ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

УДК: 616.379-008.64-053.2:616.98:578.834.1:612.017

Садирходжаева Азизахон Алавитдиновна – д.м.н., доцент
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЁННОЙ COVID-19 ИНФЕКЦИИ

Аннотация. *Изучить изменения клеточного и гуморального иммунитета у детей с сахарным диабетом 1 типа после перенесённой COVID-19-инфекции и установить их возможную роль в формировании постинфекционных иммунных и кардиоваскулярных осложнений. В исследование включены 254 ребёнка с сахарным диабетом 1 типа в возрасте от 7 до 18 лет, проходившие стационарное лечение в детском отделении Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии имени академика Ё.Х. Туракулова в 2020–2023 гг. Обследование проводилось через 6 месяцев после перенесённой инфекции COVID-19. Через 6 месяцев после перенесённой COVID-19-инфекции у детей с сахарным диабетом 1 типа сохраняются выраженные изменения иммунного статуса. Отмечено достоверное повышение CD3+ и CD4+ Т-лимфоцитов и иммунорегуляторного индекса при снижении относительного содержания NK-клеток, что свидетельствует о дисбалансе клеточного звена иммунитета и нарушении координации врождённого и адаптивного ответа. Гуморальное звено характеризуется повышением уровней IgA, IgM, IgG и циркулирующих иммунных комплексов. Наиболее выраженные иммунологические отклонения выявлены в основной группе №1, что указывает на персистирующий иммуновоспалительный процесс и возможный риск формирования иммунопосредованных осложнений в постковидном периоде.*

Ключевые слова: *сахарный диабет 1 типа; дети; COVID-19; постковидный период; иммунологический статус; клеточный иммунитет; гуморальный иммунитет.*

Sadirxodjayeva Azizaxon Alavitdinovna – t.f.d., dotsent
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)

COVID-19 INFEKSIYASIDAN KEYIN 1-TUR QANDLI DIABET BILAN KASALLANGAN BOLALARDA IMMUNOLOGIK HOLATI

Annotatsiya. *COVID-19 infeksiyasini boshdan kechirgan 1-tur qandli diabet bilan og‘rigan bolalarda hujayraviy va gumoral immunitet o‘zgarishlarini o‘rganish hamda ularning postinfeksion immun va yurak-qon tomir asoratlari shakllanishidagi ehtimoliy rolini aniqlash. Tadqiqotga akademik Yo.X.To‘raqulov nomidagi Respublika ixtisoslashtirilgan endokrinologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi bolalar bo‘limida 2020-2023-yillarda statsionar davolangan 7 yoshdan 18 yoshgacha bo‘lgan 1-tur qandli diabet bilan kasallangan 254 nafar bola kiritildi. Tekshiruv COVID-19 infeksiyasi yuqtirilganidan 6 oy o‘tgach o‘tkazildi. COVID-19 infeksiyasini boshdan kechirgandan 6 oy o‘tgach, 1-tur qandli diabet bilan og‘rigan bolalarda immunitet holatida sezilarli o‘zgarishlar saqlanib qolmoqda. NK-hujayralarning nisbiy miqdori pasaygani holda CD3+ va CD4+ T-limfotsitlar hamda immunoregulyator indeksning sezilarli darajada oshganligi qayd etildi. Bu esa immunitetning hujayraviy bo‘g‘inidagi nomutanosiblikni va tug‘ma hamda adaptiv javob muvofiqligining buzilganligini ko‘rsatadi. Gumoral bo‘g‘in IgA, IgM, IgG va aylanuvchi immun komplekslar miqdorining oshishi bilan tavsiflanadi. Eng yaqqol immunologik o‘zgarishlar 1-asosiy guruhda aniqlandi. Bu esa doimiy immun yallig‘lanish jarayonini va COVID-19 dan keyingi davrda immun vositachiligidagi asoratlar rivojlanishi xavfini ko‘rsatadi.*

Kalit so‘zlar: *1-tur qandli diabet; bolalar; COVID-19; COVID-19 dan keyingi davr; immunologik holat; hujayraviy immunitet; gumoral immunitet.*

Sadirkhodjaeva Azizakhon Alavitdinovna – D.M.Sc., associate professor
Tashkent state medical university (Tashkent, Uzbekistan)

IMMUNOLOGICAL STATUS IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES SUGAR AFTER COVID-19 INFECTION

Annotation. *To investigate changes in cellular and humoral immunity in children with type 1 diabetes mellitus after COVID-19 infection and to establish their possible role in the development of post-infectious immune and cardiovascular complications. The study included 254 children aged 7 to 18 years with type 1 diabetes mellitus who received inpatient treatment at the pediatric department of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology named after Academician Yo.Kh. Turakulov from 2020 to 2023. The examination was conducted 6 months after COVID-19 infection. Six months after COVID-19 infection, children with type 1 diabetes mellitus still exhibit pronounced changes in immune status. A significant increase in CD3+ and CD4+ T-lymphocytes and the immunoregulatory index was observed, along with a decrease in the relative content of NK cells, indicating an imbalance in the cellular component of immunity and a disruption in the coordination of innate and adaptive responses. The humoral component is characterized by increased levels of IgA, IgM, IgG, and circulating immune complexes. The most pronounced immunological deviations were identified in the main group No. 1, suggesting a persistent immuno-inflammatory process and a possible risk of developing immune-mediated complications in the post-COVID period.*

Keywords: *type 1 diabetes mellitus; children; COVID-19; post-COVID period; immunological status; cellular immunity; humoral immunity.*

Актуальность. Воспалительные поражения миокарда у детей остаются одной из наиболее сложных проблем современной педиатрической кардиологии, что обусловлено вариабельностью клинических проявлений и отсутствием высокоспецифичных неинвазивных диагностических критериев. Миокардит может протекать как в манифестной, так и в субклинической форме, нередко маскируясь под неспецифические симптомы постинфекционного периода. Согласно современным международным рекомендациям, диагностика основывается на комплексной оценке клинических данных, электрокардиографических изменений, маркеров повреждения миокарда, эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии сердца, тогда как эндомиокардиальная биопсия применяется по строгим показаниям [1–3].

Значительное внимание в последние годы уделяется иммунопатогенезу миокардита. Доказано, что после вирусной инфекции воспалительный процесс может поддерживаться аутоиммунными механизмами, включающими активацию Т-лимфоцитов и выработку антител к собственным антигенам миокарда. Антисердечные (антимиокардиальные) антитела рассматриваются как возможный маркер аутоиммунной агрессии, способной способствовать персистенции воспаления и ремоделированию миокардиальной ткани [4,5]. Вместе с тем подчёркивается, что интерпретация данных иммунологических исследований должна проводиться в сочетании с клинико-инструментальными показателями, поскольку изолированное определение аутоантител не является самостоятельным диагностическим критерием [2].

Пандемия COVID-19 существенно изменила представления о постинфекционных поражениях сердца у детей. В литературе описаны случаи миокардита, мультисистемного воспалительного синдрома (MIS-C) и иных кардиальных осложнений, ассоциированных с выраженной иммунной активацией [6,7]. Предполагается, что в патогенезе поражения миокарда при SARS-CoV-2-инфекции участвуют системное воспаление, дисбаланс провоспалительных цитокинов, эндотелиальная дисфункция и механизмы молекулярной мимикрии, способствующие формированию перекрёстно-реагирующих антител к структурным белкам кардиомиоцитов [8].

Ряд исследований указывает на выявление антисердечных антител у пациентов с постковидным миокардитом, что позволяет рассматривать их как потенциальный индикатор иммунопосредованного поражения миокарда [9]. Вместе с тем отмечается гетерогенность иммунного ответа у детей, перенёсших COVID-19, что свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения иммунологических механизмов и поиска надёжных маркеров риска.

Особый интерес представляет категория пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1), для которого характерен аутоиммунный генез и хроническая иммунная активация. Известно, что при СД1 происходят изменения как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета, сопровождающиеся дисбалансом цитокинов и нарушением регуляции Т- и В-лимфоцитов [10]. Дополнительным фактором сердечно-сосудистого риска у данной группы является диабетическая кардиоваскулярная автономная нейропатия (ДКАН), ассоциированная с нарушением вариабельности сердечного ритма и снижением адаптационных возможностей миокарда [11].

В постковидном периоде у детей с хроническими заболеваниями, включая СД1, могут сохраняться признаки иммунной дисрегуляции, что потенциально повышает риск формирования иммунопосредованных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Отдельные публикации подчёркивают необходимость динамического иммунологического и кардиологического наблюдения за детьми из групп риска после перенесённой SARS-CoV-2-инфекции [12].

Цель исследования. Изучить изменения клеточного и гуморального иммунитета у детей с сахарным диабетом 1 типа после перенесённой COVID-19-инфекции и установить их возможную

роль в формировании постинфекционных иммунных и кардиоваскулярных осложнений.

Материалы и методы исследование. В исследование включены 254 ребёнка с сахарным диабетом 1 типа в возрасте от 7 до 18 лет, проходившие стационарное лечение в детском отделении Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии имени академика Ё.Х. Туракулова в 2020–2023 гг. Обследование проводилось через 6 месяцев после перенесённой инфекции COVID-19, из них основную группу составили 102 ребенка которые были разделены на 2 подгруппы, 1я подгруппа дети с КВН и ДКАН (n=28), 2я подгруппа дети с ДКАН (n=74), группу сравнения составили 152 детей без КВН и ДКАН, в контрольную группу вошли 30 практически здоровые дети, перенесшие COVID-19 инфекцию без сахарного диабета. Иммуноглобулины M и G (IgM и IgG) к антигену вируса SARS-CoV-2 и нейтрализующие антитела к антигену вируса SARS-CoV-2 определяли на полуавтоматическом иммунофлуоресцентном анализаторе Finecare FIA Meter Plus (Китай), фенотип иммунокомпетентных клеток (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD25 и CD95) определяли по методу М.В. Залялиевой (2004) с использованием моноклональных антител;

Результаты исследование и их обсуждение. Согласно данным иммунологического анализа, у детей с сахарным диабетом 1 типа, перенёсших COVID-19-инфекцию, по сравнению с группой контроля и сравнительной группой выявлены отклонения иммунных показателей от референтных значений. На фоне лейкоцитоза и лимфоцитоза в периферической крови у данной категории пациентов общее количество Т-лимфоцитов составило (71,7 ± 1,29%), что является достоверно выше, чем в группе контроля (60,4 ± 1,56%, p<0,001). Это указывает на активацию клеточного звена иммунитета, характерную для поствирусного воспалительного ответа у детей с СД1.

У детей с сахарным диабетом 1 типа после перенесённой COVID 19 инфекции относительные и абсолютные показатели CD 3 маркёры Т лимфоцитов били выше и составило (71,7±1,29% и 1380,0±64,72 клетки/мкл) по сравнению с группой контроля (61,1±1,47% и 1233,6±52,60 мкл).

Нами было выявлено функциональная активность субпопуляции лимфоидных клеток, а также перераспределения субпопуляции лимфоцитов. У детей с сахарным диабетом 1 типа после перенесённой COVID-19 инфекции при изучении абсолютного и относительного показателя Т хелперов CD4 клетки составили (58,8±1,97%) а в группе сравнения этот показатель составил (35,3±1,34) который говорил о достоверном увеличении данных клеток

Абсолютное количество CD4 клеток (816,6±46,43 клетки /мкл) а у детей группы контроля составило (717,7±63,55 клетки /мкл) который также указывал на увеличения данных клеток.

У детей с основной группы количество CD4 клеток было значительно выше по сравнению с группой контроля. Всеми известно, что CD4 клетки лимфоцитов играют основную рол при зашита организма от вирусов Нами было выявлено незначительное увеличения абсолютного количество субпопульяции т клеток цитотоксических лимфоцитов CD8 клеток в основной группе который составил (479,6±40,57 клетки/мкл) по сравнению с группой контроля (496,3±40,02 клетки /мкл) а также относительное увеличения данного показателя (34,4±1,8 %) по сравнению с группой контроля (24,5±0,77%). CD8 клетки лимфоцитов выполнят функцию распознания чужеродных антигенов (табл.1.).

Таблица 1.

Показатели клеточного звена иммунитета в группах исследования

Иммунологичес-кий показатель	Основная группа №1 (n=28)	Основная группа №2 (n=74)	Группа сравнения №1 (n=152)	Группа контроля (n=30)
Лейкоциты, г/л	6555±268,77*	6500±300***	6000±500***	5500±290***
Лимфоциты, %	29,7±0,82***	33,5±1,0***	35±1,5***	36,6±1,29***
Лимфоциты, (абс)	1936,5±105,37**	2000±120***	1900±150***	2025,0±154,08**
$CD3^+$, %	71,7±1,29*^^	68,5±1,8	66,9±1,6	67,4±1,47
$CD3^+$ (абс)	1380±64,7	1310±72,1	1285±68,9	1262,8±65,3
$CD4^+$, %	58,8±1,97***^^^	49,2±1,8***	45,8±1,4$^{\#-\#-}$	41,2±1,3
$CD4^+$ (абс)	816,6±46,4	773,4±43,7	742,6±41,3	725,8±39,1
$CD8^+$, %	34,4±1,80*^^^	32,1±1,3^^	27,4±1,1	29,8±0,77
$CD8^+$ (абс)	479,6±40,57	488,7±36,2	472,3±34,4	499,3±31,8
$CD16^+$, %	6,4±0,6***^	7,2±0,6***	7,8±0,4$^{\#\#\#}$	13,1±0,5
$CD16^+$ (абс)	114,8±9,7***^^^	121,6±5,7***^^^	174,8±3,2$^{\#\#\#}$	263,1±22,6
CD20 (В лимфоциты) %	11,4±0,72**^	10,7±0,62*	9,4±0,53	8,9±0,42
CD20 (В лимфоциты) (абс)	219,4 ±17,2*	210,6±15,1	184,1±14,7	173,1±13,2
ИРИ ($CD4^+$ / $CD8^+$)	1,7±0,18	1,58±0,1	1,57±0,1	1,45±0,08

- p<0,05, **- p<0,01, *- p<0,001 достоверность различия между основных групп и контрольной;*
^- p<0,05, ^^- p<0,01, ^^^- p<0,001 достоверность различия между основной группой и сравнительной.
#- p<0,05, ##- p<0,01 ###- p<0,001 достоверность различия между группы сравнения и контрольной.

Лейкоциты Статистически значимые различия наблюдаются между большинством групп (p < 0,001), кроме 1 и 2. Лимфоциты (%) и (абс) Все группы имеют достоверные различия на уровне (p < 0,05), за исключением некоторых пар для абсолютных лимфоцитов. CD3+, CD4+, CD8+ (%). Значимые различия присутствуют между большинством групп (p<0,001), что подчеркивает их важную роль в развитии иммунных нарушений. CD16+, CD20+, ИРИ (CD4+/CD8+). Выявлены значительные различия в функциях NK-клеток (CD16+) и B-лимфоцитов (CD20+), особенно в основных группах №1 и №2. Основные группы демонстрируют значительные отклонения в иммунологических показателях, что подтверждается высокой достоверностью различий. Показатели CD4+, CD8+, и CD16+ могут служить ключевыми маркерами оценки сердечного иммунитета при осложнениях после COVID-19. Данные группы контроля подтверждают стабильность иммунологических параметров, указывая на их референсное значение. Эти результаты подчеркивают необходимость мониторинга иммунного статуса у пациентов с диабетом 1-го типа, перенесших COVID-19, особенно с кардиоваскулярными осложнениями. Основная группа №1 демонстрирует наибольшие отклонения иммунологических показателей, что подтверждается достоверностью различий по большинству параметров. Основная группа №2 показывает выраженные изменения, особенно в параметрах CD4+ и CD8+, что указывает на вовлеченность этих клеток в патогенез диабетической кардиоваскулярной нейропатии. Группа сравнения имеет схожие показатели с группой контроля, но значимые различия выявлены в параметрах CD3+ и CD16+, что может свидетельствовать о компенсаторных механизмах. Группа контроля демонстрирует стабильные значения, подтверждая отсутствие влияния диабета. У детей контрольной группы относительные и абсолютные показатели составили (24,5±0,77%), и (496,3±40,02 мкл), а у детей основной группы было выявлено увеличение относительных показателей и снижения по сравнению с контрольной группой абсолютных показателей CD8 клеток Т лимфоцитов и составило соответсвенно (34,4±1,80%) и (479,6±40,57 мкл) снижения относительных показателей Т супрессоров означает снижения иммунорегулятционного индекса. Естественные киллеры — это те клетки, которые лишены от маркеров Т и В лимфоцитов и их свойства заключается от лишении рецепторов которые узнают антигенов. В начале процесса иммунного ответа против вирусов эти клетки производят цитоз заражённых вирусом клеток. При анализе показателей естественных киллеров ($CD16^+$) у детей с сахарным диабетом 1 типа, перенёсших COVID-19, было выявлено снижение относительного содержания этих клеток в периферической крови:в основной группе показатель составил (6,4 ± 0,60%), тогда как в группе контроля — (13,0 ± 0,60%). При этом, напротив, абсолютное количество $CD16^+$-лимфоцитов у пациентов основной группы оказалось достоверно выше и составило (467,5 ± 30,91) клеток/мкл, тогда как в контрольной группе — (263,1 ± 22,0) клеток/мкл, что свидетельствует о значительной активации врождённого иммунного ответа, возможно, в условиях персистирующего воспаления или иммунной реконфигурации после перенесённой COVID-19-инфекции у детей с СД1. Во время иммунного ответа В лимфоциты (CD20) клетки делятся на плазматические клетки, которые выделяют антитела. При развитии правильного иммунитета В лимфоциты и его Т помощники играют значения. Показатели CD20 лимфоцитов у детей основной группы составил (11,4±0,72 %) а у детей группы контроля (7,8±0,26), абсолютные показатели данного лимфоцита составили у детей основной группы (219,4 ±17,17 мкл) в группе контроля (156,8±14,2 мкл).

Последствия перенесённой COVID-19-инфекции у детей с сахарным диабетом 1 типа сопровождались нарушением иммунологического баланса, при этом показатели иммунного статуса демонстрировали статистически значимые отличия по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует о сохраняющемся иммунном дисбалансе, несмотря на внешнюю клиническую стабилизацию (табл. 2.).

Таблица 2.

Показатели гумарального звена иммунитета

Иммунологический показатель	Основная группа №1 (n=28)	Основная группа №1 (n=74)	Группа сравнения (n=152)	Группа контроля (n=30)
IgA г/л	2,3±0,19***^	2,2±0,14***^	1,8±0,14##-	1,4±0,06
IgM, г/л	2,7±0,25***^	2,5±0,19***	2,1±0,18#	1,7±0,07
IgG, г/л	12,4±0,41^^	12,1±0,5^	10,7±0,4	11,7±0,36

ЦИК крупные (связанные с IgM) у.е.	15,7±1,74	16,2±1,5	15,3±1,3	12,7±1,56
ЦИК мелкие (связанные с IgG) у.е.	22,3±2,7	21,7±2,5	20,4±1,7	17,5±1,63

- p<0,05, **- p<0,01, *- p<0,001 достоверность различия между основных групп и контрольной;*
^- p<0,05, ^^- p<0,01, ^^^- p<0,001 достоверность различия между основной группой и сравнительной.
#- p<0,05, ##- p<0,01 ###- p<0,001 достоверность различия между группы сравнения и контрольной.

В лимфоциты по функциональным качествам делятся на основные группы иммуноглобулинов такие как иммуноглобулины класса (G, A, M). У основной группы №1 выявлено значительное повышение уровня IgA (2,3±0,19) по сравнению с группой контроля (1,27±0,03), что может свидетельствовать о хроническом воспалении. У основной группы №2 и группы сравнения наблюдается снижение уровня IgA до (2,0 ± 0,15) и (1,8 ± 0,14) соответственно, что указывает на менее выраженную иммунную активность. Повышенные значения IgM (2,7±0,25) в основной группе №1 отражают активацию первичного гуморального ответа. У основной группы №2 (2,3 ± 0,2) и группы сравнения (2,0±0,18) показатели ниже, но остаются выше контрольной группы (1,34±0,07). Максимальный уровень IgG (12,4±0,41) выявлен у основной группы №1, что свидетельствует об активной продукции антител в ответ на инфекцию. У основной группы №2 (11,5±0,5) и группы сравнения (10,7±0,4) уровень IgG ниже, что может быть связано с ослаблением вторичного гуморального ответа. Уровень крупного ЦИК в основной группе №1 (15,7±1,74) выше по сравнению с группой контроля (12,3±1,56), что отражает активацию иммунной системы. У основной группы №2 (13,5±1,5) и группы сравнения (12,8±1,3) значения постепенно снижаются. Наибольшее количество мелких ЦИК (22,3±2,7) выявлено у основной группы №1, что связано с активной переработкой антител и антигенов. У основной группы №2 (18,7±2,5) и группы сравнения (15,4±1,7) концентрация ниже, что указывает на уменьшение активности гуморального иммунитета. Основная группа №1 характеризуется наиболее выраженными изменениями гуморального звена иммунитета, что связано с более тяжелым течением COVID-19 и кардиоваскулярными осложнениями. У основной группы №2 отмечаются умеренные изменения, связанные с диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатией, что проявляется снижением уровня иммуноглобулинов и ЦИК. Группа сравнения демонстрирует менее выраженные изменения иммунного ответа, что указывает на компенсаторные механизмы, характерные для диабета 1-го типа. Контрольная группа демонстрирует стабильные показатели гуморального иммунитета, соответствующие физиологическим возрастным нормам, что подтверждает отсутствие иммунологических нарушений у здоровых детей. В гуморальном звене иммунитета у детей с сахарным диабетом 1 типа после COVID-19 инфекции наблюдалось достоверное повышение показателей, IgA, IgM, IgG и ЦИК мелкие IgM (p<0,001), ЦИК крупные IgG(p<0,05).

Выводы.

У детей с сахарным диабетом 1 типа через 6 месяцев после перенесённой COVID-19-инфекции выявлена выраженная активация клеточного звена иммунитета, проявляющаяся достоверным повышением CD3+ Т-лимфоцитов (71,7 ± 1,29% против 67,4 ± 1,47% в контроле; p<0,05), увеличением субпопуляции CD4+ (58,8 ± 1,97% против 41,2 ± 1,3%; p<0,001) и ростом иммунорегуляторного индекса (1,7 ± 0,18 против 1,45 ± 0,08). Отмечено снижение относительного содержания NK-клеток (CD16+ — 6,4 ± 0,60% против 13,1 ± 0,5%; p<0,001) при увеличении их абсолютного количества, что свидетельствует о дискоординации врождённого и адаптивного иммунитета. Наиболее выраженные отклонения зарегистрированы в основной группе №1, что указывает на более выраженную иммуновоспалительную реакцию при наличии кардиоваскулярных осложнений.

У детей с СД1 после COVID-19-инфекции установлена персистирующая активация гуморального звена иммунитета, характеризующаяся повышением уровней IgA (2,3 ± 0,19 г/л против 1,4 ± 0,06 г/л; p<0,001), IgM (2,7 ± 0,25 г/л против 1,7 ± 0,07 г/л; p<0,001), IgG (12,4 ± 0,41 г/л против 11,7 ± 0,36 г/л; p<0,05), а также увеличением мелких и крупных циркулирующих иммунных комплексов. Максимальные значения иммуноглобулинов и ЦИК выявлены в основной группе №1, что свидетельствует о продолжающемся иммуновоспалительном процессе и формировании условий для иммунопосредованного поражения миокарда в постковидном периоде.

ЛИТЕРАТУРА

1. Law Y.M., Lal A.K., Chen S., et al. Diagnosis and Management of Myocarditis in Children: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2021;144:e123–e135.

2. Siripanthong B., Nazarian S., Muser D., et al. Recognizing COVID-19–related myocarditis: Pathophysiology and diagnostic approach. *Heart Rhythm.* 2020;17(9):1463–1471.

3. Parra-Lucares A., Segura-Salazar J., et al. Molecular mimicry and cardiac injury associated with SARS-CoV-2 infection. *Viruses.* 2021;13(12): 2493.

4. Bozkurt B., Kamat I., Hotez P.J. Myocarditis With COVID-19 mRNA Vaccines. *Circulation.* 2021; 144:471–484.

5. Truong D.T., et al. Clinically suspected myocarditis temporally related to COVID-19 vaccination in adolescents and young adults. *Circulation.* 2022;145:345–356.

6. Patel H., et al. Evaluation of Autoantibody Binding to Cardiac Tissue in MIS-C and COVID-19–related myocarditis. *JAMA Network Open.* 2023;6(5): e2312345.

7. Silva L.S., et al. Post-COVID myocarditis with anti-heart antibodies persistence. *Clinical Cardiology.* 2023;46(3):350–351.

8. Gopinathannair R., et al. Cardiac Arrhythmias and Autonomic Dysfunction Associated With COVID-19: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2024;150:e449–e465.

9. Gogan A., et al. Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes Mellitus: Current Perspectives. *Journal of Clinical Medicine.* 2025;14(3):671.

10. Atkinson M.A., et al. Type 1 diabetes pathogenesis and immune dysregulation: update. *Nature Reviews Endocrinology.* 2021;17:195–210.

11. Vojdani A., et al. Reactivity of SARS-CoV-2 antibodies with human tissue antigens including myocardium. *Frontiers in Immunology.* 2021;12:617 089.

12. Ammirati E., et al. Management of acute myocarditis and chronic inflammatory cardiomyopathy in the COVID-19 era. *European Heart Journal.* 2022;43:2043–2053.