



New Day in Medicine
Новый День в Медицине

NDM



TIBBIOVIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



AVICENNA-MED.UZ



ISSN 2181-712X.
EiSSN 2181-2187

3 (65) 2024

Сопредседатели редакционной коллегии:

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:

М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
Л.М. АБДУЛЛАЕВА
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
М.А. АБДУЛЛАЕВА
Х.А. АБДУМАДЖИДОВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
С.М. АХМЕДОВА
Т.А. АСКАРОВ
М.А. АРТИКОВА
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
А.А. ДЖАЛИЛОВ
Н.Н. ЗОЛотова
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
А.С. ИЛЬЯСОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
А.М. МАННАНОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Ф.С. ОРИПОВ
Б.Т. РАХИМОВ
Х.А. РАСУЛОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОВЕВ
С.А. ГАФФОРОВ
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОВЕВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
Д.А. ХАСАНОВА
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
Ш.Ш. ЯРИКУЛОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
Д.О. ИВАНОВ (Россия)
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ NEW DAY IN MEDICINE

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал
Научно-реферативный,
духовно-просветительский журнал*

УЧРЕДИТЕЛИ:

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии имени
А.В. Вишневского является генеральным
научно-практическим
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных
изданий, рецензируемых Высшей
Аттестационной Комиссией
Республики Узбекистан
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

3 (65)

2024

март

www.bsmi.uz

<https://newdaymedicine.com> E:

ndmuz@mail.ru

Тел: +99890 8061882

UQK 616. 995. 1 - 053.2 - 036 : 612. 023. 3

**COVID-19 BILAN KASALXONAGA YOTQIZILGAN BEMORLARDA 2-TOIFA QANDLI
DIABET: KLINIK-METABOLIK STATUS VA GLIKEMIYANI BOSHQARISH
XUSUSIYATLARI**

Sadullaeva Rushana Sadullaevna Email: SadullaevaR@mail.ru
Mirzoyeva Mexriniso Rizoyevna <https://orcid.org/0000-0002-0662-5787>

Abu Ali ibn Sino nomidagi Buxoro davlat tibbiyot instituti, O'zbekiston, Buxoro, st. A. Navoiy. 1
Tel: +998 (65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz

✓ **Rezyume**

Doimiy glyukoza monitoringi (CGM) yordamida glikemik buzilishlar darajasi va o'zgaruvchanligini to'liqroq baholash mumkin. Pandemiya davrida NMG texnologiyasi talabga ega ekanligi isbotlangan, ammo adabiyotda asosan ambulatoriya amaliyotida masofaviy glikemik baholash nuqtai nazaridan uning imkoniyatlari muhokama qilinadi, shuningdek, COVID-19 va og'ir bemorlarda tez-tez qon namunalari olish uchun muqobil sifatida foydalanish mumkin. Alohida maqolalarda, shuningdek, COVID-19 uchun NMG buyurishning texnik jihatlar muhokama qilinadi. Shu bilan birga, adabiyotda yuqumli kasalliklar bo'limining umumiy bo'limida standart terapiya (shu jumladan kortikosteroidlar) olgan COVID-19 va diabet bilan kasallangan bemorlarda giper- va gipoglikemiyaning paydo bo'lish sharoitlari, chastotasi va xususiyatlari bo'yicha NMG tomonidan tasdiqlangan tadqiqotlar mavjud emas. Bu bemorni boshqarishning taktikasi va glyukozani kamaytiradigan oqilona terapiyani tanlash haqida ko'plab savollarni paydo bo'ladi. Shuning uchun bunday bemorlarda NMGdan foydalangan holda glyukemik buzilishlarning tabiatini o'rganish dolzarb vazifa bo'lib qolmoqda.

Kalit so'zlar: COVID-19, qandli diabet, gipoglikemiya, glikemiya

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

Садуллаева Рушана Садуллаевна., Мирзоева Мехринисо Ризоевна.

Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сины, Узбекистан,
г. Бухара, ул. А. Навои. 1 Тел: +998 (65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz

✓ **Резюме**

Более полная оценка степени и вариабельности 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 в амбулаторной практике, а также использование в качестве альтернативы частым заборам крови у тяжелых пациентов с COVID-19 и сопутствующим диабетом в отделении интенсивной терапии. В отдельных статьях рассматриваются также технические аспекты назначения НМГ при COVID-19. При этом в литературе не хватает подтвержденных НМГ исследований, касающихся условий возникновения, частоты и особенностей гипер- и гипогликемии у госпитализированных больных COVID-19 и СД, которые получают стандартную терапию (в том числе, ГКС) в условиях общего отделения инфекционного стационара. Это оставляет много вопросов о тактике ведения больного и выборе рациональной сахароснижающей терапии. Поэтому изучение характера нарушений гликемии у таких пациентов с помощью НМГ остается актуальной задачей.

Ключевые слова: COVID-19, диабет, гипогликемии, гликемии

TYPE 2 DIABETES IN HOSPITALIZED PATIENTS WITH COVID-19: FEATURES OF CLINICAL AND METABOLIC STATUS AND GLYCEMIC MANAGEMENT

Sadullaeva R.S., Mirzoyeva M.R.

Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sina, Uzbekistan, Bukhara, st. A. Navoi. 1 Tel: +998 (65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz

✓ Resume

A more complete assessment of the extent and variability of glycemic disturbances is possible using continuous glucose monitoring (CGM). During the pandemic, LMWH technology has proven to be in demand, but the literature mainly discusses its capabilities in terms of remote glycemic assessment in outpatient practice, as well as its use as an alternative to frequent blood sampling in severe patients with COVID-19 and concomitant diabetes in the intensive care unit. Separate articles also discuss the technical aspects of prescribing LMWH for COVID-19. At the same time, the literature lacks LMWH-confirmed studies regarding the conditions of occurrence, frequency and characteristics of hyper- and hypoglycemia in hospitalized patients with COVID-19 and diabetes who receive standard therapy (including corticosteroids) in the general department of an infectious diseases hospital. This leaves many questions about the tactics of patient management and the choice of rational glucose-lowering therapy. Therefore, studying the nature of glycemic disturbances in such patients using LMWH remains an urgent task.

Key words: COVID-19, diabetes, hypoglycemia, glycemia

Актуальность

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

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

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

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

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

Более полная оценка степени и вариабельности гликемических нарушений возможна с

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

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

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

Материал и методы

Материалы и методы были инициированы в условиях временного инфекционного стационара где наблюдалось 139 последовательно госпитализированных пациентов с COVID-19. Все они первоначально рассматривались как кандидаты на участие и соответствовали следующим критериям: 1) возраст ≥ 18 лет, 2) дано информированное добровольное согласие на участие, 3) имеются COVID-19, подтвержденный по мазку из носоглотки и ротоглотки, а также 4) вирусная пневмония по компьютерной томографии (КТ). 57 из 139 больных характеризовались гипергликемией при поступлении. В ходе дальнейшего наблюдения у 42 из них был диагностирован сопутствующий СД 2 типа, у 2 – СД 1 типа и у 13 – предиабет. При постановке диагноза учитывались данные анамнеза о нарушениях углеводного обмена до госпитализации, результаты исследования гликемии в динамике (включая госпитальный и постгоспитальный периоды), уровень гликированного гемоглобина при поступлении. Критериями исключения были СД 1 типа, предиабет, отказ от участия в исследовании.

Далее были сформированы две группы: группа 1 – основная (42 больных COVID-19 с сопутствующим СД 2 типа, или группа "сочетанной патологии") и группа 2 – контрольная (82 пациента с COVID-19 без нарушений углеводного обмена). Группы были сопоставимы по полу (женщин 31 (73,8%) и 52 (63,4%) соответственно, $p=0,17$) и по длительности COVID-19 до госпитализации ($9,7 \pm 3,90$ день vs $10,1 \pm 3,66$ день, $p=0,43$). При этом больные основной группы характеризовались большими показателями возраста ($63,1 \pm 11,33$ лет vs $54,0 \pm 15,52$ лет, $p=0,0014$), индекса массы тела ИМТ ($32,3 \pm 5,21$ кг/м² vs $29,6 \pm 4,81$ кг/м², $p=0,045$) и сроков госпитализации ($17,0 \pm 4,71$ день vs $14,8 \pm 5,01$ день, $p=0,009$).

При этом в основной группе больных с тяжелым течением COVID-19 было значительно больше, чем в группе без СД 2 (17 (38,1%) vs 18 (22%) соответственно, $p=0,031$). По частоте выявления крайне тяжелых больных группы не отличались (1 (2,4%) vs 3 (3,6%) соответственно, $p=0,703$).

Из 42 пациентов основной группы, СД 2 типа в анамнезе имели 25 (59,5%), тогда как у 17 (40,5%) данный диагноз был поставлен впервые. Поздние осложнения СД в виде диабетической полинейропатии нижних конечностей и диабетической нефропатии были выявлены у 11 больных (21,6%). До развития COVID-19 инсулинотерапию (ИТ) и пероральные сахароснижающие препараты (ПССП) получали соответственно 2 (4,8%) и 19 (45,2%) человек; подходы к выбору антигипергликемической терапии в стационаре были одним из предметов исследования и более подробно рассмотрены ниже. Лечение COVID-19 проводилось согласно временным клиническим рекомендациям, актуальным на момент госпитализации. При этом больные с сопутствующим СД чаще получали комбинированные противовирусные препараты (лопинавир/ритонавир в группах 1 и 2 соответственно 8 (19%) и 4 (4,9%) пациентов,

$p=0,016$), глюкокортикостероиды (19 (45,2%) и 20 (24,4%), $p=0,016$) и антибактериальную терапию (левофлоксацин - 22 (52,4%) и 27 (32,9%), $p=0,029$; амоксициллина клавуланат - 19 (45,2%) и 21 (25,6%), $p=0,023$). При СД чаще назначалась современная иммуносупрессивная терапия (19 (45,2%) и 12 (14,6%), $p=0,0003$). Антикоагулянты (эноксапарин) получали все участники исследования (100%).

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

Второй этап работы проводился на базе перепрофилированного в инфекционный стационар эндокринологического отделения, где пациентам выполняли профессиональное непрерывное мониторирование глюкозы (НМГ) (группа 3, основная, $n=21$). Критериями включения в группу 3 были: 1) наличие COVID-19, потребовавшего госпитализации в инфекционный стационар, 2) наличие СД 2 типа. Группа 4 ($n=21$) формировалась по принципу «случай-контроль» с учетом пола, возраста и уровня гликированного гемоглобина; в нее вошли больные, которым проводилось НМГ в условиях того же эндокринологического отделения (но вне периода его перепрофилирования). Группы 3 и 4 не различались по полу (по 7 (33,3%) мужчин), $p=1,0$, возрасту ($64,3\pm 8,50$ и $62,3\pm 5,96$ лет, $p=0,33$), уровню HbA1c ($9,8\pm 2,09$ и $9,6\pm 1,82\%$, $p=0,67$), индексу массы тела ($30,7\pm 5,15$ и $29,2\pm 5,83$ кг/м², $p=0,13$), частоте нефропатии (10 (47,6%) и 11 (52,4%), $p=0,76$),

ретинопатии (7 (33,3%) и 11 (52,4%), $p=0,21$) и полинейропатии (16 (76,2%) и 11 (52,4%), $p=0,11$). Все пациенты находились на инсулинотерапии; ее базис-болюсный вариант был использован у 18 человек в каждой группе (по 85,7%). Результаты НМГ в группах 3 и 4 были сопоставлены. Также внутри группы больных с сочетанием COVID-19 и СД2 сравнивали подгруппы лиц, получавших и завершивших прием глюкокортикостероидов (ГКС).

Результат и обсуждение

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

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

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

Таблица 1.

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

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

В ходе дальнейшего однофакторного регрессионного анализа были получены данные о прогностической значимости гиперфибриногенемии при сочетании COVID-19 и СД 2. Повышенный уровень фибриногена оказался предиктором неблагоприятного исхода (госпитализация в ОРИТ и/или смерть) для всей группы больных COVID-19, и, в еще большей мере, для больных с сопутствующим СД, $p=0,005$). Гиперфибриногенемия и гиперкоагуляция в целом, как состояния с высоким риском тромботических осложнений, могут формировать один из основных патогенетических механизмов, опосредующих высокую смертность и нуждаемость в интенсивной терапии для больных с COVID-19 и СД 2 типа. В связи с этим антитромботическое лечение при сочетанной патологии должно быть достаточно интенсивным и продолжительным. Системное воспаление является еще одним общим звеном патогенеза COVID-19 и СД 2. Из числа воспалительных маркеров, достоверным предиктором неблагоприятного исхода в обеих группах наблюдения оказался уровень СРБ на 3-5 день лечения: для группы с сочетанной патологией, $p=0,016$, для контрольной группы, $p=0,012$.

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

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

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

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

Таблица 2

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

Показатель	R	p
<i>Средняя гликемия за время госпитализации</i>		
Степень поражения легких по шкале КТ0-КТ4	0,54	0,002
НbA1c исходно	0,56	0,001
Нуждаемость в биологической терапии	0,33	0,040
SMRT-CO (баллы)	0,29	0,070
МНО при поступлении	-0,36	0,023
МНО на 3-5 день госпитализации	-0,42	0,008
<i>Среднее стандартное отклонение гликемии за время госпитализации</i>		
Нуждаемость в биологической терапии	0,46	0,007
SMRT-CO (баллы)	0,30	0,062
%КТ при поступлении	0,42	0,007
%КТ в конце госпитализации	0,40	0,010

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

Далее с помощью однофакторного регрессионного анализа среди изучаемых диабет-

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

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

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

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

В начале госпитализации решение о выборе сахароснижающей терапии пациентам с сочетанием COVID-19 и СД 2 принималось с учетом актуальных на тот момент рекомендаций консультирующими врачами-эндокринологами, опыт и мнение которых имели решающее значение. В результате инсулинотерапию (ИТ) и гликлазид МВ в стационаре получали по 20 человек из 42 пациентов основной группы; 2 больным сахароснижающие препараты не назначались.

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

SpO₂ <95% (ОШ 18,3 [1,98; 169,47], $p=0,000001$). Пациенты, не относившиеся к 1-4 категориям, рассматривались как кандидаты на прием гликлазида МВ.

В группе лиц, завершивших лечение дексаметазоном, гипогликемии были выявлены у 6

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

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

Выводы

1. Среди госпитализированных больных COVID-19 наиболее частая коморбидная патология включает артериальную гипертензию (61%), ожирение (46%), ишемическую болезнь сердца (25%) и нарушения углеводного обмена (41,7%), включая сахарный диабет 2 типа (30,2%), транзиторную гипергликемию (9,4%) и сахарный диабет 1 типа (1,4%). Пациенты с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа в 2 раза чаще страдают ожирением, в 1,7 раз чаще имеют артериальную гипертензию и в 1,8 раза чаще болеют ишемической болезнью сердца.
2. На фоне сахарного диабета 2 типа COVID-19 имеет большую тяжесть по показателям поражения легких, прогностической шкалы SMART-CO, частоте неблагоприятных исходов (перевод в реанимационное отделение и/или смерть), потребности в интенсивной терапии. При сочетанной патологии отмечаются большее повышение и замедленная нормализация креатинина, транаминаз, маркеров гиперкоагуляции и системного воспаления.
3. У больных с сочетанием COVID-19 и сахарного диабета 2 типа степень гипергликемии имеет прямые корреляции с тяжестью и длительностью клинικο-метаболических нарушений, а предикторы неблагоприятных исходов включают показатель средней гликемии за время госпитализации, $p=0,073$), процент тестов с гипогликемией на стационарном этапе наблюдения, $p=0,016$), а также наличие сахарного диабета в анамнезе $p=0,029$.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. COVID-19 при сопутствующем сахарном диабете: особенности клинического течения, метаболизма, воспалительных и коагуляционных нарушений/ Беликина Д.В., Некрасова Т.А., Стронгин Л.Г. [и др.]. // Современные технологии в медицине (СТМ). 2020; 5(12): 6-18. DOI: <https://doi.org/10.17691/stm2020.12.5.01>
2. Некаева Е.С., Большакова А.Е., Беликина Д.В. [и др.]. Гендерные особенности течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у лиц зрелого возраста // Современные технологии в медицине (СТМ). 2021; 13(4):16–26. DOI: <https://doi.org/10.17691/stm2021.13.4.02>
3. Некаева Е.С., Большакова А.Е., Беликина Д.В. [и др.]. Изучение маркеров эндотелиальной дисфункции гемореологических нарушений у пациентов с COVID-19 // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 6. DOI: 10.17513/spno.31221
4. Стронгин Л.Г., Некрасова Т.А., Беликина Д.В. [и др.]. Дисгликемии при COVID-19 и сахарном диабете 2 типа: особенности гликемического профиля у госпитализированных пациентов и роль стероид-индуцированных их нарушений // Проблемы эндокринологии. – 2022. Т. 68. — №2. — С. 56-65. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12840>
5. Стронгин Л.Г., Корнева К.Г., Беликина Д.В. [и др.]. Особенности течения COVID-19 у коморбидных пациентов с ожирением и дисгликемиями // Российский кардиологический журнал. – 2022. – 27(3):4835. doi: 10.15829/1560-4071-2022-4835
6. Некрасова Т.А., Стронгин Л.Г., Беликина Д.В. [и др.]. Применение гликлазида МВ у госпитализированных больных с COVID-19 и сахарным диабетом 2 типа: влияние на клинический статус и гликемический контроль // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. – 2022; 18 (2). – С. 8–14. DOI: 10.33978/2307-3586-2022-18-2-8-14
7. Беликина Д.В., Некрасова Т.А., Малышева Е.С. [и др.]. COVID-19 и сахарный диабет: особенности течения, исходы, роль воспалительных и гликемических нарушений // Медицинский альманах. – 2021. – № 2 (67). – С. 33-40.
8. Беликина Д.В., Некрасова Т.А., Малышева Е.С. [и др.]. COVID-19 и сахарный диабет:

особенности нарушений гемокоагуляции и метаболизма при сочетанной патологии // Медицинский альманах. – 2021. № 4 (69). – С. 27-33.

9. Беликина Д.В., Некрасова Т.А., Малышева Е.С., Стронгин Л.Г. Нарушения коагуляции и их роль в увеличении клинических рисков при COVID-19 и сопутствующем сахарном диабете // FOCUS.Эндокринология. – 2021. – №1. – С. 45–49. DOI: 10.47407/ef2021.2.1.0023
10. Беликина Д.В., Некрасова Т.А., Стронгин Л.Г. [и др.]. Роль и место сопутствующего сахарного диабета 2 типа в практической деятельности терапевтического отделения многопрофильного стационара // Материалы IV (XXVII) Национального конгресса эндокринологов «Инновационные технологии в эндокринологии» с международным участием, Москва, 22-25 сентября 2021г. – 2021. – С.41.
11. Беликина Д.В., Некрасова Т.А., Стронгин Л.Г. Особенности гемокоагуляции при сочетании COVID-19 и сахарный диабет // Материалы всероссийского терапевтического конгресса с международным участием «Боткинские чтения», Санкт- Петербург, 23-24 апреля 2021г. – 2021. – С. 36-37.
12. Беликина Д.В. Непрерывное мониторирование глюкозы крови и выявление гипогликемий у госпитализированных пациентов с COVID-19 и сахарным диабетом 2 типа технологии в эндокринологии», Москва, 22-25 сентября 2021г. – 2021. – С. 359. DOI:10.14341/conf22-25.09.21-359
13. Беликина Д.В., Некрасова Т.А., Стронгин Л.Г. [и др.]. Клинические особенности течения COVID-19 у пациентов с сочетанными патологиями – нарушением углеводного обмена и ожирением // Сборник тезисов IX (XXVIII) Национального диабетологического конгресса с международным участием, Москва, 05–08 сентября 2022г. 2022;144. DOI: 10.14341/Conf05-08.09.22-144
14. Беликина Д.В., Некрасова Т.А. Особенности гликемии у пациентов с COVID-19 и сахарным диабетом 2 типа: непрерывное мониторирование глюкозы крови // Сборник тезисов Фундаментальной и клинической диабетологии в 21 веке: от теории к практике, Москва, 7-8 сентября 2022г. – 2022.
15. Беликина Д.В., Некрасова Т.А., Стронгин Л.Г. Гликлазид МВ как выбор сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа у госпитализированных больных COVID-19 // Сборник тезисов III Конференции «Фундаментальная и клиническая диабетология в 21 веке: от теории к практике», Москва, 25-26.05.2023г. – 2023.

Поступила 20.02.2024