

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**АКАДЕМИК Ё.Х.ТЎРАҚУЛОВ НОМИДАГИ РЕСПУБЛИКА
ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭНДОКРИНОЛОГИЯ
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

АЛИЕВА АННА ВАЛЕРЬЕВНА

**COVID-19 НИНГ ЎТКИР ВА COVIDДАН КЕЙИНГИ ДАВРДА
ГИПЕРГЛИКЕМИК ҲОЛАТ ВА ҚАНДЛИ ДИАБЕТ**

14.00.03 – Эндокринология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2023

Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)

Contents of dissertation abstract of doctor of science (DSc)

Алиева Анна Валерьевна

COVID-19 нинг ўткир ва COVIDдан кейинги
даврдда гипергликемик ҳолат ва қандли
диабет.....

3

Алиева Анна Валерьевна

Гипергликемические состояния и сахарный диабет
в остром периоде COVID-19 и в постковидном
периоде.....

27

Alieva Anna Valerjevna

Hyperglycemic conditions and diabetes mellitus
in acute COVID-19 and in post-COVID
period.....

52

Эълон қилинган илмий ишлар рўйхати

Список опубликованных научных работ

List of published scientific works

53

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**АКАДЕМИК Ё.Х.ТЎРАҚУЛОВ НОМИДАГИ РЕСПУБЛИКА
ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭНДОКРИНОЛОГИЯ
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

АЛИЕВА АННА ВАЛЕРЬЕВНА

**COVID-19 НИНГ ЎТКИР ВА COVIDДАН КЕЙИНГИ ДАВРДА
ГИПЕРГЛИКЕМИК ҲОЛАТ ВА ҚАНДЛИ ДИАБЕТ**

14.00.03 – Эндокринология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2023

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2022.3.DSc/Tib334 рақам билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси академик Ё.Х.Тўракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашининг веб-саҳифасида (www.tma.uz) ва “ZiyoNet” Ахборот таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи:

Исмаилов Сайдиганиходжа Ибрагимович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Рахимова Гулнара Нишановна,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Шагазатова Барно Хабибуллаевна,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Мусабаев Эркин Исакович,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

НУО Қозоғистон-Россия тиббиёт университети

Диссертацияси ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашининг “_____” _____ 2023 й. соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Форобий кўчаси, 2 уй. Тел./факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Форобий кўчаси, 2 уй. Тел./факс: (+99878) 150-78-14).

Диссертация автореферати 2023 йил “_____” _____ куни тарқатилди
(2023 йил “_____” _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.Г. Гадаев

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

Д.А. Набиева

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, профессор

З.Ю. Халимова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

КИРИШ (докторлик диссертацияси аннотацияси (DSc))

Диссертация муаммонинг долзарблиги ва зарурияти. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) томонидан 2020 йил 11 мартда эълон қилинган янги коронавирус инфекцияси COVID-19 пандемияси бутун жаҳон ҳамжамиятини хавф остига қўйди. Сурункали юқумли бўлмаган касалликлар, хусусан, қандли диабет (ҚД) билан касалланган одамлар ушбу касалликка айниқса мойил. Коронавирус инфекциясининг ўткир даврида диабет билан оғриган беморларнинг юқори касалланиш ва ўлим даражаси салбий оқибатларга олиб келадиган энг муҳим хавф омилларини ва ушбу беморларни бошқаришнинг оптимал тактикасини излаш вазифасини қўяди. Глобал маълумотларга кўра, қандли диабетдаги COVID-19 нинг оғир кечиши узок вақт давомида мақсадли гликемик даражаларга эриша олмаслик, кекса ёш, ортиқча вазн ва семириш, артериал гипертензия ва бошқа юрак-қон томир касалликлари каби омиллар билан боғлиқ. Бошқа томондан, ўткир ва COVIDдан кейинги даврида қандли диабетнинг янги ҳолатлари пайдо бўлади, уларни умумейтироф этилган ЖССТ номенклатурасига кўра таснифлаш қийин бўлиб қолмоқда. Бундан ташқари, илгари мавжуд бўлган диабетнинг сурункали микро- ва макроваскуляр асоратларининг ривожланиши тезлаштирмоқда.

Бутун дунёда пандемия бошланганидан бери, диабет билан касалланган беморлар, ҳам болалар, ҳам катталарда, COVID-19 нинг ўткир даврида ва ковиддан кейин пайтда оғир касаллик ва ўлимнинг энг муҳим хавф омилларини аниқлаш бўйича илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Шунингдек, COVID-19 нинг ўткир даврида юзага келадиган гипергликемиянинг генези ва кейинги прогнози қандай эканлиги номаълум бўлиб қолмоқда: улар вақтинчалик характерга эгами ёки қандли диабетга айланадими? Коронавирус инфекцияси оғир бўлиб ўтадиган беморлар учун янги аниқланган қандли диабетнинг қайси тури характерлидир? COVIDдан кейинги даврда қандли диабетнинг янги ҳолатларининг пайдо бўлиш вақти қандай? Қандли диабет билан оғриган беморларда COVIDдан кейинги синдроми қандай белгилар ва аломатлар билан бирга келиши, шунингдек, ушбу тоифадаги беморларда COVIDдан кейинги асоратларни ривожланишининг олдини олиш, эрта аниқлаш ва даволаш усуллари дунё олимларида илмий қизиқиш уйғотмоқда.

Мамлакатимизда тиббий ёрдамни ташкил этишни такомиллаштириш, хусусан, эндокринология соҳасини жаҳон андозалари даражасига келтириш изчил амалга оширилмоқда. Тиббиёт ходимлари олдига тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва улардан фойдаланиш имкониятини кенгайтириш, соғлом турмуш тарзини тарғиб қилиш ва касалликларнинг олдини олиш, шу жумладан, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхислаш ва даволашнинг, патронаж ва диспансеризация моделларининг юқори технологияли усуллари жорий этиш каби вазифалар қўйилган.¹ Қандли

¹ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7- декабрдаги «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги ПФ-5590 - сон

диабет билан касалланган беморлар ўртасида ўтказилган тадқиқотлар натижаларини ҳақиқий клиник амалиётга жорий этиш ташҳислаш ва даволашнинг илмий асосланган замонавий усулларини ишлаб чиқишга, беморларнинг умрини узайтиришга ёрдам беради.

Мазкур диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2019 йил 19 апрелдаги “2019 — 2021 йилларда республика аҳолисига эндокринология ёрдами кўрсатишни такомиллаштириш бўйича миллий дастурни тасдиқлаш тўғрисида”ги ПҚ-4295-сон қарорида, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018-йил 7-декабрдаги “Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида”ги ПФ-5590-сон Фармонида, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 20 июндаги “Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017 — 2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида”ги ПҚ-3071-сон қарорида, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 27 январдаги “Эндокринологик хизматни такомиллаштириш ва кўламини кенгайтириш чора-тадбирлари тўғрисида”ги ПҚ-102-сон қарорида, шунингдек ушбу фаолият соҳасига тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга маълум даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги: коронавирус инфекцияси пандемиясининг, айниқса, сурункали юқумсиз касалликларга чалинган ва коморбид ҳолатдаги аҳолининг заиф гуруҳлари ўртасида такрорланувчи эпидемик тўлқинларни, турли хил популяцияларда катталар орасида дастлабки тўлқинлардан тортиб асосан ҳомиладор аёллар ва болаларга таъсир қилувчи охирги тўлқинларга қадар касаллик кечишининг олдиндан тахмин қилиб бўлмаслигини ҳисобга олган ҳолда ушбу диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялари устувор йўналиши: IV. “Тиббиёт ва фармакология”га мувофиқ бажарилди. .

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи.

Бутун дунё бўйлаб қандли диабет ва коронавирус инфекциясининг ўткир ва узоқ келажакдаги ўзаро таъсири бўйича илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда, чунки ушбу вирусли инфекция пандемиясини бирорта ҳам мамлакат четлаб ўтолмади. Хитойлик (Liu D., Wuhan; Zhang W., Wang X.), Буюк Британиялик (Arnold D.T., Daynes E., D'Cruz R.F., Halpin S.J., Mandal S., Kingstone T., Hopkins C., Townsend L.), Италиялик (Carfi A., Tomasoni D., Sollini M., Boscolo-Rizzo P., Lovato A., Mazza M.G., Vaira L.A.), Франциялик (Carvalho-Schneider C., Carrigues E., Poncet-Megemont L.), АКШдан (Jacobs L.G., Blair P.W., Jacobson K.B.), Швейцариялик (Pellaud C.), Эронлик (Rahmani H.), Испаниялик (Rosales-Castillo A., Taboada M., Villarreal I.M.), Австриялик (Sonnweber T.), Бразилиялик (Brandao Neto D.), Бельгиялик (Chiesa-Estomba C.M.), Даниялик (Fjaeldstad A.W.), Фароз Ороллари (Petersen M.S.),

Норвегиялик (Stavem K.), Нидерландиялик (Vaes A.W., Qoertz Y., van den Borst B.), Австралиялик (Darley D.R.), Бангладешлик (Islam M.S.) муаллифларнинг тадқиқотлари қатта қизиқиш уйғотади.

Масалан, 2021 йилда EClinicalMedicine журналида чоп этилган “Ўткир ва сурункали ковиддан кейинги синдромнинг хусусиятлари ва омиллари: тизимли шарҳ ва мета-таҳлил” мақоласида (Iqbal F.M. et al.) ковиддан кейинги синдромдан омон қолган шахслар ўртасидаги хусусиятлар ва натижаларни ўрганишга бағишланган мақолалар таҳлили ўтказилган. Адабиётларни ўрганиш натижасида жами 623 та иқтибос аниқланди ва ўзаро ҳаволалар таҳлилида қўшимча 18 та мақола аниқланди. 89 та мақола асосида тўлиқ матнли шарҳ ўтказилди, улардан 43 та тадқиқот шарҳга киритилди, 30 тасидан мета-таҳлилда фойдаланилди. Тадқиқотлар 18 мамлакатда ўтказилган, уларнинг аксарияти юқори ривожланган мамлакатлардир. Тадқиқотларнинг аксарияти тузилишига кўра кузатув хусусиятига эга бўлиб, трайлга илгари коронавирус инфекцияси билан касалхонага ётқизилган беморлар ҳам, шунингдек унга муҳтож бўлмаганлар ҳам киритилган. Кузатув даври коронавирус инфекцияси қайд этилган пайтдан бошлаб 17,7 кундан 6 ойгача давом этган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.

Бугунги кунга келиб, қандли диабет билан касалланган беморларни коронавирус инфекциясининг ўткир даврида даволашга бағишланган бир қатор ишлар мавжуд (Wang A., 2020; Rayman G., 2020; Catargi B., 2020; Bornstein S.R., 2020). Шунингдек, сурункали касалликларга чалинган, хусусан, қандли диабет билан касалланган беморларда вирусли инфекциянинг ўткир давридаги коронавирус инфекциясининг кечиш хусусиятларини ўрганишга бағишланган кўплаб тадқиқотлар, шу жумладан, натижаларнинг SARS-CoV-2 вирусини юктиришдан олдин қанд миқдорини туширувчи терапияга боғлиқлиги (Gulick, R.M. et al., 2020; Wargny M., коронавирус ва диабет натижалари бўйича биринчи истиқболли тадқиқот CORONADO, 2020; Abu-Jamous B., 2020; Америка диабетшунослик уюшмаси тавсиялари, Cariou B., 2020; Chen Y., 2020, Cheng X., 2020; Crouse A.B., 2021, Gao Y., 2020; Guan W.J., 2020; Holman N., 2020; Izzi-Engbeaya C., 2020; Kalmykova Z.A., 2020; Kim M.K., 2020; Lukito A.A., 2020; Pal R., 2020; Philipose Z., 2020; Sardu C., 2020; Sinclair A., 2020; Singh A.K., 2020; You J.H., 2020; Zhu L., 2020). Қандли диабет билан касалланган беморларда ковиддан кейинги даврнинг баъзи хусусиятларини тавсифловчи ишлар (Ahmed H., 2020; Barron E., 2020; Vinaayagam S., 2020), шунингдек, бошдан кечирилган COVID-19 дан кейин илк бор пайдо бўлган қандли диабетнинг янги ҳолатларини ўрганишга бўлган уринишлар ҳам пайдо бўлмоқда (Lim S., 2021; Yang J.K., 2020). COVID-19 ни даволашда глюкокортикоидларни буюриш бўйича тавсиялар узоқ вақтдан бери мунозарали бўлиб келган (Arabi Y.M., 2020; Lakhani O.J., 2017; Mehta P., 2020; Horby P., RECOVERY Colaborative Group Report, 2020; Soy M., 2020; Tatalovich, 2019; Verbic D.M., 2021, Sterne J.A.C., WHO REACT Working Group, 2020; Zayed Y., 2020; Zhao J.P., 2020). Уларни COVID-19 нинг ўткир даврида

буюрганда қандли диабетнинг кейинги кечишига қандай таъсир қилиши ўрганилмаган.

Ўзбекистон Республикасида 2020 йилнинг ўрталарига келиб COVID-19 нинг оғирлигига қараб ва турли ўткир ҳамда юқумли касалликларда гипергликемияси бўлган беморларни даволаш бўйича халқаро тавсиялар асосида мослаштирилган протокол ишлаб чиқилган эди (Хайдарова Ф.А., Рахимова Г.Н., Алиева А.В. ва бошқалар). Бироқ, қандли диабет билан касалланган беморларда коронавирус инфекциясининг кечиш хусусиятлари ва унинг оқибатларини мақсадли ўрганиш фақат мазкур илмий иш доирасида ўтказилди.

Бундан ташқари, мамлакатимизда COVID-19 вирусли инфекциясини бошдан кечиргандан кейин пайдо бўлган қандли диабетнинг янги ҳолатларини ўрганишга бағишланган тадқиқотлар йўқ. COVIDдан кейинги давр қандай кечишига оид саволлар ҳам очиқлигича қолмоқда. Гемостаз тизими бузилиши жараёнларини қандай назорат қилиш кераклиги, антикоагулянт препаратлар ва / ёки антиагрегантларни қанча муддат қабул қилиш кераклиги аниқ эмас.

Юқорида баён этилганлар коронавирус инфекциясининг ўткир даврида ва ундан кейинги даврда қандли диабет билан касалланган беморларни даволаш муаммоси замонавий эндокринологиянинг долзарб вазифаларидан бири деб ҳисоблаш имконини беради ҳамда ушбу тадқиқотни ўтказиш заруратини тасдиқлайди.

Диссертация тадқиқотининг у бажарилган илмий-тадқиқот мясасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация иши Ўзбекистон Республикаси Инновацион ривожланиш вазирлигининг А-СС-2021-139 “Гипергликемик ҳолатларда ва қандли диабетда COVID-19 ва унинг асоратларини ташҳислаш, олдини олиш ва даволаш алгоритмларини ишлаб чиқиш” илмий гранти доирасида бажарилган (2020-2021 йй.).

Тадқиқотнинг мақсади COVID-19 нинг ўткир даврида ва COVIDдан кейинги даврда гипергликемик ҳолатлар ва қандли диабетни ташҳислаш, олдини олиш ва даволаш алгоритминини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

COVID-19 бошдан кечирган беморлар орасида углевод алмашинуви бузилишлари учрашини ва хусусиятини баҳолаш;

COVID-19ни амбулатор ва шифохона шароитларда даволашда глюкокортикоидларни қабул қилиш жараёнида гипергликемия ҳосил бўлиш даражасини ўрганиш;

қанд туширувчи дори воситаларининг қиёсий самарадорлигини ва уларнинг ҚД2 мавжуд беморларда COVID-19 нинг кечиши, тахмини ва натижаларига таъсирини ўрганиш;

COVID-19 бошдан кечирган ҚД билан касалланган беморларда микро-ва макротомир асоратларини кузатиш усулини аниқлаш;

углевод алмашинуви бузилишларини эрта аниқлаш учун COVID-19 ни бошдан кечирган, ҚД бўлмаган ёши катталарни кузатиш усулини аниқлаш;

COVID-19 пандемияси шароитида қандли диабет билан касалланган беморларни эрта ташҳислаш, даволаш, мониторинг қилиш ва диспансеризациядан ўтказиш алгоритмини ишлаб чиқиш.

Тадқиқот объекти сифатида COVID-19 бошдан кечирган 5211 беморлар олинди: 2020 йилда COVID-19 бошдан кечирган 5023 нафар Тошкент аҳолиси (углевод алмашинуви бузилишлари мавжудлигидан қатъий назар); 2-турдаги диабет билан касалланган, COVID-19 бошдан кечирган 118 нафар бемор; қандли диабет COVID-19 пайтида ёки ундан кейин аниқланган 18 ёшдан ошган 70 нафар беморлар олинган.

Тадқиқот предмети сифатида клиник ва анамнестик маълумотлар; бемор картаси (касаллик тарихи); Тошкентда COVID-19 билан касалланган беморларнинг маълумотлар базаси; лаборатор текширишдан ўтказиш учун венадан олинган қон.

Тадқиқот усуллари. Диссертацияда эпидемиологик усуллар, сўровнома ўтказиш усуллари, умумий клиник, биокимёвий қон таҳлиллари аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, гаммаглутаминотрансфераза (ГГТ), мочевино, креатинин, оч қоринга ва овқатланишдан 2 соат ўтгач гликемия, липид спектри, гликирланган гемоглобин, С-реактив оксил, интерлейкин (IL) -6, коагулограммалар, шу жумладан Виллебранд ва Д-димер омили, прокальцитонинни аниқлаш билан қўлланилди, гормонал тадқиқотлар-тиреотроп гормони (ТТГ), инсулин, С-пептид, Д ва В12 витаминларни аниқлашни ўз ичига олди. Шунингдек ICAM ва VCAM хужайралараро адгезия молекуласини, инсулинга, глутаматдекарбоксилазага (ГАД) ва ошқозон ости беши оролчаларига нисбатан антижисмлар аниқланди ва маълумотларни қайта ишлашнинг статистик усуллардан фойдаланган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

COVID-19 инфекциясидан кейин беморларни 7,94% да қандли диабетнинг пайдо бўлиши, шунингдек, 2-тур диабетнинг 15,19% ҳамда 1-тур диабетнинг 4,24% аниқланганлиги ва янги олинган маълумотлар диабет билан оғриган беморлар учун коронавирус инфекцияси юқори хавф эканлиги аниқланган;

илк бор коронавирус инфекциясидан кейин диабет аниқланган беморларда касалликнинг патогенезида рол ўйнайдиган глутаматдекарбоксилазага нисбатан антижисмлар даражасининг ошиши аниқланган;

COVIDдан кейинги даврда ҚД билан касалланган беморларда асоратлар ривожланишида қон-томир адгезия молекулаларининг тутган ўрни кўрсатилган;

2-турдаги ҚД билан касалланган беморларда қанд миқдорини туширувчи воситаларнинг қиёсий самарадорлиги ва уларнинг COVID-19нинг кечиши, прогнози ва натижаларига таъсири аниқланган;

COVID-19 оғир кечган беморларда аутоиммун эндокринопатиялар ва қон-томир асоратларининг ривожланиши нуқтаи назаридан глюкокортикоидларнинг ҳимоя таъсири кўрсатилган;

COVID-19 пандемияси ҳолатида қандли диабет билан касалланган беморларни эрта ташҳислаш, даволаш, мониторинг қилиш ва кўриқдан ўтказиш алгоритмлари ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

Тошкент шаҳрида таҳлил қилинган 5023 нафар COVID-19 билан касалланган беморларнинг 7,94 фоизи COVID-19 инфекцияси вақтида биринчи марта қандли диабет билан касалланган, 4,24 фоизи 1-тур қандли диабет билан, 15,19 фоизида 2-тур диабет, 72,63 фоизида углевод алмашинуви бузилишлар аниқланмаган. Тошкент шаҳрида касалхонага ётқизилганлар сонининг 56,05 фоизида ва коронавирус инфекцияси қайд этилганлар сонининг 11,1 фоизида транзитор гипергликемия қайд этилган.

ҚД, ортиқча вазн ва семизлик COVID-19 ни оғир кечиши билан боғлиқ бўлиб, улар оғир COVID-19 билан касалланган беморларида мос равишда 57,31%, 48,04% ва 54,67% да учраган, шу билан бирга инфекция ўтказганларнинг умумий сони орасида ҚД, ортиқча вазн ва семизлик мос равишда 27,37%, 30,94% ва 21,12% ҳолатда кузатилган. Оғир кечишининг энг катта хавфи 2-турдаги ҚД билан касалланган шахсларда мавжуд бўлган;

Ёши катталар орасида диабетнинг янги ҳолатлари (16,7% 1-тур ҚД, 78,57% 2-тур ҚД ва 4,76% LADA) COVID-19 бошдан кечиргандан кейин ўртача 5,4 ой ўтгандан сўнг кузатилади, касалланиш 1, 3-6 ва 15 ойларда юқори бўлади, ушбу муддатларда ГАД ва инсулинга нисбатан антижисмлар даражасининг кўтарилиши қайд этилади;

глюкокортикоидларни қўллаш билан қандли диабетнинг янги ҳолатлари пайдо бўлиши ўртасида аниқ боғлиқлик кўрсатилди: уларни қабул қилишда қандли диабетнинг ривожланиш эҳтимоли нисбати 2,17 ни ташкил этди (95% ишонч интервали (ИИ) 1,763-2,669, $p < 0,0001$). Ортиқча тана вазни мавжуд бўлганда диабет ривожланиш хавфи 32% га, семизликда - 2,1 бараварга ошади (95% ишонч оралиғи (ИИ) 1,704-2,692, $p < 0,0001$), гормонни қабул қилган ва ортиқча вазнга эга бўлганлар орасида диабетнинг ривожланиш эҳтимоли тенглашди, шу билан бирга семиз одамларда касаллик ривожланиш хавфи юқориликча қолди ва 1,73 ни ташкил этди (95% ИИ 1,298-2,305, $p = 0,0002$);

метформин ва 4-тур дипептидил пептидаза ингибиторлари (4-ДППи) нинг COVID-19 туфайли беморларни касалхонага ётқизиш хавфига эҳтимолий ҳимоя таъсири аниқланди (ҚД бўлмаганларга нисбатан метформин учун имконият муносабати (ИМ) 0,847, 95% ИИ 0,486-1,475, $p = 0,557$ ва 4-ДППи учун ИМ 3,993, 95% ИИ 0,994-16,039, $p = 0,051$). Тузатиш киритилганда ҳолат-назорат таҳлили касалликнинг оғир кечишида, касалхонага ётқизиш ёки ГКС буюриш заруратида ва COVID-19 касаллигидан олдин қанд миқдорини туширишга қараб ўлим даражасида статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқни аниқламади;

COVID-19 нинг ўткир даврида ва ундан кейин 3-15 ой давомида глюкокортикоидлар билан даволанган ҳамда қандли диабет билан касалланган беморларда ошқозон ости беши таркибий қисмларига нисбатан антижисмларнинг паст даражаси (антиГАД антижисмлар $70,45 \pm 316,83$ Ед/мл қарши $6,39 \pm 25,41$ Ед/мл, $p=0,02$; ошқозон ости беши оролчаларига антижисмлар $3,67 \pm 7,56$ нг/мл қарши $1,56 \pm 5,12$ нг/мл, $p=0,04$; инсулинга антижисмлар $5,75 \pm 11,46$ Ед/мл қарши $3,47 \pm 3,12$ Ед/мл, $p=0,04$) гормон инфекциянинг ўткир даврида аутоиммун касалликларга нисбатан қўлланилганда уларнинг эҳтимолий ҳимоя таъсири ҳақида фараз қилишга имкон беради;

SARS-CoV-2 вирусининг ошқозон ости беши бета ҳужайраларига тропизмини кўрсатди, бу вирусли инфекциядан кейин 1-15 ой ичида COVID-19 касаллиги пайтида 2-тур диабет билан касалланган беморларнинг 6,4 фоизида ГАД га антижисмларнинг қўпайишини аниқлашдан далолат беради, бу беморлардан фақат 7 (58,33%) инсулин терапиясини олган. 2-тур ҚД ва ГАД антижисмлари даражаси юқори бўлган беморларнинг ҳеч бирида COVID-19 нинг оғир кечиши кузатилмаган, тўрттасида (33,33%) ўрта оғир, қолганларида енгил COVID-19 шакли кузатилган;

COVID-19 ни даволашда дексаметазон олган беморларда VCAM 1 қон томир ҳужайралари ёпишқоқ молекулаларининг нисбатан паст даражаси ($657,78 \pm 480,50$ нг/мл қарши $423,75 \pm 347,56$ нг/мл, $p < 0,001$) уларда узок келажакда эндотелиал дисфункция хавфи паст бўлади деб тахмин қилишга асос бўлади;

COVID-19 ни бошдан кечирган қандли диабет билан касалланган беморлар учун, биринчи навбатда, тромбоемболик асоратларни қўзғатувчи эндотелиал дисфункция билан боғлиқ гемостаз тизимидаги бузилишлар хос, улар орасида ушбу касалликка хос бўлмаган қўл томирлари ва синус тромбозлар (13,4%), шунингдек, ЮИК (64,8%), нефропатия (55,3%), автоном полинейропатия ривожланишининг жадаллашуви (27,4%), васкулитлар (23,5%) ҳамда когнитив бузилишларнинг (6,1%) ривожланиши етакчилик қилади;

коронавирус инфекциясини бошдан кечирган беморлар учун даволаш алгоритми ишлаб чиқилган ва у қуйидагиларни ўз ичига олади: анамнезда ҚД бўлмаган одамларда 1, 3, 6 ва 15 ой муддатларда гликемияни назорат қилиш (оч қоринга ва овқатдан кейин); қандли диабет билан касалланган беморлар учун - ГФТ, ферритин, ФКТВ, тропонин, Д-димерни ҳисоблаш билан креатинин даражасини инфекцияни ўтказгандан кейинги дастлабки 15 ой давомида ҳар 3 ойда назорат қилиб бориш. ҚД билан касалланган беморларда тромботик асоратларнинг олдини олишга патогенетик жиҳатдан асосланган ёндашув коронавирус инфекциясидан кейин камида 3 ой давомида бевосита антикоагулянтларни (коагулограмма назорати остида), шунингдек, ААФИ, бета-блокаторлар, статинлар, фибратларни уларнинг қон томирлари эндотелийси фаолиятига қўмаклашиш эҳтимоли муносабати билан буюриш мақбул ҳисобланади.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишдаги назарий ёндашув ва усулларнинг тўғри қўлланилганлиги, ўтказилган текширувларнинг аниқлиги, танланманинг етарли ҳажми, замонавий статистик, клиник, биокимёвий усуллардан фойдаланилганлиги билан тасдиқланади; олинган натижалар хорижий ва маҳаллий тадқиқотлар билан таққослашга асосланган; хулосалар ва олинган натижалар ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Қанд туширувчи терапиянинг мақбул тактикасини танлаш, шунингдек, юрак-қон томир асоратлари ва гемостаз тизими томонидан келиб чиқиши мумкин бўлган асоратларни кузатиб бориш юрак-қон томир ва бошқа касалликларни даволаш, беморларни реабилитация қилиш учун соғлиқни сақлаш мақсадида сарфланадиган бевосита харажатларини камайтиришга, шунингдек уларни меҳнатга лаёқатлилигини йўқотиши ҳамда уларни қариндошларини парваришлаши билан боғлиқ билвосита харажатларни камайтиришга ёрдам беради.

Тадқиқот натижаларининг жорий этилганлиги. COVID-19 нинг ўткир даврида ва ковиддан кейинги даврда гипергликемик ҳолатлар ва қандли диабетни ўрганишга бағишланган илмий тадқиқотлар асосида олинган илмий-амалий маълумотлар Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт маркази Тошкент шаҳар филиали 17.05.2023 йилдаги 110-сонли буйруқ билан, Тошкент вилоят эндокринология диспансери бўйича 20.05.2023 йилдаги 22/1 сонли буйруқ билан, Фарғона вилояти эндокринология диспансери бўйича 30.12.2022 йилдаги 84-сонли буйруқ ҳамда Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юқумли ва паразитар касалликлар илмий-амалий тиббиёт маркази бўйича 17.01.2023 йилдаги 5-І^а сонли буйруқ билан амалиётга жорий этилган.

COVID-19 инфекциясидан кейин беморларни 7,94% да қандли диабетнинг пайдо бўлиши, шунингдек, 2-тур диабетнинг 15,19% ҳамда 1-тур диабетнинг 4,24% аниқланганлиги ва янги олинган маълумотлар диабет билан оғриган беморлар учун коронавирус инфекциясининг юқори хавфини кўрсатди.

Глутаматдекарбоксилазага антижисмларнинг даражасига қараб тактикани танлаш билан диабетни ўз вақтида патогенетик даволашни бошлаш гликемиянинг мақсадли даражасига тез эришишга ёрдам беради, диабетнинг асоратлари ривожланиш хавфини камайтиради.

Қандли диабет билан касалланган беморларда COVID-19 дан кейин асоратлар ривожланишининг олдини олиш мақсадли назорат кўрсаткичларини тез эришишга ёрдам беради, диабетнинг асоратлари ривожланиш хавфини камайтиради.

Қандли диабетга чалинган беморларда COVID-19дан кейин эндотелиал дисфункцияни даволаш ва асоратлар ривожланишининг олдини олиш беморларнинг касалхонага ётқизиш ва ногиронлик муддатини қисқартиш орқали иқтисодий самарадорликга эришилади.

Инсулинтерапияда бўлган ҚД 2 тур беморларда тез-тез гликемия назорати ўз вақтида инсулин коррекцияси ва пешоб таркибида кетон таначалари мавжудлигини назорат қилиш самара берган; перорал гипогликемик препарат қабул қилувчи беморларда, агар коронавируснинг энгил кечиши бўлса терапияни коррекцияси талаб этилмаган, аммо ич кетиши, кунгил айнаш, қайд қилишда 2-тур натрий-глюкоза котранспортер воситаларидан воз кечиш, шунингдек гипогликемия хавфини олдини олиш мақсадида сулфонилмочевина хосилалари препаратлари дозасини назорат қилиш тавсия этилган; коронавирус инфекциясининг ўрта оғир ва оғир кечишида ҚД 2-тур беморлар мажбурий равишда касалхонага ётқизишни ва инсулин терапиясига ўтишни талаб қилган. Шу билан бирга таблетка кўринишидаги гипогликемик воситалар ва 1-тур глюкагонга ўхшаган пептиднинг рецептор агонистларини вақтинчалик тухтатиш тавсия этилгани даволаниш сифатини янада оширишга хизмат қилган. Метформин ва 4-тур дипептидил пептидаза ингибиторларининг COVID-19 туфайли беморларни касалхонага ётқизиш хавфига эҳтимолий ҳимоя таъсири аниқланган.

COVID-19 нинг ўткир даврида ва ундан кейин 3-15 ой давомида глюкокортикоидлар билан даволанган ҳамда қандли диабет билан касалланган беморларда ошқозон ости беши таркибий қисмларига нисбатан антижисмларнинг паст даражаси гормон инфекциянинг ўткир даврида аутоиммун касалликларга нисбатан қўлланилганда уларнинг эҳтимолий ҳимоя таъсири ҳақида фараз қилишга имкон беради; COVID-19 ни даволашда дексаметазон олган беморларда 1-тур қон томир ҳужайралари адгезия молекулаларининг нисбатан паст даражаси уларда узок келажакда эндотелиал дисфункция хавфи паст бўлади деб тахмин қилишга асос бўлади.

Таклиф этилган алгоритмлар ва комплекс ёндашувдан фойдаланиш, коронавирус даврида қандли диабетни эрта ташхислаш ва даволаш сифатини яхшилаш ва эрта ўлим ҳолатларини камайтириш имконини яратган.

Қандли диабетни асоратсиз даволаш учун ойига ўртача 1 миллион 200 минг сўм маблағ талаб қилинса, қандли диабет асоратларини даволашда касалхонага ётқизишни ҳисобга олган ҳолда 10 миллион сўмга яқин маблағ талаб қилинади, юқоридаги кўрсатмаларга амал қилган ҳолда қандли диабетни асоратларини камайтириш ва олдини олиш давлат маблағларидан 8-9 миллион сўм атрофида иқтисод қилиш имконини яратади.

Алиева Анна Валерьевнанинг «COVID-19 нинг ўткир ва COVIDдан кейинги даврида гипергликемик ҳолат ва қандли диабет» мавзусида илмий янгиликларни бошқа соғлиқни сақлаш муассасаларига жорий этиш бўйича Соғлиқни сақлаш вазирлигига Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий амалий тиббиёт марказининг 2022 йил 22 сентябрдаги 01-06/842-сонли хат юборилган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Ушбу тадқиқот натижалари 6 та илмий-амалий анжуманда, шу жумладан, 4 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокама қилинди.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича 18 та илмий иш, улардан 11 та мақола Олий аттестация комиссияси томонидан докторлик диссертацияларининг асосий натижаларини нашр этиш тавсия этилган илмий журналларда нашр этилган, шу жумладан маҳаллий журналларда 5 та мақола, 2 тезис, хорижий матбуотда 6 та мақола ва 5 та тезис чоп этилган.

Диссертация ҳажми ва тузилиши. Диссертация кириш, олти боб, якуний қисм, хулосалар, амалий тавсиялар, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан ташкил топган. Диссертация ҳажми 194 бетдан иборат.

ДИССЕРТАЦИЯ ИШИНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурати, мақсади ва вазифалари асосланган, объект ва предмет тавсифланган, унинг республика фан ва технологиялари устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий этилиши, чоп этилган ишлар ва диссертация тузилиши ҳақида маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **“Коронавирус инфекцияси ва қандли диабет ўртасидаги боғлиқлик”** деб номланган биринчи бобида диссертациянинг долзарблиги, зарурати ва тадқиқотнинг республика фан ва технологияси ривожланишининг устувор йўналишларига мувофиқлиги асослаб берилган, шунингдек, диссертация мавзуси бўйича халқаро илмий тадқиқотлар шарҳи келтирилган. COVID-19 ва қандли диабетнинг ўзаро боғлиқлиги муаммоси таҳлил қилинган. Уни даволашда глюкокортикоидларни қўллаш тўғрисидаги маълумотлар келтирилган ва уларнинг қандли диабетнинг янги ҳолатларини ривожланишида тутган ўрни муҳокама қилинган. Глюкокортикоидлар билан ўтказилган терапия ҳолатида гипергликемияни тузатиш тамойиллари кўриб чиқилган. COVID-19ни бошдан кечирган қандли диабет билан касалланган беморларни мониторинг қилишга таалуқли халқаро тавсиялар келтирилган. Қанд миқдорини туширувчи дориларнинг COVID-19 кечишига таъсири бўйича адабиёт маълумотлари шарҳи ва COVIDдан кейинги даврда қандли диабет билан касалланган беморларда пайдо бўлаётган тизимли бузилишлар таҳлил қилинган.

Диссертациянинг **“COVID-19 нинг ўткир ва ундан кейинги даврда гипергликемик ҳолатлар ва қандли диабетни ўрганиш материаллари ва усуллари”** деб номланган иккинчи боби текширилган шахсларнинг умумий тавсифи, лаборатория ва статистик тадқиқот усуллари ўз ичига олади. Тадқиқот анамнезида қандли диабет билан касалланганлигидан қатъий назар 2020 йилда коронавирус инфекцияси билан касалланган 5023 нафар Тошкент шаҳри аҳолиси ўртасида ўтказилган сўровнома маълумотларни ўз ичига олган

ретроспектив қисми, ҳамда яшаш жойидан қатъи назар SARS-CoV-2 ташхиси тасдиқланган инфекцияни бошдан кечирганидан кейин Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт марказида (РИЭИАТМ) шифохона шароитида даволанган 188 нафар 1 ва 2-турдаги ҚД билан касалланган бемор текширувдан ўтказилган қисми ўз ичига олган.

Ўтказилган сўровнома ёш, қандли диабетнинг мавжудлиги, COVID-19 нинг кечиши ва унинг асоратлари мавжудлигига оид саволларни ўз ичига олди.

Диабет ташхиси ЖССТ ташхислаш мезонларига мувофиқ аниқланди. Дастлабки белги пайдо бўлган кун касалликнинг бошланиш санаси деб белгиланди. Беморларнинг барча клиник текшириш натижалари тадқиқот якунида шифохонада бўлиш муддати тугагандан сўнг тақдим этилди.

Антропометрик ўлчовлар Кетле формуласи бўйича ТВИ ($\text{кг}/\text{м}^2$) ни ҳисоблаш билан вазни (кг) ва бўйни (см) ўлчашни ўз ичига олди.

Артериал қон босими (мм. сим. уст.) ҳар бир қўлда камида 2 дақиқа танаффус билан икки марта Коротков усули бўйича тинч ўтирган ҳолатда тонометр ёрдамида ўлчанди. Систолик ва диастолик босим учун ўлчовларнинг ўртача қиймати қайд этилди.

Қоннинг биокимёвий таҳлили ёрдамида аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, ГГТ, мочевино, креатинин, гликемия, оч қоринга ва овқатланишдан 2 соат ўтгач биокимёвий глюкозооксидаз усулда ва умумий клиник кўрсаткичлар – қон ҳамда пешобнинг умумий таҳлилини ўз ичига олди. Липид спектри, гликирланган гемоглобин Human биокимёвий реактивлари ёрдамида С-реактив оксил, IL-6, коагулограмма, шу жумладан Виллебрант ва Д-димер оксили микдорий, прокальцитонин иммунохемилюминесцент усули ёрдамида аниқланди. Гормонал тадқиқотлар - тиреотроп гормонини (ТТГ), Д ва В12 витамини, инсулин, С-пептидни аниқлашни, шунингдек иммун хемилюминесцент таҳлил (ИХЛТ) усули билан хужайраларо (ICAM) ва васкуляр (VCAM) ёпишиш молекулалари, инсулин, глутаматдекарбоксилаза (ГАД) ва ошқозон ости беши оролчали хужайраларига нисбатан антижисмларни аниқлашни ўз ичига олди. Лаборатория тадқиқотлари Академик Ё.Х.Тўрақулов номидаги РИЭИАТМ марказий клиник лабораториясида ўтказилди.

SARS-CoV-2 вирусига антижисмлар Cobas анализаторида Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S реактивларидан фойдаланган ҳолда қон плазмасидаги вируснинг спайк (С) оксилнинг рецептор-боғловчи доменга антижисмлар микдорини аниқлаш орқали электрохемилюминесцент иммунтаҳлил усули орқали аниқланди.

Инсулин, С-пептид, ферритин, интерлейкин 6, тиреотроп гормон (ТТГ), В12 витамини, Д витамини даражалари микдор жиҳатидан тегишли реактивлар ёрдамида Cobas иммунохимёвий анализаторида ECLIA электрохемилюминесцент иммунтест ёрдамида қон плазмасида баҳоланди.

ICAM va VCAM хужайралараро ёпишиш молекулалари, инсулинга, ГАД ва ошқозон ости беги оролчаларига нисбатан антижисмлар миқдоран иммунофермент усули билан аниқланди.

Маълумотларни статистик қайта ишлаш STATA 17.0 дастури ёрдамида амалга оширилди. Таърифловчи статистика ўртача қиймат (mean) \pm SD кўринишида, параметрик бўлмаган маълумотлар % кўрсатилган ҳолда мутлак рақамларда келтирилган. COVID-19 кечиши ва натижаларининг ёш, вазн, диабетнинг давомийлиги ва олдинги қанд туширувчи терапияга боғлиқлигини аниқлаш учун биз эҳтимоллик нисбати ва 95% ишонч оралиғини ҳисоблаш билан бир ўлчамли логистик регрессив таҳлилни ўтказдик.

Ўрганилаётган беморлар гуруҳларида COVID-19 нинг оғир кечиши ривожланиш хавфини баҳолаш учун касалликни энг муҳим хавф омилларини аниқлаш билан кўп омилли логистик регрессия таҳлилинини ўтказдик. Натижалар $p < 0.05$ да статистик жиҳатдан аҳамиятли деб баҳоланди.

Диссертациянинг **“Қандли диабетнинг бор ёки йўқлигига қараб COVID-19 кечишининг ўзига хос хусусиятлари”** деб номланган учинчи боби учта кичик қисмдан иборат бўлиб, клиник шакллар кесимида COVID-19 билан касалланиш тузилиши тўғрисидаги маълумотларни, инфекцияни оғир кечишига таъсир қилувчи бир қатор омиллар, шунингдек, Тошкент шаҳри мисолида қандли диабетнинг бор ёки йўқлигига қараб унинг клиник аломатлари таҳлилларини ўз ичига олган.

Жами 5023 нафар аҳоли тиббий кўрикдан ўтказилди, уларнинг 3648 нафариди (72,63%) хужжатлар билан тасдиқланган “қандли диабет” ташҳиси йўқ эди, 213 нафариди (4,24%) ҚД 1-тури, 763 нафариди (15,19%) илгари аниқланган 2-турдаги ҚД ташҳиси ва 399 нафариди (7,94%) “қандли диабет” ташҳиси илк бор коронавирус инфекцияси ёки бевосита инфекциясини бошдан кечиргандан кейин аниқланган.

2-турдаги ҚД билан касалланган беморлар орасида йўлдош юрак-қон томир касалликлари бошқа гуруҳларга нисбатан кўпроқ учради. Уларнинг ярмидан сал камроғи артериал гипертензия учдан бир қисми эса сурункали юрак етишмовчилигидан азият чекганлар.

1-турдаги ҚД билан касалланган беморларнинг 47,4 фоизи инфекцияни енгил бошдан кечиришди, 2-турида ва илк бор аниқланган диабет учун ўртача-оғир ва оғир кечиш хос бўлди. Шунингдек, 2-турдаги ҚД ва у илк бор аниқланган беморларда пневмония кўпроқ учради ва кўпинча уларга дексаметазон буюриш талаб этилди.

2-турдаги ҚД билан касалланганлар орасида ўлим ҳолати касаллик бўлмаган гуруҳга нисбатан 5 баравар юқори бўлди.

Бемор ёшининг ортиши, 1-турдаги ҚД билан касалланган беморларни истисно этган ҳолда, унинг енгил кечиш имкониятига салбий таъсир кўрсатади. ҚД бўлмаган ва у илк бор аниқланган беморларда имконият

муносабати (ИМ) бир хил (турли ишонч оралиғини ҳисобга олган ҳолда), касалликнинг 2 турида эса ёш таъсири камроқ аҳамиятга эга бўлди. Касалликнинг оғир кечишига беморлар ёши катта таъсир кўрсатди (бутун танланма учун 0,063).

Ортиқча вазн/семизлик, шунингдек, ҚД мавжудлиги COVID-19 нинг оғир кечишида муҳим ўрин тутди. Улар орасида 2-турдаги ҚД билан касалланган беморларда оғир кечиш хавфи анча юқори (ИМ 3,829, 95% ИИ 2,991-4,901). Илк бор аниқланган ҚД вирусли инфекциянинг оғир кечиши бир мунча (ИМ 2,232, 95% ИИ 1,585-3,142) пастроқ. Ўрганилаётган гуруҳлар ўртасида жинси ва ёши бўйича жуфт-жуфт таққослаш билан ҳолат-назорат таҳлили ўтказилди. ҚД бўлмаганларга нисбатан 2-турдаги ҚД билан касалланганларда шифохонага ётқишига бўлган талаб кўпроқ бўлди (ИМ 1,889; 95% ИИ 1,163-3,132, $p=0,0088$). Жинс бўйича тузатиш киритилганда, ушбу қонунийлик фақат эркакларда сақланиб қолди ва шифохонага ётқишининг нисбий хавфи 2,75 ни ташкил этди (95% ИИ 1,384-5,847, $p=0,0025$).

Логистик регрессия усули билан COVID-19 нинг оғир кечишини таҳлил қилиш қуйидаги хавф омиллари аҳамиятли эканлигини кўрсатди. Ҳар қандай турдаги қандли диабетнинг мавжудлиги (касалликнинг ўткир даврида 1 ва 2-турдаги ёки илк бор аниқланган), ТВИ ортиши, уни ҳар 1 кг/м² га ўсиши COVID-19 нинг оғир кечиш хавфини 7,2% га, ёш бўйича ўрганилганда 4,5% га оширган, шунингдек, артериал гипертензиянинг мавжудлиги ҳам касаллик оғир кечишига салбий таъсир кўрсатувчи сабаблардан бири ҳисобланади.

Диссертациянинг **“COVID-19 даволашда глюкокортикоидларни қабул қилиш ҳолатида гипергликемиялар”** деб номланган тўртинчи бобида амбулатория ва шифохона шароитларида коронавирус инфекциясини даволашда глюкокортикоидларни қабул қилиш жараёнида гипергликемиянинг юзага келиши таҳлили келтирилган. Унинг биринчи қисмида “коронавирус инфекциясининг ўткир даврида глюкокортикоид терапиясини олган ёки олмаган қандли диабет билан касалланган беморларда COVID-19 нинг ўзига хос хусусиятлари” ва “коронавирус инфекциясининг ўткир даврида глюкокортикоид терапиясини олган ёки олмаган қандли диабет билан касалланган беморларда COVID-19 нинг узоқ келажақдаги оқибатлари” таҳлил қилинган.

Текширишдан ўтказилган беморлар орасида мос равишда 126 (67%) ва 62 (33%) нафари дексаметазон билан ва усиз муолажалар олганлар. Уларнинг ўртача ёши $49,74 \pm 19,3$ ва улардан дексаметазон билан даволанганлар $58,05 \pm 9,46$ препаратни қабул қилмаганлар $46,26 \pm 21,14$ ($p < 0,001$) тенг бўлди. Бу ёши каттароқ беморлар дексаметазон терапиясига муҳтож бўлганликларини кўрсатади. Глюкокортикоид терапиясига муҳтож бўлган шахслар уни буюриш зарурати бўлмаган шахслар гуруҳидан 12 ёш катта бўлди. Шунингдек, улар дексаметазонни қабул қилмаган беморларнинг ўртача ҚД билан касалланиш

давомийлиги 6,6 йилни уни қабул қилмаганларники эса узоқроқ - 9 йилни ташкил этди.

COVID-19 нинг ўткир даврида глюкокортикоидларни буюриш кўрсатмалари қандли диабет билан касалланган беморлар учун ҳам долзарблигича қолади. Улар COVID-19 оғир кечиши ва пневмония ривожланиши туфайли касалхонага ётқизишга кўпроқ муҳтож эдилар.

Қандли диабет билан узоқ йил касалланган ва дексаметазон терапиясини олган беморларда COVID-19 нинг анча оғир кечиши ва нисбатан яққол унинг белгилари кузатилган, аммо фарқлар ишончли бўлмади.

COVID-19 инфекциясининг, шу жумладан қандли диабет билан касалланган беморларда ва улар орасида вирусли касалликнинг ўткир даврида глюкокортикоид препаратларини қабул қилганларда узоқ келажақдаги оқибатлар масаласи очик қолаётгани сабабли, клиник-лаборатор тадқиқот маълумотлари касалликдан 1 ой ҳамда 24 ойдан кейин) таҳлил қилинди.

Дексаметазон терапиясини олмаган беморларда овқатланишдан кейин 2 соат ўтгач гликемия кўрсаткичи уни олган беморларга нисбатан юқори бўлган. Дексаметазон олганлар орасида протеинурия яққолроқ ва мочевина ҳамда креатинин кўрсаткичлари қонда баланд эди. Липид спектри ва коагулограмма кўрсаткичларида статистик фарқ аниқланмади. Шунингдек, иккала гуруҳда ҳам ТТГ, ферритин ва инсулин кўрсаткичларида статистик жиҳатдан ўртача кийматлар чегарасида бўлди ва аҳамиятли фарқ кузатилмади.

Дексаметазон олганлар орасида С-пептид даражаси юқори, VСAM1 кон томир хужайралараро ёпишиш молекулалари, инсулинга, ГАД ва ошқозон ости беши оролчаларига нисбатан антижисмлар даражаси пастроқ эди. Шу билан бирга, коронавирус инфекциясини бошдан кечиргандан кейин ҚД илк бор ГКС қабул қилган беморларнинг 25,81 фоизида ва вирусли инфекциянинг ўткир даврида ГКС қабул қилмаган беморларнинг 11,1 фоизида ($\chi^2=6,691$, $p=0,010$) кўпроқ қайд этилди.

Бундан ташқари, 2020 йилда COVID-19 бошдан кечирган, Тошкент шаҳрида яшовчи 5023 нафар беморни қамраб олган ретроспектив тадқиқотимизда глюкокортикоидларни қабул қилиш ва қандли диабетнинг янги ҳолатларининг пайдо бўлиши ўртасида аниқ боғлиқлик борлигини кўрсатди. Қандли диабетнинг ривожланиш эҳтимоли нисбати глюкокортикоидларни қабул қилишда 2.17 (95% ИИ 1.763-2.669, $p<0.0001$) ни ташкил этди.

Шуниси эътиборга лойиқки, ГАДга нисбатан антижисмлар даражаси юқори бўлган 17 нафар бемордан 12 нафари COVID-19 билан касалланишдан олдин 2-турдаги ҚД билан рўйхатга олинган беморларни ташкил қилди. Ушбу беморларда касалликни ўртача давомийлиги $8,42 \pm 6,83$ йилга (3 йилдан 28 йилгача) тенг бўлди.

2-турдаги ҚД билан касалланган, ГАДга нисбатан юқори даражада антижисмларга эга 12 нафар бемордан 7 нафари (58,33%) инсулин терапиясини, 4 нафари (33,33%) метформин олган, улардан 1 нафари (8,33%) метформин ва сульфонилмочевина билан биргаликда инсулин қабул қилган, 1 нафари (8,33%) - iSGLT2 билан инсулин, 1 нафари (8,33%) – 4-ДППи билан метформин, 1 нафари (8,33%) - арГПП1 билан метформин, 1 нафари (8,33%) – 4-ДППи олган. ГАДга нисбатан антижисмлар даражаси юқори бўлган беморлар НВА1с кўрсаткичи бўйича ($9,99 \pm 2,34\%$) ГАДга нисбатан антижисмлар даражаси меъёрида бўлган беморлардан фарқ қилмади ($2,79 \pm 2,08\%$, $p=0,102$). ҚД2 ва ГАДга нисбатан антижисмлар даражаси юқори бўлган беморларнинг ҳеч бирида COVID-19 оғир кечмаган, тўрт нафарида (33,33%) оғирлик даражаси ўртача бўлган коронавирус инфекциясини бошдан кечирган, қолганларида COVID-19 нинг енгил шакли аниқланган.

Ўрганилган беморларда қандли диабетнинг юзага келган дастлабки асоратларини ўрганиш қуйидагиларни кўрсатди. ҚД дастлабки асоратлари орасида ангиопатия (4%), кўз касалликлари (14%), гемодиализ олиш (1%) ва баъзи беморлар инсулин терапиясига ўтишга мажбур бўлганлар (4%).

Бошқа асоратларга аритмия (6%), артроз (2%), когнитив бузилиш (8%) ва перикардитни (1%) кўрсатиш мумкин.

ГКС қабул қилиш ҳолатида коронавирус инфекциясининг ўткир даврида дексаметазон олган беморларда узок келажакда ҚДнинг янги ҳолатлари ривожланиш хавфи исботланганига қарамай, VCAM1 хужайралараро ёпишқоқ қон томир молекулаларининг, инсулинга, ГАД ва ошқозон ости беши оролчаларига нисбатан антижисмлар даражаси пастроқ эди. Бу SARS-CoV-2. вируси кўзгатувчи бўлиши мумкин бўлган ошқозон ости беши бета хужайраларига зарар етказиш патогенезида ГКС нинг ҳимояловчи ўрни ҳақида далолат беради.

COVID-19 инфекциясини бошдан кечиргандан сўнг анча вақт ўтгандан кейин ошқозон ости беши таркибий қисмларига нисбатан антижисмларнинг анча паст даражаси, инфекциянинг ўткир даврида глюкокортикоидларнинг аутоиммун касалликларга нисбатан қўлланганда унинг эҳтимолий ҳимоя таъсири ҳақида фаразни илгари суришга имкон беради. COVID-19 билан касалланиш даврида хужжатлар билан тасдиқланган 2 турдаги ҚД мавжуд беморлар орасида вирусли инфекциядан кейинги 1-24 ой ичида антиГАД антижисмларнинг юқори даражаси аниқланган. Шу билан бирга ушбу беморларни соғайгандан кейин гликемияни ўрнини тўлдириш учун инсулин терапиясига ўтказишга зарурат йўқ эди. COVID-19 ни даволашда дексаметазон олган беморларда қон томир хужайралари ёпишқоқ молекулалари VCAM-1 паст даражада бўлиши кейинроқ ушбу гуруҳдаги беморларда эндотелиал дисфункциянинг анча паст хавфини олдиндан тахмин қилиш мумкин.

ГКСни қабул қилиш ҳолатида ҚД, гликемик профилнинг декомпенсацияси намоён бўлиши, шунингдек, вақтинчалик гипергликемия пайдо бўлиш хавфи ортади.

Тегишли инсулин препарати билан маълум бир глюкокортикоиднинг таъсирини ҳисобга олган ҳолда гликемияни назорат қилиш гликемик профилни ва шунга мос равишда COVID-19 касаллигининг натижаларини яхшилашни таъминлайди.

Диссертациянинг **“Қандни туширувчи дори воситаларининг қиёсий самарадорлиги, COVID-19 касаллигидан олдин амалга оширилган қанд миқдорини туширувчи терапиянинг касаллик кечишига таъсири, прогнозлар ва натижалар”** деб номланган бешинчи бобида 2020-йилда Тошкент шаҳрида COVID-19 билан касалланган 5023 нафар, шу жумладан 1-турдаги ҚД билан (213 бемор) ва 2-турдаги ҚД билан (763 бемор) аниқланган маълумотлари таҳлили асосида коронавирус инфекцияси пандемияси даврида қўлланиладиган қанд миқдорини туширувчи дориларнинг таъсирини ўрганиш натижалари келтирилган. Улардан қанд туширувчи терапия коронавирус инфекциясига қадар камида 6 ой давомида ўзгартирилмаган 234 нафар бемор (120 нафар эркак (51,28%) ва 114 нафар аёл (48,72%)) танлаб олинди. Беморларнинг ўртача ёши $56,89 \pm 13,50$ йилни ташкил этди. Қандли диабетнинг ўртача давомийлиги $8,43 \pm 5,81$ йилга тенг эди.

Беморларнинг 14,96 фоизида коронавирус инфекцияси енгил кечган, 58,97 фоизида - ўртача-оғир, 26,07 фоизида оғир кечган. 65,38 фоизи коронавирус инфекциясининг ўткир даврида касалхонага ётқизилган. COVID-19 нинг ўткир даврида касалхонада ётиш даврининг ўртача давомийлиги $8,68 \pm 1,95$ кунни ташкил этди. 73,93% беморлар пневмонияни бошдан кечиришган ва уларнинг 65,81% дексаметазон олган. 5 нафар (2,14%) бемор вафот этган. Вафот этган беморларнинг 4 нафари эркак, 1 нафари 1-турдаги ҚД билан касалланган, барчаси 1-даражали семизликка эга бўлган, қандли диабетнинг давомийлиги 1 йилдан 10 йилгача бўлган (қандли диабетнинг ўртача давомийлиги $6,25 \pm 3,30$ йил), икки нафари метформин қабул қилган (1 нафари одам инсулини билан биргаликда, 1 нафари инсулин аналоги ва 4-ДППи билан биргаликда), икки нафари - СМП, бир нафари (1-турдаги ҚД билан касалланган бемор) инсулин аналоги олган. Барча вафот этганларда икки томонлама пневмония билан коронавирус инфекциясининг оғир кечиши қайд этилган. Уларни фақат уч нафари касалхонага ётқизилган (касалхонада бўлиш ўртача муддати $7,5 \pm 3,32$ кун), икки нафар бемор ГКС олган.

Логистик регрессия усулида ўтказилган таҳлил шуни кўрсатдики, инсулин аналогини олган 2-турдаги ҚД беморлар орасида пневмония ривожланиш хавфи 9,6 ни ташкил этди (95% ИИ 1,260-73,979).

Касалхонага ётқизиш хавфига келсак, 2-турдаги ҚД билан касалланган беморларда инсулин ёки СМП қабул қилиш касалхонага ётқизиш зарурати

эхтимолини оширди, инсулин аналогларини қабул қилган беморларда шифохонага ётқизиш ИМ анча юқорироқ бўлган (21,720).

1-турдаги ҚД билан касалланган беморлар учун, COVID-19 оғир кечишининг қабул қилаётган инсулин турига боғлиқлиги таҳлил қилинганда, унинг аналоглари қабул қилинганда оғир кечишининг ИМ 19,8 ташкил қилди, 95% ИИ 3,4-115,5, $p=0,001$. Инсон инсулинлари учун бундай натижалар олинмади ва улар қуйидагидек бўлди: ИМ 2,2, 95% ИИ 0,4-10,9, $p=0,337$.

Инсон инсулинини қабул қилаётганлар учун пневмония ривожланишининг ИМ 3,5, 95% ИИ 0,9-13,8, $p=0,067$ ташкил этди. Унинг аналоглари учун ИМ 6,667, 95% ИИ 0,765 -58,132, $p=0,086$ иборат бўлди.

Айрим қанд миқдорини туширувчи дориларнинг таъсирини таҳлил қилганда, биз Мак-Немарнинг Хи-квадрат коэффициенти ва ИМни ҳисоблаш орқали мос келадиган таққослаш гуруҳларида ёш ва жинсга тузатиш киритдик. Метформин қабул қилиш ушбу таҳлилда COVID-19 нинг оғир кечишига, пневмония мавжудлигига, соғайиш ёки ўлим кўринишидаги натижаларга, шифохонага ётқизиш зарурати ва дексаметазонни қўллашларга таъсир кўрсатмади. Касаллик белгилари таҳлил қилинганда метформин олган шахслар жуфт-жуфт таққослаш билан ҳолат-назорат таҳлилида кўпроқ нафас қисилиши (ИМ 4,6; 95% ИИ 1,8-13,7, $p=0,002$), кўкрак қафасидаги оғриқлар (ИМ 3,7; 95% ИИ 1,8-8,3; $p=0,0001$) шикоят қилишган, кўпинча аритмия ва юрак уришини сезишни қайд этишган (ИМ 3,5; 95% ИИ 1,5-9,7, $p=0,0021$).

Ёш ва жинсга тузатиш киритилгандан сўнг, инсон инсулини олганлар шифохонага ётқизишга кўпроқ мухтож эдилар: ИМ 2,8 (95% ИИ 1,2-7,9, $p=0,0192$). Касалликнинг оғир кечиши, натижалари ва клиник кўринишларида фарқлар йўқ эди.

Корреляция таҳлили қабул қилинаётган қанд миқдорини туширувчи дорилар ва коронавирус инфекциясининг кечиши ўртасида аҳамиятли боғлиқликни кўрсатмади. Логистик регрессия усулида ўтказилган таҳлил инсулин аналоглари олган 2-турдаги ҚД билан касалланган беморларда пневмониянинг юқори хавфини кўрсатди (9,656 (95% ИИ 1,260-73,979)). Инсулин ёки СМП олган 2-турдаги ҚД билан касалланган беморларда касалхонага ётқизиш зарурати эҳтимоли юқори эди. Ўлим билан тугаш, COVID-19 нинг оғир кечиш хавфи ва дексаметазон буюришга бўлган эҳтиёж қабул қилинаётган қанд туширувчи терапия турига боғлиқ эмас эди.

Диссертациясининг **“Қандли диабет ва COVID-19 билан касалланган беморларда шаклланувчи тизимли бузилишлар”** деб номланган олтинчи бобида коронавирус инфекциясини бошдан кечиргандан кейин келажакда ҚД билан касалланган беморларда тромбозлар ва коагулопатиялар учраши таҳлил қилинган ва амалиётдан олинган ҳолатлар ҳамда уларнинг адабиёт маълумотлари билан муҳокамаси баён қилинган. Шунингдек, тадқиқотнинг истикболли қисмида 188 нафар беморни ўрганиш асосида вирусли

инфекциянинг ўткир давридан кейин 3-24 ой давомида қандли диабет ва COVID-19 нинг узоқ келажакдаги асоратлари таҳлили келтирилган. Биргаликда, бигуанидлар - метформин ва 2-турдаги натрий-глюкозали котащувчиси ингибиторларини (iSGLT2) қабул қилишда ковиддан кейинги асоратларни ривожланиш хавфи паст бўлган. ICAM ва VCAM хужайралараро ёпишқоқ молекулалар даражалари 2-турдаги ҚД билан касалланган 136 нафар беморда ковиддан кейинги даврда эндотелиал дисфункциянинг кўрсаткичлари сифатида ўрганилди. VCAM-1 даражаси 2-турдаги қандли диабет билан касалланган беморларда COVID-19 дан кейин 24 ойгача юқориликча қолди. У мунтазам равишда ривароксабан (174,6, 95% ИИ 134,2-215,1 ва 618,12, 95% ИИ 542,04-694,2), бета-блокаторлар (466.41, 95% ИИ 373.9-558.8 vs 676.3, 95% ИИ 578.15-774.56), ангиотензинни айлантирувчи фермент ингибиторлари (ААФИ) (417.7, 95% ИИ 314.7-520.8 vs 674.82, 95% ИИ 586.8-762.77), статинлар (318.65, 95% ИИ 238.54-398.75 vs 717.02, 95% ИИ 630.12-803.91) ва фибратлар (235.3, 95% ИИ 133.9-336.7 vs 902.5, 95% ИИ 812.4-992.6) мунтазам равишда қабул қилган беморларда статистик жиҳатдан ишончли юқори эди. Шу билан бирга, биз қанд микдорини туширувчи терапияга, ацетилсалицил кислотаси препаратларини ёки клопидогрелни қабул қилишга қараб VCAM-1 молекулалари даражасида статистик жиҳатдан ишончли фарқни аниқламадик. COVID-19 даволаш пайтида дексаметазон (423.7, 95% ИИ 332.3-515.14 vs 664.26, 95% ИИ 572.8-755.7) ва ремдесивир (244.3, 95% ИИ 160.25-328.32 vs 666.1, 95% ИИ 586.9-745.25) қабул қилган беморларда VCAM-1 даражаси сезиларли даражада паст бўлди, лекин фавипиравир олган ёки олмаган беморлар ўртасида фарқ топмадик. Шунингдек, VCAM-1 молекулаларининг даражаси гипотензив дориларни қабул қилмаган артериал гипертензияси бўлган беморлар орасида статистик жиҳатдан сезиларли даражада юқори бўлди (851.1, 95% ИИ 597.7-1104.4 vs 527.9, 95% ИИ 462.0-593.8). Демак эндотелиал дисфункция COVID-19 бошдан кечирилгандан кейин 24 ойгача сақланиб туриши мумкин. Шунинг учун 2-турдаги ҚД билан касалланган беморларда ковиддан кейинги қон томир асоратларининг ривожланиш хавфини диққат билан кузатиб бориш керак. COVID-19 нинг ўткир даврида дексаметазонни асосли буюриш эндотелийга ижобий таъсир кўрсатади. Оғиз орқали қабул қилинадиган антикоагулянтлар, бета-блокаторлар, ААФИ, статинлар ва фибратлар ковиддан кейинги даврда қон томир эндотелийсига нисбатан ҳимоя таъсирига эга бўлиши мумкин. Аммо бу йўналишда қўшимча тадқиқотларни ўтказиш талаб этилади.

SARS-CoV-2 вирусига қарши нейтраллаштирувчи антижисмлар даражасининг пасайиши инфекция бошдан кечирилгандан 7-9 ой ва ҳатто 19-24 ой ўтгандан кейин эса кўтарилади. Эҳтимол, бу клиник жиҳатдан намоён бўлмайдиган вирусни такрор юқтириш билан боғлиқ бўлиши мумкин. Коронавирус инфекциясини бошдан кечиргандан кейин 24 ой давомида, шу

жумладан 4-6 ой ўтиб максимал кўтарилиши билан интерлейкин 6 нинг барқарор юқори даражаси эътиборни тортади, бу айнан мазкур муддатларда прокальцитонин даражасининг ошиши билан бирга кузатилади. Ферритин даражасининг кўтарилиши COVID-19 ўткир даврдан кейин максимал даражада 7-9 ва 13-18 ойларда қайд этилади. С-реактив оксил даражаси коронавирус инфекциясини бошдан кечиргандан кейин 2 йил давомида юқориликча сақланиб қолади, максимал ўсиш 7 ойдан 15 ойгача давом этади.

Бутун давр давомида (2 йилгача) тромбоз ривожланиш хавфи сақланиб, бу беморларнинг 10-50% да Д-димер даражасининг ошиши билан намоён бўлади ва максимал ўсиш 7-9 ой ичида кузатилади. Виллебрант омилининг ортиши инфекция бошдан кечирилгандан кейин 4 ойдан 9 ойгача кузатилади. Шу билан бирга, коагулограмманинг асосий кўрсаткичлари - фибриноген, фаоллаштирилган қисман тромбопластин вақти (ФҚТВ), халқаро нормаланган нисбат (ХНН) ва ПТИда аҳамиятли оғишлар қайд этилмайди. Бу стандарт коагулограмма ёрдамида ковиддан кейинги даврда тромбоз ва қон кетиш хавфини назорат қилиш етарсиз ва самарасиз эканлигини тахмин қилишга асос бўлади.

Ўрганилган беморларда коронавирус инфекциясини бошдан кечиргандан кейин 4 ойдан 18 ойгача бўлган даврда ГГТ даражасининг ошиши қайд этилган, шу билан бирга аминотрансферазалар - АЛТ ва АСТ даражасида аҳамиятли ўзгаришлар кузатилмаган, лекин сўнги кўрсаткичлар учун COVID-19 дан кейинги 16-18 ойлар бундан мустасно. Бу гепатоцитларнинг бевосита зарарланишини эмас, балки қон томир ўтказувчанлиги ва аутоиммун реакцияларнинг кучайиши билан тананинг яллиғланишга қарши тизимли реакцияси ҳақида далолат бериши мумкин.

Катталар орасида диабетнинг янги ҳолатлари COVID-19 дан кейин ўртача 5,4 ойда (95% ИИ 3,5-7,3) кузатилди, лекин кўп ҳолларда диабет инфекциядан 1 ой ўтгач ташхисланган. Касалликнинг иккинчи кичик ўсиши 3-6 ойга, навбатдаги юқори чўққи COVID-19 бошдан кечиргандан кейин 15-ойда тўғри келган. Бу ушбу муддатларда ГАД ва инсулинга антижисмлар даражасининг ўсиш чўққисига мос келади.

Шу билан бирга, диабет илк бор аниқланган беморлар анча йиллардан бери ҚД билан касалланган беморларга нисбатан ёшроқ бўлганлиги, артериал қон босими тана вазни индекси ($23,55 \pm 1,13$ кг/м²), креатинин, ГГТ, ферритин ва интерлейкин 6 даражалари паст бўлганлиги билан тавсифланади. Бироқ, С-пептид даражаси анча йиллардан бери 2-турдаги ҚД билан касалланган беморларга қараганда паст эди ($2,84 \pm 0,31$ нг/мл vs $4,35 \pm 0,39$ нг/мл, $p=0,0027$) ва 1-турдаги ҚД билан касалланган беморларнинг С-пептид даражасидан фарқ қилмади ($2,61 \pm 2,49$, $p=0,927$). Бу коронавирус инфекциясидан кейин пайдо бўлган ҚД билан касалланган беморларда ошқозон ости беши бета хужайраларининг секреция ажратиш қобилятининг пасайганлигини

кўрсатади. Шу билан бирга, илк бор ҚД аниқланган беморларнинг атиги 87,3 фоизи инсулин олган.

Касаллик илк бор аниқланган беморларда ГАДга нисбатан антижисмларнинг юқори даражаси ўзига эътиборни тортади, бу билвосита SARS-CoV-2 вируси таъсири остида ошқозон ости бези бета хужайраларининг зарарланиши тўғрисида далолат беради.

Қандли диабет билан касалланган беморларда COVID-19 инфекциясини бошдан кечиргандан кейин қондаги ўзгаришлар ва асоратларнинг ўсиш муддатлари (ойлар).

Кўрсаткичлар	Ўсиш муддатлари
Д-димер	0-3, 7-9 ва 19-24
Виллебрандт омили	4-9
Тромбозлар	4-6
Оёқлар қафтидаги йирингли асоратлар	4-6, 16-24
Прокальцитонин	4-6, 16-18
Полиневопатиянинг зўрайиши	0-6
Васкулитлар	6-12
Интерлейкин - 6	4-6
ГАДга нисбатан антижисмлар	10-12
Ошқозон ости бези оролчаларига нисбатан антижисмлар	7-9, 19-24
Инсулинга нисбатан антижисмлар	0-3, 13-18
С-пептиднинг пасайиши	7-9

Коронавирус инфекциясини бошдан кечиргандан кейинги узоқ келажакда қанд миқдорини туширувчи терапияга боғлиқ ҳолда асоратларни таҳлил қилиш қуйидагиларни кўрсатди. Интерлейкин 6, ферритин ва С-реактив оксил даражаси инсон инсулинлари олган беморлар гуруҳида аниқ юқори ва метформин олган беморлар гуруҳида аниқ паст бўлди. Бу, бир томондан, инсулин оладиган беморларнинг шифохонага ётқизилишига яллиғланиш касалликлари, хусусан, йирингли асоратлар бўлганлигини ва ушбу беморларга инсулин терапияси зарур бўлганлигини, метформин олган беморларда эса йирингли асоратлар камроқ кузатилганлигини тасдиқлайди. Бошқа томондан, бу метформиннинг яллиғланишга қарши таъсири ҳақида далолат бериши мумкин.

Гемостаз тизими томонидан инсон инсулинларини олган беморлар гуруҳида Д-димер, Виллебрант омили, фибриноген ва шу билан бирга ФҚТВ нинг ишончли юқори даражаси кузатилган ва аксинча, метформин олган беморлар гуруҳида ушбу кўрсаткичлар қийматлари пастроқ бўлган. Инсулин олган беморларда овқатланишдан кейинги гликемия (аналоглар) ва НвА1с (инсон инсулинлари) кўрсаткичлари нисбатан юқори бўлган, метформин ва 4-ДППи билан олган беморларда НвА1с кўрсаткичлари ишончли паст бўлган

(охиргиси, эҳтимол метформин билан бир вақтда қўлланганлиги сабабли). SGLT2i олган беморлар гуруҳида диабетик полинейропатиянинг ривожланиш сурати пастроқ эди. Диабетик оёқ синдроми (нейропатик ва нейроишемик шакл, тромбозлар ва йирингли асоратлар) инсон инсулинлари олган беморлар гуруҳида ишончли кўп ва метформин қабул қилган беморлар гуруҳида ишончли камроқ учрайди. Бу юқорида келтирилган яллиғланиш жараёнининг мавжудлиги ва жадаллигини кўрсатувчи лаборатория тадқиқотлари маълумотларига мос келади. Когнитив бузилишлар 4-ДППи ни қабул қилган беморлар гуруҳида аниқ кўпроқ кузатилди. Буни ҳозирча мантиқан тушунтиришнинг имкони йўқ ва тадқиқотларни давом эттиришни талаб қилади. Илк бор пайдо бўлган артериал гипертензия сульфонилмочевина препаратларини қабул қилган беморлар гуруҳида ишончли кўпроқ қайд этилган.

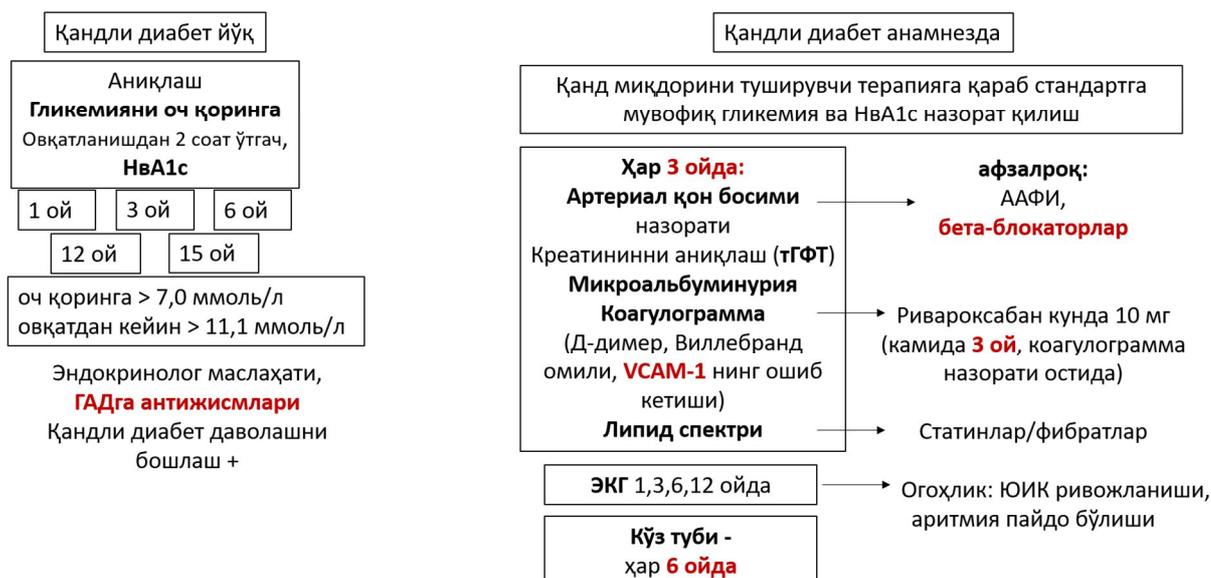
Умуман олганда, бигуанидлар - метформин ва 2 турдаги натрий-глюкозали ко-ташувчиси ингибиторларини қабул қилишда ковиддан кейинги асоратларнинг ривожланиш хавфи паст бўлган.

ICAM-1 ҳужайралараро ёпишиш молекулаларининг энг юқори даражаси сульфонилмочевина препаратларини қабул қилган беморларда кузатилган. Инсулинга қарши антижисмлар инсон инсулинларини қабул қилган беморлар гуруҳида ишончли юқори бўлди. Бу баъзи инсон инсулинларининг иммуноген хусусиятларидан далолат беради. Инсулинлар (инсулин аналоглари ва инсон инсулини) ва 4-ДППи олган беморлар гуруҳларида ГАДга нисбатан антижисмлар даражасининг ошиши ишончли эмас эди. Сульфонилмочевина ва метформин препаратларини қабул қилган беморлар гуруҳида оролчалар ҳужайраларига нисбатан антижисмлар ўсиш хусусиятига эга бўлди.

Ўтказилган тадқиқотлар асосида COVID-19 ҳолатида ривожланган қандли диабет билан касалланган беморларни эрта ташҳислаш, даволаш, мониторинг қилиш ва диспансеризациядан ўтказиш алгоритмлари яратилди (1-чизма).

Коронавирус инфекциясини бошдан кечиргандан кейин беморларни даволаш алгоритми

Коронавирус инфекциясини бошдан кечиргандан кейин беморларни даволаш алгоритми



Изоҳ:

ААФИ –ангиотензин айланувчи фермент ингибиторлари

ГАД – глутаматдекарбоксилаза

тГФТ - тахминий гломеруляр филтрация тезлиги

ЮИК – юрак ишемик касаллиги

НвА1с – гликирланган гемоглобин

VCAM – васкуляр хужайраларо адгезия молекулалари

ХУЛОСА

Тиббиёт фанлари доктори (DSc) илмий даражасини олиш учун “COVID-19 нинг ўткир ва covidдан кейинги даврида гипергликемик ҳолат ва қандли диабет” деб номланган диссертация иши натижаларига кўра қуйидаги хулосалар чиқариш мумкин:

1. Тошкент шаҳрида COVID-19ни бошдан кечирган ҳамда таҳлил қилинган 5023 нафар беморнинг 7,94 % вақтида ҚД илк бор ташхисланган, ва уларни 4,24% 1-тип, 15,2% 2-тип, 72, 63 % углеводлар алмашинувида бузилиш кузатилмаган. Тошкент шаҳрида касалхонага ётқизилганлар сонининг 56,05 фоизида ва коронавирус инфекцияси қайд этилганлар сонининг 11,1 фоизида транзитор гипергликемия қайд этилган;

2. ҚД, ортиқча вазн ва семизлик COVID-19 оғир кечадиган ҳолатларнинг мос равишда 57,31%, 48,04% ва 54,67% да учраган, шу билан бирга инфекция ўтказганларнинг умумий сони орасида ҚД, ортиқча вазн ва семизлик мос равишда 27,37%, 30,94% ва 21,12% ҳолатда кузатилган. Оғир кечишнинг энг катта хавфи 2-турдаги ҚД билан касалланганлар ҳисобланади;

3. Ёши катталар орасида диабетнинг янги ҳолатлари (16,7% 1-тур ҚД, 78,57% 2-тур ҚД ва 4,76% LADA) COVID-19 дан кейин ўртача 5,4 ой ўтгандан сўнг кузатилади, касалланиш 1, 3 - 6 ва 15 ойларда авжига чиқиб, ушбу муддатларда ГАД ва инсулинга нисбатан антижисмлар даражасининг кўтарилиши юқори бўлган даврга мос келади;

4. Глюкокортикоидларни қўллаш ва қандли диабет янги ҳолатларининг пайдо бўлиши ўртасида аниқ боғлиқлик кўрсатилди: гормонларни қабул қилишда қандли диабет ривожланиши эҳтимоли нисбати 2,17 ни ташкил этди (95% ИИ 1,7-2,6, $p < 0,0001$). Ортиқча вазн мавжуд бўлганда диабет ривожланиш хавфи 32% га, семизликда - 2,1 бараварга ошади (95% ИИ 1,7-2,7, $p < 0,0001$), глюкокортикоидларни қабул қилган ва ортиқча вазнга эга бўлганлар орасида диабетнинг ривожланиш эҳтимоли тенглашди, шу билан бирга семиз одамларда унинг юзага келиш хавфи юқорилигича қолди ва 1,73 ни ташкил этди (95% ИИ 1,29-2,3, $p = 0,0002$).

5. Метформин ва ДПП4и нинг COVID-19 туфайли беморларни касалхонага ётқизиш хавфига эҳтимолий ҳимоя таъсири аниқланди (ҚД бўлмаганларга нисбатан метформин учун ИМ 0,8, 95% ИИ 0,4-1,4, $p = 0,557$ ва 4-ДППи учун ИМ 3,9, 95% ИИ 0,9 -16,0, $p = 0,051$). Ҳолат-назорат тузатилган таҳлили касалликнинг оғир кечишида, шифохонага ётқизиш ёки ГКС буюриш заруратида ва COVID-19 касаллигидан олдин қанд туширувчи терапияга қараб ўлим даражасида статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқни аниқламади.

6. COVID-19 нинг ўткир даврида ва ундан кейинги 3-15 ой давомида глюкокортикоидлар терапиясини олган қандли диабет билан касалланган беморларда ошқозон ости беши таркибий қисмларига антижисмларнинг паст даражаси (антиГАД антижисмлар $70,4 \pm 316,8$ Ед/мл қарши $6,4 \pm 25,4$ Ед/мл, $p = 0,02$; ошқозон ости беши оролчаларига антижисмлар $3,6 \pm 7,5$ нг/мл қарши $1,5 \pm 5,1$ нг/мл, $p = 0,04$; инсулинга нисбатан антижисмлар $5,7 \pm 11,4$ Ед/мл қарши $3,4 \pm 3,1$ Ед/мл, $p = 0,04$) улар касалликни ўткир даврида аутоиммун

касалликларга нисбатан қўлланилганда эҳтимолий ҳимоя таъсири ҳақида фараз қилишга имкон беради;

7. SARS-CoV-2 вирусининг ошқозон ости беши бета-хужайраларга сингиб кетиши (тропизм) кўрсатилди ва вирусли инфекциядан 1-24 ой ўтгач хужжатлар билан тасдиқланган 2-турдаги ҚД билан касалланган беморларнинг 6,4 % ГАД га нисбатан антижисмларнинг юқори даражаси аниқланиши бу ҳақда далолат беради. Шу билан бирга фақат 7 нафар бемор (58,33%) инсулин терапиясини олган. ҚД2 ва ГАДга нисбатан антижисмлар даражаси юқори бўлган беморларнинг ҳеч бирида COVID-19 оғир кечмаган, тўрт нафариди (33,33%) оғирлик даражаси ўртача қолганларида инфекциянинг энгил шакли бўлган;

8. COVID-19 даволашда дексаметазон олган беморларда VCAM 1 қон томир хужайралари ёпишқоқ молекулаларнинг нисбатан паст даражаси ($657,7 \pm 480,5$ нг/мл қарши $423,7 \pm 347,5$ нг/мл, $p < 0,001$) уларда узоқ келажакда эндотелиал дисфункция хавфи паст бўлади деб тахмин қилишга асос бўлади;

9. COVID-19ни бошдан кечирган қандли диабет билан касалланган беморлар учун, биринчи навбатда, тромбоземболик асоратлар эндотелиал дисфункция билан боғлиқ бўлган гемостаз тизимидаги бузилишлар хос, улар орасида қандли диабетга хос бўлмаган қўл томирлари тромбозлар ва синус тромбозлар (13,4%), шунингдек, ЮИК (64,8%), нефропатия (55,3%), автоном полинейропатия ривожланишининг жадаллашуви (27,4%), васкулитлар (23,5%) ва когнитив бузилишларнинг (6,1%) ривожланиши етакчи ўрин тутди;

10. Коронавирус инфекциясини бошдан кечирган беморлар учун даволаш алгоритми ишлаб чиқилган ва у қуйидагиларни ўз ичига олади: анамнезда ҚД бўлмаган одамларда 1, 3, 6 ва 15 ой муддатларда гликемияни назорат қилиш (оч қоринга ва овқатдан кейин); қандли диабет билан касалланган беморлар учун - ГФТ, ферритин, ФҚТВ, тропонин, Д-димерни ҳисоблаш билан креатинин даражасини инфекцияни ўтказгандан кейинги дастлабки 15 ой давомида ҳар 3 ойда назорат қилиб бориш. ҚД билан касалланган беморларда тромботик асоратларнинг олдини олишга патогенетик жиҳатдан асосланган ёндашув коронавирус инфекциясидан кейин камида 3 ой давомида бевосита антикоагулянтларни (коагулограмма назорати остида), шунингдек, ААФИ, бета-блокаторлар, статинлар, фибратларни уларнинг қон томирлари эндотелийси фаолиятига кўмаклашиш эҳтимоли муносабати билан буюриш мақбул ҳисобланади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.4/30.12.2019.Tib.30.02 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ
АКАДЕМИИ
РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ЭНДОКРИНОЛОГИИ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Ё.Х.ТУРАКУЛОВА**

АЛИЕВА АННА ВАЛЕРЬЕВНА

**ГИПЕРГЛИКЕМИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ И САХАРНЫЙ
ДИАБЕТ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ COVID-19 И В ПОСТКОВИДНОМ
ПЕРИОДЕ**

14.00.03 – Эндокринология

**АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ (DSc) ДИССЕРТАЦИИ ПО
МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ – 2023

Тема докторской диссертации (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № B2022.3.DSc/Tib334.

Диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре эндокринологии им. академика Ё.Х.Туракулова.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.tma.uz) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziyo.net).

Научный консультант:

Исмаилов Сайдиганиходжа Ибрагимович
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Рахимова Гулнара Нишановна,
доктор медицинских наук, профессор
Шагазатова Барно Хабибуллаевна,
доктор медицинских наук, профессор
Мусабаев Эркин Исакович,

Ведущая организация:

доктор медицинских наук, профессор
НУО "Казахстанско-Российский медицинский университет"

Защита диссертации состоится «___» _____ 2023 г. в ___ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии. (Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, улица Фароби-2. Тел./факс: (+99871)150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

С диссертацией (DSc) можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за №___). Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, улица Фароби, 2. Тел./факс: (+99878)150-78-14.

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2023 года.

(реестр протокола рассылки № ___ от «___» _____ 2023 года).

А.Г. Гадаев

председатель специализированного совета по присуждению учёных степеней, д.м.н., профессор

Д.А.Набиева

учёный секретарь научного совета по присуждению учёных степеней, д.м.н., профессор

З.Ю.Халимова

председатель научного семинара при научном совете по присуждению учёных степеней, д.м.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской диссертации (DSc))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Объявленная 11 марта 2020 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19, поставила под удар всё мировое сообщество. Особенно уязвимыми для данного заболевания оказались лица с хроническими неинфекционными заболеваниями, в частности с сахарным диабетом (СД). Высокая заболеваемость и смертность пациентов с СД в остром периоде коронавирусной инфекции ставит задачу поиска наиболее значимых факторов риска неблагоприятных исходов и оптимальной тактики ведения данной категории пациентов. По мировым данным, тяжелое течение COVID-19 при СД связано с такими факторами, как длительное недостижение целевых уровней гликемии, пожилой возраст, наличие избыточного веса и ожирения, артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваний. С другой стороны, в остром и постковидном периоде возникают новые случаи СД, классификация которого по общепринятой номенклатуре ВОЗ остаётся пока затруднительной, а также ускоряется прогрессирование хронических микро- и макрососудистых осложнений ранее существовавшего диабета.

Во всем мире с начала пандемии проводятся научные исследования, направленные на выявление наиболее значимых факторов риска тяжелого течения и летальных исходов среди пациентов с СД – как детей, так и взрослых, в остром периоде COVID-19, а также в постковидном периоде. Также остается неясным, каков характер и дальнейший прогноз гипергликемий, возникших в остром периоде COVID-19: носят ли они транзиторный характер или трансформируются в сахарный диабет, и какой тип СД характерен для случаев, возникших у пациентов с тяжелой коронавирусной инфекцией? Каковы сроки появления новых случаев СД в постковидном периоде? Также вызывает научный интерес мировых ученых вопрос о том, какие признаки и симптомы сопровождают постковидный синдром у пациентов с сахарным диабетом, а также способы профилактики развития, раннего выявления и лечения постковидных осложнений у данной категории пациентов.

В нашей стране непрерывно происходит совершенствование организации оказания медицинской помощи, приведение ее до уровня мировых стандартов, в частности, в сфере эндокринологии. Перед медицинскими работниками поставлены такие задачи, как «...повышение эффективности, качества и доступности медицинской помощи, поддержка здорового образа жизни и профилактика заболеваний, в том числе путем формирования системы медицинской стандартизации, внедрения высокотехнологичных методов диагностики и лечения, эффективных моделей патронажа и диспансеризации...»². Внедрение результатов исследований, проведенных среди пациентов с сахарным диабетом, в реальную клиническую практику

² Указ Президента Республики Узбекистан №УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года.

способствует разработке научно обоснованных современных методов диагностики и лечения, продлению жизни больных.

Данное диссертационное исследование в определенной степени способствует реализации задач, обозначенных в Постановлении Президента Республики Узбекистан №ПП-4295 «Об утверждении Национальной программы по совершенствованию эндокринологической помощи населению Республики на 2019-2021 годы» от 19 апреля 2019 г., в Указе Президента Республики Узбекистан № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, в Постановлении Президента Республики Узбекистан № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» от 20 июня 2017 г., в Постановлении Президента Республика Узбекистан № ПП-102 «О мерах по совершенствованию и расширению масштабов эндокринологической службы» от 27 января 2022 г., а также в других нормативно-правовых документах, имеющих отношение к данной области деятельности.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологии Республики: учитывая повторяющиеся эпидемические волны пандемии коронавирусной инфекции, особенно среди уязвимых групп населения с хроническими неинфекционными заболеваниями и коморбидными состояниями, непредсказуемость течения заболевания в разных популяциях от первых волн среди взрослых до последних, захватывающих преимущественно беременных женщин и детей, настоящее диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями науки и технологии Республики Узбекистан: VI. «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации.

Научные исследования взаимного влияния сахарного диабета и коронавирусной инфекции как в остром, так и в отдаленном периоде проводятся по всему миру, поскольку ни одна страна не избежала пандемии данной вирусной инфекции. Наибольший интерес представляют исследования авторов из Китая (Liu D., Wuhan; Zhang W., Wang X.), Великобритании (Arnold D.T., Daynes E., D'Cruz R.F., Halpin S.J., Mandal S. Kingstone T., Hopkins C., Townsend L.), Италии (Carfi A., Tomasoni D., Sollini M., Boscolo-Rizzo P., Lovato A., Mazza M.G., Vaira L.A.), Франции (Carvalho-Schneider C., Carrigues E., Poncet-Megemont L.), США (Jacobs L.G., Blair P.W., Jacobson K.B.), Швейцарии (Pellaud C.), Ирана (Rahmani H.), Испании (Rosales-Castillo A., Taboada M., Villarreal I.M.), Австрии (Sonnweber T.), Бразилии (Brandao Neto D.), Бельгии (Chiesa-Estomba C.M.), Дании (Fjaeldstad A.W.), Островов Фароэ (Petersen M.S.), Норвегии (Stavem K.), Нидерландов (Vaes A.W., Qoertz Y., van den Borst B.), Австралии (Darley D.R.), Бангладеша (Islam M.S.).

Так, в статье «Характеристики и предикторы острого и хронического постковидного синдрома: систематический обзор и мета-анализ» (Iqbal F.M. et

al.), опубликованной в журнале EClinicalMedicine в 2021 году, проводится анализ публикаций, посвященных изучению характеристик и исходов среди лиц, выживших после постковидного синдрома. Всего поиск литературы выявил 623 цитат, дополнительно 18 статей было выявлено при анализе перекрестных ссылок. Полнотекстовый обзор был проведен исходя из 89 статей, из них в обзор было включено 43 исследования, 30 было использовано в мета-анализе. Исследования были проведены в 18 странах, большинство из них – страны с высоким уровнем дохода. Большинство исследований по дизайну относились к наблюдательным, в трайлы набирались пациенты как госпитализированные ранее по поводу коронавирусной инфекции, так и не нуждавшиеся в госпитализации. Период наблюдения составил от 17,7 дней до 6 месяцев от момента регистрации коронавирусной инфекции.

Степень изученности проблемы.

На сегодняшний день существует ряд работ, посвященных ведению пациентов с сахарным диабетом в остром периоде коронавирусной инфекции (Wang A., 2020; Rayman G., 2020; Catargi B., 2020; Bornstein S.R., 2020), а также множество исследований, посвященных изучению особенностей течения коронавирусной инфекции у пациентов с хроническими заболеваниями, в частности, с сахарным диабетом, в острый период вирусной инфекции, включая зависимость исходов от сахароснижающей терапии, предшествовавшей заражению вирусом SARS-CoV-2 (Gulick, R.M. et al., 2020; Wargny M., первое проспективное исследование исходов коронавируса и диабета CORONADO, 2020; Abu-Jamous B., 2020; рекомендации Американской Диабетологической Ассоциации, 2020; Cariou B., 2020; Chen Y., 2020, Cheng X., 2020; Crouse A.B., 2021, Gao Y., 2020; Guan W.J., 2020; Holman N., 2020; Izzi-Engbeaya C., 2020; Kalmykova Z.A., 2020; Kim M.K., 2020; Lukito A.A., 2020; Pal R., 2020; Philipose Z., 2020; Sardu C., 2020; Sinclair A., 2020; Singh A.K., 2020; You J.H., 2020; Zhu L., 2020). Появляются работы и по описанию некоторых особенностей постковидного периода у пациентов с сахарным диабетом (Ahmed H., 2020; Barron E., 2020; Vinayagam S., 2020), а также с попыткой изучения новых случаев сахарного диабета, впервые возникших после перенесенного COVID-19 (Lim S., 2021; Yang J.K., 2020). Рекомендации по назначению глюкокортикоидов при лечении COVID-19 в течение длительного времени оставались противоречивыми (Arabi Y.M., 2020; Lakhani O.J., 2017; Mehta P., 2020; Horby P., RECOVERY Colaborative Group Report, 2020; Soy M., 2020; Tatalovich, 2019; Verbic D.M., 2021, Sterne J.A.C., WHO REACT Working Group, 2020; Zayed Y., 2020; Zhao J.P., 2020). А последствия их назначения в остром периоде COVID-19 на дальнейшее течение сахарного диабета не изучено.

В Республике Узбекистан к середине 2020 года уже был выпущен адаптированный протокол по ведению пациентов с гипергликемией в зависимости от степени тяжести COVID-19 и при различных острых и инфекционных заболеваниях (Хайдарова Ф.А., Рахимова Г.Н., Алиева А.В. и др.), основанные на международных рекомендациях. Однако прицельное

изучение особенностей течения коронавирусной инфекции и её последствий у пациентов с сахарным диабетом проведено только в рамках текущей научной работы.

Кроме того, в нашей стране нет работ, изучавших новые случаи сахарного диабета, возникшие после перенесенной вирусной инфекции COVID-19. Вопросы течения постковидного периода также остаются открытыми. Неясно, как контролировать процессы нарушения системы гемостаза, насколько длительным должен быть прием препаратов антикоагулянтов и/или антиагрегантов.

Таким образом, вышеизложенное позволяет считать проблему ведения пациентов с сахарным диабетом в остром периоде коронавирусной инфекции и в постковидном периоде одной из актуальных задач современной эндокринологии, а также подтверждает необходимость проведения настоящего исследования.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в рамках научного гранта Министерства Инновационного Развития Республики Узбекистан А-СС-2021-139 «Разработка алгоритмов диагностики, профилактики и лечения COVID-19 и его осложнений при гипергликемических состояниях и сахарном диабете» (2020-2021 гг.).

Целью исследования явилась разработатка алгоритма диагностики и лечения гипергликемических состояний и сахарного диабета в остром периоде COVID-19 и в постковидном периоде.

Задачи исследования:

изучить частоту и характер нарушений углеводного обмена среди пациентов, перенесших COVID-19;

изучить частоту формирования гипергликемии на фоне приема глюкокортикоидов при лечении COVID-19 в амбулаторных и стационарных условиях;

изучить сравнительную эффективность сахароснижающих препаратов и их влияния на течение, прогнозы и исходы COVID-19 у пациентов с СД2;

определить тактику мониторинга микро- и макрососудистых осложнений у пациентов с СД, перенесших COVID-19;

определить тактику мониторинга взрослых без СД, перенесших COVID-19, с целью раннего выявления нарушений углеводного обмена;

разработать алгоритм ранней диагностики, лечения, мониторинга и диспансеризации пациентов с сахарным диабетом на фоне пандемии COVID-19.

Объект исследования: Объектом исследования явились 5211 пациентов, перенесших COVID-19 инфекцию: 5023 жителей г.Ташкента, перенесшие COVID-19 в 2020 году (независимо от наличия нарушений углеводного обмена); 118 пациентов с известным диабетом 2 типа, перенесшие

COVID-19; 70 пациентов старше 18 лет с СД, выявленным после или во время COVID-19.

Предмет исследования: клинико-анамнестические данные; карта пациента (история болезни); база данных пациентов, перенесших COVID-19 по г.Ташкенту; венозная кровь для проведения лабораторных исследований.

Методы исследования. В диссертации применены эпидемиологические методы, методы анкетирования, общеклинические, биохимический анализ крови с определением аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, ГГТ, мочевины, креатинина, гликемии натощак и через 2 часа после еды, липидного спектра, гликированного гемоглобина, С-реактивного белка, IL-6, коагулограммы, включая фактор Виллебранда и Д-димер, прокальцитонина, гормональные исследования включали определение тиреотропного гормона (ТТГ), инсулина, С-пептида, витамина Д и В12, также определялись молекулы клеточной адгезии ICAM и VCAM, антитела к инсулину, глутаматдекарбоксилазе (ГАД) и островкам поджелудочной железы; статистические методики обработки данных.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

новые эпидемиологические данные о возникновении сахарного диабета в 7,94% после коронавирусной инфекции, а также наличие СД 2 типа у 15,19% и СД 1 типа у 4,24% пациентов с COVID-19 показали высокий риск коронавирусной инфекции для пациентов с диабетом;

впервые показано повышение уровня антител к глутаматдекарбоксилазе, играющее роль в патогенезе заболевания у пациентов с СД, выявленным после коронавирусной инфекции,

показана роль сосудистых молекул адгезии VCAM-1 в развитии осложнений у пациентов с СД в постковидном периоде;

показана сравнительная эффективность сахароснижающих препаратов и их влияние на течение, прогнозы и исходы COVID-19 у пациентов с СД2;

показан протективный эффект глюкокортикоидов при их применении у пациентов с тяжелым течением COVID-19 в плане развития аутоиммунных эндокринопатий и сосудистых осложнений в постковидном периоде;

разработаны алгоритмы ранней диагностики, лечения, мониторинга и диспансеризации пациентов с сахарным диабетом на фоне пандемии COVID-19.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

из 5023 проанализированных пациентов, перенесших COVID-19 в г.Ташкенте, у 7,94% СД был впервые диагностирован во время инфекции COVID-19, 4,24% страдали СД 1 типа, 15,19% имели СД 2 типа, 72,63% не имели нарушений углеводного обмена. Транзиторная гипергликемия была зарегистрирована в 56,05% от числа госпитализированных лиц и 11,1% от числа зарегистрированных случаев коронавирусной инфекции в г. Ташкенте;

СД, избыточный вес и ожирение были связаны с тяжелым течением COVID-19 и встречались в 57,31%, 48,04% и 54,67% случаев тяжелого течения, тогда как среди общего числа пациентов, перенесших COVID-19, СД,

избыточный вес и ожирение наблюдались, соответственно, в 27,37%, 30,94% и 21,12% случаев. Наиболее значимый риск тяжелого течения имели лица с СД 2 типа;

новые случаи диабета среди взрослых (16,7% СД 1 типа, 78,57% СД 2 типа и 4,76% LADA) наблюдаются в среднем через 5,4 месяца после COVID-19, с пиками заболеваемости на 1, 3-6 и 15й мес после перенесенного COVID-19, соответствующими пикам подъема уровня антител к ГАД и инсулину в эти сроки;

показана четкая связь между приемом глюкокортикоидов и возникновением новых случаев сахарного диабета: отношение шансов развития сахарного диабета при приеме глюкокортикоидов составило 2,17 (95% ДИ 1,763-2,669, $p < 0,0001$). При наличии избыточного веса риск развития диабета повышен на 32%, ожирения – в 2,1 раз (95% ДИ 1,704-2,692, $p < 0,0001$), среди лиц, получавших глюкокортикоиды и имевших избыточный вес, шансы развития диабета выравнивались, в то время как для лиц с ожирением риск развития диабета оставался высоким и составил 1,73 (95% ДИ 1,298-2,305, $p = 0,0002$);

установлен потенциально протективный эффект метформина и иДПП4 в отношении риска госпитализации пациентов по причине COVID-19 (ОШ 0,847, 95% ДИ 0,486-1,475, $p = 0,557$ для метформина и ОШ 3,993, 95% ДИ 0,994-16,039, $p = 0,051$ для иДПП4 по сравнению с лицами без СД). Скорректированный анализ случай-контроль не выявил статистически значимой разницы в тяжести течения заболевания, необходимости в госпитализации или назначении ГКС, и смертности в зависимости от сахароснижающей терапии, предшествовавшей заболеванию COVID-19;

более низкий уровень антител к компонентам поджелудочной железы у лиц с сахарным диабетом, получавших терапию глюкокортикоидами в остром периоде COVID-19, в течение 3-15 месяцев после острого периода COVID-19 (антиГАД антитела $6,39 \pm 25,41$ Ед/мл против $70,45 \pm 316,83$ Ед/мл, $p = 0,02$; антитела к островкам поджелудочной железы $1,56 \pm 5,12$ нг/мл против $3,67 \pm 7,56$ нг/мл, $p = 0,04$; антитела к инсулину $3,47 \pm 3,12$ Ед/мл против $5,75 \pm 11,46$ Ед/мл, $p = 0,04$) позволяет выдвинуть гипотезу о возможном защитном эффекте глюкокортикоидов при их применении в остром периоде COVID-19 в отношении аутоиммунных заболеваний;

показана тропность вируса SARS-CoV-2 к бета-клеткам поджелудочной железы, о чём свидетельствует выявление повышенных уровней антител к ГАД у 6,4% пациентов, имевших задокументированный СД 2 типа на момент заболевания COVID-19, в сроки через 1-15 месяцев после вирусной инфекции, при этом только 7 (58,33%) получали инсулинотерапию. Ни один из пациентов с СД2 и повышенным уровнем антител к ГАД не перенес тяжелого течения COVID-19, четверо (33,33%) перенесли коронавирусную инфекцию средней степени тяжести, остальные – легкую форму COVID-19;

более низкий уровень сосудистых молекул клеточной адгезии VCAM 1 у пациентов, получавших дексаметазон при лечении COVID-19

(423,75±347,56 нг/мл против 657,78±480,50 нг/мл, $p<0,001$), позволяет предположить более низкий риск эндотелиальной дисфункции у пациентов данной группы в отдаленном периоде.

для пациентов с сахарным диабетом, перенесшим COVID-19, характерны в первую очередь, нарушения со стороны системы гемостаза, связанные с эндотелиальной дисфункцией, что является триггером тромбоэмболических осложнений, среди которых лидируют нехарактерные для сахарного диабета тромбозы сосудов верхних конечностей и синустромбозы (13,4%), а также ускорение прогрессирования ИБС (64,8%), нефропатии (55,3%), автономной полинейропатии (27,4%), развитие васкулитов (23,5%) и когнитивных нарушений (6,1%).

разработан алгоритм ведения пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции, включающий: контроль гликемии (натощак и постпрандиально) в сроках 1, 3, 6 и 15 мес у лиц без СД в анамнезе; для пациентов с СД: контроль уровня креатинина с подсчетом СКФ, ферритина, АЧТВ, тропонина, Д-димера каждые 3 месяца в течение первых 15 месяцев после перенесенной COVID-19 инфекции. Патогенетически обоснованным подходом в профилактике тромботических осложнений у пациентов с СД является предпочтительное назначение прямых антикоагулянтов (под контролем коагулограммы) не менее 3 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции, а также иАПФ, бета-блокаторов, статинов, фибратов в связи с их потенциально протективным влиянием на эндотелий сосудов.

Достоверность результатов исследования подтверждается корректностью применения в работе теоретического подхода, методов, точностью произведенных проверок, достаточным объёмом выборки, применением современных статистических методов, полученных клинических, биохимических методов; полученные результаты основываются на сопоставлении с зарубежными и отечественными исследованиями; заключения и полученные результаты были подтверждены уполномоченными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Выбор оптимальной тактики сахароснижающей терапии, а также мониторинг возможных сердечно-сосудистых осложнений и осложнений со стороны системы гемостаза позволит снизить непосредственные затраты здравоохранения на лечение сердечно-сосудистых и других событий, реабилитацию пациентов, косвенные затраты, связанные с потерей трудоспособности самого пациента, а также уходом за ним родственников, что отрывает их от выполнения трудовых обязанностей. Точный расчет экономической значимости результатов требует дополнительных исследований. Данное исследование среди лиц с сахарным диабетом проведено впервые в Узбекистане.

Внедрение результатов исследования. Научно-практические результаты исследования, полученные в результате изучения

гипергликемических состояний и сахарного диабета в остром периоде COVID-19 и в постковидном периоде, внедрены в клиническую практику Ташкентского городского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии на основании приказа №110 от 17.05.2023 года, Ташкентского областного эндокринологического диспансера на основании приказа №22/1 от 20.05.2023 года, в Ферганский областной эндокринологический диспансер на основании приказа №84 от 30.12.2022 года и Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний на основании приказа №5-I^a от 17.01.2023 года.

Новые эпидемиологические данные о возникновении сахарного диабета в 7,94% после коронавирусной инфекции, а также наличие СД 2 типа у 15,19% и СД 1 типа у 4,24% пациентов с COVID-19 показали высокий риск коронавирусной инфекции для пациентов с диабетом.

Своевременное начало патогенетического лечения сахарного диабета с выбором тактики с учетом уровня антител к глутаматдекарбоксилазе способствует быстрому достижению целевого уровня гликемии, снижает риск развития осложнений сахарного диабета.

Профилактика развития осложнений у больных сахарным диабетом после COVID-19 поможет быстрее достичь целевых показателей контроля гликемии, снизить риск развития осложнений сахарного диабета.

Лечение эндотелиальной дисфункции и профилактика осложнений после COVID-19 у больных сахарным диабетом имеют экономическую эффективность за счет снижения госпитализации и инвалидизации пациентов.

У пациентов с СД 2 типа, находящихся на инсулинотерапии, для своевременной коррекции дозы инсулина необходим частый контроль гликемии и кетоновых тел в моче; пациентам, получающим пероральные гипогликемические препараты, при легком течении коронавируса коррекции терапии не требуется, однако рекомендуется воздержаться от назначения натрий-глюкозных котранспортеров 2 типа при диарее, тошноте, а также контролировать дозу препаратов сульфонилмочевины для предотвращения риска гипогликемии. Больным с СД 2 типа со среднетяжелым и тяжелым течением коронавирусной инфекции требуется госпитализация и инсулинотерапия. При этом рекомендовано временно отменить таблетированные сахароснижающие препараты и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1. Выявлено возможное протективное влияние метформина и ингибиторов дипептидилпептидазы 4-го типа на риск госпитализации по поводу COVID-19.

В острой фазе COVID-19 и через 3-15 мес лечения глюкокортикоидами низкий уровень антител к компонентам поджелудочной железы у больных сахарным диабетом позволяет предположить возможное протективное действие ГКС, применяемых в остром периоде, в отношении аутоиммунных заболеваний в отдаленном периоде; относительно более низкие уровни

сосудистых молекул адгезии 1 у пациентов, получавших дексаметазон для лечения COVID-19, даёт основания предполагать снижение риска эндотелиальной дисфункции у этих пациентов в долгосрочной перспективе.

Лечение пациентов с диабетом во время и после COVID-19, а также наблюдение и лечение пациентов без диабета после COVID-19 согласно разработанному алгоритму могут предотвратить развитие тяжелых осложнений диабета и преждевременную смертность в трудоспособном возрасте.

Лечение сахарного диабета без осложнений требует в среднем 1 200 000 сумов, в то время как лечение осложненных случаев требует затрат около 10 000 000 сумов. Следование разработанным алгоритмам позволяет сэкономить около 8-9 миллиона сум.

Письмо № 01-06/842 о внедрении результатов научных исследований Алиевой Анны Валерьевны на тему «Гипергликемические состояния и сахарный диабет в остром периоде COVID-19 и в постковидном периоде» в других учреждениях здравоохранения направлено Республиканским специализированным научно-практическим медицинским центром эндокринологии в Министерство здравоохранения Республики Узбекистан 22 сентября 2022 года.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 6 научно-практических конференциях, в том числе на 4 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, из них 11 статей в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных результатов докторских диссертаций, в том числе 5 статей в местных журналах, 6 статей в зарубежной печати, 7 тезисов, из них 5 зарубежных, 2 местных.

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, шести глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка цитируемой литературы и приложений. Объем диссертации составляет 194 страницы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуется объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям науки и технологии республики, излагается научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Взаимосвязь коронавирусной инфекции и сахарного диабета**» проводится обоснование актуальности,

востребованности диссертации и соответствия исследований приоритетным направлениям развития науки и технологии республики, а также обзор международных научных исследований по теме диссертации. Проанализирована проблема взаимосвязи COVID-19 и сахарного диабета. Приведены данные о применении глюкокортикоидов в лечении COVID-19 и обсуждена их роль в развитии новых случаев сахарного диабета. Рассмотрена тактика коррекции гипергликемии на фоне терапии глюкокортикоидами. Приведены международные рекомендации, касающиеся мониторинга пациентов с сахарным диабетом, перенесших COVID-19. Приведен обзор данных литературы о влиянии сахароснижающих препаратов на течение COVID-19. Проанализированы системные нарушения, формирующиеся у пациентов с сахарным диабетом в постковидном периоде. В данной главе также освещаются вопросы изученности проблемы, связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами центра эндокринологии, а также цель и задачи данной научной работы.

Вторая глава диссертации **«Материалы и методы исследования гипергликемических состояний и сахарного диабета в остром периоде COVID-19 и в постковидном периоде»** включает в себя общую характеристику обследованных лиц, лабораторных и статистических методов исследования. Исследование включало ретроспективную часть с анкетированием 5023 жителей города Ташкент, перенесших коронавирусную инфекцию в 2020 году независимо от имеющегося сахарного диабета в анамнезе, и проспективную часть с обследованием 188 пациентов с СД 1 и 2 типа независимо от места жительства, получавших стационарное лечение в РСНПМЦЭ после перенесенной подтвержденной инфекции SARS-CoV-2.

Проведено анкетирование согласно анкете-опроснику, который включал вопросы, касающиеся возраста, наличие сахарного диабета, течения COVID-19 и наличие его осложнений.

Диагноз диабета определяли в соответствии с диагностическими критериями ВОЗ. Дата начала заболевания определялась как день появления первого признака или симптома. Все клинические исходы пациентов были представлены после завершения госпитального периода в конце исследования.

Антропометрические измерения включали в себя измерение веса (кг) и роста (см), с последующим расчетом ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$) по формуле Кетле.

Артериальное давление (мм рт.ст.) измеряли с помощью тонометра в положении сидя в спокойном состоянии по методу Короткова дважды с перерывом не менее 2 минут на каждой руке. Фиксировалось среднее значение измерений для систолического и диастолического давления.

Лабораторные исследования включали в себя определение общеклинических показателей – общего анализа крови, мочи, биохимический анализ крови с определением аланинаминотрансферазы,

аспартатаминотрансферазы, ГГТ, мочевины, креатинина биохимическими методами, гликемии натощак и через 2 часа после еды биохимическим глюкозооксидазным методом, липидного спектра, гликированного гемоглобина биохимическими реактивами Human, С-реактивного белка количественным методом, IL-6, коагулограммы, включая фактор Виллебранта и Д-димер, с помощью иммунохемилюминесцентного метода проводилось определение прокальцитонина, гормональные исследования – определение тиреотропного гормона (ТТГ), витамина Д и В12, инсулина, С-пептида, также методом ИХЛА определялись молекулы клеточной адгезии ICAM и VCAM, антитела к инсулину, глутаматдекарбоксилазе (ГАД) и островковым клеткам поджелудочной железы. Лабораторные исследования проводились на базе центральной клинической лаборатории РСНПМЦЭ имени академика Ё.Х.Туркулова.

Антитела к вирусу SARS-CoV-2 определялись на анализаторе Cobas методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа с количественным определением антител к рецептор-связывающему домену спайк (S) белка вируса в плазме крови с использованием реактивов Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S.

Уровни инсулина, С-пептида, ферритина, интерлейкина 6, тиреотропного гормона (ТТГ), витамина В12, витамина D определялись количественно в плазме крови электрохемилюминесцентным иммунотестом ECLIA на иммунохимическом анализаторе Cobas с помощью соответствующих реактивов.

Уровни молекул клеточной адгезии ICAM и VCAM, антител к инсулину, глутаматдекарбоксилазе (ГАД) и островкам поджелудочной железы определялись количественно иммуноферментным методом.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы STATA версии 17.0. Описательная статистика приведена в виде средней величины (mean) \pm SD. Непараметрические данные приведены в абсолютных числах с указанием %. Для определения зависимости течения и исходов COVID-19 от возраста, веса, длительности диабета и предшествовавшей сахароснижающей терапии мы провели одномерный логистический регрессионный анализ с вычислением отношения шансов и 95% доверительного интервала.

Для оценки риска развития тяжелого течения COVID-19 в изучаемых группах пациентов мы провели анализ множественной логистической регрессии с выявлением наиболее важных факторов риска тяжелого течения заболевания. Результаты расценивались как статистически значимые при $p < 0,05$.

Третья глава диссертации «**Особенности течения COVID-19 в зависимости от наличия или отсутствия сахарного диабета**» состоит из

трех подглав и содержит данные о структуре заболеваемости COVID-19 в разрезе клинических форм, анализ влияния ряда факторов на тяжесть течения COVID-19, а также анализ клинических проявлений COVID-19 в зависимости от наличия или отсутствия сахарного диабета на примере г.Ташкента.

Всего было обследовано 5023 жителя, из них 3648 (72,63%) не имели задокументированного диагноза «Сахарный диабет», 213 человек (4,24%) имели СД 1 типа, 763 пациента (15,19%) имели ранее установленный диагноз СД 2 типа и у 399 (7,94%) диагноз «Сахарный диабет» был установлен впервые во время или непосредственно после перенесенной коронавирусной инфекции.

Среди пациентов с СД 2 типа чаще имели место сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания по сравнению с другими группами: немногим меньше половины пациентов данной группы страдали артериальной гипертензией, треть имела хроническую сердечную недостаточность.

47,4% пациентов с СД 1 типа перенесли инфекцию в легкой форме, в то время как для СД 2 типа и впервые выявленного диабета были характерны средне-тяжелое и тяжелое течение. Также лица с СД 2 типа и впервые выявленным СД чаще имели пневмонию, им чаще требовалось назначение дексаметазона.

Летальность была в 5 раз выше среди лиц с СД 2 типа по сравнению с группой без СД.

Увеличение возраста больного имеет негативное влияние на возможность легкого течения болезни, за исключением пациентов с СД 1 типа; у пациентов без СД и пациентов с впервые выявленным СД ОШ являются одинаковыми (учитывая разные доверительные интервалы), в то время как влияние возраста у пациентов с СД 2 типа меньше. Наибольший эффект возраст имеет на тяжелое течение болезни (0,063 для всей выборки), тем не менее у пациентов с СД 2 типа этот показатель почти вдвое меньше. Это можно объяснить тем, что в группе пациентов с СД 2 типа средний возраст был значимо выше по сравнению с другими группами.

Для тяжести течения COVID-19 значимую роль играет избыточный вес/ожирение, а также наличие СД. Пациенты с СД более подвержены тяжелому течению COVID-19, при этом наибольший риск тяжелого течения имеют лица с СД 2 типа (ОШ 3,829, 95% ДИ 2,991-4,901). Впервые выявленный СД ассоциирован с тяжелым течением вирусной инфекции (ОШ 2,232, 95% ДИ 1,585-3,142). При проведении анализа случай-контроль с попарным сравнением по полу и возрасту между изучаемыми группами, лица с СД 2 типа чаще нуждались в госпитализации (ОШ 1,889; 95% ДИ 1,163-3,132, $p=0,0088$) по сравнению с лицами без СД. При коррекции по полу данная закономерность сохранялась только у мужчин: относительный риск госпитализации составил 2,75 (95% ДИ 1,384-5,847, $p=0,0025$).

Анализ факторов риска тяжелого течения COVID-19 методом логистической регрессии показал значимость следующих факторов риска тяжелого течения COVID-19: наличие любого типа сахарного диабета (1 типа, 2 типа или впервые выявленный в период острого заболевания); повышенный ИМТ: повышение ИМТ на каждый 1 кг/м² повышало риск тяжелого течения COVID-19 на 7,2%; возраст: каждый год жизни повышал риск тяжелого течения COVID-19 на 4,5%; а также наличие артериальной гипертензии.

В четвертой главе диссертации **«Гипергликемии на фоне приема глюкокортикоидов при лечении COVID-19»** приведено описание анализа возникновения гипергликемий на фоне приема глюкокортикоидов при лечении коронавирусной инфекции в амбулаторных и стационарных условиях. Глава состоит из двух подглав: «Особенности течения COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом, получавших или не получавших терапию глюкокортикоидами во время острого периода коронавирусной инфекции» и «Отдаленные последствия COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом, получавших или не получавших терапию глюкокортикоидами во время острого периода коронавирусной инфекции».

Среди обследованных пациентов 126 (67%) и 62 (33%) были идентифицированы как пациенты, получившие терапию дексаметазоном и без дексаметазона соответственно. Средний возраст пациентов 49,74±19,3 лет, на терапии с дексаметазоном 58,05±9,46 лет, без дексаметазона 46,26±21,14 лет, ($p < 0,01$), что говорит о том, что люди более старшего возраста нуждались в терапии дексаметазоном. Лица, которые нуждались в терапии глюкокортикоидами, составили более старшую группу – средний возраст на 12 лет старше группы лиц, которым не было необходимости в назначении дексаметазона во время COVID-19. Также это были лица с более длительным стажем диабета – 9 лет по сравнению со средним стажем в 6,6 лет среди не получавших дексаметазон пациентов.

В остром периоде COVID-19 показания для назначения глюкокортикоидов остаются актуальными и для пациентов с сахарным диабетом. Эти лица достоверно чаще нуждались в госпитализации по причине тяжелого течения COVID-19 и развития пневмонии.

Более тяжелое течение COVID-19 и более выраженная симптоматика была у пациентов с диабетом со стажем, и получавших терапию с дексаметазоном, однако разница недостоверная.

Поскольку открытым остаётся вопрос об отдаленных последствиях инфекции COVID-19, в том числе и у пациентов с сахарным диабетом, а также среди них – у тех, кто получал препараты глюкокортикоидов в остром периоде вирусного заболевания, были проанализированы данные клинико-лабораторных исследований в отдаленном периоде (от 1 до 24 мес.).

У пациентов, не получавших терапию дексаметазоном, была более высокая гликемия через 2 часа после еды по сравнению с пациентами, получавшими дексаметазон. Среди лиц, получавших дексаметазон, была более выражена протеинурия, были выше показатели мочевины, креатинина. Не было получено статистической разницы в показателях липидного спектра и коагулограммы. Не наблюдалось статистически значимой разницы в показателях ТТГ, ферритина и инсулина, находившихся в пределах референсных значений в обеих группах.

Среди лиц, получавших дексаметазон, были выше показатели С-пептида, в то время как уровень сосудистых молекул клеточной адгезии VCAM1, антител к инсулину, ГАД и островкам поджелудочной железы были ниже. При этом СД после перенесенной коронавирусной инфекции впервые был зарегистрирован у 25,81% пациентов, получавших ГКС и 11,11%, не получавших ГКС в остром периоде вирусной инфекции ($\chi^2=6,691$, $p=0,010$) – т.е. достоверно чаще.

Кроме того, в проведенном нами ретроспективном исследовании, включавшем 5023 пациента, перенесших COVID-19 в 2020 году, проживавших в городе Ташкенте, была показана четкая связь между приемом глюкокортикоидов и возникновением новых случаев сахарного диабета: отношение шансов развития сахарного диабета при приеме глюкокортикоидов составило 2,17 (95% ДИ 1,763-2,669, $p<0,0001$).

Обращает на себя внимание, что из 17 пациентов, с повышенным уровнем антител к ГАД, 12 составили пациенты с СД 2 типа, зарегистрированным до заболевания COVID-19: средний стаж у этих пациентов составил $8,42\pm 6,83$ года (от 3 до 28 лет).

Из 12 пациентов с СД 2 типа с высоким уровнем антител к ГАД, 7 (58,33%) получали инсулинотерапию, 4 (33,33%) получали метформин, из них 1 (8,33%) получал инсулин в комбинации с метформином и сульфонилмочевинной, 1 (8,33%) – инсулин с iSGLT2, 1 (8,33%) – метформин с иДПП4, 1 (8,33%) – метформин с арГПП1, 1 (8,33%) – иДПП4. Пациенты с повышенным уровнем антител к ГАД не отличались по уровню HbA1c ($9,99\pm 2,34\%$) от пациентов с нормальным уровнем антител к ГАД ($2,79\pm 2,08\%$, $p=0.102$). Ни один из пациентов с СД2 и повышенным уровнем антител к ГАД не перенес тяжелого течения COVID-19, четверо (33,33%) перенесли коронавирусную инфекцию средней степени тяжести, остальные – легкую форму COVID-19.

Что касается впервые возникших осложнений сахарного диабета у исследуемых пациентов, были получены следующие данные: среди ранних осложнений СД выступали ангиопатия (4%), нарушения со стороны глаз (14%), получение гемодиализа (1%), некоторые больные были вынуждены перейти с ПССП на инсулинотерапию (4%).

К другим осложнениям можно отнести аритмии (6%), артрозы (2%), когнитивные нарушения (8%) и перикардит (1%).

Несмотря на доказанный риск развития новых случаев СД на фоне приема ГКС у лиц, получавших дексаметазон в остром периоде коронавирусной инфекции, в отдаленном периоде уровень сосудистых молекул клеточной адгезии VCAM1, антител к инсулину, ГАД и островкам поджелудочной железы были ниже, что может свидетельствовать о протективной роли ГКС в патогенезе поражения бета-клеток поджелудочной железы, в котором триггером может явиться вирус SARS-CoV-2.

Более низкий уровень антител к компонентам поджелудочной железы в отдаленном периоде после перенесенной инфекции COVID-19 позволяет выдвинуть гипотезу о возможном защитном эффекте глюкокортикоидов при их применении в остром периоде COVID-19 в отношении аутоиммунных заболеваний. Интересным является тот факт, что среди пациентов с СД 2 типа, имевших задокументированный диабет на момент заболевания COVID-19, в сроки через 1-24 месяца после вирусной инфекции были обнаружены повышенные уровни антител к ГАД, при этом у этих пациентов не было необходимости в переводе на инсулинотерапию с целью компенсации гликемии после реконвалесценции. Что касается более низкого уровня сосудистых молекул клеточной адгезии VCAM 1 у пациентов, получавших дексаметазон при лечении COVID-19, можно предварительно предположить более низкий риск эндотелиальной дисфункции у пациентов данной группы в отдаленном периоде.

На фоне приёма ГКС повышается риск манифестации СД, декомпенсации гликемического профиля, а также возникновения транзиторной гипергликемии.

Контроль и коррекция гликемии с учетом профиля действия конкретного глюкокортикоида соответствующим препаратом инсулина обеспечивает улучшение гликемического профиля и, соответственно, исходов заболевания COVID-19.

В пятой главе диссертации **«Сравнительная эффективность сахароснижающих препаратов, влияние сахароснижающей терапии, предшествовавшей заболеванию COVID-19, на течение, прогнозы и исходы»** приводятся результаты анализа влияния сахароснижающих препаратов, применявшихся во время пандемии коронавирусной инфекции на основании анализа данных когорты пациентов с СД 1 и 2 типа, из когорты пациентов с СД 1 (213 пациентов) и 2 (763 пациента) типа, из числа 5023 лиц, перенесших COVID-19 в г.Ташкенте в 2020 г. Из них отобрано 234 пациента (120 мужчин (51,28%) и 114 женщин (48,72%)), у которых сахароснижающая терапия не менялась в течение как минимум 6 месяцев, предшествовавших заболеванию коронавирусной инфекцией. Средний возраст пациентов

составил $56,89 \pm 13,50$ лет. Средняя длительность диабета составила $8,43 \pm 5,81$ лет.

14,96% имели легкое течение коронавирусной инфекции, 58,97% - средне-тяжелое, 26,07% - тяжелое. Были госпитализированы в остром периоде коронавирусной инфекции 65,38%. Средняя длительность госпитализации во время острого периода COVID-19 $8,68 \pm 1,95$ дней. 73,93% перенесли пневмонию, 65,81% пациентов получали дексаметазон. Умерло 5 (2,14%) пациентов. Средний возраст $58,8 \pm 8,93$ лет. Из умерших пациентов 4 были мужчинами, 1 – с СД 1 типа, все с ожирением 1 степени, длительностью СД от 1 до 10 лет (средняя длительность СД $6,25 \pm 3,30$ лет), двое получали метформин (1 – в сочетании с человеческими инсулинами, 1 – в сочетании с аналоговыми инсулинами и иДПП-4), двое – ПСМ, один (пациент с СД 1 типа) – аналоговые инсулины. У всех умерших отмечалось тяжелое течение коронавирусной инфекции с двусторонней пневмонией, при этом госпитализировано было только трое (средняя длительность пребывания в стационаре $7,5 \pm 3,32$ дня), ГКС получали два пациента.

Анализ методом логистической регрессии показал, что среди пациентов с СД 2 типа, получавших аналоговые инсулины, риск развития пневмонии составил 9,656 (95% ДИ 1,260-73,979).

В отношении риска госпитализации прием инсулинов или ПСМ пациентами с СД 2 типа повышал шансы необходимости в госпитализации, при этом ОШ госпитализации у пациентов, принимавших аналоговые инсулины, оказался на порядок выше (21,720).

Для пациентов с СД 1 типа при анализе зависимости тяжести течения COVID-19 от типа получаемого инсулина, ОШ тяжелого течения при получении аналоговых инсулинов составило 19,778, 95% ДИ 3,385-115,562, $p=0,001$. Для человеческих инсулинов таких результатов не получено: ОШ 2,198, 95% ДИ 0,441-10,961, $p=0,337$.

В отношении пневмонии тип получаемого инсулина не имел значения: ОШ развития пневмонии для лиц, получавших человеческие инсулины, составил 3,556, 95% ДИ 0,916-13,808, $p=0,067$, для аналоговых инсулинов ОШ 6,667, 95% ДИ 0,765-58,132, $p=0,086$.

При анализе влияния отдельных сахароснижающих препаратов мы провели поправку на возраст и пол с соответствующими группами сравнения с расчетом коэффициента Хи-квадрат Мак-Немара и ОШ. Прием метформина не показал в данном анализе влияния на тяжесть течения COVID-19, наличие пневмонии, исходы в виде выздоровления или смерти, необходимость в госпитализации и в применении дексаметазона. В отношении симптомов, лица, получавшие метформин в анализе случай-контроль с попарным сравнением чаще предъявляли жалобы на одышку (ОШ 4,667; 95% ДИ 1,896-13,784, $p=0,002$), боли в грудной клетке (ОШ 3,7; 95% ДИ 1,804-8,342;

$p=0,0001$), чаще отмечали нарушения ритма и ощущение сердцебиений (ОШ 3,571; 95% ДИ 1,502-9,779, $p=0,0021$).

После поправки на возраст и пол, лица, получавшие человеческие инсулины, также достоверно чаще нуждались в госпитализации: ОШ 2,857 (95% ДИ 1,161-7,997, $p=0,0192$). Разницы в отношении тяжести течения заболевания, исходов и клинических проявлений получено не было.

Корреляционный анализ не показал значимых связей между принимаемыми сахароснижающими препаратами и течением коронавирусной инфекции. Анализ методом логистической регрессии показал высокий риск пневмонии (9,656 (95% ДИ 1,260-73,979)) у пациентов с СД 2 типа, получавших аналоговые инсулины. Пациенты с СД 2 типа, получавшие инсулин или ПСМ, имели высокие шансы необходимости в госпитализации. Риск летального исхода, тяжести течения COVID-19 и потребности в назначении дексаметазона не зависел от вида получаемой сахароснижающей терапии.

В шестой главе диссертации «**Системные нарушения, формирующиеся у пациентов с сахарным диабетом и COVID-19**» обсуждены тромбозы и коагулопатии у пациентов с СД в отдаленном периоде после перенесенной коронавирусной инфекции. Приведены случаи из практики и их обсуждение с данными литературы. Также приведен анализ осложнений сахарного диабета и COVID-19 в отдалённом периоде в течение 3-24 месяцев после острого периода вирусной инфекции на базе изучения 188 пациентов в проспективной части исследования. В комплексе риск развития постковидных осложнений был ниже при приеме бигуанидов – метформина – и ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (iSGLT2). Изучены уровни молекул клеточной адгезии ICAM и VCAM в качестве показателей эндотелиальной дисфункции в постковидной периоде у 136 пациентов с СД 2 типа. Уровень VCAM-1 оставался повышенным до 24 месяцев после COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Он был статистически значимо выше у пациентов, регулярно принимавших ривароксабан (174.65, 95%ДИ 134.2-215.1 vs 618.12, 95%ДИ 542.04-694.19), бета-блокаторы (466.39, 95% ДИ 373.91-558.87 vs 676.35, 95% ДИ 578.15-774.56), иАПФ (417.76, 95% ДИ 314.72-520.81 vs 674.82, 95% ДИ 586.86-762.77), статины (318.65, 95% ДИ 238.54-398.75 vs 717.02, 95% ДИ 630.12-803.91) и фибраты (235.35, 95% ДИ 133.96-336.75 vs 902.53, 95% ДИ 812.43-992.63). При этом мы не получили статистически значимой разницы в уровне молекул VCAM-1 в зависимости от сахароснижающей терапии, приема препаратов ацетилсалициловой кислоты или клопидогреля. Интересно, что уровень VCAM-1 был значимо ниже у пациентов, получавших дексаметазон (423.76, 95% ДИ 332.37-515.14 vs 664.26, 95% ДИ 572.79-755.72) и ремдесивир (244.29, 95% ДИ 160.25-328.32 vs 666.07, 95% ДИ 586.89-745.25) во время лечения COVID-19, однако разницы

среди пациентов, получавших или не получавших фавипиравир, мы не получили. Также уровень молекул VCAM-1 был статистически значимо выше среди пациентов с артериальной гипертензией, не получавших гипотензивные препараты (851.09, 95% ДИ 597.77-1104.42 vs 527.93, 95% ДИ 461.99-593.86). Таким образом, эндотелиальная дисфункция может сохраняться до 24 месяцев после перенесенного COVID-19, поэтому пациентов с СД 2 типа необходимо тщательно мониторировать в плане риска развития постковидных сосудистых осложнений. Оправданное назначение дексаметазона в остром периоде COVID-19 может иметь положительное влияние на эндотелий. Оральные антикоагулянты, бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, статины и фибраты могут иметь потенциально протективное влияние на эндотелий сосудов в постковидном периоде, однако необходимо проведение дальнейших исследований.

Снижение уровня нейтрализующих антител к вирусу SARS-CoV-2 наблюдается к 7-9 месяцу после перенесенной инфекции с последующим повышением к 19-24 месяцу. Возможно, это связано с повторным контактом с вирусом, что не проявляется клинически. Обращает на себя внимание стойко высокий уровень интерлейкина 6 на протяжении 24 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции с максимальным подъемом уровня к 4-6 месяцу, что сопровождается повышением уровня прокальцитонина в этих же сроках. Повышение уровня ферритина наблюдается максимально в 7-9 и 13-18 месяцев после острого периода COVID-19. Уровень С-реактивного белка сохраняется повышенным до 2 лет после перенесенной коронавирусной инфекции с максимальным подъемом от 7 до 15 месяцев.

На протяжении всего периода (до 2 лет) сохраняется риск развития тромбозов, что проявляется повышением уровня Д-димера у 10-50% пациентов, с максимальным повышением в сроках 7-9 месяцев. Повышение фактора Виллебранта отмечается от 4 до 9 месяцев после перенесенной инфекции. При этом значимых отклонений основных показателей коагулограммы – фибриногена, АЧТВ, МНО и ПТИ не отмечается, что позволяет предположить, что контроль риска тромбозов и кровотечений в постковидный период с помощью стандартной коагулограммы будет недостаточным и неэффективным.

В исследуемой когорте пациентов отмечалось повышение уровня ГГТ в сроках от 4 до 18 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции, при этом значимых изменений уровня аминотрансфераз – АЛТ и АСТ не наблюдалось за исключением 16-18 месяцев после COVID-19, что может свидетельствовать не о поражении гепатоцитов непосредственно, а о системной реакции организма на воспаление с элементами повышения сосудистой проницаемости и аутоиммунных реакций.

Новые случаи диабета среди взрослых наблюдаются в среднем через 5,4 месяца (95% ДИ 3,5-7,3) после COVID-19, однако чаще диабет был выставлен на сроках 1 мес после COVID-19, второй небольшой подъем заболевания пришёлся на 3-6 мес, следующий высокий пик заболевания СД пришёлся на 15й месяц после перенесенного COVID-19, что совпадает с пиком подъема уровня антител к ГАД и инсулину в эти сроки.

При этом пациенты с впервые выявленным диабетом характеризовались более молодым возрастом по сравнению с пациентами СД со стажем, более низкими показателями АД (нормальный уровень АД), индекса массы тела ($23,55 \pm 1,13$ кг/м²), креатинина, ГГТ, ферритина и интерлейкина 6. Однако уровень С-пептида был достоверно ниже показателей пациентов с СД 2 типа со стажем ($2,84 \pm 0,31$ нг/мл vs $4,35 \pm 0,39$ нг/мл, $p=0,0027$) и не отличался от уровня С-пептида пациентов с СД 1 типа ($2,61 \pm 2,49$, $p=0,927$), что свидетельствует о сниженной секреторной способности бета-клеток поджелудочной железы у пациентов с СД, возникшим после коронавирусной инфекции. При этом только 87,3% пациентов с впервые выявленным СД получали инсулин.

Обращает на себя внимание высокий уровень антител к ГАД у пациентов с впервые выявленным СД, что косвенно свидетельствует о повреждении бета-клеток поджелудочной железы под воздействием вируса SARS-CoV-2.

Сроки повышения показателей крови и осложнений у пациентов с СД после перенесенной COVID-19 инфекции.

Показатель	Сроки повышения
Д-димер	0-3, 7-9 и 19-24 мес
Фактор Виллебранда	4-9 мес
Тромбозы	4-6 мес
Гнойные осложнения на стопе	4-6, 16-24 мес
Прокальцитонин	4-6, 16-18 мес
Прогрессирование полинейропатии	0-6 мес
Васкулиты	6-12 мес
IL 6	4-6 мес
Антитела к ГАД	10-12 мес
Антитела к островкам поджелудочной железы	7-9, 19-24 мес
Антитела к инсулину	0-3, 13-18 мес
Снижение С-пептида	7-9 мес

Анализ осложнений в отдалённом период после перенесенной коронавирусной инфекции в зависимости от сахароснижающей терапии показал следующее. Уровни интерлейкина 6, ферритина и С-реактивного белка были достоверно выше в группе пациентов, получавших человеческие инсулины и достоверно ниже в группе пациентов, получавших метформин. Это, с одной стороны, подтверждает то, что причиной для госпитализации лиц, получающих инсулины, были воспалительные заболевания, в частности,

гнойные осложнения, и этим пациентам была необходима инсулиноterapia, а пациенты, получавшие метформин, имели меньше гнойных осложнений. С другой стороны, может свидетельствовать о противовоспалительном эффекте метформина.

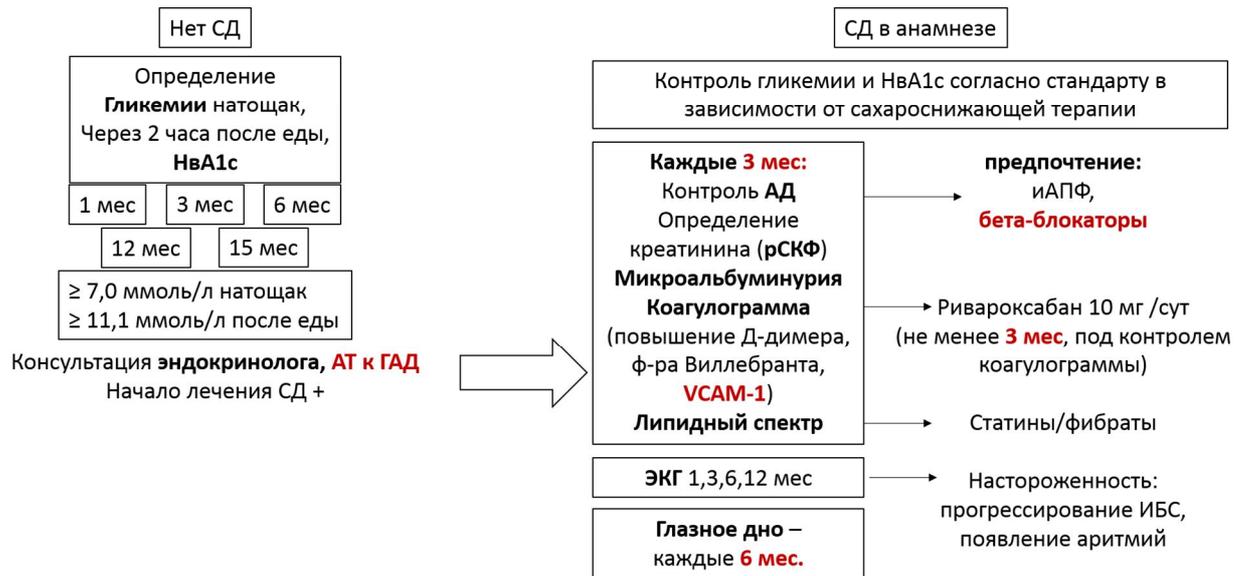
Со стороны системы гемостаза также наблюдается достоверно более высокий уровень Д-димера, фактора Виллебранда, фибриногена и при этом одновременно АЧТВ в группе лиц, получавших человеческие инсулины, и, наоборот, более низкие значения данных показателей в группе пациентов, получавших метформин. Пациенты, получавшие инсулины, имели более высокие показатели постпрандиальной гликемии (аналоги) и HbA1c (человеческие инсулины), в то время как пациенты, получавшие метформин и иДПП-4, имели достоверно более низкие значения HbA1c (последние, вероятно, в связи с одновременным приемом с метформином). Диабетическая полинейропатия прогрессировала менее интенсивно в группе лиц, получавших SGLT2i. Синдром диабетической стопы (нейропатическая форма, нейроишемическая форма, тромбозы и гнойные осложнения) достоверно чаще встречались в группе пациентов, получавших человеческие инсулины и достоверно реже – в группе пациентов, принимавших метформин, что согласуется с данными лабораторных исследований, приведенных выше и указывающих на наличие и интенсивность воспалительного процесса. Когнитивные нарушения достоверно чаще отмечались в группе пациентов, принимавших иДПП-4, что, на данный момент не находит логического объяснения и требует проведения дальнейших исследований. Впервые возникшая артериальная гипертензия отмечена достоверно чаще в группе пациентов, принимавших препараты сульфонилмочевины.

В комплексе риск развития постковидных осложнений был ниже при приеме бигуанидов – метформина – и ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (iSGLT2).

Наиболее высокий уровень молекул клеточной адгезии ICAM-1 наблюдался у пациентов, принимавших препараты сульфонилмочевины. Антитела к инсулину были достоверно выше в группе пациентов, получающих человеческие инсулины, что может быть свидетельством иммуногенного свойства некоторых человеческих инсулинов. Недостоверно повышенным был уровень антител к ГАД в группах пациентов, получавших инсулины (аналоговые и человеческие) и иДПП-4. Антитела к клеткам островков имели тенденцию к повышению в группе пациентов, принимавших препараты сульфонилмочевины и метформин.

На основании проведенных исследований приведены алгоритмы ранней диагностики, лечения, мониторинга и диспансеризации пациентов с сахарным диабетом, развившимся на фоне COVID-19.

Алгоритм ведения пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции



Прим.:

АТ к ГАД – антитела к глутаматдекарбоксилазе

иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

НвА1с – гликированный гемоглобин

VCAM – сосудистые молекулы клеточной адгезии

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам диссертационной работы «Гипергликемические состояния и сахарный диабет в остром периоде COVID-19 и в постковидном периоде» на соискание учёной степени доктора медицинских наук (DSc) могут быть сделаны следующие выводы:

1. Из 5023 проанализированных пациентов, перенесших COVID-19 в г.Ташкенте, у 7,94% СД был впервые диагностирован во время инфекции COVID-19, 4,24% страдали СД 1 типа, 15,19% имели СД 2 типа, 72,63% не имели нарушений углеводного обмена. Транзиторная гипергликемия была зарегистрирована в 56,05% от числа госпитализированных лиц и 11,1% от числа зарегистрированных случаев коронавирусной инфекции в г. Ташкенте.

2. СД, избыточный вес и ожирение были связаны с тяжелым течением COVID-19 и встречались в 57,31%, 48,04% и 54,67% случаев тяжелого течения, тогда как среди общего числа пациентов, перенесших COVID-19, СД, избыточный вес и ожирение наблюдались, соответственно, в 27,37%, 30,94% и 21,12% случаев. Наиболее значимый риск тяжелого течения имели лица с СД 2 типа.

3. Новые случаи диабета среди взрослых (16,7% СД 1 типа, 78,57% СД 2 типа и 4,76% LADA) наблюдаются в среднем через 5,4 месяца после COVID-19, с пиками заболеваемости на 1, 3-6 и 15й мес после перенесенного COVID-19, соответствующими пикам подъема уровня антител к ГАД и инсулину в эти сроки.

4. Показана четкая связь между приемом глюкокортикоидов и возникновением новых случаев сахарного диабета: отношение шансов развития сахарного диабета при приеме глюкокортикоидов составило 2,17 (95% ДИ 1,763-2,669, $p < 0,0001$). При наличии избыточного веса риск развития диабета повышен на 32%, ожирения – в 2,1 раз (95% ДИ 1,704-2,692, $p < 0,0001$), среди лиц, получавших глюкокортикоиды и имевших избыточный вес, шансы развития диабета выравнивались, в то время как для лиц с ожирением риск развития диабета оставался высоким и составил 1,73 (95% ДИ 1,298-2,305, $p = 0,0002$).

5. Установлен потенциально протективный эффект метформина и иДПП4 в отношении риска госпитализации пациентов по причине COVID-19 (ОШ 0,847, 95% ДИ 0,486-1,475, $p = 0,557$ для метформина и ОШ 3,993, 95% ДИ 0,994-16,039, $p = 0,051$ для иДПП4 по сравнению с лицами без СД). Скорректированный анализ случай-контроль не выявил статистически значимой разницы в тяжести течения заболевания, необходимости в госпитализации или назначении ГКС, и смертности в зависимости от сахароснижающей терапии, предшествовавшей заболеванию COVID-19.

6. Более низкий уровень антител к компонентам поджелудочной железы у лиц с сахарным диабетом, получавших терапию глюкокортикоидами в остром периоде COVID-19, в течение 3-15 месяцев после острого периода COVID-19 (антитела к ГАД $6,39 \pm 25,41$ Ед/мл против $70,45 \pm 316,83$ Ед/мл, $p = 0,02$; антитела к островкам поджелудочной железы $1,56 \pm 5,12$ нг/мл против

3,67±7,56 нг/мл, $p=0,04$; антитела к инсулину 3,47±3,12 Ед/мл против 5,75±11,46 Ед/мл, $p=0,04$) позволяет выдвинуть гипотезу о возможном защитном эффекте глюкокортикоидов при их применении в остром периоде COVID-19 в отношении аутоиммунных заболеваний.

7. Показана тропность вируса SARS-CoV-2 к бета-клеткам поджелудочной железы, о чём свидетельствует выявление повышенных уровней антител к ГАД у 6,4% пациентов, имевших задокументированный СД 2 типа на момент заболевания COVID-19, в сроки через 1-24 месяцев после вирусной инфекции, при этом только 7 (58,33%) получали инсулинотерапию. Ни один из пациентов с СД2 и повышенным уровнем антител к ГАД не перенес тяжелого течения COVID-19, четверо (33,33%) перенесли коронавирусную инфекцию средней степени тяжести, остальные – легкую форму COVID-19.

8. Более низкий уровень сосудистых молекул клеточной адгезии VCAM 1 у пациентов, получавших дексаметазон при лечении COVID-19 (423,75±347,56 нг/мл против 657,78±480,50 нг/мл, $p<0,001$), позволяет предположить более низкий риск эндотелиальной дисфункции у пациентов данной группы в отдаленном периоде.

9. Для пациентов с сахарным диабетом, перенесшим COVID-19, характерны в первую очередь, нарушения со стороны системы гемостаза, связанные с эндотелиальной дисфункцией, что является триггером тромбоэмболических осложнений, среди которых лидируют нехарактерные для сахарного диабета тромбозы сосудов верхних конечностей и синустромбозы (13,4%), а также ускорение прогрессирования ИБС (64,8%), нефропатии (55,3%), автономной полинейропатии (27,4%), развитие васкулитов (23,5%) и когнитивных нарушений (6,1%).

10. Разработан алгоритм ведения пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции, включающий: контроль гликемии (натощак и постпрандиально) в сроках 1, 3, 6 и 15 мес у лиц без СД в анамнезе; для пациентов с СД: контроль уровня креатинина с подсчетом СКФ, ферритина, АЧТВ, тропонина, Д-димера каждые 3 месяца в течение первых 15 месяцев после перенесенной COVID-19 инфекции. Патогенетически обоснованным подходом в профилактике тромботических осложнений у пациентов с СД является предпочтительное назначение прямых антикоагулянтов (под контролем коагулограммы) не менее 3 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции, а также иАПФ, бета-блокаторов, статинов, фибратов в связи с их потенциально протективным влиянием на эндотелий сосудов.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING
THE SCIENTIFIC DEGREE DSc. 04/30.12.2019.Tib.30.02. AT
THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL
MEDICAL CENTER OF ENDOCRINOLOGY NAMED AFTER
ACADEMICIAN Ya.H.TURAKULOV**

ALIEVA ANNA VALEREVNA

**HYPERGLYCEMIC CONDITIONS AND DIABETES MELLITUS IN
ACUTE COVID-19 AND IN POST-COVID PERIOD**

14.00.03 - Endocrinology

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF SCIENCE (DSc)
ON MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT – 2023

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under B2022.3.DSc/Tib334.

The dissertation was prepared at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology.

The abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at (www.tma.uz) and on the website of “ZiyoNet” information-educational portal at (www.ziynet.uz).

Scientific adviser: **Ismailov Saydiganikhodja Ibragimovich**
Doctor of Medical Sciences, professor

Official opponents: **Rakhimova Gulnara Nishanovna**
Doctor of Medical Sciences, professor
Shagzatova Barno Khabibullaevna
Doctor of Medical Sciences, professor
Musabaev Erkin Isakovich
Doctor of Medical Sciences, professor

Leading organization: **NUO Kazakh-Russian Medical University**

The defense of the dissertation will take place on «____» _____ 2023, at _____ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent city, Olmazor district, Farabi street. 2. Tel/fax: (+99878)150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

The dissertation can be reviewed in the Information Resource Centre of the Tashkent Medical Academy, (registered No. ____), (Address: 100109. Tashkent city, Olmazor district, Farabi street. 2. Tel fax: (+99878) 150-78-14).

Abstract of the dissertation sent out on «____» _____ 2023 ear.
(mailing report №. ____ on «____» _____ 2023 ear).

A.G. Gadaev
Chairman of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, professor

D.A. Nabieva
Scientific Secretary of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, docent

Z.Y.Khalimova
Chairman of the Scientific Seminar under the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the research: to develop an algorithm for the diagnosis and treatment of hyperglycemic conditions and diabetes mellitus in the acute period of COVID-19 and in the post-COVID period.

The object of the study were 5211 patients undergone COVID-19: of them, 5023 residents of Tashkent who had COVID-19 in 2020 (regardless of the presence of carbohydrate metabolism disorders); 118 patients with known type 2 diabetes who had COVID-19; 70 patients over 18 years of age with diabetes diagnosed after or during COVID-19.

The scientific novelty of the study is as follows:

new epidemiological data on the incidence of diabetes mellitus in 7.94% after coronavirus infection, as well as the presence of type 2 diabetes in 15.19% and type 1 diabetes in 4.24% of patients with COVID-19 showed a high risk of coronavirus infection for patients with diabetes;

for the first time, an increase in the level of antibodies to glutamate decarboxylase has been shown, which plays a role in the pathogenesis of the disease in patients with diabetes diagnosed after coronavirus infection,

the role of vascular adhesion molecules VCAM-1 in the development of complications in patients with diabetes in the post-Covid period is showed;

the comparative effectiveness of glucose-lowering drugs and their impact on the course, prognosis and outcomes of COVID-19 in patients with type 2 DM is showed;

the protective effect of glucocorticoids when used in patients with severe COVID-19 is showed in terms of the development of autoimmune endocrinopathies and vascular complications in the post-Covid period;

algorithms for early diagnosis, treatment, monitoring and follow-up of patients with diabetes mellitus on the background of the COVID-19 pandemic has been developed.

The practical results of the study are as follows:

of the 5023 analyzed patients who had COVID-19 in Tashkent, 7.94% had diabetes for the first time during COVID-19 infection, 4.24% had type 1 diabetes, 15.19% had type 2 diabetes, 72.63% had no carbohydrate metabolism disorders. Transient hyperglycemia was registered in 56.05% of hospitalized persons and in 11.1% of the total number of registered cases of coronavirus infection in Tashkent;

diabetes mellitus, overweight and obesity were associated with severe COVID-19 and occurred in 57.31%, 48.04% and 54.67% of severe cases, while among the total number of patients who had COVID-19, diabetes, excess weight and obesity were observed in 27.37%, 30.94% and 21.12% of cases, respectively. Individuals with type 2 diabetes had the most significant risk of severe disease;

new cases of diabetes among adults (16.7% type 1 diabetes, 78.57% type 2 diabetes and 4.76% LADA) are observed on average at 5.4 months after COVID-19, with incidence peaks at 1st, 3rd, 6th and the 15th month after COVID-19, corresponding to the peaks in the rise in the level of antibodies to GAD and insulin during these periods;

a clear association was shown between glucocorticoids use and the occurrence of new cases of diabetes mellitus: the odds ratio for developing diabetes mellitus when taking glucocorticoids was 2.17 (95% CI 1.763-2.669, $p < 0.0001$). In the presence of overweight, the risk of developing diabetes was increased by 32%, in obesity – by 2.1 times (95% CI 1.704-2.692, $p < 0.0001$); among individuals receiving glucocorticoids and being overweight, the chances of developing diabetes were equal, while for obese individuals, the risk of developing diabetes remained high and amounted to 1.73 (95% CI 1.298-2.305, $p = 0.0002$);

a potentially protective effect of metformin and DPP4 inhibitors was established regarding the risk of hospitalization of patients due to COVID-19 (OR 0.847, 95% CI 0.486-1.475, $p = 0.557$ for metformin and OR 3.993, 95% CI 0.994-16.039, $p = 0.051$ for DPP4 inhibitors compared to persons without diabetes). An adjusted case-control analysis did not reveal a statistically significant difference in the severity of the disease, the need for hospitalization or the prescription of corticosteroids, and mortality depending on the glucose-lowering therapy preceding COVID-19 disease;

lower level of antibodies to pancreatic components in people with diabetes mellitus who received glucocorticoid therapy in the acute period of COVID-19, for 3-15 months after the acute period of COVID-19 (anti-GAD antibodies 6.39 ± 25.41 U/ml against 70.45 ± 316.83 U/ml, $p = 0.02$; antibodies to pancreatic islets 1.56 ± 5.12 ng/ml versus 3.67 ± 7.56 ng/ml, $p = 0.04$; antibodies to insulin 3.47 ± 3.12 U/ml versus 5.75 ± 11.46 U/ml, $p = 0.04$) allows us to hypothesize the possible protective effect of glucocorticoids when used in the acute period of COVID-19 for future autoimmune diseases;

the tropism of the SARS-CoV-2 virus to beta cells of the pancreas was showed, as evidenced by the detection of increased levels of antibodies to GAD in 6.4% of patients who had documented type 2 diabetes at the time of COVID-19 illness, within 1-15 months after a viral infection, while only 7 of these patients (58.33%) received insulin therapy. None of the patients with T2DM and elevated levels of antibodies to GAD had a severe course of COVID-19, four of them (33.33%) had moderate severe COVID-19, and the rest had a mild form;

lower levels of vascular cell adhesion molecule VCAM 1 in patients receiving dexamethasone for the treatment of COVID-19 (423.75 ± 347.56 ng/ml vs. 657.78 ± 480.50 ng/ml, $p < 0.001$) suggest lower risk of endothelial dysfunction in patients of this group in the long term;

patients with diabetes mellitus who have had COVID-19 are characterized primarily by disorders in the hemostatic system associated with endothelial dysfunction, which is a trigger for thromboembolic complications, among which the leading ones are vascular thrombosis of the upper extremities and sinus thrombosis, which is not typical for diabetes mellitus (13.4%), as well as acceleration of the progression of coronary artery disease (64.8%), nephropathy (55.3%), autonomic polyneuropathy (27.4%), development of vasculitis (23.5%) and cognitive impairment (6.1%).

An algorithm has been developed for the management of patients after a coronavirus infection, including: glycemic control (fasting and postprandial) at 1, 3, 6 and 15 months in persons without a history of diabetes; for patients with diabetes: monitoring of creatinine levels with calculation of GFR, ferritin, APTT, troponin, D-dimer every 3 months for the first 15 months after COVID-19 infection. A pathogenetically based approach to the prevention of thrombotic complications in patients with diabetes is the preferred prescription of direct anticoagulants (under the control of a coagulogram) for at least 3 months after coronavirus infection, as well as ACE inhibitors, beta blockers, statins, fibrates due to their potentially protective effect on the endothelium vessels.

Implementation of the research results:

The scientific and practical results of the study of hyperglycemic conditions and diabetes mellitus in the acute period of COVID-19 and in the post-Covid period, were introduced into the clinical practice of the Tashkent city branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology on the basis of order No. 110 dated May 17, 2023 year; Tashkent Regional Endocrinological Dispensary on the basis of Order No. 22/1 of May 20, 2023; to the Fergana Regional Endocrinological Dispensary on the basis of Order No. 84 of December 30, 2022; and the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Epidemiology, Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases based on order No. 5-I^a dated January 17, 2023.

New epidemiological data on the occurrence of diabetes mellitus in 7.94% after coronavirus infection, as well as the presence of type 2 diabetes in 15.19% and type 1 diabetes in 4.24% of patients with COVID-19 showed a high risk of coronavirus infection for patients with diabetes.

Timely initiation of pathogenetic treatment of diabetes mellitus with a choice of tactics taking into account the level of antibodies to glutamate decarboxylase helps to quickly achieve the target glycemic levels and reduces the risk of developing complications of diabetes mellitus.

Preventing the development of complications in patients with diabetes mellitus after COVID-19 will help to quickly achieve glycemic control targets and reduce the risk of developing complications of diabetes mellitus.

Treatment of endothelial dysfunction and prevention of complications after COVID-19 in patients with diabetes mellitus is cost-effective by reducing hospitalization and disability of patients.

In patients with type 2 diabetes who are on insulin therapy, timely adjustment of the insulin dose requires frequent monitoring of glycemia and ketone bodies in the urine. Patients receiving oral hypoglycemic drugs with a mild course of coronavirus do not require treatment adjustment, however, it is not recommended to use sodium-glucose cotransporters type 2 if there is a diarrhea or nausea, and to control the dose of sulfonylureas to prevent the risk of hypoglycemia. Patients with type 2 diabetes with moderate to severe coronavirus infection require hospitalization and insulin therapy. In this case, temporarily discontinuation of non-insulin treatment is recommended. A possible protective effect of metformin and dipeptidyl

peptidase type 4 inhibitors on the risk of hospitalization for COVID-19 has been identified.

In the acute phase of COVID-19 and after 3-15 months of treatment with glucocorticoids, the low level of antibodies to pancreatic components in patients with diabetes suggests a possible protective effect of GCS used in the acute period for autoimmune diseases in the long-term period. The relatively lower levels of vascular adhesion molecule 1 in patients treated with dexamethasone for COVID-19 suggests a reduced risk of endothelial dysfunction in these patients in the long term.

Treatment of patients with diabetes during and after COVID-19, as well as monitoring and treatment of patients without diabetes after COVID-19 according to the developed algorithm can prevent the development of severe complications of diabetes and premature mortality in working age.

Treatment of diabetes mellitus without complications requires an average of 1,200,000 soums, while treatment of complicated cases requires costs of about 10,000,000 soums. Following the developed algorithms allows saving about 8-9 million soums.

Letter No. 01-06/842 on the implementation of the results of scientific research by Anna Valerevna Alieva on the topic “Hyperglycemic conditions and diabetes mellitus in the acute period of COVID-19 and in the post-Covid period” in other health care institutions was sent by the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology to the Ministry of Health Republic of Uzbekistan on September 22, 2022.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, six chapters, conclusions and practical recommendations, a list of references, and supplement. The volume of the dissertation is 194 pages.

ЭЪЛОН КИЛИНГАН ИШЛАР РУЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Alieva A.V., Djalilov A.A., Khaydarova F.A., Alimov A.V., Khalilova D.Z., Talenova V.A., Alimova N.U., Aripova M.D., Sadikova A.S. Factors influencing the severity of COVID-19 course for patients with diabetes mellitus in Tashkent: a retrospective cohort study. *Obesity and metabolism*. 2023;20(2):92-103. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12801> (14.00.00; (3) Scopus).
2. Алиева А.В. Как оценить риск тромботических осложнений у пациентов с постковидным синдромом при нормальных показателях коагулограммы? // *Ж. Тиббиётда янги кун*, 2023, №9(59) – С.153-156 (14.00.00. № 22).
3. Халилова Д.З., Алиева А.В. Последствия коронавирусной инфекции у пациентов с сахарным диабетом в зависимости от сахароснижающей терапии // *Ж. Тиббиётда янги кун*, 2023, №9(59) – С.171-178 (14.00.00. № 22).
4. Алимов А.В., Хайдарова Ф.А., Алиева А.В., Алимова Н.У., Садикова А.С., Таленова В.А., Тожиева И.М. Гипергликемии на фоне терапии COVID-19-ассоциированной пневмонии глюкокортикоидами // *Ж. Juvenis scientia*, 2021, Том 7, №2 – С.5-11 (14.00.00; (25) Directory of Open Access Journals).
5. Алиева А.В. Показатели эндотелиальной дисфункции и частота тромботических осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в различные сроки после COVID-19 // *Ж. Juvenis scientia*, 2023, Том 9, №4 – С.35-41 (14.00.00; (25) Directory of Open Access Journals).
6. Хайдарова Ф.А., Алимова Н.У., Алиева А.В., Садикова А.С., Арипова М.Д. Влияние COVID-19 инфекции на развитие сахарного диабета 1 типа у детей и подростков // *Ж. Сахарный диабет.*, 2022, 25(1) – С.60-65 (14.00.00; (3) Scopus).
7. Alieva A.V. Analysis of the effect of hypoglycemic therapy preceding COVID-19 on its course and outcomes. *Am.J.Med. and Med.Sci.* – 2023. – 13(9). – P.1250-1254 (14.00.00, Америка мамлакатлари нашрлари, №2).
8. Khalilova D., Alieva A. Endothelial dysfunction in type 2 diabetes patients after COVID-19: how long should we be afraid of thrombosis? *Am.J.Med. and Med.Sci.* – 2023. – 13(9). – P.1255-1259 (14.00.00, Америка мамлакатлари нашрлари, №2).
9. Алиева А.В. Постковидные осложнения у пациентов с сахарным диабетом. *Ж. теор.клин.мед.* – 2023. - №4. – С.233-237 (03.00.00 №4).
10. Халилова Д.З., Хайдарова Ф.А., Алиева А.В. Интегральная оценка факторов риска летального исхода по причине COVID-19 // *Ж. Биомедицины и практики*, 2022, №6 – С. 439-448 (14.00.00. №24).
11. Алиева А.В., Хайдарова Ф.А., Халилова Д.З. Влияние сахароснижающей терапии, предшествовавшей заражению вирусом SARS-

II бўлим (II часть; II part)

12. Alieva A., Khaydarova F., Berdikulova D., Alimova N. Structure of mortality among patients with diabetes mellitus in the Republic of Uzbekistan during COVID-19 pandemia. EYES-2021. E-poster. <https://share.medall.org/posters/65be2e78-883f-4268-979a-20e158cfbf60>

13. Khaydarova F.A., Alieva A.V.*, Kamalov T.T., Talenova V.A. Cavernous Sinus Thrombosis After Coronavirus Infection in A Patient with Type 2 Diabetes Mellitus- Case report. Archives of Infectious Diseases & Therapy. 2021. Vol.5, Issue 2, p.49-51 doi.org/10.33140/AIDT.05.02.08

14. Khaydarova F.A., Alieva A.V., Berdikulova D.M., Alimova N.U. Structure of mortality among patients with diabetes mellitus in the republic of Uzbekistan during COVID-19 pandemia. Сборник тезисов конференции “Здравоохранение в период пандемии: опыт и достижения в борьбе с COVID-19”. 1-4 июня 2021, Ташкент

15. Кожаназаров А.А., Алиева А.В., Рахманкулов К.Х. Особенности течения и тяжести проявления диабетического кетоацидоза, суточной потребности в инсулине и времени выведения из состояния диабетического кетоацидоза у детей, перенесших коронавирусную инфекцию. Материалы V съезда ассоциации врачей экстренной медицинской помощи Узбекистана и I конгресса евроазиатского сообщества экстренной медицины. Ташкент, 11-12 ноября 2021 г. С. 267-268.

16. Alieva A., Djalilov A., Khaydarova F., Alimov A., Khalilova D., Alimova N., Tajieva I., Talenova V. The COVID-19 in patients with Diabetes Mellitus in Tashkent: a Retrospective Cohort Study. Endocrine Abstracts. 24th European Congress of Endocrinology. – Vol.81. – 2022. – P. 180-181.

17. Alieva A., Khaydarova F., Sultonova Kh., Kamalova Kh., Talenova V., Tajieva I. Vascular cellular adhesion molecules are high during one year after acute COVID-19 infection in patients with type 2 diabetes. Endocrine Abstracts. 24th European Congress of Endocrinology. – Vol.81. – 2022. – P. 88

18. Tojiev I., Alieva A., Feruza K., Berdikulova D., Alimova N. Structure of mortality among patients with diabetes mellitus in the republic of Uzbekistan during COVID-19 pandemia Diabetes Research and Clinical Practice 186S. 109308. – 2022. – P.2. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2022.109312>

Автореферат «Til va adabiyot ta'limi» журналі таҳририяида таҳрирдан
ўтказилди (2023 йил).

Босишга рухсат этилди: ..2023 йил.
Бичими 60x84 ¹/₁₆, «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табоғи 2,5. Адади: 100. Буюртма: № .

Ўзбекистон Республикаси ИИВ Академияси,
100197, Тошкент, Интизор кўчаси, 68.

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ»
Давлат унитар корхонасида чоп этилди.