

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

ORIGINAL RESEARCH

Внутренние болезни

Internal Medicine

doi: 10.25005/2074-0581-2025-27-2-291-305

Трёхлетний прогноз возникновения осложнений у больных после перенесённого COVID-19

М.В. ОСИКОВ^{1,2}, В.Н. АНТОНОВ³, С.О. ЗОТОВ^{1,4}

¹ Кафедра патофизиологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Российская Федерация

² Челябинская областная клиническая больница, Челябинск, Российская Федерация

³ Кафедра терапии Института дополнительного профессионального образования, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Российская Федерация

⁴ Областная клиническая больница № 3, Челябинск, Российская Федерация

Цель исследования: оценить осложнения, исходы и развитие хронических заболеваний у больных после перенесённого COVID-19-ассоциированного альвеолярного повреждения различной тяжести течения заболевания у пациентов с исходной коморбидностью и без неё.

Материал и методы: проведён ретроспективный анализ методом случайной выборки 158 историй болезни пациентов Областной клинической больницы № 3 г. Челябинска в возрасте от 44 до 75 лет, находившихся на госпитализации с двусторонней вирусной пневмонией. Контроль – 111 человек, не болевших COVID-19. В зависимости от объёма поражения лёгких пациенты были распределены на 2 группы. Первую группу составили 90 пациентов с поражением лёгких менее 50%, вторую группу составили 68 пациентов, у которых было поражено свыше 50% лёгочной ткани. Через 36 месяцев после выписки из стационара с помощью медицинской информационной системы «БАРС» регистрировались как амбулаторные, так и стационарные обращения за медицинской помощью, каждые 12 месяцев сравнивалось количество выявленных осложнений внутри групп и между группами.

Результаты: по сравнению с группой контроля как в I, так и во II группе значимо чаще ($p < 0,05$) встречались болезни нервной системы, гипертоническая болезнь (ГБ), ишемическая болезнь сердца (ИБС) и сахарный диабет (СД) II типа. Во II группе также чаще ($p < 0,05$) имели место заболевания щитовидной железы. У больных I группы зарегистрированы осложнения и исходы рассматриваемых заболеваний в 38,9% наблюдений, летальный исход – в 1,1% случаев. Наиболее часто встречались осложнения в первый год – 42,9% всех осложнений ГБ, 61,5% осложнений ИБС, 66,7% осложнений СД II типа, неврологические заболевания чаще встречались во второй год – 57,1% случаев. У больных II группы отмечено возникновение осложнений и неблагоприятных исходов в 86,8% наблюдений. Летальный исход зарегистрирован в 10,3% случаев. Преобладали последствия ИБС (30,6% всех осложнений), ГБ (23,4%), СД II типа (19,4%), болезней нервной системы (12,9%), болезней щитовидной железы (6,5%), заболеваний почек (1,6%). Наиболее часто встречались осложнения в первый год – 49,2% всех осложнений ИБС, 41,4% осложнений ГБ, 75,0% осложнений СД II типа, 50,0% осложнений заболеваний щитовидной железы; неврологические заболевания чаще встречались во второй год – 50,0% случаев. По сравнению с I группой частота встречаемости осложнений СД II типа выше во II группе на 63,5% ($p < 0,05$), осложнений ИБС – выше на 66,2% ($p < 0,05$), осложнений ГБ – выше на 51,7% ($p < 0,05$), неврологических осложнений – выше на 67,0% ($p < 0,05$), осложнений заболеваний щитовидной железы – выше на 87,5% ($p < 0,05$). Остальные показатели не имели статистически значимой разницы из-за небольшого количества наблюдений. Летальный исход во II группе имел место на 85,3% чаще ($p < 0,05$), чем в I группе. Кроме того, среди пациентов II группы чаще наблюдались случаи возникновения осложнений СД II типа и наступления летального исхода в первые 12 месяцев после COVID-19.

Заключение: нами было продемонстрировано влияние тяжести течения COVID-19 на структуру и частоту встречаемости осложнений в течение трёхлетнего периода наблюдения после перенесённого заболевания. Проведённое исследование может оказать влияние на выбор тактики ведения пациентов с коморбидностью при тяжёлой и среднетяжёлой формах COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, коморбидность, осложнения, прогноз, модель.

Для цитирования: Осиков МВ, Антонов ВН, Зотов СО. Трёхлетний прогноз возникновения осложнений у больных после перенесённого COVID-19. Вестник Авиценны. 2025;27(2):291-305. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2025-27-2-291-305>

LONG-TERM OUTCOMES OF PATIENTS WITH COVID-19-RELATED ARDS WITH AND WITHOUT INITIAL COMORBIDITIES

М.В. ОСИКОВ^{1,2}, В.Н. АНТОНОВ³, С.О. ЗОТОВ^{1,4}

¹ Department of Pathophysiology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

² Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russian Federation

³ Department of Therapy of the Institute of Additional Professional Education, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

⁴ Chelyabinsk Regional Clinical Hospital № 3, Chelyabinsk, Russian Federation

Objective: To evaluate the complications, outcomes, and development of chronic diseases in patients following COVID-19-related acute respiratory distress syndrome (ARDS) with diffuse alveolar damage of varying severity in patients with and without initial comorbidities.

Methods: A retrospective analysis was conducted using a random sample of 158 medical records from patients at the Chelyabinsk Regional Clinical Hospital in Chelyabinsk, Russia. These patients, aged between 44 and 75 years, were hospitalized with bilateral viral pneumonia. The control group consisted of 111 patients who did not have COVID-19. Based on the extent of lung damage, the patients were divided into two groups: Group 1 included 90 patients with less than 50% involvement of the lung parenchyma. In contrast, Group 2 comprised 68 patients with more than 50% involvement

of the lung parenchyma. Thirty-six months after their discharge from the hospital, both outpatient and inpatient medical visits were recorded using the medical information system "BARS. Healthcare". Every 12 months, the rate of complications was compared within and between the two groups.

Results: In comparison with the control group, patients in Group 2 exhibited a significantly higher prevalence of nervous system diseases, hypertension (HT), coronary artery disease (CAD), and type 2 diabetes mellitus (T2DM) ($p<0.05$). Thyroid diseases were also notably more common in Group 2 ($p<0.05$). In Group 1, complications and outcomes of the studied diseases were recorded in 38.9% of cases, with fatalities occurring in 1.1% of cases. Complications were most prevalent in the first year, with HT, CAD, and T2DM complications observed in 42.9%, 61.5%, and 66.7% cases, respectively. Nervous system involvement was more frequently observed in the second year, accounting for 57.1% of cases. Conversely, in Group 2, complications and adverse outcomes were noted in 86.8% of cases, with a death rate of 10.3%. The most common complications included sequelae of CAD (30.6%), HT (23.4%), T2DM (19.4%), nervous system diseases (12.9%), thyroid diseases (6.5%), and kidney diseases (1.6%). Similar to Group 1, most complications in Group 2 appeared in the first year and included sequelae of CAD (49.2%), HT (41.4%), T2DM (75.0%), and thyroid disease (50.0%). Neurological diseases were exacerbated in the second year, accounting for 50.0% of cases. Compared with Group 1, the incidence of T2DM complications was 63.5% higher in Group 2 ($p<0.05$). In comparison, complications of CAD were 66.2% higher ($p<0.05$), and complications from HT increased by 51.7% ($p<0.05$). Neurological and thyroid disease complications were higher by 67.0% ($p<0.05$) and 87.5% ($p<0.05$), respectively. The remaining indicators did not show statistically significant differences due to the limited number of cases. Additionally, fatal outcomes were significantly more frequent in Group 2, occurring 85.3% more often ($p<0.05$) than in Group 1. Moreover, there were more frequent complications from T2DM and deaths within the first 12 months after COVID-19 among patients in Group 2.

Conclusion: We have observed the effects of COVID-19 severity on the structure and incidence of complications over three years after the event. This study may influence the management strategies for patients with comorbidities in severe and moderate COVID-19 cases.

Keywords: COVID-19, ARDS, comorbidities, complications, prognosis, model.

For citation: Osikov MV, Antonov VN, Zotov SO. Tryokhletniy prognoz vozniknoveniya oslozhneniy u bol'nykh posle perenesyonogo COVID-19 [Long-term outcomes of patients with COVID-19-related ARDS with and without initial comorbidities]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2025;27(2):291-305. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2025-27-2-291-305>

ВВЕДЕНИЕ

Коронавирусная болезнь 2019 года (COVID-19) и её последствия до сих пор оказывают влияние на благополучие отдельных людей и деятельность систем здравоохранения по всему миру, несмотря на официально объявленное ВОЗ окончание пандемии 5 мая 2023 года. В настоящее время предпринимаются попытки дать характеристику исходам и отдалённым последствиям инфекции, однако эта работа требует времени и усилий специалистов в области медицины по всему миру.

Заболевание COVID-19, вызванное коронавирусом SARS-CoV-2, приводит к долгосрочным последствиям для многих систем человеческого организма. Исследования с участием инфицированных лиц в течение двух лет описали риск развития многих патологических состояний [1]. Через 12 месяцев после перенесённой инфекции вероятность возникновения некоторых осложнений начинает снижаться, но при этом данный риск ещё сохраняется на протяжении 3 лет, и, в первую очередь, это касается лиц, перенёвших COVID-19 [2]. Исследования показывают, что значительная доля осложнений и случаев инвалидности, связанных с COVID-19, проявляется в течение второго года после заболевания. Согласно имеющимся данным, это касается примерно четверти всех зарегистрированных случаев [3]. Однако следует отметить, что исследования, охватывающие более продолжительные периоды наблюдения, пока немногочисленны.

COVID-19 может оказывать комплексное воздействие на организм человека. Среди наиболее часто затрагиваемых систем выделяют дыхательную и сердечно-сосудистую, хотя и другие органы также могут быть подвержены негативному влиянию вируса [3]. Ряд научных работ был посвящён изучению сердечно-сосудистых осложнений после COVID-19 [4, 5]. Тем не менее, большинство этих исследований имеет существенные ограничения. Во-первых, они преимущественно фокусировались на пациентах, проходивших стационарное лечение. Во-вторых, период наблюдения в этих работах не превышал двух лет, составляя от 6 до 24 месяцев [5, 6]. Учитывая эти ограничения, остаётся открытым вопрос о долгосрочной динамике рисков и осложнений после пере-

INTRODUCTION

COVID-19 (coronavirus disease 2019) and its consequences continue to impact individual well-being and health systems worldwide despite the official end of the pandemic declared by the WHO on 5 May 2023. Efforts are underway to characterize the outcomes and long-term consequences of the infection, but this work requires time and effort from health professionals globally.

The COVID-19 disease caused by the SARS-CoV-2 coronavirus has long-term consequences for many systems in the human body. Studies involving infected patients over two years have described the risk of developing various pathological conditions [1]. After 12 months from infection, the likelihood of developing some complications begins to decrease, but this risk persists for 3 years, primarily affecting patients who have had COVID-19 [2]. Studies show that a significant proportion of complications and disabilities associated with COVID-19 occur during the second year after the disease. According to available data, this applies to about a quarter of all registered cases [3]. However, it should be noted that studies covering more extended follow-up periods are still limited in number.

COVID-19 can have a complex effect on the human body. The respiratory and cardiovascular systems are the most frequently affected, although the virus can adversely impact other organs [3]. Several scientific papers have focused on the study of cardiovascular complications after COVID-19 [4, 5]. However, most of these studies have significant limitations. First, they mainly concentrated on patients undergoing inpatient treatment. Second, the follow-up period in these studies did not exceed two years, ranging from 6 to 24 months [5, 6]. Given these limitations, the long-term dynamics of risks and complications after COVID-19 remain unresolved. Whether these risks remain at the same level or change over time is unclear. Further studies with an extended follow-up period covering diverse groups of patients are necessary to obtain a more complete picture.

несённого COVID-19. Неясно, сохраняются ли эти риски на прежнем уровне или изменяются с течением времени. Для получения более полной картины необходимы дальнейшие исследования с расширенным периодом наблюдения, охватывающие различные группы пациентов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить осложнения и исходы у больных после перенесённого COVID-19-ассоциированного альвеолярного повреждения различной тяжести течения заболевания у пациентов с исходной коморбидностью и без неё.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В рамках исследования был проведён комплексный ретроспективный анализ медицинских данных. Объектом изучения стали истории болезни 158 пациентов Областной клинической больницы № 3 (ОКБ № 3, г. Челябинск) в возрасте от 44 до 75 лет. При проведении мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) у всех больных была диагностирована двусторонняя вирусная пневмония. С целью верификации COVID-19 брался мазок со слизистых зева и полости носа для определения РНК вируса SARS-CoV-2. Анализ проводился методом полимеразной цепной реакции (с использованием набора лабораторных реагентов «РеалБест РНК SARS-CoV-2», производство АО «Вектор Бест»).

В качестве критерия для разделения пациентов по тяжести течения заболевания использовалась степень поражения лёгких по данным МСКТ грудной клетки на момент поступления. Согласно временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», исследуемая когорта пациентов (n=158) была подразделена на 2 отдельные группы. В I группу были включены 90 больных с площадью поражения лёгких не более 50% (степень тяжести оценивалась как среднетяжёлая, КТ картина соответствовала КТ-1 или КТ-2). Во II группу были включены 68 больных с площадью поражения лёгких свыше 50% (степень тяжести оценивалась как тяжёлая, КТ картина соответствовала КТ-3 или КТ-4) [7]. В контрольную группу методом случайного подбора было набрано 111 человек схожих по возрасту и полу с группой исследования, не имевших за период наблюдения обращений по поводу COVID-19.

Через 36 месяцев после заболевания с помощью медицинской информационной системы «БАРС» регистрировались как амбулаторные, так и стационарные обращения за медицинской помощью. Регистрировались как обострения имеющихся на момент включения в исследование заболеваний, так и развитие новых случаев патологии. Исходный коморбидный фон представлен в табл. 1.

Последствия COVID-19 подразделялись на эндокринные (выявление СД II типа, диабетические ангиопатии и нейропатии, стойкое отсутствие целевых уровней гликемии); сердечно-сосудистые (острый коронарный синдром, учащение приступов стенокардии, воспалительные поражения миокарда и перикарда, аритмии, гипертонические кризы, прогрессирование степени и стадии гипертензии); неврологические (поражения периферической нервной системы, развитие болезни Альцгеймера, усугубление хронических ишемических расстройств головного мозга, возникновение мигрени). За поражение щитовидной железы принимались наличие клинической симптоматики и динамика уровней Т3, Т4 и тиреотропного гормона на предшествующей COVID-19 терапии либо выявление патологии щитовидной железы впервые. Забо-

PURPOSE OF THE STUDY

To assess complications and outcomes in patients with COVID-19-related ARDS with diffuse alveolar damage of varying severity, considering those with and without baseline comorbidities.

METHODS

The study included a comprehensive retrospective medical data analysis, encompassing the records of 158 patients from the Chelyabinsk Regional Clinical Hospital in Chelyabinsk, Russia, aged 44 to 75 years. All patients were diagnosed with bilateral viral pneumonia through multispiral computed tomography (MSCT). To confirm COVID-19, a swab was taken from the mucous membranes of the pharynx and nasal cavity to detect the RNA of the SARS-CoV-2 virus. The samples were PCR tested using a Real-Best RNA SARS-CoV-2 RT-PCR (Vector-Best JSC, Russia) assay kit.

The extent of lung damage, based on the MSCT of the chest at admission, was used as a criterion to classify patients based on disease severity. According to the temporary guidelines, "Prevention, diagnosis, and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19)", the study cohort of patients (n=158) was divided into two distinct groups based on the volume of these pulmonary lesions induced by SARS-CoV-2 assessed by chest computed tomography (CT). Group 1 consisted of 90 patients with a lung lesion area of no more than 50% (severity was assessed as moderate, corresponding to CT-1 or CT-2). Group 2 comprised 68 patients with a lung lesion area exceeding 50% (severity was assessed as severe, corresponding to CT-3 or CT-4) [7]. A control group was randomly selected from 111 patients similar in age and gender to the control group with no COVID-19-related visits during the follow-up period.

Thirty-six months after the disease, outpatient and inpatient medical care visits were documented using the medical information system "BARS. Healthcare". Reasons for visits included exacerbations of preexisting conditions and the new-onset disease at the time of study inclusion. The initial comorbid background is presented in Table 1.

COVID-19 sequelae are categorized into the involvement of several bodily systems and organs:

Endocrine: This includes T2DM, diabetic angiopathies and neuropathies, and poor glycemic control.

CVS: These can manifest as acute coronary syndrome, increased frequency of angina attacks, various forms of myocarditis and pericarditis, arrhythmias, hypertensive crises, and progressive HT.

Nervous system: This encompasses involvement of the peripheral nervous system, new onset of Alzheimer's disease, worsening of hypoxic-ischemic encephalopathy, and new-onset headaches.

The thyroid: This includes clinical symptoms and alterations in thyroid hormone levels (T3, T4, and TSH) during previous COVID-19 treatment or the newly diagnosed thyroid pathology.

Reproductive: This includes infertility, defined as the inability to achieve a clinical pregnancy after 12 months of regular sexual activity without contraception.

Kidney: This is indicated by a sustained rise in blood creatinine and urea levels, an elevation in plasma creatinine exceeding 26 $\mu\text{mol/l}$ from baseline within 48 hours, and a deterioration in chronic kidney disease relative to the condition before COVID-19.

Таблица 1 Наличие исходной коморбидности

Наличие исходной коморбидности Types of comorbidity	Контроль Control group		I группа Group 1		II группа Group 2	
	М Males	Ж Females	М Males	Ж Females	М Males	Ж Females
Заболевания почек Kidney diseases	1	1	0	1	0	0
Заболевания репродуктивной системы Diseases of the reproductive system	1	0	0	0	0	0
Заболевания щитовидной железы Thyroid diseases	0	0	0	0	0	0
Болезни нервной системы Diseases of the nervous system	4	7	3	2	6	6
Гипертоническая болезнь HT	14	10	9	10	14	11
ИБС CAD	12	6	10	5	17	12
СД II типа T2DM	9	6	4	3	12	7

лением репродуктивной системы считалось бесплодие, то есть недостижение клинической беременности после 12 месяцев регулярной половой жизни без контрацепции. Поражением почек считались стойкое повышение уровней креатинина крови и мочевины, повышение креатинина плазмы на более чем 26 мкмоль/л от исходного уровня за последние 48 часов, ухудшение стадии хронической болезни почек по сравнению с предшествующим COVID-19 состоянием. Каждые 12 месяцев, на протяжении 3 лет наблюдения сравнивалось количество выявленных осложнений внутри групп и между группами.

Полученные данные представлены в виде графиков, построенных в программе Microsoft Excel 2019 (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA). Статистическая обработка результатов выполнялась с помощью статистического пакета SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Статистическая значимость различия частот определялась при помощи точного критерия Фишера. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Полученные данные использовались в создании компьютерной программы методом логистической регрессии для прогнозирования осложнений и исходов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе контроля за 36 месяцев наблюдения летальный исход зарегистрирован в 1 случае (0,9%). Зафиксировано 22 случая осложнения заболеваний, и у 19 человек (17,1%) выявлены новые болезни.

Всего наблюдалось 15 больных, исходно имевших СД II типа, исходов этого заболевания зарегистрировано 3 (13,0% от всех), впервые выявлено заболевание в 2 случаях. Всего наблюдалось 18 больных с исходной ИБС, выявлений и осложнений ИБС за три года было 7, в 3 случаях ИБС выявлена впервые. ГБ исходно была у 24 человек, её осложнений зарегистрировано 8, у 4 человек заболевание выявлено впервые. Болезней нервной системы исходно было 11, впервые выявленных заболеваний за три года – 3 случая и осложнений – 2.

У больных с COVID-19-ассоциированным альвеолярным повреждением за 36 месяцев наблюдения летальный исход зарегистрирован в 8 случаях (5,1%). Зафиксировано 170 осложнений исходной коморбидности и выявлено новых хронических заболе-

Table 1 The initial comorbid background of patients in the control group and Groups 1 and 2

Over a three-year follow-up period, the number of complications identified within and between groups was compared every 12 months.

The collected data were presented in graphs created using Microsoft Excel 2019 (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA). Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics Software version 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). The significance of the frequency differences was assessed using the Fisher exact test, with results considered statistically significant at $p < 0.05$. This data was used to develop a logistic regression prediction model for complications and outcomes.

RESULTS

In the control group, during the 36-month follow-up period, one fatal outcome (0.9%) was recorded. Twenty-two cases of complications from preexisting diseases were noted, and 19 new-onset diseases were diagnosed, representing 17.1% of the group.

Among the participants, 15 had preexisting T2DM. Complications related to this disease occurred in 3 patients, accounting for 13.0% of all diabetes cases, while two cases were newly onset. Additionally, 18 patients had initial CAD, complicated in 7 cases, and three were newly diagnosed over the three years. HT was present in 24 patients, with complications occurring in 8, and 4 cases were newly diagnosed. There were 11 patients with preexisting diseases of the nervous system, and during the follow-up, three new cases were diagnosed, along with two complications of the preexisting disease.

In patients with COVID-19-related ARDS and resultant diffuse alveolar damage, there were eight recorded fatalities (5.1%) over the 36-month follow-up. A total of 170 complications related to preexisting comorbidities were documented. New onset chronic diseases were identified in 96 patients, which accounts for 60.8% of the 158 patients studied (see Fig. 1). Complications were observed in varying degrees: 4 patients (2.5%) experienced three or more complications, 12 patients (7.6%) had two complications, and 80 patients (50.6%) had at least one complication.

ваний у 96 человек или 60,8% из 158 наблюдаемых (рис. 1). Три и более осложнения обнаружено у 4 человек (2,5%), два осложнения – у 12 (7,6%) и хотя бы одно осложнение – у 80 человек (50,6%).

Среди 6 умерших мужчин в качестве коморбидности чаще всего отмечался СД II типа: 3 случая (50,0%), ИБС и ГБ отмечены каждая в 2 случаях (33,3%). У 2 умерших женщин наблюдались по 1 (50,0%) случаю ИБС и почечной недостаточности. Не выявлено статистически значимого влияния пола на количество и распределение осложнений, также не удалось доказать влияние возраста (старше 60 лет) на частоту встречаемости всех осложнений ($p=0,064$). За три года выявлено форм ИБС 51 что составило 30,0% от всех осложнений, 43 ГБ – 25,3% осложнений, СД II типа – 33 (19,4%), неврологических последствий – 23 (13,5%), заболеваний щитовидной железы – 9 (5,3%), 1 случай бесплодия (0,6%), заболеваний почек – 2 (1,2%).

Количество осложнений за первый год наблюдения составило 50,6% от всех, выявлено 23 формы ИБС (13,5% от всех), 18 ГБ (10,6%), 24 СД II типа (14,1%), 10 неврологических осложнений (5,9%), 5 заболеваний щитовидной железы (2,9%) и 1 заболевание почек (0,6%). Во второй год зарегистрировано суммарно 49 (28,8%) осложнений, из них 16 ИБС (9,4%), 12 ГБ (27,9%), 6 СД II типа (3,5%), 11 неврологических заболеваний (6,5%), 2 заболевания щитовидной железы (1,2%). В третий год выявлено всего 35 (20,6%) осложнений, из них 12 форм ИБС (7,1%), 13 ГБ (7,6%), 3 СД II типа (1,8%), по 2 неврологических заболевания и поражения щитовидной железы (1,2%) и по 1 заболеванию почек и репродуктивной системы (0,6%).

У больных I группы летальный исход зарегистрирован в 1 случае (1,1%), выявлено всего 46 осложнений COVID-19 у 35 человек (38,9% от I группы, рис. 2). Многочисленные осложнения (2 и более) в этой группе выявлены у 6 человек – у 1 с тремя осложнениями и у 5 с двумя. Самое частое сочетание неблагоприятных исходов – осложнения ИБС и ГБ (4 случая), наблюдалось 1 сочетание осложнений ИБС с СД II типа.

Всего было 7 больных, исходно имевших СД II типа, исходов и выявлений этого заболевания зарегистрировано 9 (13,0% от всех), общее количество осложнений исходного СД II типа за 3 года составило 71,4%, впервые выявлено заболевание в 28,6% случаев. Всего наблюдали 15 больных с исходной ИБС, выявлений

Among the six deceased males, the most prevalent comorbidity was T2DM, noted in 3 cases (50.0%). CAD and HT were reported in 2 cases each (33.3%). For the two deceased females, CAD and renal failure were observed in 1 case each (50.0%). No statistically significant correlation was found between gender and the number of complications, nor was any significant effect of age (over 60 years) detected on the incidence of all complications ($p=0.064$). Over the three years, 51 cases of CAD were identified, accounting for 30.0% of all complications; 43 cases of HT, comprising 25.3% of complications; T2DM accounted for 33 cases (19.4%); neurological conditions made up 23 cases (13.5%); thyroid diseases were noted in 9 cases (5.3%); and there was 1 case of infertility (0.6%) and 2 cases of kidney disease (1.2%).

During the first year of follow-up, complications constituted 50.6% of all cases. These complications included 23 cases of CAD (13.5%), 18 cases of HT (10.6%), 24 cases of T2DM (14.1%), 10 neurological complications (5.9%), five thyroid diseases (2.9%), and 1 case of kidney disease (0.6%). In the second year, 49 complications (28.8%) were registered, including 16 cases of CAD (9.4%), 12 cases of HT (27.9%), 6 cases of T2DM (3.5%), 11 neurological diseases (6.5%), and two thyroid diseases (1.2%). In the third year, 35 complications (20.6%) were identified, including 12 cases of CAD (7.1%), 13 cases of HT (7.6%), 3 cases of T2DM (1.8%), two neurological diseases and thyroid conditions (1.2%), and 1 case each of kidney disease and reproductive system disease (0.6%).

In patients of Group 1, a fatal outcome was recorded in one case (1.1%). Forty-six complications related to COVID-19 were identified in 35 patients (38.9% of Group 1, see Fig. 2). Multiple complications (two or more) were noted in six patients: one with three complications and five with two. The most common combination of adverse outcomes included complications related to CAD and HT, observed in four cases. One case also involved a combination of CAD and T2DM.

Seven patients had preexisting T2DM, and nine patients (13.0% of all) experienced outcomes and diagnoses of this disease. Overall, the incidence of complications related to initial T2DM over the three years was 71.4%, with the disease being newly diagnosed in 28.6% of cases. Additionally, 15 patients were

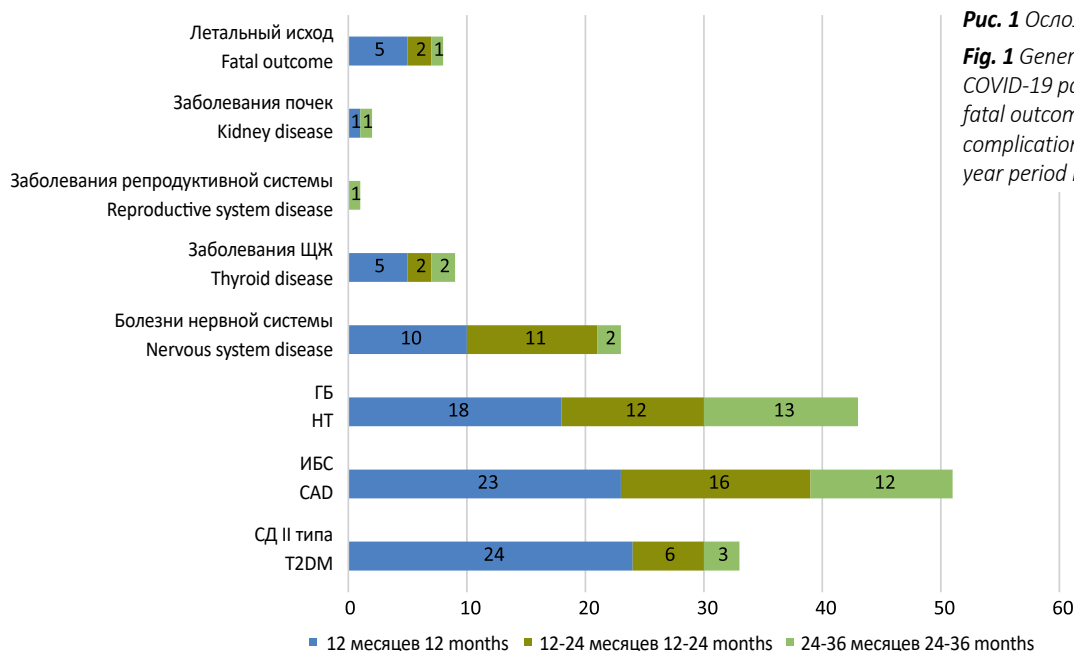


Рис. 1 Осложнения COVID-19

Fig. 1 General distribution of COVID-19 patients categorized by fatal outcomes and extrapulmonary complications observed over a three-year period in Groups 1 and 2

и осложнений ИБС за три года было 13 что составило 28,3% от всех осложнений COVID-19. Общий процент осложнений исходной ИБС за 3 года составил 61,5%, в остальных случаях ИБС была выявлена впервые. ГБ исходно была у 19 человек, выявлений и осложнений ГБ зарегистрировано 14 – 30,4% от всех осложнений. Общий процент осложнений исходной ГБ за 3 года составил 36,8%, у остальных пациентов заболевание выявлено впервые. Болезней нервной системы исходно было 5, впервые выявленных заболеваний и осложнений – 7 (15,2%). Общий процент осложнившегося течения исходно имевшихся неврологических заболеваний за 3 года составил 14,3%.

Количество осложнений за первый год наблюдения составило 24 (52,2% от всех в этой группе), из них выявлено 8 форм ИБС (17,4%), 6 СД II типа (13%), 6 случаев ГБ (13,0%), 2 неврологических заболевания (4,3%), 1 заболевание щитовидной железы (2,1%). За второй год выявлено 13 осложнений (28,3% от всех в этой группе), из них 1 СД II типа (2,1%), 3 ИБС (6,5%), 5 ГБ (10,9%), 4 неврологических заболевания (8,7%). В третий год выявлено 9 осложнений (19,6% от всех в этой группе), из них 2 случая СД II типа (4,3%), 2 – ИБС (4,3%), 3 случая ГБ (6,5%), 1 неврологическое заболевание и 1 случай бесплодия (по 2,1%).

У больных II группы летальный исход зарегистрирован в 7 случаях (10,3%), отмечено 124 осложнения COVID-19 у 59 человек или 86,8% из 68 наблюдаемых (рис. 3). Многочисленные осложнения (2 и более) в этой группе выявлены у 10 человек – у 3 с тремя осложнениями и у 7 с двумя. Самое частое сочетание неблагоприятных исходов – осложнения ИБС и СД II типа (8 сочетаний).

Всего было 19 больных, исходно имевших СД II, выявлений и осложнений СД II типа зарегистрировано 24 (19,4% от всех осложнений), общий процент осложнений имевшегося СД II типа во II группе за 3 года составил 68,4%, в остальных случаях заболевание было выявлено впервые. Всего наблюдали 29 больных с исходной ИБС, осложнений (65,5% случаев ИБС) и выявления ИБС (34,5%) за три года было 38 что составило 30,6% от всех осложнений рассматриваемой группы. ГБ во II группе исходно была у 25 человек, всего исходов выявлено 29 – 23,4% от всех, осложнялась имевшаяся ГБ за 3 года в 64,0% случаях, впервые была выявлена у 36,0%. Болезни нервной системы во II группе исходно были у 12 человек, первичных выявлений и осложнений отмечено 16 (12,9%). Общий

observed to have preexisting CAD, with 13 instances of diagnosis and complications related to this condition over three years, representing 28.3% of all COVID-19 complications. The overall percentage of complications from preexisting IHD over three years was 61.5%, while in the remaining cases, CAD was newly diagnosed. Nineteen patients had preexisting HT, with 14 instances of diagnosis and complications recorded, accounting for 30.4% of all complications. The overall percentage of complications stemming from preexisting HT over three years was 36.8%, with the disease being newly diagnosed in the remaining cases. Five cases of preexisting neurological diseases were present, and seven (15.2%) were newly diagnosed. The overall percentage of complications from preexisting neurological conditions over three years was 14.3%.

During the first year of the follow-up period, 24 complications (52.2% of all complications in this group) were reported, including eight cases of CAD (17.4%), six cases of T2DM (13.0%), six cases of HT (13.0%), two cases of neurological diseases (4.3%), and one case of thyroid disease (2.1%). In the second year, 13 complications were identified (28.3% of all complications in this group), comprising one case of T2DM (2.1%), three cases of CAD (6.5%), five cases of HT (10.9%), and four cases of neurological diseases (8.7%). In the third year, nine complications were diagnosed (19.6% of all complications in this group), including two cases of T2DM (4.3%), two cases of CAD (4.3%), three cases of HT (6.5%), one case of neurological disease, and one case of infertility (2.1% each).

In Group 2, seven patients (10.3%) succumbed to death, while 124 complications of COVID-19 were recorded among 59 patients, accounting for 86.8% of the 68 patients in the group (see Fig. 3). Multiple complications (two or more) occurred in 10 patients – 3 had three complications, and 7 had two – the most common combination of adverse outcomes involved complications from CAD and T2DM, occurred in 8 cases.

Nineteen patients in this group had preexisting T2DM, resulting in 24 recorded complications related to the condition, representing 19.4% of all complications. Over three years, the overall percentage of complications associated with preexisting T2DM in Group 2 was 68.4%, with the remaining cases being newly diagnosed. Twenty-nine patients had preexisting CAD, CAD compli-

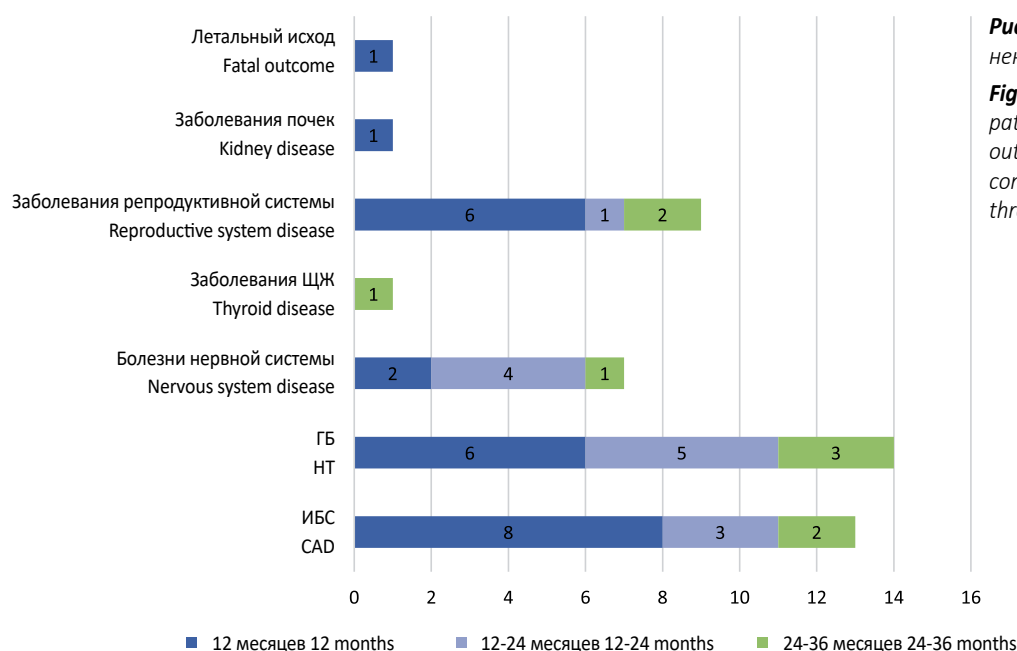


Рис. 2 Исходы и причины осложнений COVID-19 в I группе

Fig. 2 Distribution of COVID-19 patients categorized by fatal outcomes and extrapulmonary complications observed over a three-year period in Group 1

процент осложнившегося течения имевшихся неврологических заболеваний за 3 года составил 50,0%. Заболеваний щитовидной железы впервые было выявлено 8 (6,5% от всех осложнений). Общий процент осложнившегося течения исходных заболеваний щитовидной железы за 3 года составил 37,5%. Заболеваний почек впервые было выявлено 2 (1,6% от всех осложнений).

Количество осложнений за первый год наблюдения составило 61 (49,2% от всех в этой группе), из них выявлено 16 СД II типа (14,5%), 15 ИБС (12,1%), 12 случаев ГБ (9,7%), 7 неврологических заболеваний (5,6%), 4 заболевания щитовидной железы (3,2%) и 1 случай заболевания почек (0,8%). За второй год обнаружено 37 осложнений (29,8% от всех в группе), из них 5 случаев СД II типа (14,5%), 13 случаев ИБС (12,1%), 7 случаев ГБ (9,7%), 8 неврологических заболеваний (5,6%), 2 заболевания щитовидной железы (1,6%). В третий год выявлено 26 осложнений (21,0%), из них 1 случай СД II типа (0,8%), 10 случаев ИБС (8,1%), 10 случаев ГБ (8,1%), 1 неврологическое заболевание (0,8%), 2 заболевания щитовидной железы (1,6%) и 1 заболевание почек (0,8%).

По сравнению с группой контроля как в I, так и во II группе значимо чаще ($p<0,05$) встречались болезни нервной системы, ГБ, ИБС и СД II типа. Во II группе также чаще ($p<0,05$) имели место заболевания щитовидной железы.

По сравнению с I группой частота встречаемости форм СД II типа была выше во II группе на 63,5% ($p<0,05$), ИБС – на 66,2% ($p<0,05$), ГБ – на 51,7% ($p<0,05$), неврологических заболеваний – на 67,0% ($p<0,05$), заболеваний щитовидной железы была выше на 87,5% ($p<0,05$). Летальные исходы во II группе имели место на 85,3% чаще ($p<0,05$), чем в I группе. При этом частота встречаемости СД II типа в первый год во II группе была выше на 50,0%, чем в I группе ($p<0,05$).

На основании полученных данных с помощью метода логистической регрессии построена модель оценки вероятности возникновения осложнений в течение трёх лет после перенесённого COVID-19-ассоциированного диффузного альвеолярного повреждения лёгких, и создана программа для ЭВМ «Модель прогноза возникновения осложнений при COVID-19-ассоциированном диффузном альвеолярном повреждении лёгких» [8]. Разработанная программа для оценки вероятности развития осложнений у пациентов, перенёвших COVID-19 с поражением лёгочной ткани,

comparisons (65.5%), and newly diagnosed CAD (34.5%) over three years were 38, accounting for 30.6% of all complications in Group 2. Twenty-five patients had preexisting HT, which resulted in 29 complications, accounting for 23.4% of all complications noted. Preexisting HT complicated 64.0% of cases over three years, while in 36.0% of cases, HT was newly diagnosed. Twelve patients had preexisting nervous system diseases, with 16 cases (12.9%) representing newly diagnosed conditions and complicated preexisting diseases. The overall percentage of complicated preexisting neurological diseases over three years was 50.0%. Thyroid diseases were newly diagnosed in 8 cases (6.5% of all complications), with the overall percentage of complications from preexisting thyroid diseases being 37.5%. Kidney diseases were newly diagnosed in 2 cases, accounting for 1.6% of all complications.

Sixty-one complications (49.2% of this group) were reported during the first year of the follow-up period. These included 16 cases of T2DM (14.5%), 15 cases of CAD (12.1%), 12 cases of HT (9.7%), 7 cases of neurological diseases (5.6%), 4 cases of thyroid diseases (3.2%), and 1 case of kidney disease (0.8%).

Thirty-seven complications (29.8% of the group) were newly diagnosed in the second year. These complications included 5 cases of T2DM (14.5%), 13 cases of CAD (12.1%), 7 cases of HT (9.7%), 8 cases of neurological diseases (5.6%), and 2 cases of thyroid diseases (1.6%). In the third year, 26 complications (21.0%) were identified, which included 1 case of T2DM (0.8%), 10 cases of CAD (8.1%), 10 cases of HT (8.1%), 1 case of neurological disease (0.8%), 2 cases of thyroid diseases (1.6%), and 1 case of kidney disease (0.8%).

Compared to the control group, Groups 1 and 2 showed a significantly higher prevalence of diseases such as nervous system disorders, HT, CAD, and T2DM ($p<0.05$). Group 2 also reported a higher incidence of thyroid diseases ($p<0.05$). When comparing Group 1 to Group 2, the incidence of T2DM was 63.5% higher in Group 2 ($p<0.05$), CAD was 66.2% more prevalent ($p<0.05$), HT was 51.7% higher ($p<0.05$), and neurological diseases were 67.0% more common ($p<0.05$). Furthermore, fatal outcomes occurred 85.3% more often in Group 2 than in Group 1 ($p<0.05$). In the first year, the incidence of T2DM in Group 2 was 50.0% higher than in Group 1 ($p<0.05$).

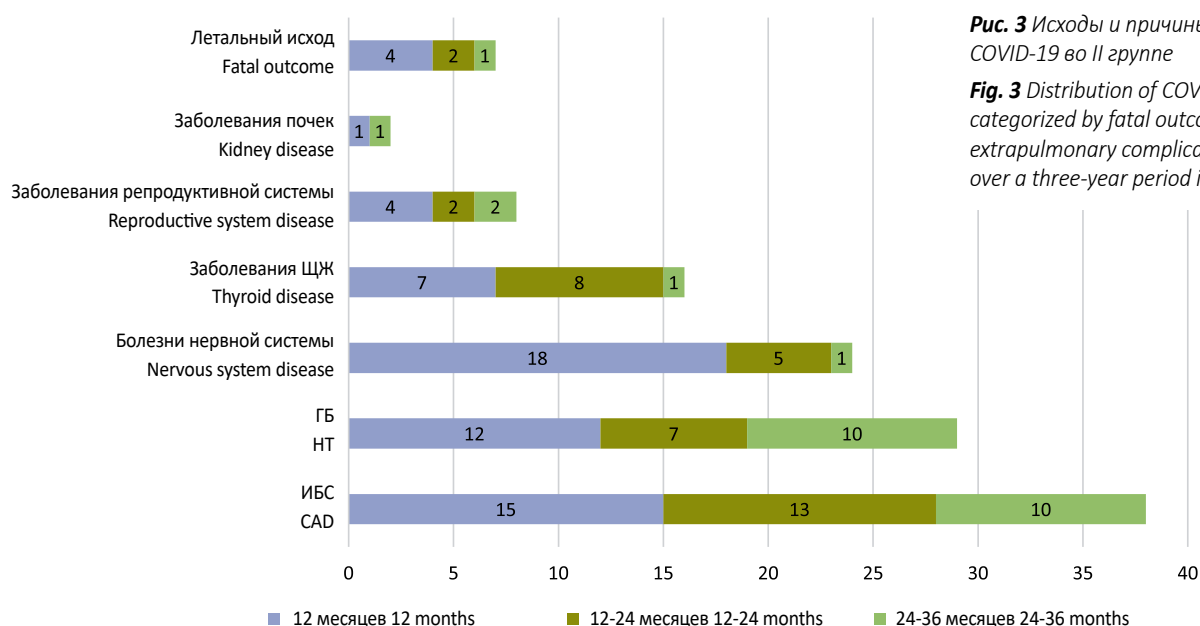


Рис. 3 Исходы и причины осложнений COVID-19 во II группе

Fig. 3 Distribution of COVID-19 patients categorized by fatal outcomes and extrapulmonary complications observed over a three-year period in Group 2

учитывает следующие факторы риска: наличие ИБС, наличие СД II типа, показатели фактора Виллебранда в крови, концентрация Д-димера в крови. Эту модель можно использовать при ежегодном контрольном осмотре пациента, перенёвшего COVID-19 с поражением лёгочной ткани, полученный результат приводится в процентном значении (табл. 2). Наблюдаемая зависимость описывается следующим уравнением:

$$X = -5.23154 + (0.02132 \times fb) + (1.46709 \times d) + (2.04090 \times cd) + (2.67248 \times icd),$$

где X – вероятность развития осложнений (%), fb – активность фактора Виллебранда (%), d – показатель D-димер (мг/л), cd – наличие СД II типа (0 или 1), icd – наличие ИБС (0 или 1).

Согласно полученным данным и построенной модели, частые осложнения за три года после COVID-19 возникают у больных с СД II типа и ИБС, высокими значениями Д-димера (более 0,5 мг/л) и низкой активностью фактора Виллебранда (менее 70%). Валидация модели на использованных данных показала чувствительность 70% и специфичность 75%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Углеводный обмен. На сегодняшний день существует несколько гипотез относительно причин более тяжёлого течения коронавирусной инфекции у пациентов с СД II типа. На фоне СД наблюдается нарушение иммунной защиты, обусловленное патофизиологическими особенностями диабета. Так, сохранение высокого уровня гликемии в течение длительного периода времени оказывает угнетающее воздействие на процессы фагоцитоза, хемотаксиса нейтрофилов и на механизмы клеточного иммунитета. Это, в свою очередь, ослабляет эффективность борьбы организма с инфекционными агентами, в том числе SARS-CoV-2. Кроме того, комбинация COVID-19 и СД II типа приводит к нарушению регуляторных механизмов иммунитета, в результате чего возникает обширное поражение лёгочной паренхимы. У лиц, страдающих СД, отмечается повышенная чувствительность к цитокиновому шторму, которому способствует SARS-CoV-2. Это обусловлено тем, что диабет сам по себе способствует развитию воспалительных процессов, увеличивая концентрацию цитокинов в крови [9]. У пациентов с COVID-19 на фоне СД II типа наблюдаются более высокие показатели ИЛ-6, СРБ, прокальцитонина, а также нейтрофильных лейкоцитов по сравнению с таковыми значениями у пациентов без СД [10]. В панкреатической ткани у больных с СД наблюдается повышенная экспрессия рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ 2), участие которого в патогенезе COVID-19 ранее описывалась неоднократно. Отсюда следует вывод, что лица с СД имеют более высокий риск инфицирования COVID-19. Также установлено, что при СД II типа отмечается более высокая экспрес-

A model was created to evaluate the likelihood of complications occurring within three years after COVID-19-related ARDS accompanied by diffuse alveolar lung injury. This model, developed using logistic regression, is titled "Model for Predicting the Occurrence of Complications in COVID-19-Associated Diffuse Alveolar Lung Injury" [8]. This program evaluates the likelihood of complications in patients who have experienced COVID-19 with lung tissue damage, accounting for the following risk factors: comorbidities such as CAD and T2DM, von Willebrand factor (vWF) activity, and D-dimer levels. This model can be utilized during annual follow-up examinations of patients who have had COVID-19 with lung tissue damage, and the results are expressed as a percentage (Table 2).

The following equation describes the relationship between the variables:

$$X = -5.23154 + (0.02132 \times fb) + (1.46709 \times dd) + (2.04090 \times dm) + (2.67248 \times cad),$$

where X represents the probability of developing complications (%), fb denotes the activity of von Willebrand factor (%), dd is the D-dimer level (mg/l), dm indicates T2DM (0 or 1), and cad signifies the presence of CAD (0 or 1).

According to the model, frequent complications three years after COVID-19 are observed in patients with T2DM, CAD, high D-dimer levels (greater than 0.5 mg/l), and low von Willebrand factor activity (less than 70%). The model's validation using the data showed a sensitivity of 70% and a specificity of 75%.

DISCUSSION

Carbohydrate metabolism. Several hypotheses exist regarding the causes of more severe coronavirus infection in patients with T2DM. In the context of diabetes, there is a disruption of immune defense caused by the pathophysiological features of the condition. Thus, high glycemia over an extended period has detrimental effects on phagocytosis, neutrophil chemotaxis, and cellular immunity. Which, in turn, weakens the body's defense against infectious agents, including SARS-CoV-2. Moreover, the combination of COVID-19 and T2DM disrupts the regulatory mechanisms of immunity, leading to extensive damage to the lung parenchyma. Patients with diabetes exhibit increased sensitivity to the cytokine storm facilitated by SARS-CoV-2 because diabetes promotes inflammatory processes, elevating the concentration of cytokines in the blood [9]. Patients with COVID-19 and T2DM display higher levels of IL-6, CRP, procalcitonin, and neutrophils than those without diabetes [10]. In pancreatic tissue, patients with diabetes have increased expression of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE 2) receptors, which have often been described in the

Таблица 2 Используемые признаки в модели прогноза осложнений при COVID-19-ассоциированном диффузном альвеолярном повреждении лёгких

Признак Parameter	Коэффициент Coefficient	p
Intercept	-5.23	0.004
Активность фактора Виллебранда, % vWF activity, %	0.02	0.063
D-димер, мг/л D-dimer, mg/l	1.47	0.01
Наличие СД II типа T2DM	2.04	0.02
Наличие ИБС CAD	2.67	0.002

Table 2 Parameters used in the model for predicting complications in COVID-19-related ARDS

сия АПФ 2 в тканях лёгких, сердца и печени, что может объяснить полиорганную дисфункцию у лиц с сочетанием СД и COVID-19 [11].

Ключевым аспектом более интенсивного протекания COVID-19 у больных с СД II типа является увеличение вирусной нагрузки. В исследованиях выявлено, что АПФ 2 присутствует в бета-клетках поджелудочной железы, ввиду чего SARS-CoV-2 способен оказывать влияние на их функциональную деятельность и продукцию инсулина [11]. Некоторые исследователи изучали анализ степени тропизма вирусного агента к бета-клеткам. Данные исследования выполнялись в форме *ex vivo*. Для этого учёные подвергали инфицированию SARS-CoV-2 островки Лангерганса, выделенные от практически здоровых доноров. Полученные образцы авторы фиксировали, а затем подвергали окраске с использованием антител против нуклеокапсида SARS-CoV-2, которые были специфичны к бета-, альфа-, дельта-клеткам и эндотелиоцитам. При этом белок нуклеокапсида чаще всего обнаруживался в бета-клетках, что может указывать на их преимущественное поражение при данной инфекции [12]. Такая же картина наблюдалась и при применении антител против S-белка SARS-CoV-2, это указывает на высокий тропизм SARS-CoV-2 к бета-клеткам, что может объяснить полученные нами данные о возникновении СД II типа и утяжелении его течения у переболевших COVID-19.

В ряде исследований было выявлено наличие связи между SARS-CoV-2 и расстройством углеводного метаболизма – высокие уровни гликемии отмечались у многих пациентов с COVID-19 без СД [13]. Также проводился комплексный сравнительный анализ двух групп больных с COVID-19: пациенты с ранее выявленным СД и лица, у которых СД был обнаружен впервые в ходе COVID-19. Результаты исследования оказались весьма показательными. У пациентов, которые уже страдали СД до заражения COVID-19, наблюдался существенно повышенный риск летального исхода. В частности, в течение первого месяца с момента начала заболевания COVID-19 вероятность смертельного исхода в этой группе была в два раза выше по сравнению с группой пациентов с впервые выявленным СД [14]. Также выявлено наличие прямой корреляционной связи между количеством случаев госпитализации в реанимационные отделения и/или числом случаев летального исхода среди больных с COVID-19 и впервые диагностированным СД [15]. В проведённой нами работе результаты в целом совпадают с более ранними исследованиями – COVID-19 увеличивает риск развития осложнений и развития СД впервые.

Сердечно-сосудистая система. Механизмы поражения сосудов и сердца могут быть следующими: повреждение кардиомиоцитов с их гибелью по причине их прямого инфицирования, эндотелиальная дисфункция вследствие воспаления и нарушения микроциркуляции, транскрипционные трансформации в кардиомиоцитах, приводящие к генетическим нарушениям, дефекты системы гемостаза (активация системы комплемента, коагулопатии, поражение микрососудистого русла), дисрегуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы со снижением плотности рецепторов АПФ 2, вегетативные расстройства, повышенные концентрации провоспалительных цитокинов и усиление активности передачи сигналов посредством Smad с формированием фиброза сердечной мышцы [16].

Длительное течение воспалительного процесса, аутоиммунные изменения и длительное сохранение вируса в иммунокомпетентных клетках кардиоваскулярной системы могут объяснять развитие внелёгочных последствий COVID-19 [17]. Интеграция генома SARS-CoV-2 в ДНК клеток хозяина способствует производству химерных транскриптов, что может влиять на клеточные функции и вызывать долгосрочные патологические изменения в организ-

pathogenesis of COVID-19. Consequently, patients with diabetes are at a higher risk of COVID-19 infection. Additionally, in T2DM, there is an increased expression of ACE 2 in the lung, heart, and liver, potentially explaining the multiple organ dysfunction observed in patients with diabetes and COVID-19 [11].

An increase in viral load is also noted in T2DM. Studies have shown that ACE 2 is present in pancreatic beta cells, explaining why SARS-CoV-2 can impact their functional activity and insulin production [11]. Some researchers have analyzed the degree of tropism of the viral agent to beta cells, conducting *ex vivo* studies. In these studies, scientists infected the islets of Langerhans isolated from healthy donors with SARS-CoV-2. The authors preserved the resulting samples and then stained them using antibodies against the nucleocapsid of SARS-CoV-2 specific to beta, alpha, delta, and endothelial cells. The nucleocapsid protein was most frequently found in beta cells, indicating their predominant infection in this context [12]. A similar result was seen when utilizing antibodies against the S-protein of SARS-CoV-2, demonstrating a high tropism of SARS-CoV-2 for beta cells, which may explain our findings on the occurrence of T2DM and the worsening of its course in patients recovering from COVID-19.

Several studies have identified a correlation between SARS-CoV-2 and carbohydrate metabolism disorders, as elevated glycemia levels were observed in numerous patients with COVID-19 without diabetes [13]. A comprehensive comparative analysis of two patient groups with COVID-19 was also conducted: patients with preexisting diabetes and patients who were newly diagnosed with diabetes during COVID-19. The study results were quite revealing. Patients who had diabetes before contracting COVID-19 had a significantly elevated risk of death. In particular, during the first month following the onset of COVID-19, the likelihood of death in this group was twice as high as in the group with newly diagnosed diabetes [14]. A direct correlation was also established between the number of hospitalizations in intensive care units and/or the number of deaths among COVID-19 patients with newly diagnosed diabetes [15]. Our study's findings align with earlier studies, i.e., COVID-19 increases the risk of complications and the new onset of diabetes.

Cardiovascular system. The mechanisms of vascular and cardiac damage may include the following: damage to cardiomyocytes and their death due to direct invasion of cardiomyocytes by SARS-CoV-2, endothelial dysfunction caused by inflammation and microcirculation disorders, transcriptional changes in cardiomyocytes leading to phenotypic/physiological changes, disruption of hemostatic homeostasis (activation of the complement system, coagulopathy, endothelial damage in the microvasculature, dysregulation of the renin-angiotensin-aldosterone axis following ACE2 depletion, autonomic dysfunction, increased levels of proinflammatory cytokines, and excessive TGF- β /Smad signaling, leading to cardiac fibrosis [16].

Persistent and uncontrolled inflammation, dysregulated immune response, and prolonged persistence of the virus in the immune cells of the cardiovascular system may explain the development of extrapulmonary sequelae of COVID-19 [17]. Integrating the SARS-CoV-2 genome into host cell DNA generates viral-host chimeric transcripts, which may cause cellular dysfunctions and long-term pathological changes. These mechanisms underscore the need for further research to understand and manage the potential cardiovascular and other systemic complications of COVID-19 [17]. These mechanisms may underlie several cardiovascular sequelae following COVID-19. Although our

ме. Эти механизмы подчёркивают необходимость дальнейших исследований для лучшего понимания и управления рисками, связанными с сердечно-сосудистыми и другими системными осложнениями COVID-19 [17]. Эти механизмы могут объяснить ряд сердечно-сосудистых последствий после COVID-19. Хотя наше исследование продемонстрировало влияние COVID-19 на развитие сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, выяснение ведущих механизмов поражения сердечно-сосудистой системы требует дальнейших исследований.

Нервная система. Приводятся различные данные относительно возникновения неврологических последствий у больных с COVID-19. Основными из них считаются персистенция вируса, РНК фрагментов или белков вирусного агента в нервной ткани, что вызывает длительную активацию иммунных процессов и приводит к хроническому воспалению. Это может способствовать дальнейшему ухудшению неврологического состояния.

При COVID-19 наблюдается комплексное взаимодействие между иммунной системой и центральной нервной системой. Ключевым процессом в этом взаимодействии является миграция Т-лимфоцитов и клеток-киллеров в ткани головного мозга, что приводит к активации микроглии и астроцитов. Это, в свою очередь, может нарушать нормальную передачу сигналов в синапсах, сдерживать нейрогенез и нейробластогенез, приводить к гибели олигодендроцитов и уменьшению плотности миелинизированных аксонов [18]. Такие изменения подчёркивают сложность взаимодействия между COVID-19 и нервной системой, подтверждая необходимость глубоких исследований влияния вируса на неврологические функции. Дополнительные механизмы, объясняющие неврологические последствия COVID-19 включают повреждение эндотелиальных клеток, что может способствовать нарушению целостности сосудистой стенки. Активация комплементарной системы, коагулопатия и микроангиопатия также играют значительную роль, поскольку они могут привести к микрокровоизлияниям и формированию микросгустков в кровеносных сосудах мозга [19].

Данные, полученные из лизатов головного мозга людей с COVID-19, по сравнению с неинфицированными контрольными группами, демонстрируют активацию передачи сигналов трансформирующего фактора роста β , гиперфосфорилирование и посттрансляционную модификацию белков рецепторов и каналов, обычно связанных с болезнью Альцгеймера. Прямое проникновение вируса в центральную нервную систему также было предложено в качестве предполагаемого гипотетического механизма повреждения нейронов. Данные также свидетельствуют о значительных структурных изменениях мозга после COVID-19 – анализ данных нейровизуализации до и через 4-5 месяцев после заражения SARS-CoV-2 выявляет значительные изменения, включая уменьшение толщины серого вещества, повышение активности маркеров тканевого повреждения и уменьшение объёма мозга. Ввиду значительного спектра различных неврологических нарушений, обусловленных COVID-19, у данных пациентов может наблюдаться ухудшение течения сопутствующей соматической патологии либо развитие нового заболевания [20], что подтверждается нашим исследованием.

Репродуктивная система. Повышенный уровень экспрессии рецепторов АПФ 2, которые имеются у мужчин в семенниках и семенных протоках может обуславливать влияние вируса COVID-19 на функциональность репродуктивных органов. У женщин такие рецепторы располагаются в яичниках, однако до сих пор нет данных о вероятном влиянии вируса SARS-CoV-2 на эти структуры, и вопрос о возможном воздействии на репродуктивную способность женщин остаётся открытым [21]. Необходимы дополнитель-

study demonstrated the impact of COVID-19 on the development of cardiovascular diseases and their complications, clarifying the underlying mechanisms of cardiovascular damage requires more research.

Nervous system. Various studies have provided data on contributors to neurological post-acute sequelae of SARS-CoV-2. The main ones are the persistence of SARS-CoV-2 RNA and/or protein in nervous tissue, which causes long-term activation of immune processes and leads to chronic inflammation, which can further deteriorate the neurological condition.

COVID-19 involves a complex interaction between the immune and central nervous systems. A key process in this interaction is the migration of T lymphocytes and natural killer cells into brain tissue, which activates microglia and astrocytes. These events, in turn, alter neurotransmission, affect adult neurogenesis, and lead to oligodendrocyte loss and a decrease in myelinated axon density [18]. Such changes highlight the complexity of the interaction between the SARS-CoV-2 virus and the nervous system, confirming the need for in-depth studies of the impact of the virus on neurological functions. Additional mechanisms explaining the neurological consequences of the SARS-CoV-2 virus infection include endothelial cell damage, which can lead to intravascular thrombosis. Activation of the complement system, coagulopathy, and microangiopathy also play a significant role, as they can lead to microhemorrhages and the formation of microthrombi in the brain's blood vessels [19].

The researchers analyzed signaling molecules in brain lysates from COVID-19 patients and controls. They found evidence linking SARS-CoV-2 infection to the activation of TGF- β signaling, an increase in tau phosphorylation, and posttranslational modifications of receptor and channel proteins commonly associated with Alzheimer's disease. Direct virus entry into the central nervous system has also been proposed as a hypothetical mechanism for neuronal injury. Analysis of various data, including neuroimaging results before and 4-5 months after SARS-CoV-2 infection, reveals significant changes, including reduction in gray matter thickness, elevated tissue injury markers, and shrinkage of overall brain volume. Given the broad spectrum of different neurological manifestations associated with COVID-19, these patients may experience a worsening of a range of comorbidities or the development of a new disease [20], which is supported by our study.

Reproductive system. A high level of ACE-2 expression in the testes and vas deferens in males may be directly targeted and damaged by the virus and affect the functionality of the reproductive organs. In females, the ACE2 is expressed in the ovaries. However, there is still no data on the SARS-CoV-2 virus targeting these structures, and the possible impact on female reproductive potential remains open [21]. Additional research is needed to gain insights into the potential risks and mechanisms of the virus's impact on the reproductive system of both sexes.

SARS-CoV-2 virus enters cells by binding to the angiotensin-converting enzyme 2 (hACE2) receptor. This process is facilitated by the transmembrane protease serine 2 (TMPRSS2), which improves entry efficiency and infectiousness by cleaving the surface glycoprotein (Spike) of the SARS-CoV-2 virus [22]. In males, testosterone, which enhances the expression of TMPRSS2, can facilitate the penetration of the virus into cells. In some severe endocrine disorders, the functioning of the hypothalamic-pituitary-testicular axis is disrupted. This impairment results in decreased levels of plasma luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH) in females, as well as lower plas-

ные исследования для более полного понимания потенциального риска и механизмов воздействия вируса на репродуктивную систему обоих полов.

Большую роль в процессе внедрения вируса в клетки человека, облегчая их слияние с мембраной, играет фермент TMPRSS2, ускоряющий гидролиз S-белка SARS-CoV-2 [22]. У мужчин внедрению вируса в клетки может способствовать тестостерон, усиливающий экспрессию TMPRSS2. Как правило, при тяжёлых патологиях происходит угнетение функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной оси, это выражается в виде уменьшения концентрации лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона в крови у женщин, а также уменьшение показателей тестостерона в крови у мужчин [23].

Такая картина показывает, каким образом возникающий во время болезни стресс приводит к изменению гормонального баланса и ослаблению репродуктивной функции. При исследовании показателей концентрации общего тестостерона в сывороточной крови у мужчин, инфицированных SARS-CoV-2, была выявлена тенденция к его снижению. Однако эта разница не достигла порога статистической значимости при сравнении с контрольной группой здоровых добровольцев, что соотносится с полученными нами данными. В отличие от тестостерона, концентрация ЛГ продемонстрировала более выраженное снижение у пациентов с COVID-19. Коэффициент, отражающий соотношение уровней тестостерона и ЛГ, также показал значительное снижение у инфицированных мужчин по сравнению с группой контроля [24].

Выявленный рост концентрации ЛГ в сывороточной крови у пациентов мужского пола с COVID-19, может обуславливать первичное поражение клеток Лейдига, принимающих активное участие в продукции тестостерона в яичках. В большинстве научных работ указывается, что после перенесённой коронавирусной инфекции у лиц мужского пола наличие вируса в сперме не обнаруживалось. В то же время у многих пациентов отмечалось наличие симптомов поражения яичек, на что указывает снижение доли клеток Лейдига и умеренная воспалительная реакция в семенных пузырьках. Эти нарушения обусловлены не столько прямым воздействием вируса на репродуктивные органы, сколько иммунными ответами, вызванными инфекцией [25, 26].

В другом исследовании, проведённом среди 38 пациентов мужского пола, наличие SARS-CoV-2 в сперме было обнаружено в 15,8% случаев. Также стоит отметить, что у 4 из 15 мужчин стадия заболевания была острой, а у 2 из 23 пациентов состояние оценивалось как выздоровление [27]. Это подчёркивает комплексное влияние COVID-19 на репродуктивную систему, требующее дополнительного изучения и, возможно, адаптации подходов к лечению и реабилитации пациентов с подобными нарушениями.

Заболевания почек. Последствия для почечной ткани после перенесённого COVID-19 остаются сложным вопросом для исследований. Первоначальные данные предполагали возможный тропизм вируса SARS-CoV-2 к почечным клеткам, однако в более новых исследованиях данная гипотеза не нашла своего подтверждения. Среди других потенциальных причин повреждения почечной ткани рассматриваются: сбой регуляторных механизмов иммунной реакции, аутоиммунные нарушения (иммунная система может атаковать собственные почечные ткани, ошибочно распознавая их как чужеродные), продолжающийся воспалительный процесс (может ухудшать функцию почек даже после выздоровления от острой фазы инфекции), эндотелиальные дисфункции, гиперкоагуляция, вегетативные расстройства [18].

Заболевания щитовидной железы. Наличие рецепторов АПФ-2 в тканях щитовидной железы создаёт потенциальную ми-

ма testosterone levels in males [23].

New evidence suggests that stress from COVID-19 affects the HPA axis, disrupting hormonal balance and impacting reproductive function. It has been reported that serum total testosterone levels are reduced in males with SARS-CoV-2 infection. However, this difference did not reach the statistical significance threshold when compared with the control group of healthy volunteers, which is consistent with our data. In contrast to testosterone, LH levels showed a more pronounced decrease in patients with COVID-19. The testosterone to LH levels ratio also showed a significant reduction in infected males compared with the control group [24].

The detected increase in serum LH levels in male patients with COVID-19 may cause primary damage to testicular Leydig cells, which are actively involved in testosterone production. Most reports indicate that the virus in the sperm was not detected following coronavirus infection in males. At the same time, many patients presented with symptoms of testicular injury, as evidenced by a decrease in the proportion of Leydig cells and a moderate inflammatory reaction in the seminal vesicles. These disorders are caused more by immune responses to the infection than by the virus's direct effect on the reproductive organs [25, 26].

In another study conducted among 38 male patients, SARS-CoV-2 in semen was detected in 15.8% of cases. Out of 15 males, 4 had acute COVID-19, while 2 of 23 patients were assessed as recovering [27]. These findings highlight the complex impact of COVID-19 on the reproductive system, which requires further study and, possibly, adjustments to the treatment and rehabilitation of patients with such disorders.

Kidney disease. The impact of COVID-19 on the renal system is a complex issue that requires further research. Initial data suggested a possible tropism of the SARS-CoV-2 virus to kidney cells, but newer studies did not confirm this hypothesis. Other potential causes of renal tissue damage include immune response dysregulation, autoimmunity where the immune system can attack its renal tissue, mistakenly recognizing it as foreign), ongoing inflammation (which can worsen renal function even after recovery from the acute phase of SARS-CoV-2 infection), endothelial dysfunction, hypercoagulability state, and autonomic dysfunction [18].

Thyroid diseases. ACE-2 receptors in thyroid tissue create a potential target for the SARS-CoV-2 virus. This finding explains the possibility of direct infection of the thyroid gland by the coronavirus. The functional state of the thyroid gland can significantly impact the progression of COVID-19 due to the wide range of effects thyroid hormones have on various body systems, particularly the cardiovascular and respiratory systems. Given the complex interaction between thyroid function and the course of COVID-19, special attention should be given to monitoring and correcting thyroid status in patients with coronavirus infection. This approach may help improve the prognosis and reduce the risk of complications [28].

CONCLUSION

The study investigated the impact of COVID-19 on the development of chronic diseases affecting various organs and systems, highlighting the correlation between the severity of the illness and subsequent complications. The complications differed based on the initial severity of COVID-19, and the incidence of these complications also correlated with the disease's severity. Patients

шень для вируса SARS-CoV-2. Это объясняет возможность прямого инфицирования щитовидной железы коронавирусом. Функциональное состояние щитовидной железы может существенно влиять на прогрессирование COVID-19. Это обусловлено широким спектром воздействия тиреоидных гормонов на различные системы организма, в частности, сердечно-сосудистую и дыхательную системы. Учитывая комплексное взаимодействие между функцией щитовидной железы и течением COVID-19, необходимо уделять особое внимание мониторингу и коррекции тиреоидного статуса у пациентов с коронавирусной инфекцией. Это может способствовать улучшению прогноза и снижению риска осложнений [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование выявило влияние на развитие хронических заболеваний ряда органов и систем и корреляцию между тяжестью протекания COVID-19 и последующими осложнениями. Структура осложнений варьировала в зависимости от исходной тяжести заболевания, частота встречаемости осложнений также зависела от степени тяжести перенесённого COVID-19. Во II группе отмечены значительно худшие показатели по неблагоприятным исходам и осложнениям, включая СД II, ИБС, ГБ, патологии нервной системы и щитовидной железы, а также более высокую частоту летальности по сравнению с I группой. Также среди пациентов второй группы чаще наблюдались случаи возникновения осложнений СД II типа в первые 12 месяцев после COVID-19. Не выявлено статистически значимого влияния пола и возраста на количество и распределение осложнений, что, вероятно, связано с относительно небольшой выборкой исследования.

На основе полученных данных нами была создана компьютерная программа «Модель прогноза возникновения осложнений при COVID-19-ассоциированном диффузном альвеолярном повреждении лёгких» для оценки потенциального риска возникновения осложнений в течение трёхлетнего периода после COVID-19, учитывающая данные о наличии ИБС, СД II типа, активности фактора Виллебранда и уровня Д-димера в крови. Проведённое исследование может оказать влияние на выбор тактики ведения пациентов, в отдельных случаях стимулировать лечебно-профилактические мероприятия, например назначение антикоагулянтной или сахароснижающей терапии. Больше наблюдений помогут выявить механизмы развития осложнений COVID-19 и принять меры по их предотвращению.

in Group 2 experienced significantly worse outcomes and complications than those in Group 1. These complications included those associated with T2DM, CAD, HT, and issues related to the nervous system and thyroid gland, along with a higher mortality rate. Notably, Group 2 had a higher occurrence of complications associated with T2DM within the first 12 months following their COVID-19 diagnosis. The study did not find statistically significant effects of gender and age on the number and distribution of complications, likely due to the relatively small sample size.

Based on the findings, we developed a computer program called "Model for Predicting Complications in COVID-19-Associated Diffuse Alveolar Lung Injury". This program assesses the potential risk of complications three years after COVID-19, considering factors such as CAD, T2DM, vWF activity, and D-dimer levels in the blood. The results of this study may influence patient management strategies and, in some cases, encourage preventive measures and treatments, such as the use of anticoagulants or hypoglycemic therapy. Further observations will help clarify the mechanisms behind COVID-19 complications and guide preventive efforts.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cai M, Xie Y, Topol EJ, Al-Aly Z. Three-year outcomes of post-acute sequelae of COVID-19. *Nat Med.* 2024;30(6):1564-73. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-02987-8>
2. Al-Aly Z, Bowe B, Xie Y. Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection. *Nat Med.* 2022;28:1461-7. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01840-0>
3. Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med.* 2022;28:583-90. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01689-3>
4. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: A cohort study. *Lancet.* 2023;401(10393):21-33. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00810-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00810-3)
5. Bowe B, Xie Y, Al-Aly Z. Acute and postacute sequelae associated with SARS-CoV-2 reinfection. *Nat Med.* 2022;28:2398-405. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02051-3>

REFERENCES

1. Cai M, Xie Y, Topol EJ, Al-Aly Z. Three-year outcomes of post-acute sequelae of COVID-19. *Nat Med.* 2024;30(6):1564-73. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-02987-8>
2. Al-Aly Z, Bowe B, Xie Y. Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection. *Nat Med.* 2022;28:1461-7. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01840-0>
3. Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med.* 2022;28:583-90. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01689-3>
4. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: A cohort study. *Lancet.* 2023;401(10393):21-33. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00810-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00810-3)
5. Bowe B, Xie Y, Al-Aly Z. Acute and postacute sequelae associated with SARS-CoV-2 reinfection. *Nat Med.* 2022;28:2398-405. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02051-3>

6. Taquet M, Dercon Q, Luciano S, Geddes JR, Husain M, Harrison PJ. Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID features: A 6-month retrospective cohort study of 273,618 survivors of COVID-19. *PLoS Med.* 2021;18:e1003773. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003773>
7. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15 от 02.02.2022» Минздрав России. [Электронный ресурс]. 2022 [дата доступа 2024 июль 27]. Режим доступа:
8. Осиков МВ, Антонов ВН, Зотов СО. Модель прогноза возникновения осложнений при COVID-ассоциированном диффузном альвеолярном повреждении лёгких. Свидетельство Российской Федерации о государственной регистрации программ для ЭВМ № 2024667738. 29.07.2024.
9. Jafar N, Edriss H, Nugent K. The effect of short-Term hyperglycemia on the innate immune system. *Am J Med Sci.* 2016;351(2):201-11. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2015.11.011>
10. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36(7):3319. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3319>
11. Hollstein T, Schulte DM, Schulz J, Glück A, Ziegler A, Bonifacio E, et al. Autoantibody-negative insulin-dependent diabetes mellitus after SARS-CoV-2 infection: A case report. *Nat Metab.* 2020;2(10):1021-4. <https://doi.org/10.1038/s42255-020-00281-8>
12. Diemer C, Schneider M, Seebach J, Quaas J, Frösner G, Schätzl HM, et al. Cell type-specific cleavage of nucleocapsid protein by effector caspases during SARS coronavirus infection. *J Mol Biol.* 2008;376(1):23-34. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2007.11.081>
13. Wu CT, Lidsky PV, Xiao Y, Lee I, Cheng R, Nakayama T, et al. SARS-CoV-2 infects human pancreatic β cells and elicits β cell impairment. *Cell Metab.* 2021;33(8):1565-76. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.05.013>
14. Li H, Tian S, Chen T, Cui Z, Shi N, Zhong X, et al. Newly diagnosed diabetes is associated with a higher risk of mortality than known diabetes in hospitalized patients with COVID-19. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(10):1897-906. <https://doi.org/10.1111/dom.14099>
15. Fadini GP, Morieri ML, Boscarì F, Fioretto P, Maran A, Busetto L, et al. Newly-diagnosed diabetes and admission hyperglycemia predict COVID-19 severity by aggravating respiratory deterioration. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;168:108374. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108374>
16. Nishiga M, Wang DW, Han Y, Lewis DB, Wu JC. COVID-19 and cardiovascular disease: From basic mechanisms to clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17:543-58. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0413-9>
17. Farshidfar F, Koleini N, Ardehali H. Cardiovascular complications of COVID-19. *JCI Insight.* 2021;6(13):e148980. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.148980>
18. Di Toro A, Bozzani A, Tavazzi G, Urtis M, Giuliani L, Pizzoccheri R, et al. Long COVID: Long-term effects? *Eur Heart J Suppl.* 2021;23:E1-E5. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/uaab080>
19. Spudich S, Nath A. Nervous system consequences of COVID-19. *Science.* 2022;375(6578):267-9. <https://doi.org/10.1126/science.abm2052>
20. Delorey TM, Ziegler CGK, Heimberg G, Normand R, Yang Y, Segerstolpe A, et al. COVID-19 tissue atlases reveal SARS-CoV-2 pathology and cellular targets. *Nature.* 2021;595(7865):107-13. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03570-8>
21. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid – mechanisms, risk factors, and management. *BMJ.* 2021;374:1648. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1648>
22. Hui KPY, Cheung MC, Perera RAPM, Ng KC, Bui CHT, Ho JCW, et al. Tropism, replication competence, and innate immune responses of the coronavirus SARS-CoV-2 in human respiratory tract and conjunctiva: An analysis in ex-vivo and in-vitro cultures. *Lancet Respir Med.* 2020;8(7):687-95. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30193-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30193-4)
23. Shen Q, Xiao X, Aierken A, Yue W, Wu X, Liao M, et al. The ACE2 expression in Sertoli cells and germ cells may cause male reproductive disorder after SARS-CoV-2 infection. *J Cell Mol Med.* 2020;24(16):9472-7. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15541>
24. Pal R, Banerjee M. COVID-19 and the endocrine system: Exploring the unexplored. *J Endocrinol Invest.* 2020;43(7):1027-31. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01276-8>
25. Paoli D, Pallotti F, Colangelo S, Basilico F, Mazzuti L, Turriziani O, et al. Study of SARS-CoV-2 in semen and urine samples of a volunteer with positive nasopharyngeal swab. *J Endocrinol Invest.* 2020;43(12):1819-22. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01261-1>
6. Taquet M, Dercon Q, Luciano S, Geddes JR, Husain M, Harrison PJ. Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID features: A 6-month retrospective cohort study of 273,618 survivors of COVID-19. *PLoS Med.* 2021;18:e1003773. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003773>
7. Vremennye metodicheskie rekomendatsii «Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infektsii COVID-19. Versiya 15 ot 02.02.2022» Minzdrav Rossii [Federal clinical guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19), 15 version 02.02.2022"]. 2022. Available from: https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf [accessed 27th July 2024]
8. Osikov MV, Antonov VN, Zotov SO. Model' prognoza vzniknoveniya oslozheniy pri COVID-assotsirovannom diffuznom al'veolyarnom povrezhdenii lyogkikh [Model for predicting the occurrence of complications in COVID-associated diffuse alveolar lung damage]. Certificate of the Russian Federation on state registration of computer programs № 2024667738. 29.07.2024.
9. Jafar N, Edriss H, Nugent K. The effect of short-Term hyperglycemia on the innate immune system. *Am J Med Sci.* 2016;351(2):201-11. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2015.11.011>
10. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36(7):3319. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3319>
11. Hollstein T, Schulte DM, Schulz J, Glück A, Ziegler A, Bonifacio E, et al. Autoantibody-negative insulin-dependent diabetes mellitus after SARS-CoV-2 infection: A case report. *Nat Metab.* 2020;2(10):1021-4. <https://doi.org/10.1038/s42255-020-00281-8>
12. Diemer C, Schneider M, Seebach J, Quaas J, Frösner G, Schätzl HM, et al. Cell type-specific cleavage of nucleocapsid protein by effector caspases during SARS coronavirus infection. *J Mol Biol.* 2008;376(1):23-34. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2007.11.081>
13. Wu CT, Lidsky PV, Xiao Y, Lee I, Cheng R, Nakayama T, et al. SARS-CoV-2 infects human pancreatic β cells and elicits β cell impairment. *Cell Metab.* 2021;33(8):1565-76. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.05.013>
14. Li H, Tian S, Chen T, Cui Z, Shi N, Zhong X, et al. Newly diagnosed diabetes is associated with a higher risk of mortality than known diabetes in hospitalized patients with COVID-19. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(10):1897-906. <https://doi.org/10.1111/dom.14099>
15. Fadini GP, Morieri ML, Boscarì F, Fioretto P, Maran A, Busetto L, et al. Newly-diagnosed diabetes and admission hyperglycemia predict COVID-19 severity by aggravating respiratory deterioration. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;168:108374. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108374>
16. Nishiga M, Wang DW, Han Y, Lewis DB, Wu JC. COVID-19 and cardiovascular disease: From basic mechanisms to clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17:543-58. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0413-9>
17. Farshidfar F, Koleini N, Ardehali H. Cardiovascular complications of COVID-19. *JCI Insight.* 2021;6(13):e148980. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.148980>
18. Di Toro A, Bozzani A, Tavazzi G, Urtis M, Giuliani L, Pizzoccheri R, et al. Long COVID: Long-term effects? *Eur Heart J Suppl.* 2021;23:E1-E5. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/uaab080>
19. Spudich S, Nath A. Nervous system consequences of COVID-19. *Science.* 2022;375(6578):267-9. <https://doi.org/10.1126/science.abm2052>
20. Delorey TM, Ziegler CGK, Heimberg G, Normand R, Yang Y, Segerstolpe A, et al. COVID-19 tissue atlases reveal SARS-CoV-2 pathology and cellular targets. *Nature.* 2021;595(7865):107-13. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03570-8>
21. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid – mechanisms, risk factors, and management. *BMJ.* 2021;374:1648. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1648>
22. Hui KPY, Cheung MC, Perera RAPM, Ng KC, Bui CHT, Ho JCW, et al. Tropism, replication competence, and innate immune responses of the coronavirus SARS-CoV-2 in human respiratory tract and conjunctiva: An analysis in ex-vivo and in-vitro cultures. *Lancet Respir Med.* 2020;8(7):687-95. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30193-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30193-4)
23. Shen Q, Xiao X, Aierken A, Yue W, Wu X, Liao M, et al. The ACE2 expression in Sertoli cells and germ cells may cause male reproductive disorder after SARS-CoV-2 infection. *J Cell Mol Med.* 2020;24(16):9472-7. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15541>
24. Pal R, Banerjee M. COVID-19 and the endocrine system: Exploring the unexplored. *J Endocrinol Invest.* 2020;43(7):1027-31. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01276-8>
25. Paoli D, Pallotti F, Colangelo S, Basilico F, Mazzuti L, Turriziani O, et al. Study of SARS-CoV-2 in semen and urine samples of a volunteer with positive nasopharyngeal swab. *J Endocrinol Invest.* 2020;43(12):1819-22. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01261-1>

26. Yang M, Chen S, Huang B, Zhong JM, Su H, Chen YJ, et al. Pathological findings in the testes of COVID-19 patients: Clinical implications. *Eur Urol Focus*. 2020;6(5):1124-9. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.05.009>
27. Li D, Jin M, Bao P, Zhao W, Zhang S. Clinical characteristics and results of semen tests among men with coronavirus disease 2019. *JAMA Netw Open*. 2020;3(5):208292. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8292>
28. Zhang Y, Lin F, Tu W, Zhang J, Choudhry AA, Ahmed O, et al. Thyroid dysfunction may be associated with poor outcomes in patients with COVID-19. *Mol Cell Endocrinol*. 2021;521:111097. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2020.111097>
26. Yang M, Chen S, Huang B, Zhong JM, Su H, Chen YJ, et al. Pathological findings in the testes of COVID-19 patients: Clinical implications. *Eur Urol Focus*. 2020;6(5):1124-9. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.05.009>
27. Li D, Jin M, Bao P, Zhao W, Zhang S. Clinical characteristics and results of semen tests among men with coronavirus disease 2019. *JAMA Netw Open*. 2020;3(5):208292. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8292>
28. Zhang Y, Lin F, Tu W, Zhang J, Choudhry AA, Ahmed O, et al. Thyroid dysfunction may be associated with poor outcomes in patients with COVID-19. *Mol Cell Endocrinol*. 2021;521:111097. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2020.111097>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Осиков Михаил Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии, начальник управления по научной и инновационной работе, Южно-Уральский государственный медицинский университет; руководитель отдела научной работы, Челябинская областная клиническая больница

Scopus ID: 16040195100

ORCID ID: 0000-0001-6487-9083

SPIN-код: 7919-2947

E-mail: prof.osikov@yandex.ru

Антонов Владимир Николаевич, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры терапии Института дополнительного профессионального образования, Южно-Уральский государственный медицинский университет

Scopus ID: 56638963000

ORCID ID: 0000-0002-3531-3491

SPIN-код: 5660-2160

E-mail: ant-vn@yandex.ru

Зотов Семён Олегович, заведующий терапевтическим отделением Областного инфекционного центра, Областная клиническая больница № 3; ассистент кафедры патофизиологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет

ORCID ID: 0000-0001-7469-2386

SPIN-код: 8042-3809

E-mail: semenz2007@yandex.ru

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

Конфликт интересов: отсутствует

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Зотов Семён Олегович

заведующий терапевтическим отделением Областного инфекционного центра, Областная клиническая больница № 3; ассистент кафедры патофизиологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет

454021, Российская Федерация, г. Челябинск, ул. Воровского, 64

Тел.: +7 (908) 5815840

E-mail: semenz2007@yandex.ru

AUTHORS' INFORMATION

Osikov Mikhail Vladimirovich, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Head of the Department of Pathophysiology, Head of the Department for Scientific and Innovation Work, South Ural State Medical University; Head of the Scientific Work Department of the Chelyabinsk Regional Clinical Hospital

Scopus ID: 16040195100

ORCID ID: 0000-0001-6487-9083

SPIN: 7919-2947

E-mail: prof.osikov@yandex.ru

Antonov Vladimir Nikolaevich, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Therapy of the Institute of Additional Professional Education, South Ural State Medical University

Scopus ID: 56638963000

ORCID ID: 0000-0002-3531-3491

SPIN: 5660-2160

E-mail: ant-vn@yandex.ru

Zotov Semyon Olegovich, Head of the Therapeutic Department of the Regional Infectious Diseases Center, Regional Clinical Hospital № 3; Assistant of the Department of Pathological Physiology, South Ural State Medical University

ORCID ID: 0000-0001-7469-2386

SPIN: 8042-3809

E-mail: semenz2007@yandex.ru

Information about support in the form of grants, equipment, medications

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Zotov Semyon Olegovich

Head of the Therapeutic Department of the Regional Infectious Diseases Center, Regional Clinical Hospital № 3; Assistant of the Department of Pathological Physiology, South Ural State Medical University

454092, Russian Federation, Chelyabinsk, Vorovskiy str., 64

Tel.: +7 (908) 5815840

E-mail: semenz2007@yandex.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: ОМВ, АВН
Сбор материала: ЗСО
Статистическая обработка данных: ЗСО
Анализ полученных данных: ОМВ, АВН, ЗСО
Подготовка текста: ЗСО
Редактирование: ОМВ, АВН
Общая ответственность: ОМВ

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: OMV, AVN
Data collection: ZSO
Statistical analysis: ZSO
Analysis and interpretation: OMV, AVN, ZSO
Writing the article: ZSO
Critical revision of the article: OMV, AVN
Overall responsibility: OMV

Поступила 29.08.24
Принята в печать 29.05.25

Submitted 29.08.24
Accepted 29.05.25