for COVID-19 // *Clin. Exp. Allergy J. Br. Soc. Allergy Clin. Immunol.* -2021. -Vol. 51.-№ 9. -P. 1107–1120.
- 110 Ghosn J. и др. Persistent COVID-19 symptoms are highly prevalent 6 months after hospitalization: results from a large prospective cohort // *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* -2021. -Vo; 27.- № 7. -P. 1041-1044.
- 111 Bai F. и др. Female gender is associated with long COVID syndrome: a prospective cohort study // *Clin. Microbiol. Infect.* -2022. -Vol. 28.- № 4. - 611 p.
- 112 Qiutang Xiong, Ming Xu, Jiao Li и др. Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: a single-centre longitudinal study - *Clinical Microbiology and Infection. Clin Microbiol Infect.*- 2021.-№27(1).- P. 89-95.doi: 10.1016/j.cmi.2020.09.023. Epub 2020 Sep 23.

- 113 American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes.—2022 // *Diabetes Care*. -2021. -Vol. 45.-№ 1. -P. 17–38.
- 114 International Diabetes Federation. <https://idf.org/>. дата обращения: 25.12.2024.
- 115 Critchley J.A. и др. Glycemic Control and Risk of Infections Among People With Type 1 or Type 2 Diabetes in a Large Primary Care Cohort Study // *Diabetes Care*. -2018.- Vol. 41.- № 10.- P. 2127–2135.
- 116 Alexandraki K.I. и др. Cytokine secretion in long-standing diabetes mellitus type 1 and 2: associations with low-grade systemic inflammation // *J. Clin. Immunol.* -2008. -Vol. 28.-№ 4. -P. 314–321.
- 117 Lecube A. и др. Phagocytic activity is impaired in type 2 diabetes mellitus and increases after metabolic improvement // *PloS One*. -2011. -Vol. 6.- № 8.- P. 23-66.
- 118 Tay M.Z. и др. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention // *Nat. Rev. Immunol.* -2020. -Vol. 20.- № 6.- P. 363–374.
- 119 Huang J. и др. Distinct neutrophil counts and functions in newly diagnosed type 1 diabetes, latent autoimmune diabetes in adults, and type 2 diabetes // *Diabetes Metab. Res. Rev.* -2019. -Vol. 35.-№ 1.- P. 30-64.
- 120 Kim J.H. и др. Relationship between natural killer cell activity and glucose control in patients with type 2 diabetes and prediabetes // *J. Diabetes Investig.* -2019. -Vol. 10.- № 5. -P. 1223–1228.
- 121 Menart-Houtermans B. и др. Leukocyte profiles differ between type 1 and type 2 diabetes and are associated with metabolic phenotypes: results from the German Diabetes Study (GDS) // *Diabetes Care*. -2014. -Vol. 37.- № 8. - P. 2326–2333.
- 122 Randeria S.N. и др. Inflammatory cytokines in type 2 diabetes mellitus as facilitators of hypercoagulation and abnormal clot formation // *Cardiovasp. Diabetol.* -2019. -Vol. 18.-№ 1.- 72 p.
- 123 Jarczak D., Nierhaus A. Cytokine Storm—Definition, Causes, and Implications // *Int. J. Mol. Sci.* -2022. -Vol. 23.- № 19. -P. 11-40.
- 124 Frans A Kuypers. Hyperinflammation, apoptosis, and organ damage // *Exp Biol Med (Maywood)*.- 2022. - №247(13). - P.1112–1123. doi: 10.1177/15353702221090454.
- 125 Huang P. и др. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet Lond. Engl.* -2020.- Vol. 395.- № 102(23). -P. 497–506.
- 126 Hine J.L. и др. Association between glycaemic control and common infections in people with Type 2 diabetes: a cohort study // *Diabet. Med. J. Br. Diabet. Assoc.* -2017. -Vol. 34.- № 4.- P. 551–557.
- 127 Seshasai S.R.K. и др. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death // *N. Engl. J. Med. Massachusetts Medical Society*.- 2011. -Vol. 364.-№ 9.- P. 829–841.
- 128 Jain S. и др. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009 // *N. Engl. J. Med.* -2009.- Vol. 361.- № 20. -P. 1935–1944.

- 129 Allard R. и др. Diabetes and the severity of pandemic influenza A (H1N1) infection // *Diabetes Care*. -2010. -Vol. 33.- № 7. -P. 1491–1493.
- 130 Wilking H. и др. Mortality of 2009 pandemic influenza A(H1N1) in Germany // *Euro Surveill. Bull. Eur. Sur Mal. Transm. Eur. Commun. Dis. Bull.* -2010. -Vol. 15.- № 49.- P. 19-41.
- 131 Wang W. и др. Fasting plasma glucose is an independent predictor for severity of H1N1 pneumonia // *BMC Infect. Dis.* -2011. -Vol. 11.- 104 p.
- 132 Zhussupov B. и др. Analysis of COVID-19 pandemics in Kazakhstan: 2 // *J. Res. Health Sci. Hamadan University of Medical Sciences.*- 2021. -Vol. 21.- № 2.- 512 p.
- 133 Алтынбекова С.А и др. Пост-COVID-19-синдром и сахарный диабет: обзор. Фармация Казахстана.- 2022.-№3(242).-P.70-77. doi: 10.53511/PHARMKAZ.2022.81.85.012.
- 134 Yang X. и др. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study // *Lancet Respir. Med. Elsevier.*-2020. -Vol. 8.- № 5. -P. 475–481.
- 135 Li B. и др. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China // *Clin. Res. Cardiol. Off. J. Ger. Card. Sop.* -2020.- Vol. 109.- № 5.- P. 531–538.
- 136 Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention // *JAMA.* -2020.- Vol. 323.- № 13.- P. 1239–1242.
- 137 Patel V.B., Parajuli N., Oudit G.Y. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in diabetic cardiovascular complications // *Clin. Sci. Lond. Engl.* -1979. -Vol. 126.- № 7.- P. 471–482.
- 138 Abdi A. и др. Diabetes and COVID-19: A systematic review on the current evidences // *Diabetes Res. Clin. Pract.* -2020. -Vol. 166. -P. 108-347.
- 139 Raj V.S. и др. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC // *Nature.*- 2013. -Vol. 495.- № 7440. P. 251–254.
- 140 Iacobellis G. COVID-19 and diabetes: Can DPP4 inhibition play a role? // *Diabetes Res. Clin. Pract.*- 2020. -Vol. 162. -P. 108-125.
- 141 Fazeli Farsani S. и др. Chronic comorbidities in children with type 1 diabetes: a population-based cohort study // *Arch. Dis. Child.* -2015. -Vol. 100.- № 8. -P. 763–768.
- 142 Long A.N., Dagogo-Jack S. Comorbidities of diabetes and hypertension: mechanisms and approach to target organ protection // *J. Clin. Hypertens. Greenwich Conn.*- 2011.- Vol. 13.- № 4. P. 244–251.
- 143 Iglay K. и др. Prevalence and co-prevalence of comorbidities among patients with type 2 diabetes mellitus // *Curr. Med. Res. Opin.*- 2016. -Vol. 32.- № 7. -P. 1243–1252.
- 144 Mittal J. и др. High prevalence of post COVID-19 fatigue in patients with type 2 diabetes: A case-control study // *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.* -2021. -Vol. 15.- № 6.- P. 102-302.

- 145 Raveendran A.V., Misra A. Post COVID-19 Syndrome (“Long COVID”) and Diabetes: Challenges in Diagnosis and Management // *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.* -2021.- Vol. 15.- № 5. - P. 102-235.
- 146 Fernández-de-Las-Peñas P. и др. Prevalence of Post-COVID-19 Cough One Year After SARS-CoV-2 Infection: A Multicenter Study // *Lung.* -2021.- Vol. 199.- № 3. - P. 249–253.
- 147 Sudhakar M. и др. Mechanisms contributing to adverse outcomes of COVID-19 in obesity // *Mol. Cell. Biochem.* -2022. -Vol. 477.- № 4.- P. 1155–1193.
148. Muñoz-Fontela P. и др. Animal models for COVID-19 // *Nature.* Nature Publishing Group.- 2020.- Vol. 586.- № 7830. -P. 509–515.
149. Estes J.D., Wong S.W., Brenchley J.M. Nonhuman primate models of human viral infections // *Nat. Rev. Immunol.* -2018. -Vol. 18.- № 6. -P. 390–404.
- 150 Vuong Q.-H. и др. Covid-19 vaccines production and societal immunization under the serendipity-mindsponge-3D knowledge management theory and conceptual framework // *Humanit. Sop. Sci. Commun. Palgrave.*- 2022. -Vol. 9.- № 1. -P. 1–12.
- 151 Tregoning J.S. и др. Progress of the COVID-19 vaccine effort: viruses, vaccines and variants versus efficacy, effectiveness and escape // *Nat. Rev. Immunol.*- 2021. -Vol. 21.- № 10. -P. 626–636.
- 152 Wajnberg A. и др. Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months // *Science.* -2020.- Vol. 370.- № 65(1). -P. 1227–1230.
- 153 Sourij P. и др. Humoral immune response to COVID-19 vaccination in diabetes is age-dependent but independent of type of diabetes and glycaemic control: The prospective COVAC-DM cohort study // *Diabetes Obes. Metab.* -2022.- Vol. 24.- № 5.- P. 849–858.
- 154 Pal R. и др. Impaired anti-SARS-CoV-2 antibody response in non-severe COVID-19 patients with diabetes mellitus: A preliminary report // *Diabetes Metab. Syndr.* -2021. -Vol.- №15.- № 1.- P. 193–196.
- 155 Zhao J. и др. COVID-19: Coronavirus Vaccine Development Updates // *Front. Immunol.* - 2020. -Vol. 11. - P. 602-256.
- 156 Mullard A. How COVID vaccines are being divvied up around the world // *Nature.* -2020.
- 157 Costanzo M., De Giglio M.A.R., Roviello G.N. Anti-Coronavirus Vaccines: Past Investigations on SARS-CoV-1 and MERS-CoV, the Approved Vaccines from BioNTech/Pfizer, Moderna, Oxford/AstraZeneca and others under Development Against SARSCoV- 2 Infection // *Curr. Med. Chem.* -2022. - Vol. 29.- № 1.- P. 4–18.
- 158 Katulanda P. и др. Prevention and management of COVID-19 among patients with diabetes: an appraisal of the literature // *Diabetologia.*-2020. - Vol. 63.- № 8.- P. 1440–1452.
- 159 Spencer A.J. и др. Heterologous vaccination regimens with self-amplifying RNA and adenoviral COVID vaccines induce robust immune responses in mice // *Nat. Commun.*- 2021.- Vol. 12.- № 1.- P. 28-93.

160 Powers A.P., Aronoff D.M., Eckel R.H. COVID-19 vaccine prioritisation for type 1 and type 2 diabetes // *Lancet Diabetes Endocrinol.* -2021.- Vol. 9.-№ 3.- P. 140–141.

161 Kadali R.K. и др. Non-life-threatening adverse effects with COVID-19 mRNA-1273 vaccine: A randomized, cross-sectional study on healthcare workers with detailed self-reported symptoms // *J. Med. Virol.* -2021. - Vol. 93.- № 7.- P. 4420–4429.

162 Göbel P.H. и др. Headache Attributed to Vaccination Against COVID-19 (Coronavirus SARS-CoV-2) with the ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) Vaccine: A Multicenter Observational Cohort Study // *Pain Ther.* -2021. - Vol. 10.- № 2.- P. 1309–1330.

163 Barrett J.R. и др. Phase 1/2 trial of SARS-CoV-2 vaccine ChAdOx1 nCoV-19 with a booster dose induces multifunctional antibody responses // *Nat. Med.* -2021. -Vol. 27.- № 2. -P. 279–288.

164 Marchevsky N.G. и др. An exploratory analysis of the response to ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine in males and females // *EBioMedicine.* - 2022. - Vol. 81. -P. 104-128.

165 Bürzle O. и др. Adverse effects, perceptions and attitudes related to BNT162b2, mRNA-1273 or JNJ-78436735 SARS-CoV-2 vaccines: Population-based cohort // *NPJ Vaccines.* - 2023. - Vol. 8.- № 1.- 61 p.

166 Chen Y. и др. New-onset autoimmune phenomena post-COVID-19 vaccination // *Immunology.* -2022.- Vol. 165.- № 4.- P. 386–401.

167 Favalaro E.J., Pasalic L., Lippi G. Review and evolution of guidelines for diagnosis of COVID-19 vaccine induced thrombotic thrombocytopenia (VITT) // *Clin. Chem. Lab. Med. CCLM. De Gruyter.*-2022. - Vol. 60.- № 1. -P. 7–17.

168 Alexandre R Marra и др. The effectiveness of coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccine in the prevention of post-COVID-19 conditions: A systematic literature review and meta-analysis | *Antimicrob Steward Healthc Epidemiol.* -2023.- №3(1). -68 p. doi: 10.1017/ash.2023.447. eCollection 2023.

169 Notarte K.I. и др. Impact of COVID-19 vaccination on the risk of developing long-COVID and on existing long-COVID symptoms: A systematic review // *eClinicalMedicine. Elsevier.*-2022. - Vol. 53.

170 Altynbekova S. и др. Current concepts and challenges of COVID-19 vaccine prophylaxis in patients with type 2 diabetes mellitus // *SCIENCE & HEALTHCARE.* №1, 2024. Vol.132-140.

171 Strain W.D. и др. The Impact of COVID Vaccination on Symptoms of Long COVID: An International Survey of People with Lived Experience of Long COVID // *Vaccines.* -2022. - Vol. 10.- № 5. - 652 p.

172 Arnold D.T. и др. Are vaccines safe in patients with Long COVID? A prospective observational study. *medRxiv.*- 2021. - P. 202-225.

173 Viet-Thi Tran и др. Efficacy of COVID-19 Vaccination on the Symptoms of Patients With Long COVID: A Target Trial Emulation Using Data From the ComPaRe e-Cohort. *BMJ Med.* -2023 .-№2(1).- 229 p. doi: 10.1136/bmjmed-2022-000229. eCollection 2023.

174 Sadarangani M., Marchant A., Kollmann T.R. Immunological mechanisms of vaccine-induced protection against COVID-19 in humans // *Nat. Rev. Immunol.* -- 2021. - Vol. 21. - № 8. - P. 475–484.

175 Harris R.J. и др. Effect of Vaccination on Household Transmission of SARS-CoV-2 in England // *N. Engl. J. Med. Massachusetts Medical Society.* - 2021. - Vol. 385.-№ 8.- P. 759–760.

176 Fernando P Polack и др. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine // *N Engl J Med.* - 2020. - №383(27). - P. 2603-2615. doi: 10.1056/NEJMoa2034577.

177 Алтынбекова С.А и другие. Влияние новых классов сахароснижающих препаратов на клинико-лабораторные изменения у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в постковидном периоде | *Фармация Казахстана.* - 2014. <https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2025.89.39.019>.

178 Fedeli U. и др. Excess diabetes-related deaths: The role of comorbidities through different phases of the COVID-19 pandemic // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* - 2023. - Vol. 33.- № 9. - P. 1709–1715.

179 Hartmann-Boyce J. и др. The impact of the COVID-19 pandemic and associated disruptions in health-care provision on clinical outcomes in people with diabetes: a systematic review // *Lancet Diabetes Endocrinol. Elsevier.* - 2024. - Vol. 12. - № 2. - P. 132–148.

180 Thi Khanh H. N. и др. Association between SARS-CoV-2 variants and post COVID-19 condition: findings from a longitudinal cohort study in the Belgian adult population // *BMC Infect. Dis.* - 2023. - Vol. 23. -774p.

181 Tsilingiris D. и др. Laboratory Findings and Biomarkers in Long COVID: What Do We Know So Far? Insights into Epidemiology, Pathogenesis, Therapeutic Perspectives and Challenges // *Int. J. Mol. Sci.* - 2023. - Vol. 24.- № 13. - P. 10-45.

## ПРИЛОЖЕНИЕ А

Анкета пациентов с целью изучения особенности течения постковидного синдрома (русская и казахская версии).

1. Ваш возраст?
2. Пол:
3. Есть ли у вас сопутствующие заболевания? Если, да укажите. (можно выбрать несколько вариантов).
  - Артериальная гипертензия
  - Ишемическая болезнь сердца
  - Сахарный диабет 2 типа
  - Другие заболевания: укажите.
  - Нет сопутствующих заболеваний.
4. Сколько лет болеете с сахарным диабетом 2 типа
  - до 5 лет.
  - от 6 до 10лет.
  - 11 лет и выше.
  - не болею диабетом.
5. Дата диагноза COVID-19:  
Месяц и год
6. Тяжесть COVID-19:
  - Легкое течение.
  - Средней тяжести.
  - Тяжелое течение.
  - Крайне тяжелое течение.
7. Получили ли вы стационарное лечение по поводу коронавирусной инфекции?
  - Да, я проходил лечение в больнице.
  - Нет, я лечился дома.
8. Были ли изменения в тактике лечения сахарного диабета после коронавирусной инфекции?
  - Да, перевели на другой препарат (укажите).
  - Да, перевели на Инсулин (укажите).
  - Да, потребовалась коррекция инсулинотерапии/ дозы препаратов.
  - Нет, продолжаю принимать те сахароснижающие препараты, который принимал до коронавирусной инфекции.
  - Не болею диабетом.
10. Были ли вакцинированы до коронавирусной инфекции?
  - Да
  - Нет.
11. Если, да. Какую вакцину получали?
12. Через какое время заболели коронавирусной инфекцией после вакцинации?
13. Чувствовали ли вы какие-то остаточные симптомы после коронавирусной инфекции?

- Да.
  - Нет.
14. Если, да как долго вас беспокоили эти симптомы?
15. Следующем пункте, укажите, были ли у вас нижеперечисленные симптомы и как долго беспокоили?

Таблица А.1 – Оценка наличия симптомов по системам органов

Системы	Симптомы	Да/Нет
1	2	3
со стороны органов дыхания	-Чувствуете ли Вы дыхательный дискомфорт? (ограничение вдоха, ощущение тяжести в груди);	
	-Отмечаете ли Вы одышку при физической нагрузке?	
	-Отмечаете ли Вы одышку в покое?	
	-Сохраняется ли у Вас кашель?	
со стороны ССС	-Ощущаете ли Вы стеснение в груди?	
	-Беспокоит ли Вас боль в области сердца?	
	-Чувствуете ли Вы учащенное сердцебиение после подъема с кровати?	
со стороны нервной системы	-Наблюдаются ли у Вас головные боли?	
	-Страдаете ли Вы нарушением сна?	
	-Отмечается ли у Вас: онемение	
	парестезии	
	слабость в конечностях	
	нарушение походки	
	нарушение контроля тазовых органов нарушение/отсутствие вкуса.	
со стороны желудочно-кишечного тракта	-Беспокоят ли Вас боли в животе?	
	-Наблюдается ли у Вас тошнота?	
	-Отмечаете ли Вы диарею (жидкий стул)?	
	-Отмечаете ли Вы снижение аппетита?	
	-Наблюдается ли у Вас отвращение к еде?	
	-Отмечаете ли Вы снижение веса?	
со стороны мочевыделительной системы	-Наблюдаете ли Вы у себя: Олигурию (уменьшение количества мочи)	
	-Полиурию (учащенное мочеиспускание)	
	-Никтурию (как часто вы просыпаетесь ночью в уборную)	

Продолжение таблицы А.1

1	2	3
	-Наблюдаете ли Вы у себя: явления почечной недостаточности - сочетание симптомов: изменения цвета кожных покровов (землистый оттенок), кожный зуд, тошнота, рвота, снижение аппетита?	
со стороны опорно-двигательного аппарата	-Беспокоят ли Вас боли в суставах?	
	-Беспокоит ли Вас мышечная боль?	
со стороны когнитивной и эмоциональной сфер	«мозговой туман», потеря концентрации внимания.	
	-Наблюдаете ли Вы у себя: снижение памяти/ умственной работоспособности	
	-Наблюдаются ли у Вас симптомы депрессии?	
	симптомы беспокойства/тревожности	
со стороны ЛОР-органов	шум в ушах	
	нарушение обоняния	
	боль в горле	
	ушная боль	
кожные проявления	кожная сыпь	
	выпадение волос	
общие симптомы	усталость/снижение толерантности к физической нагрузке	
	повышение температуры.	

15. Есть ли у Вас другие жалобы на свое здоровье, не вошедшие в настоящую анкету и которые Вы бы хотели сообщить врачу?

1. Да (укажите).
2. Нет

Коронавирустық инфекциямен ауыратын науқастарға арналған анонимді сауалнама

1. Сіздің жасыңыз?

2. Жынысы:

3. Сізде қатар жүретін аурулар бар ма? Егер бар болса, көрсетіңіз (бірнеше нұсқаны таңдауға болады):

- Артериялық гипертензия
- Жүректің ишемиялық ауруы
- 2 типті қант диабеті
- Басқа аурулар (көрсетіңіз)
- Қосалқы аурулар жоқ

4. Сіз 2 типті қант диабетімен қанша жыл ауырдыңыз?

- 5 жылға дейін
- 6–10 жыл
- 11 жылдан астам
- Қант диабетімен ауырмаймын

5. Коронавирустық инфекциямен ауырған күні.

Айы және жылы

6. COVID-19 ауырлық дәрежесі:

- Жеңіл
- Орташа ауыр
- Ауыр
- Өте ауыр

6. Сіз коронавирустық инфекциядан стационарлық ем алдыңыз ба?

1. Иә, мен ауруханада ем қабылдадым.

2. Жоқ, мен үйде емделдім.

7. Коронавирустық инфекциядан кейін қант диабетін емдеу тактикасында қандай да бір өзгерістер болды ма?

1. Иә, басқа препаратқа ауысты (көрсетіңіз).

2. Иә, олар инсулинге көшті (көрсетіңіз).

3. Иә, инсулин терапиясы/дәрі дозасын түзету қажет болды.

4. Жоқ, мен коронавирустық инфекцияға дейін қабылдаған гипогликемиялық препараттарды қабылдауды жалғастырамын. (қайсысын көрсетіңіз).

5. Қант диабетімен ауырмаймын.

8. COVID-19-ға дейін вакцинация алдыңыз ба?

- Иә
- Жоқ

10. Егер иә болса, қандай вакцина алдыңыз? (еркін жауап)

11. Вакцинадан кейін COVID-19-мен қанша уақыт өткен соң ауырдыңыз? (еркін жауап)

12. COVID-19-дан кейін қалдық белгілерді сездіңіз бе?

- Иә
- Жоқ

13. Егер иә болса, бұл белгілер қанша уақыт мазалағанын көрсетіңіз: (еркін жауап)

14. Келесі бөлімде төменде көрсетілген белгілердің кез келгені болғанын және қанша уақытқа созылғанын көрсетіңіз?

Таблица А.2 – Симптомдардың болуын мүшелер жүйесі бойынша бағалау

Жүйе	Симптомдары	Иә/жоқ
1	2	3
тыныс алу жүйесінен	Тыныс алу кезінде қолайсыздықты сезіндіңіз бе? (тыныстың шектелуі, кеудедегі ауырлық сезімі);	
	Физикалық жүктеме кезінде ентігуді байқадыңыз ба?	
	Сіз тыныштықта ентігуді байқадыңыз ба?	
	Сізде жөтел болды ма?	
	Сіз кеудедегі ауырсынудан зардап шегесіз бе?	
жүрек-тамыр жүйесінен	Сіз кеудеңіздің қысылуын сезіндіңіз бе?	
	Жүрек аймағындағы ауырсынудан зардап шегесіз бе?	
	Төсектен тұрғаннан кейін жүрек соғысын сезіндіңіз бе?	
жүйке жүйесінен	Сізде бас ауруы болды ма?	
	Сіз ұйқының бұзылуынан зардап шектіңіз бе?	
	Атап өттіңіз бе:	
	-үю	
	-парестезия	
	-аяқ-қолдардағы әлсіздік	
	-жүрістің бұзылуы	
	-жамбас мүшелерін бақылаудың бұзылуы	
-бұзылған/дәм мен иістің болмауы.		
асқазан-ішек жолынан	Сіз іштің ауыруынан зардап шектіңіз бе?	
	Жүрек айнуды сезіндіңіз бе?	
	Сізде диарея (нәжіс) болды ма?	
	Сіз тәбеттің төмендегенін байқадыңыз ба?	
	Сізде тамақтан жиіркеніш болды ма?	
	Сіз салмақ жоғалтқанын байқадыңыз ба?	
зәр шығару жүйесінен	Сіз байқадыңыз ба:	
	Олигурия (зәр мөлшерінің азаюы)	
	Полиурия (жиі зәр шығару)	
	Никтурия (түнде кіші дәретке бару үшін қаншалықты жиі оянасыз)	

Продолжение таблицы А.2

1	2	3
	Сіз өзіңізде байқадыңыз ба: бүйрек жеткіліксіздігінің құбылыстары - симптомдардың жиынтығы: терінің түсінің өзгеруі (жер көлеңкесі), терінің қышуы, жүрек айнуы, құсу, тәбеттің төмендеуі?	
тірек-қимыл аппаратынан	Сіз буын ауруымен ауырасыз ба?	
	Сіз бұлшықет ауруымен ауырасыз ба?	
когнитивтік және эмоционалды салалардан	«мидың тұманы», концентрацияның жоғалуы.	
	Сіз байқадыңыз ба:	
	-есте сақтау қабілетінің жоғалуы	
	-психикалық өнімділік	
	Сізде депрессия белгілері болды ма?	
	-мазасыздану/мазасыздық белгілері	
ЛОР мүшелерінен	құлақтағы шу	
	иістің бұзылуы	
	тамақ ауруы	
	құлақ ауруы	
тері көріністері	тері бөртпесі	
	шаштың түсуі	
жалшы симптомдар	шаршау/жаттығуларға төзімділіктің бұзылуы	
	температураның жоғарылауы	

15. Сіздің денсаулығыңызға қатысты осы сауалнамаға енбеген және дәрігерге айтқыңыз келетін басқа шағымдарыңыз болды ма?

1. Иә (көрсетіңіз).
2. Жоқ

**ПРИЛОЖЕНИЕ Б**  
Свидетельства об авторском праве

**КАЗАХСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ**      **РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН**

**СВИДЕТЕЛЬСТВО**  
**О ВНЕСЕНИИ СВЕДЕНИЙ В ГОСУДАРСТВЕННЫЙ РЕЕСТР**  
**ПРАВ НА ОБЪЕКТЫ, ОХРАНЯЕМЫЕ АВТОРСКИМ ПРАВОМ**  
№ 52416 от «10» декабря 2024 года

Объект, вид, качество, (если это указано в документе, удостоверяющем личность) автора (ов):  
**АТТЫНБЕКОВА САУЛЕ АБАТКЫЗЫ, Абдылайулы Жангалилы, Бельмашова Светлана Викторовна**

Вид объекта авторского права: **примыслимые науки**

Название объекта: **ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПОСТ-КОВИДНОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

Дата создания объекта: **07.12.2024**





Ақпарат қазақстандық интеллектуалдық қорғау қызметінің  
«Ақпараттық құрал» Басқармасының қолымен берілген. Ақпараттың бұзғышына қарсы  
құқық қорғау органдарына хабарлама берілуіне кепілдік берілген.  
Қосымша ақпаратты алу үшін қолданбаға кіріңіз: [www.kazpat.kz](http://www.kazpat.kz)  
адресіне кіріңіз немесе [info@kazpat.kz](mailto:info@kazpat.kz) электрондық пошта арқылы хабарлаңыз.

Подписано ЗЦП      **Г. Ауреев**

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ



РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

### СВИДЕТЕЛЬСТВО

#### О ВНЕСЕНИИ СВЕДЕНИЙ В ГОСУДАРСТВЕННЫЙ РЕЕСТР ПРАВ НА ОБЪЕКТЫ, ОХРАНЯЕМЫЕ АВТОРСКИМ ПРАВОМ

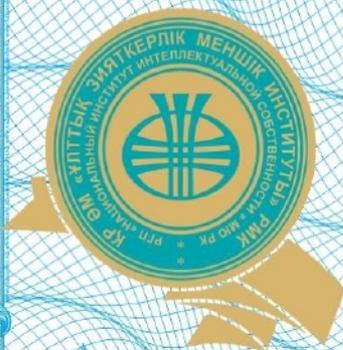
№ 64301 от «18» ноября 2025 года

Фамилия, имя, отчество (если оно указано в документе, удостоверяющем личность) автора (ов):  
**Аптынбекова Сауле Абайқызы, Абылайұлы Жангентхан,  
Большакова Светлана Викторовна**

Вид объекта авторского права: произведение литературы

Название объекта: Алгоритм ведения пациентов с сахарным диабетом 2 типа в остром и постковидном периоде COVID-19

Дата создания объекта: 05.05.2025



Құжат түпнұсқалығын <http://www.kazpatent.kz/> сайтының  
"Авторлық құқық" бөлімінде тексеруге болады. <https://copyright.kazpatent.kz>

Подлинность документа возможно проверить на сайте [kazpatent.kz](http://www.kazpatent.kz)  
в разделе «Авторское право» <https://copyright.kazpatent.kz>

Подписано ЭЦП

Г. Амреев

**ПРИЛОЖЕНИЕ В**  
Патент на полезную модель



## ПРИЛОЖЕНИЕ Г

### Акт внедрения

#### АКТ внедрения результатов научно-исследовательской работы КГП на ПХВ «Городская поликлиника №4»

**Наименование предложения:**

Разработка и внедрение алгоритма наблюдения пациентов с сахарным диабетом 2 типа в постковидном периоде, с целью оптимизации диагностики, лечения и профилактики осложнений. Работа внедрена в инициативном порядке и является результатом диссертационного исследования соискателя степени PhD Алтынбековой Сауле Абайкызы на тему: «Клинико-иммунологические особенности постковидного синдрома у больных сахарным диабетом 2 типа» по специальности 8D10103 - «Медицина».

**Обоснование и необходимость:**

Пациенты с сахарным диабетом 2 типа, перенёвшие COVID-19, относятся к группе высокого риска развития затяжного постковидного синдрома, сопровождающегося нарушениями метаболического, эндокринного и иммунного характера. У таких больных отмечается длительное сохранение воспалительных маркеров, нестабильность гликемического контроля, повышение частоты кардиоваскулярных и неврологических осложнений. Отсутствие унифицированных подходов к мониторингу больных на разных этапах заболевания - острая фаза, постковидный и поствакцинальный периоды - затрудняло своевременную коррекцию терапии и оценку иммунных нарушений. Разработанный алгоритм наблюдения обеспечивает последовательный контроль клинико-иммунологических показателей и направлен на раннее выявление осложнений и стабилизацию состояния пациентов

**Основные этапы внедрения:**

Для реализации предложенного алгоритма применён комплексный подход, включающий следующие мероприятия:

**1. Разработка клинико-диагностических критериев и схем наблюдения:**

На основании результатов исследования разработан алгоритм последовательного наблюдения больных СД 2 типа в постковидном периоде.

**2. Внедрение в клиническую практику:**

Разработанный алгоритм используется врачами эндокринологического отделения для динамического наблюдения пациентов, перенёвших COVID-19. На его основе оптимизирована маршрутизация пациентов, уточнены сроки контрольных осмотров, перечень лабораторных исследований и критерии оценки эффективности терапии. Обеспечена систематизация этапов осмотра, лабораторного контроля, что позволило повысить качество медицинского наблюдения и сократить сроки восстановления пациентов.

