

На правах рукописи

БЕЛИКИНА ДАРЬЯ ВИКТОРОВНА

**САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ
COVID-19: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКОГО
СТАТУСА И УПРАВЛЕНИЯ ГЛИКЕМИЙ**

3.1.19. Эндокринология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

г. Самара, 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, доцент **Некрасова Татьяна Анатольевна**

Официальные оппоненты:

Маркова Татьяна Николаевна - доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии и диабетологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Суплотова Людмила Александровна - доктор медицинских наук, профессор, заведующий курсом эндокринологии кафедры терапии Института непрерывного профессионального развития федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный внештатный эндокринолог Тюменской области.

Ведущая организация:

федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Защита диссертации состоится «__» _____ 2023 года на заседании диссертационного совета по защите кандидатских и докторских диссертаций 21.2.061.05 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, пр. Карла Маркса, 165 Б).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/scientists/science/referats/>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «__» _____ 2023 года

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент

_____ **Губарева Ирина Валерьевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

Проведенные в период пандемии COVID-19 клинические и эпидемиологические исследования доказывают мощное негативное влияние коморбидной патологии на тяжесть и исходы вирусной инфекции SARS-CoV-2 (Angelidi A.M. et al., 2020). К сопутствующим заболеваниям, которые широко распространены и негативно влияют на течение COVID-19, относятся сердечно-сосудистые болезни и сахарный диабет (СД) (Deng S-Q. et al., 2019, Маркова Т.Н. и соавт., 2022).

Сопутствующий СД при COVID-19 ассоциируется с высокими показателями смертности, осложнений и потребности в интенсивной терапии (Onder G. et al., 2020). Данная проблема актуальна для всего мира и России, где порядка четверти всех заболевших COVID-19 имеют сопутствующий СД, причем летальность среди них, по данным регистра сахарного диабета Российской Федерации, достигает 15,2% (Шестакова М. В. и соавт., 2020).

Для успешного лечения пациентов с COVID-19 и СД необходимо знать клинко-патогенетические особенности данной сочетанной патологии, что могло бы облегчить выбор оптимальной терапии. Однако до сих пор не сформировано единого мнения о частоте и клинической значимости многих возникающих при сочетанной патологии нарушений; по-разному оценивается их вклад в неблагоприятные исходы. В том числе, расходятся мнения относительно влияния сопутствующего СД на выраженность тромбоцитоза, гиперфибриногенемии, нарушений коагуляционного каскада у больных COVID-19 (Хамидуллина З.З. и соавт., 2022, Sehgal T. et al., 2021, Wang Z. et al., 2021). По-разному оцениваются риски, связанные с воспалительными сдвигами и органными дисфункциями (Lambadiari V. et al., 2019), включая неоднозначные данные о повреждении печени при сочетании данных заболеваний (Li R. et al., 2021, Kumar A. et al., 2020).

Таким образом, изучение клинических особенностей сочетанной патологии и предикторов неблагоприятных исходов остается актуальной задачей, решение которой помогло бы в выборе оптимальной тактики ведения пациентов с COVID-19 и СД 2.

Ключевой чертой СД является развитие гипергликемии, которая может иметь особое клиническое и патогенетическое значение при сочетанной патологии. В литературе имеются данные о негативном влиянии гипер- и гипогликемии на исходы COVID-19, но особенности нарушений углеводного обмена при сочетанной патологии и их вклад в утяжеление COVID-19 нуждаются в уточнении.

Более полная оценка степени и вариабельности гликемических нарушений возможна с помощью непрерывного мониторингирования глюкозы (НМГ). В условиях пандемии технология НМГ оказалась востребована, но в литературе в основном обсуждаются ее возможности в плане удаленной оценки гликемии в амбулаторной практике, а также использование в качестве альтернативы частым заборам крови у тяжелых пациентов с COVID-19 и сопутствующим диабетом в отделении интенсивной терапии [Archana R. et al, 2021, Kenneth W C et al, 2021]. В отдельных статьях рассматриваются также технические аспекты назначения НМГ при COVID-19. Например, Аметов А.С. и др. использовали систему FreeStyleLibre при сочетанной патологии и отметили трудности ее применения – необходимость замены сенсора после воздействия рентгеновского излучения, что входит в протокол ведения COVID-19.

При этом в литературе не хватает подтвержденных НМГ исследований, касающихся условий возникновения, частоты и особенностей гипер- и гипогликемии у госпитализированных больных COVID-19 и СД, которые получают стандартную терапию (в том числе, ГКС) в условиях общего отделения инфекционного стационара. Это оставляет много вопросов о тактике ведения больного и выборе рациональной сахароснижающей терапии. Поэтому изучение характера нарушений гликемии у таких пациентов с помощью НМГ остается актуальной задачей.

Выбор сахароснижающей терапии пациенту с сочетанием COVID-19 и СД 2 также остается предметом интереса специалистов. Наиболее важные данные по этой проблеме, которые были накоплены за время пандемии отечественными и зарубежными исследователями, были суммированы в недавно опубликованном консенсусном решении совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (Дедов И.И. и соавт., 2022). Данный консенсус содержит подробное описание подходов к проведению инсулинотерапии при сочетанной патологии, что крайне важно для тяжелых и среднетяжелых госпитализированных больных. Возможности применения пероральных сахароснижающих препаратов, в том числе из группы сульфонилмочевины, у пациентов с COVID-19 средней тяжести и СД данным консенсусом также предусмотрены, при учете возможных противопоказаний и под контролем лечащего врача.

В то же время данных о результатах применения препаратов сульфонилмочевины у больных с нетяжелым COVID-19 и сопутствующим СД 2 в литературе недостаточно, хотя и имеются свидетельства в пользу меньшего риска летальных исходов в страте пациентов с сочетанной патологией, получавших препараты сульфонилмочевины до инфицирования (Kan C et al., 2021).

Особенно хорошие перспективы в плане применения в стационаре может иметь гликлазид МВ, с учетом его безопасности в отношении гипогликемии, нефро- и кардиопротективных свойств (Моргунов Л.Ю. и соавт., 2021), способности к подавлению коронавируса, а также удобства использования в общем отделении инфекционного госпиталя. Вместе с тем, эффективность и безопасность применения данного препарата у больных с сочетанием COVID-19 и СД 2 в условиях стационара подтверждена лишь в единичных наблюдениях (Кононенко И.В. и соавт., 2021) и требует уточнения в ходе дальнейших научных исследований.

Степень разработанности темы

Анализ литературы убеждает, что многие клинические, патогенетические и терапевтические аспекты проблемы сочетания COVID-19 и СД 2 требуют уточнения.

Углубленное исследование клинико-патогенетических особенностей данной патологии может иметь важное значение в плане прогнозирования и предотвращения осложнений; при этом особого внимания требует вклад собственно гликемических нарушений в риск неблагоприятных исходов.

Не хватает подтвержденных результатами НМГ научных данных относительно условий возникновения, частоты и особенностей дисгликемий у госпитализированных больных с сочетанной патологией. Изучение особенностей и вариабельности гликемии представляется важным с точки зрения оптимизации ведения данной категории больных.

Среди пероральных сахароснижающих средств, которые могут быть назначены стационарному больному с COVID-19 средней тяжести и сопутствующим СД 2, особое

место занимает гликлазид МВ, благодаря его безопасности, эффективности, а также в силу удобства использования в общем отделении инфекционного госпиталя. Однако мало данных об опыте приема данного препарата среднетяжелыми больными с сочетанной патологией на стационарном этапе; отсутствуют сведения о динамике нарушений углеводного обмена у таких пациентов в постковидном периоде.

С учетом указанных нерешенных вопросов были сформулированы цель и задачи исследования.

Цель исследования

Выявить особенности клинико-метаболического статуса и нарушений углеводного обмена у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в сочетании с сахарным диабетом 2 типа как основы для оптимизации управления гликемией.

Задачи исследования

1. Раскрыть структуру сопутствующей патологии у госпитализированных больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19.
2. Установить различия клинико-метаболических характеристик пациентов, госпитализированных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующего сахарного диабета 2 типа.
3. Выявить зависимость тяжести течения и прогноза госпитализированных больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19 с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа от факторов, ассоциированных с последним.
4. Оценить потенциал препаратов сульфонилмочевины в управлении гликемией у больных сахарным диабетом 2 типа, госпитализированных в связи с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.
5. Изучить параметры непрерывного мониторинга гликемии у больных сахарным диабетом 2 типа, госпитализированных в связи с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

Научная новизна исследования

Уточнены особенности клинического течения и метаболического статуса госпитализированных больных COVID-19 с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа. Получены новые данные относительно влияния развившегося COVID-19 на уровень гликемии и ее вариабельность у пациента с СД 2. Впервые изучена эффективность и безопасность приема гликлазида МВ на стационарном этапе лечения больного с сочетанной патологией, в том числе с позиций долгосрочного постгоспитального наблюдения.

Теоретическая и практическая значимость работы

С теоретической точки зрения, ценность исследования состоит в изучении патогенетических основ ухудшения прогноза и утяжеления клинического течения COVID-19 в случае его сочетания с СД 2, в исследовании характера и значимости нарушений углеводного обмена у данной категории больных на госпитальном и постгоспитальном этапах. В практическом плане представляют интерес основанные на результатах НМГ подходы к управлению гликемией в период завершения лечения ГКС, а

также результаты, подтверждающие эффективность и долгосрочную безопасность использования гликлазида МВ на стационарном этапе ведения больных с сочетанием COVID-19 и СД 2. В помощь практикующим специалистам была также разработана "Программа для определения показаний к инсулинотерапии у больных COVID-19 и сопутствующим СД 2 типа".

МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование носило открытый, сравнительный, проспективный характер и проводилось в 2 этапа. Дизайн исследования схематично представлен на рисунке 1.

Рисунок 1.



Первый этап был инициирован в условиях временного инфекционного стационара Университетской клиники ФГБОУ ВО "ПИМУ" МЗ России в г. Нижнем Новгороде, где наблюдалось 139 последовательно госпитализированных пациентов с COVID-19. Все они первоначально рассматривались как кандидаты на участие и соответствовали следующим критериям: 1) возраст ≥ 18 лет, 2) дано информированное добровольное согласие на участие, 3) имеются COVID-19, подтвержденный по мазку из носоглотки и ротоглотки, а также 4) вирусная пневмония по компьютерной томографии (КТ).

57 из 139 больных характеризовались гипергликемией при поступлении. В ходе дальнейшего наблюдения у 42 из них был диагностирован сопутствующий СД 2 типа, у 2 - СД 1 типа и у 13 – предиабет. При постановке диагноза учитывались данные анамнеза о нарушениях углеводного обмена до госпитализации, результаты исследования гликемии в динамике (включая госпитальный и постгоспитальный периоды), уровень гликированного гемоглобина при поступлении. Критериями исключения были СД 1 типа, предиабет, отказ от участия в исследовании.

Далее были сформированы две группы: группа 1 – основная (42 больных COVID-19 с сопутствующим СД 2 типа, или группа "сочетанной патологии") и группа 2 – контрольная (82 пациента с COVID-19 без нарушений углеводного обмена). Группы были сопоставимы по полу (женщин 31 (73,8%) и 52 (63,4%) соответственно, $p=0,17$) и по длительности COVID-19 до госпитализации ($9,7 \pm 3,90$ день vs $10,1 \pm 3,66$ день, $p=0,43$). При этом больные основной группы характеризовались большими показателями возраста ($63,1 \pm 11,33$ лет vs

54,0±15,52 лет, $p=0,0014$), индекса массы тела ИМТ ($32,3\pm 5,21$ кг/м² vs $29,6\pm 4,81$ кг/м², $p=0,045$) и сроков госпитализации ($17,0\pm 4,71$ день vs $14,8\pm 5,01$ день, $p=0,009$).

Степень тяжести COVID-19 оценивалась согласно общепринятой классификации, (рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Версия 14 27.12.2021). В группах больных с и без сопутствующим СД 2 преобладало среднетяжелое течение заболевания – 24 (57,1%) и 61 (74,4%) пациентов соответственно, $p=0,050$. При этом в основной группе больных с тяжелым течением COVID-19 было значительно больше, чем в группе без СД 2 (17 (38,1%) vs 18 (22%) соответственно, $p=0,031$). По частоте выявления крайне тяжелых больных группы не отличались (1 (2,4% vs 3 (3,6%) соответственно, $p=0,703$).

Из 42 пациентов основной группы, СД 2 типа в анамнезе имели 25 (59,5%), тогда как у 17 (40,5%) данный диагноз был поставлен впервые. Поздние осложнения СД в виде диабетической полинейропатии нижних конечностей и диабетической нефропатии были выявлены у 11 больных (21,6%). До развития COVID-19 инсулинотерапию (ИТ) и пероральные сахароснижающие препараты (ПССП) получали соответственно 2 (4,8%) и 19 (45,2%) человек; подходы к выбору антигипергликемической терапии в стационаре были одним из предметов исследования и более подробно рассмотрены ниже. Лечение COVID-19 проводилось согласно временным клиническим рекомендациям, актуальным на момент госпитализации. При этом больные с сопутствующим СД чаще получали комбинированные противовирусные препараты (лопинавир/ритонавир в группах 1 и 2 соответственно 8 (19%) и 4 (4,9%) пациентов, $p=0,016$), глюкокортикостероиды (19 (45,2%) и 20 (24,4%), $p=0,016$) и антибактериальную терапию (левофлоксацин - 22 (52,4%) и 27 (32,9%), $p=0,029$; амоксициллина клавуланат - 19 (45,2%) и 21 (25,6%), $p=0,023$). При СД чаще назначалась современная иммуносупрессивная терапия (19 (45,2%) и 12 (14,6%), $p=0,0003$). Антикоагулянты (эноксапарин) получали все участники исследования (100%).

В обеих группах оценивали динамику клинико-метаболических показателей в ходе стационарного лечения (в начале, через 3-5 дней и в конце госпитализации), а в основной группе - также и в постгоспитальном периоде (через 3, 6 и 12 месяцев).

Второй этап работы проводился на базе перепрофилированного в инфекционный стационар эндокринологического отделения ГБУЗ НО «ГКБ №13» Нижнего Новгорода, где пациентам выполняли профессиональное непрерывное мониторирование глюкозы (НМГ) (группа 3, основная, $n=21$). Критериями включения в группу 3 были: 1) наличие COVID-19, потребовавшего госпитализации в инфекционный стационар, 2) наличие СД 2 типа. Группа 4 ($n=21$) формировалась по принципу «случай-контроль» с учетом пола, возраста и уровня гликированного гемоглобина; в нее вошли больные, которым проводилось НМГ в условиях того же эндокринологического отделения (но вне периода его перепрофилирования). Группы 3 и 4 не различались по полу (по 7 (33,3%) мужчин), $p=1,0$), возрасту ($64,3\pm 8,50$ и $62,3\pm 5,96$ лет, $p=0,33$), уровню HbA1c ($9,8\pm 2,09$ и $9,6\pm 1,82\%$, $p=0,67$), индексу массы тела ($30,7\pm 5,15$ и $29,2\pm 5,83$ кг/м², $p=0,13$), частоте нефропатии (10 (47,6%) и 11 (52,4%), $p=0,76$), ретинопатии (7 (33,3%) и 11 (52,4%), $p=0,21$) и полинейропатии (16 (76,2%) и 11 (52,4%), $p=0,11$). Все пациенты находились на инсулинотерапии; ее базис-болюсный вариант был использован у 18 человек в каждой группе (по 85,7%). Результаты НМГ в группах 3 и 4 были сопоставлены. Также внутри группы больных с сочетанием COVID-19 и СД2

сравнивали подгруппы лиц, получавших и завершивших прием глюкокортикостероидов (ГКС).

НМГ проводили с помощью системы постоянного мониторинга i-PRO-2 (ММТ-7745WW) компании Medtronic, сенсоров для измерения глюкозы (ММТ-7008) и устройств для установки сенсоров (ММТ-7512). Гликированный гемоглобин HbA1c% оценивали на рефлектометре NycocardReaderII (производитель Axis-Shield), уровень гликемии в стационаре - на биохимическом анализаторе Indiko (ThermoFisherScientific, США), с использованием реагентов фирмы производителя.

Статистическая обработка данных

При статистической обработке применяли пакеты программ Statistica 12.0 и MedCalc. Для определения характера распределения был использован критерий Колмогорова–Смирнова. Для сравнения количественных данных в двух независимых выборках использовали метод U-критерия Манна-Уитни, для анализа количественных данных в трех и более независимых выборках применяли метод Краскела-Уоллеса, для сравнения двух количественных показателей в динамике – метод Т-критерия Уилкоксона. Качественные показатели сравнивали с помощью метода Хи-квадрат и точного критерия Фишера. Для предварительной оценки множественных сравнений в динамике применялся метод Фридмана. Корреляционные взаимосвязи оценивались с помощью критерия Спирмена. Зависимость дихотомических переменных от независимых переменных изучалась методом логистической регрессии. При описании выборок в случае нормального распределения использовали среднее \pm квадратическое отклонение ($M \pm S$); при отличном от нормального распределения - медиану (Me), верхний и нижний квартили. Различия при значениях $p \leq 0,05$ считали статистически значимыми.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У госпитализированных больных COVID-19 часто выявляется сахарный диабет 2 типа (30,2%), который ухудшает течение и исходы сочетанной патологии, ассоциируется с нарастанием и замедленной нормализацией маркеров системного воспаления, гиперкоагуляции, поражения почек и печени. При сочетанной патологии степень гипергликемии имеет прямые корреляции с тяжестью и длительностью клинико-метаболических нарушений, а предикторы неблагоприятных исходов включают среднюю гликемию за время госпитализации и наличие сахарного диабета в анамнезе.

2. Препарат сульфонилмочевины гликлазид МВ может быть назначен в условиях стационара при сочетанной патологии, как принимавшим его ранее пациентам, так и больным с впервые выявленным сахарным диабетом. Назначение гликлазида МВ непосредственно в инфекционном стационаре представляется целесообразным в виду его эффективности, низкого риска гипогликемии и безопасности при долгосрочном наблюдении.

3. По результатам непрерывного мониторингования глюкозы крови, развитие COVID-19 на фоне сахарного диабета 2 типа вело к нарастанию гликемии, но само по себе не увеличивало ее вариабельность. Дополнительные возмущения суточной гликемии связаны с проведением терапии глюкокортикостероидами, что требует адекватного контроля, особенно при их отмене.

Личный вклад автора в выполнение исследования

Настоящая работа представляет собой результат самостоятельной деятельности диссертанта на всех этапах научного исследования. Автор непосредственно участвовал в анализе современной отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, в разработке концепции исследования, определении цели и задач работы, разработке дизайна исследования, сборе клинического материала и в его статистической обработке, анализе и интерпретации полученных данных, а также в подготовке публикаций и написании текста диссертации. Результаты исследования были доложены автором на научных эндокринологических форумах и опубликованы в печати.

Степень достоверности результатов

Достоверность основных положений диссертационной работы достигнута благодаря использованию достаточного объема клинического материала, современных и адекватных поставленным задачам методов обследования пациентов, а также корректных методов статистической обработки полученных данных.

Апробация результатов исследования

Материалы диссертации неоднократно представлены на заседаниях кафедры эндокринологии и внутренних болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России), на симпозиуме «Научная школа профессора Л.Г. Стронгина» в рамках V Юбилейной МНПК «Сахарный диабет и другие аспекты современной эндокринологии» (Нижний Новгород, 2021), на Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием «Боткинские чтения» (Санкт-Петербург, 2021), на конференции «Фундаментальная и клиническая диабетология в 21 веке: от теории к практике» (Москва, 2022, 2023), на Национального диабетологического конгрессе с международным участием (Москва, 2022).

Апробация диссертации состоялась на заседании проблемной комиссии «Внутренние болезни» ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (протокол № 5 от 26.04.2023 г).

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования внедрены в работу ГБУЗ НО «ГКБ № 5», ГБУЗ НО «ГКБ № 13», а также применяются в учебной работе кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 17 работ, из них 7 статей в журналах из перечня Высшей аттестационной комиссии (ВАК) при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации материалов диссертационных исследований, в том числе 4 статьи в научных изданиях, включенных в международную базу данных SCOPUS.

Структура и объём диссертации

Диссертационная работа изложена на 161 страницах машинописного текста и состоит из оглавления, введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 3 глав результатов собственного исследования, их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы; иллюстрирована 22 таблицами и 7 рисунками. Список литературы представлен 247 источниками, из них 41 отечественных и 206 зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

1. Клинические и метаболические особенности течения COVID-19 у больных с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа

Среди 139 госпитализированных больных COVID-19 наиболее частая коморбидная патология включала артериальную гипертензию (85 больных, или 61%), ожирение (58 человек, или 41,7%), ишемическую болезнь сердца (36 больных, или 25,9%) и нарушения углеводного обмена (57 человек, или 41%), в том числе сахарный диабет 2 типа (42 (30,2%)), транзиторную гипергликемию («условный предиабет» (13 (9,4%)) и сахарный диабет 1 типа (2 случая (1,4%)).

При этом пациенты с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа (группа 1) по сравнению с лицами без нарушений углеводного обмена (группа 2) в 2 раза чаще страдали ожирением (26 (61,9%) vs 25 (30,5%), $p=0,0008$), в 1,7 раз чаще - артериальной гипертензией (35 (83,3%) vs 41 (50,0%), $p=0,0002$) и в 1,8 раза чаще - ишемической болезнью сердца (17 (40,5%) vs 18 (22,0%), $p=0,026$). Также на момент госпитализации больные с сочетанной патологией характеризовались большими объемами повреждения легких (по компьютерной томографии ((КТ)- $49,9\pm 15,61\%$ vs $42,1\pm 19,13\%$, $p=0,017$), снижением исходного уровня SpO₂ ($91,3\pm 5,22\%$ vs $93,6\pm 3,71\%$, $p=0,008$), большими баллами клинического риска по шкале SMRT-CO ($2,5\pm 1,09$ vs $2,0\pm 1,14$, $p=0,032$). В динамике у них выявлялось замедленное восстановление респираторных нарушений, что подтверждалось большим объемом повреждения легких по КТ в конце госпитализации ($45,5\pm 20,20\%$ vs $32,0\pm 15,93\%$, $p=0,0007$) и удлинением сроков нормализации SpO₂ ($10,5\pm 7,15$ vs $4,8\pm 4,58$ дней, $p=0,00001$). Как результат, на фоне СД 2 больные COVID-19 нуждались в более продолжительной госпитализации ($17,1\pm 4,71$ vs $14,8\pm 5,10$ дней, $p=0,009$) и среди них было больше неблагоприятных исходов в виде потребности в лечении в ОРИТ и/или смерти (13 (31%) vs 12 (14,6%), $p=0,030$).

При сочетанной патологии отмечалось большее повышение (см. таблица 1) и замедленная нормализация креатинина, трансаминаз, маркеров гиперкоагуляции и системного воспаления. В том числе, средние сроки нормализации С-реактивного белка (СРБ) в группах 1 и 2 достигали соответственно $12,9\pm 6,40$ и $9,1\pm 5,22$ дней, $p=0,002$; D-димера - $8,6\pm 6,66$ и $4,5\pm 5,86$ дней, $p=0,002$; креатинина - $9,5\pm 7,22$ и $4,1\pm 5,64$ дней, $p=0,0001$; АЛАТ - $11,0\pm 6,79$ и $7,8\pm 6,13$ дней, $p=0,014$.

Таблица 1.

Динамика маркеров воспаления, нарушений гемокоагуляции и биохимических показателей у госпитализированных больных COVID-19 без и с СД 2.

Показатели	Группа 1 (с СД, n=42)	Группа 2 (без СД, n=82)	p
СРБ, мг/л			
При поступлении	89,3 ± 79,66	65,4 ± 64,65	0,073
Динамика, 3-5 день	63,6 ± 56,23	17,4 ± 18,71	0,000
В конце госпитализации	12,9 ± 24,94	14,4 ± 32,14	0,204
P дин	0,000	0,000	
D-димер, мг/л			
При поступлении	1,24 ± 1,58	0,77 ± 1,02	0,031
Динамика, 3-5 день	0,83 ± 1,08	0,46 ± 0,44	0,005
В конце госпитализации	0,90 ± 1,43	0,46 ± 0,65	0,025
P дин	0,018	0,000	
Фибриноген, г/л			
При поступлении	6,2 ± 1,76	5,3 ± 1,49	0,006
Динамика, 3-5 день	5,0 ± 1,27	4,4 ± 1,31	0,006
В конце госпитализации	3,8 ± 1,52	3,9 ± 1,33	0,39
P дин	0,000	0,000	
Креатинин, мкмоль/л			
При поступлении	102,9 ± 38,75	93,4 ± 45,52	0,10
Динамика, 3-5 день	115,9 ± 40,84	94,7 ± 30,43	0,0003
В конце госпитализации	104,0 ± 62,14	87,2 ± 42,93	0,14
P дин	0,21	0,045	
АлАТ, Ед/л			
При поступлении	41,2 ± 27,73	40,6 ± 31,12	0,61
Динамика, 3-5 день	87,0 ± 86,38	58,0 ± 52,49	0,044
В конце госпитализации	70,5 ± 70,63	69,4 ± 59,57	0,79
P дин	0,11	0,0003	
АсАТ, Ед/л			
При поступлении	47,4 ± 37,66	49,6 ± 84,53	0,37
Динамика, 3-5 день	64,3 ± 54,13	48,3 ± 36,38	0,048
В конце госпитализации	51,6 ± 43,14	45,0 ± 29,93	0,38
P дин	0,20	1,00	

В ходе дальнейшего однофакторного регрессионного анализа были получены данные о прогностической значимости гиперфибриногенемии при сочетании COVID-19 и СД 2. Повышенный уровень фибриногена оказался предиктором неблагоприятного исхода (госпитализация в ОРИТ и/или смерть) для всей группы больных COVID-19, и, в еще большей мере, для больных с сопутствующим СД (ОШ 1,7 [1,16; 2,43], p=0,005). Гиперфибриногенемия и гиперкоагуляция в целом, как состояния с высоким риском тромботических осложнений, могут формировать один из основных патогенетических механизмов, опосредующих высокую смертность и нуждаемость в интенсивной терапии для больных с COVID-19 и СД 2 типа. В связи с этим антиромботическое лечение при сочетанной патологии должно быть достаточно интенсивным и продолжительным.

Системное воспаление является еще одним общим звеном патогенеза COVID-19 и СД 2. Из числа воспалительных маркеров, достоверным предиктором неблагоприятного исхода в обеих группах наблюдения оказался уровень СРБ на 3-5 день лечения: для группы с сочетанной патологией – ОШ 1,01 [1,00; 1,02], $p=0,016$, для контрольной группы – ОШ 1,04 [1,01; 1,08], $p=0,012$.

Угнетение ренальной функции на фоне сопутствующего СД при COVID-19 было более заметным и продолжительным. По данным однофакторного регрессионного анализа, повышенный креатинин крови при поступлении мог указывать на риск неблагоприятного исхода, причем достоверным предиктором достижения конечной точки (госпитализация в ОРИТ и/или смерть) он был для группы с сочетанной патологией (ОШ 1,03 [1,00; 1,05], $p=0,0005$, но не для контрольной группы - ОШ 1,01 [0,99; 1,02], $p=0,39$).

Результаты работы выявили устойчивые нарушения гликемического контроля в основной группе: уровень глюкозы крови при поступлении составил $8,1 \pm 2,58$ ммоль/л; средняя гликемия за время госпитализации - $8,2 \pm 1,86$ ммоль/л; среднее стандартное отклонение гликемии тот же период - $2,6 \pm 1,07$ ммоль/л; доля тестов с гипогликемией - $0,6 \pm 1,98\%$ (при среднем количестве проведенных измерений гликемии $38,4 \pm 15,68$). Средний уровень гликированного гемоглобина в основной группе составил $8,1 \pm 1,76\%$, в том числе среди лиц с догоспитальным анамнезом СД 2 – $8,7 \pm 1,63\%$.

По данным корреляционного анализа (в который были включены все пациенты) уровень гликемии при поступлении коррелировал с рядом показателей, характеризующих тяжесть вирусной пневмонии, включая объем повреждения легких в начале и в конце госпитализации по данным КТ ($R=0,32$, $p=0,00003$ и $R=0,31$, $p=0,00002$ соответственно), SpO_2 при поступлении и на 3 день госпитализации ($R= - 0,30$, $p=0,001$ и $R= - 0,33$, $p=0,00003$), продолжительность периода до нормализации сатурации кислорода ($R=0,24$, $p=0,007$), а также с выраженностью и длительностью гиперкоагуляции и активного воспалительного процесса (для фибриногена при поступлении и на 3-5 день - $R=0,22$, $p=0,016$ и $R=0,28$, $p=0,002$, для СРБ на 3-5 день и при выписке - $R=0,37$, $p=0,0001$ и $R=0,20$, $p=0,031$, для сроков нормализации D-димера и фибриногена - $R=0,26$, $p=0,005$ и $R=0,32$, $p=0,00001$).

Корреляционные взаимосвязи между средними показателями гликемического контроля в госпитальном периоде и клиническими характеристиками больных COVID-19 и СД2 представлены в таблице 2.

Таблица 2

Корреляционные взаимосвязи между средними показателями гликемического контроля в госпитальном периоде и клиническими характеристиками больных COVID-19 и СД 2.

Показатель	R	p
<i>Средняя гликемия за время госпитализации</i>		
Степень поражения легких по шкале КТ0-КТ4	0,54	0,002
HbA1c исходно	0,56	0,001
Нуждаемость в биологической терапии	0,33	0,040
SMRT-СО (баллы)	0,29	0,070
Нуждаемость в лечении в ОРИТ	0,31	0,052

МНО при поступлении	-0,36	0,023
МНО на 3-5 день госпитализации	-0,42	0,008
<i>Среднее стандартное отклонение гликемии за время госпитализации</i>		
Нуждаемость в биологической терапии	0,46	0,007
SMRT-CO (баллы)	0,30	0,062
%КТ при поступлении	0,42	0,007
%КТ в конце госпитализации	0,40	0,010

Согласно полученным данным, изменения госпитальной гликемии в сторону ее продолжительного повышения и высокой вариабельности ассоциируются с повышением потребности пациента в интенсивной терапии в условиях ОРИТ и в биологических препаратах, с увеличением нуждаемости в респираторной поддержке по алгоритму SMRT-CO, с проявлениями гиперкоагуляции, а также со значительным объемом и замедленным восстановлением поражения легких по КТ.

Далее с помощью однофакторного регрессионного анализа среди изучаемых диабет-ассоциированных факторов были выявлены близкие к порогу статистической значимости предикторы неблагоприятного прогноза (госпитализация в ОРИТ и/или смерть) в группе госпитализированных больных с COVID-19 и сопутствующим СД 2. В их число вошли показатель средней гликемии за время госпитализации (ОШ 1,4 [0,93; 2,12], $p=0,073$), процент тестов с гипогликемией в стационарном периоде (ОШ 2,09 [0,89; 5,40], $p=0,016$), а также наличие СД в анамнезе (ОШ 5,5 [0,95; 31,60], $p=0,029$).

Можно заключить, что состояние гликемического контроля на всем протяжении госпитализации существенно влияет на тяжесть течения и риск неблагоприятных исходов у госпитализированных больных с COVID-19 и сопутствующим СД 2. Доказанное негативное воздействие гликемических нарушений по тяжести и прогнозу заболевания ставит вопросы о совершенствовании управления гликемией на стационарном этапе (в том числе, с помощью рационального подбора сахароснижающей терапии), а также требует углубленного изучения гликемического профиля пациентов с применением НМГ.

2. Сахароснижающая терапия у пациентов с СД 2 типа и COVID-19 в условиях стационара. Возможности пероральной гипогликемической терапии.

На момент набора материала большинство международных рекомендаций рассматривали инсулин и ингибиторы ДПП-4 как основную "разрешенную" внутрибольничную гипогликемическую терапию. В то же время, в некоторых стационарах уже был положительный опыт применения производных сульфонилмочевины, особенно гликлазида МВ. Мы попытались обобщить накопленный в клинике ФГБОУ ВО ПИМУ опыт приема гликлазида МВ госпитализированными пациентами с COVID-19 и СД 2, а также обосновать саму возможность и целесообразность использования данного препарата в условиях стационара. В рамках решения этой задачи проводилось динамическое наблюдение за пациентами в период стационарного лечения и ходе 12-месячного постгоспитального наблюдения. При этом сравнение эффективности и безопасности инсулинотерапии (ИТ) и гликлазида МВ не являлось задачей исследования, тем более что имевшие показания к инсулину лица закономерно характеризовались более тяжелыми проявлениями COVID-19 и/или СД 2 на момент госпитализации.

В начале госпитализации решение о выборе сахароснижающей терапии пациентам с сочетанием COVID-19 и СД 2 принималось с учетом актуальных на тот момент

рекомендаций консультирующими врачами-эндокринологами, опыт и мнение которых имели решающее значение. В результате инсулинотерапию (ИТ) и гликлазид МВ в стационаре получали по 20 человек из 42 пациентов основной группы; 2 больным сахароснижающие препараты не назначались.

При ретроспективном анализе было выявлено 4 категории госпитализированных пациентов с сочетанной патологией, у которых эффективный гликемический контроль был достигнут при применении инсулина. Один пациент мог иметь несколько показаний к ИТ. К категории 1 были отнесены пациенты, получавшие ИТ до развития COVID-19; в их отношении было закономерно принято решение о сохранении той же тактики лечения (n=2; 5,0% из 40 больных, нуждавшихся в сахароснижающей терапии). К категории 2 относились больные, имевшие показания к ИТ, связанные с особенностями СД 2 и/или коморбидных состояний (кроме COVID-19). Среди них в первые сутки госпитализации глюкозу плазмы крови натощак ≥ 10 ммоль/л имели 9 больных (22,5%), гликемию через 2 часа после еды ≥ 13 ммоль/л - 7 человек (17,5%), тяжелые поздние осложнения СД 2 и кетоз - 3 (7,5%) и 2 (5,0%) пациента соответственно. В категорию 3 вошли лица с показаниями к ИТ, обусловленными тяжестью коронавирусной инфекции, включая 11 человек с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 (27,5%) и 2 пациентов (5,0%) с нарушениями сознания. К категории 4 были отнесены пациенты с клиническими особенностями, которые расценивались как относительные показания к ИТ. Значимость данных особенностей была подтверждена с помощью многофакторного регрессионного анализа, который выявил 2 самостоятельных фактора, влияющих на выбор ИТ в качестве основного метода антигипергликемической терапии: 1) наличие ИБС в анамнезе (ОШ 31,7 [3,69; 272,07]) и 2) SpO₂ <95% (ОШ 18,3 [1,98; 169,47], p=0,000001). Пациенты, не относившиеся к 1-4 категориям, рассматривались как кандидаты на прием гликлазида МВ.

С учетом выделенных категорий, нуждавшихся в ИТ лиц, разработана программа для ЭВМ "Программа для определения показаний к инсулинотерапии у больных COVID-19 и сопутствующим СД 2 типа", с целью облегчить и ускорить работу практикующих специалистов на этапе выбора сахароснижающей терапии у госпитализированных пациентов с сочетанной патологией.

Независимо от применяемой гипогликемической терапии, в обеих подгруппах больных прослеживалась общая благоприятная направленность клинических изменений в ходе госпитализации, включая постепенное снижение активности системного воспаления и улучшение показателей гемокоагуляции (см. таблица 3).

Таблица 3.

Динамика клинико-лабораторных показателей на госпитальном этапе у больных COVID-19 и СД 2, получавших разную сахароснижающую терапию.

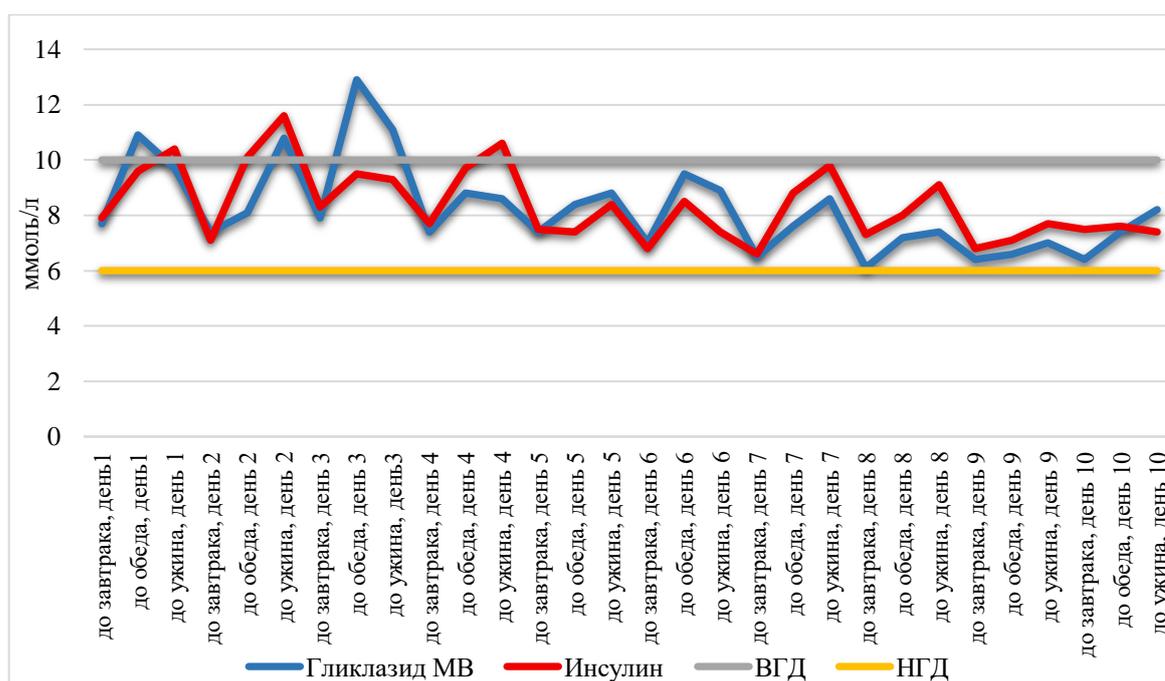
Показатель	Гликлазид МВ n=20	Инсулин n=20	P
Д димер, мг/л			
При поступлении	0,8±1,12	1,5±1,77	0,046
В конце госпитализации	0,4±0,34	1,4±1,99	0,012
P в динамике	0,005	0,18	
Фибриноген, г/л			

При поступлении	6,3±1,75	6,3±1,70	0,99
В конце госпитализации	3,8±1,71	3,8±1,39	0,90
Р в динамике	0,001	0,001	
АЛАТ, Ед/л			
При поступлении	42,5±28,39	40,2±28,81	0,62
В конце госпитализации	65,5±52,05	77,6±80,6	0,93
Р в динамике	0,038	0,087	
АСАТ, Ед/л			
При поступлении	41,85±20,93	53,9±50,32	0,55
При выписке	44,6±26,10	59,8±56,51	0,72
р	0,47	0,48	
СРБ, мг/л			
При поступлении	105,2±92,86	80,6±64,47	0,53
В конце госпитализации	7,0±6,42	19,6±14,75	0,31
Р в динамике	0,0001	0,0004	
Креатинин, мкмоль/л			
При поступлении	82,9±18,67	120,9±45,52	0,010
В конце госпитализации	84,5±19,80	119,9±84,65	0,30
Р в динамике	0,68	0,42	

Суточные колебания кривых средней гликемии перестали выходить за пределы диапазона целевых значений 6-10 ммоль/л в среднем через 4 дня в группе гликлазида МВ и через 5 дней при инсулинотерапии (см. рисунок 2). Полученные данные подтверждают эффективность обоих видов сахароснижающей терапии при лечении пациентов с COVID-19 и СД 2, при условии корректного определения показаний к их назначению.

Рисунок 2.

Динамика показателей гликемии в подгруппах пациентов с сочетанной патологией, получавших лечение гликлазидом МВ и инсулинотерапию.



Примечание: ВГД - верхняя граница диапазона целевых значений, НГД - нижняя граница диапазона целевых значений.

Также обращало внимание редкое развитие гипогликемии в подгруппе гликлазида МВ: уровень гликемии $<3,9$ ммоль/л был зафиксирован в 6 из 636 проведенных в стационаре тестов (0,94%), что было значимо меньше, чем на фоне ИТ (30 из 746 тестов (4,02%), $p=0,003$).

В ходе контрольных визитов через 3, 6 и 12 месяцев была подтверждена сходная благоприятно направленная динамика клинико-лабораторных показателей в подгруппах больных, которые на госпитальном этапе получали гликлазид МВ или инсулинотерапию. В том числе, показатели гликированного гемоглобина у них соответственно составляли через 3 месяца - $6,2 \pm 0,66\%$ vs $6,5 \pm 1,12\%$ ($p=0,37$), через 6 месяцев - $6,5 \pm 0,87\%$ vs $7,1 \pm 2,00\%$ ($p=0,26$), через 12 месяцев - $6,6 \pm 1,38\%$ vs $7,3 \pm 2,29\%$ ($p=0,30$). На тех же визитах уровень СРБ в указанных подгруппах составлял $5,1 \pm 0,52$ мг/л vs $5,4 \pm 1,57$ мг/л ($p=0,46$), $6,1 \pm 5,34$ мг/л vs $5,0 \pm 4,84$ мг/л ($p=0,60$), $4,6 \pm 3,75$ мг/л vs $4,0 \pm 1,73$ мг/л ($p=0,64$). В целом, 12-месячный постгоспитальный период в обеих подгруппах характеризовался закономерным улучшением гликемических и биохимических показателей относительно периода госпитализации. При этом следует иметь в виду, что, в условиях реальной поликлинической практики, характер сахароснижающей терапии нередко изменялся.

Итак, гликлазид МВ может быть рекомендован в качестве сахароснижающего лечения у пациентов с сочетанной патологией в период госпитализации. Помимо эффективности и безопасности, препарат удобен для медицинских специалистов с точки зрения организации лечебного процесса для больных со среднетяжелым COVID-19 и СД 2 в условиях инфекционного отделения стационара.

3. Результаты оценки углеводного обмена при сочетании COVID-19 и сахарного диабета с помощью непрерывного мониторинга глюкозы крови.

На втором этапе работы были сопоставлены результаты НМГ в группах больных СД 2, которые имели или не имели COVID-19 (см. раздел "Методология и методы исследования"). Полученные данные представлены в таблице 4.

Таблица 4.

Показатели НМГ у больных СД 2 типа с и без COVID-19.

Признак	СД и COVID-19 n=21	СД без COVID-19 n=21	p
Средняя гликемия днем	$12,0 \pm 2,77$	$10,0 \pm 1,81$	0,012
Средняя гликемия ночью	$9,8 \pm 3,61$	$8,1 \pm 1,67$	0,039
Средняя гликемия 24 ч	$11,2 \pm 2,93$	$9,4 \pm 1,80$	0,023
% времени в целевом диапазоне (6-10 ммоль/л)	$32,7 \pm 20,40$	$48,0 \pm 15,60$	0,026
% времени выше целевого диапазона (6-10 ммоль/л)	$55,7 \pm 28,30$	$36,3 \pm 19,40$	0,024

% времени ниже целевого диапазона (6-10 ммоль/л)	11,6±17,46	19,3±17,00	0,035
Станд. отклонение 24 ч	3,4±1,05	2,9±0,92	0,24
Кoeff. вариации 24 ч	31,4±10,01	32,4±10,29	0,86
Индекс MAGE	7,8±2,72	7,0±2,08	0,47
Доля пациентов с гипогликемиями, абс/%	7 (33,3%)	8 (38,1%)	0,75
% времени ниже 3,9 ммоль/л	2,25±4,35	5,4±6,36	0,16

Согласно представленным выше результатам НМГ, развитие COVID-19 на фоне СД 2 типа вело к нарастанию гликемии, но само по себе не увеличивало ее вариабельность. В том числе, на фоне COVID-19 доля лиц с гипогликемией, несмотря на значительно более выраженную и длительную гипергликемию, была парадоксально близка к контрольной (33,3 против 38,1 %, $p = 0,75$). Различия с контролем по проценту времени, проведенного в зоне гипогликемии $<3,9$ ммоль/л ($p=0,16$), также отсутствовали. Далее особенности вариабельности гликемии у пациентов с COVID-19 и СД 2 были дополнительно проанализированы с учетом проводимой в инфекционном госпитале гормональной терапии. Из 21 пациента с СД 2 и COVID-19, 10 человек на момент проведения НМГ получали дексаметазон, 10 - недавно закончили его прием, и 1 пациент получал метилпреднизолон. В таблице 5 представлены данные НМГ пациентов с сочетанной патологией, получавших и уже завершивших терапию дексаметазоном.

Лица, получавшие дексаметазон на момент НМГ, характеризовались более высокой и устойчивой гликемией по сравнению с больными, завершившими гормональную терапию; при этом эпизодов гипогликемии у них не выявлялось.

Таблица 5.

Показатели НМГ у больных СД 2 с COVID-19, получающих и не получающих терапию дексаметазоном.

Признак	Без дексаметазона n=10	С дексаметазоном n=10	р
Средняя гликемия днем	10,3±2,28	13,3±2,65	0,017
Средняя гликемия ночью	7,8±2,14	11,2±4,17	0,034
Средняя гликемия 24 ч	9,4±2,08	12,5±3,03	0,019
% времени в целевом диапазоне (6-10 ммоль/л)	37,0±20,84	28,7±20,19	0,66
% времени выше цел. диапазона (6-10 ммоль/л)	41,7±27,71	65,8±26,44	0,085
% времени ниже цел. диапазона (6-10 ммоль/л)	21,6±21,38	5,3±10,15	0,053
Станд. отклонение 24 ч	3,2±1,19	3,4±0,96	0,54
Кoeffициент вариабельности сутки	35,0±10,54	28,6±9,12	0,11
Индекс MAGE	7,8±2,85	7,6±2,75	1,0

Доля пациентов с гипогликемиями, абс/%	6 (60%)	0 (0%)	0,00001
Ср. max гликемия	15,8±3,68	20,9±2,09	0,005
Ср. min гликемия	4,4±2,39	7,3±3,49	0,008

В группе лиц, завершивших лечение дексаметазоном, гипогликемии были выявлены у 6 человек из 10 (60%), причем все эти больные имели ночные гипогликемии (100%), а 50% из них – также и дневные. У большинства пациентов концентрация глюкозы снижалась менее 3 ммоль/л, таким образом, достигая 2-го уровня гипогликемии. При ретроспективном сопоставлении данных НМГ с результатами ежедневной оценки глюкозы крови стационарным анализатором, было показано, что в реальной клинической практике чаще всего эпизоды гипогликемии остаются не диагностированными.

Таким образом, проведение терапии глюкокортикостероидами и, особенно, ее прекращение, ассоциируется с дополнительными возмущениями суточной гликемии, что требует ее адекватного контроля у больных с сочетанной патологией.

ВЫВОДЫ

1. Среди госпитализированных больных COVID-19 наиболее частая коморбидная патология включает артериальную гипертензию (61%), ожирение (46%), ишемическую болезнь сердца (25%) и нарушения углеводного обмена (41,7%), включая сахарный диабет 2 типа (30,2%), транзиторную гипергликемию (9,4%) и сахарный диабет 1 типа (1,4%). Пациенты с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа в 2 раза чаще страдают ожирением, в 1,7 раз чаще имеют артериальную гипертензию и в 1,8 раза чаще болеют ишемической болезнью сердца.

2. На фоне сахарного диабета 2 типа COVID-19 имеет большую тяжесть по показателям поражения легких, прогностической шкалы SMART-CO, частоте неблагоприятных исходов (перевод в реанимационное отделение и/или смерть), потребности в интенсивной терапии. При сочетанной патологии отмечаются большее повышение и замедленная нормализация креатинина, транаминаз, маркеров гиперкоагуляции и системного воспаления.

3. У больных с сочетанием COVID-19 и сахарного диабета 2 типа степень гипергликемии имеет прямые корреляции с тяжестью и длительностью клинико-метаболических нарушений, а предикторы неблагоприятных исходов включают показатель средней гликемии за время госпитализации (ОШ 1,4 [0,93; 2,12], $p=0,073$), процент тестов с гипогликемией на стационарном этапе наблюдения (ОШ 2,09 [0,89; 5,40], $p=0,016$), а также наличие сахарного диабета в анамнезе (ОШ 5,5 [0,95; 31,60], $p=0,029$).

4. Препарат сульфонилмочевины гликлазид МВ, при отсутствии абсолютных показаний к инсулинотерапии, может быть назначен в условиях стационара при сочетанной патологии, как принимавшим его ранее пациентам, так и больным с впервые выявленным сахарным диабетом. Полученные результаты по контролю гликемии, скорости достижения ее целевых значений и их устойчивому поддержанию, по динамике проявлений

коронавирусной инфекции и отдаленным результатам через 12 месяцев свидетельствуют об адекватности такой терапии.

5. По результатам непрерывного мониторингования глюкозы крови, развитие COVID-19 на фоне сахарного диабета 2 типа вело к нарастанию гликемии, но само по себе не увеличивало ее вариабельность. Дополнительные возмущения суточной гликемии связаны с проведением терапии глюкокортикостероидами, что требует адекватного контроля, особенно при их отмене. Окончание приема глюкокортикостероидов сопровождалось тенденцией к росту вариабельности гликемии и увеличением риска гипогликемии, эпизоды которой были зафиксированы у 60% больных, носили преимущественно ночной характер и редко выявлялись в условиях рутинной клинической практики.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При сочетанной патологии факторами риска неблагоприятных исходов являются показатель средней гликемии за время госпитализации, процент тестов с гипогликемией, а также наличие анамнеза сахарного диабета. Повышение уровня фибриногена и креатинина также ассоциируются с увеличением риска неблагоприятного исхода (госпитализация в ОРИТ и/или смерть), что требует мониторинга этих показателей в ходе госпитализации.

2. Препарат сульфонилмочевины гликлазид МВ, при отсутствии абсолютных показаний к инсулинотерапии, может быть назначен в условиях стационара при сочетанной патологии, как принимавшим его ранее пациентам, так и больным с впервые выявленным сахарным диабетом.

3. Предложена программа для ЭВМ "Программа для определения показаний к инсулинотерапии у больных COVID-19 и сопутствующим СД 2 типа", с целью облегчить и ускорить работу практикующих специалистов на этапе выбора сахароснижающей терапии у госпитализированных пациентов с сочетанной патологией.

4. При сочетании СД 2 типа и COVID-19 в период окончания приема ГКС необходимо ежесуточное 5-6 кратное исследование уровня глюкозы крови, в том числе в ночное время, в виду повышения вариабельности гликемии и риска развития гипогликемии.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективы дальнейшей разработки темы диссертационного исследования заключаются в дальнейшей оценке динамики клинико-метаболического статуса у пациентов с СД 2, перенесших COVID-19; уточнении роли гликемического контроля и сахароснижающей терапии в постковидных осложнениях и течении сахарного диабета.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. COVID-19 при сопутствующем сахарном диабете: особенности клинического течения, метаболизма, воспалительных и коагуляционных нарушений/ Беликина Д.В., Некрасова Т.А., Стронгин Л.Г. [и др.]. // Современные технологии в медицине (СТМ). – 2020. – №5 (12). – С. 6-18. DOI: <https://doi.org/10.17691/stm2020.12.5.01>

2. Инсулиноterapia у больных с сахарным диабетом и COVID-19 и ее взаимосвязи с факторами риска неблагоприятных исходов/ Беликина Д.В., Стронгин Л.Г., Некрасова Т.А. [и др.]. // Эндокринология: новости, мнения, обучение. - 2021. Т. 10, № 3. С. 8-14. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-3-8-14>

3. Гендерные особенности течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у лиц зрелого возраста/ Некаева Е.С., Большакова А.Е., Беликина Д.В. [и др.]. // Современные технологии в медицине (СТМ). - 2021. №13(4). С. 16–26. DOI: <https://doi.org/10.17691/stm2021.13.4.02>

4. Изучение маркеров эндотелиальной дисфункции гемореологических нарушений у пациентов с COVID-19/ Некаева Е.С., Большакова А.Е., Беликина Д.В. [и др.]. // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 6. DOI: 10.17513/spno.31221

5. Дисгликемии при COVID-19 и сахарном диабете 2 типа: особенности гликемического профиля у госпитализированных пациентов и роль стероид-индуцированных нарушений/ Стронгин Л.Г., Некрасова Т.А., Беликина Д.В. [и др.]. // Проблемы эндокринологии. – 2022. — Т. 68. — №2. — С. 56-65. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12840>

6. Особенности течения COVID-19 у коморбидных пациентов с ожирением и дисгликемиями/ Стронгин Л.Г., Корнева К.Г., Беликина Д.В. [и др.]. // Российский кардиологический журнал. – 2022. – 27(3):4835. doi: 10.15829/1560-4071-2022-4835

7. Применение гликлазида МВ у госпитализированных больных с COVID-19 и сахарным диабетом 2 типа: влияние на клинический статус и гликемический контроль/ Некрасова Т.А., Стронгин Л.Г., Беликина Д.В. [и др.]. // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. – 2022; 18 (2). – С. 8–14. DOI: 10.33978/2307-3586-2022-18-2-8-14

8. COVID-19 и сахарный диабет: особенности течения, исходы, роль воспалительных и гликемических нарушений/ Беликина Д.В., Некрасова Т.А., Малышева Е.С. [и др.]. // Медицинский альманах. – 2021. – № 2 (67). – С. 33-40.

9. COVID-19 и сахарный диабет: особенности нарушений гемокоагуляции и метаболизма при сочетанной патологии/ Беликина Д.В., Некрасова Т.А., Малышева Е.С. [и др.]. // Медицинский альманах. – 2021. № 4 (69). – С. 27-33.

10. Нарушения коагуляции и их роль в увеличении клинических рисков при COVID-19 и сопутствующем сахарном диабете/ Беликина Д.В., Некрасова Т.А., Малышева Е.С., Стронгин Л.Г. // FOCUS.Эндокринология. – 2021. – №1. – С. 45–49. DOI: 10.47407/ef2021.2.1.0023

11. Роль и место сопутствующего сахарного диабета 2 типа в практической деятельности терапевтического отделения многопрофильного стационара/ Беликина Д.В., Некрасова Т.А., Стронгин Л.Г. [и др.]. // Материалы IV (XXVII) Национального конгресса эндокринологов «Инновационные технологии в эндокринологии» с международным участием, Москва, 22-25 сентября 2021г. – 2021. – С.41.

12. Особенности гемокоагуляции при сочетании COVID-19 и сахарный диабет/ Беликина Д.В., Некрасова Т.А., Стронгин Л.Г. // Материалы всероссийского терапевтического конгресса с международным участием «Боткинские чтения», Санкт-Петербург, 23-24 апреля 2021г. – 2021. – С. 36-37.

13. Непрерывное мониторирование глюкозы крови и выявление гипогликемий у госпитализированных пациентов с COVID-19 и сахарным диабетом 2 типа/ Беликина Д.В. // Материалы IV (XXVII) Национального конгресса эндокринологов «Инновационные

технологии в эндокринологии», Москва, 22-25 сентября 2021г. – 2021. – С. 359. DOI:10.14341/conf22-25.09.21-359

14. Клинические особенности течения COVID-19 у пациентов с сочетанными патологиями – нарушением углеводного обмена и ожирением/ Беликина Д.В., Некрасова Т.А., Стронгин Л.Г. [и др.]. // Сборник тезисов IX (XXVIII) Национального диабетологического конгресса с международным участием, Москва, 05–08 сентября 2022г. – 2022. – С. 144. DOI: 10.14341/Conf05-08.09.22-144

15. Особенности гликемии у пациентов с COVID-19 и сахарным диабетом 2 типа: непрерывное мониторирование глюкозы крови/ Беликина Д.В., Некрасова Т.А. // Сборник тезисов Фундаментальной и клинической диабетологии в 21 веке: от теории к практике, Москва, 7-8 сентября 2022г. – 2022.

16. Гликлазид МВ как выбор сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа у госпитализированных больных COVID-19/ Беликина Д.В., Некрасова Т.А., Стронгин Л.Г. // Сборник тезисов III Конференции «Фундаментальная и клиническая диабетология в 21 веке: от теории к практике», Москва, 25-26.05.2023г. – 2023.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АлАТ – аланин-аминотрансфераза

АПФ2 – ангиотензинпревращающий фермент-2

АсАТ – аспаратаминотрансфераза

АТ III – активность антитромбина III

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

БА – бронхиальная астма

ВП – внебольничная пневмония

ГКС – глюкокортикостероид

ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1

ДПП-4 – дипептидилпептидаза-4

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИМТ – индекс массы тела

Индекс MAGE – meanamplitudeofglycemicexcursions, средняя амплитуда гликемических экскурсий (отклонений от нормального показателя)

КТ – компьютерная томограмма

ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности

ЛС – лекарственное средство

МНО – международное нормализованное отношение

НВЛ – нейтрофильная внеклеточная ловушка

НГЛТ-2 – натрий-глюкозный котранспортер 2 типа

- НМГ – непрерывное мониторирование глюкозы
- ОАК – общий анализ крови
- ОАМ – общий анализ мочи
- ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
- ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
- ПТВ – протромбиновое время
- РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
- РЗ – ревматологическое заболевание
- СД – сахарный диабет
- СЖК – свободные жирные кислоты
- СКФ – скорость клубочковой фильтрации
- СН – сердечная недостаточность
- СОЭ – скорость оседания эритроцитов
- СРБ – С-реактивный белок
- ФГ – фибриноген
- ХБП – хроническая болезнь почек
- ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
- ХСН – хроническая сердечная недостаточность
- ЧДД – частоты дыхательных движений
- ЧСС – частота сердечных сокращений
- COVID-19 – новая коронавирусная инфекция 2019 г
- HbA1c – гликозилированный (гликированный) гемоглобин
- НК-клетки – естественные клетки-киллеры
- PKC – протеинкиназаС
- SARS-CoV-2 – новая коронавирусная инфекция 2019г
- SMART-COP – Systolic blood pressure, Multilobar infiltration, Albumin, Respiratory rate, Tachycardia, Confusion, Oxygenation, pH, шкала оценки риска потребности в респираторной поддержке и вазопрессорах
- SMRT-CO – Systolic blood pressure, Multilobar infiltration, Respiratory rate, Tachycardia, Confusion, Oxygenation, модифицированный вариант шкалы SMART-COP
- SpO₂ – сатурация кислорода
- TLR4 – Toll-Like Receptor 4, рецептор, активация которого приводит к секреции цитокинов и воспалительной реакции