

УДК (616.24-001:616.379-008.64)616-037]:578.834.1«COVID-19»

DOI: 10.36604/1998-5029-2026-101-115-125

ПРЕДИКТОРЫ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ И ВОЗНИКНОВЕНИЯ КОМОРБИДНЫХ СОСТОЯНИЙ У БОЛЬНЫХ С COVID-19-АССОЦИИРОВАННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЛЕГКИХ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

В.Н.Антонов^{1,2}, М.В.Осиков^{1,3}, Г.Л.Игнатова¹, С.О.Зотов^{1,2}

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 454048, г. Челябинск, ул. Воровского, 64

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Областная клиническая больница №3», 454021, г. Челябинск, пр-т Победы, 287

³Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Челябинская областная клиническая больница», 454048, г. Челябинск, ул. Воровского, 70

РЕЗЮМЕ. Введение. COVID-19-ассоциированное поражение легких (COVID-19-АПЛ) протекает с диффузным альвеолярным повреждением. Проблема манифестации отдаленных коморбидных осложнений инфекции особенно актуальна у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2). **Цель.** Выявить особенности показателей гемостаза, оценить их связь с тяжестью течения острой фазы и последующим возникновением коморбидных состояний после перенесенного COVID-19-АПЛ у пациентов с СД 2. **Материалы и методы.** Обследовано 108 госпитализированных пациентов с COVID-19-АПЛ (из них 52 без СД 2 и 56 с сопутствующим СД 2), а также 22 сопоставимых по полу и возрасту здоровых добровольца. В рамках 36-месячного мониторинга оценивали частоту развития следующих коморбидных состояний: артериальной гипертензии, хронической ишемии головного мозга, гипо- и гипертиреоза, нарушений ритма сердца, стенокардии напряжения и ожирения. **Результаты.** При сочетании COVID-19-АПЛ и СД 2 выявлены глубокие нарушения гемостаза и фибринолиза. Разработана модель оценки вероятности тяжелого течения острой фазы на основе комплекса параметров коагуляции, D-димера и полиморфизма rs1800790 гена *FGB* (AUC = 0,92). Для оценки риска манифестации отдаленной патологии через 36 месяцев предложен алгоритм на основе изолированного показателя тромбинового времени (AUC = 0,79). **Заключение.** Выраженный дисбаланс системы свертывания крови при COVID-19-АПЛ и СД 2 ассоциирован с тяжестью состояния в остром периоде и долгосрочным прогнозом. Созданное программное обеспечение применимо для объективизации статуса больных при поступлении и стратификации риска отдаленных исходов.

Ключевые слова: COVID-19, осложнения, диабет, прогноз, коморбидность, гемостаз, программа.

PREDICTORS OF SEVERITY AND ONSET OF COMORBIDITIES IN PATIENTS WITH COVID-19-ASSOCIATED LUNG INJURY AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

V.N.Antonov^{1,2}, M.V.Osikov^{1,3}, G.L.Ignatova¹, S.O.Zotov^{1,2}

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South-Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 64 Vorovsky Str., Chelyabinsk, 454048, Russian Federation

²State Budgetary Healthcare Institution "Regional Clinical Hospital No. 3", 271 Pobedy Ave., Chelyabinsk, 454021, Russian Federation

³Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, 70 Vorovsky Str., Chelyabinsk, 454048, Russian Federation

Контактная информация

Семён Олегович Зотов, ассистент кафедры патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 454048, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, 64. E-mail: semenz2007@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Semyon O. Zotov, MD, Assistant of the Department of Pathophysiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South-Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 64 Vorovsky Str., Chelyabinsk, 454048, Russian Federation. E-mail: semenz2007@yandex.ru

Для цитирования:

Антонов В.Н., Осиков М.В., Игнатова Г.Л., Зотов С.О. Предикторы тяжести течения и возникновения коморбидных состояний у больных с COVID-19-ассоциированным поражением легких и сахарным диабетом 2-го типа // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2026. Вып.101. С.115–125. DOI: 10.36604/1998-5029-2026-101-115-125

For citation:

Antonov V.N., Osikov M.V., Ignatova G.L., Zotov S.O. Predictors of severity and onset of comorbidities in patients with COVID-19-associated lung injury and type 2 diabetes mellitus. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2026; (101):115–125 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2026-101-115-125

SUMMARY. Introduction. COVID-19-associated lung injury (COVID-19-ALI) is characterized by diffuse alveolar damage. The manifestation of long-term comorbid complications of this infection is particularly relevant in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Aim.** To evaluate the association of hemostasis parameters with acute phase severity and the subsequent onset of comorbidities in patients with COVID-19-ALI and T2DM. **Materials and methods.** The study examined 108 hospitalized patients with COVID-19-ALI (52 patients without T2DM and 56 with concomitant T2DM), as well as 22 healthy volunteers comparable in age and sex. During a 36-month follow-up, the incidence of the following comorbidities was evaluated: arterial hypertension, chronic cerebral ischemia, hypo- and hyperthyroidism, cardiac arrhythmias, exertional angina, and obesity. **Results.** The combination of COVID-19-ALI and T2DM was associated with profound disorders of hemostasis and fibrinolysis. A model was developed to evaluate the probability of a severe acute phase based on a complex of coagulation parameters, D-dimer, and the *FGB* gene rs1800790 polymorphism (AUC = 0.92). To assess the risk of long-term pathology onset at 36 months, an algorithm based on an isolated thrombin time parameter was proposed (AUC = 0.79). **Conclusion.** A pronounced imbalance of the blood coagulation system in COVID-19-ALI and T2DM is associated with acute status severity and long-term prognosis. The developed software is applicable for objectifying patient status upon admission and stratifying the risk of long-term outcomes.

Key words: COVID-19, complications, diabetes, prognosis, comorbidity, hemostasis, program.

Коронавирусная болезнь 2019 года (COVID-19) – респираторная инфекция, вызванная вирусом *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2* (SARS-CoV-2), относящимся к подроду *Sarbecovirus* рода *Betacoronavirus* [1]. COVID-19-ассоциированное поражение легких (COVID-19-АПЛ) выступает ключевым клиническим проявлением данной инфекции и характеризуется диффузным альвеолярным повреждением. При этом патологический процесс затрагивает практически все системы организма, включая сердечно-сосудистую, нервную, эндокринную и мочевыделительную, а также гемостаз, желудочно-кишечный тракт и другие органы [2]. Различные исследования сообщают о наличии сахарного диабета второго типа (СД 2) в 10–20,5% случаев тяжелого течения COVID-19-АПЛ [3]. Гипергликемия на фоне СД 2 детерминирует тяжесть течения COVID-19-АПЛ. Данное патологическое состояние потенцируется терапией глюкокортикоидами и модифицирует цитокиновый профиль, что усиливает проявления «цитокинового шторма». Кроме того, избыток глюкозы индуцирует неферментативное гликирование рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2), служащих входными воротами для проникновения вируса в клетку [3]. В то же время SARS-CoV-2 способен опосредованно и напрямую повреждать β -клетки поджелудочной железы, подавляя синтез инсулина, а также усиливать продукцию глюкокортикоидов и катехоламинов, тем самым способствуя прогрессированию СД 2 [4].

Особого упоминания требуют нарушения гемостаза при инфекции SARS-CoV-2, манифестирующие венозными и артериальными тромбозами, а в ряде ситуаций – геморрагическим синдромом. Суммарная частота подобных манифестаций колеблется в пределах 3,7–4,4% от общего пула госпитализированных лиц с COVID-19-АПЛ. Данный фактор вносит весомый вклад в формирование полиорганной дисфункции и жизнеугрожающих состояний [5]. Механизмы расстройств в системе гемостаза при COVID-19-АПЛ

остаются не до конца изученными. Они носят мультифакторный характер и могут детерминироваться прямым цитопатическим действием вируса на тромбоцитарное звено, эффектами цитокинового каскада и других медиаторов воспаления, а также гипоксемией. Дополнительными триггерами выступают дисбаланс между сосудистыми, клеточными и плазменными компонентами системы, угнетение противосвертывающей активности и депрессия фибринолиза [6]. У коморбидных больных с СД 2 хроническая гипергликемия и инсулинорезистентность интенсифицируют тромбоцитопоз и гиперактивацию кровяных пластинок, инициируя качественные и количественные сдвиги в гуморальном звене коагуляции, что резко усугубляет течение COVID-19 [7]. В целом, при COVID-19-АПЛ регистрируется выраженная функциональная гетерогенность отдельных звеньев гемостаза, обусловленная как дефектами регуляции, генетическим полиморфизмом факторов свертывания крови, так и наличием коморбидных состояний [5, 7].

Оценка особенностей гемостаза у пациентов с COVID-19-АПЛ и СД 2 может открыть новые возможности для понимания патогенеза возникновения коморбидных состояний, определения категорий пациентов, которые нуждаются в дополнительном обследовании и коррекции терапии, что может обеспечить персонализацию и оптимизацию лечения. Анализ факторов риска, а также клинико-лабораторных и инструментальных маркеров острого повреждения легких на фоне коронавирусной инфекции и сопутствующего СД 2 позволит создавать модели индивидуализированной оценки прогрессирования патологии, оптимизировать мониторинг и предсказывать развитие сочетанных осложнений.

Цель работы – выявить особенности показателей гемостаза и оценить их связь с тяжестью течения острой фазы и последующим возникновением коморбидных состояний после перенесенного COVID-19-ассоциированного поражения легких у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 108 больных COVID-19, госпитализированных в ГАУЗ «ОКБ № 3» города Челябинска (50 женщин и 58 мужчин) в возрасте от 45 до 74 лет, не принимавших перед госпитализацией антикоагулянты и другие, влияющие на гемостаз препараты. У всех пациентов методом мультиспиральной компьютерной томографии грудной клетки (аппарат Siemens SOMATOM Definition AS 64, Германия) выявлялось двустороннее диффузное уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла» и консолидации в сочетании с ретикулярными изменениями. Диагноз COVID-19 подтверждался обнаружением в мазках со слизистых оболочек рото- и носоглотки РНК вируса SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции с использованием тест-системы «РеалБест РНК SARS-CoV-2» (АО «Вектор-Бест», Россия). В контрольную группу (группа 1) вошли 22 клинически здоровых добровольца, сопоставимых по полу и возрасту с больными COVID-19. В зависимости от наличия СД 2 пациенты с COVID-19-АПЛ были разделены на две группы: группа 2 – без СД 2 ($n = 52$), группа 3 – с СД 2 ($n = 56$). В 3-ю группу включали пациентов с верифицированным СД 2 при длительности анамнеза заболевания от 1 года до 5 лет, что позволяло минимизировать вероятность влияния поздних сосудистых осложнений (ангиопатий) на результаты исследования.

Критериями исключения являлись: наличие онкологических и аутоиммунных заболеваний; тяжелая сопутствующая соматическая патология (хронические заболевания нервной системы, органов желудочно-кишечного тракта, почек и дыхательной системы); крайне тяжелое течение COVID-19-АПЛ, требующее госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии; развитие вторичной бактериальной и/или сопутствующей вирусной инфекции. Из сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний допускалась лишь контролируемая артериальная гипертензия (АГ) 1-2-й степени; пациенты с АГ 3-й степени и иной кардиальной патологией из исследования исключались. Также критериями исключения служили индекс массы тела более 35 кг/м^2 , анемия (уровень гемоглобина менее 120 г/л).

Всеми пациентами было подписано информированное согласие. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протокол №4 от 24.05.2021, протокол № 2 от 05.03.2026).

Забор крови проводился на 7-е сутки после поступления больного в стационар. Антикоагулянтная терапия всем исследуемым лицам была единообразна и состояла из подкожного введения низкомолекулярного гепарина (эноксапарин натрия в дозе 4000 анти-Xa ME (40 мг) 2 раза в сутки в течение всего периода госпитализации). Наряду с антикоагулянтами пациентам назначали стандартные схемы лечения

глюкокортикоидами, а также противовирусные (фавипиравир) и, при наличии показаний, эмпирические антибактериальные препараты.

Распределение пациентов по степени тяжести COVID-19-АПЛ проводилось на основании действующих клинических рекомендаций. Критериями нетяжелого (среднетяжелого) течения являлись: температура тела менее $38,0^\circ\text{C}$, кашель, слабость, боль в горле; частота дыхательных движений (ЧДД) менее 29 в минуту; одышка при физических нагрузках; сатурация периферической крови (SpO_2) $\geq 94\%$. Критериями тяжелого течения служили: ЧДД 30 и более в минуту; $\text{SpO}_2 \leq 93\%$ при дыхании атмосферным воздухом; соотношение парциального давления кислорода в артериальной крови к доле вдыхаемого кислорода ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) $\leq 300 \text{ мм рт. ст.}$ Пациенты с признаками крайне тяжелого течения (нестабильная гемодинамика, лактат крови более 2 ммоль/л , угнетение сознания), требовавшие госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии, в исследование не включались.

По окончании первого этапа работы на протяжении 3 лет (с ежегодным контролем) посредством медицинской информационной системы «БАРС» проводили мониторинг заболеваемости среди лиц, перенесших COVID-19-АПЛ. Оценивали частоту впервые зарегистрированных коморбидных состояний, включая СД 2, ожирение, гипо- и гипертиреоз, хроническую болезнь почек и аритмии. Кроме того, фиксировали манифестацию стенокардии напряжения и рост ее функционального класса, а также дебют или прогрессирование стадий гипертонической болезни и хронической ишемии головного мозга (ХИГМ).

Для выявления возможных предикторов исходов COVID-19-АПЛ исследование выполнено с применением гемостазиологических и молекулярно-генетических методов. Параметры плазменного звена гемостаза – активированное частичное тромбопластиновое время (с), протромбиновое время (с), тромбиновое время (с), концентрацию фибриногена (г/л), а также активность антитромбина (%) и уровень Д-димера (мг/л) – исследовали коагулометрическим методом на полуавтоматическом анализаторе «АПГ4-02П» (ГК «ЭМКО», Россия). Оценку времени ХПз-зависимого фибринолиза выполняли методом определения времени лизиса эуглобулинов с использованием тест-систем фирмы «Технология-Стандарт» (Россия) при строго контролируемом термостатировании с соблюдением инструкции производителя. С целью определения полиморфизма rs1800790 гена *FGB*, отвечающего за синтез β -цепи фибриногена, использовали метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени на амплификаторе Roche LightCycler 96 (Roche Molecular Systems, США); в качестве материала для исследования использовали ДНК, выделенную из Buccal swab соскоба эпителия.

Статистическая обработка данных проведена с ис-

пользованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics v. 23 (IBM Corp., США). Описание количественных данных представлено в формате «Me (Q25; Q75)», где Me – медиана, а Q25 и Q75 – значения нижнего и верхнего квартилей, соответственно. Проверка характера распределения количественных признаков выполнялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Установлено, что изучаемые показатели не подчинялись закону нормального распределения ($p < 0,05$). Для оценки межгрупповых различий в трех независимых выборках применяли непараметрический критерий Краскела-Уоллиса. При выявлении статистически значимых различий последующее попарное сравнение групп осуществляли с помощью U-критерия Манна-Уитни с применением поправки Бонферрони для множественных сравнений. Анализ взаимосвязей между изучаемыми параметрами проводили с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s). Во всех случаях критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали равным менее 0,05.

Для построения прогностических математических моделей использовали метод логистической регрессии, позволяющий оценить связь между несколькими независимыми переменными (предикторами) и бинарной зависимой переменной (факт развития осложнения COVID-19). С целью устранения дисбаланса классов и повышения точности предсказания редких исходов в ходе регрессионного анализа применяли процедуру взвешивания наблюдений. Объективная ценность модели определялась с помощью формул чувствительности и специфичности. Чувствительность (sensitivity) – доля истинно положительных случаев:

$$S_e = \text{TPR} = \text{TP}/(\text{TP}+\text{FN}) \times 100\%$$

Специфичность (specificity) – доля истинно отрицательных случаев, которые были правильно иденти-

фицированы моделью:

$$S_p = \text{TN}/(\text{TN}+\text{FP}) \times 100 \%,$$

где TP (true positives) – истинно положительные случаи (верно классифицированные пациенты с тяжелым течением); TN (true negatives) – истинно отрицательные случаи (верно классифицированные пациенты без тяжелого течения); FN (false negatives) – ложно-отрицательные случаи (пациенты с тяжелым течением, ошибочно классифицированные моделью как легкие); FP (false positives) – ложноположительные случаи (пациенты без тяжелого течения, ошибочно классифицированные как тяжелые).

С целью оценки прогностической эффективности и визуализации качества полученных математических моделей выполняли ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic). Данный метод позволяет оценить баланс между чувствительностью (долей истинно положительных результатов) и специфичностью (точнее, долей ложноположительных результатов: 1 – специфичность) при варьировании порогового значения (cut-off). Для каждой модели рассчитывали ключевые операционные характеристики: площадь под ROC-кривой (AUC – Area Under Curve) с 95%-м доверительным интервалом (ДИ), а также показатели диагностической чувствительности и специфичности.

Результаты исследования и их обсуждение

На первом этапе исследования с помощью методов описательной статистики был проведен анализ структуры коморбидных состояний у пациентов с COVID-19-АПЛ (рис. 1). На втором этапе на основе показателей системы гемостаза (табл. 1) с применением метода логистической регрессии были разработаны модели для оценки вероятности тяжелого течения COVID-19-АПЛ и появления коморбидных состояний.

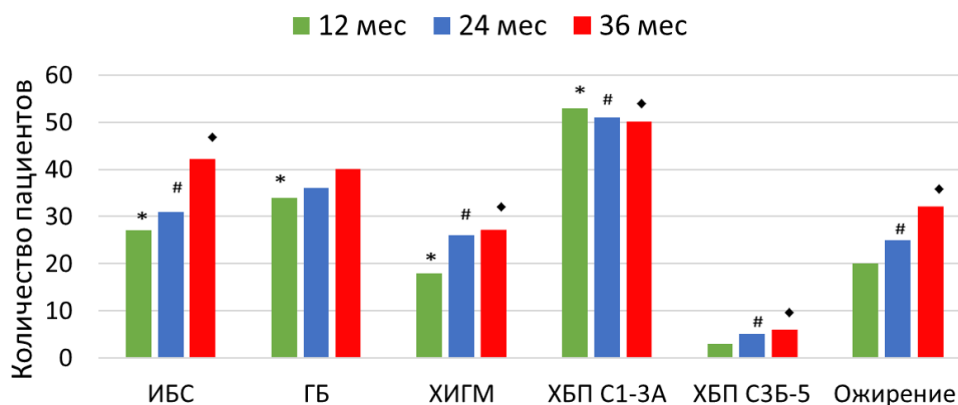


Рис. 1. Коморбидные состояния при COVID-19-ассоциированном поражении легких и сахарном диабете 2-го типа. Примечание: даны статистически значимые различия ($p < 0,05$) с группой 2 (COVID-19-АПЛ без СД 2): * – через 12 мес.; # – через 24 мес.; ♦ – через 36 мес.; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ГБ – гипертоническая болезнь; ХИГМ – хроническая ишемия головного мозга; ХБП – хроническая болезнь почек.

Таблица 1

Показатели гемостаза у пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких, в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа, Me [Q₂₅; Q₇₅]

Показатели	Группа 1 (здоровые лица), n = 22	Группа 2 (COVID-19- АПЛ без СД 2), n = 52	Группа 3 (COVID-19- АПЛ и СД 2), n = 56
ПВ, с	17,75 [13,20; 22,30]	9,72 [7,98; 12,45]*	11,12 [9,34; 12,87]* #
ТВ, с	19,80 [14,20; 22,40]	12,10 [9,90; 15,80]*	10,80 [9,04; 13,12]* #
Фибринолиз ХПа- зависимый, мин	9,00 [8,00; 10,00]	21,40 [15,50; 28,00]*	21,50 [15,00; 25,00]*
D-димер, мг/л	0,08 [0,04; 0,11]	1,42 [0,78; 1,67]*	2,78 [1,88; 3,18]* #

Примечание: здесь и далее: ПВ – протромбиновое время; ТВ – тромбиновое время; с – секунды; мин – минуты; * – статистически значимые различия ($p < 0,05$) с группой 1; # – с группой 2.

Для демонстрации роли нарушений гемостаза в усугублении тяжести течения COVID-19-АПЛ у пациентов стационарного профиля на фоне текущей терапии была создана программа для ЭВМ «Прогноз тяжести течения пневмонии при COVID-19 на основании показателей гемостаза и полиморфизма rs1800790 гена *FGB*» (табл. 2, рис. 2) [8]. Программа рассчитывает значение линейного предиктора (логита) для последующей оценки вероятности тяжелого течения заболевания у больного с COVID-19-АПЛ при поступлении в стационар. Наблюдаемая зависимость описывается следующим уравнением:

$$z = -2,04221 + 0,49881 \times \text{ПВ} - 0,51333 \times \text{ТВ} + 0,07174 \times \text{ХПа-ЗФ} + 1,91924 \times \text{D} - 1,50380 \times \text{FGB},$$

где z – линейный предиктор (логит логарифма отношения шансов); ПВ – протромбиновое время (с); ТВ – тромбиновое время (с); ХПа-ЗФ – длительность ХПа-зависимого фибринолиза (мин); D – концентрация D-димера в плазме крови (мг/л); FGB – вариант полиморфизма rs1800790 гена *FGB* (0 – носитель мутантного аллеля, 1 – «дикий» генотип).

Для непосредственного определения индивидуальной расчетной вероятности тяжелого течения заболевания полученное значение логита (z) преобразуется с помощью стандартной логистической функции:

$$P = 1/(1+e^{-z}) \times 100,$$

где P – расчетная (прогнозируемая) вероятность тяжелого течения COVID-19-АПЛ, выраженная в процентах (от 0 до 100%).

Анализ структуры полученного уравнения регрессии показывает, что знак коэффициента при варианте полиморфизма rs1800790 гена *FGB* является отрицательным (–1,50380). С учетом принятого кодирования переменных это свидетельствовало о том, что «дикий» генотип ассоциирован со снижением отношения шансов тяжелого течения заболевания, в то время как наличие мутантного аллеля (генотипы GA или AA) выступает фактором повышенного риска. Из-за ограниченного объема выборки в рамках построения

модели анализировалось именно наличие мутантного аллеля в бинарном формате, дифференцированное исследование трех генотипов отдельно не проводилось.

На основании вводимых параметров система позволяет рассчитывать индивидуальную расчетную вероятность соответствия критериям тяжелого течения COVID-19-АПЛ (P) в диапазоне от 0 до 100%. При значении расчетной вероятности ($P > 50\%$ – математический порог классификации модели) статус пациента, с высокой долей вероятности, классифицируется как тяжелый, что позволяет использовать разработанный алгоритм в качестве дополнительного инструмента объективизации тяжести состояния больных непосредственно при их поступлении в стационар. Построенная прогностическая модель в целом являлась статистически значимой, что подтверждается значением критерия значимости модели ($p < 0,05$).

Поскольку ПВ и ТВ выступают функционально связанными показателями плазменного звена гемостаза, разнонаправленные знаки их коэффициентов в финальном уравнении обусловлены тесной взаимной корреляцией, индуцирующей эффект мультиколлинеарности. В условиях сильной линейной связи между предикторами стандартная ошибка коэффициентов регрессии возрастает, и модель перераспределяет веса для минимизации общей ошибки классификации. Отрицательный знак коэффициента при переменной ТВ в данном контексте не указывает на то, что изолированное удлинение тромбинового времени снижает риск тяжелого течения. В данном случае ТВ выступает в роли переменной-подавителя (супрессора), в присутствии ПВ, вносящего основной вклад в дисперсию зависимой переменной. Включение ТВ позволяет минимизировать избыточную вариабельность («шум»), не связанную напрямую с прогнозируемым исходом, что повышает общую точность классификации.

Операционные характеристики модели были проверены на исследуемой группе и показали чувствительность 70% (95% ДИ: 57,6%–82,5%) и специфичность 75% (95% ДИ: 63,2%–86,8%).

Таблица 2

Характеристика признаков, включенных в математическую модель прогноза тяжести течения COVID-19, осложненного поражением легких

Предикторы (переменные)	Коэффициент регрессии	Уровень значимости
Intercept	–2,042	0,001
ПВ, с	0,499	0,02
ТВ, с	–0,513	0,01
ХПв-зависимый фибринолиз, мин	0,072	0,02
D-димер, мг/л	1,919	0,003
Вариант полиморфизма rs1800790 гена <i>FGB</i>	–1,504	0,001

Примечание: здесь и в таблице 3: Intercept (свободный член, константа) – базовое значение логит-функции (логарифма шансов), при котором все остальные независимые переменные (предикторы) равны нулю.

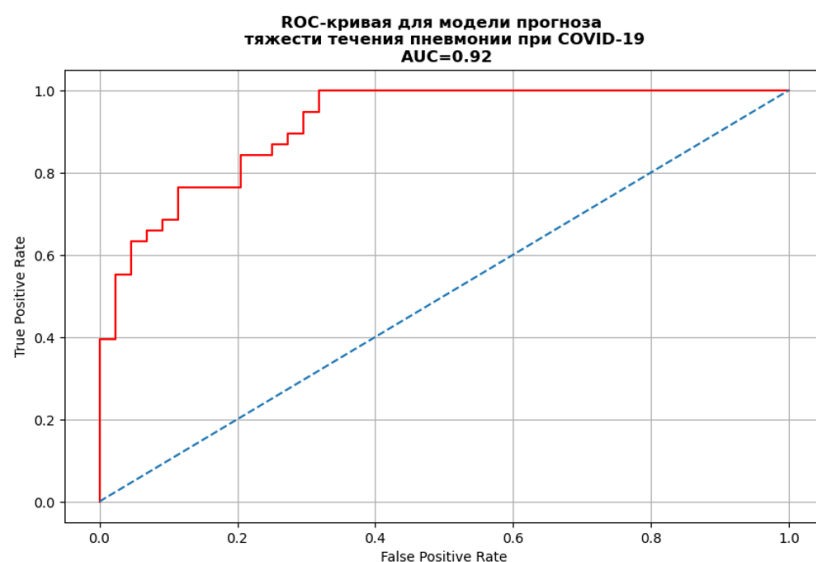


Рис. 2. ROC-кривая математической модели прогнозирования тяжелого течения COVID-19, осложненного поражением легких. Примечание: здесь и для рисунка 3: ось Y (True Positive Rate / Чувствительность) – доля пациентов, верно классифицированных моделью как лица с тяжелым течением, от общего числа истинно тяжелых случаев; ось X (False Positive Rate / 1 – Специфичность) – доля пациентов, ошибочно классифицированных моделью как лица с тяжелым течением, от общего числа случаев нетяжелого течения; AUC (Area Under the Curve) – площадь под ROC-кривой, отражающая общую прогностическую эффективность модели; пунктирная диагональная линия – линия неразличимости (случайное угадывание, AUC = 0,5).

Для оценки роли нарушений системы гемостаза у больных СД 2 в манифестации (впервые выявленном возникновении) отдаленных коморбидных состояний (гипертоническая болезнь, хроническая ишемия головного мозга, гипо- и гипертиреоз, нарушения ритма сердца, стенокардия напряжения не выше II функционального класса, ожирение) после перенесенного COVID-19-АПЛ была создана программа для ЭВМ. С учетом критериев исключения (отсутствие указанных нозологий в анамнезе на момент включения в исследование), в качестве целевого исхода оценивался факт первичной регистрации данных заболеваний в постковидном периоде. Несмотря на нозологическую гетерогенность, все указанные состояния патогенетически связаны с развитием эндотелиальной дисфункции и гиперкоагуляцией, что позволяет рассматривать их как единый кластер осложнений, индуцированных коронавирусной инфекцией у пациентов с СД 2. Разработан-

ная программа оценивает индивидуальную расчетную вероятность возникновения патологий данного коморбидного кластера через 36 месяцев после выписки на основании показателя ТВ, полученного в остром периоде заболевания во время госпитализации. Математический алгоритм описывается следующей системой уравнений:

$$P = 1/(1+\exp(-Z)) \times 100\%$$

$$z = -4,467 + (0,383 \times \text{ТВ}),$$

где z – линейный предиктор (логит логарифма отношения шансов); ТВ – тромбиновое время (с); P – расчетная вероятность возникновения коморбидных состояний, выраженная в процентах (от 0 до 100%) (табл. 3, рис. 3).

Вероятность возникновения коморбидных состояний (P) рассчитывается с помощью представленной ранее стандартной логистической функции.

Таблица 3

Характеристика переменных логистической регрессионной модели оценки роли нарушений системы гемостаза у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в возникновении коморбидных состояний в отдаленном периоде после перенесенного COVID-19, осложненного поражением легких

Признак	Коэффициент регрессии	Уровень значимости
Intercept	-4,467	0,005
TB, c	0,383	0,013

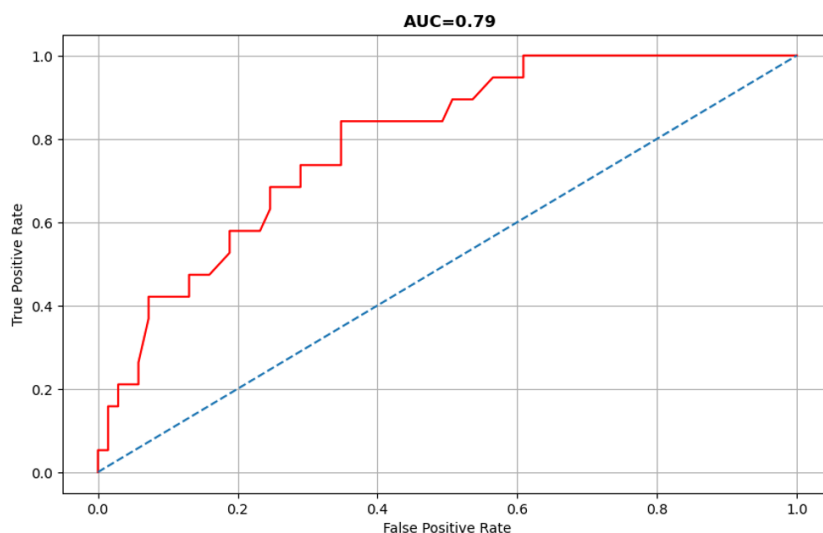


Рис. 3. ROC-кривая математической модели прогнозирования развития отдаленных коморбидных состояний у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, перенесших COVID-19-ассоциированное поражение легких. Примечание: AUC = 0,79 — площадь под ROC-кривой, свидетельствующая о хорошем качестве прогностической модели.

Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,79, что указывает на хорошую прогностическую способность разработанной программы. Операционные характеристики модели на обучающей выборке включают в себя чувствительность 70,0% (95% ДИ: 57,6–82,5%) и специфичность 75,0% (95% ДИ: 63,2–86,8%).

Частота встречаемости коморбидных состояний и осложнений в отдаленном периоде после COVID-19, а также причины и механизмы его тяжелого течения к настоящему времени изучены недостаточно, для углубленного понимания данной проблемы и было проведено представленное исследование. Наши результаты согласуются с данными других работ, систематически характеризующих спектр нозологий, манифестирующих после COVID-19 [10]. В других научных изысканиях, касающихся преимущественно пациентов с тяжелым течением инфекции, также была отмечена более высокая распространенность впервые выявленной сопутствующей патологии [11].

Известно, что SARS-CoV-2 поражает людей всех возрастных групп, однако лица старшего возраста, а также пациенты с сопутствующими соматическими заболеваниями, такими как СД, хроническая респираторная и кардиоваскулярная патология, подвержены более высокому риску тяжелого течения инфекционного процесса [12]. Механизмы повреждающего действия SARS-CoV-2 разнообразны, однако установлено, что для проникновения внутрь клетки-мишени вирус использует рецепторы АПФ-2, которые экспрессируются во многих органах и тканях человека [13]. Высокий

уровень провоспалительных цитокинов в плазме крови, лимфопения и выраженные нарушения функционального состояния системы гемостаза являются патогномоничными признаками тяжелого течения COVID-19 и играют ключевую роль в формировании отдаленных последствий инфекции, в частности — в развитии новых коморбидных состояний.

Полученные нами данные позволяют предположить следующий патогенетический механизм: COVID-19 может индуцировать повышенный риск тромбогеморрагических событий вследствие эндотелиальной дисфункции, гиперергического воспаления, гипоксии, гиперактивации ренин-ангиотензиновой системы и аномального фибринолиза. Совокупность данных факторов приводит к усугублению клинического течения острой фазы инфекции и возникновению коморбидных состояний в отдаленном периоде [14–17]. В то же время широкая распространенность СД 2-го типа в популяции, характерные для него метаболические нарушения, а также неблагоприятное влияние хронической гипергликемии на иммунную систему обуславливают высокую частоту встречаемости данной эндокринопатии среди пациентов с COVID-19, которая, по разным данным, достигает 30% [18]. Пациенты с СД 2-го типа предрасположены к тяжелому течению инфекционных процессов вследствие дисфункции иммунокомпетентных клеток. Ранее проведенные исследования показали, что COVID-19 у лиц с СД 2-го типа отличается склонностью к быстрому прогрессированию с повышением вероятности развития критических состояний, тяжелой дыхательной недостаточности и увеличением

риска развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) в 2 раза из-за неспособности иммунной системы эффективно контролировать репликацию вируса в острой фазе, что полностью соотносится с полученными нами данными [19]. Кроме того, риск утяжеления состояния пациентов с диабетом потенцируется сопутствующими молекулярными механизмами. В частности, повышенная экспрессия рецепторов АПФ-2 прямо коррелирует с наличием метаболического синдрома и способствует генерализации инфекции [20]. Другим объяснением может служить факт избыточной экспрессии фурина – мембраносвязанной протеазы 1-го типа, участвующей в прайминге вирусного Spike-белка и проникновении вируса в клетку у лиц с СД 2-го типа [21]. Согласно современному метаанализу, сопутствующий сахарный диабет регистрируется у значительной части госпитализированных пациентов [22], при этом риск их направления в отделение реанимации и интенсивной терапии на 14,2% выше, чем у лиц без нарушений углеводного обмена [23]. В отличие от ранее опубликованных работ, предложивших модели прогнозирования сепсиса или ишемической болезни сердца, разработанные нами программы базируются на оригинальном наборе прогностических признаков и адаптированы непосредственно для пациентов с СД 2-го типа, что позволяет существенно повысить точность прогноза у больных с рассматриваемой сочетанной патологией [24, 25].

Таким образом, сочетание СД 2-го типа и COVID-19, помимо рисков тяжелого течения острого инфекционного процесса, ассоциировано с неблагоприятными отдаленными последствиями в виде манифестации и прогрессирования коморбидных состояний.

На основании полученных данных разработаны математические модели для оценки риска тяжелого течения COVID-19-АПЛ, включающие показатели протромбинового и тромбинового времени, длительности ХПа-зависимого фибринолиза, концентрации D-димера, а также полиморфизма rs1800790 гена *FGB*. Созданные на основе данных моделей компьютерные программы могут быть использованы в качестве вспомогательного инструмента для стратификации пациентов по степени риска в рамках дальнейших клинических исследований. В качестве прогностического подхода также предложен алгоритм для оценки вероятности развития коморбидных патологий в отдаленном периоде после перенесенного COVID-19-АПЛ (с периодом наблюдения до 36 месяцев) у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа. Представленные модели носят предварительный характер и требуют проведения независимой внешней валидации на более крупных и репрезентативных выборках пациентов, прежде чем их применение сможет быть рекомендовано в широкой клинической практике.

Определение маркеров гемостаза в начальном периоде заболевания в отдельных случаях также может

быть связано с реализованной тяжестью процесса. Кроме того, на функцию системы гемостаза при COVID-19-АПЛ влияют генетические факторы, особенности иммунного ответа и редокс-статуса пациентов, что необходимо принимать во внимание при интерпретации результатов.

Ограничениями представленного исследования выступают ретроспективный и одноцентровой характер анализа, исследование маркеров гемостаза на фоне проводимой терапии, а также относительно небольшая выборка наблюдений. Данные факторы накладывают ограничения на использование поправок на множественные сравнения, применение сложных генетических моделей наследования, а также на возможности всестороннего учета мультиколлинеарности. Кроме того, из-за недостаточного объема тестовой группы полноценная внешняя валидация полученных программ не проводилась.

Полученные результаты являются предпосылкой для дальнейших исследований патогенеза изменений гемостаза при COVID-19-АПЛ в условиях СД 2-го типа, где особое значение, согласно полученным нами данным, имеет оценка кинетики конечного этапа свертывания крови. Особый интерес представляет изучение роли изменений активности и/или содержания компонентов антиоксидантной защиты, а также эпигенетических факторов в формировании отдаленных коморбидных исходов. Перспективными являются исследования по дальнейшему 5- и 10-летнему проспективному анализу возникновения, особенностей клинической картины и лабораторно-инструментальных показателей коморбидных состояний у реконвалесцентов COVID-19-АПЛ, в том числе при сочетании с СД 2-го типа, с целью выявления новых предикторов (включая маркеры эндотелиопатии и фибринолиза) и разработки обоснованных с патогенетических позиций методов персонализированной диагностики, терапии и профилактики.

Заключение

У пациентов с COVID-19-АПЛ и сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа в остром периоде отмечаются более выраженные нарушения плазменного гемостаза и фибринолиза (включая избыточную продукцию D-димера), чем у лиц без нарушений углеводного обмена. Выявленные изменения послужили основой для создания оригинальных компьютерных программ, прогнозирующих соответствие критериям тяжелого течения острой фазы инфекции на основе комплекса параметров коагуляции и фибринолиза. Кроме того, установленная изоляция параметра тромбинового времени позволила разработать математический алгоритм оценки риска возникновения коморбидных патологий в отдаленном периоде (до 36 месяцев). Разработанные программы могут использоваться в качестве вспомогательного инструмента для объективизации статуса пациента при поступлении и

стратификации риска долгосрочных исходов у данной категории больных.

Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Conflict of interest

The author declares no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Wu F., Zhao S., Yu B., Chen Y.M., Wang W., Song Z.G., Hu Y., Tao Z.W., Tian J.H., Pei Y.Y., Yuan M.L., Zhang Y.L., Dai F.H., Liu Y., Wang Q.M., Zheng J.J., Xu L., Holmes E.C., Zhang Y.Z. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 isolate Wuhan-Hu-1, complete genome. GenBank: MN908947.3. National Library of Medicine. 2020. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/MN908947>
2. Alizon S., Sofonea M.T. SARS-CoV-2 epidemiology, kinetics, and evolution: a narrative review // Virulence. 2025. Vol.16, №1. Article number:2480633. <https://doi.org/10.1080/21505594.2025.2480633>
3. Tan F., Li C., Hu J., Liu S., Peng W., Peng H., Hou C., Wu C., Zhou Z., Xiao Y. Diabetes mellitus increases the risk of post-COVID-19 pulmonary fibrosis: a meta-analysis of observational studies // BMC Pulm. Med. 2025. Vol.25, №1. Article number:386. <https://doi.org/10.1186/s12890-025-03880-x>
4. Sinagra E., Shahini E., Crispino F., Macaione I., Guarnotta V., Marasà M., Testai S., Pallio S., Albano D., Facciorusso A., Maida M. COVID-19 and the pancreas: a narrative review // Life (Basel). 2022. Vol.12, №9. Article number:1292. <https://doi.org/10.3390/life12091292>
5. Cercel R.A., Buibaş F.I., Șerbănescu M.S., Mirea A.A., Dumitrescu F., Pirici I., Badea-Voiculescu O., Mogoantă L., Botezat M.M. COVID-19 – multisystem disease // Rom. J. Morphol. Embryol. 2025. Vol.66, №1. P.61–67. <https://doi.org/10.47162/RJME.66.1.05>
6. Castro-Varela A., Martinez-Magallanes D.M., Reyes-Chavez M.F., Gonzalez-Rayas J.M., Paredes-Vazquez J.G., Vazquez-Garza E., Castillo-Perez M., Flores-Sayavedra Y.Z., Martinez A., Ramos Cazares R.E., Guajardo J., Lopez-de la Garza H., Salinas-Casanova J.A., Betancourt H., Molina-Rodriguez A.M., Pannefleck J., Fabiani M.A., Jerjes-Sanchez C. Risk factors, clinical presentation, therapeutic trends, and outcomes in arterial thrombosis complicating unvaccinated COVID-19 patients: a systematic review // Angiology. 2024. Vol.75, №7. P.625–634. <https://doi.org/10.1177/00033197231167055>
7. Jacob G., Aharon A., Brenner B., COVID-19-associated hyper-fibrinolysis: mechanism and implementations. Front. Physiol. 2020. Vol.11. Article number:596057. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.596057>
8. Прогноз тяжести течения пневмонии при COVID-19 на основании показателей гемостаза и полиморфизма rs1800790 гена FGB : свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2025665788 RU / С.О. Зотов, М.В. Осиков, В.Н. Антонов ; правообладатель ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. № 2025662835; заявл. 22.05.2025; опубл. 19.06.2025.
9. Роль сахарного диабета 2 типа в прогнозе возникновения осложнений при COVID-19-ассоциированном диффузном альвеолярном повреждении легких : свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2024669232 RU / С.О. Зотов, М.В. Осиков, В.Н. Антонов ; правообладатель ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. № 2024666653; заявл. 17.07.2024; опубл. 15.08.2024.
10. Yelin D., Wirtheim E., Vetter P., Kalil A.C., Bruchfeld J., Runold M., Guaraldi G., Mussini C., Gudiol C., Pujol M., Bandera A., Scudeller L., Paul M., Kaiser L., Leibovici L. Long-term consequences of COVID-19: research needs // Lancet Infect. Dis. 2020. Vol.20. P.1115–1117. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30701-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30701-5)
11. Carfi A., Bernabei R., Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19 // JAMA. 2020. Vol.324, №6. P.603–605. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>
12. Cevik M., Kuppalli K., Kindrachuk J., Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2 // BMJ. 2020. Vol.371. Article number: m3862. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3862>
13. Huang Y., Tan C., Wu J., Chen M., Wang Z., Luo L., Zhou X., Liu X., Huang X., Yuan S., Chen C., Gao F., Huang J., Shan H., Liu J. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase // Respir. Res. 2020. Vol.21, №1. Article number:163. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01429-6>
14. Görlinger K., Levy J.H. COVID-19-associated coagulopathy // Anesthesiology. 2021. Vol.134, №3. P.366–369. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003688>
15. Flaumenhaft R., Enjyoji K., Schmaier A.A. Vasculopathy in COVID-19 // Blood. 2022. Vol.140, №3. P.222–235. <https://doi.org/10.1182/blood.2021012250>
16. Gustine J.N., Jones D. Immunopathology of hyperinflammation in COVID-19 // Am. J. Pathol. 2021. Vol.191, №1. P.4–17. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2020.08.009>
17. Fujimura Y., Holland L.Z. COVID-19 microthrombosis: unusually large VWF multimers are a platform for activation of the alternative complement pathway under cytokine storm // Int. J. Hematol. 2022. Vol.115, №4. P.457–469. <https://doi.org/10.1007/s12185-022-03324-w>
18. Lima-Martínez M.M., Carrera Boada C., Madera-Silva M.D., Marín W., Contreras M. COVID-19 and diabetes: a bidirectional relationship // Clin. Investig. Arterioscler. 2021. Vol.33, №3. P.151–157. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2020.10.001>
19. Oliveira P., Louro J., Gil P., Andrade L. COVID-19 and diabetes mellitus: the impact of two pandemics // Acta Méd. Port. 2022. Vol.35, №12. P.925–926. <https://doi.org/10.20344/amp.16758>
20. Rao S., Lau A., So H.C. Exploring diseases/traits and blood proteins causally related to expression of ACE2, the putative receptor of SARS-CoV-2: a mendelian randomization analysis highlights tentative relevance of diabetes-related traits // Diabetes Care. 2020.

Vol.43, №7. P.1416–1426. <https://doi.org/10.2337/dc20-0643>

21. Fernandez C., Rysa J., Almgren P., Nilsson J., Engstrom G., Orho-Melander M., Ruskoaho H., Melander O. Plasma levels of the proprotein convertase furin and incidence of diabetes and mortality // *J. Intern. Med.* 2018. Vol.284, №4. P.377–387. <https://doi.org/10.1111/joim.12783>

22. Yang J., Zheng Y., Gou X., Pu K., Chen Z., Guo Q., Ji R., Wang H., Wang Y., Zhou Y. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis // *Int. J. Infect. Dis.* 2020. Vol.94. P.91–95. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>

23. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H., Cheng Z., Xiong Y., Zhao Y., Li Y., Wang X., Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China // *JAMA.* 2020. Vol.323, №11. P.1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>

24. Tang G., Luo Y., Lu F., Li W., Liu X., Nan Y., Ren Y., Liao X., Wu S., Jin H., Zomaya A.Y., Sun Z. Prediction of sepsis in COVID-19 using laboratory indicators // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2021. Vol.10. Article number:586054. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.586054>

25. Moitra M., Alafeef M., Narasimhan A., Kakaria V., Moitra P., Pan D. Diagnosis of COVID-19 with simultaneous accurate prediction of cardiac abnormalities from chest computed tomographic images // *PloS One.* 2023. Vol.18, №12. Article number:e0290494. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0290494>

REFERENCES

1. Wu F., Zhao S., Yu B., Chen Y.M., Wang W., Song Z.G., Hu Y., Tao Z.W., Tian J.H., Pei Y.Y., Yuan M.L., Zhang Y.L., Dai F.H., Liu Y., Wang Q.M., Zheng J.J., Xu L., Holmes E.C., Zhang Y.Z. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 isolate Wuhan-Hu-1, complete genome. GenBank: MN908947.3. National Library of Medicine. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/MN908947>

2. Alizon S., Sofonea M.T. SARS-CoV-2 epidemiology, kinetics, and evolution: A narrative review. *Virulence* 2025; 16(1):2480633. <https://doi.org/10.1080/21505594.2025.2480633>

3. Tan F., Li C., Hu J., Liu S., Peng W., Peng H., Hou C., Wu C., Zhou Z., Xiao Y. Diabetes mellitus increases the risk of post-COVID-19 pulmonary fibrosis: a meta-analysis of observational studies. *BMC Pulm. Med.* 2025; 25(1):386. <https://doi.org/10.1186/s12890-025-03880-x>

4. Sinagra E., Shahini E., Crispino F., Macaione I., Guarnotta V., Marasà M., Testai S., Pallio S., Albano D., Facciorusso A., Maida M. COVID-19 and the pancreas: A narrative review. *Life (Basel)* 2022; 12(9):1292. <https://doi.org/10.3390/life12091292>

5. Cercel R.A., Buibaş F.I., Șerbănescu M.S., Mirea A.A., Dumitrescu F., Pirici I., Badea-Voiculescu O., Mogoantă L., Botezat M.M. COVID-19 – multisystem disease. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2025; 66(1):61–67. <https://doi.org/10.47162/RJME.66.1.05>

6. Castro-Varela A., Martinez-Magallanes D.M., Reyes-Chavez M.F., Gonzalez-Rayas J.M., Paredes-Vazquez J.G., Vazquez-Garza E., Castillo-Perez M., Flores-Sayavedra Y.Z., Martinez A., Ramos Cazares R.E., Guajardo J., Lopez-de la Garza H., Salinas-Casanova J.A., Betancourt H., Molina-Rodriguez A.M., Panneflek J., Fabiani M.A., Jerjes-Sanchez C. Risk factors, clinical presentation, therapeutic trends, and outcomes in arterial thrombosis complicating unvaccinated COVID-19 patients: a systematic review. *Angiology* 2024; 75(7):625–634. <https://doi.org/10.1177/00033197231167055>

7. Jacob G., Aharon A., Brenner B. COVID-19-associated hyper-fibrinolysis: mechanism and implementations. *Front. Physiol.* 2020; 11:596057. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.596057>

8. Zotov S.O., Osikov M.V., Antonov V.N. [Prediction of the severity of pneumonia in COVID-19 based on hemostasis parameters and FGB gene rs1800790 polymorphism]. Certificate of state registration of the computer program No. 2025665788 RU, published June 19, 2025 (in Russian).

9. Zotov S.O., Osikov M.V., Antonov V.N. [The role of type 2 diabetes mellitus in predicting the occurrence of complications in COVID-19-associated diffuse alveolar lung injury]. Certificate of state registration of the computer program No. 2024669232 RU, published August 15, 2024 (in Russian).

10. Yelin D., Wirtheim E., Vetter P., Kalil A.C., Bruchfeld J., Runold M., Guaraldi G., Mussini C., Gudiol C., Pujol M., Bandera A., Scudeller L., Paul M., Kaiser L., Leibovici L. Long-term consequences of COVID-19: research needs. *Lancet Infect. Dis.* 2020(20):1115–1117. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30701-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30701-5)

11. Carfi A., Bernabei R., Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 2020; 324(6):603–605. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>

12. Cevik M., Kuppalli K., Kindrachuk J., Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ* 2020; 371:m3862. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3862>

13. Huang Y., Tan C., Wu J., Chen M., Wang Z., Luo L., Zhou X., Liu X., Huang X., Yuan S., Chen C., Gao F., Huang J., Shan H., Liu J. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. *Respir. Res.* 2020(21):163. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01429-6>

14. Görlinger K., Levy J.H. COVID-19-associated coagulopathy. *Anesthesiology* 2021; 134(3):366–369. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003688>

15. Flaumenhaft R., Enjyoji K., Schmaier A.A. Vasculopathy in COVID-19. *Blood* 2022; 140(3):222–235. <https://doi.org/10.1182/blood.2021012250>

16. Gustine J.N., Jones D. Immunopathology of hyperinflammation in COVID-19. *Am. J. Pathol.* 2021; 191(1):4–17. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2020.08.009>

17. Fujimura Y., Holland L. Z., COVID-19 microthrombosis: unusually large VWF multimers are a platform for activation of the alternative complement pathway under cytokine storm. *Int. J. Hematol.* 2022; 115(4):457–469. <https://doi.org/10.1007/s12185-022-03324-w>

18. Lima-Martínez M.M., Carrera Boada C., Madera-Silva M. D., Marín W., Contreras M. COVID-19 and diabetes: A bidirectional

relationship. *Clin. Investig. Arterioscler.* 2021; 33(3):151–157. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2020.10.001>

19. Oliveira P., Louro J., Gil P., Andrade L. COVID-19 and diabetes mellitus: the impact of two pandemics. *Acta Méd. Port.* 2022; 35(12):925–926 (in Portuguese). <https://doi.org/10.20344/amp.16758>

20. Rao S., Lau A., So H.C. Exploring diseases/traits and blood proteins causally related to expression of ACE2, the putative receptor of SARS-CoV-2: a mendelian randomization analysis highlights tentative relevance of diabetes-related traits. *Diabetes Care* 2020; 43(7):1416–1426. <https://doi.org/10.2337/dc20-0643>

21. Fernandez C., Rysa J., Almgren P., Nilsson J., Engstrom G., Orho-Melander M., Ruskoaho H., Melander O. Plasma levels of the proprotein convertase furin and incidence of diabetes and mortality. *J. Intern. Med.* 2018; 284(4):377–387. <https://doi.org/10.1111/joim.12783>

22. Yang J., Zheng Y., Gou X., Pu K., Chen Z., Guo, Q., Ji, R., Wang, H., Wang, Y., Zhou, Y. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 94:91–95. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>

23. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H., Cheng Z., Xiong Y., Zhao Y., Li Y., Wang X., Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323(11):1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>

24. Tang G., Luo Y., Lu F., Li W., Liu X., Nan Y., Ren Y., Liao X., Wu S., Jin H., Zomaya A.Y., Sun Z. Prediction of sepsis in COVID-19 using laboratory indicators. *Front Cell. Infect. Microbiol.* 2021; 10:586054. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.586054>

25. Moitra M., Alafeef M., Narasimhan A., Kakaria V., Moitra P., Pan D. Diagnosis of COVID-19 with simultaneous accurate prediction of cardiac abnormalities from chest computed tomographic images. *PloS One* 2023; 18(12):e0290494. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0290494>

Информация об авторах:

Владимир Николаевич Антонов, д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры терапии Института дополнительного профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; руководитель Областного пульмонологического центра Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Областная клиническая больница №3»; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3531-3491>; e-mail: ant-vn@yandex.ru

Михаил Владимирович Осиков, д-р мед. наук, профессор, профессор РАН, зав. кафедрой патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; руководитель научного отдела Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Челябинская областная клиническая больница»; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6487-9083>; e-mail: prof.osikov@yandex.ru

Галина Львовна Игнатова, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой терапии Института дополнительного профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0877-6554>; e-mail: iglign@mail.ru

Семён Олегович Зотов, ассистент кафедры патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; зав. терапевтическим отделением Областного инфекционного центра Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Областная клиническая больница №3»; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7469-2386>; e-mail: semenz2007@yandex.ru

Author information:

Vladimir N. Antonov, MD, PhD (Med.), DSc (Med.), Associate Professor, Professor of Department of Therapy, Institute of Additional Professional Education of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South-Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Head of the Regional Pulmonology Center of the State Budgetary Healthcare Institution "Regional Clinical Hospital No. 3"; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3531-3491>; e-mail: ant-vn@yandex.ru

Mikhail V. Osikov, MD, PhD (Med.), DSc (Med.), Professor, Professor RAS, Head of the Department of Pathophysiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South-Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Head of the Scientific Department of the Chelyabinsk Regional Clinical Hospital; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6487-9083>; e-mail: prof.osikov@yandex.ru

Galina L. Ignatova, MD, PhD (Med.), DSc (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy, Institute of Additional Professional Education of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South-Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0877-6554>; e-mail: iglign@mail.ru

Semyon O. Zotov, MD, Assistant of the Department of Pathophysiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South-Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Head of the Therapy Department of the Regional Infectious Diseases Center of the State Budgetary Healthcare Institution "Regional Clinical Hospital No. 3"; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7469-2386>; e-mail: semenz2007@yandex.ru

Поступила 10.06.2026
Принята к печати 21.08.2026

Received June 10, 2026
Accepted August 21, 2026