

**Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования  
«Приволжский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

*На правах рукописи*

**Беликина Дарья Викторовна**

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

3.1.19. Эндокринология

Диссертация на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
доцент **Т.А. Некрасова**

г. Нижний Новгород 2023

## СОДЕРЖАНИЕ

Введение.....	5
ГЛАВА 1. Обзор литературы.....	16
1.1 Факторы, приводящие к тяжелому течению COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа .....	16
1.1.1 Повышенный риск проникновения и репликации вируса .....	19
1.1.2 Роль системного воспаления и дисрегуляция иммунной системы при сочетанной патологии.....	20
1.1.3 Альвеолярная дисфункция.....	22
1.1.4 Нарушение функции почек у пациентов с COVID-19 и СД 2 типа.....	23
1.1.5 Нарушение коагуляции.....	24
1.1.6 Повреждение печени у пациентов с COVID-19 и СД 2 типа.....	27
1.1.7 Клинико-патогенетическая роль гипергликемии и инсулинорезистентности при сочетании СД и COVID-19..	28
1.2 Непрерывное мониторирование глюкозы крови у госпитализированных больных СД на фоне COVID-19.....	34
1.3 Антигипергликемическая терапия и COVID-19 .....	36
ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования .....	44
2.1. Структура и дизайн исследования.....	44
2.2. Методы исследования.....	48
2.3. Статистическая обработка данных .....	53
2.4 Общая клиническая и демографическая характеристика обследуемых пациентов на 1-м этапе исследования (группы 1 и 2).....	54
2.5 Общая характеристика пациентов с НМГ второго этапа настоящего исследования (группы 3 и 4).....	62

ГЛАВА 3. Клинические и метаболические особенности течения COVID-19 у больных с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа.....	65
3.1 Клинические особенности течения сочетанной патологии в исследуемых группах.....	65
3.2 Особенности гемокоагуляции в исследуемых группах .....	68
3.3 Особенности гематологических и воспалительных нарушений..	72
3.4 Биохимические показатели состояния почек и печени в исследуемых группах больных COVID-19.....	75
3.5 Особенности гликемических нарушений у пациентов с сочетанной патологией.....	78
3.6 Диабет-ассоциированные факторы у больных с COVID-19.....	83
ГЛАВА 4. Сахароснижающая терапия у пациентов с СД2 типа и COVID-19 в условиях стационара. Возможности пероральной гипогликемической терапии.....	88
4.1 Клинико-демографическая характеристика пациентов COVID-19 и СД 2, получавших сахароснижающую терапию.....	88
4.2 Динамика клинико-лабораторных показателей у пациентов с COVID-19 и СД 2 типа, получавших различную сахароснижающую терапию.....	94
4.3 Динамика показателей гликемии у пациентов с COVID-19 и СД 2 типа, получавших различную сахароснижающую терапию .....	96
4.4 Динамика клинико-метаболических показателей у больных СД 2 типа с COVID-19 в постгоспитальный период.....	99
ГЛАВА 5. Результаты оценки углеводного обмена при сочетании COVID-19 и сахарного диабета с помощью непрерывного мониторинга глюкозы.....	106

5.1 Сравнительная характеристика показателей непрерывного мониторинга глюкозы у пациентов с наличием и без COVID-19.....	106
5.2 Взаимосвязи показателей НМГ с клиническими характеристиками пациентов в группе больных с СД 2 типа и COVID-19.....	109
5.3 Особенности показателей НМГ у пациентов с COVID-19 и СД 2 типа, получающих ГКС.....	111
Заключение.....	117
Выводы.....	127
Практические рекомендации.....	129
Список сокращений.....	130
Список литературы.....	133
Список иллюстративного материала.....	157
Приложение.....	160

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы

В период пандемии COVID-19 проведены клинические и эпидемиологические исследования, которые подтверждают значительное негативное влияние коморбидной патологии на тяжесть протекания и исходы вирусной инфекции SARS-CoV-2. Среди сопутствующих заболеваний, которые широко распространены и оказывают негативное воздействие на течение COVID-19, особое значение придается сердечно-сосудистым заболеваниям и сахарному диабету (СД).

У пациентов с СД наблюдается более высокая частота развития тяжелых форм заболевания, осложнений, таких как пневмония, тромбоэмболия и сердечная недостаточность, необходимость госпитализации, высокая потребность в интенсивной терапии и повышенная смертность. Гипергликемия, воспалительные изменения и нарушения функции иммунной системы усиливают взаимодействие между COVID-19 и СД.

Эти исследования подтверждают важность эффективного управления клиническими проявлениями СД для предотвращения тяжелых осложнений COVID-19. Стратегии контроля гипергликемии и оказания комплексного ухода пациентам с коморбидной патологией становятся важными мерами для снижения негативных исходов у этой группы пациентов. [80, 165, 218, 228].

Данная проблема актуальна для всего мира и для России, где порядка четверти всех заболевших COVID-19 имеют сопутствующий СД [22], причем летальность среди них, по данным регистра сахарного диабета Российской Федерации, достигает 15,2% [36].

Для повышения эффективности лечения пациентов с COVID-19 и СД необходимо знать и учитывать клинико-патогенетические особенности сочетанной патологии, что могло бы облегчить раннее начало и правильный выбор проводимой терапии.

Однако, до сих пор не сформировано единого мнения о частоте и клинической значимости многих нарушений, возникающих при сочетанной патологии; по-разному оценивается их вклад в неблагоприятные исходы.

В том числе, расходятся мнения исследователей относительно влияния СД на выраженность и значимость гиперфибриногенемии, тромбоцитоза, нарушений коагуляционного каскада по интегральным показателям АЧТВ и МНО [33, 191, 216]. По-разному оцениваются риски, связанные с возникающими воспалительными и иммунными сдвигами [124], а также с органными дисфункциями, включая неоднозначные данные о повреждении печени при инфекции SARS-Cov-2 и сопутствующем СД [122, 130, 175].

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 сопутствующим СД 2.

Ключевой чертой СД является развитие гипергликемии, которая может иметь особое клиническое и патогенетическое значение при сочетанной патологии [24]. В литературе имеются данные о негативном влиянии гипер- и гипогликемии на исходы COVID-19 [141, 167, 170], но все еще недостаточно сведений относительно связи нарушений углеводного обмена с маркерами тяжести сочетанной патологии, гемокоагуляционными, воспалительными и другими нарушениями.

Более полная оценка степени и variability гликемических нарушений возможна с помощью непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ). В условиях пандемии технология НМГ оказалась востребована, но в литературе в основном обсуждаются ее возможности в плане удаленной оценки гликемии у амбулаторных больных СД, а также использование в качестве альтернативы частым заборам крови у тяжелых пациентов с COVID-19 и сопутствующим диабетом в отделении интенсивной терапии [53, 108, 206, 207]. В отдельных статьях рассматриваются также технические аспекты

назначения НМГ пациентам с 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 больных COVID-19 [3].

В литературе не хватает достаточно подтвержденных результатами исследований, которые описывали бы условия возникновения, частоту и особенности гипер- и гипогликемии у госпитализированных пациентов с COVID-19 и сахарным диабетом (СД), которые получают стандартную терапию (включая глюкокортикостероиды) в условиях общего отделения инфекционного стационара.

Это оставляет много вопросов о тактике ведения больного и выборе рациональной сахароснижающей терапии. Такие исследования имеют важное значение, так как гипергликемия и гипогликемия могут быть связаны с ухудшением прогноза и осложнениями у пациентов с COVID-19 и СД. Знание об условиях, влияющих на возникновение гликемических изменений, и их особенностях в госпитализационной среде может помочь оптимизировать управление глюкозой в крови у этих пациентов.

Поэтому изучение нарушений гликемии у таких пациентов с помощью НМГ остается актуальной и важной задачей.

Выбор сахароснижающей терапии пациенту с сочетанием COVID-19 и СД 2 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 [12]. 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 в условиях инфекционного стационара у пациентов средней тяжести, 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 [106].

Особенно хорошие перспективы в плане применения в стационаре может иметь гликлазид МВ, с учетом его безопасности в отношении гипогликемии, нефро- и кардиопротективных свойств [25], 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 [20] и требует уточнения в ходе дальнейших научных исследований.

### **Степень разработанности темы**

Несмотря на внимание исследователей к проблеме ведения больных с сочетанием COVID-19 и СД 2, многие ее аспекты изучены недостаточно.

Дальнейшее исследование клинических особенностей сочетанной патологии имеет важное практическое значение, с точки зрения прогнозирования и предотвращения неблагоприятных исходов. Многие исследователи обращают внимание на важную клинико-патогенетическую роль коагулопатий при сочетанной патологии, однако имеются противоречивые данные о клинической и прогностической значимости ряда ключевых характеристик коагуляционного каскада, включая фибриноген и интегральные показатели АЧТВ и МНО [33, 191, 216].

Установлено, что сочетанная патология сопровождается акселерацией воспалительных сдвигов, дисфункцией почек и печени. Однако значимость некоторых характерных для сочетания COVID-19 и СД 2 нарушений оценивается по-разному, особенно в отношении маркеров повреждения печени [122, 130, 175].

Доказано, что развитие COVID-19 при сопутствующем СД ведет к нарастанию дисгликемий, имеющих самостоятельное негативное влияние на прогноз [60, 132, 184, 199, 226, 236], что справедливо в отношении как гипер- [60, 132, 226], так и гипогликемий [184, 236, 245]. В то же время, не хватает подтвержденных результатами НМГ научных данных относительно условий возникновения, частоты и особенностей дисгликемий у госпитализированных больных COVID-19 и сопутствующим СД, которые получают стандартную терапию (в том числе, ГКС) в условиях общего отделения инфекционного стационара.

Среди пероральных сахароснижающих средств, которые могут быть назначены стационарному больному с COVID-19 средней степени тяжести и сопутствующим СД 2, особое место занимает гликлазид МВ, благодаря его безопасности в отношении гипогликемии, нефро- и кардиопротективным эффектам, способности к подавлению коронавируса [20, 194], а также в силу удобства его использования в общем отделении инфекционного госпиталя. Однако в литературе 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 была сформулирована цель исследования.

### **Цель исследования**

Выявить особенности течения 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**

Были определены особенности развития болезни и состояния обмена веществ 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 данные о прогностической ценности исследования уровней фибриногена и креатинина в начале госпитализации, 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 исследования**

Дизайн исследования был ориентирован на последовательное решение поставленных задач на основе комплексного, методологически обоснованного подхода. При обследовании пациентов были использованы современные диагностические методы, адекватные задачам и цели диссертационной работы.

Настоящее исследование проводилось на базе Университетской клиники ФГБОУ ВО "Приволжский исследовательский медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Нижнего Новгорода, в условиях временного инфекционного стационара, в период с 18 мая по 13 июля 2020г. Часть исследования, посвященная результатам непрерывного мониторинга гликемии, проводилась на базе перепрофилированного в инфекционный стационар эндокринологического

отделения ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №13» г. Нижнего Новгорода. Общий объем клинического материала включал 181 участника.

Исследование носило открытый сравнительный проспективный характер; его предметом являлись клинические данные и результаты лабораторно-инструментальных исследований.

По окончании сбора материала результаты были статистически проанализированы, обобщены и сформулированы в виде представленных выводов и практических рекомендаций.

Проведение исследования одобрено Локальным Этическим Комитетом ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России (выписка из протокола № 06 от 14.04.2023).

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. В 30,2 % случаев госпитализаций у пациентов с COVID-19 сопутствующим заболеванием явился сахарный диабет второго 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 мониторинга 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.

### **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 активно 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.

### **Личный вклад автора в выполнение исследования**

Настоящая работа является результатом самостоятельной работы 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.

### **Соответствие паспорту специальности**

Диссертация соответствует паспорту научной специальности: шифр 3.1.19. Эндокринология (медицинские науки; клиническая медицина), а именно пункту 7 направлений исследования: разработка методов профилактики, выявления и эпидемиологии эндокринных заболеваний, системы диспансерного наблюдения за больными, страдающими эндокринными заболеваниями.

### **Публикации**

По теме диссертации и данным, полученным в ходе исследовательской работы, 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 8 рисунками. Список литературы представлен 247 источниками, из них 41 отечественных и 206 зарубежных авторов.

## 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Факторы, приводящие к тяжелому течению COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

В декабре 2019 года в городе Ухань китайской провинции Хубэй произошла вспышка пневмонии, вызванной новым коронавирусом SARS-CoV-2; заболевание впоследствии было названо COVID-19. У большого процента больных COVID-19 имеется от одного до нескольких сопутствующих заболеваний, включая сердечно-сосудистые и почечные болезни, ожирение, дислипидемию, сахарный диабет 2 типа [244].

Отметим, что COVID-19 представляет особую опасность для пациентов с сахарным диабетом [5]. Причины этого разнообразны, активно изучаются и находятся в центре внимания многих исследователей, но до настоящего времени до конца не установлены.

Прежде всего, не следует забывать, что сахарный диабет (СД) является доказанным фактором риска тяжелого течения многих инфекций, в том числе вирусных [63, 76]. Так, исследование Yang J. K. et al. [233] показало, что уровень глюкозы в плазме и СД были независимыми прогностическими факторами смертности и заболеваемости у пациентов с тяжёлым острым респираторным синдромом (SARS). Еще одним широко известным примером негативного влияния СД на инфекционный процесс является тотфакт, что во время пандемии H1N1 2009 г. СД, с поправкой на другие заболевания, увеличивал тяжесть возникающей патологии [48].

Сходные тенденции оказались характерными и для COVID-19: практически с самого начала пандемии специалисты отмечали ухудшение прогноза пациентов на фоне сопутствующего сахарного диабета. Например, два исследования [54, 59] тяжелых пациентов с COVID-19, поступивших в отделения интенсивной терапии в США, обнаружили распространенность СД в 58% и 33% случаев, что свидетельствует о связи между тяжелой формой COVID-19 и СД. В дальнейшем в ходе пандемии диабет проявил себя одним

из ведущих сопутствующих заболеваний, тесно ассоциированных с тяжестью течения COVID-19 [186, 234, 239].

Это остро поставило вопрос о выявлении всех особенностей течения COVID-19 на фоне СД, об установлении наиболее значимых предикторов неблагоприятных исходов при сочетанной патологии, без чего было бы сложно выявить и своевременно купировать все возникающие у них риски.

Действительно, среди госпитализированных больных COVID-19 довольно часто выявляется сахарный диабет 2 типа. Это может быть связано с несколькими факторами.

Во-первых, сахарный диабет типа 2 считается одним из факторов риска для развития тяжелых форм COVID-19. У пациентов с сахарным диабетом типа 2 иммунная система может быть компрометирована, что делает их более подверженными инфекциям. Кроме того, уровень глюкозы в крови у этих пациентов часто не контролируется должным образом, что также может способствовать развитию осложнений при COVID-19.

Во-вторых, есть предположение о том, что вирус SARS-CoV-2 может непосредственно влиять на поджелудочную железу и вызывать дисфункцию  $\beta$ -клеток, что приводит к возникновению временного или постоянного диабета у некоторых пациентов. Это может объяснить появление сахарного диабета у некоторых пациентов во время заболевания COVID-19.

Сахарный диабет типа 2 является серьезным заболеванием, и его наличие может усугубить течение COVID-19. Пациенты с сахарным диабетом типа 2 не только имеют повышенный риск тяжелых форм заболевания, но и требуют более интенсивное лечение и уход.

Поэтому при госпитализации больных COVID-19 важно учитывать наличие сахарного диабета типа 2 и обеспечивать соответствующее управление гликемией. Оптимальный контроль уровня глюкозы в крови может помочь снизить риск осложнений и улучшить исходы у таких пациентов. Более того, таким пациентам может потребоваться специализированная

медицинская помощь и тесное сотрудничество между эндокринологами и инфекционистами для оптимального управления состоянием.

В настоящее время имеется уже немало клинических и экспериментальных работ, направленных на изучение характерных для больных с сочетанием COVID-19 и СД осложнений, а также на выявление основных механизмов патогенеза, которое опосредуют худший прогноз таких пациентов.

Однако до сих пор не имеется единого мнения о спектре, распространенности, клинической и прогностической значимости тех нарушений, которые возникают при сочетанной патологии; по-разному оценивается их вклад в неблагоприятные исходы, клинико-патогенетическая роль и предсказуемая ценность.

К числу факторов, которые с наибольшей вероятностью могут быть ответственными за повышенную клиническую тяжесть COVID-19 у пациентов с СД относятся: ускорение воспаления, повреждение эндотелия на фоне окислительного стресса и гиперпродукции цитокинов, что ведет к тромбозам и эмболическим осложнениям [200]; риски связанные с гипергликемией и гипогликемией [89, 95, 230, 246], в том числе на фоне лекарственных взаимодействий (препараты, часто используемые в лечении пациентов с COVID-19, включая системные кортикостероиды или противовирусные препараты, могут ухудшать гликемический контроль); наличие типичных осложнений СД и характерной для него коморбидной патологии (сердечно-сосудистые заболевания, хроническая болезнь почек), что само по себе повышает вероятность возникновения органных нарушений и ухудшает прогноз [57].

Рассмотрим отдельно некоторые патофизиологические механизмы, приводящие к осложнению течения COVID-19 у пациентов с СД.

### 1.1.1 Повышенный риск проникновения и репликации вируса

Одним из возможных механизмов увеличения риска заражения COVID-19 у пациентов с СД является увеличение вирусной нагрузки из-за ускорения проникновения вируса, опосредованного его сродством к АПФ2 (ангиотензинпревращающий фермент 2).

Рецептор входа для SARS-CoV-2, АПФ2, экспрессируется в различных тканях, включая легкие, сердце, почечные каналы, просвет тонкой кишки и кровеносные сосуды [40, 156], и является основным путем проникновения вируса в легкие и другие клетки организма [181].

В условиях нарушения углеводного обмена повышенная экспрессия АПФ2 в легких, почках и сердце была показана в эксперименте (на мышинных моделях СД) [188]. Кроме того, многие лекарства, назначаемые пациентам с СД, такие как агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1), ингибиторы АПФ и статины, повышают экспрессию АПФ2 [81]. Таким образом, из-за повышенной экспрессии рецептора АПФ2 во многих тканях при СД тяжесть COVID-19 может быть выше.

Более того, экспрессия АПФ2 обнаруживается в эндокринной части поджелудочной железы [156]. Однако пока нет научных данных относительно того, может ли воспаление поджелудочной железы у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 привести к декомпенсации или развитию СД.

Также некоторые данные свидетельствуют о связи между АПФ2 и регуляцией глюкозы. Например, было обнаружено, что мыши с выключенным АПФ2 более восприимчивы, чем мыши дикого типа, к дисфункции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, вызванной диетой с высоким содержанием жиров [142].

Кроме того, повышенный уровень глюкозы в крови может увеличивать концентрацию глюкозы в секретах дыхательных путей, а воздействие на эпителиальные клетки легких повышенных концентраций глюкозы значительно увеличило инфицирование вирусом гриппа и его репликацию [174, 117]. Хотя еще предстоит определить, имеют ли значение аналогичные

патофизиологические механизмы при SARS-CoV2, не исключен их вклад в неблагоприятные исходы у больных с COVID-19 и СД.

### **1.1.2 Роль системного воспаления и дисрегуляции иммунной системы при сочетанной патологии.**

При всех вирусных инфекциях успешное избавление от вирусной нагрузки во многом зависит от согласованных действий иммунной системы. При этом пациенты с СД имеют иммунную систему с аномальными цитокиновыми ответами и непропорциональным количеством иммунных клеток. Повышенный уровень глюкозы также может подавлять противовирусный ответ [185].

У пациентов с СД были обнаружены изменения в компонентах врожденной иммунной системы. Например, начальные клеточные процессы по распознаванию и уничтожению патогенов, такие как хемотаксис и фагоцитоз, нарушены на фоне СД [96, 126]. Помимо этого, активность НК-клеток снижена у пациентов с диабетом; также при СД 2 типа присутствует больше провоспалительных макрофагов M1 [112, 120]. Имеются данные в пользу того, что пациенты с СД фактически постоянно имеют признаки хронического системного воспаления низкой интенсивности с дисбалансом Th1 / Th2 [46, 150].

Показана начальная задержка ответа на инфекцию системы гамма-интерферона, в сочетании с гипервоспалительным ответом у пациентов с СД, что может усугубить «цитокиновый шторм» [83]. При этом и в контексте COVID-19 прогрессирование заболевания характеризуется задержкой ответа гамма-интерферона с длительным гипервоспалительным состоянием и более низким числом клеток CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> [202].

Метаанализ, проведенный Zeng F. et al. [235], оценил 16 ретроспективных исследований и обнаружил, что маркеры воспаления, особенно СРБ, прокальцитонин, ИЛ-6 и СОЭ, положительно коррелировали с тяжестью COVID-19.

Также возможен и иной механизм. Так, одно исследование продемонстрировало, что острая респираторная вирусная инфекция стимулирует продукцию гамма-интерферона и приводит к развитию мышечной инсулинорезистентности у пациентов, что требует компенсаторного повышения уровня инсулина для поддержания нормогликемии и усиления иммунного ответа со стороны CD8<sup>+</sup> Т-клеток [192]. Предположительно, у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе или сахарным диабетом такая компенсация может быть недостаточной или неэффективной [221].

Следует отметить, что гиперинсулинемия может оказывать положительное влияние на противовирусный иммунитет за счет прямой стимуляции функции эффекторных Т-лимфоцитов CD8<sup>+</sup>. У мышей с предиабетом и печеночной инсулинорезистентностью, вызванной ожирением, цитомегаловирусная инфекция привела к ухудшению гликемического контроля [192]. Таким образом, во время инфекции SARS-CoV-2 последующие противовирусные иммунные и воспалительные реакции могут привести к изменению чувствительности к инсулину, что может ухудшить метаболизм глюкозы.

Интересно, что респираторно-синцитиальные вирусы увеличивают продукцию гамма-интерферона, избыточная продукция которого и активация НК-клеток способствуют развитию системного воспаления в мышечной и жировой тканях, что негативно сказывается на усвоении глюкозы. [209, 220].

Кроме того, была обнаружена обратная связь между активностью НК-клеток и уровнем контроля глюкозы в пациентов с нарушенным метаболизмом глюкозы. Имеется низкая активность НК-клеток у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, в то время как у пациентов с предиабетом или нормальной толерантностью к глюкозе активность НК-клеток была выше [112]. При проведении множественного регрессионного анализа было выявлено, что уровень HbA1c является независимым фактором, предсказывающим активность НК-клеток у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [112]. Таким

образом, у пациентов со снижением толерантности к глюкозе или СД снижена активность НК-клеток, что может объяснить, почему пациенты с СД более восприимчивы к COVID-19 и имеют худший прогноз, чем пациенты без СД.

Суммируя, следует отметить, что при развитии коронавирусной инфекции на фоне СД имеет место своего рода "порочный круг": нарушения гликемии способствуют дисрегуляции иммунного ответа и активации системного воспаления, что, в свою очередь, ведет к дальнейшему усугублению патологии углеводного обмена. Вместе с тем, характер взаимосвязи между определенными маркерами и медиаторами воспаления, с одной стороны, и особенностями клинического течения сочетанной патологии, с другой стороны, требуют уточнения.

### **1.1.3 Альвеолярная дисфункция**

Исследование Richardson S. et al. [186] показало, что среди всех умерших от COVID-19 именно пациенты с СД с большей вероятностью получили инвазивную механическую вентиляцию легких в отделении интенсивной терапии. Другие исследования показали связь между СД 2 типа и значительным увеличением частоты случаев ИВЛ-пневмонии у взрослых пациентов [79]. Эти наблюдения предполагают, что у пациентов с СД 2 типа могут быть нарушения альвеолярной функции.

Действительно, более ранние исследования показали, что параметры легочной функции, такие как форсированная жизненная емкость легких, общая емкость легких, проницаемость альвеолярной мембраны и альвеолярный газообмен, были значительно снижены у лиц с СД 2 типа [49]. Сообщалось также, что у пациентов с СД снижена форсированная жизненная емкость легких, что, как предполагалось, было связано с плохим гликемическим контролем [119].

В моделях на животных СД был связан с многочисленными структурными изменениями легких, включая усиление проницаемости сосудистой сети и разрушенный альвеолярный эпителий [177].

Примечательно, что базальная мембрана эндотелиальных капилляров и альвеолярный эпителий были значительно толще у лиц с СД, чем в контрольной группе [222].

В исследовании Самсоновой М.В. и др. [30] показано, что в остром периоде болезни морфологической основой проявлений при COVID-19 со стороны дыхательной системы являются экссудативно-пролиферативное воспаление и диффузное повреждение альвеолярного эпителия с его последующим ремоделированием, ателектазы, геморрагические инфаркты, а также кровоизлияния в легочную ткань.

Таким образом, патологическое влияние СД и SARS-CoV-2 на респираторную функцию и состояние альвеолярного эпителия может иметь патогенетически общие элементы, что не исключает взаимного отягощения данных нарушений при сочетанной патологии. Однако в литературе недостаточно данных о степени выраженности поражений легочной ткани при сочетании СД и SARS-CoV-2, требуют дальнейшего уточнения предикторы, клинические маркеры, стойкость и патогенетическая роль.

#### **1.1.4 Нарушение функции почек у пациентов с COVID-19 и СД 2 типа**

SARS-CoV-2 может напрямую вызывать воспаление эндотелиальных клеток сосудов после проникновения вируса через рецептор АПФ2 [210], с последующими нарушениями коагуляции микротромбозами в мелких и крупных сосудах различных органов [203], включая почки.

В случае сочетанной патологии данные нарушения развиваются на фоне долгосрочных микрососудистых осложнений СД. При этом распространенность хронической болезни почек (ХБП) среди пациентов с СД 2 типа очень велика и составляет около 40% [56].

У больных ХБП значительно повышен риск заражения COVID-19 и высокой летальности при развитии заболевания. Отчасти это связано с тем, что причиной ХБП являются основные популяционные болезни (сахарный диабет, гипертензия, ожирение, атеросклероз), а также пожилой возраст,

которые сами способствуют высокой заболеваемости и смертности от COVID-19 [19].

Было показано, что у пациентов, госпитализированных с COVID-19, хроническая болезнь почек является независимым фактором риска внутрибольничной смерти [74]. Недавние исследования показали, что эта ассоциация также присутствует у пациентов с СД. Во французском общенациональном когортном исследовании госпитализированных пациентов с COVID-19 диабетическая болезнь почек была предиктором ранней смерти пациентов с СД [64]. Однако, определенных уровней показателей креатинина и СКФ, при котором обнаруживается негативное влияние COVID-19 с сопутствующим СД на функцию почек, не отмечено. Исследование Alguwaihes A. M. et al. [47] определило повышенный уровень креатинина ( $> 90$  мкмоль/л) как важный прогностический фактор таких исходов, как поступление в отделение интенсивной терапии, интубация, смерть. В британском исследовании СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> была связана с более высокой смертностью, связанной с COVID-19 при СД. Нарастающие стадии ХБП были связаны с постепенно увеличивающимся риском смертности, связанной с COVID-19 [95].

В исследованиях, проведенных в различных странах мира, обнаружена взаимосвязь между инфекцией SARS-CoV-2 и развитием разных форм нефропатий: от острого повреждения почек до почечной недостаточности. Прогноз становится особенно неблагоприятным, когда у пациента присутствуют факторы риска, включая такие коморбидные заболевания, как сахарный диабет. Из этого следует, что дальнейшее исследование влияния COVID-19 на функцию почек и поиски методов снижения смертности от серьезных почечных осложнений у пациентов с COVID-19 остаются приоритетными задачами.

### **1.1.5 Нарушения коагуляции**

В ряде публикаций сообщалось о повышенном риске тромбоэмболии у пациентов с СД в доковидный период времени.

Например, известное популяционное исследование позволило установить, что в сравнении с контрольной группой, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа отмечается повышенная вероятность развития венозной тромбоэмболии [75]. Кроме того, риск тромбоэмболии легочной артерии был выше у пациентов с СД 2 типа, чем у пациентов контрольной группы [75]. Исследование Zhao Z. et al. показало, что частота тромбоза глубоких вен после тотального эндопротезирования коленного сустава была статистически значимо выше у пациентов с СД, чем у пациентов без него [241]. Также было обнаружено, что СД связан с увеличением более чем в два раза риска образования язвы после тромбоза глубоких вен [85]. Таким образом, пациенты с СД вне связи с COVID-19 уже относятся к категории высокого риска тромбоэмболического события или инсульта [164, 167].

В свою очередь COVID-19, и, особенно, его тяжелая форма были связаны со значительно повышенным риском развития тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии [77, 115]. Вероятной причиной риска тромбообразования при COVID-19 считается гиперкоагуляция, которая возникает из-за выраженной воспалительной реакции, вероятно, из-за «цитокинового шторма», наблюдаемого у некоторых пациентов с COVID-19, а также вследствие характерных для данной патологии органических дисфункций, включая почечные и печеночные нарушения.

У значительного числа пациентов с COVID-19 в отделениях интенсивной терапии наблюдается гиперкоагуляция и диссеминированное внутрисосудистое свертывание с повышением уровней D-димера и продуктов распада фибрина/фибриногена [6]. Ряд авторов считают именно эти параметры коагуляции наиболее значимыми с прогностической точки зрения, поскольку они обратно пропорциональны общей выживаемости пациентов [200, 213, 244]. В исследовании Mishra Y et al. также подчеркивается прогностическая роль D-димера, высокий уровень которого был фактором риска госпитальной смерти [227].

Поскольку пациенты с СД имеют повышенный риск более выраженной воспалительной реакции, развития дисфункций печени и почек, они могут подвергаться и большему риску возникновения аномалий коагуляции при COVID-19.

Это подтверждается некоторыми клиническими исследованиями, выполненными в период пандемии [92, 216]. Например, установлено, что при COVID-19 на фоне СД увеличение D-димера носило более выраженный характер; при этом внутри группы больных с нарушениями углеводного обмена большая концентрация D-димера ассоциировалась с ростом потребности в госпитализации в ОРИТ [92].

Однако существуют определенные противоречия в исследованиях о нарушениях гемокоагуляции при COVID-19 и сочетанной патологии, особенно в отношении клинической, патогенетической и прогностической роли отдельных компонентов коагуляционного каскада и маркеров измененного гемостаза.

Например, в исследовании WangZetal [216] было отмечено достоверное увеличение уровня фибриногена у больных с COVID-19 и сопутствующим СД по сравнению с больными новой коронавирусной инфекцией без нарушений углеводного обмена. При этом в группе с сочетанной патологией данный показатель ассоциировался с неблагоприятными исходами, высокой интенсивностью воспаления и выраженной инсулинорезистентностью.

Однако по другим данным [191], уровни фибриногена, АЧТВ и МНО, хотя и были повышены на фоне COVID-19, не демонстрировали различий между группами больных с благоприятными и неблагоприятными исходами (изучаемые выборки включали пациентов как без, так и с нарушениями углеводного обмена).

По мнению других экспертов, среди показателей гемостаза предикторами неблагоприятного течения новой коронавирусной инфекции

были повышенное количество тромбоцитов, МНО, протромбин по Квику и АЧТВ [33].

Таким образом, имеющиеся в литературе данные, с одной стороны, говорят о важности и актуальности изучения процессов гемокоагуляции у больных с СД и COVID-9, а с другой, - указывают на контрастность или несогласованность имеющихся результатов в отношении фибриногена, АЧТВ, МНО и части других параметров, а также на необходимость дальнейшего изучения их клинико-патогенетической и прогностической роли.

### **1.1.6 Патологические изменения печени у пациентов с COVID-19 и СД 2 типа**

COVID-19 может вызывать разную степень поражения печени, включая риск острой печеночной недостаточности, которая чаще встречается у тяжелобольных пациентов с COVID-19 [238]. При этом СД является дополнительным фактором риска поражения печени при COVID-19 [145].

В том числе, Kumar et al. [122] указывают на то, что диабет является одним из предикторов повреждения печени при COVID-19. Исследователи показали, что до 73,3% пациентов с сахарным диабетом, осложненным COVID-19, имеют повреждение печени [122]. Другое исследование с включением 2237 случаев COVID-19 показало, что из 886 пациентов с СД у 16,7% было более чем 2-кратное увеличение АлАТ, а также что СД является независимым предиктором повышения данного показателя [175].

В то же время, авторы недавнего метаанализа отметили, что у пациентов с СД и COVID-19 нечасто выявляется аномальное повышение АлТ и общего билирубина [130].

Собственно, механизм влияния СД на повреждение печени у пациентов с COVID-19 на сегодняшний день остается неясным. Li R. et al. [130] предполагают, что гипергликемия способствует репликации SARS-CoV-2, что увеличивает степень вирусной инвазии. Это усиливает системную

воспалительную реакцию, вызывая повреждение или отказ нескольких органов. Эти факторы могут быть дополнительно усилены COVID-19, что приводит к выраженным системным воспалительным реакциям и иммунной дисфункции.

Печень является важным иммуномодулирующим органом, который участвует в фагоцитозе экзогенных микроорганизмов и высвобождении цитокинов. Сочетание СД с COVID-19 увеличивает иммуномодулирующую нагрузку на печень. Возникающие воспалительные реакции и цитокиновый шторм могут затронуть различные органы, включая дополнительное повреждение печени. Также некоторые гипогликемические препараты могут негативно повлиять на состояние печени: например, акарбоза способна вызвать аномальное повышение уровня трансаминаз [71], а метформин - усугубить иммуноопосредованное повреждение гепатоцитов [211].

Таким образом, имеются весомые предпосылки считать, что повреждение печени может иметь существенное клиничко-патогенетическое значение при сочетании COVID-19 и СД, однако его роль требует уточнения, в том числе из-за противоречивых данных о динамике маркеров повреждения гепатоцитов при сочетанной патологии [130,175].

### **1.1.7 Клиничко-патогенетическая роль гипергликемии и инсулинорезистентности при сочетании СД и COVID-19.**

Как уже было упомянуто, СД 2 типа является состоянием, ассоциированным с течением COVID-19 в более тяжелой форме и вызывающим высокую смертность пациентов [6, 16, 28, 213], причем негативное влияние данной эндокринной патологии на течение вирусного заболевания может быть опосредовано многими механизмами (см. пп 1.1.1. – 1.1.6).

Возникает закономерный вопрос относительно роли собственно гликемических нарушений, которые являются ключевой чертой СД, в

развитии всех перечисленных характерных для сочетанной патологии линико-патогенетических сдвигов.

Недавнее исследование, проведенное среди 7300 госпитализированных пациентов с COVID-19, показало, что у пациентов с СД и плохо контролируемой гликемией был более высокий уровень смертности по сравнению с пациентами, у которых уровень глюкозы в крови контролировался [246].

Заметим, что острая (стрессовая) гипергликемия сама по себе в условиях тяжелого заболевания или хирургического вмешательства связана с более длительным пребыванием в больнице, высокими рисками инфекционных осложнений, длительным проведением ИВЛ и повышенной смертностью [162]. Стресс-гипергликемия возникает у людей без СД и, как полагают, является результатом всплеска катехоламинов и особенно кортизола в ответ на острый стресс [147]. Транзиторная гипергликемия ранее была описана при атипичной пневмонии. Следует отметить, что такая гипергликемия сохраняется до 3 лет после выздоровления от атипичной пневмонии, что может указывать на долгосрочное повреждение  $\beta$ -клеток поджелудочной железы [231].

Нарушение метаболизма глюкозы при COVID-19 также может возникать у лиц без предшествующего СД в связи с прямым повреждением  $\beta$ -клеток, что приводит к их апоптозу, вызывая относительный дефицит инсулина и острое гипергликемическое состояние. В том числе, в период пандемии был описан впервые возникший диабет с кетоацидозом у ранее здоровых людей; это вполне может быть связано с повреждением  $\beta$ -клеток, вызванным инфекцией [11, 72, 93].

Не меньшее клико-патогенетическое значение может иметь декомпенсация углеводного обмена, которая возникает у больного СД на фоне новой коронавирусной инфекции.

Как было отмечено ранее, АПФ2 экспрессируется на альвеолярных клетках легких и служит местом проникновения вируса в организм, при этом

экспрессия АПФ2 увеличивается у пациентов с СД и в ответ на гипергликемию [15, 22]. Более высокая экспрессия «рецепторных» сайтов в легочной системе может помочь объяснить большую склонность пациентов с СД и гипергликемией к возникновению тяжелой формы COVID-19.

Вместе с тем, при сочетанной патологии могут играть роль те изменения дыхательной системы, которые возникают на фоне СД в силу предшествующей хронической гипергликемии, в период до развития новой коронавирусной инфекции. Гистопатологические изменения в легких у пациентов с СД включают утолщение альвеолярной, эпителиальной и базальной пластинки легочных капилляров [176]: гипергликемия вызывает микроангиопатию альвеолярных капилляров и неферментативное гликирование белков в легких, что делает коллаген менее восприимчивым к протеолизу, приводит к его накоплению в соединительной ткани и вызывает рестриктивные дыхательные нарушения. Потеря упругости легких также приводит к коллапсу мелких дыхательных путей во время выдоха [118]. Помимо этого, гипергликемия снижает мукоцилиарный клиренс, что может привести к усилению легочной инфекции [32, 110]. Кроме того, она может снижать силу дыхательной мускулатуры, приводя к функциональным нарушениям легких [110]. Высокие уровни глюкозы стимулируют синтез провоспалительных цитокинов, что приводит к окислительному стрессу; кроме того, стимулируется выработка молекул адгезии, которые опосредуют воспаление ткани [157].

При сочетании СД и COVID-19 патологические эффекты гипергликемии могут быть опосредованы и другими механизмами. Было показано, например, что увеличение уровня глюкозы в моноцитах человека напрямую способствует увеличению репликации SARS-CoV-2, а гликолиз ее поддерживает за счет продукции митохондриальных активных форм кислорода и активации фактора  $1\alpha 20$ .

Поэтому представляется закономерным, что СД часто приводит к тяжелым формам инфекции SARS-CoV-2, по сравнению с пациентами без

данного заболевания [63, 225], а кроме того, неправильное регулирование уровня глюкозы в организме предсказывает увеличение потребности в лекарствах, госпитализации, а также повышение риска смертности [76].

Следует отметить, что ухудшение гликемии является типичным последствием COVID-19 у пациентов с нарушенной регуляцией глюкозы или СД. Например, у пациентов, которым необходим инсулин, заболевание SARS-CoV связано с резким увеличением потребности в высоких дозах этого препарата (часто достигающих или превышающих 100 МЕ в день) [227]. Вероятно, изменения в потребности в инсулине связаны с уровнем воспалительных цитокинов [87]. Хотя кетоацидоз обычно ассоциируется с сахарным диабетом 1 типа, при COVID-19 также зарегистрированы случаи развития кетоацидоза у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Так, в исследовании было обнаружено, что 77% пациентов с COVID-19 и кетоацидозом имели диагноз сахарного диабета 2 типа. Это указывает на возможность развития кетоацидоза у данной группы пациентов и необходимость дополнительных исследований в этой области [168].

Значительную роль при COVID-19 играет инсулинорезистентность.

Было предположено несколько механизмов, с помощью которых возникновение воспаления, спровоцированного вирусами, увеличивает инсулинорезистентность [192]. Например, При пневмонии, вызванной коронавирусом (SARS и MERS), вирусные частицы и воспалительные медиаторы активно проникают в легкие, вызывая острое воспаление и повреждение легочной ткани. Это может привести к развитию острой респираторной дистресс-синдрома (ОРДС) и, в некоторых случаях [70]. Вирусы могут вызывать иммунные реакции в организме, в результате чего высвобождаются воспалительные медиаторы, такие как цитокины и интерфероны. Эти воспалительные медиаторы могут непосредственно воздействовать на скелетные мышцы и печень, вызывая изменения в их функциях.

В результате воспаления, скелетные мышцы могут страдать от миалгий (боли в мышцах) и слабости. Это может привести к ограничению физической активности и снижению метаболической активности мышц, что может негативно сказаться на способности организма к поглощению глюкозы. Кроме того, воспаление может снижать чувствительность мышц к инсулину, что препятствует нормальному поглощению глюкозы и может привести к увеличению уровня сахара в крови.

Печень также может оказаться под влиянием воспаления, вызванного вирусами. Воспалительные медиаторы могут вызвать изменения в функции печени, такие как снижение активности гликоген-синтезирующих ферментов и снижение экспрессии рецепторов инсулина. Это может привести к нарушению нормального метаболизма глюкозы в печени и снижению ее способности усваивать и хранить глюкозу, что также может увеличить уровень сахара в крови.

Таким образом, воспаление, вызванное вирусами, может увеличивать несколько механизмов, которые оказывают влияние на функции скелетных мышц и печени - основных инсулино-чувствительных органов. Это может привести к нарушению инсулино-опосредованного поглощения глюкозы и повышению уровня сахара в крови. [90]. Полиорганная недостаточность относится к состоянию, при котором несколько органов испытывают снижение своих функций. В случае тяжелой формы COVID-19, прежде всего, затрагиваются органы, такие как легкие, сердце, печень и почки. Повреждение печени может привести к нарушению обмена веществ, включая глюкозу, что может способствовать повышению уровня сахара в крови и развитию диабета у пациентов с COVID-19 [103].

К числу инсулино-чувствительных клеток относятся и адипоциты; в жировой ткани инсулинорезистентность приводит к повышенному высвобождению свободных жирных кислот (СЖК) и воспалительных цитокинов, таких как IL-6, TNF $\alpha$  и лептин [166]. Повышенные СЖК поглощаются печенью и откладываются в виде триацилглицеринов или

секретируются как ЛПОНП (липопротеины очень низкой плотности), приводящие к гипертриглицеридемии. Повышенные триглицериды крови откладываются в скелетных и сердечных мышцах, в других инсулиночувствительных клетках, и снижают их чувствительность к инсулину. Высокий уровень СЖК также стимулирует атипичную протеинкиназу С (PKC), которая ингибирует передачу сигналов инсулина и захват глюкозы в скелетных мышцах, приводит к избыточному глюконеогенезу в печени [242]. Кроме того, СЖК напрямую активирует TLR4 (Toll-Like Receptor 4), которые в основном экспрессируются на клетках иммунной системы, включая моноциты, макрофаги и дендритные клетки; активация этого рецептора приводит к секреции цитокинов и воспалительной реакции [163].

Таким образом, существующее ранее воспалительное состояние, связанное с дислипидемией и инсулинорезистентностью, усиливает воспалительный ответ на инфекцию SAR-CoV-2.

Недавнее исследование роли сопутствующих заболеваний у пациентов с СД 2 типа, у которых развился тяжелый COVID-19, показало, что ожирение является важной сопутствующей патологией, связанной с высокими показателями госпитализаций в отделение интенсивной терапии и смертности [64]. Хорошо известно, что морбидное ожирение увеличивает риск ОРДС и может привести к затруднению интубации у тех, кому требуется респираторная поддержка [22]. Возможные механизмы, лежащие в основе дыхательной недостаточности, включают нарушение механики дыхания, повышенное сопротивление дыхательных путей и нарушение газообмена с низкой силой дыхательных мышц и объемом легких [160].

Подобно СД 2 типа, ожирение посредством увеличения инсулинорезистентности может привести к ухудшению течения COVID-19 [35, 219]. Кроме того, ожирение и инсулинорезистентность тесно связаны с гипертонией, сердечно-сосудистыми заболеваниями, нарушениями углеводного обмена [7, 17, 29, 27, 34, 196], что может еще больше ухудшить прогноз при COVID-19.

Таким образом, есть убедительные данные о негативном влиянии гипергликемии на исходы сочетанной патологии. Активно изучаются иммунологические и метаболические пути реализации неблагоприятных клинических эффектов гипергликемии на фоне новой коронавирусной инфекции: например, значительное внимание уделяется отрицательному воздействию на репликацию вируса, дисфункцию печени, липидный обмен, инсулинорезистентность. Вместе с тем, недостаточно данных относительно связи гипергликемии с показателями нарушений гемокоагуляции, некоторыми воспалительными и другими биохимическими маркерами, что требует уточнения в ходе дальнейших исследований.

## **1.2 Непрерывное мониторирование глюкозы крови у госпитализированных больных СД на фоне COVID-19**

Как уже было отмечено, присоединение COVID-19 на фоне СД способствует ухудшению нарушений обмена углеводов, которые влияют на прогноз неблагоприятно [60, 132, 226, 236, 245], что справедливо в отношении как гипер- [60, 132, 226], так и гипогликемии [184, 236, 245].

Известно, что гипергликемия является фактором риска, связанным с худшими исходами у пациентов в остром состоянии [128]. Однако не только гипер-, но и гипогликемия может привести к сердечно-сосудистым и другим осложнениям, что также оказывает неблагоприятное влияние на прогноз [104]. Очевидно, что любые дисгликемические нарушения могут усугубить течение COVID-19.

Определение уровня глюкозы в крови в лабораторных условиях, как и самоконтроль гликемии с помощью глюкометра, безусловно, важны при ведении пациентов с СД и сопутствующей патологией. Однако в условиях госпитализации больного СД с COVID-19 даже частое измерение уровня глюкозы в крови с помощью стационарного анализатора может оказаться недостаточным для адекватной оценки эффективности и безопасности лечения, не дать полноценной информации относительно наличия

дисгликемических нарушений и variability гликемии во время нахождения в стационаре.

Все это привлекает специалистов к возможностям НМГ, которое является методом, позволяющим существенно расширить представление о качестве компенсации углеводного обмена.

Путем непрерывного мониторинга не только увеличивается количество измерений уровня глюкозы, но и обеспечивается детальная информация о характере и тенденциях изменений. Это позволяет обнаружить скрытые ночные гипогликемии, постпрандиальные гипергликемии и скорректировать терапию для снижения уровня сахара в крови [23], что крайне важно в том числе при сочетанной патологии.

Особой ситуацией является начало и завершение терапии ГКС у пациента с инфекцией SARS-CoV-2 и СД, так как в этих условиях имеются колебания степени инсулинорезистентности и дополнительное влияние на уровень гликемии, в первую очередь, развитие стероид-индуцированных гипергликемий. В настоящее время проводятся исследования по разработке подходов к профилактике и лечению данных проблем при COVID-19. Однако, существующие рекомендации в значительной степени основаны на мнении экспертов, поскольку существует недостаток научных исследований, посвященных этому вопросу [183].

Очевидно, необходимо проводить дополнительные исследования для более глубокого изучения распространенности, специфических характеристик и факторов, вызывающих нарушения уровня глюкозы у пациентов с сочетанием COVID-19 и СД, включая случаи применения системных глюкокортикостероидов в качестве лечения.

Эта задача требует более частого и продолжительного мониторинга уровня глюкозы, и для этого может быть использована техника непрерывного мониторинга гликемии. В условиях пандемии данная технология оказалась востребована, но больше в плане удаленной оценки гликемии при СД, либо в качестве альтернативы стандартным частым заборам крови у

больных COVID-19 тяжелого течения в отделении реанимации и интенсивной терапии [53, 108, 206, 207].

Однако, отсутствуют подтвержденные исследования с использованием непрерывного мониторинга гликемии, чтобы определить условия, частоту и особенности гипер- и гипогликемий у пациентов с COVID-19 и СД, находящихся в общих отделениях инфекционных стационаров и получающих стандартную терапию, включая глюкокортикостероиды.

Для людей с COVID-19 и ранее существовавшим СД 2 ключевой задачей для клиницистов является улучшение результатов в условиях неопределенности относительно степени гликемического контроля, который следует поддерживать постоянно, и любого влияния на преимущества и риски лечения в целом [132].

Таким образом, Анализ непрерывного мониторинга уровня глюкозы, который позволяет определить продолжительность нормального, низкого и высокого уровня гликемии, а также амплитуду колебаний глюкозы в течение суток, может в значительной степени улучшить качество оценки контроля уровня гликемии в целом при сочетанной патологии, что должно стать предметом дальнейших исследований.

### **1.3 Антигипергликемическая терапия и COVID-19**

Выбор сахароснижающей терапии пациенту с сочетанием COVID-19 и СД 2 остается предметом активного интереса специалистов.

Наиболее важные данные по этой проблеме, которые были накоплены за время пандемии отечественными и зарубежными исследователями, были проанализированы и аккумулированы в недавно опубликованном консенсусном решении совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов [12]. 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 в условиях инфекционного стационара у пациентов средней тяжести, также предусмотрены, при учете возможных противопоказаний и под строгим контролем лечащего врача.

Остановимся подробнее на возможностях приема сахароснижающих препаратов при сочетании COVID-19 и СД2.

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 нередко используются для снижения уровня глюкозы в крови и для лечения СД 2 типа при COVID-19. Известно, что дипептидилпептидаза-4 (ДПП-4), или CD26, играет важную роль в гомеостазе глюкозы [82]. Кроме того, ДПП-4 играет роль в работе иммунной системы в качестве маркера активированных Т-лимфоцитов и регулятора экспрессии многих хемокинов, включая CCL5, CXCL12, CXCL2 (также известный как GRO-b) и CXCL11 (или I-TAC) [125, 151].

Доступные данные о инфекциях верхних дыхательных путей вызывают беспокойство в отношении потенциально повышенного риска развития вирусных инфекций у людей, использующих ингибиторы ДПП-4 [224], учитывая способность ДПП-4 являться рецептором для SARS-CoV-2 [131]. Однако данные клинических испытаний о связи между использованием ингибиторов ДПП-4 и риском внебольничной пневмонии у пациентов с СД 2 типа не подтверждают такого риска [88]. Интересно, что определенные полиморфизмы белка ДПП-4, обнаруженные у людей в Африке, были связаны со снижением вероятности заражения коронавирусом Ближневосточного респираторного синдрома [114]. Уровни ДПП-4 в плазме у пациентов с данным синдромом были статистически значимо снижены [99], что свидетельствует о защитной роли ДПП-4.

На сегодняшний день известно, что экспрессия ДПП-4 в селезенке, легких, печени, почках и некоторых иммунных клетках, по-видимому, изменена у пациентов с СД 2 типа [159]. Тем не менее, неясно, может ли ДПП-4 играть роль рецептора вируса или являться защитным механизмом во время инфекции SARS-CoV-2.

Взаимодействия между ДПП-4 и ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (включая АПФ2) до конца не изучены [42, 101]. Существует генетическая связь между ДПП-4 и РААС (ренин-ангиотензиновая система), которые связаны с увеличенным риском заражения SARS-CoV-2, особенно у пациентов с сахарным диабетом [208]. Доказано это было в исследованиях, которые установили, что экспрессия ДПП-4 увеличивалась в Т-лимфоцитах крови пациентов с СД 2 и соотносилась с инсулинорезистентностью [127], а повышенная регуляция ДПП-4 у животных с СД вела к нарушению иммунных ответов [189].

В исследованиях сердечно-сосудистых исходов при лечении ингибиторами ДПП-4 у пациентов с СД 2 типа, которые проводились до пандемии, терапия ДПП-4 оказалась нейтральной [243], хотя имелись и другие, довольно противоречивые мнения экспертов [78, 135, 153, 161].

Рассмотрим также возможности использования аналогов человеческого ГПП-1. Терапия большинством аналогов ГПП-1 у пациентов с СД 2 типа снижала частоту серьезных неблагоприятных сердечных событий в исследованиях сердечно-сосудистых исходов [137]. ГПП-1 приводит к улучшению обмена глюкозы, а активация рецепторов ГПП-1 вызывает не только этот эффект, но и несколько других плейотропных эффектов. У людей рецепторы ГПП-1 широко распространены в различных клетках и органах, таких как почки, легкие, сердце, эндотелиальные и нервные клетки. Лечение, основанное на использовании ГПП-1, снижает уровень различных воспалительных цитокинов и инфильтрацию иммунных клеток в печени, почках, легких, головном мозге и сердечно-сосудистой системе. [138]. В моделях атеросклероза на животных аналог ГПП-1 эксендин-4 существенно снижал накопление моноцитов и макрофагов в сосудистой стенке и ингибировал атерогенез, регулируя воспаление в макрофагах [52]. Кроме того, эксендин-4 проявлял ренопротекторные эффекты на животных моделях [116]. Инфузии нативного ГПП-1 пациентам с СД снижали уровни в плазме IL-6, молекул межклеточной адгезии 1 (ICAM-1) и маркеров окислительного

стресса [68]. Было показано, что аналоги ГПП-1 полезны для лечения хронических воспалительных заболеваний, таких как неалкогольная жировая болезнь печени, атеросклероз и нейродегенеративные расстройства [133], и эти эффекты, по-видимому, в первую очередь опосредованы снижением активности воспаления.

Также рассмотрим особенности применения ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (НГЛТ-2).

Ингибиторы НГЛТ-2 действуют на почки, снижая уровень глюкозы в крови, и используются для лечения СД 2 типа. У пациентов с СД 2 типа лечение ингибиторами НГЛТ-2 снижает инфильтрацию воспалительных клеток в артериальные бляшки [223], уровни экспрессии мРНК некоторых цитокинов и хемокинов [86]. Однако лечение ингибиторами НГЛТ-2 может вызвать кетоацидоз [91], особенно у тяжелобольных пациентов.

Важно отметить, что ингибиторы НГЛТ-2 оказывает сильное влияние на экскрецию глюкозы и натрия с мочой, что приводит к осмотическому диурезу и потенциальному обезвоживанию, а также к увеличению экскреции мочевой кислоты с мочой, что, как предполагалось, является фактором риска острого повреждения почек.

Эти свойства ограничивают показания к приему препаратов группы ингибиторов НГЛТ-2 в случае сочетанной патологии. В том числе, госпитализированным среднетяжелым и тяжелым пациентам такое лечение не показано.

Тиазолидиндионы являются агонистами PPAR $\gamma$  (рецептор, активируемый пероксисомными пролифераторами), ядерного рецептора, который регулирует транскрипцию различных генов, участвующих в метаболизме глюкозы и липидов [23]. Во многих фундаментальных исследованиях и исследованиях на животных было обнаружено, что тиазолидиндионы снижают инсулинорезистентность и обладают предполагаемым противовоспалительным и антиоксидантным действием, способствуя их антиатеросклеротическим свойствам [129, 136]. Благодаря

этим свойствам тиазолидиндионы могут оказывать защитное действие на сердечно-сосудистую систему. В РКИ Liu J, Wang LN. [139], в которых сравнивали тиазолидиндионы с плацебо для вторичной профилактики инсульта и связанных с ним сосудистых событий у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, лечение тиазолидиндионами уменьшало рецидив инсульта по сравнению с плацебо.

Однако, терапия тиазолидиндионами была связана с увеличением веса и отеками и, что более важно, с обострением сердечной недостаточности [109]. Эти результаты не подтверждают возможность использования тиазолидиндионов у пациентов с COVID-19.

Инсулин рекомендуется использовать в основном для среднетяжелых и тяжелых больных пациентов с СД, инфицированных SARS-CoV-2. Оптимальный контроль глюкозы с помощью инсулина статистически значимо снижал уровни IL-6 и D-димера, улучшал тяжесть заболевания у пациентов с COVID-19 с СД или без него [190]. Безусловным преимуществом инсулина является предоставляемая им возможность добиться контроля гликемии у большинства госпитализированных больных, в том числе с неблагоприятным течением вирусной инфекции и осложнениями. К недостаткам следует отнести необходимость наличия квалифицированного медицинского персонала, без чего правильный подбор и проведение терапии невозможны.

Метформин показал противовоспалительное действие в доклинических исследованиях, и, кроме того, его прием снижает циркулирующие уровни биомаркеров воспаления у пациентов с СД 2 типа [62]. В исследовании, в котором сравнивались исходы госпитализированных пациентов с COVID-19 и СД (средний возраст 64 года, 53% мужчины) внутрибольничная смертность была значительно ниже у пациентов, получавших метформин (2,9% против 12,3%;  $P = 0,01$ ) [143]. Однако, это могло быть вызвано систематической ошибкой отбора, поскольку пациентов с тяжелыми респираторными проблемами нельзя лечить метформином. Также и по данным Шестаковой М. В. и соавт. [36], которые провели ретроспективный анализ базы Федерального

регистра СД, включивший 309 пациентов с СД 2 типа с перенесенной COVID-19 пневмонией, летальность оказалась достоверно ниже у лиц, получающих метформин ( $p < 0,0001$ ).

Говоря о производных сульфонилмочевины, заметим, что благодаря хорошему гипогликемическому эффекту и низкой цене они удобны и практичны для многих пациентов с СД, включая среднетяжелых амбулаторных и госпитализированных больных с SARS-Cov-2.

Kan C. et al. [105] сообщили о том, что использование сульфонилмочевины у пациентов с COVID-19 было связано с более низкой смертностью. Однако конкретный основной механизм неясен. Поэтому если функция островков является приемлемой, Kan C. et al. [105] рекомендуют рассмотреть препараты сульфонилмочевины для лечения пациентов с СД 2 типа, у которых есть COVID-19. При этом стоит учитывать, что препараты сульфонилмочевины легко могут вызвать гипогликемию; следовательно, использование препаратов сульфонилмочевины у пациентов с тяжелой формой COVID-19 требует тщательного контроля уровня глюкозы в крови. По этой же причине Futatsugi H. et al. [84] указывают на нецелесообразность использования препаратов сульфонилмочевины у пациентов с тяжелой формой COVID-19. Тем не менее, Kim et al. [113] сообщили об отсутствии различий в смертности (OR 0,84; 95% ДИ 0,23–3,09) между принимавшими и не принимавшими препараты сульфонилмочевины и лицами. Аналогичным образом, Wargny et al. [217] сообщили об отсутствии разницы в смертности (OR, 0,83; 95% CI, 0,67–1,03) между пользователями препаратов сульфонилмочевины и лицами, не принимавшими их, в течение 28 дней.

Следует иметь в виду, что разные препараты сульфонилмочевины отличаются по профилю безопасности. Например, гликлазид МВ характеризуется низким риском гипогликемии. Так, исследование DIA-RAMADAN показало безопасность гликлазида МВ в период Рамадана в реальной клинической практике [221]: лица, соблюдавшие пост и принимавшие данный препарат, не имели эпизодов тяжелой гипогликемии, а

симптоматическая гипогликемия возникала лишь у 2,2% пациентов во время и  $\leq 0,3\%$  до или после голодания при поддержании стабильного гликемического контроля и веса. Эти результаты демонстрируют преимущества гликлазида МВ в “ситуации риска”, когда шанс гипогликемии возрастает, что относится в том числе к лечению среднетяжелых больных с COVID-19 и СД 2 в стационаре.

Кроме того, известны кардио- и нефропротективные свойства данного препарата [20], что также немаловажно для больного с сочетанной патологией. Еще одна важная в эпоху COVID-19 особенность данного препарата состоит в его способности подавлять вирус SARS-Cov-2 в эксперименте [194].

Наконец, в пользу применения гликлазида МВ в госпитале для лечения среднетяжелых больных с COVID-19 говорит обеспечиваемое им удобство в организации лечебного процесса, возможность существенной экономии профессионального времени медицинского персонала.

Несмотря на очевидные преимущества применения гликлазида МВ в инфекционном стационаре, в литературе крайне мало работ по данной тематике [21], что делает необходимым более глубокое изучение ближайших и более отдаленных результатов приема данного препарата стационарными больными с сочетанной патологией

Таким образом, сахароснижающие препараты, традиционно используемые для лечения СД, могут влиять на патогенез и клиническое течение COVID-19 [134], что необходимо учитывать при организации лечебного процесса.

Среди пероральных сахароснижающих средств хорошие перспективы в плане применения в стационаре может иметь гликлазид МВ, с учетом его безопасности в отношении гипогликемии, нефро- и кардиопротективных свойств, способности к подавлению коронавируса, а также удобства использования в общем отделении инфекционного госпиталя. Однако данных касательно опыта назначения препарата стационарным больным крайне мало, что требует продолжения исследований в данном направлении.

Суммируя, следуют отметить актуальность и социально-медицинскую значимость проблемы ведения пациентов с сочетанием новой коронавирусной инфекции и сахарного диабета. При этом требуют уточнения некоторые аспекты, касающиеся изучения клинико-патогенетических особенностей сочетанной патологии. В том числе, имеются противоречивые сведения о характере и выраженности некоторых коагуляционных и воспалительных нарушений, а также их взаимосвязи с декомпенсацией углеводного обмена на фоне инфекции SARS-Cov-2. Хотя важность детального изучения характера и вариабельности гликемических нарушений у стационарных больных с сочетанной патологией не вызывает сомнений, данные об использовании НМГ в целях изучения углеводного обмена у данного контингента больных минимальны. Несмотря на подтвержденную экспертами возможность применения гликлазида МВ у среднетяжелых больных с сочетанной патологией, ближайшие и отдаленный результаты такой терапии мало изучены.

Прояснение перечисленных вопросов могло бы способствовать оптимизации ведения больных с сочетанием COVID-19 и СД2.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Структура и дизайн исследования

Научная работа одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Приволжского исследовательского медицинского университета» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 06 от 14.04.2023 г.).

По своему характеру исследование являлось открытым сравнительным проспективным и осуществлялось в 2 этапа. Схема его дизайна приведена в таблице 1.

Таблица 1.

#### Дизайн исследования

<b>1 этап</b> <b>139 госпитализированных пациента с COVID-19</b>	
<i>Госпитальный период 1-го этапа исследования</i>	
<b>Группа 1</b> (основная): <u>COVID-19 + СД 2 типа</u> (n=42)	<b>Группа 2</b> (контрольная): <u>COVID-19 без нарушений</u> <u>углеводного обмена</u> (n=82)
Клиническое обследование при поступлении/в динамике госпитального периода (n=124): клинико-демографические показатели, данные относительно сопутствующей патологии и проводимой терапии, оценка тяжести вирусной пневмонии, сатурации кислорода, объема повреждения легочной ткани	
Исследование гематологических показателей при поступлении/в динамике (n=124)	

Исследование маркеров системного воспаления при поступлении/в динамике (n=124)	
Исследование показателей гемокоагуляции при поступлении/в динамике (n=124)	
Исследование функционального состояния печени при поступлении/в динамике (n=124)	
Исследование функционального состояния почек при поступлении/в динамике (n=124)	
Исследование углеводного обмена при поступлении/в динамике (n=124):	
Глюкоза крови при поступлении и в динамике на этапе госпитализации (n=42) Гликированный гемоглобин HbA1c% (n=42) НМГ (n=7)	Глюкоза крови при поступлении (n=82)
<i>Постгоспитальный период 1-го этапа исследования</i>	
12-месячное проспективное исследование, в ходе которого наблюдались пациенты с СД 2 после госпитализации по поводу COVID-19 (контрольные визиты через 3, 6 и 12 месяцев)	
<b>2 этап</b> <b>42 пациента с СД 2 типа</b>	
НМГ в условиях эндокринологического отделения стационара, в том числе в период его перепрофилирования в отделение для лечения больных COVID-19 (n=21, основная группа), и вне данного периода (n=21, контрольная группа)	

<p><b>Группа 3</b> (основная): <b><u>СД + COVID-19</u></b> (n=21)</p>	<p><b>Группа 4</b> (контрольная): <u>СД</u> (n=21)</p>
---	--

Первый этап настоящего исследования был инициирован в условиях временного инфекционного стационара на базе Университетской клиники ФГБОУ ВО "Приволжского исследовательского медицинского университета" Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Нижнего Новгорода.

В данном стационаре в период с 18 мая по 13 июля 2020г наблюдались 139 пациентов с подтвержденным COVID-19. Средний возраст всех включенных в исследование составил  $56,5 \pm 14,38$  лет. Женщин среди них было около  $2/3$  (91, или 65,5%), мужчин -  $1/3$  (48, или 34,5%).

Все 139 последовательно госпитализированных в стационар пациентов с COVID-19 первоначально рассматривались как кандидаты на включение в исследование.

Все они соответствовали следующим критериям включения:

- 1) это были взрослые пациенты обоих полов в возрасте  $\geq 18$  лет, которые дали
- 2) письменное информированное добровольное согласие на забор биологических материалов и участие в исследовании,
- 3) имели положительный анализ на COVID-19 по мазку из носоглотки и ротоглотки,
- 4) а также вирусную пневмонию по результатам компьютерной томографии (КТ).

Следует отметить, что 57 из 139 больных характеризовались гипергликемией при поступлении. При их дальнейшем обследовании, у 42 больных был диагностирован сопутствующий СД 2 типа, у 2 - СД 1 типа и у

13 человек - предиабет (при постановке диагноза учитывались данные анамнеза о наличии нарушений углеводного обмена до госпитализации, результаты исследования гликемии в динамике, показатели гликированного гемоглобина при поступлении). В дальнейшем пациенты с СД 1 типа и предиабетом были исключены из исследования.

Таким образом, общими критериями исключения из исследования стали:

- 1) отказ пациента от участия в исследовании,
- 2) СД 1 типа,
- 3) диагноз предиабета.

В итоге из всех госпитализированных пациентов были сформированы 2 группы наблюдения: группа 1 – основная (42 больных COVID-19 с сопутствующим СД 2 типа) и группа 2 – контрольная (82 заболевших COVID-19 без нарушений углеводного обмена).

Все больные были обследованы в период госпитализации; в обеих группах наблюдения клиничко-лабораторные данные сопоставлялись исходно (при поступлении, на 3-5 дни и в конце госпитализации).

В постгоспитальном периоде в исследовании продолжили участие 34 пациента основной группы (из 42 первоначально включенных в нее лиц 4 умерли в стационаре и 4 не были доступны для контакта после выписки). Оставшиеся больные были повторно обследованы на визитах динамического наблюдения через 3, 6 и 12 месяцев после выписки.

Второй этап исследования был направлен на более детальное изучение гликемического профиля у стационарных больных с сочетанной патологией. Он проводился на базе перепрофилированного в инфекционный стационар эндокринологического отделения ГБУЗ НО «Городской клинической больницы №13» г. Нижнего Новгорода, где госпитализированным пациентам с COVID-19 и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа в период 2020 – 2021

гг. проводилось непрерывное мониторирование глюкозы (НМГ) (группа 3, основная, n=21).

Критериями включения в основную группу 3 были:

- 1) наличие COVID-19, потребовавшего госпитализации в общее отделение инфекционного госпиталя,
- 2) наличие СД 2 типа.

При этом подходы к постановке диагнозов COVID-19 и сопутствующего СГ 2 были аналогичны использованным ранее, на 1-м этапе исследования.

Группа 4 (n=21) была сформирована по принципу «случай-контроль» относительно группы 3: после вхождения больного с COVID-19 и СД 2 в основную группу, в контроль включали госпитализированного пациента СД 2 того же пола и относящегося к той же возрастной декаде, которому проводилось НМГ в условиях того же эндокринологического отделения, но вне периода его перепрофилирования для лечения больных COVID-19.

Критерием исключения из исследования при формировании обеих групп наблюдения 2-го этапа исследования был отказ пациента от участия в нем и/или от проведения НМГ.

Более подробная характеристика 1, 2, 3 и 4 групп наблюдения представлена ниже (см. пп. 2.4 и 2.5).

## **2.2 Методы исследования**

Всем пациентам было проведено обследование, включающее в себя ряд показателей.

### **2.2.1 Данные анамнеза.**

Осуществлялся сбор жалоб, данных анамнеза по сахарному диабету (наличие/отсутствие), при его наличии уточнялись длительность, приемы и дозы сахароснижающих препаратов.

### 2.2.2 Данные объективного осмотра.

Был проведен общий объективный осмотр, включающий измерение ЧСС, АД, ЧДД, измерение роста и веса пациента для определения индекса массы тела (ИМТ).

### 2.2.3 Общеклиническое исследование.

**Общий анализ крови (ОАК)** проводился на базе Университетской клиники ФГБОУ ВО "Приволжского исследовательского медицинского университета" МЗ РФ, используя стандартные лабораторные методики на автоматическом гематологическом анализаторе Pentra 60 (Horiba ABX, Франция). Определяли гемоглобин (референсный интервал для женщин – 113-155 г/л и 130-171 г/л – для мужчин), гематокрит (35,29-47,09% – для женщин и 38,59-51,16% для мужчин), количество лейкоцитов ( $2,57-10,46 \cdot 10^9/\text{л}$ ), лимфоцитов в абсолютном ( $1-3 \cdot 10^9/\text{л}$ ) и относительном (17,1-47,6%) значениях, моноцитов в абсолютном ( $0,3-1 \cdot 10^9/\text{л}$ ) и относительном (4,87-12,29%) значениях. Для определения СОЭ использовали метод проточной цитометрии с помощью анализатора гематологического XT-4000 i (Sysmex, Япония) с использованием контрольных материалов и реагентов фирмы производителя (референсный интервал для женщин – 2-15 мм/ч и 2-10 мм/ч – для мужчин).

**Оценка функционального состояния печени** проведена путем определения содержания трансаминаз в лаборатории Университетской клиники ФГБОУ ВО "Приволжского исследовательского медицинского университета" МЗ РФ по Райтману-Френкелю, являющийся колориметрическим методом определения активности аспартатаминотрансферазы (АсАТ) и аланин-аминотрансферазы (АлАТ) в

сыворотке крови. В результате реакции трансаминирования, катализируемой АсАТ, образуется щавелевоуксусная кислота, в реакции, катализируемой АлАТ, — пировиноградная кислота. Щавелевоуксусную кислоту в процессе определения переводят в пировиноградную, которая с 2,4-динитрофенилгидразином в щелочной среде образует окрашенный гидразон; интенсивность окраски раствора пропорциональна количеству образовавшейся пировиноградной кислоты и может быть измерена колориметрически. Нормальными значениями активности АсАТ и АлАТ в сыворотке крови равны соответственно 2-40 Ед/л и 3-41 Ед/л.

**Оценка функционального состояния почек** проводили путем определения концентрации креатинина крови, используя колориметрический метод, основанный на реакции М.Яффе с помощью диагностических систем ООО «Ольвекс Диагностикум» (Россия) на базе Университетской клиники ФГБОУ ВО "Приволжского исследовательского медицинского университета" МЗ РФ. Референсный интервал для женщин – 44-97 мкмоль/л и 62-124 мкмоль/л – для мужчин.

Далее определяли фильтрационную способность почек по СКФ при помощи точной и универсальной формулой Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (СКД-ЕPI), рекомендованной для применения в клинической практике ([https://www.msmanuals.com/medical-calculators/GFR\\_CKD\\_EPI-ru.htm](https://www.msmanuals.com/medical-calculators/GFR_CKD_EPI-ru.htm)) [59, 151]. Нормальными показателями являются 90-120 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. С возрастом, начиная примерно с 20-30 лет, СКФ снижается в среднем со скоростью 1 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год, в связи с чем к 70 годам нормальное значение СКФ равно в среднем 70 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. При снижении СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> диагностируется ХБП даже при отсутствии других признаков почечного повреждения [36].

**Оценка уровня маркера системного воспаления** – С-реактивный белок (СРБ) на базе Университетской клиники ФГБОУ ВО "Приволжского исследовательского медицинского университета" МЗ РФ с помощью

биохимического анализатора Indiko (Thermo Fisher Scientific, США) с использованием реагентов фирмы производителя, контрольные материалы «RANDOX» (Великобритания). Нормальными считались значения в интервале 0-6 мг/л.

**Оценка показателей гемокоагуляции** (D-димер, международное нормализованное отношение (МНО), активность антитромбина III (АТ III), протромбиновое время (ПТВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), фибриноген - методом коагулометрии с применением автоматического анализатора ACL TOP 500 (Instrumentation Laboratory Company, Werfen, США) с использованием реагентов фирмы производителя, контрольные материалы «РЕНАМ» (Россия) на базе Университетской клиники ФГБОУ ВО "Приволжского исследовательского медицинского университета" МЗ РФ. Нормальными значениями считались: D-димер – 0,2-0,5 мг/л, МНО – 0,8-1,1, АТ III – 80-120%, ПТВ – 9,1-12,1 сек, АЧТВ – 26-40 сек, фибриноген – 2-4 г/л.

#### 2.2.4 Клиническое исследование тяжести течения инфекции SARS-CoV-2 у всех пациентов в обеих группах наблюдения.

**Оценка тяжести вирусной пневмонии** и потребности пациента в респираторной поддержке определяли по алгоритму **шкалы SMRT-CO** (Приложение 1): **S**ystolic blood pressure, **M**ultilobar infiltration, **R**espiratory rate, **T**achycardia, **C**onfusion, **O**xxygenation (систолическое артериальное давление, мультилобарная инфильтрация на рентгенограмме органов грудной клетки, частота дыхания, частота сердечных сокращений, нарушение сознания, оксигенация). Используемая шкала разработана группой австралийских специалистов по внебольничной пневмонии (ВП), основана на оценке тяжести ВП путем выявления пациентов, нуждающихся в интенсивной респираторной поддержке и инфузии вазопрессоров с целью поддержания адекватного уровня артериального давления. Шкала SMRT-CO является

модифицированным вариантом шкалы SMART-COP (Systolic blood pressure, Multilobar infiltration, Albumin, Respiratory rate, Tachycardia, Confusion, Oxygenation, pH) и предусматривает балльную оценку клинических, лабораторных, физических и рентгенологических признаков с определением вероятностной потребности в указанных выше интенсивных методах лечения. Риск потребности в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) или назначении вазопрессоров является высоким при наличии 3 и более баллов по шкале SMRT-CO. Интерпретация SMRT-CO: 0–1 балл – низкий риск потребности в респираторной поддержке и вазопрессорах (1 из 20); 2 балла – средний риск (1 из 10); 3 балла – высокий риск (1 из 6) – лечение в условиях ОРИТ; 4 балла и более – очень высокий риск (1 из 3) [93, 95]

**Оценка сатурации кислорода (SpO<sub>2</sub>)** проводилась пульсоксиметрическим методом Riester Ri-foxN (Rudolf Riester GmbH, Германия).

**Оценка характера и объема (%) повреждения легочной ткани** оценивали с помощью компьютерной томографии (КТ) на аппарате Canon (Toshiba) Aquilion 32 (Япония), представляющий собой мультисрезовый КТ-сканер с возможностью одновременного сбора данных 32 срезов толщиной 0,5 мм.

#### 2.2.5 Исследование углеводного обмена.

Определение **глюкозы крови** проводилось на первом этапе исследования на базе Университетской клиники ФГБОУ ВО "Приволжского исследовательского медицинского университета" МЗ РФ всем пациентам в группах 1 и 2 с помощью биохимического анализатора Indiko (Thermo Fisher Scientific, США) с использованием реагентов фирмы производителя, контрольные материалы «RANDOX» (Великобритания). Для подтверждения нарушений углеводного обмена в основной группе 1 определялся **гликированный гемоглобин (HbA1c%)** на экспресс-анализаторе

(рефлектометре) NycoCardReaderII (производитель Axis-Shield, Норвегия) методом боратного аффинного анализа (на основе способности пар белок—лиганд образовывать прочные комплексы), а также был проведен многократный анализ уровня глюкозы у пациентов с СД, при этом каждый день осуществлялись 9 измерений с использованием стационарного анализатора. Кроме того, 7 пациентов из основной группы на протяжении 4-х суток стационарного периода проходили профессиональное **непрерывное мониторирование глюкозы крови (НМГ)** в слепом режиме с помощью системы постоянного мониторинга i-PRO-2 (ММТ-7745WW), разработанной компанией Medtronic (Ирландия-США), сенсоров для измерения уровня глюкозы (ММТ-7008) и устройств для установки сенсоров (ММТ-7512).

Второй этап исследования с многократным определением **глюкозы крови** на стационарном анализаторе и **НМГ** с помощью системы постоянного мониторинга i-PRO-2 от компании Medtronic проводился на базе эндокринологического отделения ГБУЗ НО «Городской клинической больницы №13» г. Нижнего Новгорода всем пациентам групп 3 и 4.

Нормальным значением глюкозы венозной крови натощак считался ее уровень менее 6,1 ммоль/л, цельной капиллярной крови – менее 5,6 ммоль/л, нормальным уровнем HbA1c% - менее 6,5%.

### 2.3 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 изучения 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. Переменные, связь которых с риском выявления изучаемого исхода была статистически значимой ( $p < 0,05$ ) при однофакторном регрессионном анализе, включались в многофакторный анализ. Многофакторный регрессионный анализ выполняли пошаговым методом.

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.

#### **2.4 Общая клиническая и демографическая характеристика обследуемых пациентов на 1-м этапе исследования (группы 1 и 2).**

В данное исследование вошло 124 госпитализированных пациента, наблюдавшихся в условиях временного инфекционного стационара на базе Университетской клиники ФГБОУ ВО "Приволжский исследовательский медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Нижнего Новгорода, которые соответствовали перечисленным выше критериям включения (см. п. 2.1). Средний возраст всех включенных в исследование составил  $57,1 \pm 14,84$  лет. Женщин среди них было около 2/3 (83, или 67%), мужчин - 1/3 (41, или 33%). Больных с сопутствующим СД 2 типа было выявлено 42 (30,2% от числа госпитализированных), что выше аналогичных показателей в других регионах [10, 165, 228], и может быть

связано с особенностями изучаемой популяции заболевших COVID-19 горожан-нижегородцев.

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,  $p=0,050$  (см. Таблица 2). При этом в основной группе больных с тяжелым течением COVID-19 было значимо 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,  $p=0,703$ ).

Таблица 2.

Степени тяжести COVID-19 у госпитализированных больных с  
сопутствующим и без СД 2 типа

Степень тяжести	Группа 1 (с СД) N=42	Группа 2 (без СД) N=82	p
Легкая	0 (0%)	0 (0%)	-
Среднетяжелая	24 (57,1%)	61 (74,4%)	0,050
Тяжелая	17 (40,5%)	18 (22%)	0,031
Крайне тяжелая	1 (2,4%)	3 (3,6%)	0,703

В обеих сравниваемых группах пациенты были сопоставимы по половой принадлежности (женщин 31 (73,8%) и 52 (63,4%) соответственно,  $p=0,17$ ) и по длительности COVID-19 до дня госпитализации ( $9,7 \pm 3,90$  день vs  $10,1 \pm 3,66$  день,  $p=0,43$ ). Больные из основной группы с СД имели различия по большему возрасту ( $63,1 \pm 11,33$  лет vs  $54,0 \pm 15,52$  лет,  $p=0,0014$ ), индексу

массы тела ИМТ ( $32,3 \pm 5,21$  кг/м<sup>2</sup> vs  $29,6 \pm 4,81$  кг/м<sup>2</sup>,  $p=0,045$ ) и по большому количеству дней госпитализации ( $17,0 \pm 4,71$  день vs  $14,8 \pm 5,01$  день,  $p=0,009$ ).

Анализ структуры сопутствующей патологии в сформированных группах представлены в таблице 3.

Таблица 3.

## Сопутствующая патология в группах наблюдения

Заболевание	Группа 1 (с СД) N=42	Группа 2 (без СД) N=82	p
Ожирение (абс, %)	26 (61,9%)	25 (30,5%)	0,0008
АГ (абс, %)	35 (83,3%)	41 (50,0%)	0,0002
ИБС (абс, %)	17 (40,5%)	18 (22,0%)	0,026
ХСН (абс, %)	2 (4,8%)	2 (2,4%)	0,42
ХОБЛ (абс, %)	2 (4,8%)	4 (4,9%)	0,67
БА (абс, %)	3 (7,1%)	3 (3,7%)	0,33
РЗ (абс, %)	1 (2,4%)	1 (1,2%)	0,56
Болезни почек (абс, %)	6 (14,3%)	6 (7,3%)	0,18
Онкология (абс, %)	1 (2,4%)	5 (6,1%)	0,34
Болезни ЖКТ (абс, %)	6 (14,3%)	23 (28,1%)	0,065

Как видно из вышепредставленной таблицы, среди больных COVID-19 с сопутствующим СД чаще выявлялись ожирение ( $p=0,0008$ ), артериальная гипертензия (АГ,  $p=0,0002$ ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) ( $p=0,026$ ), при отсутствии различий по распространенности хронической сердечной недостаточности (ХСН), болезней легких (хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмы (БА)), ревматологических заболеваний (РЗ), болезней желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и другой патологии.

Среди пациентов, заболевших COVID-19, наблюдалось преобладание сахарного диабета второго типа в нозологической структуре (42 из 44 больных с сочетанной патологией, или 95,5%); у 2 пациенток (4,5%) был СД 1 типа (см. таблица 4).

Таблица 4.

Демографические и анамнестические особенности СД 2 среди заболевших COVID-19

СД (тип; стаж)	Всего (абс, % от всех заболевших COVID-19)	Пол муж/жен (абс)	Средний возраст (лет)
СД 2 типа	42 (30,7%)	11 / 31	63,1 ± 11,33
<i>в т.ч.</i>			
- впервые выявленный	17 (12,3%)	7 / 10	63,8 ± 10,00
- СД2 ≤ 5 лет	8 (5,8%)	2 / 6	62,1 ± 11,95
- СД2 > 5 лет	17 (12,3%)	2 / 15	62,7 ± 12,97

Как видно из таблицы 4, среди 42 больных с СД 2 типа у 25 (59,5%) имелся анамнез СД, а у 17 (40,5%) данный диагноз был поставлен впервые и подтверждался, в том числе, повышением HbA1C% ( $\geq 6,5\%$ ) и наличием гипергликемии при наблюдении в динамике госпитального периода. Пациенты основной группы также были обследованы повторно в ходе постгоспитального периода; таким образом, диагноз сахарного диабета 2 типа был у них подтвержден и вне периода заболевания COVID-19.

Поздние осложнения СД в виде диабетической полинейропатии нижних конечностей и диабетической нефропатии были выявлены у 11 больных основной группы (21,6%), причем все они относились к подгруппе имеющих длительный анамнез СД 2 типа ( $> 5$  лет).

Уровень гликированного гемоглобина HbA1C% в группе больных с сочетанием COVID-19 и СД составил  $8,1 \pm 1,76\%$ , в том числе среди лиц с анамнезом СД –  $8,7 \pm 1,63\%$ . В подгруппе впервые выявленного СД средний

HbA1C% достигал  $7,6 \pm 1,78\%$ . Из этого можно сделать вывод, что вирусная инфекция SARS-CoV-2 может приводить к проявлению клинических симптомов, которые ранее не были обнаружены и связаны с сахарным диабетом. В то же время, важно помнить, что само по себе развитие системного воспаления при коронавирусной инфекции, по литературным данным [37], ассоциируется с увеличением гликированного гемоглобина даже при отсутствии у пациента СД.

Сахароснижающая терапия пациентам основной группы назначалась согласно общепринятым на момент набора клинического материала рекомендациям [9, 41] (см. таблица 5).

Согласно данным рекомендациям, при среднетяжелом течении COVID-19 у больного с сопутствующим СД2, в отсутствие дыхательной и/или сердечной недостаточности и нарушений гемодинамики, при удовлетворительном контроле гликемии (среднесуточная гликемия 8-10 ммоль/л) терапия диабета может проводиться в прежнем объеме, но пероральные препараты можно использовать ограниченно; при наличии гипогидратации – прервать терапию глифлозинами, заменив их на препараты, не усугубляющие риск дегидратации; при нестабильной гемодинамике (дыхательная, сердечная, почечная недостаточность) также целесообразно прервать терапию глифлозинами (риск кетоацидоза, острой почечной недостаточности, дегидратации), метформином (риск лактатацидоза), глитазонами (задержка жидкости, ухудшение СН) и препаратами сульфонилмочевины с высоким риском гипогликемии (глибенкламид, глипизид, глимепирид). При гликемии выше 15,0 ммоль/л или появлении кетонов в моче или повышении содержания лактата крови необходимо отменить прием не инсулиновых препаратов (метформина, агонистов рецепторов ГПП-1 (арГПП-1), ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2), препаратов сульфонилмочевины) и начать базис-болюсную инсулинотерапию (препаратами инсулина короткого и

продленного действия). Целевыми показателями гликемии следует считать глюкозу натощак – менее 8 ммоль/л, после еды – менее 11 ммоль/л.

Однако при усугублении эпидемической обстановки и росте числа госпитализаций, назначение инсулинотерапии всем пациентам с COVID-19 и сахарным диабетом второго типа, у которых состояние не является тяжелым, может представлять сложность. В связи с этим возникает вопрос о назначении пероральных гипогликемических препаратов нетяжелым пациентам с COVID-19 и СД. Согласно результатам мета-анализа, пациенты с СД2, получавшие препараты сульфонилмочевины и глиниды, характеризовались несколько более низким риском смерти, связанным с COVID-19 (OR = 0,93, 95% ДИ 0,89-0,98, p = 0,004) [204], возможно, из-за небольшого стажа СД [111]. Также, ряд экспертов допускают возможность его применения с разных позиций: с одной стороны, он обладает общим преимуществом, характерным для всего класса - способностью быстро снижать уровень сахара в крови. С другой стороны, у него хороший профиль безопасности [50] в силу низкого риска гипогликемии. При этом имеются результаты клинических исследований в пользу применения гликлазида МВ именно в условиях ограничения питания [155].

С целью оценить результаты применения гликлазида МВ у больных со средней тяжестью COVID-19 и СД 2, использовали данный препарат в своем исследовании.

Таблица 5.

Сахароснижающая терапия (инсулин и пероральные сахароснижающие препараты (ПССП)) у больных с сочетанной патологией в стационаре

<b>Сахароснижающая терапия abc/%</b>	<b>Все с СД (n=42)</b>	<b>Больные со стажем СД (n=25)</b>	<b>Впервые выявленный СД (n=17)</b>
Только инсулин	20 (47,6%)	14 (58,3%)	6 (33,3%)

Только ПССП	15 (35,7%)	9 (36,0%)	6(35,3%)
Инсулин + ПССП	5 (11,9%)	2 (8,3% )	3 (16,7%)
Только диета (стол №9)	2 (4,8%)	0	2 (11,1%)

*Примечание: в качестве ПССП использовались препараты сульфонилмочевины – Гликлазид МВ.*

Как видно из таблицы 5, гликлазид МВ назначался 20 больным; при этом 7 из них получали его в дозировке 30 мг/сут, 11- 60 мг/сут, 1 - 90 мг/сут и 1 - 120 мг/сут. Среди них имелось 5 человек, которые, наряду с пероральным препаратом, получали базальный инсулин в небольших дозировках. Из 20 больных на ПССП, 10 принимали гликлазид МВ до госпитализации.

Из 20 больных на инсулинотерапии, базис-болюсный вариант был применен у 10 пациентов; другие режимы включали непрерывную внутривенную инфузию во время лечения в ОРИТ и коррекционное введение инсулина короткого действия.

Лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) проводилось согласно временным клиническим рекомендациям, актуальным на момент функционирования инфекционного стационара и госпитализации данных пациентов [9]. Лечение больных с сопутствующим СД было закономерно более интенсивным (таблица 6): они чаще получали комбинированные противовирусные препараты (лопинавир/ритонавир в контроле и в основной группе составляли соответственно 8 (19%) и 4 (4,9%),  $p=0,016$ ), глюкокортикостероиды (19 (45,2%) и 20 (24,4%),  $p=0,016$ ) и активную антибактериальную терапию (левофлоксацин - 22 (52,4%) и 27 (32,9%),  $p=0,029$ ; амоксициллина клавуланат - 19 (45,2%) и 21 (25,6%),  $p=0,023$ ). В том числе, при СД чаще назначалась современная иммуноактивная и иммуносупрессивная терапия (19 (45,2%) и 12 (14,6%),  $p=0,0003$ ).

Антикоагулянты (эноксапарин) получали все участники исследования (100% пациентов).

Таблица 6.

## Терапия COVID-19 в основной и контрольной группах в стационаре

<b>Терапия COVID-19</b>	<b>Группа 1 (с СД, n=42)</b>	<b>Группа 2 (без СД, n=82)</b>	<b>p</b>
<b>Противовирусная терапия</b> (абс, %)			
• Гидроксихлорохин	22 (52,4%)	40 (48,8%)	0,42
• Лопинавир/Ритонавир	8 (19%)	4 (4,9%)	0,016
• Умифеновир	31 (73,8%)	29 (35,4%)	0,000
• ≥ 2-х препаратов	18 (42,9%)	22 (26,8%)	0,055
<b>Антибактериальная терапия</b> (абс, %)			
• Азитромицин	21 (50%)	41 (50,0%)	0,58
• Левофлоксацин	22 (52,4%)	27 (32,9%)	0,029
• Амоксициллин	5 (11,9%)	6 (7,3%)	0,30
• Амоксициллина клавуланат	19 (45,2%)	21 (25,6%)	0,023
• Цефепим/сульбактам	7 (16,7%)	11 (13,4%)	0,41
• Цефтриаксон	11 (26,2%)	19 (23,2%)	0,44
• Цефтаролина фосамил	2 (4,8%)	2 (2,4%)	0,42
• Прочие	4 (9,5%)	13 (15,9%)	0,25
<b>Гормональная терапия</b> (ГКС, абс, %)	19 (45,2%)	20(24,4%)	0,016
<b>Совр. иммуносупрессанты (в т.ч. биологические средства)</b> (абс, %)	19 (45,2%)	12 (14,6%)	0,0003
<b>Антикоагулянты</b> (Эноксапарин)(абс, %)	42 (100%)	82 (100%)	-

Более тяжелые и устойчивые легочные нарушения при сочетанной патологии привели к необходимости увеличения интенсивности терапии COVID-19, что, в свою очередь, может быть сопряжено как с экономическими затратами, так и с дополнительными рисками побочных реакций (включая метаболические сдвиги, потенциально способные усугубить свойственные вирусной инфекции изменения).

## **2.5 Общая характеристика пациентов с НМГ второго этапа настоящего исследования (группы 3, 4)**

В ходе второго этапа в основную группу 3 наблюдения был включен 21 больной с сочетанием COVID-19 и СД 2, получавший стационарное лечение на базе перепрофилированного в инфекционный стационар эндокринологического отделения ГКБ №13 Нижнего Новгорода с октября по декабрь 2020 года. Всем пациентам проводили профессиональное 4-7-дневное НМГ, которое выполнялось на 1 - 18 день пребывания в стационаре (в среднем,  $7,5 \pm 7,30$  сутки госпитализации). Группа контроля 4, включающая также 21 больного, была подобрана по принципу «случай-контроль» с учетом пола, возраста и уровня гликированного гемоглобина. Данную группу составили больные СД 2 типа без инфекции SARS-CoV2, которым было выполнено НМГ в допандемический период, в рамках того же отделения и с применением того же оборудования. Результаты НМГ в основной и контрольной группе были сопоставлены, с целью уточнить влияние COVID-19 на гликемический профиль лиц с СД 2.

Таким образом, больные основной и контрольной групп не различались по полу (мужчин : женщин – 7 (33,3%) : 14 (66,7%),  $p=1,0$ ), возрасту ( $64,3 \pm 8,50$  и  $62,3 \pm 5,96$  лет,  $p=0,33$ ), уровню HbA1c ( $9,8 \pm 2,09$  и  $9,6 \pm 1,82\%$ ,  $p=0,67$ ), а также по индексу массы тела ( $30,7 \pm 5,15$  и  $29,2 \pm 5,83$  кг/м<sup>2</sup>,  $p=0,13$ ). В обеих

группах оказалось одинаковое число пациентов со стажем СД более 5 лет (по 16 человек (76,2%),  $p=1,0$ ). Частота поздних осложнений СД в основной и контрольной группах была одинаковой для таких осложнений, как нефропатия (10 (47,6%) и 11 (52,4%),  $p=0,76$ ), ретинопатия (7 (33,3%) и 11 (52,4%),  $p=0,21$ ) и полинейропатия (16 (76,2%) и 11 (52,4%),  $p=0,11$ ). Распространенность наиболее значимых сопутствующих состояний была сопоставима между группами, включая артериальную гипертензию (17 (80,95%) и 16 (76,2%),  $p=0,71$ ), ишемическую болезнь сердца (по 7 (33,3%) человек,  $p=1,0$ ), острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе (по 1 (4,8%) больному,  $p=1,0$ ), хроническую обструктивную болезнь легких (по 1 (4,8%) пациенту,  $p=1,0$ ), заболевания желудочно-кишечного тракта (10 (47,6%) и 8 (38,1%) соответственно,  $p=0,53$ ). Во время проведения НМГ все пациенты как из основной, так и из контрольной группы находились на инсулинотерапии; ее базис-болюсный вариант был использован у 18 человек в каждой группе (по 85,7%), оставшиеся получали инсулин средней продолжительности действия двукратно в сочетании с коррекционным введением инсулина короткого действия.

Следующим шагом было выполнено сравнение подгруппы больных с сочетанной патологией, получавших и не получавших системные ГКС. На момент проведения НМГ из 21 больного основной группы ГКС получали 11 человек (10 – дексаметазон и 1 – метилпреднизолон), тогда как оставшиеся 10 завершили гормональную терапию в пределах 1-5 дней до начала НМГ. Учитывая разницу в фармакокинетике применявшихся ГКС, на данном этапе работы было решено не включать в статистический анализ показатели НМГ единственного пациента, получавшего метилпреднизолон. В итоге сопоставлялись две подгруппы больных, получавших и не получавших ГКС, с численностью по 10 пациентов в каждой; день старта НМГ в первой и второй подгруппах соответствовал в среднем  $1,4 \pm 0,70$  и  $13,1 \pm 5,85$  суткам

госпитализации. Все вошедшие в подгруппу с ГКС получали дексаметазон, в дозе 8-16 мг/сут, время введения варьировало между 10:00 и 13:00.

Далее были проанализированы особенности эпизодов гипогликемий у стационарных больных с COVID-19 и СД 2. Учитывались результаты НМГ всех больных основной группы (n=21).

Все больные с сочетанной патологией, проходившие лечение на базах ГКБ №13 и госпиталя ФГБОУ ВО ПИМУ, получали терапию COVID-19 в соответствии с действующими на момент госпитализации стандартами.

### ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ COVID-19 У БОЛЬНЫХ С СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

#### 3.1 Клинические особенности течения сочетанной патологии в исследуемых группах

Таблица 7 содержит основные показатели, описывающие тяжесть заболевания COVID-19 и прогноз его исходов в обеих группах наблюдения.

При госпитализации в стационар группа больных с СД характеризовалась достоверно большими объемами повреждения легких по КТ ( $49,9 \pm 15,61\%$  vs  $42,1 \pm 19,13\%$ ,  $p=0,017$ ), долей пациентов с сатурацией кислорода SpO<sub>2</sub> менее 90% (16 (38%) vs 16 (19,5%),  $p=0,023$ ), снижением исходного уровня SpO<sub>2</sub> при поступлении относительно контрольной группы ( $91,3 \pm 5,22\%$  vs  $93,6 \pm 3,71\%$ ,  $p=0,008$ ), а также большими баллами клинического риска по шкале SMRT-CO ( $2,5 \pm 1,09$  vs  $2,0 \pm 1,14$ ,  $p=0,032$ ).

В динамике в основной группе у больных с СД более медленное и неполное восстановление легочной ткани подтверждалось достоверно с сохранением большего объема повреждения легких на момент выписки ( $45,5 \pm 20,20\%$  vs  $32,0 \pm 15,93\%$ ,  $p=0,0007$ ), в том числе большим процентом лиц с остаточным повреждением легких  $\geq 50\%$  по КТ в конце госпитализации (13 (31%) vs 10 (12,2%),  $p=0,041$ ), а также большими долями пациентов с SpO<sub>2</sub> менее 90% через одну ( $p=0,001$ ) и две недели лечения в стационаре ( $p=0,000$ ), увеличением сроков нормализации SpO<sub>2</sub> (приблизительно вдвое,  $p=0,000$ ).

## Особенности клинического течения COVID-19 при сахарном диабете

Показатель	Группа 1 (с СД, n=42)	Группа 2 (без СД, n=82)	p
<b>КТ (% повр. легких, абс, %)</b>			
<b>При поступлении</b>			
• До 50%	24 (57,1%)	58 (70,7%)	0,095
• ≥ 50%	18 (42,9%)	24 (29,3%)	
<b>В конце госпитализации</b>			
• До 50%	27 (1,1%)	66 (86,8%)	0,039
• ≥ 50%	11 (28,9%)	10 (13,2%)	
<b>% повреждения легких</b>			
При поступлении	49,9 ±15,61	42,1± 19,13	0,017
В конце госпитализации	45,5 ±20,20	32,0± 15,93	0,0007
P дин	0,0001	0,0000	
<b>Шкала SMRT-CO(баллы)</b>	2,5± 1,09	2,0 ± 1,14	0,032
<b>Ст. снижения SpO2 (абс, %)</b>			
<b>При поступлении</b>			
SpO2≥95	13 (31%)	42 (51,2%)	0,024
SpO2 92-94	13 (31%)	24 (29,3%)	0,50
SpO2 <90	16 (38%)	16 (19,5%)	0,023
<b>Через 1 неделю</b>			
SpO2≥95	15 (35,7%)	56 (68,3%)	0,0005
SpO2 92-94	15 (35,7%)	21 (25,6%)	0,17
SpO2 <90	12 (28,6%)	5 (6,1%)	0,001
<b>Через 2 недели</b>			
SpO2≥95	23 (54,8%)	70 (85,4%)	0,0003
SpO2 92-94	16 (38,1%)	12 (14,6%)	0,004

SpO2 <90	3 (7,1%)	0 (0%)	0,000
<b>SpO2 при поступлении, %</b>	91,3± 5,22	93,6 ± 3,71	0,008
<b>День нормализации SpO2</b>	10,5± 7,15	4,8± 4,58	0,000
<b>Койко-день</b>	17,1± 4,71	14,8± 5,10	0,009
<b>Неблагоприятный исход</b>			
Лечение в ОРИТ(абс, %)	13 (31%)	12 (14,6%)	0,030
Летальный исход(абс, %)	4 (9,5%)	6 (7,3%)	0,46

Среди больных с COVID-19 и сопутствующим СД течение вирусной пневмонии было более тяжелое на начальном этапе, а также более отмечалось медленное и менее полное восстановление легочных повреждений к моменту выписки из стационара. Как следствие, пациенты с сопутствующим сахарным диабетом и COVID-19 требовали более длительного периода наблюдения и госпитализации (по показателю койкодня,  $17,0 \pm 4,71$  день vs  $14,8 \pm 5,10$  день,  $p=0,009$ ), наблюдалось увеличение доли неблагоприятных исходов ( $p=0,030$ ).

Для определения механизмов и факторов, связанных с тяжестью COVID-19, был использован корреляционный анализ. В данном анализе были учтены демографические, метаболические и клинические показатели, кроме тех, которые использовались в алгоритме SMRT-CO, для всех 124 пациентов.

Из клинических показателей, с высоким риском по шкале SMRT-CO ассоциировалось лишь наличие таких сопутствующих заболеваний, как СД ( $R=0,18$ ,  $p=0,035$ ), болезни почек (включая диабетическую нефропатию,  $R=0,24$ ,  $p=0,005$ ), ИБС ( $R=0,17$ ,  $p=0,045$ ), а также на уровне тенденции заболевания крови, в том числе анемии ( $R=0,17$ ,  $p=0,050$ ). Достоверных взаимосвязей между тяжестью COVID-19 и иной коморбидной патологией выявить не удалось (в том числе, с АГ ( $R=0,12$ ,  $p=0,18$ )).

Исходя из данных корреляционного анализа, СД может быть отнесен к наиболее значимым сопутствующим болезням, утяжеляющим новую коронавирусную инфекцию. При этом распространенность ИБС и АГ среди больных с СД и COVID-19 (см. "3.1. Общая клиническая и демографическая характеристика обследуемых пациентов") не может рассматриваться как основная причина тяжелого течения сочетанной патологии.

Таким образом, сахарный диабет является одним из самых значимых сопутствующих заболеваний, которые усугубляют течение вирусной инфекции SARS-CoV-2 и характеризуются более высокой распространенностью и тяжестью вирусной пневмонии, более заметными и долговременными нарушениями насыщения кислородом, медленным и неполным разрешением легочных повреждений на основе результатов компьютерной томографии, что в свою очередь приводит к увеличению продолжительности госпитализации.

### **3.2. Особенности гемокоагуляции в исследуемых группах**

По мнению ряда экспертов, риск развития тромбозов вен и артерий, а также микроваскулярных тромбозов в случае инфекции SARS-CoV-2 выше, чем в случае других острых инфекционных заболеваний [158], что связано с особым патофизиологическим воздействием вируса на процессы свертывания крови, вызванным высокой степенью воспаления, повышенной активностью воспалительных цитокинов, нарушением равновесия ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и прямым неблагоприятным влиянием на эндотелий [158, 182, 198, 215, 247].

Нами был проведен сравнительный анализ коагуляционных нарушений у больных COVID-19 без и с сахарным диабетом (см. таблица 8).

В ходе сравнительного анализа показателей свертываемости крови были замечены существенные различия между основной и контрольной группами, явно указывающие на более выраженные и стабильные нарушения

свертываемости крови у пациентов с COVID-19 и сопутствующим сахарным диабетом.

Пациенты с сахарным диабетом по сравнению с другими требовали большего времени для достижения нормализации уровня D-димера. ( $p=0,002$ ), фибриногена ( $p=0,0001$ ), антитромбина III (АТ III) ( $p=0,002$ ), протромбинового времени (ПТВ) ( $p=0,016$ ) и активированного частичного тромбoplastинового времени (АЧТВ) ( $p=0,017$ ), и имелась большая степень гиперфибриногенемии, особенно на 3-5 день госпитализации ( $p=0,006$ ), а также более длительное снижение D-димера ( $p=0,018$ ) в динамике.

При этом в обеих группах больных с COVID-19 средние уровни D-димера, фибриногена (ФГ), протромбинового времени (ПТВ) и международного нормализованного отношения (МНО) превышали норму (референсные значения см. «Материалы и методы»), как минимум, в начальный период пребывания в госпитале, а полученные результаты улучшения оказались менее значительными, чем ожидалось (с учетом применения терапии антикоагулянтами в 100% случаев, см. Таблица 6).

Таблица 8.

Гемокоагуляционные показатели у больных COVID-19 в 1-й и 2-й группах наблюдения

Показатели	Группа 1 (с СД, n=42)	Группа 2 (без СД, n=82)	p
<b>D-димер, мг/л</b>			
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	

<b>Фибриноген, г/л</b>			
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	
<b>ПТВ, с</b>			
При поступлении	13,5 ± 3,32	12,8 ± 1,41	0,20
Динамика, 3-5 день	13,6 ± 3,96	12,5 ± 1,47	0,068
В конце госпитализации	12,6 ± 2,63	12,4 ± 2,57	0,86
P дин	0,012	0,0007	
<b>АТ Ш, %</b>			
При поступлении	110,4 ± 19,20	104,5 ± 16,48	0,25
Динамика, 3-5 день	98,2 ± 17,05	98,5 ± 14,01	0,60
В конце госпитализации	98,8 ± 15,85	98,6 ± 13,59	0,64
P дин	0,001	0,000	
<b>АЧТВ, с</b>			
При поступлении	33,7 ± 23,57	31,2 ± 5,48	0,37
Динамика, 3-5 день	38,7 ± 22,55	33,2 ± 7,30	0,94
В конце госпитализации	35,6 ± 15,10	34,0 ± 12,00	0,85
P дин	0,12	0,046	
<b>МНО</b>			
При поступлении	1,2 ± 0,30	1,2 ± 0,80	0,29
Динамика, 3-5 день	1,2 ± 0,33	1,1 ± 0,12	0,36
В конце госпитализации	1,1 ± 0,25	1,2 ± 0,69	0,88
P дин	0,012	0,002	
<b>Срок нормализации, дни</b>			
• D-димер	8,6 ± 6,66	4,5 ± 5,86	0,002
• Фибриноген	12,1 ± 5,70	7,5 ± 5,69	0,0001

• ПТВ	9,3 ± 7,71	5,8 ± 6,11	0,016
• АТ III	4,8 ± 5,56	1,9 ± 3,18	0,002
• АЧТВ	6,7 ± 7,48	2,9 ± 3,57	0,017
• МНО	5,8 ± 6,20	3,7 ± 4,13	0,18

Исходя из результатов однофакторного регрессионного анализа для всей группы пациентов, страдающих от SARS-CoV-2, установлено, что повышение исходного уровня фибриногена является значимым фактором риска неблагоприятного исхода (ОШ 1,5 [1,15; 1,92],  $p=0,002$ ), и, на близком к статистически значимому уровне, - D-димера (ОШ 1,3 [0,99; 1,77],  $p=0,053$ ). Пациенты, у которых одновременно наблюдаются COVID-19 и сахарный диабет, имели еще большие шансы на достижение конечной точки (неблагоприятного исхода) при повышенном уровне фибриногена в момент поступления (ОШ 1,7 [1,16; 2,43],  $p=0,005$ ), при сходной предсказующей ценности D-димера (ОШ 1,3 [0,99; 1,78],  $p=0,061$ ). Однако в группе пациентов с COVID-19 без сахарного диабета (в контрольной группе) не было обнаружено значимых показателей из коагулограммы, которые могли бы служить предикторами риска неблагоприятного исхода (в том числе, для ФГ ОШ 1,3 [0,79; 1,76],  $p=0,44$  и для D-димера ОШ 1,4 [0,92; 2,41],  $p=0,10$ ).

Данные корреляционного анализа говорят об увеличении тяжести течения новой коронавирусной инфекции по шкале клинического риска по мере нарастания гиперкоагуляции (для D-димера  $R=0,28$ ,  $p=0,003$ , для ФГ  $R=0,37$ ,  $p=0,000$ , для АЧТВ  $R=0,19$ ,  $p=0,046$ , близкой к тенденции для ПТВ  $R=0,17$ ,  $p=0,066$  и для АТ III  $R=0,18$ ,  $p=0,051$ ).

Клинические и эпидемиологические данные подтверждают, что гиперкоагуляция является одним из основных путей, ведущие к ухудшению течения COVID-19 и высокой вероятностью нежелательных исходов, в том числе летальных случаев. Гиперкоагуляция выражается в повышении уровня факторов свертывания крови и в нарушении нормального гомеостаза клеток эндотелия сосудов, что, как следствие, приводит к локальному образованию

тромбов и системному нарушению коагуляции, приводящему у тяжелых пациентов к тромбоэмболическим осложнениям.

Из полученных данных можно сделать вывод, что гиперкоагуляция является характерной чертой у всех пациентов с COVID-19, однако наличие сахарного диабета усиливает выраженность, устойчивость и потенциальную опасность коагулопатий (по показателю необходимости лечения и наблюдения в условиях ОРИТ и/или смерть).

D-димер является продуктом распада фибрина, что указывает на усиленное образование фибрина и активацию фибринолитической системы. Концентрации D-димера и фибриногена в плазме тесно взаимосвязаны. Более того, концентрация D-димера косвенно отражает образование тромбина *in vivo*, поскольку тромбин является ферментом, ответственным за расщепление фибриногена и образование мономера фибрина. Гиперфибриногенемия является прогностическим фактором неблагоприятного исхода как для всех пациентов с COVID-19, так и особенно для тех, кто также страдает от сопутствующего сахарного диабета. Это позволяет предположить, что коагулопатии играют ключевую роль в патогенезе при комбинированной патологии (то есть сахарный диабет в значительной степени опосредует негативное влияние на тяжесть и исходы COVID-19).

Очевидно, что в клинической практике антитромботическая терапия играет важную роль в лечении COVID-19 и является неотъемлемой частью терапевтических мер, способствующих контролю состояния системы коагуляции.

### **3.3. Особенности гематологических и воспалительных нарушений**

В обеих группах наблюдения средний уровень С-реактивного белка (СРБ) и скорость оседания эритроцитов (СОЭ) были значительно выше нормы в течение всего периода стационарного лечения, что подтверждает

однотипность и высокое значение наличия воспалительных изменений в патогенезе новой коронавирусной инфекции (см. таблица 9).

Очевидно, что и COVID-19, и сахарный диабет имеют общее звено в своем патогенезе - системное воспаление. Маркеры этого воспаления играют роль предикторов тяжелого течения обоих заболеваний. [205, 244].

При сочетанной патологии наблюдались более высокая активность и устойчивость воспалительных процессов, что проявлялось в медленном снижении уровня воспаления. Так, уровень СРБ в основной группе наблюдения оказался значительно выше по сравнению с контрольной группой через 3-5 дней после госпитализации (в 3,7 раз,  $p=0,000$ ), значимо дольше были сроки его нормализации (в 1,4 раза,  $p=0,002$ ). СОЭ исходно была повышена в обеих группах наблюдения, но в группе сочетанной патологии она при этом была достоверно выше контрольной (в 1,5 раза,  $p=0,043$ ). Кроме того, при наличии сахарного диабета в процессе лечения уровень СОЭ снижался медленнее, что приводило к достоверному превышению его значений по сравнению с контрольными показателями к концу госпитализации (в 1,4 раза,  $p=0,003$ , так и верхнюю границу нормы. Аналогично, моноциты в относительных значениях (%) были повышены в обеих группах исходно, однако, к моменту выписки в контрольной группе их показатели пришли к нормальным значениям ( $p=0,003$  в динамике), в отличие от больных с СД ( $p=0,28$  в динамике).

Таблица 9.

Лабораторные показатели у больных COVID-19 без и с СД 2 в 1-й и 2-й группах наблюдения

Показатели	Группа 1 (с СД, n=42)	Группа 2 (без СД, n=82)	p
<b>СРБ, мг/л</b>			
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

День нормализации Р дин	12,9 ± 6,40 0,000	9,1 ± 5,22 0,000	0,002
<b>СОЭ, мм/час</b> При поступлении В конце госпитализации Р дин	37,4 ± 25,18 27,2 ± 20,91 0,14	27,4 ± 19,26 16,4 ± 12,58 0,000	0,043 0,003
<b>Лейкоциты, x10<sup>9</sup>/л</b> При поступлении В конце госпитализации Р дин	6,8 ± 4,17 8,1 ± 8,97 0,64	6,3 ± 3,13 6,7 ± 4,22 0,32	0,64 0,61
<b>Лимфоциты, x10<sup>9</sup>/л</b> При поступлении В конце госпитализации Р дин	1,9 ± 2,52 3,5 ± 7,90 0,003	1,7 ± 0,91 2,2 ± 1,54 0,000	0,68 0,44
<b>Лимфоциты, %</b> При поступлении В конце госпитализации Р дин	27,4 ± 12,76 33,9 ± 14,34 0,001	27,8 ± 10,81 34,9 ± 10,92 0,000	0,82 0,38
<b>Моноциты, x10<sup>9</sup>/л</b> При поступлении В конце госпитализации Р дин	1,2 ± 0,78 1,4 ± 2,09 0,64	1,0 ± 0,71 1,1 ± 1,05 0,51	0,40 0,82
<b>Моноциты, %</b> При поступлении В конце госпитализации Р дин	17,6 ± 7,71 16,0 ± 7,44 0,28	16,5 ± 5,87 14,8 ± 4,11 0,003	0,55 0,61
<b>Гемоглобин, г/л</b> При поступлении В конце госпитализации Р дин	140,4 ± 15,16 124,2 ± 18,38 0,000	139,5 ± 15,81 126,9 ± 17,29 0,000	0,91 0,48
<b>Гематокрит, %</b> При поступлении В конце госпитализации Р дин	41,9 ± 4,45 36,9 ± 6,20 0,000	41,4 ± 4,26 38,3 ± 4,83 0,000	0,89 0,35

По данным корреляционного анализа, связь активности системного воспаления была прямой с тяжестью заболевания по индексу SMRT-CO (для СРБ при поступлении  $R=0,37$ ,  $p=0,0000$ , для СОЭ при поступлении  $R=0,21$ ,  $p=0,026$ ).

При использовании однофакторного регрессионного анализа выявлено, что уровень С-реактивного белка (СРБ) на 3-5 день лечения является значимым предиктором неблагоприятного исхода. Это подтверждено как для всей когорты пациентов, так и для каждой отдельной группы наблюдения (для всех пациентов ОШ 1,02 [1,00; 1,03],  $p=0,001$ , 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],  $p=0,012$ ).

Выводы, которые можно сделать, - при наличии сопутствующего сахарного диабета у пациентов с COVID-19 имеет место более тяжелая форма вирусной инфекции и клиническое состояние пациента нормализуется медленнее. Среди важных патогенетических механизмов, влияющих на более тяжелое течение сочетанной патологии, выделяется высокая активация и длительное пребывание воспалительных процессов в организме. Эти процессы имеют негативное прогностическое значение. Уровень С-реактивного белка является предиктором тяжелого протекания инфекции SARS-CoV-2, как при наличии сахарного диабета, так и для всей страты заболевших COVID-19 в целом.

#### **3.4. Биохимические показатели состояния почек и печени в исследуемых группах больных COVID-19.**

В обеих группах наблюдения уровень креатинина при поступлении превышал нормальные значения, однако в группе с СД 2 изменения были более выраженные. В ходе госпитализации в обеих группах наблюдения отмечалось характерное ухудшение динамики уровня креатинина на 3-5 день

лечения (особенно при наличии СД,  $p=0,0003$ ), с тенденцией к улучшению к моменту выписки из стационара (см. Таблица 10).

Показатели функции почек по рассчитанной СКФ были меньше нормальных значений в обеих группах ( $<90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) при поступлении и к моменту выписки из стационара, однако, в группе с СД снижение данного параметра было выражено в большей степени ( $p=0,005$  и  $p=0,012$  соответственно). Существенно увеличилось время нормализации ренальной функции на основе показателя креатинина у пациентов с сахарным диабетом. (в 2,3 раза,  $p=0,000$ ).

Таблица 10.

Показатели нарушений почечных и печеночных функций у больных COVID-19 без и с СД

Показатели	Группа 1 (с СД, n=42)	Группа 2 (без СД, n=82)	p
<b>Креатинин, мкмоль/л</b>			
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	
<b>СКФ, мл/мин</b>			
При поступлении	61,7 ± 21,43	73,9 ± 20,92	0,005
В конце госпитализации	66,3 ± 26,52	77,7 ± 19,29	0,012
P дин	0,21	0,025	
<b>АлАТ, Ед/л</b>			
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	
<b>АсАТ, Ед/л</b>			
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

Р дин	0,20	1,00	
<b>Срок нормализации</b> (дни)			
• Креатинин	9,5 ± 7,22	4,1 ± 5,64	0,000
• АлАТ	11,0 ± 6,79	7,8 ± 6,13	0,014
• АсАТ	9,8 ± 6,92	6,3 ± 6,36	0,009

Согласно результатам однофакторного регрессионного анализа, высокий уровень креатинина в крови при поступлении связан с повышением вероятности неблагоприятного исхода у пациентов с данной категорией заболевания. Более того, он также оказался важным фактором, предсказывающим достижение конечной точки воздействия у всей страты больных COVID-19 (ОШ 1,01 [1,00; 1,02],  $p=0,0065$ ) и 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],  $p=0,39$ ).

Таким образом, установлено, что функция почек подавлена при COVID-19 в целом. Однако при наличии сопутствующего сахарного диабета, эта подавленная функция является более выраженной и продолжительной, и в большей степени ассоциирована с неблагоприятными исходами.

Для новой коронавирусной инфекции также характерно повышение уровня трансаминаз на протяжении большей части госпитального периода, исходя из относительно высоких средних значений АсАТ и АлАТ в обеих группах наблюдения в динамике и на момент выписки ( $> 40$  Ед/л) (см. таблица 10). В основной группе по сравнению с контрольной были отмечены более длительные сроки нормализации АлАТ и АсАТ ( $p=0,014$  и  $p=0,009$  соответственно).

В настоящий момент исследователями из разных стран мира Установлен факт возможного повреждения печени и повышения уровня печеночных трансаминаз при инфекции SARS-CoV-2 и проводимой терапии. Эти

показатели также часто повышены при сахарном диабете и жировом гепатозе [102, 148], что не исключает взаимного наложения и усугубления печеночных нарушений в случае сочетанной патологии [148]. Полученные нами данные хорошо сочетаются с этими результатами.

В ходе однофакторного регрессионного анализа не было обнаружено статистически значимых моделей на основе начальных показателей уровней печеночных трансаминаз ни для отдельных групп наблюдения, ни для всей когорты пациентов в целом.

Таким образом, у пациентов, страдающих COVID-19, наблюдаются дисфункции почек и печени, которые могут усугубляться в начальные дни после поступления и начала активного лечения. Почечные и печеночные нарушения более заметны и продолжительны в условиях сочетания COVID-19 с СД 2. Кроме того, повышение уровня креатинина в большей мере ассоциировалось с неблагоприятными исходами (госпитализация и лечение в условиях ОРИТ и/или смерть) при наличии сопутствующего СД 2.

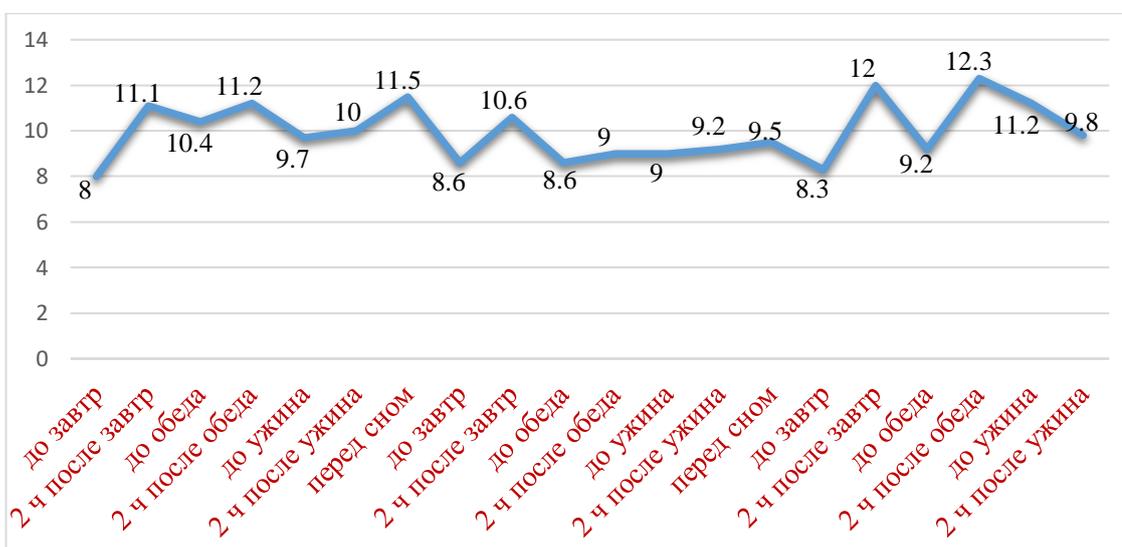
### **3.5. Особенности гликемических нарушений у пациентов с сочетанной патологией**

Уровень гликемии при поступлении был ожидаемо выше у пациентов с COVID-19 на фоне СД, чем без него ( $8,1 \pm 2,58$  ммоль/л и  $5,2 \pm 1,19$  ммоль/л соответственно,  $p=0,000$ ). Он также оставался стабильно повышенным в начале стационарного периода ( $8,5 \pm 3,46$  ммоль/л на 2-3 день госпитализации), несмотря на интенсификацию сахароснижающей терапии, подтверждение чего было получено через повторные измерения уровня глюкозы в течение первых 3 дней госпитализации, которые показывали стабильно повышенные значения - до и через 2 часа после завтрака, обеда и ужина, на ночь перед сном, как показано на Рисунке 1.

Сохранение гипергликемии также подтвердилось по результатам НМГ, проводимом в течение первых 4-х дней после потупления у некоторых больных с COVID-19 и сопутствующим СД (средний уровень глюкозы днем -  $8,5 \pm 1,87$  ммоль/л, ночью –  $7,2 \pm 1,52$  ммоль/л).

Рисунок 1.

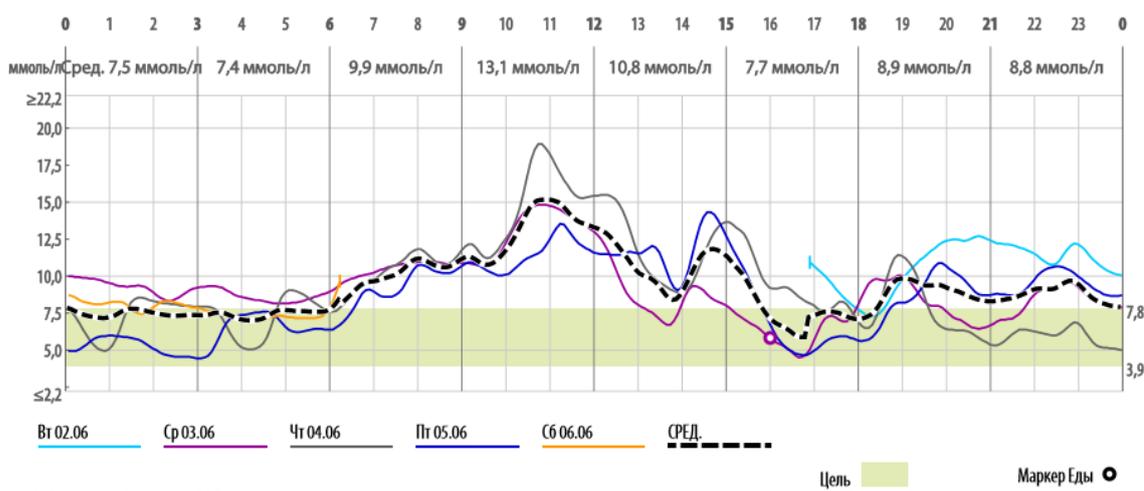
Показатели гликемии при сочетании COVID-19 и СД в первые дни госпитализации.



Данные НМГ одного из пациентов отображены графически на рисунке 2.

Рисунок 2.

Результаты НМГ пациента Т. (основная группа наблюдения)



Относительная устойчивость гипергликемии при сочетанной патологии в основной группе может определяться комплексом факторов, обусловленных последствиями непосредственно вирусной инфекции SARSCoV-2, а также проводимой терапией. Из числа препаратов, которые применялись для лечения вирусной пневмонии и были способны негативно влиять на гликемию, особое значение имели ГКС, которые назначались 45,2% больных с COVID-19 и СД.

В свою очередь, Повышенные уровни глюкозы в крови в случае респираторных инфекций ухудшают течение болезни и прогноз [44], вызывают нарушения иммунной системы при сопутствующем диабете [98, 173], а также увеличивают содержание глюкозы в альвеолярных секретах, вирусную репликацию и уровень повреждения легких при пневмонии [152, 174].

Согласно результатам корреляционного анализа, который включал всех пациентов, уровень глюкозы в крови при поступлении был связан с несколькими показателями, характеризующими тяжесть вирусной пневмонии. Эти показатели включали начальную степень повреждения легких и степень повреждения легких, оцененную по данным компьютерной томографии в конце госпитализации ( $R=0,32$ ,  $p=0,000$  и  $R=0,31$ ,  $p=0,000$  соответственно),  $SpO_2$  при поступлении и на 3 день госпитализации ( $R= - 0,30$ ,  $p=0,001$  и  $R= - 0,33$ ,  $p=0,000$  соответственно), продолжительность периода до нормализации сатурации кислорода ( $R=0,24$ ,  $p=0,007$ ).

Также исходный уровень гликемии был прямо взаимосвязан с выраженностью и, особенно, с длительностью сохранения у пациентов гиперкоагуляции и активного воспалительного процесса (для ФГ при поступлении и на 3-5 день -  $R=0,22$ ,  $p=0,016$  и  $R=0,28$ ,  $p=0,002$  соответственно, для АТ III при поступлении  $R=0,20$ ,  $p=0,032$ , для СРБ на 3-5 день и в конце госпитализации-  $R=0,37$ ,  $p=0,000$  и  $R=0,20$ ,  $p=0,031$  соответственно, для СОЭ

в конце госпитализации-  $R=0,34$ ,  $p=0,000$ , сроков нормализации D-димера, ФГ и АТ III -  $R=0,26$ ,  $p=0,005$ ,  $R=0,32$ ,  $p=0,000$  и  $R=0,20$ ,  $p=0,029$  соответственно).

Уровень гликированного гемоглобина определялся только в основной группе наблюдения, где он составил  $8,9 \pm 1,60\%$  у пациентов с СД в анамнезе и  $7,6 \pm 1,78\%$  у пациентов с впервые выявленным СД.

В отношении уровня гликированного гемоглобина, в ходе исследования не было обнаружено значимых корреляций с показателями тяжести заболевания, но имелась взаимосвязь с исходными уровнями глюкозы крови ( $R=0,37$ ,  $p=0,042$ ). Это соответствует литературным данным: при новой коронавирусной инфекции гипергликемия может быть предиктором смерти, Тем не менее, если уровень HbA1c повышается без неуправляемой гипергликемии, это сопровождается меньшими рисками для больного [60]. В соответствии с полученными нами данными, HbA1c достоверно коррелировал со стажем СД ( $R=0,47$ ,  $p=0,015$ ), наличием его поздних осложнений ( $R=0,41$ ,  $p=0,017$ ) и с содержанием лактата в крови ( $R=0,42$ ,  $p=0,018$ ); имела место и предсказуемая слабая корреляционная взаимосвязь с уровнем глюкозы крови при госпитализации ( $R=0,30$ ,  $p=0,034$ ).

Таким образом, неудовлетворительный предшествующий контроль диабета может оказывать неявное негативное влияние на течение сочетанной патологии, опосредованное худшими показателями гликемии на начальном этапе и дополнительным усугублением некоторых метаболических нарушений. Несмотря на то, что уровень HbA1c является закономерно выше при длительном и тяжелом предшествующем сахарном диабете и связан с определенными метаболическими нарушениями, он не имеет предикторной ценности для прогнозирования тяжелого течения заболевания.

Следовательно, при длительном и тяжелом предшествующем сахарном диабете наблюдался естественно повышенный уровень HbA1c, который был связан с определенными нарушениями обмена веществ. Однако, в отличие от

высокого уровня гликемии, высокий HbA1c не являлся предиктором тяжелого течения заболевания и неблагоприятного прогноза. Это не исключает возможного негативного влияния неудовлетворительного контроля диабета до госпитализации на течение сочетанной патологии, которое может проявляться ухудшением показателей гликемии и прогрессированием отдельных метаболических нарушений.

Итак, у больных с сочетанием новой коронавирусной инфекции и СД 2 ожидаемо выявляется устойчивая гипергликемия, несмотря на интенсификацию сахароснижающей терапии в условиях стационара. По данным корреляционного анализа, степень гипергликемии прямо взаимосвязана с тяжестью течения вирусной пневмонии при COVID-19, а также с выраженностью и продолжительностью сохранения биохимических признаков гиперкоагуляции и активного воспалительного процесса. Данные корреляционного анализа подтверждают особую патогенетическую роль гликемических нарушений в развитии неблагоприятного течения и исходов COVID-19 при сочетанной патологии.

С учетом клинико-патогенетической роли гликемических нарушений у больных с сочетанной патологией, мы также провели углубленный анализ нарушений углеводного обмена у данной категории больных с помощью НМГ, результаты которого представлены в главе 5.

### **3.6 Диабет-ассоциированные факторы у больных с COVID-19 и их взаимосвязь с неблагоприятным течением сочетанной патологии**

На следующем этапе работы мы оценили усредненные показатели гликемического контроля за время госпитализации в группе больных с сочетанием COVID-19 и СД 2 (см. таблица 11), а также их взаимосвязи с неблагоприятными исходами и маркерами тяжести сочетанной патологии.

Учитывались измерения глюкозы в крови, выполненные в ходе госпитализации на стационарном лабораторном анализаторе. Среднее количество проведенных больному тестов для оценки гликемии составило  $38,4 \pm 15,68$  за время нахождения в стационаре. Графически значения показателя средней гликемии и пределы его стандартных вариаций отображены также на рисунке 3.

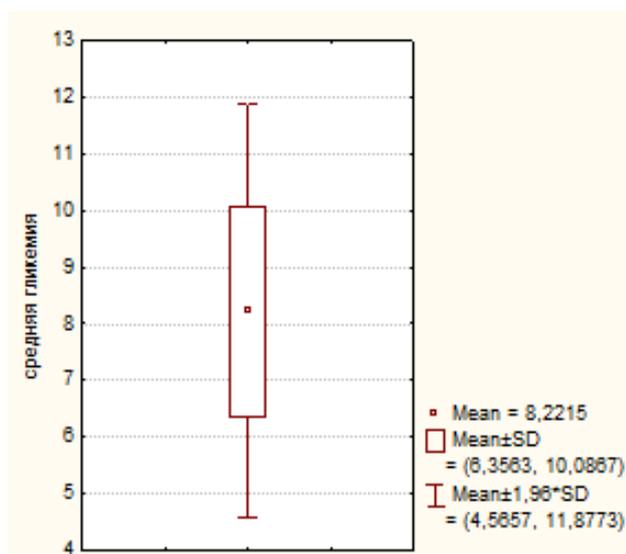
Как видно из таблицы, показатель средней гликемии за время госпитализации закономерно превышал верхнюю границу нормы, но находился в пределах диапазона целевых значений для данной категории больных (6-10 ммоль/л), что в целом подтверждает положительный результат проводимой в стационаре сахароснижающей терапии.

Таблица 11.

Средние показатели гликемического контроля в госпитальном периоде у больных с COVID-19 и СД 2.

<b>Показатель</b>	<b>Все больные с СД 2 (n=42)</b>
<b>Средняя гликемия (ммоль/л)</b>	$8,2 \pm 1,86$
<b>Стандартное отклонение (ммоль/л)</b>	$2,6 \pm 1,07$
<b>Min показатель гликемии (ммоль/л)</b>	$4,6 \pm 0,95$
<b>Max показатель гликемии (ммоль/л)</b>	$14,7 \pm 3,78$
<b>% тестов с гипогликемией (%)</b>	$0,6 \pm 1,98$

Показатель средней гликемии за время госпитализации у больных COVID-19  
и СД 2



Для оценки возможного влияния гликемического контроля на исходы и тяжесть течения сочетанной патологии в первую очередь был применен корреляционный анализ (см. таблицы 12 и 13).

Таблица 12.

Корреляционные взаимосвязи между показателем средней гликемии за время госпитализации и клиническими характеристиками больных COVID-19 и СД2

Показатель	R	p
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-CO(баллы)	0,29	0,070

<b>Нуждаемость в лечении в ОРИТ</b>	0,31	0,052
<b>МНО при поступлении</b>	-0,36	0,023
<b>МНО на 3-5 день госпитализации</b>	-0,42	0,008

Как видно из таблицы 12, по мере увеличения значений средней гликемии возрастали связанные с пневмонией респираторные риски по алгоритму SMRT-CO, степень поражения легких по шкале КТ0-КТ4, потребность пациентов в биологической терапии и в переводе в ОРИТ.

Из числа лабораторных параметров, обращала внимание достоверная взаимосвязь между увеличением средней гликемии и нарушениями гемостаза в сторону развития гиперкоагуляции, включая обратные средней силы корреляции с МНО в начале и в ходе госпитализации. Характер выявленных корреляционных взаимосвязей свидетельствуют в пользу негативного вклада гликемических нарушений в увеличение тромбогенных рисков (в том числе, на фоне терапии антикоагулянтами, которая проводилась всем пациентам).

Кроме того, показатель средней гликемии прямо коррелировал с исходным уровнем HbA1c, что указывает на негативное влияние предшествующей декомпенсации нарушений углеводного обмена на достижение эффективного гликемического контроля в период госпитализации.

Как видно из таблицы 13, характеризующий вариабельность гликемии показатель среднего стандартного отклонения также был взаимосвязан с маркерами тяжести сочетанной патологии и предшествующей компенсации СД. Судя по характеру этой взаимосвязи, повышение вариабельности гликемии у больных с COVID-19 и сопутствующим СД 2 ассоциировалось с их большей потребностью в биологической терапии и в переводе в ОРИТ, а

также со значительным объемом поражения легких и их замедленным восстановлением по данным КТ.

Таблица 13.

Корреляционные взаимосвязи между показателем среднего стандартного отклонения гликемии за время госпитализации и клиническими характеристиками больных COVID-19 и СД 2

<b>Показатель</b>	<b>R</b>	<b>p</b>
<b>HbA1c исходно</b>	0,47	0,006
<b>Нуждаемость в биологической терапии</b>	0,46	0,007
<b>SMRT-СО(баллы)</b>	0,30	0,062
<b>%КТ при поступлении</b>	0,42	0,007
<b>%КТ в конце госпитализации</b>	0,40	0,010

Следует отметить, что процент тестов, выявивших гипогликемию, также статистически значимо коррелировал с нуждаемостью в лечении в ОРИТ ( $R=0,32$ ,  $p=0,049$ ) и с тяжестью дыхательной недостаточности по показателям сатурации кислорода при поступлении ( $R=-0,37$ ,  $p=0,020$ ).

Далее с помощью однофакторного регрессионного анализа были выявлены статистически значимые и близкие к уровню 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],  $p=0,029$ ).

Итак, 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.

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.

## **ГЛАВА 4. САХАРОСНИЖАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С СД 2 ТИПА И COVID-19 В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА. ВОЗМОЖНОСТИ ПЕРОРАЛЬНОЙ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ.**

На момент набора клинического материала большинство отечественных и международных рекомендаций рассматривали инсулин и препараты иДПП-4 как основную "разрешенную" внутрибольничную гипогликемическую терапию. В то же время, в некоторых стационарах уже был положительный опыт применения производных сульфонилмочевины, особенно гликлазида МВ [20, 21], который, принимая во внимание его преимущества (см. п. 1.3), заслуживал более широкого использования. Позднее возможность использования препаратов сульфонилмочевины была подтверждена консенсусом российских экспертов [13].

В ходе данной части исследования мы попытались обобщить опыт по управлению гликемией с помощью гликлазида МВ в условиях инфекционного стационара, имевшийся у специалистов клиники ФГБОУ "ПИМУ" МЗ РФ. Мы провели динамическое наблюдение за пациентами, получавшими в стационаре как инсулинотерапию, так и неинсулиновые препараты (гликлазид МВ). Для оценки долгосрочной эффективности и безопасности проводимой терапии наблюдение за пациентами осуществлялось на протяжении госпитального и 12-месячного постгоспитального периодов.

### **4.1 Клинико-демографическая характеристика пациентов COVID-19 и СД 2, получавших сахароснижающую терапию.**

У госпитализированных больных с COVID-19 и сопутствующим СД 2 в роли сахароснижающей терапии использовались препараты сульфонилмочевины и инсулин.

Из препаратов сульфонилмочевины был выбран гликлазид МВ ввиду низкого риска гипогликемии, наличия кардиологических и нефрологических протективных эффектов [6], который назначался в дозировке 30-120 мг/сутки при среднетяжелом течении COVID-19 и умеренной выраженности гликемических нарушений (n=20).

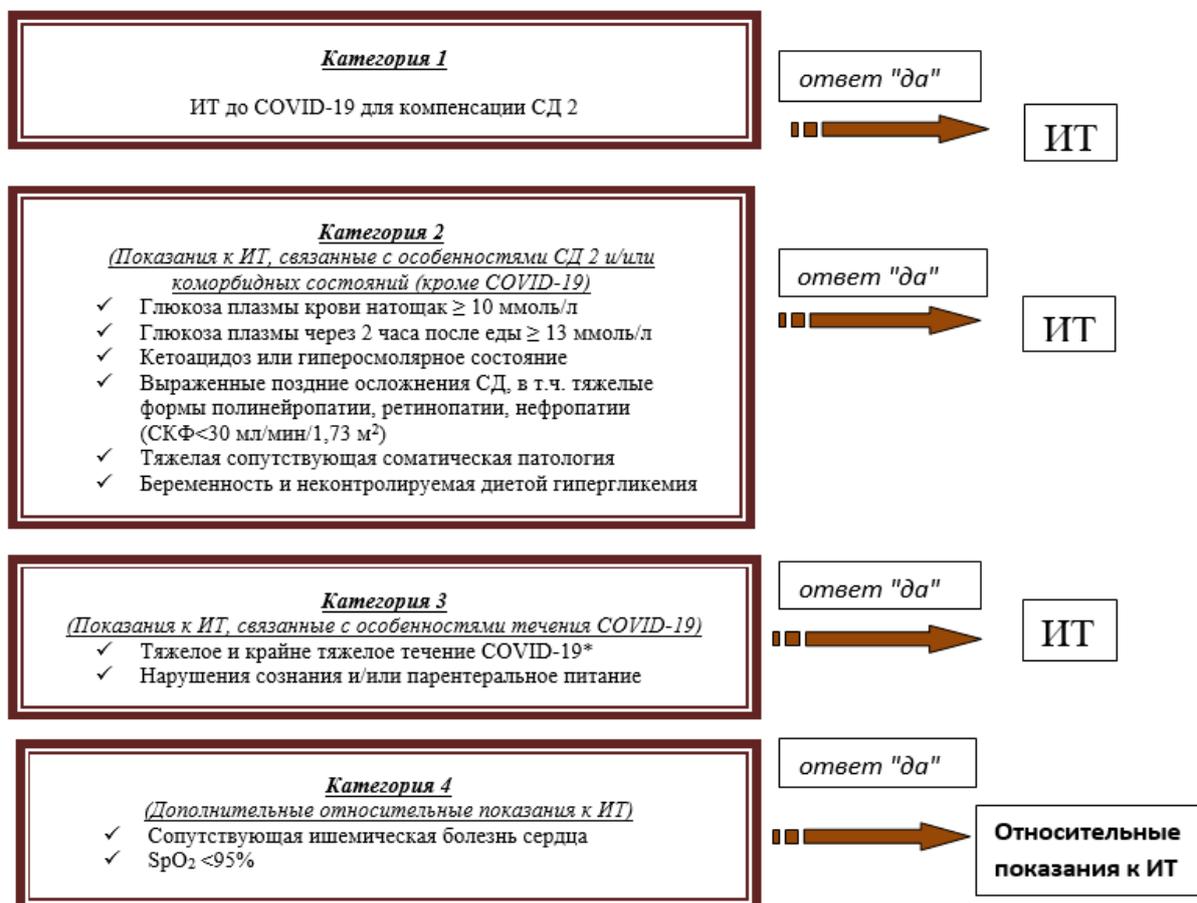
Как указано в главе 2, решение о назначении инсулинотерапии (ИТ) пациентам с сочетанием COVID-19 и СД 2 принималось с учетом актуальных на момент госпитализации рекомендаций консультирующими врачами-эндокринологами, опыт и мнение которых имели решающее значение (контрольная подгруппа, n=20).

Нами был проведен ретроспективный анализ основных категорий госпитализированных пациентов с сочетанной патологией, которым в итоге была назначена инсулинотерапия. При этом учитывалась потенциальная роль тех клиничко-демографических и лабораторно-инструментальных показателей, которые были известны специалисту-эндокринологу на момент назначения ИТ, и могли повлиять на выбор тактики лечения. Два пациента с легким течением СД 2, получавшие только диету и не нуждавшиеся в сахароснижающих препаратах, в данный анализ не включались.

Полученные результаты ретроспективно сопоставлялись с рекомендациями по выбору антигипергликемической терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и COVID-19, которые позднее были приняты в рамках консенсусного решения совета экспертов РАЭ от 2022 года [12]. Следует отметить, что большинство получавших ИТ пациентов соответствовали рекомендованным российскими экспертами критериям.

В итоге было выявлено 4 категории госпитализированных пациентов с сочетанной патологией, у которых эффективный гликемический контроль был достигнут при применении инсулина (см. рисунок 4). Один пациент мог иметь несколько показаний к ИТ, в том числе из разных категорий.

### Категории пациентов с COVID-19 и СД 2, нуждающихся в инсулинотерапии (ИТ)



Пациентам, не относящимся к категориям 1-4, показано назначение пероральной сахароснижающей терапии (с учетом противопоказаний к конкретному препарату согласно инструкции и возможности применения при COVID-19\*\*)

\* - оценка тяжести COVID-19 проводится в соответствии с источником: Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 14. 27.12.2021.

\*\* - особенности применения ПССП оцениваются в соответствии с источником: Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Шестакова М.В., и др. Контроль гликемии и выбор антигипергликемической терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и COVID-19: консенсусное решение совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов // Сахарный диабет. - 2022. - Т.25. - №1. - С.27-49.

К категории 1 были отнесены пациенты, получавшие ИТ до развития COVID-19 с целью компенсации СД 2 типа; в их отношении было закономерно принято решение о сохранении той же тактики лечения (n=2; 5,0% из 40 больных с сопутствующим СД 2, нуждавшихся в назначении сахароснижающей терапии).

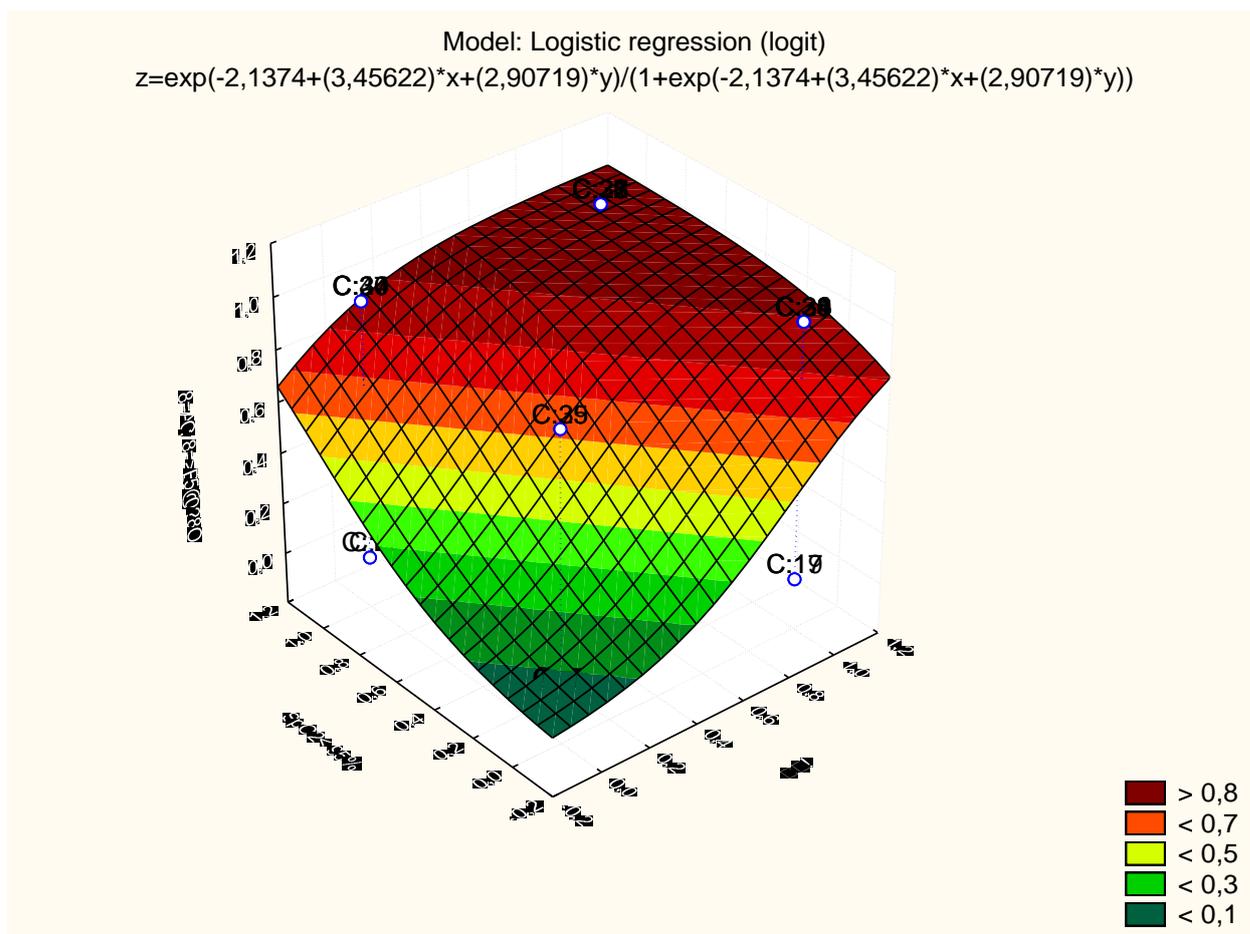
К категории 2 относились больные, имевшие показания к ИТ, связанные с особенностями СД 2 и/или коморбидных состояний (кроме COVID-19). В том числе, в первые сутки госпитализации глюкозу плазмы крови натощак  $\geq 10$  ммоль/л имели 9 больных (22,5%), гликемию через 2 часа после еды  $\geq 13$  ммоль/л - 7 человек (17,5%), тяжелые поздние осложнения СД 2 и кетоз - 3 (7,5%) и 2 (5,0%) пациента соответственно. Беременных женщин среди участников исследования не было, хотя потенциально наличие неконтролируемой диетой гипергликемии у беременной, безусловно, рассматривалось бы как абсолютное показание к ИТ.

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; их целесообразно принимать во внимание в пограничных случаях. Значимость указанных клинических особенностей для выбора ИТ была подтверждена с помощью многофакторного регрессионного анализа методом логистической регрессии (см. рисунок 5). Полученная клинико-статистическая модель была высоко достоверной ( $p=0,000001$ ) и опиралась на 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)  $SpO_2 < 95\%$  (ОШ 18,3 [1,98; 169,47]).

Пациенты, не относившиеся к 1-4 категориям, рассматривались как кандидаты на применение пероральной сахароснижающей терапии (с учетом противопоказаний к конкретному препарату согласно инструкции и учетом возможности его применения при COVID-19). Как уже отмечалось, в настоящем исследовании единственным использованным пероральным препаратом для лечения СД был гликлазид МВ.

Предикторы использования инсулинотерапии в качестве основного антигипергликемического метода лечения у госпитализированных пациентов с сочетанием COVID-19 и сахарного диабета 2 типа в модели логистической регрессии



С учетом выделенных категорий пациентов с сочетанной патологией, нуждающихся в ИТ, была разработана и представлена к патентованию программа для ЭВМ "Программа для определения показаний к инсулинотерапии у больных COVID-19 и сопутствующим СД 2 типа".

Подробнее клинические и демографические показатели пациентов обеих групп наблюдения представлены в таблице 14. Различия между группами закономерны и объясняются разными показаниями к каждому из

двух вариантов сахароснижающей терапии, включая различные тяжесть течения коронавирусной инфекции, выраженность гликемических нарушений и наличие осложнений сахарного диабета. Пациенты, получающие гликлазид МВ были более молодыми, реже страдали ИБС и ХБП, характеризовались меньшей тяжестью вирусного пневмонита по шкале SMRT-CO, не имели потребности в лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Таблица 14.

Клинико-демографическая характеристика пациентов сCOVID-19 и СД 2, получающих гликлазид МВ и инсулинотерапию

Показатель	Гликлазид МВ n=20	Инсулинотерапия n=20	p
Возраст, лет	57,8±7,37	66,75±12,28	0,009
Пол (муж) (абс, %)	4 (20,0%)	8 (40,0%)	0,15
Койко-день	16,65±3,42	17,4±5,99	0,93
НВА1с, %	8,0±1,69	8,8±1,90	0,44
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	34,2±4,80	30,8±5,23	0,12
<b>Соп. заболевания</b> (абс, %)			
АГ	15(75,5%)	18 (90,0%)	0,20
ИБС	2 (10,0%)	14 (70,0%)	0,0001
Болезни легких	1(5,0%)	4 (20,0%)	0,17
Болезни ЖКТ	6 (30,0%)	3 (15,0%)	0,23
ХБП	0 (0,0%)	2 (10,0%)	-
<b>SMRT-CO</b> (баллы)	2,1±1,09	3,0±0,83	0,015
<b>Лечение</b> (абс, %)			
ГКС	6 (30,0%)	12 (60,0%)	0,06
Биологическая терапия	10 (50%)	9 (45,0%)	0,50
Антикоагулянты	20 (100%)	20 (100%)	1,0
Противовирусные	20 (100%)	20 (100%)	1,0
<b>ОРИТ</b> (абс, %)	0 (0,0%)	13 (65,0%)	-
<b>Летальный исход</b> (абс, %)	0 (0,0%)	4 (20%)	

Лечение COVID-19 было похожем в обеих группах, кроме большей частоты назначения ГКС на фоне инсулинотерапии, что объясняется включением в нее всех пациентов с тяжелым течением вирусной инфекции.

#### 4.2 Динамика клинико-лабораторных показателей у пациентов с COVID-19 и СД 2, получавших различную сахароснижающую терапию.

Подробные данные о динамике показателей в ходе госпитализации у данных пациентов представлены в таблице 15.

Независимо от типа применяемой гипогликемической терапии, наблюдается явное снижение активности системного воспаления и улучшение показателей свертываемости крови – С-реактивный белок и фибриноген в динамике достоверно снижаются ( $p < 0,05$  в обеих группах по обоим параметрам), что косвенно указывает на успешное лечение инфекции SARS-CoV2 у большинства пациентов.

Таблица 15.

Динамика клинико-лабораторных показателей у пациентов с COVID-19 и СД 2, получавших сахароснижающую терапию

Показатель	Гликлазид МВ n=20	Инсулин n=20	p
<b>SpO<sub>2</sub>, %</b>			
При поступлении	93,5±3,00	88,5±5,69	0,001
День нормализации	8,0±5,26	13,5±7,80	0,017
<b>КТ (% повреждения легких)</b>			
При поступлении	46,4±13,76	54,0±17,34	0,20
В конце госпитализации	38,3±14,77	53,65±22,58	0,041
p	0,0004	0,36	
<b>Д-димер, мг/л</b>			
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	0,005	0,18	
<b>Фибриноген, г/л</b>			
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
p	0,001	0,001	
<b>АЛАТ, Ед/л</b>			
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
p	0,038	0,087	
<b>АСАТ, Ед/л</b>			
При поступлении	41,85±20,93	53,9±50,32	0,55
В конце госпитализации	44,6±26,10	59,8±56,51	0,72

p	0,47	0,48	
<b>СРБ, мг/л</b>			
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
p	0,0001	0,0004	
<b>Лейкоциты, x10<sup>9</sup>/л</b>			
При поступлении	7,0±4,98	6,7±3,40	0,88
В конце госпитализации	8,3±11,64	7,9±6,14	0,90
p	0,97	0,65	
<b>Глюкоза, ммоль/л</b>			
При поступлении	7,7±2,42	8,4±2,83	0,51
В конце госпитализации	5,9±1,73	6,8±3,51	0,97
p	0,002	0,067	
<b>Креатинин, мкмоль/л</b>			
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
p	0,68	0,42	

Пациенты, получавшие гликлазид МВ, изначально характеризовались лучшими показателями сатурации кислорода ( $p = 0,001$ ), D-димера ( $p = 0,046$ ) и креатинина ( $p = 0,010$ ), вероятно, из-за меньшей тяжести COVID-19 и СД 2 (см. таблицу 14). Кроме того, в группе гликлазида МВ обращала внимание значительная положительная динамика объема повреждения легких по КТ ( $p = 0,0004$ ) и D-димера ( $p = 0,005$ ), что указывает на достаточно эффективное купирование местных и системных нарушений, характерных для COVID-19.

Необходимо подчеркнуть, что сравнительный анализ пациентов групп инсулинотерапии и гликлазида МВ проводился не с целью сопоставления конкретных клинико-инструментальных и лабораторных показателей (которые ожидаемо хуже были среди более тяжелых пациентов с инсулинотерапией), а для подтверждения принципиальной применимости данного перорального препарата в условиях стационара и общей оценки направленности возникающих изменений.

Подводя итоги, следует отметить, что благоприятную динамику клинических и метаболических показателей в основной группе можно рассматривать как дополнительный аргумент в пользу допустимости и

безопасности применения гликлазида МВ у лиц с COVID-19 средней тяжести и СД 2, получавших лечение в стационаре.

#### 4.3 Динамика показателей гликемии у пациентов с COVID-19 и СД 2, получавших различную сахароснижающую терапию.

Гликемический профиль у лиц, получавших различные виды гипогликемической терапии, оказался в целом схожим (данные представлены в таблице 16).

При этом среди более тяжелых пациентов, получавших инсулинотерапию, средние результаты измерений в некоторых случаях показали значительно более высокие уровни глюкозы в крови.

Таблица 16.

Динамика показателей гликемии у пациентов с COVID-19 и СД 2, получавших гликлазид МВ или инсулинотерапию

Показатель (ммоль/л)	Число анализов в группе (гликлазид МВ vs инсулинотерапия)	Гликлазид МВ n=20	Инсулин n=20	p
<b>Глюкоза день 1</b>				
До завтрака	20/20	7,7±2,40	7,9±3,05	0,41
2 час после	20/20	11,2±5,87	11,6±3,75	0,40
До обеда	20/20	10,9±1,55	9,6±6,03	0,19
2 час после	20/20	11,9±6,76	10,2±6,37	0,21
До ужина	20/20	9,7±4,21	10,4±3,68	0,29
Перед сном	19/20	8,6±2,02	9,4±2,69	0,15
2 часа ночи	12/17	8,9±1,21	12,3±5,90	0,031
<b>Глюкоза день 2</b>				
До завтрака	20/20	7,4±1,95	7,1±1,90	0,31
2 час после	20/20	10,7±5,05	11,6±5,12	0,28
До обеда	20/20	8,1±2,57	10,1±4,35	0,044
2 час после	19/20	10,7±6,16	13,8±6,36	0,063
До ужина	20/20	10,8±4,99	11,6±3,72	0,28
Перед сном	16/18	8,9±2,18	8,8±2,95	0,45
2 часа ночи	10/17	8,1±0,97	7,4±1,41	0,039
<b>Глюкоза день 3</b>				
До завтрака	20/20	7,9±1,59	8,3±3,37	0,31

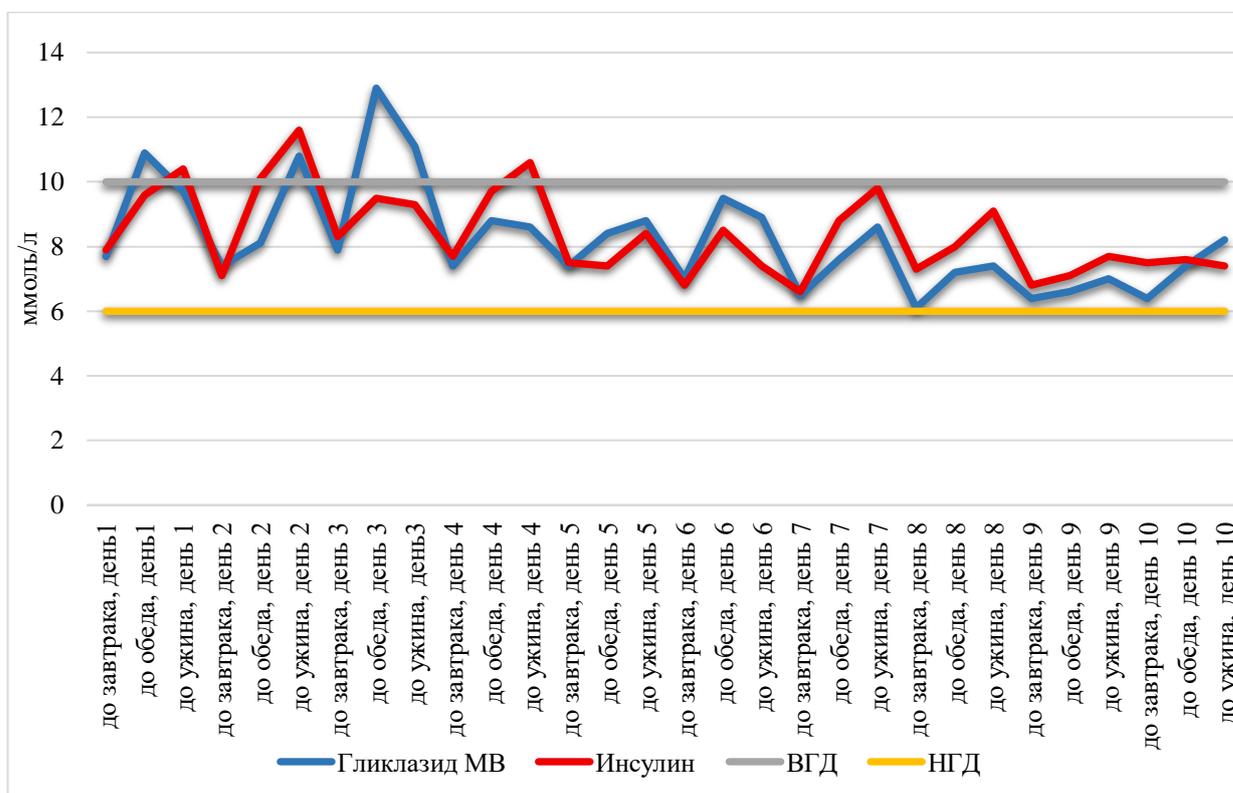
2 час после	17/20	8,1±4,03	10,3±3,23	0,038
До обеда	16/20	8,3±2,89	9,5±4,78	0,19
2 час после	10/11	12,9±3,75	12,7±5,90	0,85
До ужина	15/18	11,1±4,61	9,3±3,63	0,11
Перед сном	14/18	9,9±2,96	12,9±5,32	0,036
<b>Глюкоза день 4</b>				
До завтрака	20/20	7,4±1,65	7,7±3,71	0,39
До обеда	14/17	8,8±3,47	9,7±4,66	0,28
2 час после	10/16	7,0±0,67	11,9±7,85	0,002
До ужина	14/17	8,6±3,16	10,6±5,56	0,12
Перед сном	11/15	10,6±5,01	9,9±4,24	0,35
<b>Глюкоза день 5</b>				
До завтрака	17/20	7,4±1,73	7,5±2,11	0,44
До обеда	12/17	8,4±3,51	7,4±2,26	0,18
До ужина	12/16	8,8±2,55	8,4±2,68	0,35
<b>Глюкоза день 6</b>				
До завтрака	14/16	7,0±1,14	6,8±1,85	0,36
До обеда	12/15	9,5±2,93	8,5±4,51	0,26
До ужина	11/14	9,9±4,30	7,4±1,38	0,12
<b>Глюкоза день 7</b>				
До завтрака	14/16	6,5±1,49	6,6±2,17	0,44
До обеда	12/15	7,6±3,34	8,8±3,49	0,19
До ужина	11/15	8,6±3,71	9,8±4,21	0,23
<b>Глюкоза день 8</b>				
До завтрака	12/16	6,1±1,08	7,3±2,41	0,061
До обеда	10/15	7,2±1,41	8,0±3,67	0,26
До ужина	10/15	7,4±2,29	9,1±5,91	0,20
<b>Глюкоза день 9</b>				
До завтрака	12/16	6,4±1,56	6,8±2,55	0,32
До обеда	10/15	6,6±2,10	7,1±3,57	0,35
До ужина	10/15	7,0±1,96	7,7±3,14	0,27
<b>Глюкоза день 10</b>				
До завтрака	12/16	6,4±1,54	7,5±3,84	0,18
До обеда	10/15	7,4±2,69	7,6±3,22	0,44
До ужина	10/15	8,2±4,42	7,4±2,09	0,27
<b>Выполнено тестов за декаду</b>	20/20	636	746	-
Из них с глюкозой <3,9 ммоль/л		6 (0,94%)	30 (4,02%)	0,003

Гликемический профиль пациентов, получающих гликлазид МВ и инсулинотерапию, более наглядно показан на рисунке 6.

В обеих группах суточные колебания кривых средней гликемии перестали выходить за пределы диапазона целевых значений 6-10 ммоль/л: через 4 дня в группе гликлазида МВ и через 5 дней при инсулинотерапии. Исследования показывают, что оба вида сахароснижающей терапии эффективны при лечении пациентов с COVID-19 и сахарным диабетом 2 типа в случае их назначения в соответствии с корректно определенными показаниями к применению.

Рисунок 6.

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



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

Следует подчеркнуть, что по данным тестирования уровня глюкозы в крови на стационарном анализаторе, для обеих групп наблюдения были характерны редкие случаи гипогликемии. Также было отмечено, что на фоне приема гликлазида МВ доля тестов, зафиксировавших снижение гликемии до

3,9 ммоль/л или менее, была особенно низкой (<1,0% случаев, что в 4,3 раза ниже, чем при инсулинотерапии,  $p=0,003$ , см. таблицу 16).

Аналогичным образом, в основной группе была меньшая доля людей с обнаруженным снижением уровня глюкозы до указанных значений (3 (15,0%) против 10 (50%),  $p=0,043$ ).

Редкое развитие гипогликемии при приеме гликлазида МВ лицами с сочетанной патологией очень показательно. Полученные данные подтверждают безопасность применения гликлазида МВ даже в такой группе с повышенным риском гипогликемии, как госпитализированные пациенты с COVID-19 средней степени тяжести и сопутствующим СД 2.

#### **4.4. Динамика клинико-метаболических показателей у больных сахарным диабетом 2 типа с COVID-19 в постгоспитальный период.**

После окончания госпитализации были оценены в динамике (через 3, 6 и 12 месяцев) следующие характеристики пациентов из основной и контрольной групп наблюдения: сахароснижающая терапия и ее изменения, гликемический статус (гликированный гемоглобин, глюкоза плазмы натощак в день визита, данные дневника самоконтроля), биохимические показатели крови (креатинин, АсАТ, АлАТ, СРБ, СОЭ), а также остаточные изменения в легких по данным КТ.

Из группы гликлазида МВ на постгоспитальном этапе в исследовании продолжили участие все больные ( $n=20$ ), в то время как из группы инсулинотерапии – 14 человек (из 20 больных 4 умерли в стационаре, 2 не выходили на контакт после выписки).

В течение периода наблюдения в обеих группах отмечались изменения проводимой сахароснижающей терапии, которые происходили в условиях реальной клинической практики, в соответствии с рекомендациями специалистов-эндокринологов в поликлиниках.

Изменения сахароснижающей терапии, получаемой до и на протяжении года после COVID-19, представлены в таблице 17.

Таблица 17.

Сахароснижающая терапия, получаемая пациентами до/после перенесенного COVID-19

<b>Признак</b>	<b>Основная группа (Гликлазид МВ – Да)</b>	<b>Контрольная группа (Гликлазид МВ – Нет)</b>	<b>р</b>
<b>Без сахаросниж. ЛС</b>			
До COVID-19	9 (45,0%)	12 (60,0%)	0,53
3 мес	4 (20,0%)	4 (28,6%)	0,69
6 мес	3 (15,0%)	4 (28,6%)	0,41
12 мес	3 (15,0%)	3 (21,4%)	0,65
$P_{\text{дин}}$	0,001	0,010	
<b>Метформин</b>			
До COVID-19	8 (40,0%)	4 (20,0%)	0,15
3 мес	13 (65,0%)	7 (50,0%)	0,30
6 мес	15 (75,0%)	7 (50,0%)	0,16
12 мес	15 (75,0%)	9 (64,3%)	0,70
$P_{\text{дин}}$	0,001	0,044	
<b>Гликлазид МВ</b>			
До COVID-19	10 (50,0%)	3 (15,0%)	0,041
3 мес	11 (55,0%)	4 (28,6%)	0,17
6 мес	15 (75,0%)	7 (50,0%)	0,16
12 мес	16 (80,0%)	7 (50,0%)	0,13
$P_{\text{дин}}$	0,034	0,12	
<b>Инсулинотерапия</b>			
До COVID-19	0 (0,0%)	2 (10,0%)	-
3 мес	0 (0,0%)	3 (21,4%)	-
6 мес	0 (0,0%)	2 (14,3%)	-
12 мес	0 (0,0%)	2 (14,3%)	-
$P_{\text{дин}}$	-	0,39	
<b>Другие ЛС</b>			
До COVID-19	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
3 мес	1 (5,0%)	0 (0,0%)	-
6 мес	1 (5,0%)	2 (14,3%)	0,36
12 мес	1 (5,0%)	2 (14,3%)	0,36
$P_{\text{дин}}$	0,40	0,11	

Коррекция сахароснижающей терапии на протяжении 12 месяцев, как видно из таблицы 16, происходила во многом за счет назначения метформина

– доли лиц, получавших данный препарат, достоверно возросли в обеих группах наблюдения относительно доковидного периода ( $p < 0,05$ ).

Те же тенденции наблюдались в отношении гликлазида МВ, но с уточнением, что первоначально его получало больше пациентов в основной группе. Этот факт обусловлен стандартами лечения, действовавшими на момент формирования групп, которые допускали продолжение приема уже назначенного гликлазида МВ в случае присоединения к СД коронавирусной инфекции, но не подтверждали возможность начала терапии препаратами сульфонилмочевины в острую фазу COVID-19. Очевидно, поэтому пациенты, уже получавшие данный препарат, сосредоточились в основной группе наблюдения.

Доля пациентов с инсулинотерапией и пероральными препаратами других классов до COVID-19 была небольшой в обеих группах и в ходе постковидного периода менялась незначительно ( $p > 0,05$ ).

Динамика некоторых показателей гликемического контроля представлена в таблице 18.

Обращает внимание положительная динамика средних значений HbA1c, которая отмечалась в обеих группах наблюдения уже через 3 месяца после госпитализации. Улучшение показателя HbA1c в течение первых месяцев постгоспитального периода может определяться комплексом субъективных и объективных факторов. Прежде всего, можно предположить повышение мотивации пациентов, перенесших серьезное заболевание и госпитализацию, к сохранению своего здоровья в будущем и выполнивших рекомендацию о незамедлительном обращении к эндокринологу по месту жительства после выписки. Положительное значение могла иметь и индивидуальная разъяснительная работа эндокринолога-консультанта инфекционного госпиталя по лечению больных COVID-19.

Кроме того, нельзя исключить и того факта, что на высокий уровень HbA1c в начале госпитализации отчасти могло повлиять выраженное системное воспаление. В этой связи можно упомянуть высказанное в одной из

публикаций предположение о том, что повышение HbA1c у больных COVID-19 без анамнеза СД не всегда указывает на предшествующее нарушение углеводного обмена [37] и, в определенной мере, может быть связано с тяжестью воспалительного процесса.

Существенных межгрупповых различий по показателям гликемии и HbA1c исходно и в динамике не наблюдалось.

Таблица 18.

Динамика гликемии при годичном наблюдении за больными СД 2 после госпитализации с COVID-19

<b>Признак</b>	<b>Основная группа (Гликлазид МВ – Да)</b>	<b>Контрольная группа (Гликлазид МВ – Нет)</b>	<b>р</b>
<b>Гликемия натощак, ммоль/л</b>			
При поступлении	7,7±2,40	7,9±3,05	0,41
3 мес	6,5 ± 1,83	5,6± 1,74	0,21
6 мес	7,4 ± 2,07	7,7± 2,81	0,75
12 мес	7,5 ± 2,68	7,7± 2,71	0,84
<b>Уровень HbA1c, %</b>			
При поступлении	8,0±1,69	8,8±1,90	0,44
3 мес	6,2 ± 0,66	6,5± 1,12	0,37
6 мес	6,5 ± 0,87	7,1± 2,00	0,26
12 мес	6,6 ± 1,38	7,3± 2,29	0,30
<b>Доля больных с HbA1c&lt;7 %</b>			
При поступлении	4 (20,0%)	4 (20,0%)	1,0
3 мес	16 (80,0%)	7 (50,0%)	0,13
6 мес	15 (75,0%)	8 (57,1%)	0,23
12 мес	16 (80,0%)	8 (57,1%)	0,15

При оценке риска гипогликемий в постковидном периоде ориентировались на данные самоконтроля в предшествующий визиту период времени. При этом в основной группе больных с эпизодами гипогликемии не выявлялось; в контроле данные нарушения имелись у 1 больного (7,1%) на инсулинотерапии.

В ходе постгоспитального наблюдения также оценивались биохимические показатели крови и процент поражения легких по данным КТ – таблица 19.

Остаточные изменения в легких по данным КТ в обеих группах были полностью купированы в течение года; при этом у исходно более тяжелых больных контрольной группы данный процесс происходил с большими затруднениями, что подтверждается увеличенным объемом остаточного поражения легких при контроле через 6 мес ( $p=0,041$ ).

Динамика маркеров воспаления (СОЭ, СРБ) и печеночных трансаминаз (АсАТ, АлАТ) в обеих группах была благоприятной, однонаправленной и сходной по выраженности ( $p>0,05$  при всех посещениях, таблица 19). Уровни креатинина были выше у более тяжелых пациентов контрольной группы при поступлении и в начале периода постгоспитального наблюдения с последующим сглаживанием существующих межгрупповых различий.

Таблица 19.

Динамика лабораторных и инструментальных показателей в ходе годового наблюдения пациентов с СД 2, пренесших COVID-19

<b>Признак</b>	<b>Основная группа (Гликлазид МВ – Да)</b>	<b>Контрольная группа (Гликлазид МВ – Нет)</b>	<b>p</b>
<b>КТ, % поражения</b>			
При поступлении	46,4±13,76	54,0±17,34	0,20
3 мес	22,7 ± 13,74	28,6± 14,11	0,30
6 мес	7,3 ± 6,90	14,0± 10,07	0,041
12 мес	0,0 ± 0,00	0,0 ± 0,00	-
<b>СРБ, мг/л</b>			
При поступлении	105,2±92,86	80,6±64,47	0,53
3 мес	5,1 ± 0,52	5,4± 1,57	0,46
6 мес	6,1 ± 5,34	5,0± 4,84	0,60
12 мес	4,6 ± 3,75	4,0± 1,73	0,64
<b>СОЭ, мм/час</b>			
При поступлении	33,0±21,69	42,8±28,66	0,24
3 мес	11,3 ± 9,41	17,1± 8,15	0,11
6 мес	13,2 ± 12,74	6,3± 5,66	0,12

12 мес	8,6 ± 7,15	6,7± 5,51	0,47
<b>АЛАТ, Ед/л</b>			
При поступлении	42,5±28,39	40,2±28,81	0,62
3 мес	29,3 ± 17,77	28,7± 20,31	0,93
6 мес	37,5 ± 24,95	24,5±17,46	0,15
12 мес	33,1 ± 22,56	26,6± 15,72	0,42
<b>АСАТ, Ед/л</b>			
При поступлении	41,85±20,93	53,9±50,32	0,55
3 мес	25,6 ± 9,56	27,2± 13,07	0,76
6 мес	29,1 ± 15,32	41,3± 32,03	0,17
12 мес	26,9 ± 16,68	27,67± 13,53	0,90
<b>Креатинин,</b> мкмоль/л			
При поступлении	82,9±18,67	120,9±45,52	0,010
3 мес	88,0 ± 18,77	104,5± 17,99	0,024
6 мес	89,3 ± 12,17	97,5± 9,03	0,072
12 мес	86,7 ± 10,50	93,9± 16,76	0,16

Необходимо отметить, что, в дополнение к меньшей тяжести COVID-19 и СД2, стабильные и приемлемые средние уровни креатинина в группе Диабетона МВ, которые сохранялись на протяжении всего периода наблюдения, могли частично зависеть от нефропротекторных свойств этого препарата. Это подтверждают результаты корреляционного анализа: при оценке полученных в ходе визита «3 месяца» данных было установлено, что доза оригинального гликлазида МВ прямо коррелировала с улучшением почечной функции по показателю СКФ ( $R=0,59$ ,  $p=0,010$ ) в соответствующий период времени. Кроме того, имелась близкая к порогу статистической значимости корреляция между продолжением приема гликлазида МВ на визите 3 и улучшением показателя СКФ на визите 6 ( $R=0,31$ ;  $p=0,076$ ).

Полученные результаты подтверждают целесообразность назначения оригинального гликлазида МВ некоторым больным с сочетанием нетяжелого COVID-19 и СД2 непосредственно в стационаре, поскольку данная терапия подтверждает свою эффективность и безопасность как на госпитальном этапе, так и в ходе последующего амбулаторного наблюдения.

Сделанное нами заключение соответствует рекомендациям совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по вопросам контроля гликемии и выбора сахароснижающей терапии у пациентов с СД 2 типа и COVID-19 [12], которые указывают на возможность применять препараты сульфонилмочевины в случае среднетяжелого COVID-19 и СД 2 типа.

При этом необходимо учитывать соотношение риска и пользы, а также осуществлять тщательный контроль за состоянием пациента и показателями гликемии.

## **ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА ПРИ СОЧЕТАНИИ COVID-19 И САХАРНОГО ДИАБЕТА С ПОМОЩЬЮ НЕПРЕРЫВНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ ГЛЮКОЗЫ КРОВИ**

### **5.1 Сравнительная характеристика показателей непрерывного мониторинга глюкозы у пациентов с наличием и без COVID-19**

Результаты сравнительного анализа показателей гликемии по итогам профессионального 4-7-дневного НМГ между двумя группами больных с СД 2 типа, имеющих и не имеющих инфекцию SARS-CoV-2, представлены в таблице 19.

Как видно из таблицы 20, принципиальным отличием пациентов с COVID-19 от контрольной группы была значительно более высокая гликемия в любое время суток, с удлинением продолжительности ее пребывания в диапазоне выше целевого, при этом время пребывания в целевом диапазоне и в диапазоне значений ниже целевых значительно сокращалось (с достоверной разницей  $p < 0,05$  для всех вышеперечисленных параметров).

При этом больные основной и контрольной групп на момент поступления в стационар характеризовались одинаковой степенью декомпенсации СД 2, судя по значениям HbA1c при поступлении, а также были сопоставимы по длительности диабета, частоте осложнений СД, распространенности коморбидных состояний (описание групп см. в разделе «Материалы и методы»).

По-видимому, значимая и стойкая гипергликемия - это изменение, вызванное фактическим наличием новой коронавирусной инфекции и характерная особенность сочетанной патологии.

У всех пациентов основной группы, находившихся во время проведения НМГ в условиях стационара и на инсулинотерапии, уровень гликемии

оставался в целевом диапазоне всего лишь на протяжении одной трети времени наблюдения ( $32,7 \pm 20,40$  %, см. таблицу 20), что значительно ниже рекомендованных значений, косвенно подтверждает сложность коррекции гипергликемии при СД 2 и COVID-19 и может ассоциироваться с ухудшением прогноза [146, 171].

Таблица 20.

## Показатели НМГ у больных СД с и без COVID-19

<b>Признак</b>	<b>СД и COVID-19 n=21</b>	<b>СД без COVID-19 n=21</b>	<b>p</b>
<b>Средняя гликемия днем</b>	12,0±2,77	10,0±1,81	0,012
<b>Средняя гликемия ночью</b>	9,8±3,61	8,1±1,67	0,039
<b>Средняя гликемия 24 ч</b>	11,2±2,93	9,4±1,80	0,023
<b>% времени в целевом диапазоне (6-10 ммоль/л)</b>	32,7±20,40	48,0±15,60	0,026
<b>% времени выше целевого диапазона (6-10 ммоль/л)</b>	55,7±28,30	36,3±19,40	0,024
<b>% времени ниже целевого диапазона (6-10 ммоль/л)</b>	11,6±17,46	19,3±17,00	0,035
<b>Станд. отклонение днем</b>	3,4±1,30	3,0±1,01	0,32
<b>Станд. отклонение ночью</b>	2,8±2,63	2,2±0,72	0,80
<b>Станд. отклонение 24 ч</b>	3,4±1,05	2,9±0,92	0,24
<b>Коэфф. вариации днем</b>	29,2±10,60	29,5±12,22	0,88
<b>Коэфф. вариации ночью</b>	26,8±13,97	27,1±9,69	0,60
<b>Коэфф. вариации 24 ч</b>	31,4±10,01	32,4±10,29	0,86
<b>Индекс MAGE</b>	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 в таблице 20 данным, все показатели НМГ, характеризующие вариабельность гликемии (стандартные отклонения и коэффициенты вариации днем, ночью и в течение 24 часов, индекс MAGE), не показали статистически значимых различий между группами ( $p>0,05$ ).

Обращало внимание, что в основной группе 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, несмотря на более короткое время пребывания гликемии ниже порога в 6 ммоль/л ( $p=0,035$ ). Это требовало проведения более глубокого анализа взаимосвязи между эпизодами гипогликемии и особенностями ведения больных во время НМГ (результаты данного анализа представлены в п. 5.3).

## **5.2 Взаимосвязи между показателями НМГ и клиническими характеристиками пациентов, имеющих одновременно СД 2 типа и заболевание COVID-19**

Для выявления факторов, взаимосвязанных с нарастанием гипергликемии у больных с сочетанием COVID-19 и СД 2 типа, был проведен корреляционный анализ (статистически значимые корреляции приведены в таблице 20).

Высокая и стойкая гипергликемия у пациентов с сочетанной патологией была взаимосвязана с худшей компенсацией диабета на догоспитальном этапе (по значению гликированного гемоглобина при поступлении), а также с

большой тяжестью течения COVID-19 (по результатам компьютерной томографии легких и показателям сатурации кислорода при поступлении).

Таблица 21.

Корреляции показателей НМГ с клиническими характеристиками пациентов в группе больных с СД 2 типа и COVID-19.

<b>Показатель</b>	<b>R</b>	<b>p</b>
<b>% времени выше целевого диапазона 6-10 ммоль/л</b>		
<b>Ожирение</b>	0,48	0,029
<b>% поражения легких по КТ исходно</b>	0,44	0,039
<b>Сатурация O<sub>2</sub> при поступлении</b>	-0,48	0,029
<b>HbA1c при поступлении</b>	0,65	0,003
<b>Прием ГКС (дексаметазон)</b>	0,47	0,030
<b>% времени в целевом диапазоне 6-10 ммоль/л</b>		
<b>% поражения легких по КТ исходно</b>	-0,59	0,008
<b>Сатурация O<sub>2</sub> при поступлении</b>	0,48	0,029
<b>HbA1c при поступлении</b>	-0,56	0,013
<b>D-димер при поступлении</b>	-0,51	0,021
<b>Прием ГКС (дексаметазон)</b>	-0,46	0,036
<b>Средняя гликемия 24 часа</b>		
<b>Ожирение</b>	0,57	0,010
<b>% поражения легких по КТ исходно</b>	0,53	0,018

<b>НbA1с при поступлении</b>	0,51	0,021
<b>Прием ГКС (дексаметазон)</b>	0,45	0,038

Из препаратов, используемых для лечения COVID-19 (см. «Материалы и методы», Таблица 6), только ГКС (дексаметазон) демонстрировал значимые связи с показателями НМГ. Существует прямая корреляционная связь между дексаметазоном и уровнем гипергликемии, а также временем проведения гликемии в диапазоне, превышающем целевые значения. Обратная корреляционная связь наблюдалась между дексаметазоном и временем, когда гликемия находилась в целевом диапазоне.

Ожирение играет значительную роль в поддержании устойчивой гипергликемии при наличии сочетанной патологии. Прямые корреляции были обнаружены между наличием ожирения и такими показателями мониторинга, как средний уровень глюкозы в течение 24 часов и процент времени, проведенного с гликемией за пределами целевого диапазона.

Ожирение может приводить к нарушению обмена глюкозы и снижению чувствительности к инсулину, что способствует высокому уровню глюкозы в крови. У пациентов с сочетанной патологией, такой как сахарный диабет, метаболический синдром или сердечно-сосудистые заболевания, ожирение может оказывать дополнительное негативное влияние на контроль гликемии.

Мониторирование уровня глюкозы в течение 24 часов позволяет оценить средний уровень гликемии, а также процент времени, проведенного в диапазоне значений, превышающих целевые значения. Исследования показывают, что у пациентов с ожирением эти показатели часто выше, что свидетельствует о наличии устойчивой гипергликемии.

Необходимо учитывать взаимосвязь между ожирением, гипергликемией и другими патологиями при разработке стратегий лечения и контроля

гликемии у пациентов с сочетанной патологией. Коррекция веса и улучшение чувствительности к инсулину могут играть важную роль в достижении стабильного контроля гликемии и уменьшении риска развития осложнений.

Обратная зависимость времени нахождения гликемии в целевом диапазоне и уровня D-димера при поступлении в стационар подтверждает соподчиненность механизмов, связывающих гипергликемию и коагуляционные нарушения. Это указывает на общность патогенетических связей между COVID-19 и СД 2 типа.

### **5.3 Особенности показателей НМГ у пациентов с COVID-19 и имеющих диагноз СД 2 типа, одновременно получающих ГКС**

Полученные данные НМГ у пациентов с COVID-19 и СД 2 были проанализированы с учетом проводимой в инфекционном госпитале гормональной терапии в виде назначения дексаметазона (см. таблица 22).

Лица, получавшие дексаметазон на момент НМГ, характеризовались более высокой и устойчивой гликемией по сравнению с больными, не получавшими гормональную терапию. Это видно по характерным для них средним значениям гликемии днем, ночью и в течение суток, происходит увеличение доли времени, когда уровень глюкозы превышает желаемый диапазон, и уменьшается доля времени, проведенного в интервале значений ниже оптимальных, вместе с полным отсутствием гипогликемий (см. таблица 22).

Пациенты, которые завершили курс лечения дексаметазоном к моменту проведения непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ), все еще испытывали гипергликемию (преимущественно в течение дня), однако степень выраженности гипергликемических нарушений, оцениваемых по ряду показателей, значительно снизилась по сравнению со значениями у пациентов, получавших ГКС в начале госпитализации. Однако наиболее ярким отличием

данной подгруппы пациентов оказалось наличие гипогликемий, которые возникали у 6 (60%) больных.

Таблица 22.

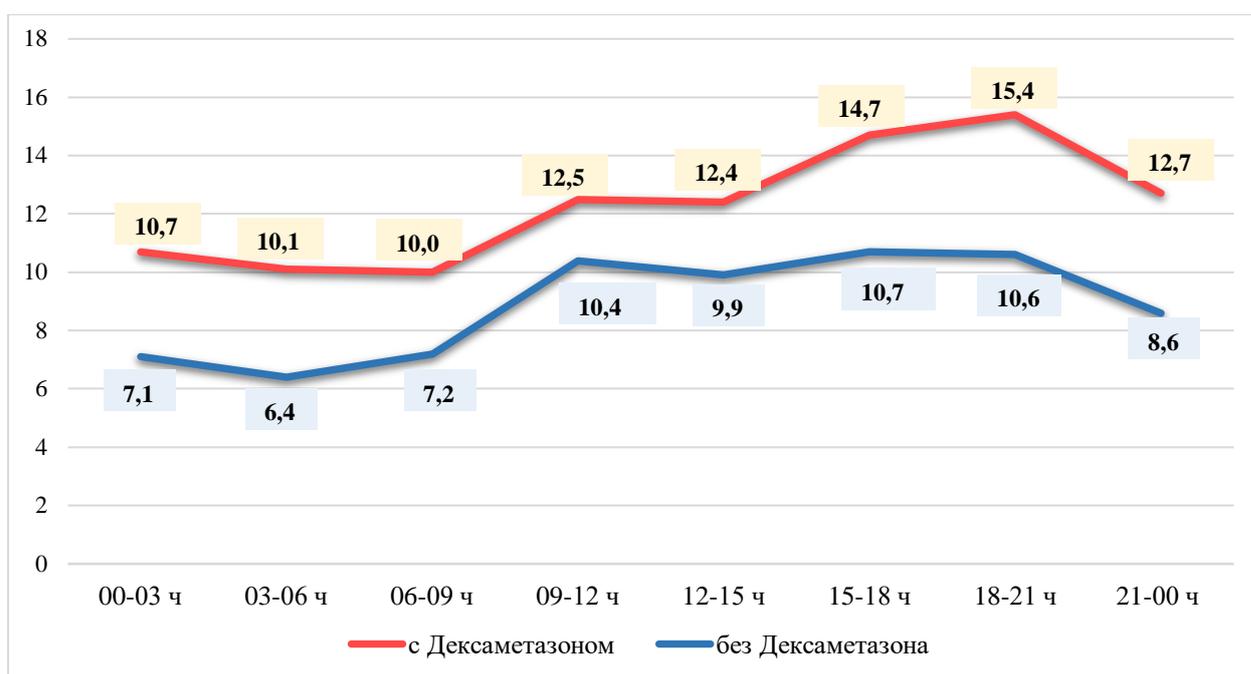
Показатели НМГ у больных СД 2 с COVID-19, получающих и не получающих дексаметазон

<b>Признак</b>	<b>Без дексаметазона n=10</b>	<b>С дексаметазоном n=10</b>	<b>P</b>
<b>Средняя гликемия днем</b>	10,3±2,28	13,3±2,65	0,017
<b>Средняя гликемия ночью</b>	7,8±2,14	11,2±4,17	0,034
<b>Средняя гликемия 24 ч</b>	9,4±2,08	12,5±3,03	0,019
<b>% времени в целевом диапазоне (6-10 ммоль/л)</b>	37,0±20,84	28,7±20,19	0,66
<b>% времени выше цел. диапазона (6-10 ммоль/л)</b>	41,7±27,71	65,8±26,44	0,085
<b>% времени ниже цел. диапазона (6-10 ммоль/л)</b>	21,6±21,38	5,3±10,15	0,053
<b>Станд. отклонение 24 ч</b>	3,2±1,19	3,4±0,96	0,54
<b>Коэффициент вариабельности сутки</b>	35,0±10,54	28,6±9,12	0,11
<b>Индекс MAGE</b>	7,8±2,85	7,6±2,75	1,0
<b>Доля пациентов с гипогликемиями, абс/%</b>	6 (60%)	0 (0%)	0,000
<b>Ср. max гликемия</b>	15,8±3,68	20,9±2,09	0,005
<b>Ср. min гликемия</b>	4,4±2,39	7,3±3,49	0,008

Особенности гликемического профиля в подгруппе больных с сочетанной патологией, получавших и не получавших дексаметазон, наглядно представлены на Рисунке 7.

Рисунок 7.

Показатели гликемии у больных с СД2 и COVID-19, получавших и не получавших дексаметазон (усредненные уровни глюкозы в 3-х часовых периода на протяжении суток)



*Примечание:*  $p_{0-3 \text{ час}} = 0,004$ ;  $p_{3-6 \text{ час}} = 0,001$ ;  $p_{6-9 \text{ час}} = 0,012$ ;  $p_{9-12 \text{ час}} = 0,123$ ;  $p_{12-15 \text{ час}} = 0,063$ ;  $p_{15-18 \text{ час}} = 0,007$ ;  $p_{18-21 \text{ час}} = 0,009$ ;  $p_{21-0 \text{ час}} = 0,011$

Согласно указаниям, дексаметазон представляет собой медикамент длительного действия, его период полувыведения составляет от 36 до 54 часов, и приемлемо предположить, что его прямое воздействие на уровень глюкозы может быть значимым в течение примерно 48 часов [199]. Частичное объяснение стабильно высоких значений глюкозы в течение суток в группе, принимавшей дексаметазон, заключается в том, что на протяжении интервалов 9-12 и 12-15 часов (что соответствовало времени следующей

инфузии ГКС) различия в среднем уровне гликемии между группами переставали иметь статистическую значимость.

При сравнении данных между подгруппами необходимо учитывать, что снижение уровня глюкозы у пациентов, завершивших лечение ГКС, обусловлено не только отсутствием гипергликемического эффекта дексаметазона, но также уменьшением воспалительного процесса, достигнутого в результате проводимой терапии, а также воздействием инсулинотерапии.

Учитывая высокую клиническую значимость эпизодов гипогликемии, отдельно были проанализированы их особенности и условия возникновения у пациентов с сочетанием новой коронавирусной инфекции и СД 2 типа, особенно в аспекте проводимой терапии COVID-19 на момент НМГ (с учетом использования ГКС).

Необходимо упомянуть, что в основной группе (n=21) выявлялось 7 больных с гипогликемией, из которых 6 завершили лечение дексаметазоном, а 1 принимала метилпреднизолон во время НМГ (ее результаты на предыдущем этапе сравнительного анализа, то есть при сопоставлении данных обследования лиц, закончивших и продолжающих прием дексаметазона, не учитывались).

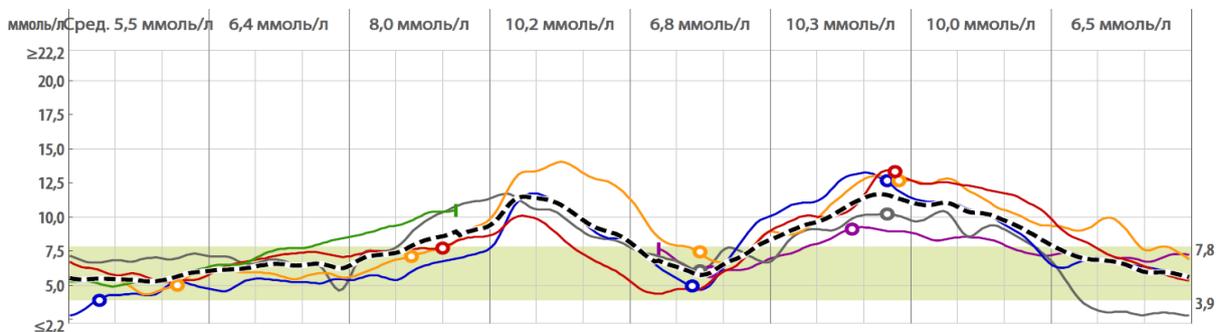
У пациентки, получавшей метилпреднизолон, наблюдались 2 дневных эпизода гипогликемии, один из которых достигал 2 уровня. Обе эпизоды произошли в разные даты, но примерно в одно и то же время суток, совпадающее с окончанием действия принятого ГКС. В таблетированной форме метилпреднизолон имеет период полувыведения в диапазоне от 1,8 до 5,2 часов; уже во второй половине дня после утреннего приема препарата можно наблюдать значительное уменьшение его содержания в крови, что и соответствовало картине НМГ. По-видимому, рекомендуется проводить более

частое измерение уровня глюкозы в крови у пациентов, которым назначены ГКС с коротким периодом полувыведения.

В группе лиц, завершивших лечение дексаметазоном, гипогликемии были выявлены у 6 человек из 10 (60%), причем все эти больные показывали ночные эпизоды 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. Также далеко превышал рекомендуемые уровни и доля времени, в течение которой возникали гипогликемические нарушения, фиксируемые с помощью НМГ ( $10,1 \pm 5,93\%$ ). Пример выявления гипогликемических нарушений по данным НМГ после завершения приема ГКС представлен на рисунке 8

Рисунок 8.

#### Эпизоды гипогликемии после прекращения приема ГКС по результатам НМГ пациентки К.



Одной из возможных причин фиксации гипогликемии после отмены ГКС могло быть недостаточно интенсивное снижение дозы инсулина. В соответствии с местной клинической практикой, в течение первых трех дней после отмены ГКС проводился обязательный частый контроль уровня глюкозы (натощак, перед и после приема пищи, перед сном). На основании полученных результатов индивидуально корректировалась инсулинотерапия. Учитывая результаты проведенного нами исследования, наряду с указанными изменениями было бы целесообразным оценивать уровень глюкозы в крови

ночью в первые дни после отмены ГКС. Согласно полученным данным, можно предположить, что эпизоды гипогликемии, главным образом, ночные, вызывают озабоченность, особенно у лиц с сочетанием СД и новой коронавирусной инфекции, и нередко возникают после окончания лечения дексаметазоном. С учетом возможного негативного влияния на прогноз [199], необходимо принимать меры, направленные на их предотвращение и своевременное выявление.

Проведенное нами сопоставление данных непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ) с результатами ежедневной оценки уровня глюкозы крови стационарным анализатором показало, что в реальной клинической практике чаще всего эпизоды гипогликемии остаются недиагностированными. На основании этих результатов мы рекомендуем проводить как минимум 5-6 исследований уровня глюкозы крови, с особым вниманием к его оценке в ночное время, даже у стабильных пациентов с сочетанной патологией, которые прошли лечение дексаметазоном в условиях инфекционного госпиталя.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время имеется немало клинических и экспериментальных работ, которые подтвердили негативное влияние сопутствующего СД 2 на прогноз пациентов с COVID-19, а также исследовали некоторые механизмы взаимного отягощения этих заболеваний [57, 89, 95, 200, 230, 246].

Однако до сих пор не сформировано единого мнения о частоте и клинической значимости многих нарушений, которые возникают при сочетанной патологии; по-разному оценивается их вклад в неблагоприятные исходы. В том числе, расходятся мнения исследователей относительно влияния СД на выраженность и значимость гиперфибриногенемии, тромбоцитоза, нарушений коагуляционного каскада по интегральным показателям АЧТВ и МНО [33, 191, 216]. По-разному оцениваются риски, связанные с возникающими воспалительными сдвигами и органными дисфункциями [122, 130, 175].

Исходя из этого, одной из задач нашего исследования было изучить особенности течения COVID-19 среди страдающих сахарным диабетом нижегородцев, уточнить влияние СД 2 на тяжесть и исходы новой коронавирусной инфекции, а также на развитие характерных для нее воспалительных, коагуляционных и метаболических нарушений.

По нашим данным, 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%)).

В плане оценки влияния СД 2 на тяжесть и исходы COVID-19, наше исследование подтвердило, что характеристики нижегородской популяции пациентов с сочетанной патологией были близки к общемировым трендам [54,

59, 186, 234, 239]. На момент госпитализации группа больных с СД характеризовалась достоверно большими объемами повреждения легких по КТ ( $49,9 \pm 15,61\%$  vs  $42,1 \pm 19,13\%$ ,  $p=0,017$ ), снижением исходного уровня SpO<sub>2</sub> при поступлении относительно контрольной группы ( $91,3 \pm 5,22\%$  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 больных с СД более медленное восстановление легочной ткани подтверждалось сохранением большего объема повреждения легких на момент выписки ( $p=0,0007$ ), а также увеличением сроков нормализации SpO<sub>2</sub> приблизительно вдвое ( $p=0,00001$ ). Как результат, на фоне СД больные COVID-19 нуждались в более продолжительном наблюдении и стационарном лечении (по показателю койкодня,  $p=0,009$ ), среди них было больше неблагоприятных исходов в виде потребности в лечении в ОРИТ и/или смерти ( $p=0,030$ ).

Таким образом, в нашем регионе среди больных с COVID-19 и сопутствующим СД течение вирусной пневмонии было более тяжелым, а также характеризовалось медленным и менее полным восстановлением возникающих нарушений в ходе госпитализации.

Далее мы исследовали роль гиперкоагуляции в увеличении тяжести сочетанной патологии, по поводу чего в литературе имеются неоднозначные данные, особенно в отношении таких компонентов коагуляционного каскада, как фибриноген [191, 216]. Нами были выявлены значительные различия между основной и контрольной группами, которые свидетельствуют о более выраженных и стойких коагулопатиях при COVID-19 и СД 2. В том числе, на фоне СД 2 достоверно удлинялись сроки нормализации наиболее важных показателей гемостаза (D-димер – в 2 раза,  $p=0,002$ , фибриноген – в 1,6 раза,  $p=0,0001$ , антитромбин III – в 2,5 раза,  $p=0,002$ , протромбиновое время – в 1,6 раза,  $p=0,016$  и АЧТВ – в 2,3 раза,  $p=0,017$ ).

Кроме того, получены новые 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],  $p=0,005$ ). Нельзя исключить, что гиперфибриногемия и гиперкоагуляция в целом, как состояния с высоким риском тромботических осложнений, формируют один из основных патогенетических механизмов, опосредующих высокую смертность и нуждаемость в интенсивной терапии для больных с COVID-19 и СД 2. Также очевидно, что антитромботическое лечение больных с сочетанной патологией должно быть достаточно интенсивным и продолжительным.

Системное воспаление является еще одним общим звеном патогенеза COVID-19 и СД [205, 244]. Согласно нашим данным, в обеих группах пациентов с COVID-19 наблюдалось продолжительное повышение среднего уровня С-реактивного белка (СРБ) и скорости оседания эритроцитов (СОЭ) на протяжении всего периода госпитализации, включая момент выписки из стационара. Это свидетельствует о характерной и значимой роли воспалительных изменений в патогенезе новой коронавирусной инфекции.

Особенно выраженной была активность воспалительной реакции у пациентов с сочетанной патологией, и наблюдалось относительно медленное снижение уровня воспаления. Например, уровень СРБ в основной группе наблюдения был значительно выше, чем в контрольной группе, и его уровень оставался достоверно повышенным в течение 3-5 дней от момента госпитализации (в 3,7 раз,  $p=0,000$ ), значимо дольше были и сроки его нормализации (в 1,4 раза,  $p=0,002$ ). 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],  $p=0,012$ .

В ходе исследования мы получили дополнительные данные о состоянии функции почек при сочетанной патологии. Угнетение ренальной функции на фоне сопутствующего СД при COVID-19 было более заметным и продолжительным: показатель СКФ в группе с СД был снижен в большей степени как на момент поступления в стационар, так в конце госпитализации ( $p=0,005$  и  $p=0,012$  соответственно); сроки нормализации уровня креатинина в основной группе оказались в 2,3 раза больше, чем в контроле ( $p=0,000$ ). На основании результатов однофакторного регрессионного анализа было обнаружено, что повышенный уровень креатинина в крови при поступлении может указывать на повышенный риск неблагоприятного исхода, особенно при наличии сочетанной патологии. Более того, креатинин являлся значимым предиктором достижения конечной точки – госпитализации в отделение реанимации и/или смерти – для группы пациентов с сопутствующими заболеваниями (ОШ 1,03 [1,00; 1,05],  $p=0,0005$ , но не для контрольной группы - ОШ 1,01 [0,99; 1,02],  $p=0,39$ ).

Таким образом, угнетение функции почек характерно для COVID-19 в целом, но на фоне сопутствующего СД оно является более заметным, продолжительным и в большей степени ассоциированным с неблагоприятными исходами.

Кроме того, в основной группе с сахарным диабетом по сравнению с контрольной были отмечены более значимые нарушения со стороны печени на 3-5 день госпитализации в виде повышения уровня трансаминаз, включая АЛАТ (в 1,5 раза выше, чем в контроле,  $p=0,044$ ) и АсАТ (в 1,3 раза соответственно,  $p=0,048$ ), а также длительные сроки их нормализации (больше в 1,4 раза,  $p=0,014$  и 1,5 раза,  $p=0,009$  соответственно). В то же время, уровни трансаминаз не имели предсказующей ценности по данным однофакторного регрессионного анализа ни в одной из групп наблюдения. Полученные данные проясняют некоторые противоречия в литературе относительно клинической

и прогностической значимости повышения трансаминаз у больных с COVID-19 и СД 2 [122, 130, 175].

Можно заключить, что СД 2 типа является состоянием, ассоциированным с более тяжелым течением COVID-19, причем негативное влияние данной эндокринной патологии на течение вирусного заболевания может быть опосредовано многими механизмами (по нашим данным, особую предсказующую ценность могут иметь гиперфибриногенемия и повышение уровня креатинина).

Возникает закономерный вопрос относительно роли собственно гликемических нарушений, которые являются ключевой чертой СД, в развитии всех перечисленных характерных для сочетанной патологии клинико-патогенетических сдвигов.

В литературе имеются данные о негативном влиянии дисгликемии на исходы сочетанной патологии [246], но все еще недостаточно сведений относительно связи гликемии с интегральными показателями клинической тяжести заболевания, гемокоагуляционными, воспалительными и другими нарушениями.

Результаты нашего исследования подтвердили наличие устойчивой гипергликемии в основной группе больных.

Кроме того, по данным проведенного нами корреляционного анализа уровень глюкозы крови при поступлении коррелировал с рядом показателей, характеризующих тяжесть течения вирусной пневмонии. Эти факторы включали объем повреждений легких, определенных по результатам КТ исходно и в конце госпитализации ( $R=0,32$ ,  $p=0,000$  и  $R=0,31$ ,  $p=0,000$  соответственно),  $SpO_2$  при поступлении и на 3 день госпитализации ( $R= - 0,30$ ,  $p=0,001$  и  $R= - 0,33$ ,  $p=0,000$ ) и другие. Показатель средней гликемии за время госпитализации прямо коррелировал 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; повышенное среднее стандартное отклонение гликемии за время стационарного ассоциировалось со значительным объемом и замедленным восстановлением поражения легких по КТ.

С помощью однофакторного регрессионного анализа были выявлены статистически значимые и близкие к уровню статистической значимости предикторы неблагоприятного прогноза (госпитализация в ОРИТ и/или смерть) в группе госпитализированных больных с сочетанной патологией: 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],  $p=0,029$ ).

Таким образом, 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.

В связи с этим выбор сахароснижающей терапии пациенту с сочетанием COVID-19 и СД 2 остается предметом активного интереса специалистов.

У наблюдавшихся нами госпитализированных больных с сочетанной патологией в роли сахароснижающей терапии использовались препараты сульфонилмочевины и инсулин.

В ходе проведенного нами ретроспективного анализа основных категорий госпитализированных пациентов с сочетанной патологией, которым была назначена инсулинотерапия была разработана и представлена к

патентованию программа для ЭВМ "Программа для определения показаний к инсулинотерапии у больных COVID-19 и сопутствующим СД 2 типа".

Среди пероральных сахароснижающих средств хорошие перспективы в плане применения в стационаре может иметь гликлазид МВ, с учетом его безопасности в отношении гипогликемии, нефро- и кардиопротективных свойств, способности к подавлению коронавируса [24, 20, 194], а также удобства использования в общем отделении инфекционного госпиталя.

Мы проанализировали опыт применения гликлазида МВ в инфекционном госпитале на базе Университетской клиники ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России. Были получены аргументы в пользу назначения гликлазид МВ больным с сочетанной патологией в стационаре в виде благоприятной динамики клинических и метаболических показателей, а также низкого риска гипогликемии у получавших препарат пациентов.

В группах гликлазида МВ и инсулинотерапии суточные колебания кривых средней гликемии перестали выходить за пределы диапазона целевых значений 6-10 ммоль/л: через 4 дня в группе гликлазида МВ и через 5 дней при инсулинотерапии. При оценке результатов многократного исследования уровня глюкозы в течение 10 дней стационарного лечения, доля тестов, выявивших гипогликемию, была существенно меньше на фоне приема гликлазида МВ (<1,0% случаев, что в 4,3 раза ниже, чем при инсулинотерапии,  $p=0,003$ ).

В течение 12 месяцев наблюдения после выписки из стационара в обеих группах отмечалось улучшение гликемического профиля относительно периода госпитализации. Кроме того, в обеих группах отмечалась сходная положительная динамика показателей системного воспаления (СОЭ, СРБ), трансаминаз (АсАТ, АлАТ), уровня креатинина ( $p>0,05$  на визитах через 3, 36 и 12 месяцев наблюдения). Стабильные и относительно невысокие показатели уровня креатинина в группе гликлазида МВ, сохраняющиеся на протяжении

всего периода наблюдения, отчасти могли зависеть и от нефропротективных свойств данного препарата. Это подтверждается результатами корреляционного анализа: доза гликлазида МВ прямо коррелировала с улучшением функции почек по показателю СКФ ( $R=0,59$ ,  $p=0,010$ ).

Полученные результаты и выводы указывают на целесообразность назначения гликлазида МВ больным с сочетанием среднетяжелого COVID-19 и СД 2 непосредственно в стационаре, так и при амбулаторном наблюдении.

С учетом клинико-патогенетической роли гликемических нарушений у больных с сочетанной патологией, было целесообразно провести углубленный анализ нарушений углеводного обмена у данной категории больных с помощью НМГ, результаты которого представлены в главе 5.

В свете пандемии технология непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ) стала очень востребованной, особенно для удаленной оценки уровня гликемии у пациентов со сахарным диабетом. Также она стала альтернативой для частого забора крови у пациентов с тяжелым течением COVID-19, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии. [53, 108, 206, 207]. В существующей литературе не хватало исследований, подтвержденных с использованием технологии НМГ для изучения возникновения, частоты и особенностей гипер- и гипогликемии у госпитализированных пациентов с COVID-19 и сахарным диабетом, получающих стандартную терапию. (в том числе, ГКС) в условиях общего отделения инфекционного стационара.

По проведенному нами НМГ, принципиальным отличием пациентов с COVID-19 от контроля была существенно более высокая гликемия в любое время суток ( $p<0,05$ ), со значительно большей продолжительностью ее пребыванием в диапазоне выше целевого ( $p=0,024$ ), за счет сокращения времени пребывания в целевом и "ниже целевого" диапазонах. При этом все изучаемые показатели вариабельности гликемии не отличались в группах больных СД 2 с и без COVID-19. Таким образом, само по себе развитие COVID-19 не вело к увеличению вариабельности гликемии.

Однако анализ результатов НМГ каждого пациента во взаимосвязи с проводимым на момент исследования лечением выявил определенные различия по степени и характеру нарушений гликемии (в том числе и с точки зрения тенденции к увеличению вариабельности) между пациентами, еще продолжавшими и уже завершившими прием ГКС.

У больных, получавших дексаметазон во время НМГ отмечались более высокая гипергликемия днем ( $p=0,017$ ), ночью ( $p=0,034$ ) и в течение суток ( $p=0,019$ ), имелась тенденция к увеличению процента времени нахождения гликемии выше целевого диапазона ( $p=0,085$ ) и к снижению процента времени в интервале ниже оптимальных значений ( $p=0,053$ ), при полном отсутствии зафиксированных гипогликемий (0%).

После завершения курса лечения дексаметазоном в течение 1-3 дней у 60% всех пациентов выявлялись эпизоды гипогликемии, преимущественно 2-го уровня, в основном - в ночное время. Процент времени, в течение которого имелись гипогликемические нарушения по НМГ, также превышал рекомендованные значения и составлял  $10,1 \pm 5,93$  %.

Ретроспективно анализируя данные НМГ в сравнении с результатами ежедневной оценки глюкозы крови стационарным анализатором, мы выяснили, что в практике часто не диагностируются эпизоды гипогликемии. Учитывая это, рекомендуется провести как минимум 5-6 исследований уровня глюкозы крови, с особым вниманием к оценке в ночное время, даже для стабильных пациентов с одновременными заболеваниями, которые прошли лечение дексаметазоном в инфекционном стационаре.

Итак, в ходе работы получены новые данные относительно особенностей клинического и биохимического статуса пациентов с сочетанием COVID-19 и СД 2; изучены характерные для сочетанной патологии изменения гликемического профиля по результатам НМГ, а также целесообразность применения гликлазида МВ в качестве перорального

сахароснижающего препарата на стационарном этапе. В перспективе было бы желательно оценить прогностическую ценность выявленных предикторов неблагоприятных исходов на больших популяциях пациентов, продолжить изучение влияния разных подходов к патогенетической терапии COVID-19 на гликемический профиль с помощью НМГ, оценить влияние применения препараты сульфонилмочевины в ходе стационарного лечения пациентов в условиях нескольких инфекционных госпиталей.

## 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 мониторинга 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, проведение инсулинотерапии в догоспитальном периоде, 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.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АлАТ – аланин-аминотрансфераза

АПФ2 – ангиотензинпревращающий фермент-2

АсАТ – аспартатаминотрансфераза

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 2019г

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

SpO<sub>2</sub> – сатурация кислорода

TLR4 – Toll-Like Receptor 4, рецептор, активация которого приводит к секреции цитокинов и воспалительной реакции

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Аббасова Д. И., Южаков К. О., Ветров А. В. Манифестация сахарного диабета 2 типа на фоне covid-19: обзор и клинический случай //Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения. – 2021. – С. 135-140.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 9-й выпуск (дополненный). – М.; 2019 DOI: 10.14341/DM221S1
3. Аметов А.С., Камынина Л.Л. Динамика углеводного обмена, ассоциированная с COVID-19 (роль и место флеш-мониторирования гликемии) // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 10, № 1. С. 78–87. DOI: [https:// doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-1-78-87](https://doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-1-78-87)
4. Ахмерова У. Д. COVID-19 и сахарный диабет, клинико-лабораторные особенности //Молодежь, наука, медицина. – 2021. – С. 30-31.
5. Бабенко А. Ю., Лаевская М. Ю. Сахарный диабет и COVID-19. Как они связаны? Современные стратегии борьбы //Артериальная гипертензия. – 2020. – Т. 26. – №. 3. – С. 304-311.
6. Баранова В. В. Взаимное влияние сахарного диабета и COVID-19 //Modern Science. – 2021. – №. 5-4. – С. 30-33.
7. Беляева Н. Г. и др. Особенности ведения пациента с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в сочетании с впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа //Медицинский альманах. – 2020. – №. 4 (65).
8. Бережная Е. В., Чернышова А. П. Течение новой коронавирусной инфекции при сахарном диабете 2 типа //Современные вопросы морфологии эндокринной системы. – 2020. – С. 11-17.
9. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19); МЗ РФ [https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020\\_%D0%9CR\\_COVID-19\\_v7.pdf](https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf)
10. Глыбочко П.В., Фомин В.В., Авдеев С.В., и др. Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой SARS-COV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке // Клиническая фармакология и терапия. — 2020. — Т. 29. — №2. — С. 21–29.

11. Данилова Л. И. и др. Сахарный диабет, дисгликемия и COVID-19: новое в коррекции и профилактике осложнений //Рецепт. – 2020. – №. 2-3. – С. 362-369.
12. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Маркова Т.Н., и др. Контроль гликемии и выбор антигипергликемической терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и COVID-19: консенсусное решение совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов. Сахарный диабет. 2022;25(1):27-49. <https://doi.org/10.14341/DM12873>
13. Демидова Т. Ю. и др. Клиническая характеристика пациентов с COVID-19 в зависимости от получаемой терапии и наличия сахарного диабета 2 типа //Сахарный диабет. – 2021. – Т. 24. – №. 3. – С. 231-242.
14. Демидова Т.Ю., Ушанова Ф.О. Современные технологии непрерывного мониторинга гликемии: развивающиеся возможности контроля и управления. РМЖ. 2018;11(II):86-90
15. Жигула З. М. и др. COVID-19 и поражение почек //IX съезд терапевтов Забайкальского края. – 2021. – С. 26-30.
16. Заболотская Л. В., Киселева Т. П. особенности лечения COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом (обзор клинического случая) //Актуальные проблемы современной эндокринологии. – 2021. – С. 28-30.
17. Зязева И. П., Ощепкова С. Ю., Божинская Е. С. Механизмы влияния сахарного диабета на течение и исход новой коронавирусной инфекции covid-19 //Молодёжь, наука, образование: актуальные вопросы, достижения и инновации. – 2021. – С. 238-240.
18. Иванова М. З. и др. Предикторы тяжелого течения заболевания и высокой летальности у пациентов с COVID-19 и сахарным диабетом //Фарматека. – 2021. – Т. 28. – №. 4. – С. 10-15.
19. Киселева А. В., Лескова А. В., Скворцов В. В. Патология почек у пациентов с COVID-19 // Лечащий Врач. 2022; 9 (25): 19-23. DOI: 10.51793/OS.2022.25.9.003
20. Кононенко И.В., Смирнова О.М. Низкий риск гипогликемии и высокая эффективность гликлазида МВ: результаты последних исследований. Сахарный диабет. 2021;24(4):350-356. <https://doi.org/10.14341/DM12768>

21. Кононенко И.В., Смирнова О.М. Клинический случай применения гликлазида МВ у пациента с сахарным диабетом 2 типа. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 10, № 4. С. 79-86. doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-4-79-86
22. Кравчук Е. Н. и др. Ожирение и Covid-19 //Артериальная гипертензия. – 2020. – Т. 26. – №. 4. – С. 440-446.
23. Кухнина Л. С., Сахарова К. В., Елина Д. А. Особенности сахароснижающей фармакотерапии у пациентов с SARS-CoV-2 (COVID-19) //Тенденции развития науки и образования. – 2021. – №. 72-2. – С. 28-31.
24. Маркова Т.Н. и др. Распространенность нарушений углеводного обмена у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Сахарный диабет. 2021. Т. 24, № 3. С. 222-230. DOI: 10.14341/DM12712
25. Моргунов Л.Ю., Ерина Е.Э. Гликлазид МВ: очевидные преимущества // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 10, № 2. С. 74-81. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-2-74-81>
26. Никитин И.Г. [и др.]: Хроническая болезнь почек: учебное пособие, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 2019. – 136 с.
27. Пашковская Н. В., Панькив В. И., Пашковская О. В. COVID-19 и сахарный диабет: менеджмент пациентов во время пандемии //Международный эндокринологический журнал. – 2020. – Т. 16. – №. 3.
28. Родионова О. Н., Краюшкин С. И. Сахарный диабет и COVID-19: особенности ведения больных //Лекарственный вестник. – 2020. – Т. 14. – №. 4. – С. 29-33.
29. Сабиров И. С. и др. Ожирение и новая коронавирусная инфекция (COVID-19): взаимовлияние двух пандемий //The Scientific Heritage. – 2021. – №. 63-2.
30. Самсонова М.В., Черняев А.Л., Омарова Ж.Р. и др. Особенности патологической анатомии легких при COVID-19. Пульмонология. 2020;30(5):519–532. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-519-532
31. Столяревич Е. С. и др. Поражение почек при Covid-19: клинические и морфологические проявления почечной патологии у 220 пациентов, умерших от Covid-19 //Нефрология и диализ. – 2020. – Т. 22. – №. Спецвыпуск. – С. 46.
32. Халматова К. И. Влияние сахарного диабета на течение и прогноз covid-19 //Всероссийский исследовательский форум студентов и учащихся. – 2021. – С. 175-179.

33. Хамидуллина З.З., Нагаев И.Р., и др. Предикторы летального исхода при тяжелом течении коронавирусной инфекции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2022. Т. 11, № 3. С. 15–26. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2022-11-3-15-26>
34. Хохлова А. В. и др. Течение COVID-19 у лиц с сахарным диабетом и ожирением в кластере метаболического синдрома // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2021. – Т. 65. – №. 1. – С. 102-106.
35. Шепелькевич А. П., Дыдышко Ю. В. Ожирение и сахарный диабет как предикторы неблагоприятных исходов COVID-19. – 2021.
36. Шестакова М. В. и др. Сахарный диабет и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра сахарного диабета Российской Федерации // Проблемы эндокринологии. – 2020. – Т. 66. – №. 1.
37. Шестакова М.В., Кононенко И.В., и др. Повышенный уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) у больных с COVID-19 является маркером тяжести течения инфекции, но не индикатором предшествующего сахарного диабета. Сахарный диабет. 2020;23(6):504-513. <https://doi.org/10.14341/DM12702>
38. Шестакова М. В., Мокрышева Н. Г., Дедов И. И. Сахарный диабет в условиях вирусной пандемии COVID-19: особенности течения и лечения // Сахарный диабет. – 2020. – Т. 23. – №. 2. – С. 132-139.
39. Шилов Е. М., Добронравов В.А., Каюков И.Г. [и др.]; Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Национальные рекомендации под ред. Смирнова А.В. – СПб. : Издательство «Левша. Санкт-Петербург», 2012. – 51 с.
40. Шинкин М. В., Звенигородская Л. А., Мкртумян А. М. COVID-19 и сахарный диабет: что мы знаем об этом // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – Т. 16. – №. 17. – С. 26-33.
41. Эндокринопатии COVID-19. Неотложные состояния, их профилактика и лечение. Рекомендации ФГБУ "НМИЦ эндокринологии" МЗ РФ Минздрава России. [https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/all/news2020/Institut%20Diabeta/COVID-19\\_enc2020-4.pdf](https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/all/news2020/Institut%20Diabeta/COVID-19_enc2020-4.pdf)
42. Abouelkheir M., El-Metwally T. H. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors can inhibit angiotensin converting enzyme // European journal of pharmacology. – 2019. – Т. 862. – P. 172638.

43. Akbariqomi M., Hosseini M., Rashidani J., Moghaddam M., Farnoosh G., Kooshki H. Clinical characteristics and outcome of hospitalized COVID-19 patients with diabetes: A single-center, retrospective study in Iran. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2020. № 169. URL: [https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227\(20\)30720-8/fulltext](https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(20)30720-8/fulltext).
44. Akhtar Hussain, Bishwajit Bhowmik, Nayla Cristina do Vale Moreira. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020 Apr; 162:108142. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108142.
45. Alberca RW, Ramos YÁL, Pereira NZ, Beserra DR, Branco ACCC, Leão Orfali R, Aoki V, Duarte AJDS, Sato MN. Long-term effects of COVID-19 in diabetic and non-diabetic patients. *Front Public Health*. 2022 Aug 15;10:963834. doi: 10.3389/fpubh
46. Alexandraki K. I. et al. Cytokine secretion in long-standing diabetes mellitus type 1 and 2: associations with low-grade systemic inflammation // *Journal of clinical immunology*. – 2008. – T. 28. – №. 4. – P. 314-321.
47. Alguwaihes A. M. et al. Diabetes and Covid-19 among hospitalized patients in Saudi Arabia: a single-centre retrospective study // *Cardiovascular diabetology*. – 2020. – T. 19. – №. 1. – P. 1-12.
48. Allard R. et al. Diabetes and the severity of pandemic influenza A (H1N1) infection // *Diabetes care*. – 2010. – T. 33. – №. 7. – P. 1491-1493.
49. Anandhalakshmi S. et al. Alveolar gas exchange and pulmonary functions in patients with type II diabetes mellitus // *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*. – 2013. – T. 7. – №. 9. – P. 1874.
50. Andrey Santos, Daniéla Oliveira Magro, Rosana Evangelista-Poderoso, Mario José Abdalla Saad. Diabetes, obesity, and insulin resistance in COVID-19: molecular interrelationship and therapeutic implications. *Diabetol Metab Syndr*. 2021; 13: 23. doi: 10.1186/s13098-021-00639-2
51. Angelidi A.M, Belanger M.J. and Mantzoros C.S., COVID-19 and diabetes mellitus: what we know, how our patients should be treated now, and what should happen next, *Metabolism* (2020), <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154245>
52. Arakawa M. et al. Inhibition of monocyte adhesion to endothelial cells and attenuation of atherosclerotic lesion by a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, exendin-4 // *Diabetes*. – 2010. – T. 59. – №. 4. – P. 1030-1037.

53. ArchanaR. et al. Continuous Glucose Monitoring in Critically Ill Patients With COVID-19: Results of an Emergent Pilot Study. *J Diabetes Sci Technol.* 2020 Nov;14(6):1065-1073. doi: 10.1177/1932296820964264
54. Arentz M. et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State // *Jama.* – 2020. – T. 323. – №. 16. – P. 1612-1614.
55. Avogaro A. et al. Endothelial dysfunction in diabetes: the role of reparatory mechanisms // *Diabetes care.* – 2011. – T. 34. – №. Supplement 2. – P. S285-S290.
56. Bailey R. A. et al. Chronic kidney disease in US adults with type 2 diabetes: an updated national estimate of prevalence based on Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) staging // *BMC research notes.* – 2014. – T. 7. – №. 1. – P. 1-7.
57. Barron E. et al. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study // *The lancet Diabetes & endocrinology.* – 2020. – T. 8. – №. 10. – P. 813-822.
58. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care.* 2019;42(8):1593-1603. doi: 10.2337/dci19-0028.
59. Bhatraju P. K. et al. Covid-19 in critically ill patients in the Seattle region—case series // *New England Journal of Medicine.* – 2020. – T. 382. – №. 21. – P. 2012-2022.
60. Bode B, Garrett V, Messler J, et al. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States *J Diabetes Sci Technol.* 2020;14 (4):813-821. <https://doi.org/10.1177/1932296820924469>.
61. Brinkmann V., Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps: Is immunity the second function of chromatin. *Journal of cell biology.* 2012. № 198 (5). URL: <https://rupress.org/jcb/article/198/5/773/36978>.
62. Cameron A. R. et al. Anti-inflammatory effects of metformin irrespective of diabetes status // *Circulation research.* – 2016. – T. 119. – №. 5. – P. 652-665.
63. Carey I. M. et al. Risk of infection in type 1 and type 2 diabetes compared with the general population: a matched cohort study // *Diabetes care.* – 2018. – T. 41. – №. 3. – P. 513-521.

64. Cariou B. et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study //Diabetologia. – 2020. – T. 63. – №. 8. – P. 1500-1515.
65. Carr M. E. Diabetes mellitus: a hypercoagulable state //Journal of Diabetes and its Complications. – 2001. – T. 15. – №. 1. – P. 44-54.
66. Charles P.G.P. Development of a severity assessment tool for predicting need for ICU admission in patients with community-acquired pneumonia (CAP). 46th ICAAC, San Francisco, 2006. 41.
67. Charles P.G.P., Fine M.J., Ramirez J.A. et al. Validation of SMART-COP: a pneumoniae severity assessment tool for predicting with patients will need intensive respiratory or inotropic support (IRIS). 47th ICAAC, Chicago, 2007. Abstr. L1156a.
68. Ceriello A. et al. Glucagon-like peptide 1 reduces endothelial dysfunction, inflammation, and oxidative stress induced by both hyperglycemia and hypoglycemia in type 1 diabetes //Diabetes care. – 2013. – T. 36. – №. 8. – P. 2346-2350.
69. Ceriello A., Stoian A. P., Rizzo M. COVID-19 and diabetes management: What should be considered? //diabetes research and clinical practice. – 2020. – T. 163.
70. Channappanavar R., Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology //Seminars in immunopathology. – Springer Berlin Heidelberg, 2017. – T. 39. – №. 5. – P. 529-539.
71. Chao C. T. et al. Acarbose use and liver injury in diabetic patients with severe renal insufficiency and hepatic diseases: a propensity score-matched cohort study //Frontiers in pharmacology. – 2018. – T. 9. – P. 860.
72. Chee Y. J., Ng S. J. H., Yeoh E. Diabetic ketoacidosis precipitated by Covid-19 in a patient with newly diagnosed diabetes mellitus //Diabetes research and clinical practice. – 2020. – T. 164. – P. 108166.
73. Chen X, Hu W, Ling J, Mo P, Zhang Y, Jiang Q, et al. Hypertension and Diabetes Delay the Viral Clearance in COVID-19 Patients. medRxiv. 2020:2020.03.22.20040774. <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040774>
74. Cheng Y. et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19 //Kidney international. – 2020. – T. 97. – №. 5. – P. 829-838.

75. Chung W. S., Lin C. L., Kao C. H. Diabetes increases the risk of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism //Thrombosis and haemostasis. – 2015. – T. 114. – №. 10. – P. 812-818.
76. Critchley J. A. et al. Glycemic control and risk of infections among people with type 1 or type 2 diabetes in a large primary care cohort study //Diabetes care. – 2018. – T. 41. – №. 10. – P. 2127-2135.
77. Cui S. et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia //Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2020. – T. 18. – №. 6. – P. 1421-1424.
78. Dalan R. et al. The association of hypertension and diabetes pharmacotherapy with COVID-19 severity and immune signatures: an observational study //European Heart Journal-Cardiovascular Pharmacotherapy. – 2020.
79. Darvishi-Khezri H. et al. Is type 2 diabetes mellitus in mechanically ventilated adult trauma patients potentially related to the occurrence of ventilator-associated pneumonia? //Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan U.
80. Deng S-Q, Peng H-J. Characteristics of and public health responses to the coronavirus disease 2019 outbreak in China. J. Clin. Med. 2020;9(2):575. doi: 10.3390/jcm9020575
81. MDrucker D. J. Coronavirus infections and type 2 diabetes—shared pathways with therapeutic implications //Endocrine reviews. – 2020. – T. 41. – №. 3. – P. 457-470.
82. Drucker D. J. The biology of incretin hormones //Cell metabolism. – 2006. – T. 3. – №. 3. – P. 153-165.
83. Erener S. Diabetes, infection risk and COVID-19 //Molecular metabolism. – 2020. – T. 39. – P. 101044.
84. Futatsugi H. et al. Blood Glucose Control Strategy for Type 2 Diabetes Patients With COVID-19 //Frontiers in Cardiovascular Medicine. – 2020. – T. 7. – P. 231.
85. Galanaud J. P. et al. Predictors of post-thrombotic ulcer after acute DVT: the RIETE registry //Thrombosis and haemostasis. – 2018. – T. 118. – №. 02. – P. 320-328.

86. Garvey W. T. et al. Effects of canagliflozin versus glimepiride on adipokines and inflammatory biomarkers in type 2 diabetes //Metabolism. – 2018. – T. 85. – P. 32-37.
87. Gianchandani R. et al. Managing hyperglycemia in the COVID-19 inflammatory storm //Diabetes. – 2020. – T. 69. – №. 10. – P. 2048-2053.
88. Gorricho J. et al. Use of oral antidiabetic agents and risk of community-acquired pneumonia: a nested case–control study //British journal of clinical pharmacology. – 2017. – T. 83. – №. 9. – P. 2034-2044.
89. Grasselli G. et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy //Jama. – 2020. – T. 323. – №. 16. – P. 1574-1581.
90. Groop L. C. et al. Glucose and free fatty acid metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Evidence for multiple sites of insulin resistance //The Journal of clinical investigation. – 1989. – T. 84. – №. 1. – P. 205-213.
91. Hahn K. et al. Acute kidney injury from SGLT2 inhibitors: potential mechanisms //Nature Reviews Nephrology. – 2016. – T. 12. – №. 12. – P. 711-712.
- AC Harris E.H. Elevated liver function tests in type 2 diabetes. Clin Diabetes. 2005;23:115–119. doi: 10.2337/diaclin.23.3.115.
92. Hashim Ibrahim Elbashir I, Kamal Ali Mohamed H, Adam Essa ME, Seri A. Comparison between D-dimer levels in diabetic and non-diabetic positive COVID-19 adult patients: A hospital-based study. Endocrinol Diabetes Metab. 2022 Jul;5(4):e349. doi: 10.1002/edm2.349.
93. Heaney A. I., Griffin G. D., Simon E. L. Newly diagnosed diabetes and diabetic ketoacidosis precipitated by COVID-19 infection //The American journal of emergency medicine. – 2020. – T. 38. – №. 11. – P. 2491. e3-2491. e4.
94. Hodgson K, Morris J, Bridson T, Govan B, Rush C, Ketheesan N. Immunological mechanisms contributing to the double burden of diabetes and intracellular bacterial infections. Immunology. 2015;144:171-85. <https://doi.org/10.1111/imm.12394>.
95. Holman N. et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study //The lancet Diabetes & endocrinology. – 2020. – T. 8. – №. 10. – P. 823-833.

96. Huang J. et al. Distinct neutrophil counts and functions in newly diagnosed type 1 diabetes, latent autoimmune diabetes in adults, and type 2 diabetes //Diabetes/Metabolism Research and Reviews. – 2019. – T. 35. – №. 1. – P. e3064.
97. Hulme K. D., Gallo L. A., Short K. R. Influenza virus and glycemic variability in diabetes: a killer combination? //Frontiers in microbiology. – 2017. – T. 8. – P. 861.
98. Ilyas R., Wallis R. et al. glucose disrupts oligosaccharide recognition function via competitive inhibition: a potential mechanism for immune dysregulation in diabetes *Cellulus.Immunobiology.* 2011;216(1–2):126–131. doi: 10.1016/j.imbio.2010.06.002.
99. Inn K. S. et al. Reduction of soluble dipeptidyl peptidase 4 levels in plasma of patients infected with Middle East respiratory syndrome coronavirus //Virology. – 2018. – T. 518. – P. 324-327.
100. Iqbal A., Prince L.R., Novodvorsky P., Bernjak A., Thomas M.R., Birch L. Effect of hypoglycemia on inflammatory responses and the response to low-dose endotoxemia in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(4):1187–1199. doi: 10.1210/jc.2018-01168.
101. Jackson E. K., Dubinion J. H., Mi Z. Effects of dipeptidyl peptidase iv inhibition on arterial blood pressure //Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. – 2008. – T. 35. – №. 1. – P. 29-34.
102. Jiang X., Coffee M., Bari A., Wang J., Jiang X., Huang J. Towards an artificial intelligence framework for data-driven prediction of coronavirus clinical severity. *Comput Mater Continua (CMC)* 2020;62:537–551. doi: 10.32604/cmc.2020.010691.
103. Jose R. J., Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation //The Lancet Respiratory Medicine. – 2020. – T. 8. – №. 6. – P. e46-e47.
104. Kalfon P, Le Manach Y, Ichai C, et al.. Severe and multiple hypoglycemic episodes are associated with increased risk of death in ICU patients. *Crit Care* 2015;19:153. 10.1186/s13054-015-0851-7
105. Kan C. et al. Mortality Risk of Antidiabetic Agents for Type 2 Diabetes With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis //Frontiers in Endocrinology. – 2021. – P. 1158.

106. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // *Kidney International (Suppl.)*. – 2013. – Vol. 3. – P. 1-150.
107. Kearney K. et al. Hypofibrinolysis in diabetes: a therapeutic target for the reduction of cardiovascular risk // *Cardiovascular diabetology*. – 2017. – T. 16. – №. 1. – P. 1-17.
108. Kenneth W Chow, Danielle J Kelly, Mary C Rieff et al. Outcomes and Healthcare Provider Perceptions of Real-Time Continuous Glucose Monitoring (rtCGM) in Patients With Diabetes and COVID-19 Admitted to the ICU. *J Diabetes Sci Technol*. 2021 May;15(3):607-614. doi: 10.1177/1932296820985263.
109. Kernan W. N. et al. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack // *N engl J med*. – 2016. – T. 374. – P. 1321-1331.
110. Khateeb J., Fuchs E., Khamaisi M. Diabetes and lung disease: a neglected relationship // *The review of diabetic studies: RDS*. – 2019. – T. 15. – P. 1.
111. Khunti K, Knighton P, Zaccardi F. Prescription of glucose-lowering therapies and risk of COVID-19 mortality in people with type 2 diabetes: a nationwide observational study in England. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9:293–303. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00050-4
112. Kim J. H. et al. Relationship between natural killer cell activity and glucose control in patients with type 2 diabetes and prediabetes // *Journal of diabetes investigation*. – 2019. – T. 10. – №. 5. – P. 1223-1228.
113. Kim M. K. et al. The clinical characteristics and outcomes of patients with moderate-to-severe coronavirus disease 2019 infection and diabetes in Daegu, South Korea // *Diabetes & metabolism journal*. – 2020. – T. 44. – №. 4. – P. 602-613.
114. Kleine-Weber H. et al. Polymorphisms in dipeptidyl peptidase 4 reduce host cell entry of Middle East respiratory syndrome coronavirus // *Emerging microbes & infections*. – 2020. – T. 9. – №. 1. – P. 155-168.
115. Klok F. A. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 // *Thrombosis research*. – 2020. – T. 191. – P. 145-147.
116. Kodera R. et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist ameliorates renal injury through its anti-inflammatory action without lowering blood glucose level in a rat model of type 1 diabetes // *Diabetologia*. – 2011. – T. 54. – №. 4. – P. 965-978.

117. Kohio H. P., Adamson A. L. Glycolytic control of vacuolar-type ATPase activity: a mechanism to regulate influenza viral infection //Virology. – 2013. – T. 444. – №. 1-2. – P. 301-309.
118. Kolahian S., Leiss V., Nürnberg B. Diabetic lung disease: fact or fiction? //Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders. – 2019. – T. 20. – №. 3. – P. 303-319.
119. Komatsu W. R. et al. Aerobic exercise capacity and pulmonary function in athletes with and without type 1 diabetes //Diabetes care. – 2010. – T. 33. – №. 12. – P. 2555-2557.
120. Kratz M. et al. Metabolic dysfunction drives a mechanistically distinct proinflammatory phenotype in adipose tissue macrophages //Cell metabolism. – 2014. – T. 20. – №. 4. – P. 614-625.
121. Kulcsar KA, Coleman CM, Beck SE, Frieman MB. Comorbid diabetes results in immune dysregulation and enhanced disease severity following MERS-CoV infection. JCI Insight. 2019;4. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.131774>.
122. Kumar A. et al. Pattern of liver function and clinical profile in COVID-19: A cross-sectional study of 91 patients //Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. – 2020. – T. 14. – №. 6. – P. 1951-1954.
123. Lai H, Yang M, Sun M, Pan B, Wang Q, Wang J, Tian J, Ding G, Yang K, Song X, Ge L. Risk of incident diabetes after COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. Metabolism. 2022 Oct 8;137:155330. doi: 10.1016/j.metabol.2022.155330.
124. Lambadiari V., Kousathana F., Raptis A., Katogiannis K., Kokkinos A., Ikonomidis I. Pre-Existing Cytokine and NLRP3 Inflammasome Activation and Increased Vascular Permeability in Diabetes: A Possible Fatal Link With Worst HKI Infection Outcomes? Immunology. 2020. URL: [https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.557235/full?utm\\_source=S-TWT&utm\\_medium=SNET&utm\\_campaign=ECO\\_FIMMU\\_XXXXXXXXX\\_auto-dlvrit](https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.557235/full?utm_source=S-TWT&utm_medium=SNET&utm_campaign=ECO_FIMMU_XXXXXXXXX_auto-dlvrit)
125. Lambeir A. M. et al. Dipeptidyl-peptidase IV from bench to bedside: an update on structural properties, functions, and clinical aspects of the enzyme DPP IV //Critical reviews in clinical laboratory sciences. – 2003. – T. 40. – №. 3. – P. 209-294.

126. Lecube A. et al. Phagocytic activity is impaired in type 2 diabetes mellitus and increases after metabolic improvement //PloS one. – 2011. – T. 6. – №. 8. – P. e23366.
127. Lee S. A. et al. CD26/DPP4 levels in peripheral blood and T cells in patients with type 2 diabetes mellitus //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2013. – T. 98. – №. 6. – P. 2553-2561.
128. Lee TF, Drake SM, Roberts GW, et al. Relative hyperglycemia is an independent determinant of in-hospital mortality in patients with critical illness. Crit Care Med 2020;48:e115–22. 10.1097/CCM.0000000000004133
129. Li A. C. et al. Peroxisome proliferator–activated receptor  $\gamma$  ligands inhibit development of atherosclerosis in LDL receptor–deficient mice //The Journal of clinical investigation. – 2000. – T. 106. – №. 4. – P. 523-531.
130. Li R. et al. Liver injury in COVID-19 patients with metabolic syndrome-a narrative review //Annals of Palliative Medicine. – 2021. – T. 10. – №. 7. – P. 8264-8270.
131. Li Y. et al. The MERS-CoV receptor DPP4 as a candidate binding target of the SARS-CoV-2 spike //Iscience. – 2020. – T. 23. – №. 6. – P. 101160.
132. Lihua Zhu, Zhi-Gang She, Xu Cheng, Jiao Guo, Bing-Hong Zhang, Hongliang Li. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. 2020, Cell Metabolism 31, 1068–1077.: DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.04.021>
133. Lim S. et al. Attenuation of carotid neointimal formation after direct delivery of a recombinant adenovirus expressing glucagon-like peptide-1 in diabetic rats //Cardiovascular research. – 2017. – T. 113. – №. 2. – P. 183-194.
134. Lim S. et al. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management //Nature Reviews Endocrinology. – 2021. – T. 17. – №. 1. – P. 11-30.
135. Lim S. et al. Diabetes drugs and stroke risk: Intensive versus conventional glucose-lowering strategies, and implications of recent cardiovascular outcome trials //Diabetes, Obesity and Metabolism. – 2020. – T. 22. – №. 1. – P. 6-15.
136. Lim S. et al. Effect of a new PPAR-gamma agonist, lobeglitazone, on neointimal formation after balloon injury in rats and the development of atherosclerosis //Atherosclerosis. – 2015. – T. 243. – №. 1. – P. 107-119.

137. Lim S., Kim K. M., Nauck M. A. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and cardiovascular events: class effects versus individual patterns //Trends in endocrinology & metabolism. – 2018. – T. 29. – №. 4. – P. 238-248.
138. Liu H. et al. A long-acting glucagon-like peptide-1 analogue attenuates induction of plasminogen activator inhibitor type-1 and vascular adhesion molecules //Journal of Endocrinology. – 2009. – T. 201. – №. 1. – P. 59.
139. Liu J., Wang L. N. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists for preventing recurrent stroke and other vascular events in patients with stroke or transient ischaemic attack //Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2015. – №. 10.
140. LiuZ., BaiX., HanX., JiangF., QiuL., ChenS., YuX. TheassociationofdiabetesandtheprognosisofHKIIpatients: Aretrospectivestudy. Diabetes Research and Clinical Practice. 2020. № 169. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168822720306392>.
141. LiSen, WangJiaxin, ZhangBiao, LiXinyi, LiuYuan. Diabetes mellitus and cause-specific mortality: a population-based study. Diabetes Metab J. 2019;43(3):319. doi: 10.4093/dmj.2018.0060.
142. Lu C. L. et al. The angiotensin-converting enzyme 2/angiotensin (1-7)/Mas axis protects the function of pancreatic  $\beta$  cells by improving the function of islet microvascular endothelial cells //International journal of molecular medicine. – 2014. – T. 34.
143. Luo P. et al. Metformin treatment was associated with decreased mortality in COVID-19 patients with diabetes in a retrospective analysis //The American journal of tropical medicine and hygiene. – 2020. – T. 103. – №. 1. – P. 69.
144. Maddaloni E. et al. Clinical features of patients with type 2 diabetes with and without Covid-19: A case control study (CoViDiab I) //Diabetes research and clinical practice. – 2020. – T. 169. – P. 108454.
145. Mantovani A. et al. Diabetes as a risk factor for greater COVID-19 severity and in-hospital death: a meta-analysis of observational studies //Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. – 2020. – T. 30. – №. 8. – P. 1236-1248.
146. MarfellaR, PaolissoP, SarduC, etal. Negative impact of hyperglycaemia on tocilizumab therapy in Covid-19 patients. DiabetesMetab. 2020;46(5):403-405. DOI:10.1016/j.diabet.2020.05.005

147. Marik PE and Bellomo R. Stress hyperglycemia: an essential survival response! Crit Care.
148. Marko Marhl, Vladimir Grubelnik, Marša Magdič, and Rene Markovič. Diabetes and metabolic syndrome as risk factors for COVID-19. Diabetes Metab Syndr. 2020 July-August; 14(4): 671–677. Published online 2020 May 8. doi: 10.1016/j.dsx.2020.05.013.
149. Mehta P, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet. 2020;395:1033–1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
150. Menart-Houtermans B. et al. Leukocyte profiles differ between type 1 and type 2 diabetes and are associated with metabolic phenotypes: results from the German Diabetes Study (GDS) //Diabetes Care. – 2014. – T. 37. – №. 8. – P. 2326-2333.
151. Metzemaekers M. et al. Regulation of chemokine activity—a focus on the role of dipeptidyl peptidase IV/CD26 //Frontiers in immunology. – 2016. – T. 7. – P. 483.
152. Michael A. Hill, Christos Mantzoros, James R. Sowers. Commentary: COVID-19 in patients with diabetes. Metabolism. 2020; 107: 154217. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154217
153. Mirani M. et al. Impact of comorbidities and glycemia at admission and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in patients with type 2 diabetes with COVID-19: a case series from an academic hospital in Lombardy, Italy //Diabetes Care. – 2020. – T. 43. – №. 12.
154. Mishra Y., Pathak B. et al. Relation of D-dimer level of COVID-19 patients with diabetes mellitus. Elsevier Public Health Emergency Collection. 2020. № 14 (6). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7528836/>.
155. Mohamed Hassanein, Saud Al Sifri, et al. On behalf of the DIA-RAMADAN study investigators. A real-world study in patients with type 2 diabetes mellitus treated with gliclazide modified-release during fasting: DIA-RAMADAN. Diabetes Research and Clinical Practice Volume 163, May 2020, 108154 doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108154
156. Monteil V. et al. Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2 //Cell. – 2020. – T. 181. – №. 4. – P. 905-913. e7.

157. Morigi M. et al. Leukocyte-endothelial interaction is augmented by high glucose concentrations and hyperglycemia in a NF-kB-dependent fashion //The Journal of clinical investigation. – 1998. – T. 101. – №. 9. – P. 1905-1915.
158. Mouhamed Yazan Abou-Ismael, Akiva Diamond, Sargam Kapoor, Yasmin Arafah, and Lalitha Naya. The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management. *Thromb Res.* 2020 Oct; 194: 101–115. Published online 2020 Jun 20. doi: 10.1016/j.thromres.2020.06.029.
159. Mulvihill E. E., Drucker D. J. Pharmacology, physiology, and mechanisms of action of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors //Endocrine reviews. – 2014. – T. 35. – №. 6. – P. 992-1019.
160. Murugan A. T., Sharma G. Obesity and respiratory diseases //Chronic respiratory disease. – 2008. – T. 5. – №. 4. – P. 233-242.
161. Nauck M. A. et al. Cardiovascular actions and clinical outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors //Circulation. – 2017. – T. 136. – №. 9. – P. 849-870.
162. Olariu E. et al. A systematic scoping review on the consequences of stress-related hyperglycaemia //PloS one. – 2018. – T. 13. – №. 4. – P. e0194952.
163. Olejnik J., Hume A. J., Mühlberger E. Toll-like receptor 4 in acute viral infection: too much of a good thing //PLoS pathogens. – 2018. – T. 14. – №. 12. – P. e1007390.
164. Olesen K. K. W. et al. Diabetes mellitus is associated with increased risk of ischemic stroke in patients with and without coronary artery disease //Stroke. – 2019. – T. 50. – №. 12. – P. 3347-3354.
165. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA.* 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683>.
166. Ormazabal V. et al. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease //Cardiovascular diabetology. – 2018. – T. 17. – №. 1. – P. 1-14.
167. Overvad T. F. et al. Duration of diabetes mellitus and risk of thromboembolism and bleeding in atrial fibrillation: nationwide cohort study //Stroke. – 2015. – T. 46. – №. 8. – P. 2168-2174.

168. Pal R. et al. Clinical profile and outcomes in COVID-19 patients with diabetic ketoacidosis: a systematic review of literature //Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. – 2020. – T. 14. – №. 6. – P. 1563-1569.
169. Pal R, Joshi A, Bhadada SK, Banerjee M, Vaikkakara S, Mukhopadhyay S. Endocrine Follow-up During Post-Acute COVID-19: Practical Recommendations Based on Available Clinical Evidence. *Endocr Pract.* 2022 Apr;28(4):425-432. doi: 10.1016/j.eprac.2022.02.003
170. Pearson-Stuttard Jonathan, Blundell Samkeliso, Harris Tess, Cook Derek G, Critchley Julia. Diabetes and infection: assessing the association with glycaemic control in population-based studies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(2):148–158. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00379-4.
171. Peleg AY, Weerarathna T, McCarthy JS, et al. Common infections in diabetes: pathogenesis, management and relationship to glycemic control. *Diabetes Metab Res Rev.* 2007;23(1):3–13. DOI: 10.1002/dmrr.682.
172. Perrone L. A. et al. H5N1 and 1918 pandemic influenza virus infection results in early and excessive infiltration of macrophages and neutrophils in the lungs of mice //PLOS pathogens. – 2008. – T. 4. – №. 8. – P. e1000115.
173. Petrie John R., Guzik Tomasz J., Touyz Rhian M. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: clinical insights and vascular mechanisms. *Canadian J Cardiol.* 2018;34(5):575–584. doi: 10.1016/j.cjca.2017.12.005.
174. Philips B. J. et al. Factors determining the appearance of glucose in upper and lower respiratory tract secretions //Intensive care medicine. – 2003. – T. 29. – №. 12. – P. 2204-2210.
175. Phipps M. M. et al. Acute liver injury in COVID-19: prevalence and association with clinical outcomes in a large US cohort //Hepatology. – 2020. – T. 72. – №. 3. – P. 807-817.
176. Pitocco D. et al. The diabetic lung-a new target organ? //The review of diabetic studies: RDS. – 2012. – T. 9. – №. 1. – P. 23.
177. Popov D., Simionescu M. Alterations of lung structure in experimental diabetes, and diabetes associated with hyperlipidaemia in hamsters //European Respiratory Journal. – 1997. – T. 10. – №. 8. – P. 1850-1858.
178. Prattichizzo F. et al. Glucose-lowering therapies in patients with type 2 diabetes and cardiovascular diseases //European journal of preventive cardiology. – 2019. – T. 26. – №. 2\_suppl. – P. 73-80.

179. Puig-Domingo M., Marazuela M., and Giustina A. COVID-19 and endocrine diseases. A statement from the European Society of Endocrinology COVID-19 and endocrine diseases. A statement from the European Society of Endocrinology. *Endocrine*. 2020 Apr 11 : 1–4. doi: 10.1007/s12020-020-02294-5
180. Raj V. S. et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC // *Nature*. – 2013. – T. 495. – №. 7440. – P. 251-254.
181. Rajpal A., Rahimi L., Ismail-Beigi F. Factors leading to high morbidity and mortality of COVID-19 in patients with type 2 diabetes // *Journal of diabetes*. – 2020. – T. 12. – №. 12. – P. 895-908.
182. Ranucci M. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J. Thromb. Haemost.* 2020 doi: 10.1111/jth.14854.
183. Rayman G., Lumb A. et al. Dexamethasone therapy in COVID-19 patients: implications and guidance for the management of blood glucose in people with and without diabetes (Letter). *Diabetic Medicine*. 2021;38:e14378. DOI: 10.1111/dme.14378
184. Raymond Pranata, Joshua Henrina, Wilson Matthew Raffaello, Sherly Lawrensia, Ian Huang. Diabetes and COVID-19: The past, the present, and the future. *Metabolism Clinical and Experimental* VOLUME 121, 154814, AUGUST 01, 2021. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154814>
185. Reading P. C. et al. Increased susceptibility of diabetic mice to influenza virus infection: compromise of collectin-mediated host defense of the lung by glucose? // *Journal of virology*. – 1998. – T. 72. – №. 8. – P. 6884-6887.
186. Richardson S. et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area // *Jama*. – 2020. – T. 323. – №. 20. – P. 2052-2059.
187. Rizvi AA, Kathuria A, et al.; CArdiometabolic Panel of International experts on Syndemic COvid-19 (CAPISCO). Post-COVID syndrome, inflammation, and diabetes. *J Diabetes Complications*. 2022 Oct 6;36(11):108336. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2022.108336
188. Roca-Ho H. et al. Characterization of ACE and ACE2 expression within different organs of the NOD mouse // *International journal of molecular sciences*. – 2017. – T. 18. – №. 3. – P. 563.

189. Romacho T. et al. DPP4 deletion in adipose tissue improves hepatic insulin sensitivity in diet-induced obesity //American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism. – 2020. – T. 318. – №. 5. – P. E590-E599.
190. Sardu C. et al. Outcomes in patients with hyperglycemia affected by COVID-19: can we do more on glycemic control? //Diabetes care. – 2020. – T. 43. – №. 7. – P. 1408-1415.
191. Sehgal T, Gupta N, Kohli S, et al. A Prospective Study of Specialized Coagulation Parameters in Admitted COVID-19 Patients and Their Correlation With Acute Respiratory Distress Syndrome and Outcome. Cureus. 2021 Aug 26;13(8):e17463. doi: 10.7759/cureus.17463
192. Sestan M. et al. Virus-induced interferon- $\gamma$  causes insulin resistance in skeletal muscle and derails glycemic control in obesity //Immunity. – 2018. – T. 49. – №. 1. – P. 164-177. e6.
193. Short K. R. et al. Pathogenesis of influenza-induced acute respiratory distress syndrome //The Lancet infectious diseases. – 2014. – T. 14. – №. 1. – P. 57-69.
194. Singh Tomar PP, Arkin IT. SARS-CoV-2 E protein is a potential ion channel that can be inhibited by Gliclazide and Memantine. Biochem Biophys Res Commun. 2020 Sep 10;530(1):10-14. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.05.206
195. Solerte S. B. et al. Sitagliptin treatment at the time of hospitalization was associated with reduced mortality in patients with type 2 diabetes and COVID-19: a multicenter, case-control, retrospective, observational study //Diabetes care. – 2020. – T..
196. Stefan N., Schick F., Häring H. U. Causes, characteristics, and consequences of metabolically unhealthy normal weight in humans //Cell metabolism. – 2017. – T. 26. – №. 2. – P. 292-300.
197. Stegenga M. E. et al. Hyperglycemia enhances coagulation and reduces neutrophil degranulation, whereas hyperinsulinemia inhibits fibrinolysis during human endotoxemia //Blood, The Journal of the American Society of Hematology. – 2008. – T. 112. – №. 1.
198. Song W.-C., FitzGerald G.A. COVID-19, microangiopathy, hemostatic activation, and complement. The Journal of Clinical Investigation. 2020 doi: 10.1172/JCI140183
199. Syed Shahzad Hasan, Chia Siang Kow, Amie Bain, Sallianne Kavanagh, Hamid A. Merchant & Muhammad Abdul Hadi (2021) Pharmacotherapeutic

considerations for the management of diabetes mellitus among hospitalized COVID-19 patients, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 22:2, 229-240, DOI: 10.1080/14656566.2020.1837114.

200. Tang N. et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia // *Journal of thrombosis and haemostasis*. – 2020. – T. 18. – №. 4. – P. 844-847.

201. Targher G. et al. Patients with diabetes are at higher risk for severe illness from COVID-19. Elsevier Public Health Emergency Collection. 2020. № 46 (4). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7255326/>.

202. Tay M. Z. et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention // *Nature Reviews Immunology*. – 2020. – T. 20. – №. 6. – P. 363-374.

203. Teuwen L. A. et al. COVID-19: the vasculature unleashed // *Nature Reviews Immunology*. – 2020. – T. 20. – №. 7. – P. 389-391.

204. Tiantian Han, Shaodi Ma, Chenyu Sun, et al. The Association Between Anti-diabetic Agents and Clinical Outcomes of COVID-19 in Patients with Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Med Res*. 2021 Aug 9. doi: 10.1016/j.arcmed.2021.08.002

205. Tsalamandris S., Antonopoulos A.S., Oikonomou E., Papamikroulis G.-A., Vogiatzi G., Papaioannou S. The role of inflammation in diabetes: current concepts and future perspectives. *Eur Cardiol*. 2019;14:50. doi: 10.15420/ecr.2018.33.1.

206. U.S. Food and Drug Administration. FAQs on home-use blood glucose meters utilized within hospitals during the COVID-19 pandemic. [cited 2020 Apr 23]. <https://www.fda.gov/medical-devices/blood-glucose-monitoring-devices/faqs-home-use-blood-glucose-meters-utilized-within-hospitals-during-covid-19-pandemic>.

207. Ushigome E, Yamazaki M, Hamaguchi M, et al. Usefulness and safety of remote continuous glucose monitoring for a severe COVID-19 patient with diabetes [published online ahead of print, 2020 Jul 15]. *Diabetes Technol Ther*. 2020. 10.1089/dia.2020.0237.

208. Valencia I. et al. DPP4 and ACE2 in diabetes and COVID-19: therapeutic targets for cardiovascular complications? // *Frontiers in Pharmacology*. – 2020. – T. 11. – P. 1161.

209. van Erp E. A. et al. Natural killer cell activation by respiratory syncytial virus-specific antibodies is decreased in infants with severe respiratory infections and correlates with Fc-glycosylation // *Clinical & translational immunology*. – 2020. – T. 9.

210. Varga Z. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 //The Lancet. – 2020. – T. 395. – №. 10234. – P. 1417-1418.
211. Volarevic V. et al. Metformin aggravates immune-mediated liver injury in mice //Archives of toxicology. – 2015. – T. 89. – №. 3. – P. 437-450.
212. Wang Aihong, Zhao Weibo, Xu Zhangrong, Gu Jianwen. Timely blood glucose management for the outbreak of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) is urgently needed. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;162:108118. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108118.
213. Wang D. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China //Jama. – 2020. – T. 323. – №. 11. – P. 1061-1069.
214. Wang S. et al. Fasting blood glucose at admission is an independent predictor for 28-day mortality in patients with COVID-19 without previous diagnosis of diabetes: a multi-centre retrospective study //Diabetologia. – 2020. – T. 63. – №. 10. – P. 2102-2.
215. Wang T. Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. *Lancet Haematol.* 2020;7(5):e362–e363.
216. Wang Z, Du Z, Zhao X, Guo F, Wang T, Zhu F. Determinants of Increased Fibrinogen in COVID-19 Patients With and Without Diabetes and Impaired Fasting Glucose. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2021 Jan-Dec;27:1076029621996445. doi: 10.1177/1076029621996445.
217. Wargny M. et al. Predictors of hospital discharge and mortality in patients with diabetes and COVID-19: updated results from the nationwide CORONADO study //Diabetologia. – 2021. – T. 64. – №. 4. – P. 778-794.
218. Wei-jie Guan, Wen-hua Liang, Yi Zhao, Heng-rui Liang, Zi-sheng Chen et al., on behalf of China Medical Treatment Expert Group for Covid-19 Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: A Nationwide Analysis. *Eur Respir J.* 2020 Mar 26 : 2000547. doi: [10.1183/13993003.00547-2020](https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020)
219. Wellen K. E. et al. Inflammation, stress, and diabetes //The Journal of clinical investigation. – 2005. – T. 115. – №. 5. – P. 1111-1119.
220. Wensveen F. M. et al. NK cells link obesity-induced adipose stress to inflammation and insulin resistance //Nature immunology. – 2015. – T. 16. – №. 4. – P. 376-385.
221. Weyer C. et al. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus //The Journal of clinical investigation. – 1999. – T. 104. – №. 6. – P. 787-794.

222. Weynand B. et al. Diabetes mellitus induces a thickening of the pulmonary basal lamina //Respiration. – 1999. – T. 66. – №. 1. – P. 14-19.
223. Wijesekara N. et al. Beta cell-specific Znt8 deletion in mice causes marked defects in insulin processing, crystallisation and secretion //Diabetologia. – 2010. – T. 53. – №. 8. – P. 1656-1668.
224. Willemen M. J. et al. Use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and the reporting of infections: a disproportionality analysis in the World Health Organization VigiBase //Diabetes care. – 2011. – T. 34. – №. 2. – P. 369-374.
225. Wu C. et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China //JAMA internal medicine. – 2020. – T. 180. – №. 7. – P. 934-943.
226. Wu J., Huang J., Zhu G., Wang Q., Lv Q., Huang Y. et al. Elevation of blood glucose level predicts worse outcomes in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020; 8: 1476 <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001476>
227. Wu L., Girgis C. M., Cheung N. W. COVID-19 and diabetes: insulin requirements parallel illness severity in critically unwell patients //Clinical Endocrinology. – 2020. – T. 93. – №. 4. – P. 390-393.
228. Wu Z., McGoogan J.M., Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* (2020). 10.1001/jama.2020.2648.
229. Yan Y., Yang Y., Wang F., Zhang S., Shi X., Yu Z., Dong K. Clinical characteristics and outcomes of patients with severe COVID-19 with diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020. № 8 (1). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7222577/>.
230. Yang J. et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis //International Journal of Infectious Diseases. – 2020. – T. 94. – P. 91-95.
231. Yang J. K. et al. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes //Acta diabetologica. – 2010. – T. 47. – №. 3. – P. 193-199.
232. Yang J. K. et al. Blood glucose is a representative of the clustered indicators of multi-organ injury for predicting mortality of COVID-19 in Wuhan, China //China (4/2/2020). – 2020.

233. Yang J. K. et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS //Diabetic medicine. – 2006. – T. 23. – №. 6. – P. 623-628.
234. Yang X. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study //The Lancet Respiratory Medicine. – 2020. – T. 8. – №. 5. – P. 475-481.
235. Zeng F. et al. Association of inflammatory markers with the severity of COVID-19 //medRxiv. – 2020.
236. Zhang B., Liu S., Zhang L., Dong Y., Zhang S. Admission fasting blood glucose predicts 30-day poor outcome in patients hospitalized for COVID-19 pneumonia. Diabetes Obes Metab. 2020; 22: 1955-1957 <https://doi.org/10.1111/dom.14132>
237. Zhang C., Shi L., Wang F.-S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020;5:428–430. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30057-1.
238. Zhang H. et al. Clinical characteristics and risk factors for liver injury in COVID-19 patients in Wuhan //World journal of gastroenterology. – 2020. – T. 26. – №. 31. – P. 4694.
239. Zhang J. et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China //Allergy. – 2020. – T. 75. – №. 7. – P. 1730-1741.
240. Zhang Y., Zheng L., Liu L., Zhao M., Xiao J., Zhao Q. Liver impairment in COVID-19 patients: a retrospective analysis of 115 cases from a single center in Wuhan city, China. Liver Int. 2020 doi: 10.1111/liv.14455.
241. Zhao Z. et al. Diabetes mellitus increases the incidence of deep vein thrombosis after total knee arthroplasty //Archives of orthopaedic and trauma surgery. – 2014. – T. 134. – №. 1. – P. 79-83.
242. Zheng S. et al. Associations of lipid profiles with insulin resistance and  $\beta$  cell function in adults with normal glucose tolerance and different categories of impaired glucose regulation //PLoS One. – 2017. – T. 12. – №. 2. – P. e0172221.
243. Zhong J. et al. DPP4 in cardiometabolic disease: recent insights from the laboratory and clinical trials of DPP4 inhibition //Circulation research. – 2015. – T. 116. – №. 8. – P. 1491-1504.
244. Zhou F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study //The lancet. – 2020. – T. 395. – №. 10229. – P. 1054-1062.

245. Zhu B., Jin S., Wu L., Hu C., Wang Z., Bu L. et al. J-shaped association between fasting blood glucose levels and COVID-19 severity in patients without diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020; 168 <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108381>
246. Zhu L. et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes // *Cell metabolism.* – 2020. – T. 31. – №. 6. – P. 1068-1077. e3.
247. Zsuzsanna Varga, Andreas J Flammer, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020 2-8 May; 395(10234): 1417–1418. Published online 2020 Apr 21. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5

## СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

### ТАБЛИЦЫ:

1. Дизайн исследования.....	44
2. Степени тяжести COVID-19 у госпитализированных больных с сопутствующим и без СД 2 типа.....	55
3. Сопутствующая патология в группах наблюдения.....	56
4. Демографические и анамнестические особенности СД 2 среди заболевших COVID-19.....	57
5. Сахароснижающая терапия (инсулин и пероральные сахароснижающие препараты (ПССП)) у больных с сочетанной патологией в стационаре.....	59
6. Терапия COVID-19 в основной и контрольной группах в стационаре.....	61
7. Особенности клинического течения COVID-19 при сахарном диабете.....	66
8. Гемокоагуляционные показатели у больных COVID-19 в 1-й и 2-й группах наблюдения.....	69
9. Лабораторные показатели у больных COVID-19 без и с СД 2 в 1-й и 2-й группах наблюдения.....	73
10. Показатели нарушений почечных и печеночных функций у больных COVID-19 без и с СД.....	76
11. Средние показатели гликемического контроля в госпитальном периоде у больных с COVID-19 и СД 2.....	83
12. Корреляционные взаимосвязи между показателем средней гликемии за время госпитализации и клиническими характеристиками больных COVID-19 и СД 2.....	84
13. Корреляционные взаимосвязи между показателем среднего стандартного отклонения гликемии за время госпитализации и клиническими характеристиками больных COVID-19 и СД 2.....	86
14. Клинико-демографическая характеристика пациентов с COVID-19 и СД 2, получающих гликлазид МВ и инсулинотерапию.....	93

15.Динамика клинико-лабораторных показателей у пациентов с COVID-19 и СД 2, получавших сахароснижающую терапию.....	94
16.Динамика показателей гликемии у пациентов сCOVID-19 и СД 2, получавших гликлазид МВ или инсулинотерапию.....	96
17.Сахароснижающая терапия, получаемая пациентами до/после перенесенного COVID-19.....	100
18.Динамика гликемии при годовом наблюдении за больными СД 2 после госпитализации с COVID-19.....	102
19.Динамика лабораторных и инструментальных показателей в ходе годового наблюдения пациентов с СД 2, пренесших COVID-19.....	103
20.Показатели НМГ у больных СД с и без COVID-19.....	107
21.Корреляции показателей НМГ с клиническими характеристиками пациентов в группе больных с СД 2 типа и COVID-19.....	109
22.Показатели НМГ у больных СД 2 с COVID-19, получающих и не получающих дексаметазон.....	122

## **РИСУНКИ:**

1.Показатели гликемии при сочетании COVID-19 и СД в первые дни госпитализации.....	79
2.Результаты НМГ пациента Т. (основная группа наблюдения).....	79
3.Показатель средней гликемии за время госпитализации у больных COVID-19 и СД 2.....	84
4.Категории пациентов с COVID-19 и СД 2, нуждающихся в инсулинотерапии (ИТ).....	90
5.Предикторы использования инсулинотерапии в качестве основного антигипергликемического метода лечения у госпитализированных пациентов с сочетанием COVID-19 и сахарного диабета 2 типа в модели логистической регрессии.....	92
6.Динамика показателей гликемии в группах пациентов с сочетанной патологией, получавших лечение гликлазидом МВ иинсулинотерапию.....	98

7. Показатели гликемии у больных с СД2 и COVID-19, получавших и не получавших дексаметазон (средние уровни глюкозы в 3-х часовых интервалах на протяжении суток).....113
8. Эпизоды гипогликемии после прекращения приема ГКС по результатам НМГ пациентки К. ....115

## ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложение 1.

### Шкала SMART-COP/SMRT-CO

#### I. Оцениваемые параметры в шкале SMART-COP/SMRT-CO

	<b>Значение показателя</b>	<b>Баллы</b>
<b>S</b>	Систолическое АД < 90 мм рт. ст.	2
<b>M</b>	Мультилобарная инфильтрация на рентгенограмме ОГК	1
<b>A</b>	Содержание альбумина в плазме крови < 3,5 г/дл*	1
<b>R</b>	ЧДД $\geq 25$ /мин в возрасте $\leq 50$ лет и $\geq 30$ /мин в возрасте > 50 лет	1
<b>T</b>	ЧСС $\geq 125$ /мин	1
<b>C</b>	Нарушение сознания	1
<b>O</b>	Оксигенация: PaO <sub>2</sub> * < 70 мм рт. ст. или SpO <sub>2</sub> < 94% или PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 333 в возрасте $\leq 50$ лет  PaO <sub>2</sub> * < 60 мм рт. ст. или SpO <sub>2</sub> < 90% или PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 250 в возрасте > 50 лет	2
<b>P</b>	pH* артериальной крови < 7,35	2
Общее кол-во баллов		

\* Не оцениваются в шкале SMRT-CO

## II. Интерпретация SMART-COP

<b>Баллы</b>	<b>Потребность в респираторной поддержке и вазопрессорах</b>
0-2	Низкий риск
3-4	Средний риск (1 из 8)
5-6	Высокий риск (1 из 3)
$\geq 7$	Очень высокий риск (2 из 3)

## III. Интерпретация SMRT-CO

<b>Баллы</b>	<b>Потребность в респираторной поддержке и вазопрессорах</b>
0	Очень низкий риск
1	Низкий риск (1 из 20)
2	Средний риск (1 из 10)
3	Высокий риск (1 из 6)
$\geq 4$	Высокий риск (1 из 3)