

Постковидный синдром у больных сахарным диабетом 2-го типа: определение, эпидемиология, патофизиология, биомаркеры и генетические ассоциации

С.А. Суханов¹, <https://orcid.org/0000-0002-7080-8713>, sukhanov.aleck@yandex.ru

Ю.А. Сорокина¹, <https://orcid.org/0000-0001-8430-237X>, zwx@inbox.ru

О.В. Занозина^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-1830-3600>, zwx2@mail.ru

¹ Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

² Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко; 603126, Россия, Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190

Резюме

В статье приводятся современные представления о постковидном синдроме, дается его определение, указываются его различные типы и классификации, эпидемиологические данные, в том числе среди больных сахарным диабетом 2-го типа. Группа пациентов с постковидным синдромом весьма неоднородна: синдром чаще встречается у пожилых, с коморбидной патологией, тяжелым течением. Рассмотрена патофизиология данного синдрома у больных сахарным диабетом 2-го типа, указаны факторы риска. Определены основные биомаркеры нарушений: моноциты и их коэффициенты, белки острой фазы, дислипидемия, некоторые биохимические показатели, включая разбор генетических ассоциаций с выраженностью постковидных нарушений (гена гамма-интерферона, гена метилентетрагидрофолатредуктазы, ингибитора ангиотензинпревращающего фермента 2). Генотипирование отобранных 26 однонуклеотидных полиморфизмов генов, ответственных за проникновение вируса, иммунный ответ и воспаление, были значимо связаны не только с риском долгосрочных симптомов COVID-19, но и с кумулятивной частотой возникновения постковидного синдрома. Повышенный уровень интерлейкина 6, С-реактивного белка и фактора некроза опухоли альфа может служить потенциальным диагностическим биомаркером при длительном течении COVID. Биомаркеры сосудистой трансформации крови имеют большой потенциал в диагностике, а модуляторы ангиогенеза могут иметь терапевтическую эффективность. Показано, что у подавляющего большинства пациентов, в частности страдающих сахарным диабетом 2-го типа, развивается постковидный синдром, а с учетом ранее существовавших заболеваний он не столь безобиден. Путем выделения общих биомаркеров и генетических ассоциаций возможно выявить общий молекулярный механизм постковидного синдрома и сахарного диабета. Новизна изучения ассоциаций болезней в контексте COVID-19 позволяет по-новому взглянуть на ведение быстроразвивающихся длительных синдромов COVID и пост-COVID, которые имеют серьезные глобальные последствия.

Ключевые слова: постковидный синдром, сахарный диабет 2-го типа, факторы риска, биомаркеры, однонуклеотидный полиморфизм генов, гипервоспаление, белки острой фазы

Для цитирования: Суханов СА, Сорокина ЮА, Занозина ОВ. Постковидный синдром у больных сахарным диабетом 2-го типа: определение, эпидемиология, патофизиология, биомаркеры и генетические ассоциации. *Медицинский совет.* 2024;18(6). <https://doi.org/10.21518/ms2024-092>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Post-COVID syndrome in patients with type 2 diabetes: definition, epidemiology, pathophysiology, biomarkers and genetic associations

Sergey A. Sukhanov¹, <https://orcid.org/0000-0002-7080-8713>, sukhanov.aleck@yandex.ru

Yulia A. Sorokina¹, <https://orcid.org/0000-0001-8430-237X>, zwx@inbox.ru

Olga V. Zanozina^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-1830-3600>, zwx2@mail.ru

¹ Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia

² Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko; 190, Rodionov St., Nizhny Novgorod, 603126, Russia

Abstract

The article presents the modern ideas about post-COVID syndrome, indicates various types and classifications of post-COVID syndrome, provides epidemiological data, including the patients with type 2 diabetes, also the definition of post-COVID syndrome is given. The group of patients defined as patients with post-COVID syndrome is very heterogeneous. Post-COVID syndrome is more common in the elderly, with comorbid pathology, severe disease. The pathophysiology of this syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus is analyzed, and risk factors are indicated. The main biomarkers of disorders were

determined: monocytes and their coefficients, acute phase proteins, some biochemical indicators, including analysis of genetic associations with the severity of post-COVID disorders (interferon gamma gene, methylenetetrahydrofolate reductase gene, ACE2 inhibitor). Genotyping of a sample of 26 single nucleotide polymorphisms in genes implicated in viral entry, immune response, and inflammation were significantly associated not only with the risk of long-term COVID-19 symptoms, but also with the cumulative incidence of post-COVID syndrome. Elevated levels of interleukin 6, C-reactive protein and tumor necrosis factor alpha may serve as potential diagnostic biomarkers in long-term COVID biomarkers of blood vascular transformation have great potential for diagnosis, and angiogenesis modulators may have therapeutic efficacy. It has been shown that the vast majority of patients, in particular those suffering from type 2 diabetes, develop post-COVID-19 syndrome, and taking into account pre-existing diseases, post-COVID syndrome is not so harmless. By identifying common biomarkers and genetic associations, it is possible to identify the common molecular mechanism of post-COVID syndrome COVID-19 and diabetes mellitus. The novelty of disease association studies in the context of COVID-19 provides new insights into the management of rapidly evolving long-term COVID and post-COVID syndromes that have significant global implications.

Keywords: post-COVID syndrome, type 2 diabetes mellitus, risk factors, biomarkers, single nucleotide polymorphism of genes, hyperinflammation, acute phase proteins

For citation: Sukhanov SA, Sorokina YuA, Zanozina OV. Post-COVID syndrome in patients with type 2 diabetes: definition, epidemiology, pathophysiology, biomarkers and genetic associations. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(6). (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-092>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Всемирная организация здравоохранения объявила COVID-19 пандемией около 3 лет назад – 11 марта 2020 г., чуть позже был введен термин «долгий ковид» (long COVID-19). Впервые его использовала пациентка из Италии Элиза Перего, которая в мае 2020 г. в социальных сетях описывала стойкие симптомы COVID-19 даже после выздоровления [1]. Затем термин из социальных сетей перешел в клинические исследования данной проблемы.

Неточность использования терминов «лонг ковид» и «постковид» может ввести в заблуждение. Термин «лонг ковид» (long COVID) является разговорным, а в научной терминологии описан как синдром постострых последствий инфекции SARS-CoV-2 (Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 – PASC) или постковидный синдром (Post-COVID-Syndrome – PCS). В сентябре 2020 г. постковидный синдром был внесен в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) как U09.9 – состояние после COVID-19 (post COVID-19 condition) [2]. Существует несколько определений постковидного синдрома (таблица) [3, 4].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

Хотя количество выздоровевших от COVID-19 людей известно, число людей, живущих с длительным COVID, неизвестно. Через 12 нед. после выздоровления симптомы встречались у 2,3% пациентов с легким течением заболевания и включали общую слабость, головную боль, одышку, аносмию [5]. При наблюдении за 100 пациентами с легким течением COVID-19 в течение 6 мес. (75% пациентов не были госпитализированы) было отмечено, что 2 из 3 не смогли вернуться к прежней жизнедеятельности, при этом в 80% преобладала слабость и в 59% – неврологическая симптоматика [6]. По данным других исследователей, при легком течении заболевания симптомы постковиды встречались у 10–35% пациентов, а при тяжелом течении – в 85% случаев [7]. За достаточно короткий срок

стало понятно, что группа пациентов, определяемых как пациенты с постковидным синдромом, весьма неоднородна: синдром чаще встречается у пожилых, с коморбидной патологией, тяжелым течением заболевания [8]. В некоторых исследованиях сообщалось, что распространенность колебалась от 5,2 до 71,8% [9, 10], при этом у негоспитализированных пациентов – от 5,2 до 36%, у госпитализированных – от 39 до 71,8% [11–13].

Управление национальной статистики Великобритании сообщало, что около 20% (каждый пятый человек) имеют стойкие симптомы после 5 нед., в то время как только 10% (каждый десятый) имеют симптомы длительного COVID в течение 12 нед. [14]. Исследования, оценивающие длительность COVID от 3 до 6 мес., сообщили, что распространенность гетерогенно колебалась от 2,3 до 68% [15, 16]. У негоспитализированных пациентов распространенность была ниже и составляла от 2,3 до 21,4% [17]. Стойкие симптомы сохранялись у 51% пациентов, выписанных из стационара [18]. Новый метаанализ показал, среди 47 910 пациентов из разных стран, инфицированных COVID, у 80% развился один симптом или несколько [1]. Следует отметить, что число симптомов растет: если на 2021 г. их насчитывалось около 50 [19], то сейчас их более 200 [20].

О.Т. Ким и др., проведя анализ тематической направленности и качества публикаций на русском языке, посвященных постковидному синдрому, в период с февраля 2021 г. по февраль 2022 г., отмечают, что наиболее востребованными специализациями являются кардиология, неврология и реабилитация. Данных по сахарному диабету (СД) очень немного [2]. По данным международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)», в структуре впервые диагностированных заболеваний в постковидном периоде СД занимает 25,2%, через 6 мес. – 10,4% [21]. Причины возникновения постковидного синдрома для данной категории пациентов после перенесенной инфекции COVID-19 следующие:

- **Таблица.** Определения долгого COVID
- **Table.** Definitions of Long COVID

Источник	Термин	Определение
Всемирная организация здравоохранения ¹	Пост-COVID-состояние или длительный COVID	Продолжение или развитие новых симптомов через 3 мес. после выздоровления. Инфекция SARS-CoV-2 длится не менее 2 мес. без каких-либо объяснений
Национальный институт здравоохранения Великобритании (NICE) ²	Длинный COVID, продолжающийся симптоматический COVID-19, пост-COVID	Длинный COVID: признаки и симптомы, которые продолжаются или развиваются после острого COVID-19. Включает текущий симптоматический COVID-19 и пост-COVID. Текущий симптоматический COVID-19: признаки и симптомы COVID-19, длящиеся от 4 до 12 нед. Пост-COVID: признаки и симптомы, которые развиваются во время или после COVID-19, продолжаются более 12 нед. и являются необъясненным альтернативным диагнозом. Этот диагноз может быть рассмотрен до 12 нед., в то время как возможность альтернативного основного заболевания также оценивается
Центры по контролю заболеваний и профилактике ³	Длительное состояние COVID или пост-COVID	Признаки, симптомы и состояния, которые продолжаются или развиваются в течение как минимум 4 нед. после первоначального заражения COVID-19
Институт Роберта Коха ⁴	Длинный COVID, состояние пост-COVID или пост-COVID-синдром	Долгосрочные нарушения здоровья после заражения SARS-CoV-2, которые присутствуют после острой фазы. Фаза болезни продолжительностью 4 нед. Состояние после COVID / пост-COVID-синдром: наличие симптомов по крайней мере в течение 12 нед. после острой инфекции или симптомы, которые появляются снова после этого периода и не могут быть объяснены иначе
Правительство Канады ⁵	Пост-COVID-состояние или длительный COVID	Симптомы COVID-19 сохраняются в течение более 12 нед. после заражения
Межвузовская сеть руководящих принципов (SIGN) [4]	Пост-COVID-19-синдром	Признаки и симптомы продолжаются более 12 нед. после заражения

¹ Post COVID-19 condition (Long COVID). Available at: <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/post-covid-19-condition>.

² COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: NICE; 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567261/>.

³ Long COVID or Post-COVID Conditions. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html>.

⁴ RKI Information Portal on long COVID. Available at: https://www.rki.de/EN/Content/infections/epidemiology/inf_dis_Germany/COVID-19/Long-COVID/content-total.html.

⁵ Post COVID-19 condition (Long COVID). Available at: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/2019-novel-coronavirus-infection/symptoms/post-covid-19-condition.html>.

ухудшению контроля уже имеющегося СД, прогрессирование предиабета (переход в диабет), увеличение числа новых случаев СД и рост удельного веса глюкокортикоид-индуцированного диабета [22].

При анализе регистра International HOPE-II COVID-19 сравнивались данные долгосрочного наблюдения за сердечно-сосудистыми, нервно-психическими, респираторными, желудочно-кишечными и другими симптомами у 8719 пациентов с СД и без него. Было показано, что летальность была выше у больных СД 2-го типа по сравнению с лицами без него. Показатели повторной госпитализации и повторного заражения COVID-19 были сопоставимы в обеих группах [23]. Исследования показали, что СД является потенциальным фактором риска длительного течения COVID-19 (отношение шансов – 2,48) наряду с заболеваниями легких, ожирением, трансплантацией органов, женским полом [24, 25]. Не исключается, что длительный COVID, в том числе у пациентов с СД, может быть продлен на несколько месяцев, даже лет [26]. Однако эти цифры сами по себе могут не отражать истинное влияние постковидного синдрома на здравоохранение и общество, так как данный диагноз не учитывается [27]. Это приводит к значительно более высокой общей истинной распространенности постковид-ассоциированного заболевания, учитывая мультифокальность поражений [28]. Более того, постковидный синдром рассматривается как спектр преимущественно доброкачественных заболеваний, оказывающих принципиальное влияние на качество жизни, а не является причиной избыточной смертности, связанной с COVID-19. Между тем за период с 1 января 2020 г. по 30 июня 2022 г. в США было зарегистрировано

3544 свидетельства о смерти, основной или способствующей причиной которой являлся постковидный синдром, что составляет 0,3% смертей, связанных с COVID [29]. Тем не менее, исходя из имеющихся данных, не существует однозначных доказательств того, что постковидный синдром напрямую приводит к смертности, и его влияние на повышенную смертность, связанную с COVID, остается гипотетическим.

КЛАССИФИКАЦИЯ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

Предложено выделять 5 различных типов пролонгированного COVID-19-синдрома [30]:

1) симптомы с различной продолжительностью выздоровления и реабилитации, которые напрямую коррелируют с тяжестью инфекции, повреждением органов-мишеней и ранее существовавшими заболеваниями на момент первоначальной инфекции;

2) симптомы сохраняются в течение 6 нед. с момента первичного заражения;

3) период покоя или почти полного выздоровления после первоначальной инфекции, за которым следует возвращение симптомов, которые сохраняются в течение 3 мес. и более (тип 3А) или 6 мес. и более (тип 3В);

4) первоначально протекает бессимптомно в момент положительного результата теста на SARS-CoV-2, но через 1–3 мес. (тип 4А) или 3 мес. и более (тип 4В) развиваются симптомы, которые сохраняются в течение разной продолжительности времени;

5) первоначально протекает бессимптомно или с минимальной симптоматикой на момент положительного

теста на SARS-CoV-2 и внезапной смертью в течение следующих 12 мес. [31].

Существует следующая классификация постковидного синдрома [30]:

1. Симптомы, связанные с органной дисфункцией:

1.1. Непосредственно различные последствия COVID-19:

■ **впервые выявленный СД;**

- почечная дисфункция;
- фиброз легких;
- дисфункция сердца;
- печеночная дисфункция;
- неврологические дисфункции;
- саркопения;

1.2. Симптомы, связанные с коморбидностью пациента, существующей до заболевания COVID-19:

- те же, что до заболевания;

■ **ухудшение течения коморбидной патологии;**

1.3. Острые состояния, возникшие у коморбидных больных или вследствие COVID-19:

■ **диабетический кетоацидоз;**

- острый инфаркт миокарда;
- инсульт;
- тромбоз и эмболия в различных органах;

2. Симптомы, связанные с госпитализацией:

- пролонгированная госпитализация, реанимация;

■ **инфекции, микозы;**

- депрессия, посттравматический стресс;
- нутриентная недостаточность;
- эффекты препаратов;

3. Симптомы, которые нельзя объяснить какой-то известной причиной:

- усталость;
- мозговой туман, провалы в памяти;
- миалгии и артралгии;
- головные боли;
- диарея.

Учитывая гетерогенность COVID-19 с точки зрения клинических и рентгенологических проявлений, необходимо иметь простой инструмент для мониторинга течения симптомов и их влияния на функциональное состояние пациентов, т. е. шкалу, которая может измерять последствия болезни за пределами бинарных исходов, таких как смертность. Оптимальным инструментом для этой цели является порядковая шкала, оценивающая весь спектр функциональных ограничений, позволяющая отразить неоднородность результатов после COVID-19. Была предложена шкала функционального статуса после COVID-19 (Post COVID-19 Functional Status Scale – PCFS), при помощи которой можно оценивать состояние пациента через 4 и 8 нед. после выписки, а также через 6 мес. для оценки функциональных последствий [32].

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Выявлено 3 ключевых механизма развития постковидного синдрома у больных СД: повышенное провоспалительное состояние, особенности ангиотензин-

превращающего рецептора фермента 2 (АПФ2) и дисфункция бета-клеток поджелудочной железы [33]. По данным международного исследования воспаления при COVID-19 (ISIC, многоцентровое обсервационное исследование 2044 пациентов с СД), связь между СД и исходами COVID-19 во многом опосредована состоянием гипертонии [34]. Рецепторы АПФ2 обнаружены в бета-клетках поджелудочной железы человека [33], что предполагает возможность SARS-CoV-2 изменять функцию бета-клеток поджелудочной железы, влияя на секрецию инсулина [35]. Вирус SARS-CoV-2 тропен к эндокринным клеткам поджелудочной железы, так как уровни матричной РНК АПФ2, который является рецептором SARS-CoV-2, оказались высокими как в экзокринной, так и в эндокринной части поджелудочной железы. В клетках поджелудочной железы у пациентов, умерших от SARS-CoV-2, присутствовали антигены SARS-CoV-2 [36]. Отмечено влияние SARS-CoV-2 на функцию бета-клеток как прямым действием, так и опосредованным за счет провоспалительных цитокинов [37].

Было показано, что впервые диагностированный СД и диабетический кетоацидоз наблюдались у пациентов без предыдущего диагноза через несколько недель или месяцев после перенесенного COVID [38–40]. Например, из 95 пациентов, посещавших клинику после лечения COVID-19 и находившихся под наблюдением в течение 16 нед. после появления симптомов COVID-19, у 49 (51,57%) развился пост-COVID-19-синдром, у 25 появились новые симптомы, такие как СД, гипертония и идиопатическая тахикардия [41]. Уже существующий диабет может декомпенсироваться в острой фазе COVID-19 [42]. Некоторые исследования показали ACE2 и экспрессию трансмембранной сериновой протеазы (TMPRSS2) в бета-клетки, что заставляет предположить прямое вирусное повреждение как причину дефицита инсулина [43], а также периферическую инсулинорезистентность [44].

Патофизиологически пост-COVID-19-синдром представляет собой не единую клиническую единицу, а множество биологических факторов: повреждение органов, нарушение регуляции воспалительных и иммунных реакций, а также нераспознанный микрососудистый тромбоз и эндотелиит [45], стойкие тканевые резервуары SARS-CoV-2, реактивацию других вирусов, дисфункцию ствола мозга и (или) блуждающего нерва и активацию аутоиммунитета из-за молекулярной мимикрии между белками патогена и хозяина [46], бактериальные или грибковые инфекции [47], последствия длительной госпитализации и критического заболевания, синдром после интенсивной терапии, терапию глюкокортикоидами [48]. Легочный фиброз, который может проявляться стойкой одышкой, требующей дополнительного введения кислорода в период после COVID-19, чаще встречается у людей с плохо контролируемым диабетом [49]. Часто встречается мышечная слабость и усталость у больных СД, чему способствуют нейропатия, миопатия, саркопения [50]. Усталость, мозговой туман и проблемы с памятью могут быть следствием тяжелого повреждения капилляров, что особенно тревожно у пациентов с диабетом [45].

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ БИОМАРКЕРЫ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Моноциты составляют около 5–9% от общего числа периферических лейкоцитов, остаются в кровообращении в течение 1–2 дней, после чего могут дифференцироваться в тканевые резидентные макрофаги [51]. Моноциты представляют собой фагоцитарные лейкоциты врожденного иммунитета, выполняющие важные функции по распознаванию патогенов, а также активации врожденного и адаптивного ответа во время вирусной инфекции. На основе уровней экспрессии CD14 и CD16 моноциты человека подразделяются на три подгруппы: классические (CD14⁺CD16⁻), промежуточные (CD14⁺CD16⁺) и неклассические (CD14^{low}CD16⁺) [52, 53].

Классические моноциты (CD14⁺CD16⁻) обладают высокой фагоцитарностью и могут активировать белки, связанные с антибактериальной активностью, в то время как неклассические моноциты (CD14^{-/low}CD16⁺) имеют меньший воспалительный фенотип и связаны с заживлением ран [54]. Функция промежуточных моноцитов (iMo, CD14⁺CD16⁺) не полностью понятна, однако и с ними связывают различные проявления и воспалительные реакции [55, 56]. В дополнение к этому существуют также клетки-супрессоры миелоидного происхождения, обладающие сильным иммунодепрессивным действием, количество которых увеличивается в таких условиях, как хронические инфекции и рак [57]. Во время вирусной инфекции циркулирующие моноциты инфильтрируют пораженные ткани и дифференцируются в воспалительные макрофаги и дендритные клетки, способствуя выведению патогенов и регенерации тканей [58].

SARS-CoV-2 инфицирует моноциты CD14⁺ посредством АПФ2, но репликация вируса в этих клетках обычно низкая или не обнаруживается [59]. В любом случае моноциты, инфицированные SARS-CoV-2, могут производить большое количество медиаторов воспаления, которые поддерживают цитокиновый шторм, связанный с COVID-19 [60–62]. Инфекция SARS-CoV-2 может вызывать нарушения врожденного и адаптивного иммунитета, включая увеличение моноцитов, истощение Т-клеток и длительное высвобождение цитокинов, что может вызывать нейровоспалительные реакции и активацию микроглии, аномалии белого вещества и микрососудистые изменения. Кроме того, образование микрососудистых тромбов может закупоривать капилляры, а эндотелиопатия из-за активности протеазы SARS-CoV-2 и активации комплемента может способствовать гипоксическому повреждению нейронов и дисфункции гематоэнцефалического барьера соответственно [63].

Группой исследователей было показано, что после стимуляции вирусом в моноцитах от пациентов активируется генная сигнатура, связанная с тромбообразованием. Таким образом, вместо того чтобы выполнять иммунную функцию, моноциты переключаются на протромботический фенотип и, возможно, влияют на гемостаз, усиливая тяжесть заболевания. Данные анализа РНК подтвердились в экспериментах *in vitro*. При совместном

культивировании с тромбоцитами моноциты от пациентов с умеренным COVID-19 образовывали больше агрегатов, чем моноциты от пациентов с легкой инфекцией или от здоровых людей [64].

Таким образом, при умеренном COVID-19 наблюдается дисфункция моноцитов, которая, возможно, вносит вклад в повышение тяжести заболевания. По мнению авторов, необходимы дальнейшие исследования моноцитов, направленные на поиск причин дисфункции и связи между склонностью к коагуляции и слабым ответом на патоген. В настоящее время есть работы, свидетельствующие о возможном применении комплексных показателей воспаления с включением моноцитов и коэффициентов в оценку постковидного синдрома [65]. У пациентов с СД и постковидным синдромом данный индекс не изучался.

БИОМАРКЕРЫ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

В итоге систематического обзора литературы в PubMed, Embase и CINAHL авторами проанализирована значимость 113 биомаркеров, выявленных в 28 исследованиях и представляющих 6 биологических классификаций, которые были значимо связаны с длительным течением COVID [66]:

- 1) цитокин/хемокин (38 биомаркеров, 33,6%);
- 2) биохимические маркеры (24, 21,2%);
- 3) сосудистые маркеры (20, 17,7%);
- 4) неврологические маркеры (6, 5,3%);
- 5) белок острой фазы (5, 4,4%);
- 6) прочие (20, 17,7%).

По сравнению со здоровыми пациентами из контрольной группы или выздоровевшими без длительных симптомов COVID, у пациентов с длительным течением COVID 79 биомаркеров были увеличены, 29 – снижены, а 5 потребовали дальнейшего определения. Из них повышенный уровень интерлейкина 6, С-реактивного белка и фактора некроза опухоли альфа может служить потенциальным диагностическим биомаркером при длительном течении COVID. Более того, у пациентов с длительным течением COVID с неврологическими симптомами наблюдались более высокие уровни легкой цепи нейрофиламентов и глиального фибриллярного кислого белка, тогда как у пациентов с легочными симптомами наблюдался более высокий уровень трансформирующего фактора роста бета. Был сделан вывод, что у пациентов с длительным течением COVID наблюдались повышенные воспалительные биомаркеры после первоначального заражения. Исследование выявило значительную связь между конкретными биомаркерами и длительными симптомами COVID.

Значимое повышение уровня интерлейкина 6, С-реактивного белка и D-димера было отмечено в другом исследовании у пациентов с постковидным синдромом [67]. Отмечена значимость таких биохимических анализов, как церулоплазмин, трансферрин, гемопексин, липокалин 2 и супероксиддисмутаза 1. Более того, была обнаружена активация 5-липоксигеназы (5-LOX) при длительном COVID-19, возможно, посредством железозависимого посттрансляционного механизма [68]. Будущие исследования могут попытаться найти тау-белки в спинномозговой

жидкости и использовать их в качестве биомаркеров длительного течения COVID [20].

Существует известная и подтвержденная связь между воспалением и атеросклерозом. Диабет может быть как продуктом воспаления, так и кофактором, участвующим в прогрессировании сосудистых заболеваний. Выявление подгрупп населения с успешным паттерном сосудистого старения (сверхнормальное сосудистое старение – SUPERNOVA) также может привести к появлению новых терапевтических вмешательств [69]. Поэтому так важно изучение дислипидемии [70], особенно ранних маркеров, таких как белок Клотто, у больных СД после перенесенной новой коронавирусной инфекции [71]. В последнее время подаются надежды публикации о значимости адипонектина и лептина в развитии постковидного синдрома у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию [72].

БИОМАРКЕРЫ СОСУДИСТОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТКОВИДНЫМ СИНДРОМОМ

Было проведено исследование «случай – контроль» с участием пациентов с длительным COVID-19 через 1–6 мес. (в среднем 98,5 дня) после заражения с мультиплексным иммунологическим анализом 16 биомаркеров сосудистой трансформации в крови, включая ANG-1, P-SEL, MMP-1, VE-Cad, Syn-1, эндоглин, PECAM-1, VEGF-A, ICAM-1, VLA-4, E-SEL, тромбомодулин, VEGF-R2, VEGF-R3, VCAM-1 и VEGF-D [73]. В результате 14 биомаркеров трансформации сосудов крови были значительно повышены у амбулаторных пациентов с длительным COVID-19 по сравнению с тяжелооболеченными стационарными пациентами с COVID-19 и здоровыми субъектами контрольной группы ($P < 0,05$). С помощью машинного обучения был разработан уникальный профиль из двух биомаркеров, состоящий из ANG-1/P-SEL, обеспечивающий точность классификации для статуса long COVID 96%. По отдельности ANG-1 и P-SEL имели превосходную чувствительность и специфичность для статуса long COVID (AUC = 1,00, $P < 0,0001$; подтверждено во вторичной когорте). Специфично для long COVID уровни ANG-1 были связаны с женским полом и отсутствием лечения заболевания при последующем наблюдении ($P < 0,05$). Пациенты с long COVID страдают от длительных диффузных симптомов и ухудшения здоровья. Биомаркеры сосудистой трансформации крови были значительно повышены при long COVID, при этом маркеры ангиогенеза (ANG-1/P-SEL) обеспечивали точность классификации 96%. Биомаркеры сосудистой трансформации крови имеют потенциал для диагностики, а модуляторы ангиогенеза могут иметь терапевтическую эффективность.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

Исследования в данном направлении малочисленны, однако в последнее время отмечена явная тенденция к увеличению публикаций. Так, при длительном течении COVID с целью оценки роли 10 функциональных полиморфизмов, участвующих в основных путях воспаления,

иммунного ответа и тромбофилии, была проведена перекрестная выборка, состоящая из 199 пациентов с длительным течением COVID и когорты, состоящей из 79 пациентов с COVID-19, у которых наблюдение более 6 мес. не выявило каких-либо доказательств длительного COVID. С помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени были генотипированы 10 функциональных полиморфизмов, локализованных в генах, связанных с тромбофилией и иммунным ответом. Исходя из функциональных характеристик, были выбраны 10 однонуклеотидных полиморфизмов, большинство из них связаны с модуляцией экспрессии генов, локализованных в цитокиновых локусах IFNG (+874T/A, rs2430561), TNFA (–308G/A, rs1800629), IL6 (–174G/C, rs1800795) и IL6R (358A/C, rs2228145); ассоциированные с тромбофилией локусы MTHFR (C677T, Ala222Val, rs1801133) и FV Leiden (R506Q C/T, rs6025); предполагаемый рецептор SARS-CoV-2 и рецептор антигенпрезентирующих клеток CD209 (–336A/G, rs4804803); полиморфизмы регуляторов экспрессии локусов HLA CIIITA класса II (–168A/G, rs3087456), HLA-DPA1 (rs3077) и HLA-DPB1 (rs9277534); локусы HLA II класса CIIITA (–168A/G, rs3087456), HLA-DPA1 (rs3077) и HLA-DPB1 (rs9277534).

Что касается клинических результатов, у пациентов с постковидным синдромом наблюдалась более высокая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний как сопутствующей патологии. В целом у больных циррозом печени были выше доли симптомов острой фазы заболевания. Генотип AA гена интерферона-гамма чаще встречался среди пациентов с постковидным синдромом (60%, $p = 0,033$). При этом генотип CC гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) также чаще встречался среди больных постковидным синдромом (49%, $p = 0,045$) [74]. Значимость генов, чувствительных к интерферону, в генезе постковидных нарушений подтверждают и другие авторы [75].

По поводу ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов генов информация различна. По данным одних исследователей, длительность симптомов COVID не зависела от генотипов ACE2 rs2285666, ACE2 rs2074192, TMPRSS2 rs12329760 или TMPRSS2 rs2070788. Четыре оцененных генотипа хотя ранее ассоциировались с тяжестью COVID-19, не предрасполагают к развитию длительных симптомов COVID-19 у людей, которые ранее были госпитализированы из-за COVID-19 во время первой волны пандемии [76]. Другие авторы демонстрируют, что rs2106809 значительно коррелирует с экспрессией ACE2 во многих тканях мозга и артерий и его потенциальное участие в длительном COVID требует дальнейшего изучения [77].

Одна из ведущих теорий возникновения постковидного синдрома указывает на сохранение фрагментов вируса SARS-CoV-2 в тканях пациентов с длительным течением COVID, также известен факт, что инфекция SARS-CoV-2 вызывает сдвиг баланса ренин-ангиотензиновой системы (РАС) от оси Mas (АПФ2/ангиотензин (Ang) 1–7/Mas) к оси RAS (АПФ/Ang II/Ang II type I receptor (AT1R)) [78].

Генотипирование отобранных 26 однонуклеотидных полиморфизмов генов, ответственных за проникновение вируса, иммунный ответ и воспаление, показало их значимую связь не только с риском долгосрочных симптомов

COVID-19, но и с кумулятивной частотой возникновения постковидного синдрома [79]. Обнадеживают данные о связи между антиоксидантными генетическими вариантами и длительными кардиологическими проявлениями COVID, что подчеркивает участие генетической предрасположенности как в острых, так и в длительных клинических проявлениях COVID [80]. Появились публикации о генетической предрасположенности к неврологическим нарушениям у больных СД и постковидным синдромом [81].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Растущее количество исследований показывает, что COVID-19 в настоящее время признается полиорганным заболеванием с широким спектром проявлений, которые

могут иметь длительные последствия, называемые пост-COVID-19-синдромом [82]. Показано, что у подавляющего большинства пациентов, в частности страдающих СД 2-го типа, развивается постковидный синдром, который с учетом ранее существовавших заболеваний не столь безобиден. Путем выделения общих биомаркеров и генетических ассоциаций возможно выявить общий молекулярный механизм постковидного синдрома и СД. Новизна изучения ассоциаций болезней в контексте COVID-19 позволяет по-новому взглянуть на ведение быстроразвивающихся длительных синдромов COVID и пост-COVID, которые имеют серьезные глобальные последствия.



Поступила / Received 25.02.2024

Поступила после рецензирования / Revised 03.03.2024

Принята в печать / Accepted 12.03.2024

Список литературы / References

- Najafi MB, Javanmard SH. Post-COVID-19 Syndrome Mechanisms, Prevention and Management. *Int J Prev Med*. 2023;14:59. https://doi.org/10.4103/ijpvm.ijpvm_508_21.
- Ким ОТ, Драпкина ОМ, Родионова ЮВ. Публикационная активность исследователей по медицинским специальностям на русском языке во время пандемии COVID-19: «постковидный синдром». *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(6):3299. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3299>.
- Kim OT, Drapkina OM, Rodionova YuV. Russian-language publication activity of medical researchers in during the COVID-19 pandemic: "post-COVID-19 syndrome". *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(6):3299. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3299>.
- Tsilinigris D, Vallianou NG, Karampela I, Christodoulatos GS, Papavasileiou G, Petropoulou D et al. 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;24(13):10458. <https://doi.org/10.3390/ijms241310458>.
- Shah W, Hillman T, Playford ED, Hishmeh L. Managing the long term effects of COVID-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ*. 2021;372:n136. <https://doi.org/10.1136/bmj.n136>.
- Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med*. 2021;27(4):626–631. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01292-y>.
- Vanichkachorn G, Newcomb R, Cowl CT, Murad MH, Breeher L, Miller S et al. Post-COVID-19 Syndrome (Long Haul Syndrome): Description of a Multi-disciplinary Clinic at Mayo Clinic and Characteristics of the Initial Patient Cohort. *Mayo Clin Proc*. 2021;96(7):1782–1791. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.04.024>.
- Pavli A, Theodoridou M, Maltezos HC. Post-COVID Syndrome: Incidence, Clinical Spectrum, and Challenges for Primary Healthcare Professionals. *Arch Med Res*. 2021;52(6):575–581. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2021.03.010>.
- Асфандиярова НС. Постковидный синдром. *Клиническая медицина*. 2021;99(7-8):429–435. <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-7-8-429-435>.
- Асфандиярова НС. Post-COVID-19 syndrome. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2021;99(7-8):429–435. (In Russ.) <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-7-8-429-435>.
- Cirulli ET, Schiabor Barrett KM, Riffle S, Bolze A, Neveux I, Dabe S et al. Long-term COVID-19 symptoms in a large unselected population. *medRxiv*. 2020.10.07.20208702. <https://doi.org/10.1101/2020.10.07.20208702>.
- Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med*. 2021;27(4):626–631. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01292-y>.
- Venturelli S, Benatti SV, Casati M, Binda F, Zuglian G, Imeri G et al. Surviving COVID-19 in Bergamo province: a post-acute outpatient re-evaluation. *Epidemiol Infect*. 2021;149:e32. <https://doi.org/10.1017/S0950268821000145>.
- Moreno-Pérez O, Merino E, Leon-Ramírez JM, Andres M, Ramos JM, Arenas-Jiménez J et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. *J Infect*. 2021;82(3):378–383. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.01.004>.
- Chiesa-Estomba CM, Lechien JR, Radulesco T, Michel J, Sowerby LJ, Hopkins C, Saussez S. Patterns of smell recovery in 751 patients affected by the COVID-19 outbreak. *Eur J Neurol*. 2020;27(11):2318–2321. <https://doi.org/10.1111/ene.14440>.
- Bosworth M, Pawelek P, Ayoubkhani D. *Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK*. Office for National Statistics; 2023. 8 p. Available at: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/>
- healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/prevalenceofongoingsymptomsfollowingcoronaviruscovid19infectionintheuk/30march2023.
- Morin L, Savale L, Pham T, Colle R, Figueiredo S, Harrois A et al. Four-Month Clinical Status of a Cohort of Patients After Hospitalization for COVID-19. *JAMA*. 2021;325(15):1525–1534. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.3331>.
- Ghosh J, Piroth L, Epaulard O, Le Turnier P, Mentre F, Bachelet D, Laouénan C. Persistent COVID-19 symptoms are highly prevalent 6 months after hospitalization: results from a large prospective cohort. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(7):1041.e1–1041.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.03.012>.
- Augustin M, Schommers P, Stecher M, Dewald F, Gieselmann L, Gruell H et al. Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur*. 2021;6:100122. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100122>.
- Venturelli S, Benatti SV, Casati M, Binda F, Zuglian G, Imeri G et al. Surviving COVID-19 in Bergamo province: a post-acute outpatient re-evaluation. *Epidemiol Infect*. 2021;149:e32. <https://doi.org/10.1017/S0950268821000145>.
- Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, Villapol S. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):16144. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95565-8>.
- Marwaha B. Role of Tau protein in long COVID and potential therapeutic targets. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1280600. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1280600>.
- Арутюнов ГП, Тарловская ЕИ, Арутюнов АГ, Беленков ЮН, Конради АО, Лопатин ЮМ и др. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)». Предварительные данные (6 месяцев наблюдения). *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(10):4708. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4708>.
- Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, Belenkov YuN, Konradi AO, Lopatin YuM et al. Clinical features of post-COVID-19 period. Results of the international register "Dynamic analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors (AKTIV SARS-CoV-2)". Data from 6-month follow-up. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(10):4708. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4708>.
- Игнатенко ГА, Багрий АЭ, Приколота ОА, Приколота АВ, Могилевская КЭ. Сахароснижающая терапия и течение постковидного синдрома, есть ли связь? *Архив внутренней медицины*. 2023;13(2):129–135. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2023-13-2-129-135>.
- Ignatenko GA, Bagriy AE, Prikolota OA, Prikolota AV, Mogilevskaya KE. Hypoglycemic Therapy and the Course of Post-Covid Syndrome, is There a Connection? *Russian Archives of Internal Medicine*. 2023;13(2):129–135. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2023-13-2-129-135>.
- Abumayyaleh M, Núñez Gil IJ, Viana-LLamas MC, Raposeiras Roubin S, Romero R, Alfonso-Rodríguez E et al. Post-COVID-19 syndrome and diabetes mellitus: a propensity-matched analysis of the International HOPE-II COVID-19 Registry. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1167087. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1167087>.
- Notarte KI, de Oliveira MHS, Peligro PJ, Velasco JV, Macaranas I, Ver AT et al. Age, Sex and Previous Comorbidities as Risk Factors Not Associated with SARS-CoV-2 Infection for Long COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2022;11(24):7314. <https://doi.org/10.3390/jcm11247314>.
- Tsampsian V, Elghazaly H, Chattopadhyay R, Debski M, Naing TKP, Garg P et al. Risk Factors Associated With Post-COVID-19 Condition: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2023;183(6):566–580. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2023.0750>.

26. Lee SH, Shin HS, Park HY, Kim JL, Lee JJ, Lee H et al. Depression as a Mediator of Chronic Fatigue and Post-Traumatic Stress Symptoms in Middle East Respiratory Syndrome Survivors. *Psychiatry Investig.* 2019;16(1):59–64. <https://doi.org/10.50773/pi.2018.10.22.3>.
27. Mizrahi B, Sudry T, Flaks-Manov N, Yehezkel Y, Kalkstein N, Akiva P et al. Long covid outcomes at one year after mild SARS-CoV-2 infection: nation-wide cohort study. *BMJ.* 2023;380:e072529. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-072529>.
28. Канорский СГ. Постковидный синдром: распространенность и патогенез органических поражений, направления коррекции. Систематический обзор. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2021;28(6):90–116. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-6-90-116>.
29. Kanorski SG. Post-COVID syndrome: prevalence, organ pathogenesis and routes of correction. A systematic review. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2021;28(6):90–116. (In Russ.) <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-6-90-116>.
30. Ahmad FB, Anderson RN, Cisewski JA, Sutton PD. Identification of deaths with post-acute sequelae of COVID-19 from death certificate literal text: United States, January 1, 2020 – June 30, 2022. In: *NVSS vital statistics rapid release. Report No. 25.* 2022. 8 p. <https://doi.org/10.15620/cdc.121968>.
31. Raveendran AV, Misra A. Post COVID-19 Syndrome ("Long COVID") and Diabetes: Challenges in Diagnosis and Management. *Diabetes Metab Syndr.* 2021;15(5):102235. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.102235>.
32. Feldman EL, Savelieff MG, Hayek SS, Pennathur S, Kretzler M, Pop-Busui R. COVID-19 and Diabetes: A Collision and Collusion of Two Diseases. *Diabetes.* 2020;69(12):2549–2565. <https://doi.org/10.2337/dbi20-0032>.
33. Klok FA, Boon GJAM, Barco S, Endres M, Geelhoed JJM, Knauss S et al. The Post-COVID-19 Functional Status scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19. *Eur Respir J.* 2020;56(1):2001494. <https://doi.org/10.1183/13993003.01494-2020>.
34. Rizvi AA, Kathuria A, Al Mahmeed W, Al-Rasadi K, Al-Alawi K, Banach M et al. Post-COVID syndrome, inflammation, and diabetes. *J Diabetes Complications.* 2023;36(11):108336. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2022.108336>.
35. Vassbinder A, Anderson E, Shadid H, Berlin H, Pan M, Azam TU et al. Inflammation, Hyperglycemia, and Adverse Outcomes in Individuals With Diabetes Mellitus Hospitalized for COVID-19. *Diabetes Care.* 2022;45(3):692–700. <https://doi.org/10.2337/dc21-2102>.
36. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507–513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).
37. Müller JA, Groß R, Conzelmann C, Krüger J, Merle U, Steinhart J et al. SARS-CoV-2 infects and replicates in cells of the human endocrine and exocrine pancreas. *Nat Metab.* 2021;3(2):149–165. <https://doi.org/10.1038/s42255-021-00347-1>.
38. Kusmartseva I, Wu W, Syed F, Van Der Heide V, Jorgensen M, Joseph P et al. Expression of SARS-CoV-2 Entry Factors in the Pancreas of Normal Organ Donors and Individuals with COVID-19. *Cell Metab.* 2020;32(6):1041–1051. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.11.005>.
39. Sathish T, Cao Y, Kapoor N. Newly diagnosed diabetes in COVID-19 patients. *Prim Care Diabetes.* 2021;15(1):194. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2020.08.014>.
40. Akter F, Mannan A, Mehedi HMH, Rob MA, Ahmed S, Salauddin A et al. Clinical characteristics and short term outcomes after recovery from COVID-19 in patients with and without diabetes in Bangladesh. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(6):2031–2038. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.10.016>.
41. Kamal M, Abo Omirah M, Hussein A, Saeed H. Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations. *Int J Clin Pract.* 2021;75(3):e13746. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13746>.
42. Sinha N, Singh Chawla MP, Deepak D, Suri A, Jain P, Agarwal A, Bhakhar MK. Post COVID-19 syndrome and new onset diseases: A prospective observational study. *Singapore Med J.* 2023. <https://doi.org/10.4103/singaporemedj.SMJ-2022-055>.
43. Mondal S, DasGupta R, Lodh M, Gorai R, Choudhury B, Hazra AK, Ganguly A. Predictors of new-onset diabetic ketoacidosis in patients with moderate to severe COVID-19 receiving parenteral glucocorticoids: A prospective single-centre study among Indian type 2 diabetes patients. *Diabetes Metab Syndr.* 2021;15(3):795–801. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.03.022>.
44. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol.* 2010;47(3):193–199. <https://doi.org/10.1007/s00592-009-0109-4>.
45. Farag AA, Hassanin HM, Soliman HH, Sallam A, Sediq AM, Abd Elbaser ES, Elbanna K. Newly Diagnosed Diabetes in Patients with COVID-19: Different Types and Short-Term Outcomes. *Trop Med Infect Dis.* 2021;6(3):142. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed6030142>.
46. Østergaard L. SARS CoV-2 related microvascular damage and symptoms during and after COVID-19: Consequences of capillary transit-time changes, tissue hypoxia and inflammation. *Physiol Rep.* 2021;9(3):e14726. <https://doi.org/10.14814/phy2.14726>.
47. Proal AD, VanElzakker MB. Long COVID or Post-acute Sequelae of COVID-19 (PASC): An Overview of Biological Factors That May Contribute to Persistent Symptoms. *Front Microbiol.* 2021;12:698169. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.698169>.
48. Unnikrishnan R, Misra A. Infections and diabetes: Risks and mitigation with reference to India. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(6):1889–1894. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.09.022>.
49. Raveendran AV, Jayadevan R, Sashidharan S. Long COVID: An overview. *Diabetes Metab Syndr.* 2021;15(3):869–875. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.04.007>.
50. Mrigupuri P, Sonal S, Spalgais S, Goel N, Menon B, Kumar R. Uncontrolled diabetes mellitus: A risk factor for post COVID fibrosis. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2021;91(1). <https://doi.org/10.4081/monaldi.2021.1607>.
51. Anagnostis P, Gkekas NK, Achilla C, Pananastasiou G, Taoukidou P, Mitsiou M et al. Type 2 Diabetes Mellitus is Associated with Increased Risk of Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Calcif Tissue Int.* 2020;107(5):453–463. <https://doi.org/10.1007/s00223-020-00742-y>.
52. Hume DA, Irvine KM, Pridans C. The Mononuclear Phagocyte System: The Relationship between Monocytes and Macrophages. *Trends Immunol.* 2019;40(2):98–112. <https://doi.org/10.1016/j.it.2018.11.007>.
53. Hopkins FR, Govender M, Svanberg C, Nordgren J, Waller H, Nilsson-Augustsson Å et al. Major alterations to monocyte and dendritic cell subsets lasting more than 6 months after hospitalization for COVID-19. *Front Immunol.* 2023;13:1082912. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1082912>.
54. Kapellos TS, Bonaguro L, Gemünd I, Reusch N, Saglam A, Hinkley ER, Schultze JL. Human Monocyte Subsets and Phenotypes in Major Chronic Inflammatory Diseases. *Front Immunol.* 2019;10:2035. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02035>.
55. Anbazhagan K, Duroux-Richard I, Jorgensen C, Apparailly F. Transcriptomic network support distinct roles of classical and non-classical monocytes in human. *Int Rev Immunol.* 2014;33(6):470–489. <https://doi.org/10.3109/08830185.2014.902453>.
56. Lee J, Tam H, Adler L, Ilstad-Minnihan A, Macaubas C, Mellins ED. The MHC class II antigen presentation pathway in human monocytes differs by subset and is regulated by cytokines. *PLoS ONE.* 2017;12(8):e0183594. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183594>.
57. Tolouei Semnani R, Moore V, Bennuru S, McDonald-Fleming R, Ganesan S, Cotton R et al. Human monocyte subsets at homeostasis and their perturbation in numbers and function in filarial infection. *Infect Immun.* 2014;82(11):4438–4446. <https://doi.org/10.1128/IAI.01973-14>.
58. Veglia F, Sanseviero E, Gabrilovich DI. Myeloid-derived suppressor cells in the era of increasing myeloid cell diversity. *Nat Rev Immunol.* 2021;21(8):485–498. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00490-y>.
59. Maher AK, Burnham KL, Jones EM, Tan MMH, Saputit RC, Baillon L et al. Transcriptional reprogramming from innate immune functions to a pro-thrombotic signature by monocytes in COVID-19. *Nat Commun.* 2022;13(1):7947. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-35638-y>.
60. Zhang D, Guo R, Lei L, Liu H, Wang Y, Wang Y et al. Frontline Science: COVID-19 infection induces readily detectable morphologic and inflammation-related phenotypic changes in peripheral blood monocytes. *J Leukoc Biol.* 2021;109(1):13–22. <https://doi.org/10.1002/ILB.4H10720-470R>.
61. Zhou Y, Fu B, Zheng X, Wang D, Zhao C, Qi Y et al. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *Natl Sci Rev.* 2020;7(6):998–1002. <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa041>.
62. Jafarzadeh A, Chauhan P, Saha B, Jafarzadeh S, Nemati M. Contribution of monocytes and macrophages to the local tissue inflammation and cytokine storm in COVID-19: Lessons from SARS and MERS, and potential therapeutic interventions. *Life Sci.* 2020;257:118102. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118102>.
63. Vanderbeke L, Van Mol P, Van Herck Y, De Smet F, Humblet-Baron S, Martinod K et al. Monocyte-driven atypical cytokine storm and aberrant neutrophil activation as key mediators of COVID-19 disease severity. *Nat Commun.* 2021;12(1):4117. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24360-w>.
64. Leng A, Shah M, Ahmad SA, Premraj L, Wildi K, Li Bassi G et al. Pathogenesis Underlying Neurological Manifestations of Long COVID Syndrome and Potential Therapeutics. *Cells.* 2023;12(5):816. <https://doi.org/10.3390/cells12050816>.
65. Maher AK, Burnham KL, Jones EM, Tan MMH, Saputit RC, Baillon L et al. Transcriptional reprogramming from innate immune functions to a pro-thrombotic signature by monocytes in COVID-19. *Nat Commun.* 2022;13(1):7947. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-35638-y>.
66. Садовский ИС, Круглова ОС, Савченко АА, Собко ЕА, Каспаров ЭВ, Демко ИВ, Борисов АГ. Комплексные показатели воспаления у больных с постковидным синдромом. *Российский иммунологический журнал.* 2022;26(1):77–86. <https://doi.org/10.46235/1028-7221-1186-CII>.
67. Sadovskiy IS, Kругlova OS, Savchenko AA, Sobko EA, Kasparov EV, Demko IV, Borisov AG. Complex inflammation indexes in patients with post-COVID syndrome. *Russian Journal of Immunology.* 2022;26(1):77–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.46235/1028-7221-1186-CII>.
68. Lai YJ, Liu SH, Manachevakul S, Lee TA, Kuo CT, Bello D. Biomarkers in long COVID-19: A systematic review. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1085988. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1085988>.
69. Yong SJ, Halim A, Halim M, Liu S, Aljeldah M, Al Shammari BR et al. Inflammatory and vascular biomarkers in post-COVID-19 syndrome: A systematic review and meta-analysis of over 20 biomarkers. *Rev Med Virol.* 2023;33(2):e2424. <https://doi.org/10.1002/rmv.2424>.
70. Dufresne B, Valentinuzzi S, Bibbò S, Damiani V, Lanuti P, Pieragostino D et al. Iron Dyshomeostasis in COVID-19: Biomarkers Reveal a Functional Link to

- 5-Lipoxygenase Activation. *Int J Mol Sci.* 2022;24(1):15. <https://doi.org/10.3390/ijms24010015>.
69. Barbu E, Popescu MR, Popescu AC, Balanescu SM. Inflammation as A Precursor of Atherothrombosis, Diabetes and Early Vascular Aging. *Int J Mol Sci.* 2022;23(2):963. <https://doi.org/10.3390/ijms23020963>.
70. Xu E, Xie Y, Al-Aly Z. Risks and burdens of incident dyslipidaemia in long COVID: a cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023;11(2):120–128. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00355-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00355-2).
71. Суханов СА, Сорокина ЮА, Занозина ОВ, Лагонская ВН, Нистратова МП. Белок Klotho как маркер тяжести перенесённой новой коронавирусной инфекции больными сахарным диабетом 2 типа. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2022;21(2S):93. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-S2>.
Sukhanov SA, Sorokina YuA, Zanozina OV, Lagonskaya VN, Nistratova MP. Klotho protein as a marker of the severity of a new coronavirus infection in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2022;21(2S):93. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-S2>.
72. Esendagli D, Topcu D, Gul E, Alperen C, Sezer R, Erol C, Akcay S. Can adipokines predict clinical prognosis and post-COVID lung sequelae? *Respir Investig.* 2023;61(5):618–624. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2023.06.001>.
73. Patel MA, Knauer MJ, Nicholson M, Daley M, Van Nynatten LR, Martin C et al. Elevated vascular transformation blood biomarkers in Long-COVID indicate angiogenesis as a key pathophysiological mechanism. *Mol Med.* 2022;28(1):122. <https://doi.org/10.1186/s10020-022-00548-8>.
74. Da Silva R, de Sarges KML, Cantanhede MHD, da Costa FP, Dos Santos EF, Rodrigues FBB et al. Thrombophilia and Immune-Related Genetic Markers in Long COVID. *Viruses.* 2023;15(4):885. <https://doi.org/10.3390/v15040885>.
75. Lee Y, Riskedal E, Kalleberg KT, Istre M, Lind A, Lund-Johansen F et al. EWAS of post-COVID-19 patients shows methylation differences in the immune-response associated gene, IFI44L, three months after COVID-19 infection. *Sci Rep.* 2022;12(1):11478. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-15467-1>.
76. Fernández-de-Las-Peñas C, Arendt-Nielsen L, Díaz-Gil G, Gómez-Esquer F, Gil-Crujara A, Gómez-Sánchez SM et al. Genetic Association between ACE2 (rs2285666 and rs2074192) and TMPRSS2 (rs12329760 and rs2070788) Polymorphisms with Post-COVID Symptoms in Previously Hospitalized COVID-19 Survivors. *Genes (Basel).* 2022;13(11):1935. <https://doi.org/10.3390/genes13111935>.
77. Luo YS, Luo L, Li W, Chen Y, Wu GF, Chen F et al. Evaluation of a Functional Single Nucleotide Polymorphism of the SARS-CoV-2 Receptor ACE2 That Is Potentially Involved in Long COVID. *Front Genet.* 2022;13:931562. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.931562>.
78. Cheng ZS. Editorial: Genome-wide association studies of COVID-19 among diverse human populations. *Front Genet.* 2022;13:1088026. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.1088026>.
79. Udomsinprasert W, Nontawong N, Saengsiwaritt W, Panthan B, Jiaranai P, Thongchompoo N et al. Host genetic polymorphisms involved in long-term symptoms of COVID-19. *Emerg Microbes Infect.* 2023;12(2):2239952. <https://doi.org/10.1080/22221751.2023.2239952>.
80. Asanin M, Ercegovic M, Krljanac G, Djukic T, Coric V, Jerotic D et al. Antioxidant Genetic Variants Modify Echocardiography Indices in Long COVID. *Int J Mol Sci.* 2023;24(12):10234. <https://doi.org/10.3390/ijms241210234>.
81. Суханов СА, Кобалава МВ, Лагонская ВН, Сорокина ЮА, Семенова ТН, Ерохина МН и др. Возможная генетическая предрасположенность к неврологическим нарушениям у больных сахарным диабетом 2 типа после перенесенной новой коронавирусной инфекции. В: *Фундаментальная и клиническая диабетология в 21 веке: от теории к практике: сборник тезисов III конференции по лечению и диагностике сахарного диабета, Москва, 25–26 мая 2023 г. М.; 2023. С. 94.*
82. Navami K, Sijina KP, Rajanikant G. Identifying diseases associated with Post-COVID syndrome through an integrated network biology approach. *J Biomol Struct Dyn.* 2024;42(2):652–671. <https://doi.org/10.1080/07391102.2023.2195003>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – С.А. Суханов, О.В. Занозина
 Концепция и дизайн исследования – С.А. Суханов, О.В. Занозина, Ю.А. Сорокина
 Написание текста – С.А. Суханов, О.В. Занозина, Ю.А. Сорокина
 Сбор и обработка материала – С.А. Суханов, О.В. Занозина, Ю.А. Сорокина
 Обзор литературы – С.А. Суханов, О.В. Занозина, Ю.А. Сорокина
 Анализ материала – О.В. Занозина, С.А. Суханов, Ю.А. Сорокина
 Редактирование – О.В. Занозина
 Утверждение окончательного варианта статьи – О.В. Занозина

Contribution of authors:

Concept of the article – Sergey A. Sukhanov, Olga V. Zanozina
 Study concept and design – Sergey A. Sukhanov, Olga V. Zanozina, Yulia A. Sorokina
 Text development – Sergey A. Sukhanov, Olga V. Zanozina, Yulia A. Sorokina
 Collection and processing of material – Sergey A. Sukhanov, Olga V. Zanozina, Yulia A. Sorokina
 Literature review – Sergey A. Sukhanov, Olga V. Zanozina, Yulia A. Sorokina
 Material analysis – Olga V. Zanozina, Sergey A. Sukhanov, Yulia A. Sorokina
 Editing – Olga V. Zanozina
 Approval of the final version of the article – Olga V. Zanozina

Информация об авторах:

Суханов Сергей Александрович, ординатор, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; sukhanov.aleck@yandex.ru
Сорокина Юлия Андреевна, к.б.н., доцент, доцент кафедры общей и клинической фармакологии, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; zwx@inbox.ru
Занозина Ольга Владимировна, д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики имени В.Г. Вогралика, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; заведующая эндокринологическим отделением, Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко; 603126, Россия, Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190; zwx2@mail.ru

Information about the authors:

Sergey A. Sukhanov, Resident, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; sukhanov.aleck@yandex.ru
Yulia A. Sorokina, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of General and Clinical Pharmacology, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; zwx@inbox.ru
Olga V. Zanozina, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Hospital Therapy and General Medical Practice named after V.G. Vogrlik, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; Head of the Endocrinology Department, Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko; 190, Rodionov St., Nizhny Novgorod, 603126, Russia; zwx2@mail.ru