

РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ЭНДОКРИНОЛОГИИ ИМЕНИ
АКАДЕМИКА Ё.Х.ТУРАКУЛОВА МЗ РУз

УДК: 616.153.455- 008.61 : 616.462 : 616.98 : 578.834.1- 06 - 07 - 084

«УТВЕРЖДАЮ»
Председатель экспертного совета
РСНПМЦЭ имени акад.
Ё.Х.Туракулова МЗ РУз
д.м.н. Халикова А.О.

«__» _____ 2024 г.

АЛИЕВА АННА ВАЛЕРЬЕВНА

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

Монография

г.Ташкент, 2024 г.

СОДЕРЖАНИЕ

Оглавление

§ 1.1. Взаимосвязь COVID-19 и сахарного диабета	7
§ 1.2. Мониторинг пациентов с сахарным диабетом, перенесших COVID-19.....	9
§ 1.4. Сахароснижающие препараты и их влияние на течение COVID-19.....	12
§ 1.4. Системные нарушения, формирующиеся у пациентов с сахарным диабетом в постковидном периоде.....	28
§ 2.1. Исследование особенностей течения сахарного диабета в остром периоде COVID-19 и в постковидном периоде.....	38
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ COVID-19 В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ИЛИ ОТСУТСТВИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА	44
§ 3.1. Структура заболеваемости COVID-19 в разрезе клинических форм в г.Ташкенте.....	44
§ 3.2. Анализ влияния ряда факторов на тяжесть течения COVID-19 на примере г.Ташкента....	47
§ 3.3. Клинические проявления COVID-19 в зависимости от наличия или отсутствия сахарного диабета на примере г.Ташкента.....	54
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ, ВЛИЯНИЕ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ, ПРЕДШЕСТВОВАВШЕЙ ЗАБОЛЕВАНИЮ COVID-19, НА ТЕЧЕНИЕ, ПРОГНОЗЫ И ИСХОДЫ	58
§ 4.1. Сахароснижающие препараты во время пандемии COVID-19: характеристика группы пациентов	58
§ 4.2. Анализ влияния сахароснижающей терапии, предшествовавшей COVID-19, на его течение и исходы	68
СИСТЕМНЫЕ НАРУШЕНИЯ, ФОРМИРУЮЩИЕСЯ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И COVID-19.....	74
§ 5.1. Тромбозы и коагулопатии.....	74
§ 5.2. Осложнения в отдалённом периоде после перенесенной COVID-19 инфекции.	84
§ 5.2.1. Осложнения в отдалённом периоде в зависимости от сроков после перенесенной COVID-19 инфекции.....	84
§ 5.2.1.1. Новые случаи сахарного диабета в постковидном периоде.....	94
§ 5.2.2. Осложнения в отдалённом периоде после перенесенной COVID-19 инфекции в зависимости от сахароснижающей терапии.....	99
§ 5.3. Эндотелиальная дисфункция в пост-ковидном периоде.....	107
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	114
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	138
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	161

Введение. 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...»¹. Внедрение результатов исследований, проведенных среди пациентов с сахарным диабетом, в реальную клиническую практику способствует следованию врачами научно обоснованным современным методам диагностики и лечения, увеличению продолжительности жизни больных.

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

¹ Указ Президента Республики Узбекистан №УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года.

(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.

На сегодняшний день существует ряд работ, посвященных ведению пациентов с СД 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 СД, 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 СД, 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 СД не изучено.

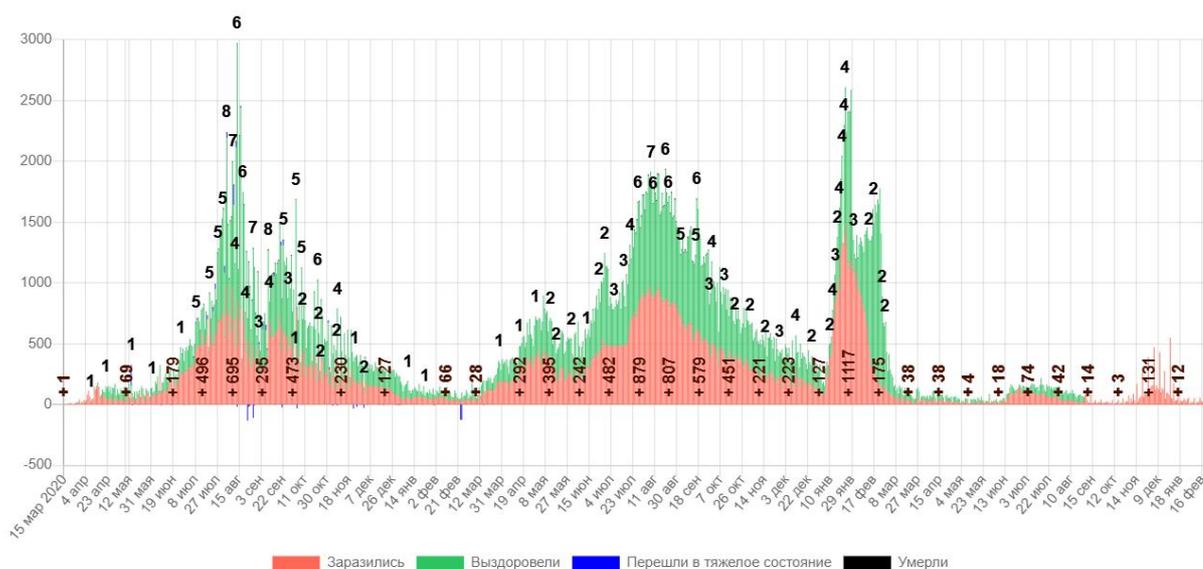
В Республике Узбекистан к середине 2020 года уже был выпущен адаптированный протокол по ведению пациентов с гипергликемией в зависимости от степени тяжести COVID-19 и при различных острых и инфекционных заболеваниях (Хайдарова Ф.А., Рахимова Г.Н., Алиева А.В. и др.), основанные на международных рекомендациях. Однако прицельное изучение особенностей течения коронавирусной инфекции и её последствий у пациентов с СД проведено только в рамках текущей научной работы.

Кроме того, в нашей стране нет работ, изучавших новые случаи СД, 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.

§ 1.1. Взаимосвязь COVID-19 и сахарного диабета.

Пандемия COVID-19 не обошла стороной ни одну страну мира. Одной из наиболее уязвимых данной инфекции групп населения являются лица с хроническими неинфекционными заболеваниями [152]. Согласно данным литературы, для пациентов с СД характерна высокая частота смертельных исходов по причине COVID-19, поэтому для обоснования тактики терапии данной категории пациентов актуально определить факторы риска неблагоприятных исходов коронавирусной инфекции при СД [8]. Глобальная пандемия коронавирусной инфекции COVID-19 была объявлена Всемирной организацией здравоохранения 11 марта 2020 г. [146]. В Узбекистане на 21.03.2023 г. было официально зафиксировано 251 430 подтвержденных случаев COVID-19, из них 1637 закончились летальным исходом [152].



По данным на 21 марта 2023 за последний день в Узбекистане

Дата	Заражений всего	Умерло всего	Летальность	Выздоровело всего	Болеющих
21 марта	251430	1637	—	241486	8307

<https://coronavirus-graph.ru/uzbekistan>

^ Статистика заражений в 227 странах мира

Данные актуальны на 21 марта 2023 в сравнении с предыдущим днём по которому были отчеты

№	Страна	Болеющих сейчас	Заразились	Выздоровело	Умерло	Летальность
—	Мир	↓ 20 231 753 -26942	682 610 071 +42716	655 557 939 +69222	6 820 379 +436	1%

Китайские авторы сообщают, что среди заболевших COVID-19 16,2% составляют пациенты с СД, тогда как в РФ доля лиц с СД среди пациентов с COVID-19 составила 25% [152].

Причинами утягощения течения коронавирусной инфекции при СД и повышения риска неблагоприятных исходов могут быть как неконтролируемая гипергликемия, так и другие отягощающие факторы у данных пациентов, такие как избыточный вес или ожирение, старший возраст, высокая частота сердечно-сосудистых заболеваний [31, 67, 123; 124].

Например, в работе китайских авторов показано, пациенты с СД составили 5,1% среди пациентов с коронавирусной инфекцией легкой и средней степени тяжести и 19,0% среди пациентов с ОРДС. При этом пациенты с СД составили весомую долю – 10,9% пациентов с коронавирусной пневмонией в исследовании, проведенном в начале пандемии в г.Ухань [150].

Для пациентов с СД характерна высокая смертность (16,7% по сравнению с 0% среди лиц без СД, $p=0.03$ в исследовании [164] и 10,0% по сравнению с 2,5% среди лиц без СД в работе [53]). Пациенты с СД чаще нуждались в неотложной и реанимационной помощи в остром периоде COVID-19 [53].

Предположительные патогенетические механизмы развития осложнений и высокого уровня смертности по причине COVID-19 при СД включают, с одной стороны, повышенную вирулентность SARS-CoV-2 в условиях гипергликемии, нарушения иммунного ответа организма, а с другой стороны – выброс ферментов тканевого повреждения, что может привести к неконтролируемому воспалительному ответу и гиперкоагуляции [150, 164, 165].

Английские авторы Varon E. и соавт., показали высокий риск больничной летальности в остром периоде COVID-19 среди пациентов с СД: для пациентов с СД 1 типа риск внутрибольничной смерти составил 2,86

(95% ДИ 2,58–3,18), для пациентов с СД 2 типа – 1,80 (95% ДИ 1,75–1,86) [26].

Однако Holman N. и соавт. в той же популяции пациентов сообщили о повышении не только внутрибольничной, но и внебольничной летальности среди лиц с СД 1 и 2 типа. Основными причинами летальных исходов были макрососудистые и ренальные осложнения. Мужской пол, возраст, снижение функции почек, этническая принадлежность к не-европеоидной расе, низкий социоэкономический статус, перенесенный ОНМК и сердечная недостаточность повышали риск летального исхода при СД 1 и 2 типа по причине COVID-19 [60].

Сахарный диабет является основным фактором риска развития тяжелой пневмонии и септического течения, вызванного вирусными инфекциями [35, 101]. Существует по крайней мере два специфических механизма, которые могут играть роль в инфекции COVID-19: снижение экспрессии ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), что вызывает повреждение клеток, гипервоспаление и дыхательную недостаточность, и воздействие, опосредованное ферментом дипептидилпептидазой 4-типа (ДПП-4), которая является одной из мишеней при терапии СД 2 типа [82, 107, 109, 139].

При этом, с лавинообразным увеличением числа научных работ, посвященных анализу взаимного отягощения клинического течения СД и коронавирусной инфекции, увеличивается число противоречивых выводов касательно тактики ведения пациентов с СД во время COVID-19. Возможно, это связано с неоднородностью популяций и малым объемом групп, вошедших в исследования.

§ 1.2. Мониторинг пациентов с сахарным диабетом, перенесших COVID-19.

По данным исследований как у лиц, страдающих ожирением, так и у тех, у кого уже имеется СД, есть высокий риск возникновения тяжелых осложнений [14]:

- ухудшения углеводного обмена;

- развития или ухудшения течения сердечно-сосудистых заболеваний;
- тромбоэмболических осложнений.

Наблюдение за пациентами с ожирением и СД с наиболее распространёнными ССЗ

1. При наличии АГ у больных, перенёсших COVID-19, коррекция АД проводится согласно действующим клиническим рекомендациям;

2. Не рекомендуется снижать АД менее 110/70 мм рт. ст., рекомендуется стараться держаться целевых значений АД с учетом возраста и сопутствующей патологии у лиц, перенесших COVID-19 [13].

3. У пациентов с диагностированным COVID-19 могут применяться все группы антигипертензивных препаратов, включая ингибиторы АПФ и сартаны (не смотря на сродство SARS-CoV-2 к рецепторам ACE2, нет точных данных, которые говорили бы, что применение препаратов данной группы пагубно сказывается на здоровье больных).

4. Назначение статинов должно проводиться согласно показаниям при наличии высокого или очень высокого риска. Исследования показали плеiotропное положительное воздействие статинов при SARS-CoV-2. Благодаря им отмечается снижение выраженности воспаления, риска тромбообразования, отмечается улучшение функции эндотелия, кроме того, проявляется иммуномодулирующий эффект. Терапию такими препаратами, как эзетимиб, алирокумаб, эволокумаб, фенофибрат, полиненасыщенные омега-3 жирные кислоты, необходимо продолжить.

5. Поскольку данные о том, до каких сроков после выздоровления от коронавирусной инфекции пациенты с СД имеют повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений, диспансерное наблюдение рекомендуется проводить ежемесячно в течение первых 3 месяцев, а затем 1 раз в 3 месяца в течение 1 года.

Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений.

Все больные, госпитализированные по поводу COVID-19, должны получать парентеральную антикоагулянтную терапию (начиная от

профилактических доз до терапевтических). Такая тактика способствует снижению риска возникновения тромбоэмболических осложнений. Однако отсутствует доказательная база для продолжения профилактического приема данных препаратов в амбулаторных условиях [58, 112].

Для принятия решения о необходимости дальнейшей антикоагулянтной терапии была предложена модифицированная шкала IMPROVE для оценки риска тромботических осложнений (табл.1.2):

Таблица 1.2. Оценка риска венозных тромбоэмболических осложнений у госпитализированных нехирургических больных: модифицированная шкала IMPROVE [https://www.outcomes-umassmed.org/IMPROVE/risk_score/index.html]

Фактор риска	Балл
ТГВ/ТЭЛА в анамнезе	3
Известная тромбофилия (дефицит протеинов С или S, фактор V Лейдена, волчаночный антикоагулянт)	2
Парез или паралич нижних конечностей	2
Злокачественное новообразование (кроме карциномы кожи, не являющейся меланомой) в любое время в течение последних 5 лет	2
Пребывание в отделении интенсивной терапии	1
Полная иммобилизация ≥ 1 дня (нахождение в кровати или в кресле с возможным разрешением посещать ванную комнату)	1
Возраст ≥ 60 лет	1

При сумме баллов IMPROVE ≥ 4 либо суммы баллов IMPROVE 2-3 в сочетании с уровнем D-димера, более чем в 2 раза превышающим верхнюю границу нормы, рекомендовано назначение профилактических доз антикоагулянтов.

Длительная профилактика тромбоэмболических осложнений должна проводиться в течение 45 дней с применением низкомолекулярного гепарина

(эноксапарин подкожно 40 мг 1 раз в сутки), ривароксабана (внутри 10 мг 1 раз в сутки) или аписабана (2,5 мг 2 раза в сутки) с обязательным увеличением двигательной активности со стороны пациентов [11].

§ 1.4. Сахароснижающие препараты и их влияние на течение COVID-19.

Следующий вопрос, который требует изучения, заключается в том, какое влияние оказывают сахароснижающие препараты различных групп на исходы COVID-19. Противоречивы мнения о том, отменять или продолжать терапию тем или иным сахароснижающим препаратом при разной степени тяжести течения COVID-19.

Рекомендации по сахароснижающей терапии пациентов в остром периоде COVID-19 в основном сводились к отмене таблетированных препаратов [8] – метформина в связи с риском развития лактат ацидоза [37, 48, 70, 77, 95], iSGLT2 в связи с риском эугликемического кетоацидоза [20, 21, 65]. Однако в литературе имеются данные, которые говорят об отсутствии влияния тех или иных сахароснижающих препаратов на развитие неблагоприятных исходов при коронавирусной инфекции в реальной клинической практике [85, 125].

Ретроспективный анализ 495 пациентов с СД 2 типа из 5473 пациентов с COVID-19, состоявших на учёте в базе данных страховой системы в Корее, не показал достоверной разницы в клиническом течении и исходах коронавирусной инфекции в зависимости от принимаемых пероральных сахароснижающих препаратов и их сочетания с инсулином [75].

Данные результаты были подтверждены в другом исследовании, проведенном в той же стране с помощью мультивариантной логистической регрессии [156].

Наиболее крупномасштабным исследованием исходов COVID-19 при диабете явилось исследование CORONADO, включившее 1317 пациентов. В данном исследовании не обнаружено влияния сахароснижающей терапии на исходы (интубация трахеи и летальный исход). Прием метформина до

заражения COVID-19 был связан с меньшей частотой летальных исходов (ОР 0,59; 95%ДИ 0,42-0,84), однако данное преимущество нивелировалось при проведении мультивариантного анализа [34, 145].

Предполагаемые преимущества некоторых сахароснижающих препаратов у пациентов с COVID-19 отражены в таблице 1.3 [29].

Инсулин

Теоретические попытки обоснования потенциального влияния инсулина на течение и прогноз COVID-19 остаются противоречивыми. Так, инсулин снижает активность ADAM-17 - металлопротеиназы, которая расщепляет АПФ2 [44, 113]. Это, в свою очередь, должно повысить экспрессию АПФ2.

Активация натрий-водородного антипорта (NHE) инсулином может привести к алкализации в клетке и таким образом помешать связыванию и внедрению в клетку вируса SARS-CoV-2. Однако у пациентов с ожирением активность NHE1 эритроцитов является резистентной к инсулину [62, 73, 102, 130].

Таблица 1.3. Предполагаемые преимущества некоторых сахароснижающих препаратов у пациентов с COVID-19 [99].

Препарат	Связь с экспрессией АПФ2	Вред или польза в экспериментах	Возможные проблемы у пациентов с COVID-19	Результаты исследований при различных инфекциях	Предполагаемые преимущества у пациентов с COVID-19	Примечание
Метформин	Нет	Протективный эффект при пневмонии	Риск лактатацидоза у ослабленных пациентов и при нарушении функции почек	Снижение смертности при туберкулезе, ХОБЛ и сепсисе	Потенциальное кардиоваскулярное преимущество	Можно продолжать прием при легком и среднетяжелом течении COVID-19. Отменить при тяжелом и крайне тяжелом
Пиоглитазон	↑ экспрессию АПФ2 в печени мышей	↓ провоспалительных цитокинов, ↓ повреждения легких	Повышение риска заражения за счет повышенной экспрессии АПФ2	↑ пневмоний и инфекций нижних дыхательных путей	↓ провоспалительных цитокинов может уменьшить повреждение, индуцированное цитокиновым штормом	
ПСМ	Нет	Нет	Страх гипогликемии	Не ↑ пневмонии	Нет	

Ингибиторы ДПП-4	Нет связи	Нет	Нет	Не ↑ пневмонии	Противовоспалительная активность.	течении
Ингибиторы SGLT-2	↑экспрессию АПФ2 в почках у людей	↓окислительного стресса, аутофагии и воспаления	↑эугликемическое кетоза, гиповолемиа	Нет исследований	Кардиоренальная протекция.	
арГПП-1	Лира- ↑экспрессию АПФ2 в легких и сердце крыс с СД1	Преимущества у крыс с СД1	Желудочно-кишечные нежелательные явления	Нет исследований	Сердечно-сосудистая протекция	
Инсулин	↑экспрессию АПФ2 у мышей	↓воспалительных маркеров	Нет	Противовоспалительное действие	Противовоспалительный, анаболический эффект = препарат выбора при любой инфекции	

На практике среди пациентов с СД Cariou В и соавторы изучили влияние сахароснижающей терапии, предшествовавшей заболеванию COVID-19, на исходы. Применение инсулина не влияло на риск летального исхода [34].

Метформин

В отношении препарата первой линии всех современных рекомендаций по лечению СД, некоторые исследователи пишут о том, что они не обнаружили каких-либо положительных результатов применения метформина, предшествовавшего заболеванию COVID-19, на летальность или тяжесть течения вирусной инфекции [30, 37, 41, 50, 59, 83, 84, 88, 89, 93, 114, 116, 151].

В исследовании Gao Y и соавт, опубликованном в 2020 г. [48], проведенном среди 110 пациентов с СД и COVID-19, пациенты, принимавшие метформин, имели более высокий процент жизнеугрожающих осложнений (28,6% против 7,4%, $p=0,004$) по сравнению с пациентами, принимавшими другие сахароснижающие препараты. Тяжесть течения инфекции также была выше среди пациентов, принимавших метформин, наряду с более высокими значениями гликемии и лактатдегидрогеназы при поступлении в стационар. В связи с этим авторы рекомендуют отменять метформин пациентам при госпитализации по причине COVID-19. Важно отметить, что в исследованных авторами группах было больше сопутствующих состояний – артериальной гипертензии и дислипидемии, а также имелись жизнеугрожающие осложнения, связанные с исходным заболеванием, среди лиц в группе, получавших метформин, хотя статистически достоверного различия между группами не выявлено. В группе пациентов, получавших метформин, исходно был более высокий уровень гликемии (в ммоль/л: 8,17; 6,25-10,73 против 6,39; 5,11-9,38, $p=0,013$), лактатдегидрогеназы (в ед/л: 212,0; 173,0-270,5 против 178,5; 158,75-233,25, $p=0,024$).

Но основная масса исследований сообщают о статистически значимом снижении смертности у пациентов, принимавших метформин, при этом Bramante и Jiang сообщают о снижении смертности только среди женщин [30, 70].

В середине 2020 года китайские авторы из Уханя опубликовали результаты ретроспективного анализа клинических данных главного госпиталя г.Ухань, в котором пришли к выводу, что применение метформина пациентами с СД 2 типа достоверно снижало уровень смертности по причине COVID-19. Для инсулина, акарбозы и препаратов сульфонилмочевины такой достоверности не было выявлено. И это несмотря на то, что пациенты, принимавшие метформин, имели достоверно более высокий уровень гликированного гемоглобина ($9,23 \pm 2,27$) по сравнению с лицами, метформин не принимавшими ($7,46 \pm 1,49$), $p=0,0032$. Следует отметить, что в данном исследовании всего 37 пациентов или 131 изученных получали метформин, 26 – инсулин, 22 – ПСМ, 38 – акарбозу [83].

5 обсервационных исследований, включенных в метаанализ, показали, что при приеме метформина смертность по причине сепсиса была существенно ниже по сравнению с теми пациентами, которые не принимали метформин (ОШ 0,59; 95% ДИ 0,43–0,79, $p = 0,001$) [84]. Наблюдение за пациентами с ХОБЛ, принимавшими метформин, показало, что риск летального исхода у этих пациентов был существенно ниже по сравнению с пациентами, не принимавшими метформин, на протяжении 6,2-летнего периода наблюдения (HR 0,30; 95% ДИ 0,10–0,93) [59].

Также показано снижение частоты развития ОРДС у пациентов, принимавших метформин в качестве сахароснижающей терапии до заболевания COVID-19 [70].

В отношении COVID-19, исследования показали, что достижение целевых уровней гликемии были связаны со статистически значимым снижением общей смертности по сравнению с пациентами с плохим контролем гликемии (HR 0,13; 95% ДИ, 0,04–0,44, $p < 0.001$). При этом среди

пациентов, принимавших метформин, были значительно выше уровни альбумина (38,6 vs. 36,7 г/л, $p = 0,04$), ниже уровни ИЛ-6 (4,1 vs. 11,1 пг/мл, $p = 0,02$) по сравнению с лицами, не получавшими метформин [36]. Прием метформина был связан с более низким уровнем смертности по сравнению с пациентами СД, не получавшими метформин (ОШ 0,59; 95% ДИ, 0,42–0,84, $p = nr$), а внутрибольничная летальность была статистически достоверно ниже при приеме метформина (2,9 vs. 12,3%, $p = 0,01$). При этом также это не было связано с качеством контроля гликемии: в группе пациентов, получавших метформин, показатели гликемии натощак были достоверно выше (9,19 ммоль/л (6,83-14,8)) по сравнению с пациентами СД 2 типа, не получавшими метформин (7,36 ммоль/л (6,10-11,8), $p < 0,01$). Сроки госпитализации также не отличались между пациентами, принимавшими и не принимавшими метформин.

Среди пациентов с СД, Cariou В. и соавторы изучили влияние сахароснижающей терапии, предшествовавшей заболеванию COVID-19, на исходы. Применение метформина существенно снижало вероятность смерти (ОШ 0,38, 95%ДИ 0,17-0,87, $p < 0,0221$). Смертность среди пациентов, получавших метформин, составила 11%, что соответствовало цифрам общей летальности, тогда как среди пациентов, не получавших метформин, летальность составила 23% [34].

Причем, этот эффект метформина на летальность сохранялся при исключении из анализа лиц с ХБП и ХСН, которые являются противопоказанием к назначению метформина, и не зависел от веса или HbA1c. Это перекликается с результатами исследования авторов, пришедших к выводу, что длительный контроль гликемии не влияет на исходы COVID-19.

Возможно, такой эффект метформина связан с его антитромботическим [153] и противовоспалительным эффектом [117, 136, 142], в то время как в патогенезе жизнеугрожающих осложнений COVID-19 играют важное значение как раз гиперкоагуляция и цитокиновый шторм [33, 52].

Cheng X. и соавторы на когорте 1213 пациентов с СД 2 типа и COVID-19 показали, что длительный прием метформина был связан со снижением частоты развития сердечной недостаточности (на 41%) и воспаления при COVID-19. При этом авторы не обнаружили разницы в отношении летальных исходов между пациентами, получавшими и не получавшими метформин. В плане лактат-ацидоза – отмечалось повышение частоты его развития у пациентов со снижением рСКФ ниже 60 мл/мин/1,73м² [37].

В ретроспективном исследовании Bramante С.Т. и коллег, проведенном среди 6256 пациентов с СД 2 типа или ожирением старше 18 лет, перенесших COVID-19 с января по июнь 2020 года в США, применение метформина в течение не менее 6 месяцев до заболевания COVID-19 было связано со снижением смертности у женщин с ожирением или СД 2 типа, госпитализированных по поводу COVID-19. Среди мужчин достоверной разницы в смертности не выявлено [30].

Crouse А.В. и соавторы на основании ретроспективного анализа электронной базы пациентов различной этнической принадлежности с положительным тестом на COVID-19 в госпитале Бирмингем, Алабама, показали положительное влияние метформина на снижение смертности у пациентов с СД и COVID-19 (ОР 0,33, 95% ДИ 0,13-0,84, p=0,021) [41].

Схожие результаты получены Ghany К. у пожилых пациентов с СД 2 типа и COVID-19, причем снижение смертности было дозозависимым: смертность среди пациентов, получавших метформин в дозе 1000 мг в сутки, была ниже по сравнению с пациентами, получавшими 500-850 мг в сутки. Среди пациентов, принимавших метформин, достоверно реже развивался ОРДС (p<0,01) [50].

Механизм влияния метформина.

Улучшение метформином чувствительности клеток к инсулину может предположить протективный эффект метформина у лиц с инсулинорезистентностью посредством влияния в том числе и на NHE [73].

Теоретически применение метформина при любой вирусной инфекции может повысить риск лактат-ацидоза [37]. Однако несмотря на этот факт, применение метформина у пациентов с тяжелым септическим шоком существенно снижало внутрибольничную смертность по сравнению с теми пациентами, которые не получали метформин [84].

На макрофагах, выделенных из костного мозга мышей, Xian H. и соавторы изучили влияние метформина на факторы воспаления. Метформин подавлял секрецию IL-6, не оказывая при этом влияния на выброс ФНО. В целом, метформин оказывал незначительное влияние на экспрессию воспалительных цитокинов и хемокинов [151].

Также наблюдалось снижение процессинга IL-1 бета (из проIL-1, т.е. посттрансляционное подавление) за счет подавления активации инфламмосом NLRP3. Эти инфламмосомы образуются при воздействии вируса SARS-CoV2 на миелоидные клетки. Этот процесс также запускается при разрушении клеток эпителия. После запуска активации инфламмосом происходит каскад реакций, в результате которого образуются митохондриальные ДНК, которые, попадая в кровоток, приводят к повреждению органов. Эти митохондриальные ДНК являются ранними индикаторами тяжести и летальности при ОРДС (рис.1.4, табл.1.4).

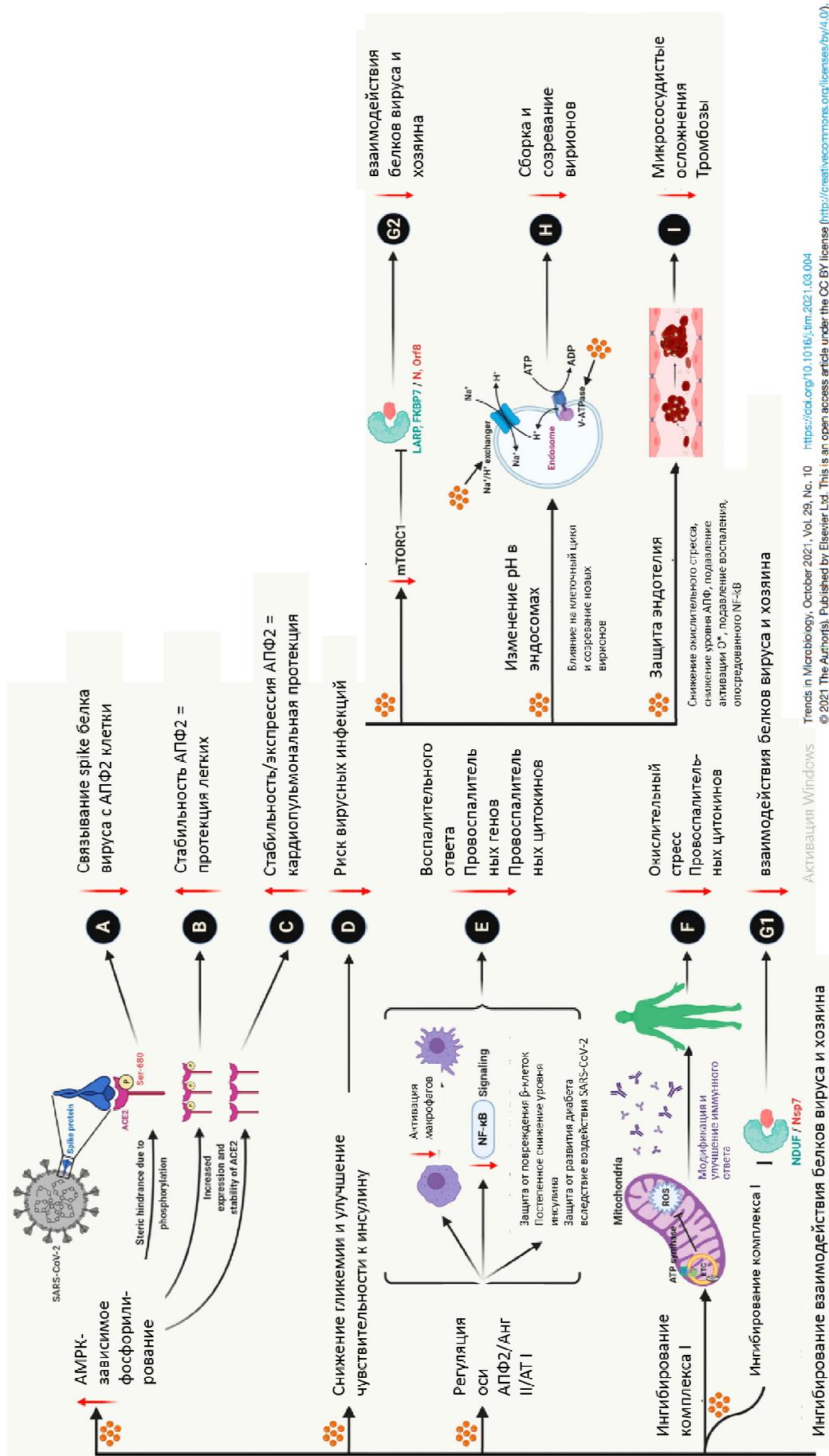


Рис. 1.4. Предполагаемый механизм действия метформина.

Метформин активирует АМПК и стимулирует таким образом митофагирование (разрушение митохондрий), подавляет синтез митохондриальной ДНК.

Введение метформина мышам с индуцированным ОРДС показало дозозависимый протективный эффект, который проявлялся в предотвращении утолщения межальвеолярных пространств, подавлении инфильтрации воспалительными клетками бронхиол, сосудистого русла и легочной паренхимы и предотвращении отложения коллагена. Причем эффект введения метформина проявился как при его предварительном введении (до инициации ОРДС), так и после провокации ОРДС. Такие же результаты авторы получили и на мышах, зараженных непосредственно вирусом SARS-CoV2 [151].

Таблица 1.4. **Механизмы действия метформина.**

Эффекторы метформина	Клеточные компоненты - мишени метформина	Путь	Эффект
Рецепторы мембраны клетки	АПФ2	АМПК-зависимое фосфорилирование S680	Подавление связи спайк-протеина вируса с АПФ2 Стабилизация АПФ2, защита легких
Митохондриальная цепь транспорта электронов	Подавление дыхательного комплекса I	Снижение образования ROS, IL6 Подавление	Экспрессия генов воспаления Снижение образования Р-

		высвобождения митохондриально й ДНК и активации тромбоцитов	селектина и цитозольного кальция Предотвращение тромбоза
Транспортёры глюкозы	ГЛЮТ ¼	Активация AMPK	Усиление поглощения глюкозы
Макрофаги, эндотелий сосудов	AMPK	Подавление RAGE/NF-kB	Подавление провоспалительны х медиаторов IL8 и IL 1a
Белковое взаимодействие	NDUFAF2/Nsp 7 LARP, FKBP7/N и Orf8	Подавление mTOR	Подавление взаимодействия белков вируса и хозяина
Эндосомы	Na ⁺ /H ⁺ обменник V-ATФаза	Повышение pH в эндосоме Инсулиновый сигнал	Подавление сборки и созревания вируса Улучшение чувствительности к инсулину

Ранее проведенные исследования применения метформина у пациентов с туберкулезом [155, 162] и ВИЧ инфекцией [98] показали, что противовоспалительный эффект метформина обусловлен его влиянием на АМФ-активированную протеинкиназу. Происходит индукция

аутофагирования, образование M2 макрофагов и CD8 Т-клеток памяти, снижение экспрессии генов цитокинов и хемокинов. Также метформин влияет на состав микробиоты кишечника, что тоже влияет на иммунитет. То есть, по сути, происходит профилактика цитокинового шторма.

Но все-таки необходимо помнить о риске лактат ацидоза при тканевой гипоксии, гипоксемии и гипоперфузии, которые имеют место при тяжелом течении COVID-19-ассоциированной пневмонии.

Препараты сульфонилмочевины.

Структурное сходство с антибиотиками сульфониламидного ряда позволяет предположить преимущества применения ПСМ в плане бактериальных пневмоний, особенно это касается препаратов старшего поколения [63].

В исследовании Dalan R. и соавт. была изучена взаимосвязь между необходимостью оксигенотерапии, госпитализации в отделение интенсивной терапии, ИВЛ и летальных исходов с наличием диабета, артериальной гипертензии и принимаемыми лекарственными препаратами. Всего 10,6% обследованных (76 пациентов) имели СД 2 типа. Из них 33 получали ПСМ. Авторы не получили каких-либо достоверных отличий в риске механической вентиляции или госпитализации в ОРИТ среди пациентов, получавших ПСМ. На наш взгляд, важно учитывать, что 88% всех пациентов с СД в данном исследовании принимали метформин, поэтому исключить или изучить изолированное влияние ПСМ авторам не представилось возможным [42].

В исследовании CORONADO также не обнаружено ни отрицательного, ни положительного влияния ПСМ на исходы в сроках 7 и 28 дней госпитализации [145].

иДПП4.

Данной группе сахароснижающих препаратов посвящено большое число исследований, поскольку ряд работ сообщили, что коронавирусы SARS-CoV и MERS-CoV проникают в клетку, связываясь с ферментом ДПП4

[110, 148]. Поэтому появились идеи о том, что применение иДПП4 может усиливать риск заражения COVID-19 [139].

ДПП4 ранее называли антигеном Т-клеток CD26 [157; С. 1-13]. Это многофункциональная растворимая связанная с клетками сериновая протеаза, которая экспрессируется в лимфоцитах и адипоцитах, а также в эндотелиоцитах и эпителиоцитах. Его функция заключается в участии в углеводном обмене и воспалительном ответе [43, 109].

CD26 отщепляет аминокислотные дипептиды с L-пролином или L-аланином, что активирует Т-клетки. Таким образом, эта молекула является ключевым фактором, регулирующим иммунитет при вирусных инфекциях. Vankadari N и соавт в своей работе по моделированию структурной взаимосвязи спайк-протеина COVID-19 и CD26 и АПФ2 показали разнородность остатков спайк-протеина, что, возможно, объяснит разнородность результатов клинических и обсервационных исследований, касающихся изучения влияния иДПП4 на исходы COVID-19 [109].

S1 домен спайк гликопротеина SARS-CoV2 взаимодействует с белком рецептора ДПП4, поэтому возникли предположения, что этот вирус может использовать ДПП4 для проникновения в клетку по аналогии с АПФ2. Данное предположение было опровергнуто в работе на линии зараженных клеток 293Т эмбрионов человека [139].

иДПП4 имеют терапевтический потенциал при аутоиммунных и ревматологических заболеваниях, при раке, и, самое главное, MERS [15, 16, 76, 110, 119, 157].

В исследовании Dalan R. и соавт. пациенты с СД 2 типа, принимавшие иДПП4, имели более высокий риск госпитализации в ОРИТ (ОР 4,07, 95%ДИ 1,42-11,66, $p=0,009$). Авторы связали данный результат с возможным влиянием на Т-клеточный ответ (подавлением пролиферации Т-клеток) в ответ на воспаление, что приводит к менее эффективному иммунному ответу на вирус. В доказательство своего предположения авторы показали снижение уровня BDNF (brain-derived neurotropic factor) у пациентов, принимавших

ДПП4 (всего 27 человек из 76 пациентов с СД), который необходим для созревания Т-клеток [42].

ДПП4 расщепляет и инактивирует SDF1 (stromal derived factor), который контролирует миграцию тучных клеток через эндотелий, которые, в свою очередь, борются с короновирусной инфекцией (независимо от вирусной нагрузки) [148].

SDF1 регулирует миграцию лейкоцитов путем стимуляции образования ИЛ-8 и ремоделирования сосудов при ангиогенезе. Оба эти процесса могут усиливаться под действием блокаторов ДПП4 (в экспериментальных моделях животных) [126].

Повышение уровня SDF1 приводит к созреванию и миграции лейкоцитов в слизистые компартменты и обезвреживанию ВИЧ1 иммуноопосредованным механизмом [86].

Поэтому возникает вполне оправданное предположение о том, что применение ингибиторов ДПП4 может усилить иммунную защиту от вируса SARS-CoV2 посредством увеличения уровня SDF1.

С другой стороны стоит вероятность усиления цитокинового шторма по причине активации тучных клеток.

Гипотетический механизм влияния ингибиторов ДПП-4 на течение COVID-19 отражен на рисунке 1.5.

Другой вопрос, как ДПП4 влияют на эндотелиальную функцию, что тоже необходимо учитывать, принимая во внимание гиперкоагуляцию при COVID-19. Есть исследования, которые показали ухудшение функции эндотелия под влиянием иДПП4, другие авторы показали нейтральный эффект [148].

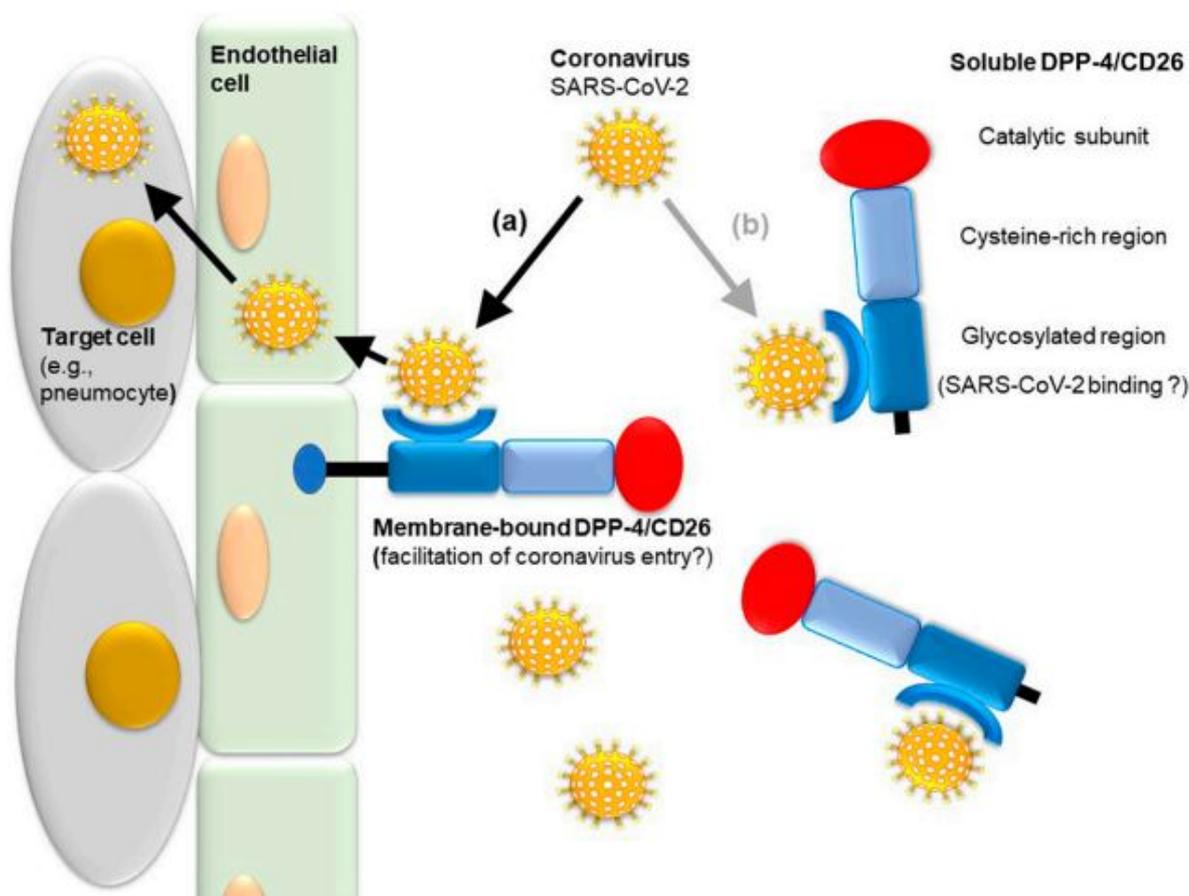


Рис. 1.5. Гипотетический механизм влияния ингибирования ДПП4 ситаглиптином на течение COVID-19. ДПП4/CD26 существует в 2 формах: связанной с мембраной эндотелиальных клеток и растворенной в плазме. Ингибирование ДПП4 сдвигает равновесие концентрации в сторону растворенной формы ДПП4/CD26. Форма ДПП4/CD26, связанная с мембраной, может способствовать проникновению вируса SARS-CoV-2 в ткани и клетки (a), в то время как повышение растворимой формы ДПП4/CD26 на фоне лечения ингибитором ДПП4 связывает вирус и препятствует его проникновению в клетки и ткани (b).

Учитывая механизм связывания вируса SARS CoV2 с клеткой посредством белка ДПП4 (который является рецептором для спайк-протеина вируса на поверхности клетки), логичным представляется предположение, что ингибиторы ДПП4 могут предотвращать проникновение вируса в клетки эпителия и повреждение эндотелия.

Ингибиторы ДПП4 подавляют пролиферацию Т-клеток и образование провоспалительных цитокинов и интерлейкина 10. Частично эта супрессия происходит за счет индукции образования эффекторными Т-клетками трансформирующего фактора роста бета 1. А последний является незаменимым регулятором иммунного ответа при тяжелых респираторных инфекциях. Другой стороной влияния ингибиторов ДПП4 может быть подавление Т-клеточного иммунного ответа [109].

Несмотря на указанные выше теоретические предпосылки, целый ряд ретроспективных исследований с числом пациентов от 85 до 3351 не выявили ни положительного, ни отрицательного влияния приема иДПП4 на исходы COVID-19: в отношении общих причин смерти, летального исхода, ухудшения тяжести COVID-19 и необходимости госпитализации в ОРИТ и интубации трахеи [46].

Dalan R. и соавт. сообщили о повышении риска госпитализации в ОРИТ среди лиц, принимавших иДПП4, в 4 раза (ОР 4,07; 1,42-11,66, $p=0,009$). Правда, исследование было немногочисленным – всего 76 пациентов с СД2, из них 27 принимали иДПП4 [42].

2 ретроспективных исследования, 2 исследования серии случаев и 1 проспективное исследование (CORONADO, окончательный анализ) сообщают о положительном влиянии иДПП4 на исходы COVID-19 – снижение общей смертности [145].

§ 1.4. Системные нарушения, формирующиеся у пациентов с сахарным диабетом в постковидном периоде.

Коагулопатия и COVID-19

Zhang J. и соавт. в своей обзорной работе приводят данные о том, что вследствие воздействия вируса SARS-CoV-2 через рецептор АПФ2 на эндотелиальные клетки, последние активируются, однако при этом их функция нарушается. Происходит выделение провоспалительных цитокинов – интерлейкинов 1, 6, фактора некроза опухоли-альфа, цитокинов, фактора Виллебранда, антигена к нему, а также фактора VIII. Также повышается

уровень С-реактивного белка и Д-димера. При COVID-19 происходит поражение всех эндотелиальных клеток, особенно выраженные изменения происходят в мелких и крупных артериях, венах, венулах и капиллярах. В итоге COVID-19 приводит к сосудистому воспалению, в частности, к развитию эндотелиита в легких, сердце и почках, а также к коагулопатии, в частности, к образованию фибриновых микротромбов в капиллярах альвеол [161].

Tang N. и соавт. доложили результаты ретроспективного исследования 183 пациентов с коронавирусной пневмонией. Авторы сообщают о 11,5%-ной летальности среди изученной когорты пациентов, при этом умершие имели статистически значимо более высокие уровни Д-димера, продуктов деградации фибрина, удлинение протромбинового времени и АЧТВ. При этом ДВС отмечалось у 71,4% умерших и 0,6% выживших пациентов [131].

Vinayagam S. и соавт. опубликовали обзор, в котором приводят данные о тяжелых последствиях COVID-19, ассоциированного с коагулопатией, в частности, венозной тромбоэмболии, инсульте, возникновении новых случаев диабета, возникновении приступов стенокардии и поражении печени. Начально при коронавирусной инфекции происходит повышение уровня Д-димера, фибриногена, снижение уровня лимфоцитов. Также происходит развитие острого васкулита во всех сосудах, независимо от их размера. Тромботическая микроангиопатия при коронавирусной инфекции запускается множественным васкулитом, тромбозом артериол, что приводит к развитию ДВС-синдрома. В развитии нарушений коагуляции основную роль играет эндотелиальная дисфункция, которая приводит к повышению образования тромбина и подавлению фибринолиза. Другим механизмом развития гиперкоагуляции является активация системы комплемента, цитокиновый шторм с выбросом большого количества цитокинов и хемокинов [143].

Abou-Ismael M.Y. и соавт. провели анализ 29 исследований, опубликовавших результаты изучения влияния ряда гематологических

параметров на тяжесть течения коронавирусной инфекции. Авторы пришли к выводу, что гемореологические нарушения, возникающие при COVID-19, отличаются от нарушений, возникающих при других инфекциях, при сепсисе или ОРДС. При коронавирусной инфекции одновременно наблюдается поражение и микро-, и макроциркуляторного русла с образованием тромбов в обоих бассейнах. Анализ 10 исследований, изучавших применение антикоагулянтов, показал, что самой по себе антикоагулянтной терапии недостаточно для профилактики тромбозов. Появляется всё больше данных об уникальном механизме «тромбо-воспаления», запускаемом вирусной инфекцией и начинающемся в сосудах легких. При этом возникает сначала локальная коагулопатия, которая у пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции генерализуется и приводит к тромбозу в мелких и крупных сосудах [11].

Mucha S.R. и соавт. рекомендуют измерять у пациентов, госпитализированных с коронавирусной инфекцией, Д-димер, фибриноген, протромбиновое время, МНО и АЧТВ каждые 48 часов. Кроме того, всем госпитализированным пациентам авторы рекомендуют проводить тромбопрофилактику низкомолекулярным гепарином, даже при наличии тромбоцитопении (до уровня тромбоцитов крови $25 \cdot 10^9/\text{л}$ включительно). А при уровне Д-димера 3 мкг/мл и выше, авторы рекомендуют проводить активный поиск тромбов в крупных сосудах путем ультразвукового исследования и более интенсивную профилактику тромбозов [97].

Veysel и соавт. сообщают о случае тромбоза левой яичниковой вены у пациентки с COVID-19. При этом в описываемом случае отсутствовало поражение легких. Авторы рекомендуют проводить мониторинг протромбинового времени, АЧТВ, МНО, фибриногена и Д-димера у всех пациентов с коронавирусной инфекцией, нуждающихся в госпитализации [141].

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы при COVID-19

Dalan R. и соавт. сообщают о повышении риска развития жизнеугрожающей гипоксии и госпитализации в ОРИТ пациентов с артериальной гипертензией в 1,96 (95% ДИ 1,25-3,07) и 2,23 (95% ДИ 1,17-4,24) раз, соответственно [42].

Zaim S. и соавт. приводят данные о повышенной смертности во время коронавирусной инфекции у пациентов с исходно имевшимися сердечно-сосудистыми заболеваниями. С другой стороны, сам COVID-19 может приводить к возникновению сердечно-сосудистых нарушений. При этом обнаруживается повышение уровня тромбина или новые изменения на ЭКГ или ЭхоКГ. Авторы предполагают, что системное воспаление, цитокиновый шторм и гипоксия при ОРДС приводят к чрезмерному повышению уровня внеклеточного кальция, что приводит к апоптозу миоцитов. Повышение уровня цитокинов и повышенная потребность миокарда в условиях острой вирусной инфекции могут быть причиной нестабильности атеросклеротических бляшек и повреждения миокарда – к повышению риска острого инфаркта миокарда. Также в ответ на коронавирусную инфекцию возможно развитие артериальной гипертензии. Кроме того, имеются сообщения о возникновении аритмий, снижении фракции выброса и увеличении размеров сердца [158].

Aghagoli G. и соавт. отмечают возникновение острых перикардитов и нарушения функции левого желудочка в остром периоде коронавирусной инфекции [13].

Fried J.A. и соавт. сообщают о клиническом случае пациентки 64 лет, доставленной в клинику с жалобами на боли за грудиной без признаков коронавирусной инфекции, низким вольтажем на ЭКГ, элевацией сегмента ST в I, II, aVL, V2-V6 отведениях и повышенным уровнем тропонина. Во время проведения коронарографии у пациентки произошло падение артериального давления с развитием кардиогенного шока. Визуализационные методы обследования позволили обнаружить снижение конечно-диастолического размера левого желудочка, снижение фракции выброса

левого желудочка до 30%, дилатацию и выраженный гипокинез правого желудочка и небольшой выпот в перикарде. Положительный тест на SARS-CoV-2 был лабораторной находкой. В итоге авторы и эксперты пришли к выводу о развитии у пациентки миоперикардита на фоне коронавирусной инфекции. Другой случай, описанный авторами, показывает декомпенсацию сердечной недостаточности у пациентки с исходными признаками сердечной недостаточности, фибрилляцией предсердий и артериальной гипертензией на фоне коронавирусной инфекции [47].

Inciardi R.M. и соавт. сообщают о развитии острого миоперикардита у относительно здоровой пациентки 53 лет также без каких-либо клинических признаков вирусного заболевания через неделю после коронавирусной инфекции. Пациентка обследована с помощью МРТ, которая позволила обнаружить нарушение систолической функции левого желудочка за счет замедления поглощения гадолиния. Основной вывод, к которому приходят авторы – нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы могут сохраняться и проявляться уже после исчезновения признаков инфекции верхних дыхательных путей [64].

Желудочно-кишечный тракт

Тот же механизм АПФ 2 играет роль в проникновении SARS-CoV-2 в эпителиальные клетки желудочно-кишечного тракта.

Такие симптомы, как тошнота, рвота, диарея, потеря аппетита и абдоминальная боль, являются типичными и возникают в 1 из 5 случаев инфекции COVID-19, при этом боль в животе возникает в 6,2% случаев, в метаанализе 78 исследований с участием 12 797 пациентов. Приведут ли эти симптомы острых инфекций к стойким болевым расстройствам и синдрому раздраженного кишечника, пока не сообщалось. Острые абдоминальные боли могут имитировать воспалительные и тромботические расстройства, такие как аппендицит, панкреатит, холецистит, острая ишемия кишечника, и тем самым вызывают хроническую боль у постковидных пациентов [132, 149].

Кроме того, Brunі А. с соавт. описывают развитие острого ишемического гангренозного холецистита у 59-летнего мужчины на фоне тяжелого течения коронавирусной пневмонии. Гистологическое исследование удаленного желчного пузыря показало воспалительную инфильтрацию, атрофию слизистой, облитерацию сосудов с прорывом их стенки, геморрагические инфаркты и гипертрофию нервных волокон желчного пузыря, а также тромбозы сосудов брыжейки [32].

Anand E.R. и соавт. описывают случай острого панкреатита у 59-летней женщины, развившегося через 5 дней после выписки из стационара, где она получала лечение по поводу коронавирусной пневмонии. Авторы связывают развитие панкреатита с недавно перенесенной вирусной инфекцией [23].

Аутоиммунный процесс.

SARS-CoV-2 может приводить к аутоиммунным и аутовоспалительным заболеваниям, таким как синдром мультисистемного воспалительного ответа у детей, который включает в себя болезнь Кавасаки, синдром шока при болезни Кавасаки, синдром токсического шока, миокардит и синдром активации макрофагов. В целом, по сравнению со взрослыми, дети до настоящего времени имели более легкое течение COVID-19. О развитии других аутоиммунных заболеваний еще не сообщалось [94].

Щитовидная железа.

Некоторые пациенты с COVID-19 могут отмечать появление болей в шее, что может быть признаком подострого тиреоидита. Исследования показали, что через несколько недель после поражения верхних дыхательных путей может развиваться подострый тиреоидит, который может быть поздним осложнением у пациентов с COVID-19. Поэтому у пациентов с COVID-19 после выписки следует проверять функцию щитовидной железы [27].

Нервная система.

Взаимосвязь вирусных инфекций и неврологических нарушений известна. Цитокины, образующиеся при вирусной инвазии, регулируют работу центральной нервной системы и влияют на поведение [66].

Коронавирус может атаковать нервную ткань, включая микроглию, астроциты и макрофаги, а также непосредственно повреждать нервные волокна. Повреждения нервной системы могут проявляться в виде головной боли, головокружения, судорог, нарушения сознания, признаков неврологического дефицита и атаксии. Вирус также может влиять на периферическую нервную систему (ПНС) и вызывать нарушение обоняния, вкуса (дисгевзию), нарушение зрения и нейропатическую боль [28].

Головная боль является частым симптомом, с распространенностью от 11% до 40%. Чаще это пульсирующая боль в височно-теменной, периорбитальной или бифронтальной областях. Сообщалось как о внезапном, так и о постепенном начале болей, которые часто не поддаются лечению традиционными анальгетиками. Можно ожидать, что у некоторых людей разовьются хронические головные боли.

Сообщалось о психозах, связанных с COVID-19, включая структурированные бредовые идеи и псевдодеменцию. Незначительные изменения в соматических, эмоциональных и поведенческих нейронных цепях могут привести к стойким изменениям психологического состояния. Выздоровевшие после тяжелого течения COVID-19 также имеют нейропсихологические последствия. Многие из этих людей будут постоянно страдать соматическими и психологическими заболеваниями, включая посттравматические стрессовые, обсессивно-компульсивные и депрессивные расстройства.

Рассматривается вариант поражения ЦНС вследствие инвазии вируса, воспалительной реакции или иммунных нарушений. Исследователи пришли к выводу, что неврологическими осложнениями, наиболее часто сопровождающими коронавирусную инфекцию, являются острое нарушение мозгового кровообращения, нарушение сознания, атаксия, судороги, симптомы со стороны кортикоспинального тракта, менингоэнцефалит, энцефалопатия, энцефаломиелит (в том числе острый диссеминированный энцефаломиелит), периферические очаги демиелинизации, периферическая

нейропатия, тромбоз венных синусов головного мозга, миопатия, острый поперечный миелит, миастения, синдром Гийена–Барре и другие нейропатии [57].

Ретроспективное когортное исследование Оксфордского университета, проводившееся в течение 6 месяцев после выздоровления от тяжело протекавшей коронавирусной инфекции среди 236 379 пациентов с диагнозом COVID-19, показало, что у 33,62% исследованных больных появились неврологические и психические осложнения [69].

МРТ исследования, проводившиеся в Китае, указывают на нарушение микроструктурной и функциональной целостности мозга на этапах выздоровления от COVID-19, что свидетельствует о долгосрочных последствиях SARS-CoV-2. На этом этапе наблюдения неврологические симптомы были представлены у 55% пациентов с COVID-19.

Кроме того, приводятся данные исследований ученых из Сингапура, в которых говорится, что возникновение тяжелых неврологических осложнений может наблюдаться так же и у лиц с вялотекущей или бессимптомной коронавирусной инфекцией. Так, в апреле 2021 года вышли результаты исследования, указывающие на развитие ишемического инсульта после 2 месяцев после выздоровления от COVID-19. В исследование вошли 18 мужчин в возрасте 35-50 лет. У 56% (10 человек) отмечалось нарушение мозгового кровообращения в виде окклюзии крупных сосудов головного мозга [129].

Нарушения углеводного обмена.

В пандемию MERS были проведены исследования, которые показали, что связывание коронавируса с его АПФ2-рецепторами приводит к повреждению клеток островков и развитию сахарного диабета [154].

Что касается коронавируса, описываются впервые возникшая гипергликемия, признаки инсулинорезистентности и нарушения функции бета-клеток у пациентов с COVID-19 без какого-либо предшествующего анамнеза или диагноза диабета, а также регистрируются случаи

гликемических нарушений у выздоровевших пациентов через 2 месяца после начала заболевания [72, 99, 140].

В исследовании Verbič D.M. и соавт у 21,2% пациентов с коронавирусной пневмонией развилась гипергликемия, которую авторы связывают с применением глюкокортикоидов.

Классификация случаев впервые выявленного сахарного диабета среди пациентов с COVID-19 по общепринятой номенклатуре ВОЗ остаётся пока затруднительной [154].

В совокупности эти наблюдения подтверждают гипотезу о потенциальном диабетогенном эффекте COVID-19, выходящем за рамки общепризнанной реакции на стресс, связанной с тяжелым заболеванием. Однако остается неясным, сохраняются ли изменения метаболизма глюкозы, возникающие при внезапном начале тяжелой формы COVID-19, или исчезают после элиминации вируса из организма. Насколько часто встречается впервые возникший диабет и является ли это классическим диабетом 1 или 2 типа или диабетом нового типа? Остается ли у этих пациентов более высокий риск развития диабета или диабетического кетоацидоза? Изменяет ли COVID-19 у пациентов с ранее существовавшим диабетом основную патофизиологию и естественное течение болезни? Ответы на эти вопросы необходимы для разработки тактики ведения пациентов с СД и COVID-19 для практикующих врачей.

С ликвидацией пандемии COVID-19 останется актуальным вопрос ведения пациентов с постковидным синдромом и длительными осложнениями коронавирусной инфекции.

Самые явные осложнения, связанные с фибротическими изменениями легких, уже довольно досконально изучаются [49, 80, 96, 128].

Значительная часть осложнений связана с чрезмерным воспалительным ответом иммунных клеток и активацией каскада тромбообразования. Возможно возникновение новых механизмов повреждения, которые еще предстоит изучить, в частности, каким образом вирусы запускают развитие

раковых, неврологических, аутоиммунных заболеваний и синдрома хронической усталости [144].

Прогрессивные изменения в системе здравоохранения в нашей Республике, осуществляемые в течение 32 лет, привели к тому, что сама система оказания медицинской помощи перестраивается от борьбы с заболеванием и его осложнениями к упору на первичную и вторичную профилактику, что достигается широкомасштабными скрининговыми программами и диагностическими мероприятиями. В течение последних нескольких лет осуществлены 2 Национальные программы по эндокринологическим заболеваниям, в частности, сахарному диабету, благодаря чему разрабатываются и внедряются методы скрининга, ранней диагностики, профилактики осложнений СД. Активная работа национального регистра пациентов с СД позволила оптимизировать контроль эндокринологической службой заболеваемости, улучшить качество оказания помощи как на первичном звене здравоохранения, так и на уровне специализированных центров.

Исполнение постановления Президента Республики Узбекистан № ПП-102 «О мерах по совершенствованию и расширению масштабов эндокринологической службы» от 27 января 2022 г. способствовало повышению эффективности, качества и доступности медицинской помощи, направлено на поддержку здорового образа жизни и профилактику развития СД.

Применение методов лечения СД при COVID-19 и последствий коронавирусной инфекции у пациентов с СД с доказанной эффективностью и безопасностью позволит улучшить продолжительность и качество жизни пациентов.

§ 2.1. Исследование особенностей течения сахарного диабета в остром периоде COVID-19 и в постковидном периоде.

В 2020–2021 гг. нами было обследовано 5211 пациентов: 5023 жителя города Ташкент обследовано ретроспективно, а также 188 пациентов с СД 1 и 2 типа независимо от места жительства, получавших стационарное лечение в РСНПМЦЭ после перенесенной подтвержденной инфекции SARS-CoV-2 обследованы проспективно.

Исследование включало 2 этапа: **ретроспективный** и проспективный.

В ретроспективный этап исследования было включено 5023 жителя г.Ташкента. В ретроспективное когортное исследование были включены все лица, перенесшие COVID-19 инфекцию с апреля по декабрь 2020 г., независимо от имеющегося сахарного диабета в анамнезе. Данные были получены по запросу из городского управления здравоохранения г.Ташкента. Регистрация данных проводилась путем экстренного оповещения семейных поликлиник по месту жительства пациентов в момент заболевания. Данные о сроках госпитализации, степени тяжести и исходах заболевания приводились на основании выписок из амбулаторных карт и историй болезней. Данные о получаемой сахароснижающей терапии и симптомах заболевания были получены путем телефонного интервьюирования после получения согласия опрашиваемых на участие в исследовании. Для сохранения конфиденциальности информации все данные, предоставленные для дальнейшего исследования, были зашифрованы и деперсонализированы.

Для уточнения данных, не вошедших в электронную базу, таких как семейный анамнез и симптомы COVID-19, проведено анкетирование пациентов согласно анкете-опроснику (см. приложение 2).

Диагноз диабета определяли в соответствии с диагностическими критериями ВОЗ: при уровне глюкозы в плазме крови натощак 7,0 ммоль/л и выше, через 2 часа после еды и/или в любое время суток 11,1 ммоль/л и выше, при уровне гликированного гемоглобина HbA1c 6,5% и выше. При наличии клинических признаков сахарного диабета достаточно наличия

одного из вышеперечисленных лабораторных критериев, при отсутствии клинических признаков – двух из перечисленных выше лабораторных критериев. Дата начала заболевания определялась как день появления первого признака или симптома. Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) диагностировали по Берлинскому определению (см. приложение 3). Все клинические исходы пациентов были представлены после завершения госпитального периода в конце исследования. Пациенты были клинически разделены на три группы с легким, средне-тяжелым и тяжелым течением заболевания в соответствии с критериями, определенными следующим образом [3; С. 1-78]: легким течением COVID-19 оценивалось при отсутствии лихорадки, респираторных симптомов и признаков пневмонии на КТ; критериями для случаев средней тяжести инфекции COVID-19 были лихорадка, респираторные симптомы и КТ-признаки пневмонии; по крайней мере, одним из диагностических критериев тяжелых случаев были: одышка с частотой дыхания ≥ 30 вдохов/мин, сатурация крови кислородом $\leq 93\%$ в покое или парциальное давление кислорода в артериальной крови (P_{aO_2})/фракция вдыхаемого кислорода (F_{iO_2}) ≤ 300 мм рт. ст. в виде гипоксемии и визуализации грудной клетки с прогрессированием поражения более чем на 50% в течение 24–48 часов.

Антропометрические измерения включали в себя измерение веса (кг) и роста (см), с последующим расчетом ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$) по формуле Кетле [WHO. (n.d.). WHO: Global Database on Body Mass Index. <https://apps.who.int/bmi>].

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.

Таблица 2.1.

Характеристика обследованных групп пациентов

Группы в зависимости от наличия и типа СД/ критерии	Нет СД (n=3648, 72,63%)	СД 1 типа (n=213, 4,24%)	СД 2 типа (n=763, 15,19%)	Впервые выявленный СД (n=399, 7,94%)
Пол, м/ж (абс, %)	1670 (45,78%)/ 1978 (54,22%)	95 (44,60%)/ 118 (55,40%)	304 (39,84%)/ 459 (60,16%)	180 (45,11%)/ 219 (54,89%)
Возраст, годы	37,65±0,14	49,23±0,65*†	61,55±0,37*	47,02±0,46*†
Средний ИМТ, кг/м ²	25,31±0,12	29,12±0,53	30,18±0,29	28,39±0,39

* p<0,0001 по сравнению с группой лиц без СД

† p<0,0001 по сравнению с группой пациентов с СД 2 типа

Как видно из таблицы 2.1, во всех группах преобладали женщины, с наибольшим преимуществом в группе пациентов с СД 2 типа, где доля лиц женского пола составила 60,16%.

Наиболее молодой по возрасту группой явилась группа пациентов без СД, наиболее возрастной – группа пациентов с СД 2 типа (p<0,0001 для всех групп пациентов с СД по отношению к группе лиц без СД, p<0,0001 для групп пациентов с СД 1 и впервые выявленным СД по отношению к группе лиц с СД 2 типа, p=0,0057 по отношению группы пациентов с впервые выявленным диабетом к группе пациентов с СД 1 типа).

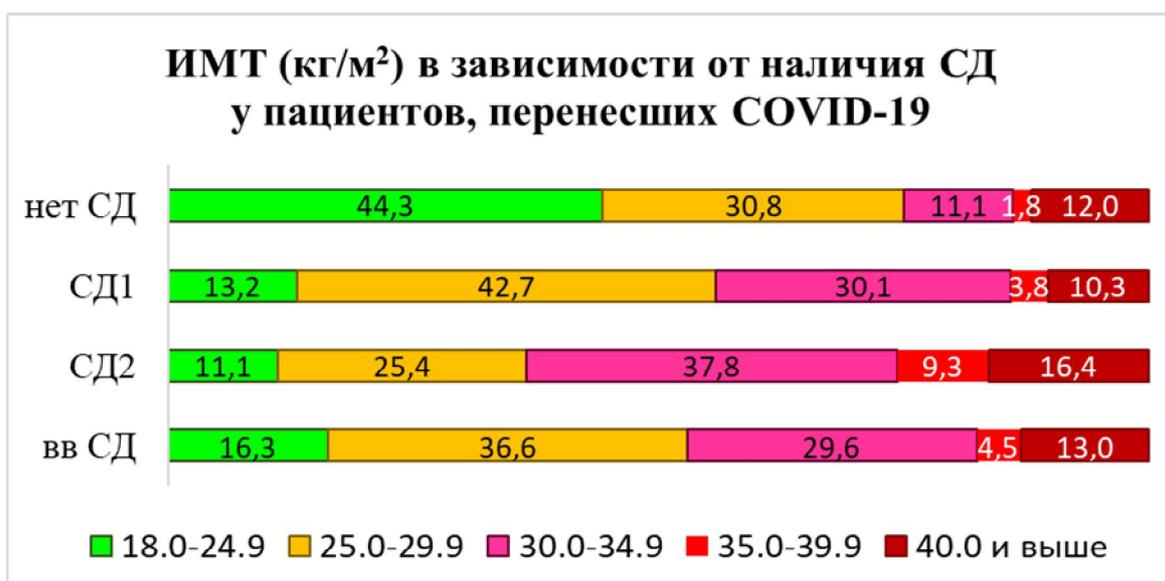


Рис. 2.2. Индекс массы тела (в кг/м²) в зависимости от наличия СД у пациентов, перенесших COVID-19 в г.Ташкент.

Из всех обследованных жителей г.Ташкента 1807 (35,97%) имели нормальный ИМТ, 1469 (29,24%) имели избыточный вес, 1747 (34,78%) – ожирение (948 (18,87%) – ожирение I степени, 221 (4,39%) – ожирение II степени и 579 (11,52%) – ожирение III степени). При этом пропорция лиц с нормальным ИМТ была существенно ниже во всех группах пациентов с СД по сравнению с группой лиц без СД, в то время как среди пациентов с СД преобладали лица с избыточным весом и ожирением (I степени).

По длительности заболевания СД среди пациентов с известным СД в анамнезе, преобладали лица с продолжительностью СД от 1 до 10 лет как при СД 1 типа, так и при СД 2 типа (табл. 2.2).

Таблица 2.2.

Продолжительность СД среди пациентов с ранее известным СД

Продолжительность СД	СД 1 типа (n=213)	СД 2 типа (n=763)
От 1 до 5 лет	83 (38,97%)	317 (41,55%)
От 5 до 10 лет	92 (43,19%)	335 (43,91%)
Свыше 10 лет	38 (17,84%)	111 (14,55%)

Проспективное когортное исследование было проведено среди 188 человек с сахарным диабетом (СД 1 и 2 типа), переболевших COVID-19 в 2020 г, подтвержденным обнаружением SARS-CoV-2 с помощью ПЦРrv, и госпитализированных в клинику РСНПМЦЭ в 2020-2021 гг. Из них у 70 пациентов СД был выявлен впервые во время или после перенесенной инфекции COVID-19.

Средний возраст пациентов составил $49,74 \pm 19,3$ лет, средняя длительность СД $6,67 \pm 6,6$ лет, средний ИМТ $27,5 \pm 6,9$ кг/м².

На данном этапе исследования помимо анкетирования, измерения антропометрических данных и АД, проводилось лабораторное обследование.

Лабораторные исследования включали в себя определение общего анализа крови, общего анализа мочи, биохимического анализа крови с определением АЛТ, АСТ, ГГТ, мочевины, креатинина, гликемии натощак и через 2 часа после еды биохимическим глюкозооксидазным методом, липидного спектра, гликированного гемоглобина биохимическими реактивами Human, С-реактивного белка количественным методом, ПЛ-6, коагулограммы, включая фактор Виллебранда и Д-димер, с помощью иммунохемилюминесцентного метода проводилось определение прокальцитонина.

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.

Лабораторные исследования проводились на базе центральной клинической лаборатории РСНПМЦЭ имени академика Ё.Х.Туркулова.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы STATA версии 17.0. Описательная статистика приведена в виде средней величины (mean) \pm SD после проверки правильности распределения. Непараметрические данные приведены в абсолютных числах с указанием %. Для оценки достоверности непараметрических критериев вычислялся критерий Крускала-Уоллеса. Результаты расценивались как статистически значимые при $p < 0,05$.

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.

Корреляционный анализ проводился с вычислением параметра корреляции r .

Далее мы провели анализ случай-контроль с попарным сравнением тех же параметров с коррекцией на пол, возраст и ИМТ. Пациенты с СД 2 типа были разделены на группы по полу, возрасту и ИМТ, для каждого пациента был идентифицирован пациент без диабета с соответствующим полом, возрастом и ИМТ.

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.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ COVID-19 В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ИЛИ ОТСУТСТВИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

§ 3.1. Структура заболеваемости COVID-19 в разрезе клинических форм в г.Ташкенте.

Разгар первой волны COVID-19 в Узбекистане пришелся на апрель 2020 г. Начиная с этого времени проводилась регистрация всех новых случаев вирусной инфекции с занесением в единую цифровую базу данных каждого специализирующегося на COVID-19 медицинского учреждения и семейных поликлиник с ежедневным отчетом о вновь заболевших и исходах лечения (выписка/смерть) в штаб Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан.

На основании зарегистрированных случаев COVID-19 в столице Узбекистана – г.Ташкенте с апреля по декабрь 2020 г мы провели анализ особенностей течения COVID-19 среди пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа. Всего проведен анализ данных 5023 жителей г.Ташкента, перенесших COVID-19 инфекцию с апреля по декабрь 2020 г.

Интересно отметить, что среди пациентов с СД 1 типа достаточно большая пропорция – 43,22% имела избыточную массу тела, а 47,46% пациентов имели ожирение различной степени тяжести, что может косвенно свидетельствовать о плохом контроле гликемии и необходимости пересмотра доз инсулинов. 86,27% пациентов с СД 2 типа и 83,11% лиц с впервые выявленным СД имели избыточный вес или ожирение (рис.2.2).

Основные данные, характеризующие обследованные группы, приведены в таблице 3.1.

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.

Таблица 3.1.

Характеристика сопутствующих заболеваний, тяжести течения COVID-19 и летальных исходов по причине коронавирусной инфекции среди жителей г.Ташкента, перенесших COVID-19 в 2020 г.

Группы в зависимости от наличия и типа СД/ критерии	Нет (n=3648, 72,63%)	СД (n=213, 4,24%)	СД 1 типа (n=763, 15,19%)	СД 2 типа (n=399, 7,94%)	Впервые выявленный СД (n=399, 7,94%)
Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания					
Артериальная гипертензия	321 (8,8%)	29 (13,62%)	348 (45,61%)	69 (17,29%)	
ХСН	134 (3,67%)	14 (6,57%)	266 (34,86%)	37 (9,27%)	
Течение COVID-19					
Легкое (n=2848, 56,7%)	2411 (66,09%)	101 (47,42%)	185 (24,25%)	151 (37,84%)	
Средне тяжелое (n=1758, 35,0%)	1059 (29,3%)	88 (41,31%)	413 (54,13%)	198 (49,62%)	
Тяжелое (n=417, 8,3%)	178 (4,88%)	24 (11,27%)	165 (21,63%)	50 (12,53%)	
Необходимость в назначении дексаметазона	1141 (31,28%)	110 (51,64%)	543 (71,17%)	231 (57,89%)	
Пневмония					
Нет	2863 (78,48%)	116 (54,46%)	241 (31,59%)	185 (46,37%)	
Односторонняя	431 (11,81%)	55 (25,82%)	191 (25,03%)	98 (24,56%)	
Двусторонняя	354 (9,71%)	42 (19,72%)	331 (43,38%)	116 (29,07%)	
Умерло	12 (0,33%)	1 (0,47%)	13 (1,7%)	2 (0,5%)	

По степени тяжести течения COVID-19 две трети лиц, не имевших СД, перенесли инфекцию в легкой форме, и только около 5% имели тяжелое течение заболевания. 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.

Обращает на себя внимание тот факт, что пациенты с СД 1 типа переносили коронавирусную инфекцию, в основном, в легкой и средне-тяжелой форме, при этом немногим более половины этих пациентов назначался дексаметазон. Это может говорить, во-первых, об относительно лучшей компенсации углеводного обмена у пациентов с СД 1 типа по сравнению с пациентами с СД 2 типа, однако данных о компенсации СД на момент сбора данных получить не представилось возможным в связи с отсутствием самоконтроля у большинства пациентов с СД 2 типа. Во-вторых, пациенты с СД 1 типа были моложе пациентов с СД 2 типа (см. главу «Материалы и методы»), что также могло сказаться на лучшем контроле самого СД. В-третьих, наличие сердечно-сосудистых сопутствующих заболеваний у пациентов с СД 1 типа было в разы ниже по сравнению с пациентами с СД 2 типа, что также могло повлиять на прогноз коронавирусной инфекции. В-четвертых, пациенты с СД 1 типа лучше обучены, чаще контролируют гликемию, чаще обращаются к врачу (как минимум, к эндокринологу), что также могло сказаться на более благоприятном течении и исходах коронавирусной инфекции. В-пятых, большая пропорция лиц с СД 1 типа, получавших терапию глюкокортикоидами (51,64%) при том, что тяжелое течение и пневмонии имели место у 11,27% и 45,54%, может свидетельствовать о более активной и агрессивной тактике ведения COVID-19 у данной когорты пациентов.

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

Итак, для пациентов с СД, в частности, для пациентов с впервые выявленным СД и СД 2 типа, было характерно наличие сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, средне-тяжелое и тяжелое течение коронавирусной инфекции, более частое развитие пневмонии с необходимостью в назначении глюкокортикоидов, а также более высокая смертность по причине COVID-19 по сравнению с лицами без СД.

§ 3.2. Анализ влияния ряда факторов на тяжесть течения COVID-19 на примере г.Ташкента.

Далее мы проанализировали, насколько возраст, длительность диабета и степень ожирения влияли на тяжесть течения COVID-19 (табл. 3.2).

Таблица 3.2.

Зависимость тяжести COVID-19 от возраста у лиц без СД, с СД 1 типа, СД 2 типа и впервые выявленным СД

Тяжесть течения COVID-19	Все случаи (n=5023, 100%)	Нет СД (n=3648, 72,63%)	СД 1 типа (n=213, 4,24%)	СД 2 типа (n=763, 15,19%)	Впервые выявленный СД (n=399, 7,94%)
Средний возраст (95% ДИ)					
Легкое течение	36,45 (35,92-36,98) (n=2848, 56,7%)	34,06 (33,53-34,58) (n=2411, 66,09%)	47,69 (45,55-49,83) (n=101, 47,42%)	57,16 (55,50-58,82) (n=185, 24,25%)	41,76 (39,36-44,16) (n=151, 37,84%)
Среднее течение	46,34 (45,61-47,06) (n=1758, 35,0%)	40,62 (39,79-41,45) (n=1059, 29,03%)	45,67 (42,88-48,46) (n=88, 41,31%)	60,65 (59,57-61,74) (n=413, 54,13%)	47,34 (45,51-49,16) (n=198, 49,62%)
Тяжелое	56,51	50,08	50,125	63,67	58,84

Тяжесть течения COVID-19	Все случаи (n=5023, 100%)	Нет СД (n=3648, 72,63%)	СД 1 типа (n=213, 4,24%)	СД 2 типа (n=763, 15,19%)	Впервые выявленный СД (n=399, 7,94%)
течение	(55,11-57,91) (n=417, 8,3%)	(47,75-52,41) (n=178, 4,88%)	(45,39-54,85) (n=24, 11,27%)	(62,07-65,27) (n=165, 21,63%)	(55,53-62,15) (n=50, 12,53%)

Даже несмотря на существенную разницу в возрасте между группами с СД 2 типа и без СД, роль возраста в усугублении тяжести течения COVID-19 сохраняется во всех группах, кроме группы лиц с СД 1 типа, что можно объяснить теми же возможными причинами, описанными выше для тяжести течения COVID-19 у пациентов с СД 1 типа.

Таблица 3.3.

Зависимость тяжести COVID-19 от длительности диабета у лиц с ранее существовавшим СД 1 и 2 типа

Тяжесть течения COVID-19	СД 1 типа (n=213, 4,24%)	СД 2 типа (n=763, 15,19%)
Средний стаж СД (95% ДИ)		
Легкое течение	6,34 (5,55-7,13)	5,86 (5,18-6,55)
Среднее течение	6,49 (5,50-7,47)	6,49 (6,03-6,95)
Тяжелое течение	8,42 (6,13-10,71)	7,22 (6,41-8,04)

Длительность течения СД имеет значение для тяжелого течения COVID-19 как при СД 1 типа, так и при СД 2 типа: с увеличением

продолжительности заболевания диабетом, увеличивается тяжесть течения коронавирусной инфекции.

Для более детального определения влияния возраста и ИМТ на тяжесть течения болезни была использована одномерная логистическая регрессия (табл.3.4 и 3.5).

Таблица 3.4.

Влияние возраста на тяжесть течения COVID-19

Тяжесть течения COVID-19	Все случаи (n=5023, 100%)	Нет СД (n=3648, 72,63%)	СД 1 типа (n=213, 4,24%)	СД 2 типа (n=763, 15,19%)	Впервые выявленный СД (n=399, 7,94%)
ОШ возраста (95% ДИ)					
Легкое течение	0,951 (0,947-0,955) p<0,0001*	0,960 (0,955-0,965) p<0,0001*	1,008 (0,985-1,031) p=0,514	0,967 (0,953-0,981) p<0,0001*	0,961 (0,947-0,976) p<0,0001*
Среднее течение	1,029 (1,025-1,033) p<0,0001*	1,027 (1,022-1,032) p<0,0001*	0,983 (0,960-1,005) p=0,135	1,003 (0,991-1,016) p=0,605	1,006 (0,993-1,020) p=0,363
Тяжелое течение	1,065 (1,058-1,072) p<0,0001*	1,061 (1,051-1,072) p<0,0001*	1,026 (0,987-1,066) P=0,194	1,035 (1,018-1,052) p<0,0001*	1,080 (1,053-1,109) p<0,0001*

* - статистически значимые

Увеличение возраста больного имеет негативное влияние на возможность легкого течения болезни, за исключением пациентов с СД 1 типа; интересно, что 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.

Таблица 3.5.

Влияние ИМТ на тяжесть течения COVID-19

Тяжесть течения COVID-19	Все случаи (n=5023, 100%)	Нет СД (n=3648, 72,63%)	СД 1 типа (n=213, 4,24%)	СД 2 типа (n=763, 15,19%)	Впервые выявленный СД (n=399, 7,94%)
ОШ ИМТ (95% ДИ)					
Легкое течение	0,866 (0,853-0,879) p<0,0001*	0,876 (0,859-0,893) p<0,0001*	0,997 (0,926-1,074) p=0,944	0,956 (0,919-0,994) p<0,05*	0,906 (0,859-0,955) p<0,0001*
Среднее течение	1,099 (1,084-1,115) p<0,0001*	1,109 (1,089-1,130) p<0,0001*	0,984 (0,912-1,061) p=0,676	0,986 (0,955-1,022) p=0,471	1,050 (0,998-1,104) p=0,057
Тяжелое течение	1,163 (1,136-1,191) p<0,0001*	1,154 (1,114-1,195) p<0,0001*	1,060 (0,927-1,212) p=0,393	1,080 (1,034-1,128) p<0,01*	1,111 (1,030-1,120) p<0,01*

* - статистически значимые

Для ИМТ получена следующая закономерность: с повышением ИМТ во всех группах, кроме пациентов с СД 1 типа, уменьшается вероятность легкого и повышается вероятность тяжелого течения COVID-19. ИМТ имеет больший эффект по сравнению с возрастом на тяжесть течения болезни. Роль повышения ИМТ в утяжелении течения COVID-19 статистически значима, начиная со стадии ожирения I степени и выше (табл.3.6).

Таблица 3.6.

**Влияние избыточного веса и ожирения на тяжесть течения
COVID-19**

Категория избыточного веса/ожирения	ОШ тяжелого течения COVID-19	p
Избыточный вес	1,140 (95% ДИ 0,865-1,503)	н.д.
Ожирение I степени	2,441 (95% ДИ 1,859-3,205)	p<0,001*
Ожирение II степени	3,408 (2,226-5,220)	p<0,001*
Ожирение III степени	2,188 (0,710-6,748)	н.д.

* - статистически значимые

Таким образом, для тяжести течения COVID-19 значимую роль играет наличие ожирения, а также СД.

При изучении отношения шансов тяжелого течения коронавирусной инфекции в зависимости от наличия и типа СД, нами получены следующие данные (табл. 3.7).

Таблица 3.7.

**Отношение шансов тяжелого течения COVID-19 в зависимости от
наличия и типа СД (по отношению к лицам без СД)**

Фактор	ОШ	95% ДИ		p
СД 1 типа	1,982	1,250	3,141	<0,01
СД 2 типа	3,829	2,991	4,901	<0,0001

Впервые выявленный СД	2,232	1,585	3,142	<0,0001
-----------------------	-------	-------	-------	---------

Пациенты с СД более подвержены тяжелому течению COVID-19, при этом наибольший риск тяжелого течения имеют лица с СД 2 типа. Впервые выявленный СД также был ассоциирован с тяжелым течением вирусной инфекции.

В отношении риска госпитализации по причине коронавирусной инфекции, мы провели анализ случай-контроль с попарным сравнением по полу и возрасту между изучаемыми группами. Данный анализ показал, что 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 для мужчин составил 2,75 (95% ДИ 1,384-5,847, $p=0,0025$).

В отношении тяжести течения и исходов (выписка/смерть) статистическая значимость разницы терялась при поправке на возраст и пол.

Далее мы провели анализ факторов риска тяжелого течения COVID-19 методом логистической регрессии. Данный анализ показал значимость следующих факторов (табл. 3.8): 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.

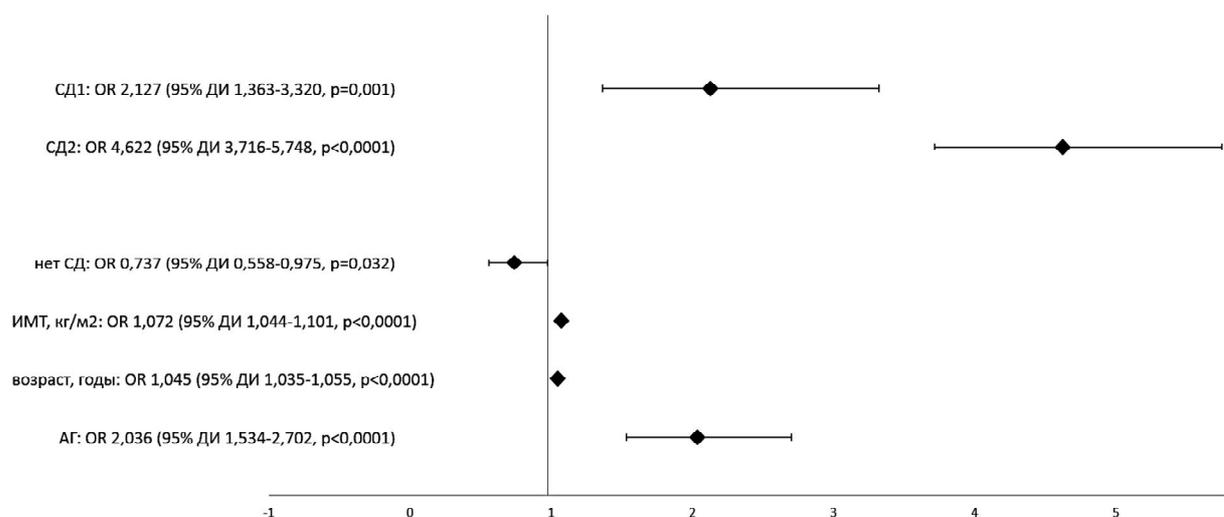
Таблица 3.8.

Вклад индекса массы тела, возраста пациентов, а также наличия СД и артериальной гипертензии в повышение риска тяжелого течения COVID-19.

Фактор	ОШ	95% ДИ	p
--------	----	--------	---

Фактор	ОШ	95% ДИ		p
Отсутствие любого типа СД	0,737	0,558	0,975	0,032
ИМТ, кг/м ²	1,072	1,044	1,101	<0,0001
Возраст, годы	1,045	1,035	1,055	<0,0001
Артериальная гипертензия	2,036	1,534	2,702	<0,0001

Риск тяжелого течения COVID-19 в зависимости от наличия СД, ИМТ, возраста и сопутствующей АГ



Таким образом, для тяжести течения COVID-19 значимую роль играет старший возраст, длительность течения СД, наличие ожирения, артериальной гипертензии, а также СД, независимо от его типа. Даже для впервые выявленного СД сам факт диагностики СД de novo повышал риск тяжелого течения коронавирусной инфекции.

§ 3.3. Клинические проявления COVID-19 в зависимости от наличия или отсутствия сахарного диабета на примере г.Ташкента.

Для изучения особенностей клинических проявлений коронавирусной инфекции у пациентов в зависимости от наличия или отсутствия сахарного диабета мы провели анализ частоты наиболее распространенных симптомов COVID-19 среди пациентов города Ташкента (табл. 3.9).

Таблица 3.9.

Распределение частоты симптомов COVID-19 среди пациентов в зависимости от наличия или отсутствия сахарного диабета.

Группы в зависимости от наличия СД/ критерии	Нет СД (n=3648, 72,63%)	СД 1 типа (n=213, 4,24%)	СД 2 типа (n=763, 15,19%)	Впервые выявленный СД (n=399, 7,94%)
Симптомы COVID-19				
Потеря вкуса и обоняния	1851 (50,74%)	122 (57,28%)	452 (59,24%)	163 (40,85%)
Лихорадка	2872 (78,73%)	186 (87,32%)	669 (87,68%)	358 (89,72%)
Кашель	2505 (68,67%)	170 (79,81%)	683 (89,52%)	297 (74,44%)
Одышка	760 (20,83%)	60 (28,17%)	353 (46,26%)	163 (40,85%)
Боль в грудной клетке	489 (13,4%)	38 (17,84%)	252 (33,03%)	114 (28,57%)
Диарея	503 (13,79%)	54 (25,35%)	139 (18,22%)	73 (18,3%)
Тошнота	1467 (40,21%)	141 (66,2%)	474 (62,12%)	135 (33,83%)
Рвота	177 (4,85%)	12 (5,83%)	83 (10,88%)	26 (6,52%)
Потеря веса	239 (6,55%)	15 (7,04%)	112 (14,68%)	41 (10,28%)
Головные	2924	190 (89,2%)	704 (92,27%)	366 (91,73%)

Группы в зависимости от наличия СД/ критерии	Нет СД (n=3648, 72,63%)	СД 1 типа (n=213, 4,24%)	СД 2 типа (n=763, 15,19%)	Впервые выявленный СД (n=399, 7,94%)
боли	(80,15%)			
Общая слабость	2932 (80,37%)	175 (82,16%)	708 (92,79%)	349 (87,47%)
Тахикардия, нарушения ритма	213 (5,84%)	16 (7,51%)	111 (14,55%)	20 (5,01%)

Такие симптомы, как потеря вкуса и обоняния, лихорадка, кашель, одышка, боли в грудной клетке, тошнота, рвота, потеря веса, нарушения ритма, а также неспецифические симптомы – головные боли и лихорадка – чаще отмечались у пациентов с сахарным диабетом в анамнезе.

Для сравнительного статистического анализа частоты симптомов COVID-19, о которых сообщали пациенты, в зависимости от наличия и типа сахарного диабета нами была использована многомерная логистическая модель (табл. 3.10). Впервые выявленный диабет не учитывался в анализе из-за коллинеарности.

Таким образом, для группы лиц без сахарного диабета появление таких клинических симптомов COVID-19, как повышение температуры тела, кашель, одышка, боли в грудной клетке, диарея, потеря веса, головные боли и общая слабость было менее характерно, чем для пациентов с диабетом.

Шансы потери вкуса и обоняния для пациентов с СД 1 и 2 типа были выше, чем для пациентов без диабета, при этом максимальный риск развития данных симптомов был у пациентов с СД2.

Шансы появления характерных симптомов COVID-19 у пациентов с диабетом были выше, чем у пациентов без диабета, т.е. течение вирусного заболевания у пациентов с СД носило более манифестный характер. Причем пациенты с СД 2 типа были более склонны к проявлению данных симптомов

по сравнению с пациентами с СД 1 типа, что может быть объяснено более сложной патогенетической основой СД 2 типа. Только шансы на появление тошноты были у выше у пациентов с СД 1 типа по сравнению с пациентами с СД 2 типа.

Таблица 3.10.

Частота симптомов COVID-19 в зависимости от наличия и типа сахарного диабета

Симптом	ОШ (95% ДИ; p)		
	Нет СД	СД1	СД2
Потеря вкуса и обоняния p<0,0001*	1,491 (1,209-1,840) p<0,0001*	1,941 (1,386-2,719) p<0,0001*	2,104 (1,645-2,692) p<0,0001*
Повышение температуры тела p<0,0001*	0,424 (0,304-0,591) p<0,0001*	0,789 (0,470-1,323) p=0,369	0,815 (0,553-1,202) p=0,302
Кашель p<0,0001*	0,753 (0,595-0,953) p<0,05*	1,358 (0,907-2,032) p=0,137	2,932 (2,123-4,049) p<0,0001*
Одышка p<0,0001*	0,381 (0,307-0,472) p<0,0001*	0,568 (0,396-0,813) p<0,01*	1,247 (0,976-1,593) p=0,078
Боль в грудной клетке p<0,0001*	0,387 (0,305-0,491) p<0,0001*	0,543 (0,359-0,820) p<0,01*	1,233 (0,946-1,606) p=0,121
Диарея p<0,0001*	0,714 (0,545-0,936) p<0,05*	1,517 (1,017-2,262) p<0,05*	0,995 (0,727-1,361) p=0,974
Тошнота	1,315	3,830	3,207

Симптом	ОШ (95% ДИ; p)		
	Нет СД	СД1	СД2
p<0,0001*	(1,058-1,635) p<0,05*	(2,964-5,443) p<0,0001*	(2,488-4,134) p<0,0001*
Рвота p<0,0001*	0,732 (0,478-1,119) p=0,150	0,856 (0,423-1,734) p=0,667	1,751 (1,107-2,769) p<0,05*
Потеря веса p<0,0001*	0,612 (0,432-0,868) p<0,01*	0,661 (0,357-1,225) p=0,189	1,502 (1,027-2,197) p<0,05*
Головные боли p<0,0001*	0,364 (0,253-0,525) p<0,0001*	0,745 (0,425-1,305) p=0,303	1,076 (0,690-1,678) p=0,747
Общая слабость p<0,0001*	0,587 (0,431-0,798) p<0,01*	0,660 (0,417-1,044) p=0,076	1,844 (1,231-2,762) p<0,01*
Тахикардия, нарушения ритма p<0,0001*	1,175 (0,734-1,881) p=0,502	1,539 (0,780-3,037) p=0,214	3,226 (1,971-5,280) p<0,0001*

* - статистически значимые

При проведении анализа случай-контроль с попарным сравнением по полу и возрасту между изучаемыми группами, лица с СД 2 типа чаще проявляли жалобы на одышку (ОШ 2,348; 95% ДИ 1,417-4,008, p=0,0005), боли в грудной клетке (ОШ 2,129; 95% ДИ 1,369-3,376, p=0,0005), нарушения ритма и ощущение сердцебиений (ОШ 2,217; 95% ДИ 1,331-3,802, p=0,0015). При коррекции по полу, жалобы на одышку и ощущение сердцебиений были характерны для как женщин (ОШ 2,636; 95% ДИ 1,278-5,849, p=0,0064 и ОШ 2,142; 95% ДИ 1,102-4,373, p=0,0226, соответственно), так и для мужчин (ОШ 2,083; 95% ДИ 1,009-4,551, p=0,047 и ОШ 2,333; 95% ДИ 1,204-5,787,

$p=0,0428$), однако мужчины чаще жаловались на боли в грудной клетке (ОШ 2,5; 95% ДИ 1,311-5,029, $p=0,0038$).

Таким образом, коронавирусная инфекция имела более выраженные клинические проявления у пациентов с СД по сравнению с лицами без СД, причем наиболее характерными симптомами для пациентов с СД 2 типа были потеря вкуса и обоняния, кашель, тошнота, рвота, потеря веса, общая слабость и нарушения ритма и ощущения сердцебиений, а для пациентов с СД 1 типа – потеря вкуса и обоняния, одышка, боль в грудной клетке, диарея и тошнота.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ, ВЛИЯНИЕ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ, ПРЕДШЕСТВОВАВШЕЙ ЗАБОЛЕВАНИЮ COVID-19, НА ТЕЧЕНИЕ, ПРОГНОЗЫ И ИСХОДЫ

§ 4.1. Сахароснижающие препараты во время пандемии COVID-19: характеристика группы пациентов

С целью изучения влияния лекарственной терапии, получаемой пациентами с СД, на течение и исход COVID-19, мы провели анализ 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. 22 пациента составили пациенты с СД 1 типа, 181 – пациенты с СД 2 типа. Учитывая то, что все пациенты с СД 1 типа получали инсулин, они были включены в подгруппы лиц, получавших человеческие или аналоговые инсулины для анализа. Средний возраст пациентов составил $56,89 \pm 13,50$ лет. Средняя длительность диабета составила $8,43 \pm 5,81$ лет. Средний ИМТ $31,64 \pm 6,27$ кг/м², при этом нормальный ИМТ был у 8,62% пациентов, избыточный вес – 3 15,52%, ожирение 1 степени – у 58,62%, ожирение 2 степени – у 12,07% и ожирение 3 степени – у 5,17% пациентов.

Средние показатели АД $154,60 \pm 17,87 / 93,80 \pm 10,86$ мм рт.ст. При этом артериальной гипертензией страдали 64,96% пациентов, ИБС – 60,68%.

14,96% имели легкое течение коронавирусной инфекции, 58,97% - средне-тяжелое, 26,07% - тяжелое. 65,38% были госпитализированы в остром периоде коронавирусной инфекции. 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.

Всего пациенты получали следующие сахароснижающие препараты (препараты принимались в качестве моно- и комбинированной терапии) (рис.4.1):

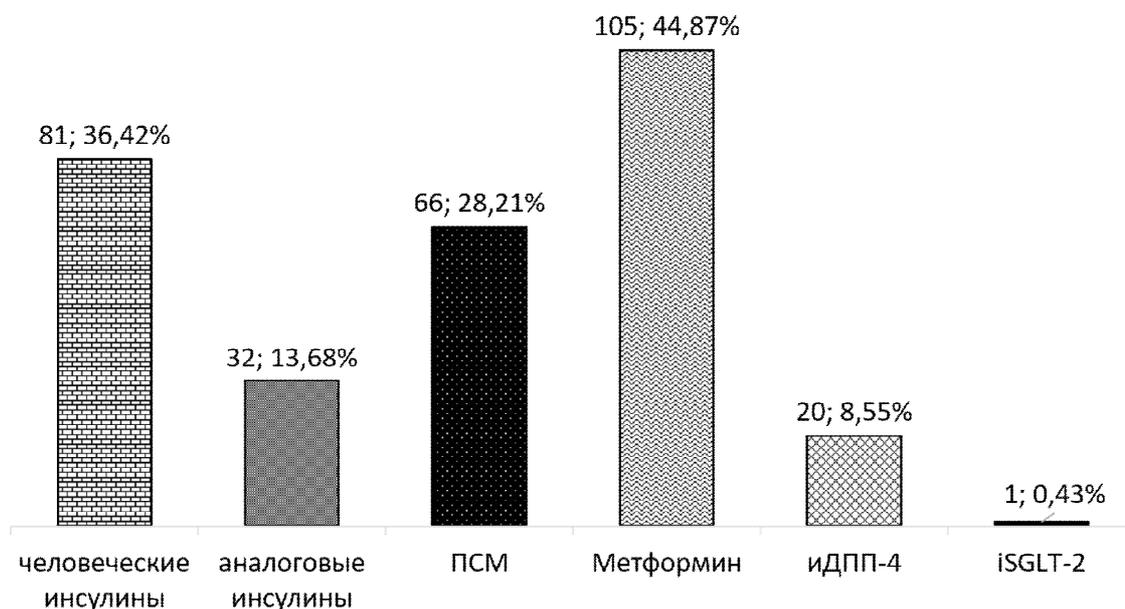


Рис. 4.1. Распределение пациентов с СД в зависимости от группы сахароснижающих препаратов.

Немногим менее половины пациентов получали терапию метформином, хотя в национальных стандартах по лечению СД 2 типа метформин является препаратом первой линии и остаётся в качестве компонента многокомпонентной терапии на протяжении всего ведения пациента до снижения рСКФ до $30 \text{ мл/мин}/1,73\text{м}^2$ [2; С.1-132; 22; С. 1-301]. Треть пациентов получала человеческие инсулины, треть – препараты

Таблица 4.1.

Характеристика групп пациентов в зависимости от получаемой сахароснижающей терапии

Критерий	Человеческие инсулины	Аналоговые инсулины	ПСМ	Метформин	иДПП-4	iSGLT-2
n	81	32	66	105	20	1
Возраст, лет	56,06±15,69 (М 54,29±15,84; Ж 57,97±15,50)	52,69±15,64 (М 52,76±14,79; Ж 52,43±19,69)	60,52±9,97 (М 58,06±10,39; Ж 63,47±8,70)	57,61±10,93 (М 54,67±11,01; Ж 60,09±10,31)	57,10±15,33 (М 52,79±14,92; Ж 67,17±11,87)	34
Длительность СД, лет	9,31±6,12 (М 9,14±5,91; Ж 9,50±6,42)	9,07±6,29 (М 9,43±6,50; Ж 7,83±5,85)	7,79±4,44 (М 6,94±3,09; Ж 8,86±5,59)	7,16±5,31 (М 6,02±3,92; Ж 8,10±6,11)	6,47±4,90 (М 5,42±3,96; Ж 9,0±6,44)	1
ИМТ, кг/м ²	30,81±6,67 (М 29,87±6,37; Ж 31,89±7,06)	29,50±3,43 (М 29,75±3,63; Ж 27,77±2,82)	31,59±6,78 (М 30,75±7,76; Ж 32,26±6,23)	33,0±4,81 (М 30,01±2,02; Ж 33,98±5,46)	36,26±4,15 (М 39,19±3,81; Ж 33,33±2,18)	39,20
Длительность госпитализации в остром периоде COVID- 19	8,59±2,04 (М 8,44±8,74; Ж 8,74±2,24)	9,71±1,85 (М 9,17±0,92; Ж 11,33±2,94)	8,13±1,49 (М 8,24±1,57; Ж 8,0±1,41)	8,79±2,04 (М 9,06±1,21; Ж 8,61±2,45)	10,44±3,75 (М 8,8±1,09; Ж 12,5±5,07)	7

*данные приведены в виде средних значений ± SD.

сульфонилмочевины. Только 1 пациент получал iSGLT2, поэтому данный препарат не вошел в последующий анализ.

Краткая характеристика пациентов в зависимости от получаемой сахароснижающей терапии приведена в табл.4.1.

При этом группы не отличались статистически значимо по возрасту. По длительности СД достоверная разница получена для групп пациентов, получавших иДПП4 и человеческие инсулины ($p=0,033$) с преобладанием длительности СД в группе лиц, получавших инсулины. Между остальными группами в отношении длительности СД достоверной разницы не выявлено.

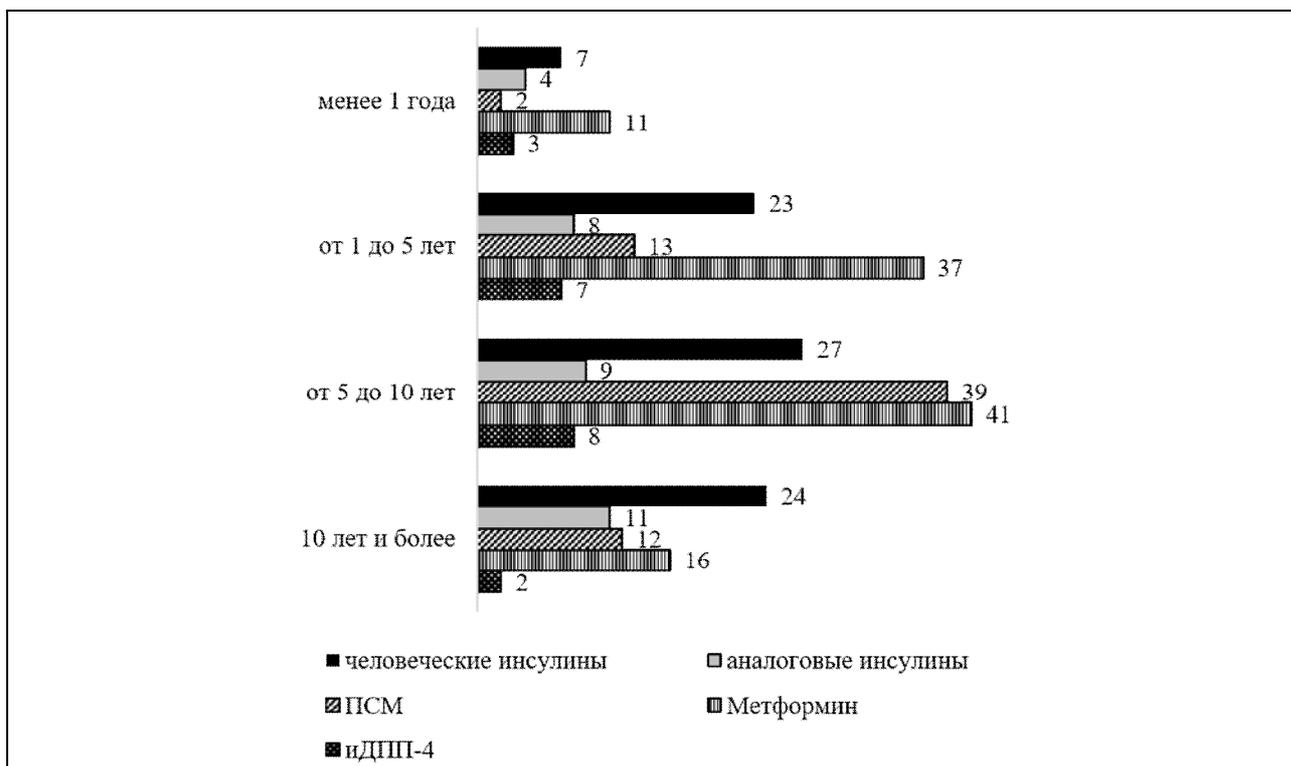
При этом пациенты, получавшие инсулины (как человеческие, так и аналоговые) и ПСМ – это, преимущественно, лица с длительностью СД более 5 лет; пациенты, получавшие метформин и иДПП4, имели, в основном, СД длительностью от 1 до 10 лет (табл. 4.2).

Наиболее высокий ИМТ наблюдался у пациентов, получавших иДПП4 по сравнению с пациентами, получавшими аналоговые и человеческие инсулины и ПСМ ($p<0,0001$ для всех трех групп), и по сравнению с пациентами, получавшими Метформин ($p=0,002$, табл. 5.1).

Таблица 4.2.

Распределение пациентов по длительности в зависимости от получаемой сахароснижающей терапии (в абс и в % к общему числу пациентов, получающих данную группу препаратов)

Длительность СД	Человеческие инсулины	Аналоговые инсулины	ПСМ	Метформин	иДПП-4	iSGLT-2
n	81	32	66	105	20	1
до года	7 (8,64%)	4 (12,5%)	2 (3,03%)	11 (10,48%)	3 (15,0%)	
от 1 до 5 лет	23 (28,40%)	8 (25,0%)	13 (19,69%)	37 (35,24%)	7 (35,0%)	1 (100%)
от 5 до 10 лет	27 (33,33%)	9 (28,13%)	39 (59,09%)	41 (39,05%)	8 (40,0%)	
10 лет и больше	24 (29,63%)	11 (34,38%)	12 (18,18%)	16 (15,24%)	2 (10,0%)	

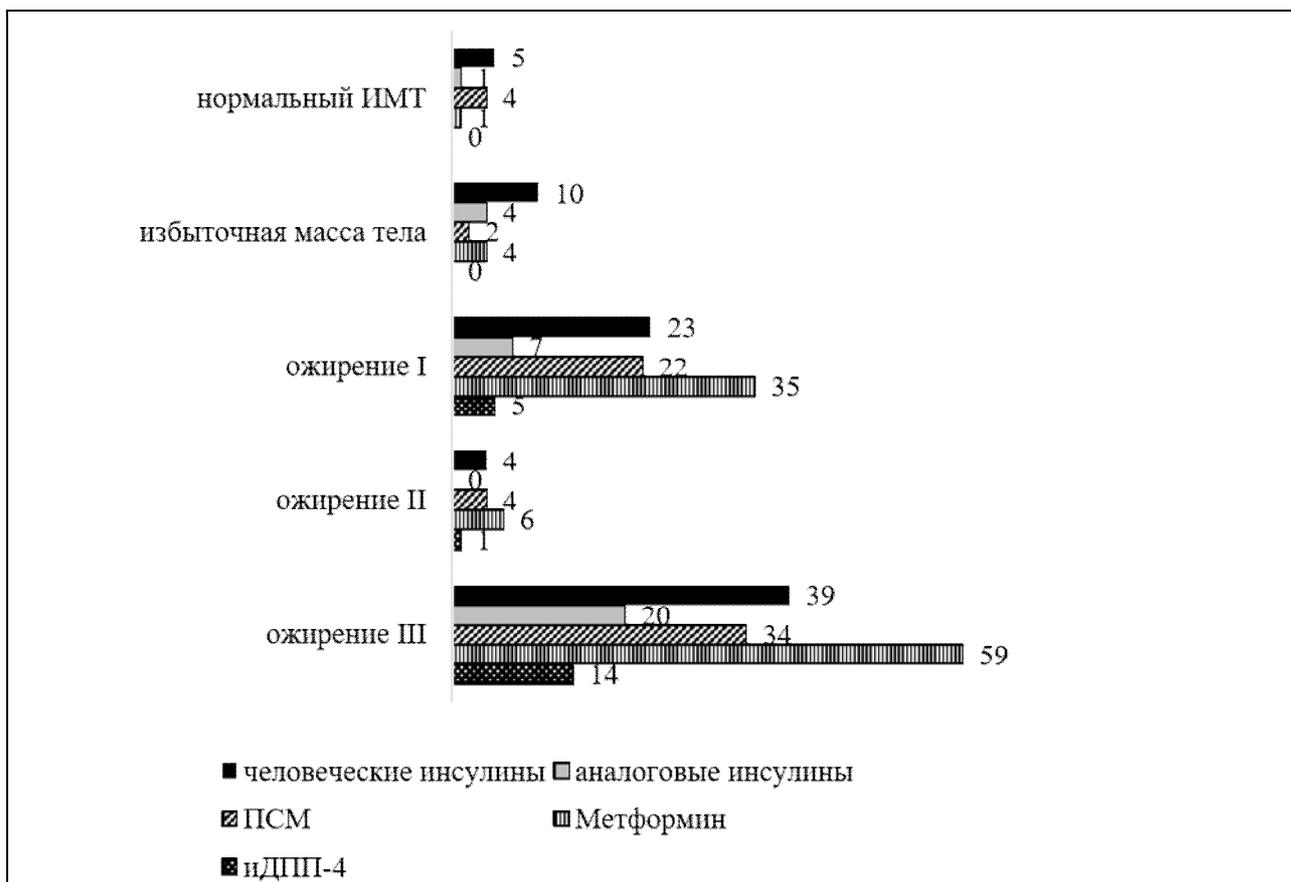


Также отмечена достоверная разница для ИМТ у пациентов, получавших Метформин ($33,0 \pm 4,81$ кг/м²) по сравнению с пациентами, получавшими аналоговые ($p < 0,0001$) и человеческие ($p = 0,013$) инсулины, что объясняется патогенетически обусловленным выбором сахароснижающей терапии.

Таблица 4.3.

Распределение пациентов по категории ИМТ в зависимости от получаемой сахароснижающей терапии (в абс и в % к общему числу пациентов, получающих данную группу препаратов)

Категория ИМТ	Человеческие инсулины	Аналоговые инсулины	ПСМ	Метформин	иДПП-4	iSGLT-2
n	81	32	66	105	20	1
Нормальный ИМТ	5 (6,17%)	1 (3,13%)	4 (6,06%)	1 (0,95%)		
избыточный вес	10 (12,35%)	4 (12,50%)	2 (3,03%)	4 (3,81%)		
Ожирение 1 степени	23 (28,40%)	7 (21,88%)	22 (33,33%)	35 (33,33%)	5 (25,0%)	
Ожирение 2 степени	4 (4,94%)		4 (6,06%)	6 (5,71%)	1 (5,0%)	1 (100%)
Ожирение 3 степени	39 (48,15%)	20 (62,50%)	34 (51,51%)	59 (56,19%)	14 (70,0%)	



Большую часть пациентов с ожирением 1 и 3 степени составили пациенты, получавшие инсулины, ПСМ и метформин (табл.4.3), при этом все пациенты, получавшие иДПП-4, 95% пациентов, получавших метформин, 91% пациентов, получавших ПСМ, 84% - аналоговые инсулины и 81% - человеческие инсулины – имели ожирение той или иной степени.

В отношении сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, основная часть пациентов с АГ и ИБС принимали метформин (33,67% всех случаев АГ и 33,16% всех случаев ИБС) и ПСМ (25,51% всех случаев АГ и 27,27% всех случаев ИБС среди изучаемых групп пациентов) (табл.4.4).

77% пациентов, получавших ПСМ, 65% получавших человеческие инсулины, 59% получавших метформин, имели сопутствующую ИБС. 76% пациентов, получавших ПСМ, 64% получавших человеческие инсулины, 63% получавших метформин и 59% получавших аналоговые инсулины, имели АГ. Наименее отягощенный сердечно-сосудистый анамнез имели пациенты, получавшие препараты иДПП-4.

Таблица 4.4.

Распределение пациентов по наличию сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от получаемой сахароснижающей терапии (в абс и в % к общему числу пациентов, получающих данную группу препаратов)

ССЗ	Человеческие инсулины	Аналоговые инсулины	ПСМ	Метформин	иДПП-4	iSGLT-2
n	81	32	66	105	20	1
ИБС	53 (65,43%)	13 (40,63%)	51 (77,27%)	62 (59,05%)	7 (35,0%)	1 (100%)
АГ	52 (64,20%)	19 (59,38%)	50 (75,76%)	66 (62,86%)	9 (45,0%)	

■ человеческие инсулины ■ аналоговые инсулины
 ▨ ПСМ ▨ Метформин
 ▩ иДПП-4

В отношении тяжести коронавирусной инфекции в изучаемых группах пациентов данные представлены в таблице 4.5.

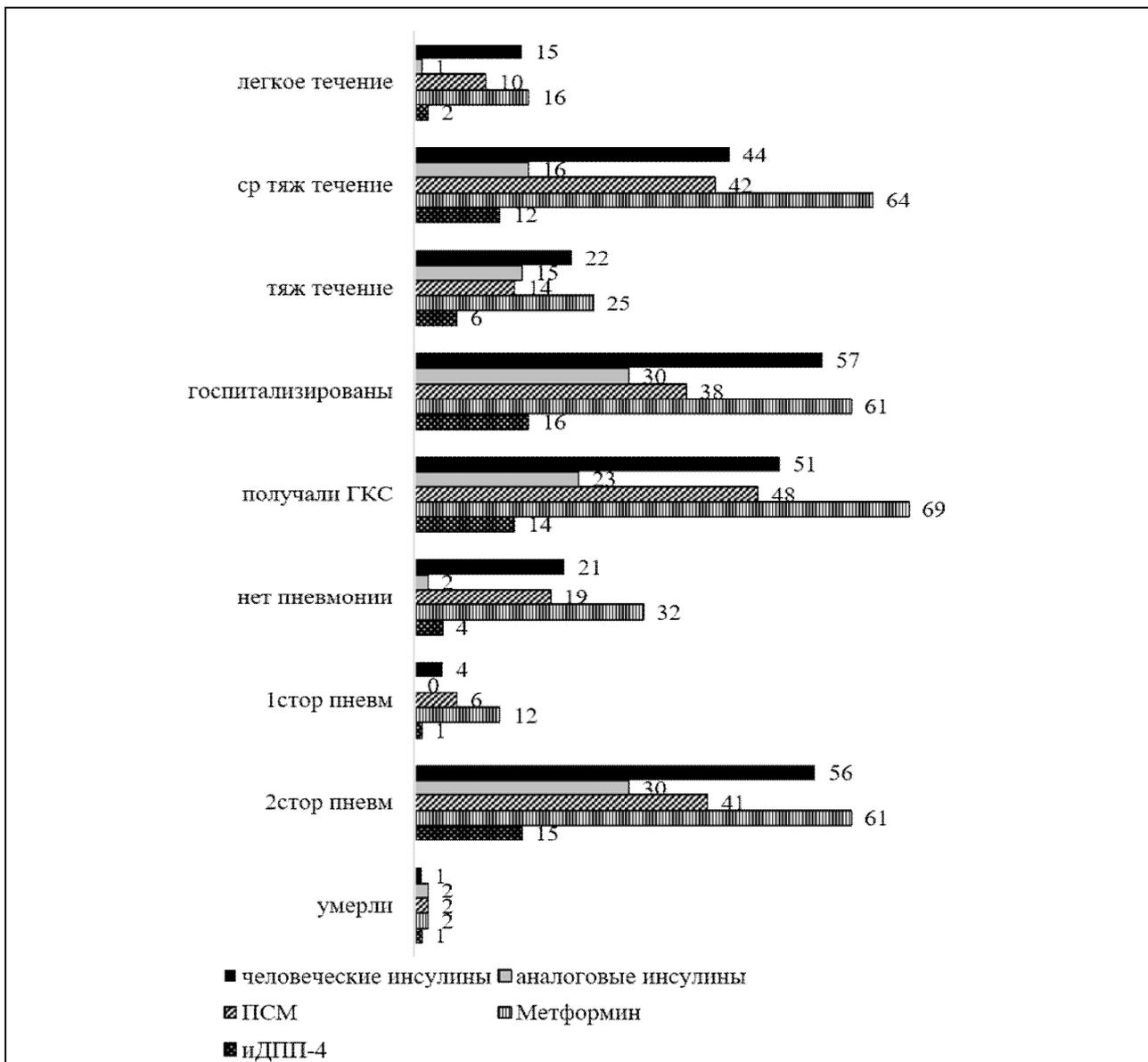
Основную часть пациентов с легким течением коронавирусной инфекции составили пациенты, получавшие метформин (35,56% пациентов с легким течением) и человеческие инсулины (33,33%), равно как и в группах с течением COVID-19 средней и тяжелой степени также преобладали пациенты, получавшие метформин (35,96% и 30,49% для каждой из категорий тяжести, соответственно). Также пациенты, получавшие метформин, составили основную часть подгрупп, госпитализированных по поводу коронавирусной инфекции, получавших глюкокортикоиды и

имевших пневмонию, что обусловлено более частым назначением метформина пациентам с сахарным диабетом 2 типа.

Таблица 4.5.

Распределение пациентов по тяжести течения и исходам COVID-19 в зависимости от получаемой сахароснижающей терапии (в абс и в % к общему числу пациентов с СД)

Характеристики течения COVID-19	Человеческие инсулины	Аналоговые инсулины	ПСМ	Метформин	иДПП-4	iSGLT-2
n	81	32	66	105	20	1
Легкое течение	15 (18,52%)	1 (3,13%)	10 (15,15%)	16 (15,3%)	2 (10,0%)	1 (100%)
Средне-тяжелое течение	44 (54,32%)	16 (50,0%)	42 (63,63%)	64 (60,95%)	12 (60,0%)	
Тяжелое течение	22 (27,16%)	15 (46,88%)	14 (21,21%)	25 (23,81%)	6 (30,0%)	
Госпитализированы	57 (70,37%)	30 (93,75%)	38 (57,58%)	61 (58,09%)	16 (80,0%)	
Получали ГКС	51 (62,96%)	23 (71,88%)	48 (72,73%)	69 (65,71%)	14 (70,0%)	
нет пневмонии	21 (25,93%)	2 (6,25%)	19 (28,79%)	32 (30,48%)	4 (20,0%)	1 (100%)
1-сторонняя пневмония	4 (4,94%)		6 (9,09%)	12 (11,43%)	1 (5,0%)	
2-сторонняя пневмония	56 (69,14%)	30 (93,75%)	41 (62,12%)	61 (58,09%)	15 (75,0%)	
Умерли	1 (1,23%)	2 (6,25%)	2 (3,03%)	2 (1,90%)	1 (5,0%)	



Более длительная госпитализация в остром периоде коронавирусной инфекции (см. табл. 4.1) наблюдалась среди пациентов, получавших иДПП4, по сравнению с пациентами, получавшими ПСМ ($p=0,010$) и человеческие инсулины ($p=0,039$), а также получавшими аналоговые инсулины по сравнению с получавшими метформин ($p=0,018$).

Между другими группами достоверных отличий в ИМТ и длительности госпитализации в остром периоде COVID-19 не обнаружено.

Таким образом, по группам сахароснижающих препаратов пациенты не имели возрастно-половых различий, пациенты, принимавшие иДПП-4 – это группа пациентов с менее длительным анамнезом СД (по сравнению с пациентами, получавшими человеческие инсулины), большим ИМТ (по

сравнению со всеми другими группами), госпитализированные на более длительный срок (по сравнению с пациентами, получавшими ПСМ и человеческие инсулины). Пациенты, получавшие метформин, имели больший ИМТ (по сравнению с пациентами, получавшими инсулины) и меньшие сроки госпитализации в остром периоде коронавирусной инфекции (по сравнению с пациентами, получавшими аналоговые инсулины).

§ 4.2. Анализ влияния сахароснижающей терапии, предшествовавшей COVID-19, на его течение и исходы

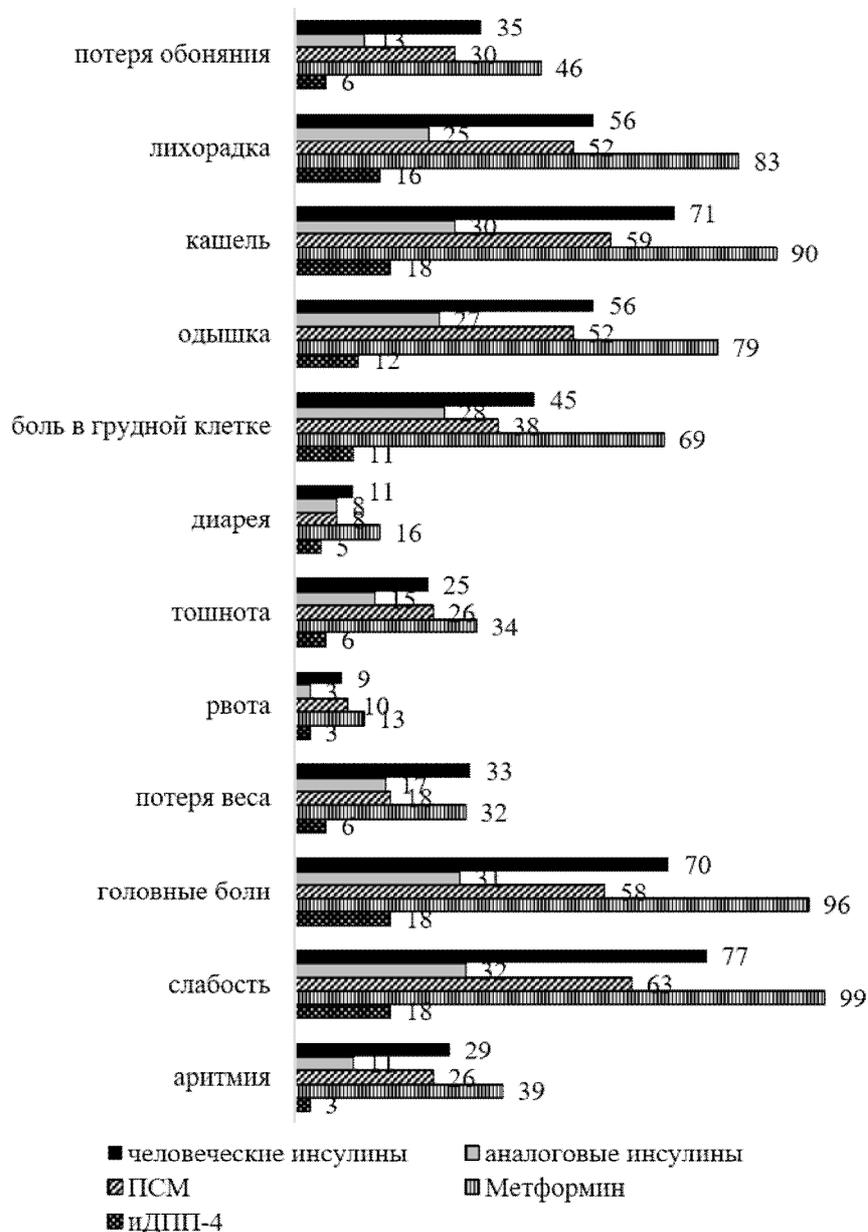
Для анализа влияния сахароснижающей терапии, предшествовавшей возникновению коронавирусной инфекции, на её течение и исходы, мы проанализировали частоту клинических проявлений COVID-19 в зависимости от группы сахароснижающих препаратов (табл.4.6).

Таблица 4.6.

Распределение пациентов по клиническим симптомам COVID-19 в зависимости от получаемой сахароснижающей терапии (в % к общему числу пациентов с СД)

Характеристики течения COVID-19	Человеческие инсулины	Аналоговые инсулины	ПСМ	Метформин	иДПП-4	iSGLT-2
n	81	32	66	105	20	1
Потеря обоняния	35 (43,21%)	13 (40,63%)	30 (45,45%)	46 (43,81%)	6 (30,00)	1 (100%)
Лихорадка	56 (69,14%)	25 (78,13%)	52 (78,79%)	83 (79,05%)	16 (80,0%)	
Кашель	71 (87,65%)	30 (93,75%)	59 (89,39%)	90 (85,71%)	18 (90,0%)	
Одышка	56 (69,14%)	25 (84,38%)	52 (78,79%)	79 (75,24%)	12 (60,0%)	
Боль в грудной клетке	45 (55,56%)	28 (87,50%)	38 (57,58%)	69 (65,71%)	11 (55,0%)	1 (100%)
Диарея	11 (13,58%)	8 (25,0%)	8 (12,12%)	16 (15,24%)	5 (25,0%)	
Тошнота	25 (30,86%)	15 (46,88%)	26 (39,39%)	34 (32,38%)	6 (30,0%)	
Рвота	9 (11,11%)	3 (9,38%)	10 (15,15%)	13 (12,38%)	3 (15,0%)	
Потеря веса	33 (40,74%)	17 (53,13%)	18 (27,27%)	32 (30,48%)	6 (30,0%)	1 (100%)

Головные боли	70 (86,42%)	31 (96,88%)	58 (87,88%)	96 (91,43%)	18 (90,0%)	
Общая слабость	77 (95,06%)	32 (100,0%)	63 (95,45%)	99 (94,29%)	18 (90,0%)	
Нарушения ритма	29 (35,80%)	11 (34,38%)	26 (39,39%)	39 (37,14%)	3 (15,0%)	



Пациенты, получавшие метформин и человеческие инсулины, имели более выраженную клиническую симптоматику коронавирусной инфекции. Наиболее частыми симптомами были общая слабость, головные боли, кашель, одышка, лихорадка, боли в грудной клетке.

Для более глубокого статистического анализа мы высчитали коэффициент корреляции показателей тяжести течения коронавирусной

инфекции и её симптомов с группами получаемых сахароснижающих препаратов (табл.4.7).

Таблица 4.7.

Корреляционный анализ взаимосвязи тяжести течения COVID-19 и сахароснижающей терапии

	Человеческие инсулины	Аналоговые инсулины	ПСМ	Метформин	иДПП-4
Легкое течение COVID-19	-0,026	-0,076	-0,063	-0,078	-0,044
Средне-тяжелое течение	0,010	0,010	0,064	0,049	-0,004
Тяжелое течение COVID-19	0,015	0,067	-0,011	0,022	0,050
Пневмония	0,028	0,097	0,031	0,004	0,045
Выздоровление	0,0001	-0,039	0,001	-0,016	-0,049
Смерть	-0,0002	0,039	-0,001	0,016	0,049
Госпитализация	0,136	0,154	0,062	0,058	0,099
Применение глюкокортикоидов	-0,032	0,019	0,014	-0,027	0,018
Потеря вкуса и обоняния	-0,069	-0,056	-0,085	-0,080	-0,092
Лихорадка	-0,160	-0,059	-0,098	-0,066	-0,024
Кашель	0,035	0,031	-0,011	-0,012	-0,006
Одышка	0,135	0,117	0,188	0,205	0,038
Боли в грудной клетке	0,120	0,171	0,147	0,248	0,083
Диарея	-0,035	0,024	-0,062	-0,030	0,021
Тошнота	-0,138	-0,050	-0,133	-0,213	-0,083
Рвота	0,025	-0,007	0,039	-0,019	0,033
Потеря веса	0,185	0,157	0,113	0,201	0,088
Головные боли	-0,045	0,049	-0,061	0,027	0,010
Общая слабость	0,043	0,047	0,025	0,052	0,008
Нарушения ритма	0,187	0,044	0,183	0,249	0,013

Корреляционный анализ не показал значимых связей между принимаемыми сахароснижающими препаратами и течением коронавирусной инфекции.

Поэтому далее для изучения возможного влияния сахароснижающей терапии на течение и исход COVID-19 мы провели анализ методом логистической регрессии.

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

Риск летального исхода, тяжести течения COVID-19 и потребности в назначении дексаметазона не зависел от вида получаемой сахароснижающей терапии.

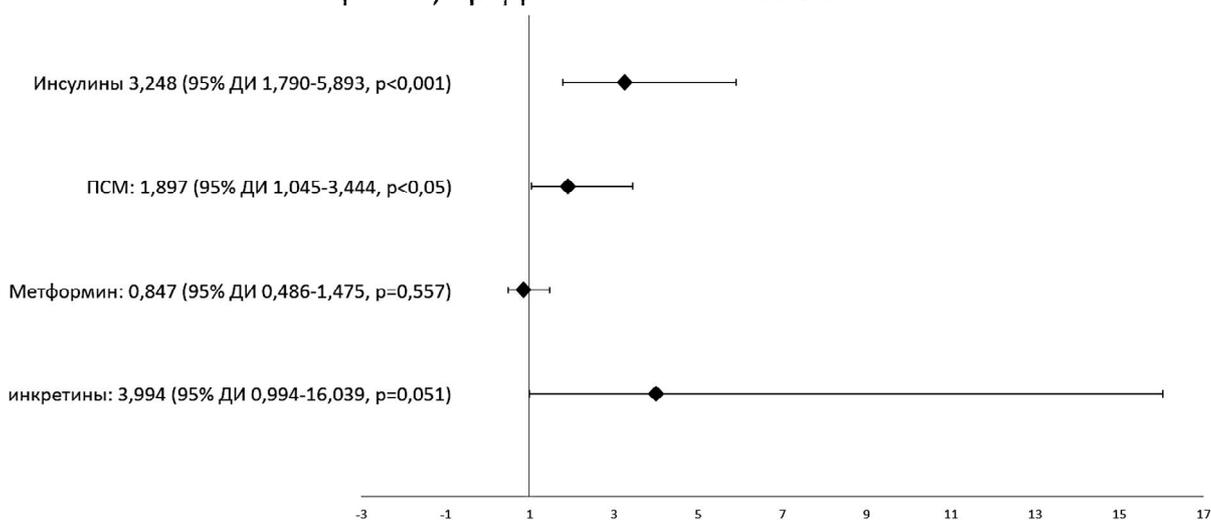
В отношении риска госпитализации прием инсулинов или ПСМ пациентами с СД 2 типа повышал шансы необходимости в госпитализации, при этом ОШ госпитализации у пациентов, принимавших аналоговые инсулины, оказался на порядок выше (21,720), что обусловлено тем, что инсулин назначался пациентам с более тяжелым течением СД, более длительным анамнезом заболевания, что рассмотрено в §4.1 (табл.4.1).

Таблица 4.1. Риск госпитализации в зависимости от предшествовавшей сахароснижающей терапии среди пациентов с СД в г.Ташкенте

Группа сахароснижающих препаратов	ОШ госпитализации	95% ДИ		p
Человеческие инсулины	3,248	1,790	5,893	<0,001*
Аналоговые инсулины	21,720	2,849	165,572	<0,01*
ПСМ	1,897	1,045	3,444	<0,05*
Метформин	0,847	0,486	1,475	0,557
iDPP4	3,993	0,994	16,039	0,051

*p – статистически значимые

ОШ госпитализации пациентов с СД 2 в зависимости от сахароснижающей терапии, предшествовавшей COVID-19



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 внесения поправки на пол и возраст, 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.

Лица, получавшие ПСМ, после поправки на пол и возраст достоверно чаще отмечали жалобы на одышку: ОШ 3,8 (95% ДИ 1,372-13,022, $p=0,0066$). Разницы в отношении тяжести течения заболевания, необходимости госпитализации, приема глюкокортикоидов, исходов и других клинических проявлений получено не было.

Таким образом, одышка в остром периоде коронавирусной инфекции наблюдалась в 3,8 раз чаще у пациентов, получавших ПСМ ($p=0,0066$). Корреляционный анализ не показал значимых связей между принимаемыми сахароснижающими препаратами и течением коронавирусной инфекции. Пациенты с СД 2 типа, получавшие инсулин, имели высокий риск пневмонии (9,656, 95% ДИ 1,260-73,979). Пациенты с СД 2 типа, получавшие инсулин или ПСМ, чаще нуждались в госпитализации. Риск летального исхода, тяжести течения COVID-19 и потребности в назначении дексаметазона не зависел от вида получаемой сахароснижающей терапии.

СИСТЕМНЫЕ НАРУШЕНИЯ, ФОРМИРУЮЩИЕСЯ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И COVID-19

§ 5.1. Тромбозы и коагулопатии

В клинике нами было отмечено увеличение частоты обращений пациентов с нехарактерными для сахарного диабета тромботическими осложнениями – тромбозами кавернозных синусов (как у взрослых, так и у детей), а также тромбозами артерий верхних конечностей в течение нескольких месяцев после перенесенной COVID-19 инфекции. С другой стороны, бесконтрольный прием антиагрегантов и антикоагулянтов, приводил к тяжелым геморрагическим осложнениям, в ряде случаев – фатальным.

Вышеуказанные клинические случаи приведены ниже.

§ 5.1.1. Тромбоз кавернозного синуса после перенесенной коронавирусной инфекции у больного с сахарным диабетом 2 типа.

41-летний мужчина обратился в клинику РСНПМЦЭ в январе 2021 г. с жалобами на наличие болезненного инфильтрата левой ягодичной области, онемение нижних конечностей, головные боли, повышение артериального давления, одышку, чувство нехватки воздуха, общую слабость и был госпитализирован в отделение гнойных осложнений сахарного диабета.

Из анамнеза при поступлении: сахарный диабет выявлен 12 лет назад. С начала заболевания принимал пероральные сахароснижающие препараты (метформин). За 4 месяца до обращения в клинику во время острого периода COVID-19 был переведен на инсулинотерапию, на момент поступления получает Лантус 8 единиц вечером, Новорапид по 4 единицы 3 раза перед основными приемами пищи. Уровень гликемии в пределах 10,0-12,0 ммоль/л. За 4 месяца до обращения больной был госпитализирован в COVID центр в связи с развитием клиники коронавирусной инфекции и подтвержденными анализами на COVID-19. Через 2 недели после госпитализации в COVID центр у больного появилась анурия, был выявлен нефролитиаз, в связи с чем была установлена нефростома. Через месяц после перенесенной COVID

инфекции появились жалобы на озноб, похолодание конечностей, повышение температуры тела 37,6*С, выделения из носа гнойного характера, головные боли. Больному диагностирован тромбоз кавернозного синуса, в связи с чем была проведена резекция средней носовой раковины слева и средней трети носовой перегородки. В Центр Эндокринологии пациент был госпитализирован в отделение гнойных осложнений сахарного диабета в связи с развитием постинъекционного абсцесса для хирургического лечения.

Anamnesis vitae: Наследственность по сахарному диабету отягощена по материнской линии.

Status praesens: Общее состояние больного тяжелое. Сознание ясное, положение активное. Кожные покровы и видимые слизистые бледные, сухие. Тургор кожи несколько снижен. Пациент умеренного питания. ИМТ 24,2 кг/м². Костно-мышечная система без деформаций. Периферические лимфоузлы не увеличены. Отеки нижних конечностей до уровня колен. Система органов дыхания: Дыхание самостоятельное, через нос. ЧД 18 в минуту. Грудная клетка цилиндрической формы, без деформаций, симметрично участвует в акте дыхания. Перкуторно над легкими ясный легочный звук. Аускультативно в легких везикулярное дыхание, проводится одинаково с обеих сторон. Система органов кровообращения: Аускультативно тоны сердца приглушены, ритмичны. ЧСС 80 в минуту, АД 120/80 мм рт.ст. Система органов пищеварения: Аппетит сохранён. Язык сухой, чистый. Живот мягкий, безболезненный. Печень выступает на 2 см из-под края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Стул склонен к запорам. Система органов мочевого выделения: суточный диурез через нефростому 1-1,5л в сутки. Симптом поколачивания отрицательный. Нервная система: Черепно-мозговые нервы: без изменений. Движения в крупных и мелких суставах в полном объеме. Чувствительность сохранена. Координация движений не нарушена. Менингеальных симптомов и патологических рефлексов нет. Эндокринная система. Щитовидная железа не увеличена, мягко-эластической консистенции, при пальпации безболезненна. Узлы и уплотнения не

пальпируются. Тремор пальцев рук отсутствует. Паращитовидные железы не пальпируются. Тетании нет.

Status localis: в области верхне-наружного квадранта правой ягодицы имеется инфильтрат, размером 12,0 x 10,0 см. Инфильтрат плотно-эластической консистенции, бугристый, резко болезненный при пальпации. Кожа над ним спаяна, отмечается локальная выраженная гипертермия и гиперемия. Симптом флюктуации положительный.

Таблица 5.1.

Лабораторные данные пациента с тромбозом кавернозного синуса

Показатель	Результат	Норма
Общий анализ крови:		
Гемоглобин	75 г/л	130-160 г/л
Гематокрит	23,9%	40-48%
Тромбоциты	366 10 ⁹ /л	180-320 10 ⁹ /л
Лейкоциты,	11,3 10 ⁹ /л	4,0-9,0 10 ⁹ /л
палочкоядерные,	3%	1-5%
сегментоядерные,	78%	47-72%
эозинофилы	1%	1-6%
моноциты	5%	3-11%
лимфоциты	13%	19-39%
СОЭ	73 мм/ч	0-10 мм/ч
Общий анализ мочи:		
Белок	0,165 г/л	abs
Лейкоциты	5-10/1	2-4/1
Соли	осколки мочево кислоты	abs
Биохимический анализ крови:		
АЛТ	23 U/L	4-40 U/L
АСТ	20 U/L	8-35 U/L
Общий белок	67,9 г/л	65-85 г/л
Альбумин	34,0 г/л	35-55 г/л
Билирубин общий	11,6 мкмоль/л	До 20,5 мкмоль/л
Калий	4,6 ммоль/л	3,5-5,4 ммоль/л
Кальций	1,94 ммоль/л	2,1-2,6 ммоль/л
Креатинин	92 мкмоль/л (рСКФ 89 мл/мин/1,73м ²)	62-115 мкмоль/л
СРБ	103,3 единицы	0-6 ед
Железо сыворотки	4,4 ммоль/л	10,6-28,3 ммоль/л
Коагулограмма:		

Показатель	Результат	Норма
Фибриноген	6,05 г/л	2-4 г/л
ПТИ	75,5%	80-100%
АЧТВ	27,1 сек	20-32 сек
тромбиновое время	17,8 сек	15-30 сек
МНО	1,13%	
НвА1с.	8,0%	Цель: 7,0%
Витамин Д	13,0 нг/мл	30-100 нг/мл
Ферритин	1855 нг/мл	30-400,0 нг/мл
Интерлейкин 6	54,0 пг/мл	1,5-7,0 пг/мл

В лабораторных данных обращает на себя внимание анемия, относительный тромбоцитоз, лейкоцитоз со сдвигом лейкоформулы влево, ускорение СОЭ, протеинурия, лейкоцитурия, снижение уровня фракции альбумина, уровня кальция крови, высокий уровень СРБ, низкий уровень железа сыворотки крови, высокий уровень фибриногена, снижение гематокрита, относительно высокий уровень гликированного гемоглобина, низкий уровень витамина Д, высокие уровни ферритина и интерлейкина 6.

МСКТ глазных орбит выявило левосторонний гайморит (хронический гайморит), остеомиелит левой гайморовой пазухи и небной пластины с участками деструкции.

Больному была произведена операция "Вскрытие постинъекционного абсцеса левой ягодицы" Послеоперационное течение гладкое.

Больной получил лечение: Моксифлоксацин, Меропенем, Цефалеперзон+сульбактам, Фленокс 6000 Анти-Ха МЕ/0,6 мл.

Диагноз при выписке:

Основной диагноз: Сахарный диабет 2 тип.

Конкурирующий диагноз: Постинъекционный абсцесс левой ягодицы.

Осложнения: Дисциркуляторная энцефалопатия 2-3ст. Диабетическая полинейропатия 3ст.

Сопутствующий: Ишемическая болезнь сердца. Стенокардия напряжения Функциональный класс III. Гипертоническая болезнь III, Артериальная Гипертензия-2, Риск-4 (очень высокий).

Состояние после тромбоза кавернозного синуса. Хронический правосторонний гайморит. Остеомиелит левой гайморовой пазухи. Субатрофический ринит.

Выписан с улучшением для дальнейшего лечения у челюстно-лицевого хирурга по поводу остеомиелита верхней челюсти. Лечение проводилось консервативно - продолжена антибактериальная терапия с положительным результатом.

Вывод: у данного больного после перенесенной коронавирусной инфекции, вероятно, на фоне имеющегося хронического очага инфекции (синусит — хронический гайморит) развился тромбоз кавернозного синуса и обострилась мочекаменная болезнь.

Появление нестерпимой головной боли, нарушения зрения и двигательной функции глаз, а тем более выпячивание глазного яблока после перенесенного COVID-19 могут быть признаками, позволяющими заподозрить развитие тромбоза кавернозного синуса. Данное состояние может потребовать не только интенсивной гепаринотерапии, но и хирургического вмешательства. После операции необходимо тщательное динамическое наблюдение и, при необходимости, таргетная антибактериальная терапия в связи с риском развития остеомиелита.

Профилактика тромбозов после перенесенного COVID-19 является краеугольным камнем, и ее сроки, возможно, следует пересмотреть в сторону продления.

§ 5.1.2. Случай синдрома Фишера-Эванса у пациентки с сахарным диабетом 2 типа после перенесенной инфекции COVID-19.

Больная А., 57 лет, поступила в стационар с жалобами на нарастание общей слабости, субфебрильную температуру, дискомфорт в правом подреберье, тошноту, отсутствие аппетита, в течение последней недели изменение цвета кожи и склер до иктеричной окраски, появление на теле синяков, кровоизлияний, появляющихся после инъекций или взятия крови у

больной, что связывала с тяжело протекавшей инфекцией COVID-19, перенесенной за 2 месяца до поступления в стационар.

Anamnesis vitae: В течение 5 лет болен сахарным диабетом 2 типа. С начала заболевания получала пероральные сахароснижающие препараты: метформин 1000 мг 2р/день, вилдаглиптин 50 мг в сутки. Колебания гликемии 7,6-9,8 ммоль/л. В течение многих лет страдает гипертонической болезнью в 2013 году перенесла ОНМК. Амбулаторно в течение длительного времени получала бисопролол 2,5 мг, гидрохлоротиазид 6,25 мг, ацетилсалициловую кислоту 75 мг.

Эпидемиологический анамнез: вирусный гепатит, туберкулез, инфекционные заболевания, контакт с инфекционными больными отрицает. В течение последних 2 месяцев за границу не выезжала. Оперативных вмешательств и переливания компонентов крови за последние 6 месяцев не было. Аллергический анамнез: реакции на медикаменты отрицает. Группа крови, резус фактор Rf O (I) Rh полож.

На следующий день после поступления появились множественные геморрагии на слизистой рта, отмечалось снижение АД до 80/50 мм.рт.ст., повышение температуры тела до 37,2°C. Была консультирована гепатологом и гематологом. В связи с подозрением на синдром Фишера-Эванса был проведен забор костного мозга. Начато лечение по протоколу. На третьи сутки у больной отмечается прогрессивное ухудшение состояния, что проявлялось нарастанием общей слабости, моторной афазии с последующим появлением генерализованных тонико-клонических судорог со спонтанным разрешением.

Данные лабораторных методов обследования (в скобках указаны референсные значения)

Лабораторные исследования	Сроки		
	День 1	День 3	День 4
Общий анализ крови			
Гемоглобин HGB (120 – 140г/л)	86	77	69
Гематокрит (33 – 44%),	27	22,8	19,9
Эритроциты ($3,9 - 4,7 \cdot 10^{12}/л$)	2,8	2,4	2,1
Лейкоциты ($4,0 - 9,0 \cdot 10^9/л$)	9,3	10,2	20,5
Тромбоциты ($180 - 320 \cdot 10^9/л$)	69	48	18
Тромбокрит (0,108 – 0,282%).	0,27	0,26	0,012
СОЭ (0 – 15 мм/час)	36	45	54
Формула крови:			
Палочкоядерные (1 – 5%)	1	2	4
Сегментоядерные (47 – 72)	45	43	82
Эозинофилы (1 – 6%)	6	7	--
Моноциты (3 – 11%);	4	5	6
Лимфоциты (19 – 39%)	44	43	8
Общий анализ мочи			
Белок, г/л	0,033	0,066	1,68
Биохимический анализ крови			
Щелочная фосфатаза (30 – 120 ед/л)	95	120	
АЛТ (7 – 31МЕ/л)	34	36	
АСТ (7 – 34МЕ/л)	49	60	
Общий билирубин (5,1 – 17 мкмоль/л)	126,4	193,6	
Коагулограмма			
Фактор Виллебранда (50 – 150%)	144	---	
Фибриноген (2 – 4г/л)	3,9	3,6	
АЧТВ (20`` – 30 ``)	28,4	26,4	
Д-димер (0 – 0,5мг/л)	1,63		
Интерлейкин 6 (1 – 7пг/мл).	4,03		

В лабораторных данных обращает на себя внимание быстро прогрессирующая тяжелая анемия, выраженный лейкоцитоз с переходом в лейкомоидную реакцию к 4м суткам, сдвиг лейкоформулы вправо, резко выраженное снижение количества тромбоцитов, повышение СОЭ; нарастающая протеинурия, рост печеночных аминотрансфераз и билирубина, высокий уровень Д-димера.

Миелограмма пациентки с синдромом Фишера-Эванса

Клетки костного мозга	Референсные значения	Показатель
Бласты	0,3-2,8	0,8
Промиелоциты	1,0-4,1	0,4
Миелоциты	6,9-12,12	8,4
Метамиелоциты	8,0-14,9	8,8
Палочкоядерные	12,8-23,7	10,0
Сегментоядерные	13,1-24,1	19,2
Эозинофилы	0,5-5,8	0,4
Лимфоциты	4,3-13,7	2,0
Моноциты	0,7-3,1	0,4
Плазмоциты	0,1-1,8	0,4
Базофильные нормоциты	1,4-4,6	1,6
Полихроматофильные нормоциты	8,9-16,9	33,8
Оксифильные нормоциты	0,8-5,6	13,8
Лейко-эритробластное соотношение	2,1-4,5:1	1:1
Мегакариоциты	5 – 13	30

УЗИ органов брюшной полости и почек от 20.05.2021: Гепатомегалия (+1,5см) Жировой гепатоз печени. Хронический панкреатит. Умеренная спленомегалия. Проба Вальсавы положительная. Выраженный пневматоз кишечника. Уплотнение ЧЛС почек.

Осмотрена кардиологом. Диагноз: Стабильная стенокардия напряжения ФК 2. Гипертоническая болезнь 3 стадия АГ- 0. Риск- 4 очень высокий. Хроническая сердечная недостаточность 1ст. ФК 2 по NYHA.

Осмотрена гематологом. Диагноз: Синдром Фишера-Эванса с симптоматической тромбоцитопенией и гемолизом.

Несмотря на проведение интенсивной терапии, согласно рекомендациям гематолога, проведение плазматрасфузии – трехкратно и гемотрансфузий - двукратно, состояние больной прогрессивно ухудшалось. В динамике показателей гемоглобина со снижением до 69 г/л, тромбоцитов - до $18 \cdot 10^9$ /л, нарастали признаки отека головного мозга. 20.05.2021г в 14.45 произошла остановка сердечной деятельности. Проведены реанимационные

мероприятия в полном объеме - без эффекта. 20.05.2021 в 15.15 констатирована биологическая смерть.

Посмертный диагноз:

Основной: Синдром Фишера-Эванса с симптоматической тромбоцитопенией и гемолизом.

Фон: Сахарный диабет 2 тип.

Осложнение: Диабетическая энцефалопатия 3. Диабетическая полинейропатия 2. Диабетическая нефропатия ХБП С2А3 (СКФ 72 мл/мин/1,73 м²). Диабетическая макроангиопатия.

Сопутствующий: Атеросклероз сосудов головного мозга. СПОНМК (2013). Умеренные когнитивные нарушения. Мозжечковый синдром. ИБС. Стенокардия напряжения ФК 2. ГБ 3. АГ 0 риск 4. ХСН 1 ФК 2 по НУНА. Хронический бронхит. ИМТ. Спонтанный гипотиреоз. Хронический гастродуодент. Хронический холангиогепатит. Реактивный панкреатит. СРК.

На момент первичного осмотра пациентки, клиническая картина была обусловлена анемическим синдромом. Трудность диагностики, возможно, заключалась в дифференцировании анемии хронических заболеваний и начала острого жизнеугрожающего состояния. В данном случае, момент развития синдрома ФЭ у больной А. уже имелся сахарный диабет, а также перенесенный эпидемический гепатит в анамнезе. Кроме того, больная перенесла коронавирусную инфекцию в марте 2021 года, что также могло послужить причиной роста иммуноглобулинов и развития симптомов тромботической микроангиопатии. Но ИТП сама по себе несёт не столь высокий риск сердечно-сосудистых и неврологических осложнений, возникших у пациентки, как АИГА, которая тоже наблюдалась у больной.

Помимо всего прочего, наличие гемодинамических показателей в виде артериальной гипотензии, тахикардии и тахипноэ требовали исключения синдрома органной дисфункции, в связи с чем больная была переведена в отделение интенсивной терапии и реанимации. При оценке больной по шкале Quick-SOFA на момент осмотра в условиях реанимации, её состояние

оценивалось в 2 балла (ЧДД – 24/мин, сист АД – 70 мм рт.ст, сознание по ШКГ – 8 баллов), что указывало на высокую вероятность сепсиса. А это так же могло поставить под сомнение постановку редко встречающегося диагноза.

Клинические проявления СФЭ включают в себя обычные симптомы тромбоцитопении (геморрагическая сыпь, синяки, кровотечения) и гемолитической анемии (слабость, бледность, сонливость, желтуха), отмечавшиеся у больной при поступлении. Симптомы заболевания могут развиваться остро или постепенно [68].

Лабораторно наличие синдрома подтверждалось обнаружением гемолитической анемии, тромбоцитоза, ретикулоцитоза и относительной нейтропении в миелограмме.

Из-за недостаточности данных о дозировках препаратов, применявшихся при лечении предшествующей коронавирусной инфекции у больной, вызывает затруднения исключение гепарин-индуцированной тромбоцитопении и анемии.

Таким образом, синдром Фишера–Эванса – хроническое рецидивирующее заболевание, не просто комбинация иммунных цитопений, а состояние, вызванное глубокой дисрегуляцией иммунной системы. Из-за малой численности пациентов с синдромом Фишера–Эванса рандомизированных исследований с целью разработки оптимальных протоколов терапии не проводилось. Синдром Фишера-Эванса в большинстве случаев выступает как вторично развившийся синдром, ассоциированный с другими заболеваниями аутоиммунной природы. Все проводившиеся до сегодняшнего дня исследования указывают на неблагоприятный прогноз течения заболевания. На сегодняшний день не предоставлено литературных данных и клинических случаев с развитием синдрома Фишера – Эванса у взрослых пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию.

Исходя из этого следует уделять особое внимание профилактике рецидивов гемолиза и(или) тромбоцитоза при возникновении инфекционных болезней, в особенности вирусных. Должен строго контролироваться прием препаратов, блокирующих функцию тромбоцитов (например, антиагрегантов и антикоагулянтов).

При наличии аутоиммунной патологии необходимо амбулаторное наблюдение таких больных у гематологов, терапевтов и иммунологов.

Таким образом, развитие тромбозов и коагулопатий после перенесенного COVID-19 происходит внезапно, без грубых изменений в коагулограмме, что послужило предпосылкой поиска нами других способов выявления риска осложнений со стороны системы гемостаза.

§ 5.2. Осложнения в отдалённом периоде после перенесенной COVID-19 инфекции.

§ 5.2.1. Осложнения в отдалённом периоде в зависимости от сроков после перенесенной COVID-19 инфекции.

Среди 188 пациентов с сахарным диабетом мы проанализировали осложнения СД и COVID-19, развившиеся в течение 1-24 месяцев после острого периода вирусной инфекции.

В качестве критериев прогрессирования осложнений СД приняты следующие:

- Увеличение категории (тяжести) диабетической полинейропатии или регистрация новых случаев полинейропатии;
- Снижение рСКФ с изменением стадии ХБП согласно классификации ХБП и/или появление протеинурии или регистрация микроальбуминурии впервые;
- Возникновение впервые синдрома диабетической стопы.

В качестве сравнительных, исходных данных были взяты данные по каждому из обследованных пациентов, датируемые 2019 годом – до появления COVID-19, полученные из архива базы данных РСНПМЦЭ.

Осложнения COVID-19 регистрировались на основании данных анамнеза, физикального и лабораторно-инструментальных исследований в ходе госпитализации.

Ухудшение когнитивных функций расценивалось совместно с невропатологом с указанием субъективно пациентом на снижение памяти и критического мышления.

Оценка состояния депрессии проводилась по шкале депрессии Гамильтона. При этом отсутствие депрессии расценивалось при наборе менее 7 баллов. Наличие депрессии оценивалось при наборе 8 и более баллов.

Усиление прогрессирования ИБС оценивалось на основании увеличения функционального класса стенокардии напряжения или появления нестабильной стенокардии.

Также мы изучили динамику ряда показателей крови (Д-димер, фактор фон Виллебранда, прокальцитонин, интерлейкин 6, С-пептид, антитела к ГАД, к островкам поджелудочной железы и к инсулину). Основные результаты представлены в таблицах 6.3-6.8.

Таблица 5.4.

Динамика показателей АД и ИМТ у пациентов с СД после перенесенной COVID-19 инфекции по факту обращения.

Показатель, М±m	Сроки измерения (после перенесенной коронавирусной инфекции), мес						
	0-3 (n=10)	4-6 (n=6)	7-9 (n=6)	10-12 (n=30)	13-15 (n=70)	16-18 (n=11)	19-24 (n=8)
САД, мм рт.ст.	127,50 ±8,06	121,67 ±5,23	124,17 ±11,53	128,30 ±2,05	126,11 ±1,43	141,82 ±7,98	142,86 ±9,73
ДАД, мм рт.ст.	82,0 ±4,39	75,0 ±2,45	73,33 ±4,62	85,33 ±1,33	80,69 ±1,04	86,36 ±4,07	82,86 ±3,93
ИМТ, кг/м ²	30,78 ±2,51	26,07 ±2,74	31,43 ±2,89	30,33 ±0,83	29,69 ±0,66	28,55 ±1,53	30,96 ±2,23

Значимой разницы в показателях АД и ИМТ в разные сроки после перенесенной коронавирусной инфекции мы не наблюдали, однако

отмечалась тенденция к повышению уровня систолического АД к 16-24 месяцу постковидного периода.

Таблица 5.5.

Сроки повышения показателей воспаления и антител к вирусу SARS-CoV-2 у пациентов с СД после перенесенной COVID-19 инфекции по факту обращения.

Показатель, M±m	Сроки измерения (после перенесенной коронавирусной инфекции), мес						
	0-3 (n=10)	4-6 (n=6)	7-9 (n=6)	10-12 (n=30)	13-15 (n=70)	16-18 (n=11)	19-24 (n=8)
Нейтрализующие антитела к COVID-19, Ед	1487,84 ±360,54	1097,16 ±359,26	603,077 ±427,97	1145,39 ±195,28	1081,59 ±112,67	1049,04 ±310,76	1458,66 ±311,48
Интерлейкин 6, пг/мл	8,45 ±1,69	62,07 ±45,33	30,09 ±9,18	31,49 ±9,80	33,33 ±5,57	17,33 ±6,70	16,82 ±5,21
Прокальцитонин, нг/мл	0,049 ±0,008	0,249 ±0,138	0,175 ±0,108	0,097 ±0,012	0,130 ±0,029	0,103 ±0,036	0,040 ±0,008
Ферритин, нг/мл	162,30 ±38,49	260,030 ±119,30	314,12 ±63,68	227,50 ±44,53	394,53 ±53,17	377,419 ±191,59	136,90 ±29,92
СРБ, ед	8,61 ±2,24	7,83 ±1,84	14,40 ±4,75	12,10 ±3,64	13,25 ±1,65	7,05 ±2,27	10,64 ±4,27

Таким образом, наблюдается снижение уровня нейтрализующих антител к вирусу SARS-CoV-2 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.

Таблица 5.6.

Сроки повышения показателей свёртывающей системы крови у пациентов с СД после перенесенной COVID-19 инфекции по факту обращения.

Показатель, М±m	Сроки измерения (после перенесенной коронавирусной инфекции), мес						
	0-3 (n=10)	4-6 (n=6)	7-9 (n=6)	10-12 (n=30)	13-15 (n=70)	16-18 (n=11)	19-24 (n=8)
Повышение Д-димера (количество пациентов)	1 (10%)	2 (33%)	3 (50%)	9 (30%)	22 (31%)	2 (18%)	4 (50%)
Д-димер, мг/л	0,23 ±0,05	0,89 ±0,61	1,15 ±0,51	0,51 ±0,12	0,69 ±0,12	0,44 ±0,19	0,81 ±0,35
Повышение уровня фактора Виллебранда (количество пациентов)	1 (10%)	4 (67%)	4 (67%)	8 (27%)	21 (30%)	2 (18%)	3 (38%)
Фактор Виллебранда, (%)	128,20 ±14,05	191,00 ±40,16	170,33 ±14,58	131,81 ±6,55	141,36 ±6,97	138,44 ±26,69	141,14 ±21,29
Фибриноген, г/л	3,57 ±0,47	4,31 ±1,03	4,35 ±0,52	3,40 ±0,20	3,89 ±0,19	3,03 ±0,15	3,31 ±0,12
АЧТВ, с	23,52 ±1,04	23,57 ±1,25	24,57 ±1,89	23,46 ±0,43	25,20 ±0,63	23,95 ±0,50	23,79 ±0,60
МНО	0,961	1,058	1,015	0,960	1,054	0,929	0,928

Показатель, M±m	Сроки измерения (после перенесенной коронавирусной инфекции), мес						
	0-3 (n=10)	4-6 (n=6)	7-9 (n=6)	10-12 (n=30)	13-15 (n=70)	16-18 (n=11)	19-24 (n=8)
	±0,033	±0,063	±0,036	±0,013	±0,041	±0,102	±0,029
ПТИ, %	111,80 ±5,73	99,17 ±7,91	107,17 ±7,71	111,47 ±2,61	101,94 ±2,31	104,73 ±5,37	109,57 ±3,84

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 Виллебранда 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.

Таблица 5.7.

Сроки повышения биохимических показателей крови у пациентов с СД после перенесенной COVID-19 инфекции по факту обращения.

Показатель, M±m	Сроки измерения (после перенесенной коронавирусной инфекции), мес						
	0-3 (n=10)	4-6 (n=6)	7-9 (n=6)	10-12 (n=30)	13-15 (n=70)	16-18 (n=11)	19-24 (n=8)
ГГТ, ед	43,70 ±5,76	114,67 ±78,59	77,33 ±30,23	46,80 ±5,27	83,14 ±14,14	76,36 ±21,48	28,57 ±4,76
АСТ, ед	27,37 ±8,12	24,50 ±9,79	26,50 ±7,02	21,15 ±2,21	24,09 ±2,07	66,67 ±37,83	24,33 ±4,74
АЛТ, ед	41,0 ±15,13	28,17 ±14,33	35,67 ±13,77	25,15 ±2,79	33,40 ±3,96	49,0 ±11,44	22,17 ±5,87
Витамин Д,	19,98	18,41	17,68	21,10	18,26	16,58	11,67

Показатель, М±m	Сроки измерения (после перенесенной коронавирусной инфекции), мес						
	0-3 (n=10)	4-6 (n=6)	7-9 (n=6)	10-12 (n=30)	13-15 (n=70)	16-18 (n=11)	19-24 (n=8)
нг/мл	±4,32	±4,98	±8,11	±2,70	±1,80	±2,44	±1,73
Витамин В12, пг/мл	524,61 ±231,82	727,17 ±298,32	754,70 ±359,23	941,47 ±151,26	932,81 ±92,33	991,65± 553,18	503,33 ±158,48
Гликемия натощак, ммоль/л	9,53 ±1,06	10,28 ±1,88	14,36 ±3,37	9,61 ±0,84	9,95 ±0,44	9,54 ±1,21	11,73 ±1,44
Гликемия через 2 часа после завтрака, ммоль/л	11,74 ±1,19	13,48 ±2,10	16,70 ±2,95	12,22 ±0,82	11,77 ±0,46	12,24 ±1,26	15,27 ±1,25
HbA1c, %	8,29 ±0,86	7,32 ±0,98	10,42 ±0,71	9,01 ± 0,44	8,74 ±0,24	8,85 ±0,59	10,10 ±0,48

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 [9].

Уровень витамина Д остаётся низким у всех обследованных пациентов независимо от срока наблюдения, несмотря на его активное применение в пандемию коронавирусной инфекции.

Высокий уровень маркеров воспаления сопровождается максимальным уровнем гликемии и гликированного гемоглобина у обследованных пациентов в сроках 7-9 месяцев. В остальные периоды значимой разницы в показателях гликемического контроля не наблюдалось.

Таблица 5.8.

Сроки регистрации осложнений у пациентов с СД после перенесенной COVID-19 инфекции по факту обращения.

Осложнения, n (%)	Сроки регистрации (после перенесенной коронавирусной инфекции), мес						
	0-3 (n=10)	4-6 (n=6)	7-9 (n=6)	10-12 (n=30)	13-15 (n=70)	16-18 (n=11)	19-24 (n=8)
Нейропатия	8 (80,0%)	5 (83,3%)	4 (67,7%)	17 (56,7%)	38 (54,3%)	8 (72,7%)	6 (75,0%)
СДС, нейропатическая форма	0	2 (33,3%)	0	2 (6,7%)	8 (11,4%)	2 (18,2%)	2 (25,0%)
Гнойные осложнения	-	1 (16,7%)	-	1 (3,3%)	7 (10,0%)	1 (9,1%)	-
СДС, ишемическая форма	0	3 (50,0%)	1 (16,7%)	3 (10,0%)	8 (11,4%)	3 (27,3%)	2 (25,0%)
Васкулит	3 (30,0%)	-	2 (33,3%)	12 (40,0%)	22 (21,4%)	2 (18,2%)	-
Тромбозы (включая синус- тромбозы и тромбозы артерий верхних конечностей)	-	2 (33,3%)	-	2 (6,7%)	8 (11,4%)	2 (18,2%)	2 (25,0%)
ОПН					3 (4,3%)		
Когнитивные нарушения	2 (20,0%)	-	-	1 (3,3%)	5 (7,1%)	-	1 (12,5%)
Стойкая потеря обоняния с вкуса	-	-	-	1 (3,3%)	4 (5,7%)	-	-
Стойкая мышечная слабость	7 (70,0%)	3 (50,0%)	3 (50,0%)	11 (36,7%)	28 (40,0%)	7 (63,6%)	4 (50,0%)
Депрессия	8	4	4	14	37	8	6

Осложнения, n (%)	Сроки регистрации (после перенесенной коронавирусной инфекции), мес						
	0-3 (n=10)	4-6 (n=6)	7-9 (n=6)	10-12 (n=30)	13-15 (n=70)	16-18 (n=11)	19-24 (n=8)
	(80,0%)	(67,7%)	(66,7%)	(46,7%)	(52,9%)	(72,7%)	(75,0%)
Впервые возникшая АГ	5 (50,0%)	-	-	7 (23,3%)	8 (11,4%)	4 (36,4%)	3 (37,5%)

В течение первых 6 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции отмечалась регистрация новых случаев диабетической полинейропатии в 80-83% случаев, с развитием нейропатической формы синдрома диабетической стопы от 13 до 24 месяцев после COVID-19. Ишемическая форма синдрома диабетической стопы регистрировалась с частотой от 10 до 27% на всем протяжении с максимальной частотой в сроках до 4 до 6 месяцев. Сроки 9-15 месяцев после вирусной инфекции характеризовались регистрацией васкулитов от 21 до 40%. Первые случаи тромбозов кавернозных синусов были зарегистрированы в сроках от 4 до 6 месяцев, с 10го месяца после коронавирусной инфекции с синус-тромбозы и тромбозы артерий верхних конечностей, нехарактерные для СД, регистрировались на протяжении до 24 месяцев с частотой от 6,7 до 25% (от 2 до 8 пациентов). В сроках 13-15 месяцев после COVID-19 мы наблюдали 3 случая острой почечной недостаточности, потребовавшей проведения серии экстренных сеансов экстракорпоральной детоксикации с благоприятным исходом.

О развитии когнитивных нарушений, проявляющихся стойким снижением памяти и способностей логического мышления, сообщили от 1 до 5 пациентов в сроках 1-3, 12-15 и 19-24 месяцев. Следует отметить, что в данном случае имеется в виду субъективная оценка самим пациентом, поскольку отсутствовала возможность предварительной объективной оценки когнитивной функции каждого пациента до перенесенного COVID-19.

5 пациентов отметили стойкую потерю вкуса и обоняния в сроках от 10 до 15 месяцев после коронавирусной инфекции.

На протяжении 2 лет у большинства пациентов отмечались жалобы на стойкую мышечную слабость (от 36,7% до 70%). Также отмечалось развитие депрессии от 46,7% к окончанию первого года постковидного периода до 80% в первые 3 месяца.

В сроках 1-3 месяца и 10-24 месяцев после COVID-19 отмечались случаи развития впервые зарегистрированной АГ (соответственно, 50% и 11-37,5%).

Таблица 5.9.

Сроки изменения уровня молекул клеточной адгезии, уровня инсулина и СД-специфических антител у пациентов с СД после перенесенной COVID-19 инфекции по факту обращения.

Показатель, М±m	Сроки измерения (после перенесенной коронавирусной инфекции), мес						
	0-3 (n=10)	4-6 (n=6)	7-9 (n=6)	10-12 (n=30)	13-15 (n=70)	16-18 (n=11)	19-24 (n=8)
VCAM1, нг/мл	748,73 ±137,56	740,72 ±121,55	576,15 ±183,14	377,29 ±61,38	478,80 ±53,19	653,64 ±134,96	828,47 ±86,19
ICAM1, нг/мл	59,13 ±6,68	70,50 ±5,61	65,0 ±16,82	51,17 ±4,05	56,09 ±4,86	74,24 ±11,88	96,66 ±20,42
Инсулин*, нг/мл	12,40 ±3,25	10,98 ±2,18	49,55 ±36,35	16,79 ±3,09	13,00 ±1,45	14,91 ±3,66	19,47 ±2,59
С-пептид*, нг/мл	4,34 ±0,86	4,36 ± 1,41	2,21 ±0,52	5,12 ±0,59	4,27 ±0,43	4,09 ±0,82	2,85 ±0,56
Антитела к инсулину, Ед/мл	4,66 ±1,84	6,83 ±4,15	4,35 ±0,73	2,89 ±0,39	3,77 ±0,62	6,86 ±2,03	2,42 ±0,43
Антитела к ГАД, Ед/мл	24,02 ±24,71	1,35 ±0,49	4,44 ±3,02	72,68 ±66,19	4,24 ±2,57	7,74 ±7,06	1,11 ±0,36
Антитела к клеткам островков, нг/мл	2,07 ±0,75	1,49 ±1,39	8,33 ±8,91	1,30 ±0,50	2,41 ±0,76	1,67 ±0,91	8,88 ±4,94

*Прим.: * - у пациентов с СД 2 типа, не получавших инсулинотерапию.*

Максимальное повышение уровня сосудистых молекул клеточной адгезии отмечено на сроках от 0 до 6 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции, с 16 по 24 месяц отмечается второй подъем уровня молекул VCAM1. При этом существенных колебаний межклеточных молекул клеточной адгезии ICAM1 не отмечалось – умеренное повышение отмечено в сроках 19-24 месяцев после коронавирусной инфекции.

Что касается уровня инсулина, существенного падения уровня инсулина не отмечено – некоторое снижение до $10,98 \pm 2,18$ нг/мл отмечено к 4-6 месяцу после COVID-19. Снижение уровня С-пептида отмечалось на сроках 7-9 и 19-24 месяцев после вирусной инфекции. В свою очередь, антитела к ГАД были повышены на сроках 0-3 и 10-12 месяцев, антитела к клеткам островков имели тенденцию к повышению на сроках 7-9 месяцев и 19-24 месяцев после острого периода COVID-19. Тенденция к повышению уровня антител к инсулину отмечено в сроках 4-6 и 16-18 месяцев после коронавирусной инфекции.

В таблице 5.10 приведен свод данных по срокам повышения показателей крови и осложнений у пациентов с СД после перенесенной COVID-19 инфекции.

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

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

§ 5.2.1.1. Новые случаи сахарного диабета в постковидном периоде.

Ретроспективная часть исследования показала, что во время госпитализации в стационар из 999 пациентов у 560 (56,05% от числа госпитализированных лиц и 11,1% от числа зарегистрированных случаев коронавирусной инфекции в г. Ташкенте) отмечалась гипергликемия. При последующем наблюдении после выписки из стационара диагноз «сахарный диабет» был подтвержден у 399 пациентов, что составляет 7,94% переболевших COVID-19. При делении по возрасту дети и подростки составили 4,3% от всех переболевших коронавирусной инфекцией в г.Ташкенте, из них 8 (3,7% детей) заболели СД. Среди взрослых (старше 18 лет) новые случаи СД после коронавирусной инфекции составили 8,1%.

150 пациентов (37,59%) с впервые выявленным СД были госпитализированы по поводу коронавирусной инфекции, средний срок госпитализации составил $14,67 \pm 2,56$ дней. Общая характеристика пациентов с впервые выявленным СД отражена в § 2.2 и 3.1.

При проведении логистической регрессии для определения наиболее значимых факторов, повлиявших на развитие новых случаев СД, получена следующая картина:

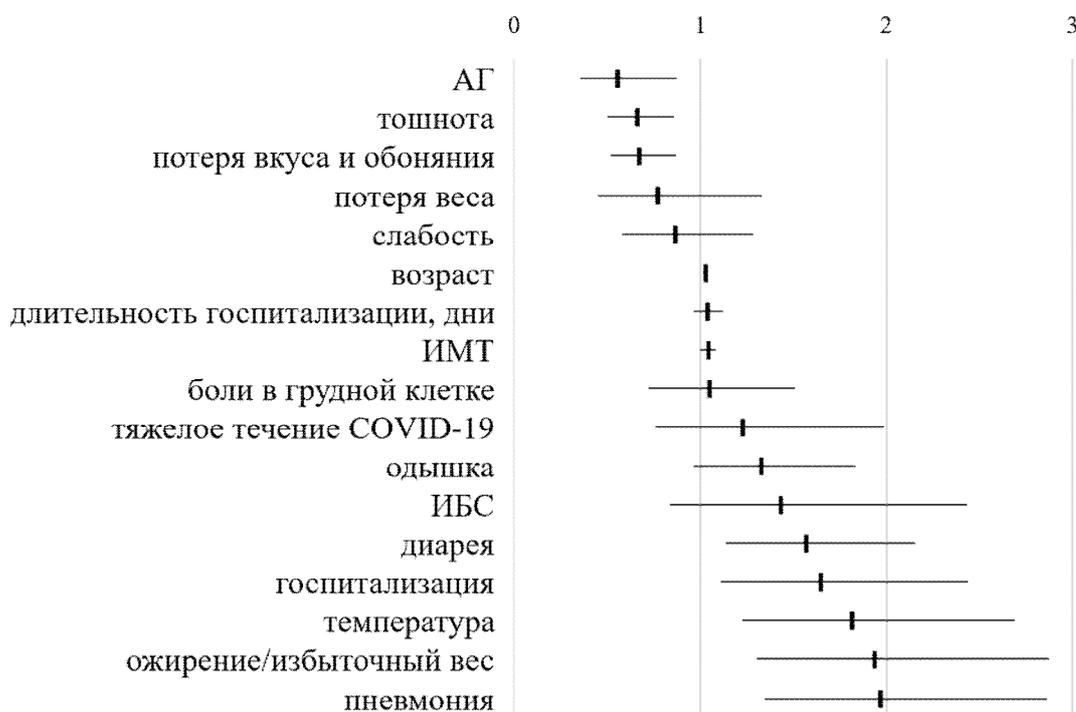


Рис.5.1. Факторы риска развития сахарного диабета после коронавирусной инфекции.

Таким образом, для возникновения новых случаев СД имели значение отсутствие АГ, тошноты, потери вкуса и обоняния; возраст (с каждым годом риск развития СД повышался на 2,7%), ИМТ (с каждым 1 кг/м² риск развития СД повышался на 4,2%), диарея, лихорадка, необходимость в госпитализации и пневмония в остром периоде коронавирусной инфекции, наличие ожирения или избыточного веса.

Анализ биохимических, гормональных и иммунологических показателей с целью определения типа диабета проведен на проспективной когорте пациентов (70 человек), обратившихся в стационар РСНПМЦЭ в постковидном периоде.

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.

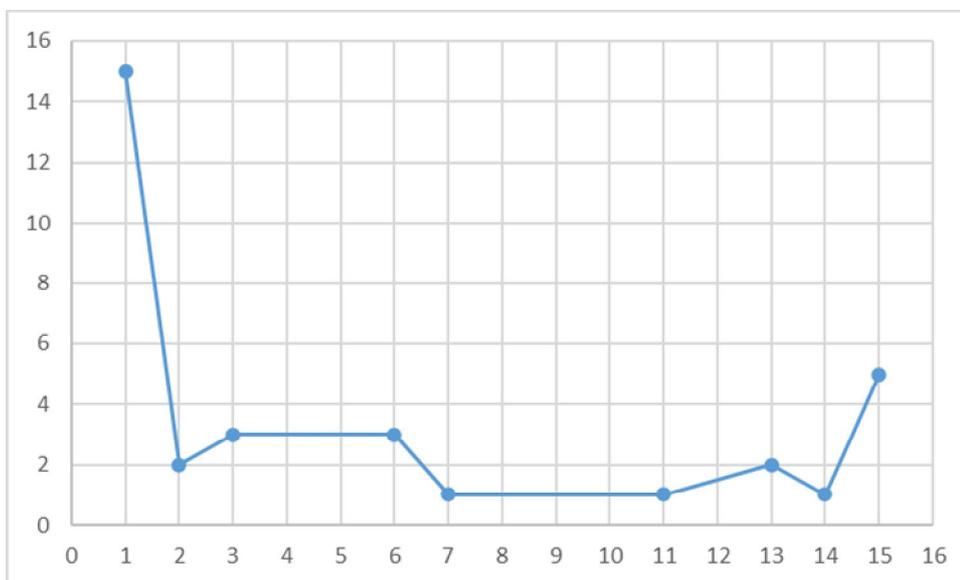


Рис. 5.2. Динамика выявления новых случаев сахарного диабета после перенесенной COVID-19 инфекции.

При этом пациенты с впервые выявленным диабетом характеризовались более молодым возрастом по сравнению с пациентами СД 1 и 2 типа 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 (табл. 5.11).

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.

Таблица 5.11.

Характеристика пациентов с впервые выявленным СД

	Впервые выявленный СД	p vs СД2	p vs СД1	СД 2 типа	СД 1 типа
n	70			118	5
Возраст	30,98±2,77	<0,0001	0,625	58,78±0,83	34,0±5,49
М/Ж (%)	50,9/49,1			46,3/70,7	60,0/40,0
АД, мм рт.ст.	109,8±2,95/ 71,98±1,81	<0,0001	0,304 0,191	128,26±1,62 / 82,39±1,01	118,0±7,35/ 76,0±2,45
ИМТ, кг/м ²	23,55±1,13	<0,0001	0,709	30,11±0,63	22,88±1,39
Получали ГКС (%)	20,09			53,66	20,0
НВА1с, %	9,14±2,50	0,952	0,554	8,99±0,23	10,72±0,91
Креатинин, мкмоль/л	64,03±2,43	0,0002	0,119	100,61±9,44	115,0±32,27
ГГТ, ед/л	41,57±6,14	0,018	0,868	71,32±10,81	38,8±15,44
Ферритин, нг/мл	163,25±21,74	0,0004	0,100	351,52±47,46	368,64±121,46
IL6, пг/мл	16,35±3,19	0,008	0,081	33,18±5,43	58,61±23,67
С-пептид, нг/мл	2,84±0,31	0,0027	0,927	4,35±0,39	2,61±2,49
Индекс НОМА-IR*	5,97±0,72	0,124	-	9,08±1,88	-
Получали инсулин (%)	87,3 (40)			89,0 (58,3)	100,0
Антитела к инсулину	4,67±0,92	0,993	0,297	4,66±0,68	3,28±0,95

	Впервые выявленный СД	p vs СД2	p vs СД1	СД 2 типа	СД 1 типа
Антитела к ГАД	261,36±81,1 7,1%	0,010	0,025	39,83±26,35 6,4%	52,91±42,09
Антитела к клеткам островков	3,27±0,77	0,601	0,952	2,67±0,85	3,13±2,21

*индекс НОМА-IR вычислялся только для пациентов с СД 2 типа.

Из 70 пациентов с впервые выявленным СД 28 – дети и подростки, 42 – взрослые (старше 18 лет). При этом распределение по типам СД выглядело следующим образом:

Таблица 5.12.

Распределение пациентов с постковидным диабетом по типу СД

№	Тип СД	Количество (%)	
		Дети	Взрослые
1	СД 1 типа:	28 (100%)	7 (16,7%)
	АТ к инсулину +	5 (17,86%)	-
	АТ к ГАД +	14 (50,0%)	1 (14,29%)
	АТ к клеткам островков +	6 (21,43%)	3 (42,86%)
	АТ-	3 (10,71%)	3 (42,86%)
2	СД 2 типа	-	33 (78,57%)
3	LADA (АТ к клеткам островков +)	-	2 (4,76%)

Таким образом, все дети с впервые выявленным СД после коронавирусной инфекции были классифицированы как СД 1 типа, наиболее часто встречающиеся АТ были АТ к ГАД (50% пациентов), при этом у 10,71% АТ к инсулину, ГАД или к клеткам островков не были обнаружены.

Среди взрослых с впервые выявленным СД в постковидном периоде наибольшее число составили пациенты с СД 2 типа – 78,57%, 16,7% случаев были классифицированы как СД 1 типа, при этом также преобладало наличие АТ к ГАД. У 2 взрослых пациентов были обнаружены антитела к клеткам островков, в связи с чем тип СД классифицирован как LADA, тогда как пациенты получали монотерапию Метформином и имели целевые уровни HbA1c (6,5% и 5,1%).

§ 5.2.2. Осложнения в отдалённом периоде после перенесенной COVID-19 инфекции в зависимости от сахароснижающей терапии.

Далее мы проанализировали наличие осложнений коронавирусной инфекции и прогрессирование осложнений СД в зависимости от сахароснижающей терапии на той же группе пациентов (188 пациентов с СД, обратившихся в клинику РСНПМЦЭ в периоде после перенесенной инфекции COVID-19 от 1 до 24 месяцев).

Таблица 5.13.

Показатели АД и ИМТ у пациентов с СД после перенесенной коронавирусной инфекции в зависимости от сахароснижающей терапии.

Показатель, М±m	Аналоги инсулина	Человеческие инсулины	Метформин	иДПП-4	ПСМ	SGLT2i
n	61	57	100	31	44	20
САД, мм рт.ст.	126,38 ±2,39 p=0,825	127,98 ±2,51 p=0,532	127,78 ±1,48 p=0,871	124,19 ±2,21 p=0,223	129,64 ±3,12 p=0,362	123,45 ±2,64 p=0,246
ДАД, мм рт.ст.	80,66 ±1,34 p=0,951	78,95 ±1,19 p=0,104	83,08 ±0,89 p=0,002	80,65 ±1,39 p=0,750	81,57 ±1,49 p=0,743	81,45 ±1,96 p=0,887
ИМТ, кг/м ²	28,20 ±0,66 p=0,058	28,69 ±0,71 p=0,316	30,69 ±0,54 p=0,001	30,13 ±1,04 p=0,534	28,23 ±0,77 p=0,061	32,46 ±1,50 p=0,010

Как видно из таблицы 5.13, в постковидном периоде пациенты статистически значимо не отличались по уровню АД. Пациенты, принимавшие метформин и SGLT2i имели более высокий ИМТ по сравнению с другими группами, что объясняется целевым назначением данных групп препаратов лицам с избыточным весом и ожирением (по показаниям).

Таблица 5.14.

Показатели воспаления и антител к вирусу SARS-CoV-2 у пациентов с СД после перенесенной COVID-19 инфекции в зависимости от сахароснижающей терапии.

Показатель, М±m	Аналоги инсулина	Человеческие инсулины	Метформин	иДПП-4	ПСМ	SGLT2i
n	61	57	100	31	44	20
Нейтрализующие антитела к COVID-19, Ед	1115,09 ±130,43 p=0,914	1061,85 ±121,50 p=0,689	1034,40 ±96,60 p=0,305	1368,91 ±179,17 p=0,088	1139,30 ±135,49 p=0,743	942,72 ±236,87 p=0,436
Интерлейкин 6, пг/мл	32,81 ±6,54 p=0,802	49,10 ±8,81 p=0,001	22,47 ±3,39 p=0,002	16,64 ±3,58 p=0,055	30,65 ±7,34 p=0,821	17,74 ±7,09 p=0,170
Прокальцитонин, нг/мл	0,199 ±0,072 p=0,084	0,202 ±0,071 p=0,086	0,085 ±0,008 p=0,017	0,099 ±0,018 p=0,642	0,079 ±0,012 p=0,147	0,099 ±0,014 p=0,718
Ферритин, нг/мл	366,29 ±59,72 p=0,302	460,15 ±64,67 p=0,001	252,66 ±31,06 p=0,006	321,06 ±66,68 p=0,971	349,70 ±68,09 p=0,523	198,68 ±35,46 p=0,125
СРБ, ед	12,17 ±1,73 p=0,455	15,33 ±2,53 p=0,003	9,93 ±1,29 p=0,117	11,29 ±1,70 p=0,997	10,49 ±2,52 p=0,645	8,15 ±1,34 p=0,254

Таким образом, как видно из таблицы 6.14, наиболее высокий уровень нейтрализующих антител к белку вируса SARS-CoV-2 наблюдается у

пациентов, получавших иДПП-4. 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 инсулинотерапия, а пациенты, получавшие метформин, имели меньше гнойных осложнений. С другой стороны, может свидетельствовать о противовоспалительном эффекте метформина. Необходимо подчеркнуть, что данный анализ проводился с учетом приема препарата конкретной группы, тогда как препараты могли применяться как в монотерапии, так и в комбинации друг с другом.

Таблица 5.15.

Показатели свёртывающей системы крови у пациентов с СД после перенесенной COVID-19 инфекции в зависимости от сахароснижающей терапии.

Показатель, М±m	Аналоги инсулина	Человеческие инсулины	Метформин	иДПП-4	ПСМ	SGLT2i
n	61	57	100	31	44	20
Д-димер, мг/л	0,78 ±0,13 p=0,114	0,87 ±0,14 p=0,015	0,50 ±0,07 p=0,010	0,58 ±0,16 p=0,623	0,59 ±0,09 p=0,677	0,32 ±0,05 p=0,077
Фактор Виллебранда, (%)	143,43 ±6,23 p=0,528	159,45 ±9,78 p=0,001	129,70 ±4,98 p=0,008	125,10 ±8,66 p=0,122	136,95 ±8,22 p=0,765	121,53 ±9,49 p=0,130
Фибриноген, г/л	3,68 ±0,16 p=0,712	4,01 ±0,21 p=0,012	3,46 ±0,12 p=0,046	3,93 ±0,32 p=0,241	3,47 ±0,17 p=0,348	3,75 ±0,29 p=0,739
АЧТВ, с	24,39 ±0,60 p=0,659	25,89 ±0,79 p=0,011	24,00 ±0,35 p=0,028	24,73 ±0,73 p=0,941	23,72 ±0,52 p=0,119	23,69 ±0,64 p=0,328

Показатель, М±m	Аналоги инсулина	Человеческие инсулины	Метформин	иДПП-4	ПСМ	SGLT2i
МНО	1,014 ±0,027 p=0,801	1,025 ±0,046 p=0,483	1,010 ±0,025 p=0,988	1,062 ±0,078 p=0,200	1,013 ±0,021 p=0,911	0,968 ±0,022 p=0,426
ПТИ, %	105,72 ±2,32 p=0,867	102,95 ±2,52 p=0,195	106,14 ±1,74 p=0,308	103,17 ±3,64 p=0,533	105,05 ±2,81 p=0,976	109,10 ±3,50 p=0,279

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.

Таблица 5.16.

Биохимические показатели крови у пациентов с СД после перенесенной COVID-19 инфекции в зависимости от сахароснижающей терапии.

Показатель, М±m	Аналоги инсулина	Человеческие инсулины	Метформин	иДПП-4	ПСМ	SGLT2i
n	61	57	100	31	44	20
ГГТ, ед	77,85 ±15,58 p=0,254	73,25 ±12,27 p=0,541	57,83 ±8,19 p=0,152	77,00 ±24,39 p=0,458	59,09 ±8,27 p=0,544	58,15 ±8,42 p=0,686
АСТ, ед	27,63 ±3,14 p=0,938	33,22 ±7,66 p=0,176	24,82 ±1,68 p=0,208	24,07 ±3,07 p=0,520	32,03 ±9,64 p=0,405	27,33 ±3,97 p=0,980
АЛТ, ед	35,96 ±5,88 p=0,675	35,16 ±5,35 p=0,850	33,58 ±3,00 p=0,717	30,96 ±5,38 p=0,550	28,66 ±3,65 p=0,217	44,83 ±8,58 p=0,119
Витамин Д, нг/мл	20,27 ±2,17	16,19 ±1,42 p=0,079	19,50 ±1,11 p=0,459	25,49 ±3,04	16,21 ±1,47	16,25 ±2,21

Показатель, М±m	Аналоги инсулина	Человеческие инсулины	Метформин	иДПП-4	PCM	SGLT2i
	p=0,261			p=0,003	p=0,129	p=0,351
Витамин В12, пг/мл	747,27 ±88,93 p=0,164	974,53 ±132,14 p=0,262	739,92 ±75,64 p=0,026	539,77 ±104,79 p=0,022	972,18±122,83 p=0,342	1076,69 ±193,21 p=0,248
Гликемия натощак, ммоль/л	11,71 ±0,73 p=0,086	10,76 ±0,70 p=0,899	10,06 ±0,48 p=0,294	10,54 ±0,842 p=0,863	10,74 ±0,62 p=0,560	11,29 ±1,01 p=0,474
Гликемия через 2 часа после завтрака, ммоль/л	14,61 ±0,92 p=0,040	13,44 ±0,61 p=0,753	12,32 ±0,49 p=0,113	12,91 ±1,07 p=0,979	13,18 ±0,83 p=0,634	12,63 ±0,62 p=0,862
НвА1с, %	9,29 ±0,31 p=0,229	9,63 ±0,26 p=0,012	8,49 ±0,18 p=0,002	7,92 ±0,38 p=0,004	9,02 ±0,31 p=0,742	9,01 ±0,44 p=0,854

Со стороны печеночных ферментов значимой разницы между группами в зависимости от получаемой сахароснижающей терапии не обнаружено. Пациенты, получавшие инсулины, имели более высокие показатели постпрандиальной гликемии (аналоги) и НвА1с (человеческие инсулины), в то время как пациенты, получавшие метформин и иДПП-4, имели достоверно более низкие значения НвА1с (последние, вероятно, в связи с одновременным приемом с метформином). Пациенты, принимавшие иДПП-4, имели статистически значимо более высокий уровень витамина Д. У пациентов, принимавших метформин и иДПП-4 отмечен более низкий уровень витамина В12 (у последних, вероятно, в связи с одновременным приемом с метформином), что обусловлено снижением всасывания витамина В12 в желудке при приеме метформина.

Таблица 5.17.

Частота осложнений коронавирусной инфекции и хронических осложнений СД у пациентов с СД после перенесенной COVID-19 инфекции в зависимости от сахароснижающей терапии.

Показатель, M±m	Аналоги инсулина	Человеческие инсулины	Метформин	иДПП- 4	ПСМ	SGLT2i
n	61	57	100	31	44	20
Нейропатия	62,30 p=0,484	70,18 p=0,320	66,00 p=0,772	64,52 p=0,962	75,00 p=0,150	45,00 p=0,040
СДС, нейропатическая форма	8,20 p=0,275	26,32 p=0,000	4,00 p=0,000	3,23 p=0,106	11,36 p=0,937	-
Гнойные осложнения	6,56 p=0,641	17,54 p=0,001	4,00 p=0,038	6,45 p=0,797	4,55 p=0,382	-
СДС, ишемическая форма	14,75 p=0,737	26,32 p=0,000	4,0 p=0,000	-	15,91 p=0,580	-
Васкулит	31,15 p=0,091	26,32 p=0,549	22,00 p=0,243	16,13 p=0,299	75,00 p=0,586	45,00 p=0,681
Тромбозы (включая синус- тромбозы и тромбозы артерий верхних конечностей)	11,48 p=0,569	19,30 p=0,004	4,00 p=0,005	-	13,64 p=0,260	-
ОПН	3,28 p=0,238	1,75 p=0,966	1,0 p=0,386	-	-	-
Когнитивные нарушения	4,92 p=0,615	5,26 p=0,728	7,0 p=0,703	16,13 p=0,015	2,27 p=0,196	-
Стойкая потеря обоняния и вкуса	3,28 p=0,785	-	4,00 p=0,316	9,68 p=0,013	-	-
Стойкая мышечная слабость	42,62 p=0,753	42,11 p=0,839	41,00 p=0,930	35,48 p=0,470	40,91 p=0,954	25,0 p=0,112
Депрессия	8,2 p=0,441	8,77 p=0,574	13,0 p=0,202	16,13 p=0,257	13,64 p=0,427	10,0 p=0,935

Впервые возникшая АГ	49,18 p=0,231	52,63 p=0,744	56,00 p=0,821	58,06 p=0,868	75,00 p=0,005	50,00 p=0,536
----------------------	------------------	---------------	------------------	------------------	-------------------------	------------------

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).

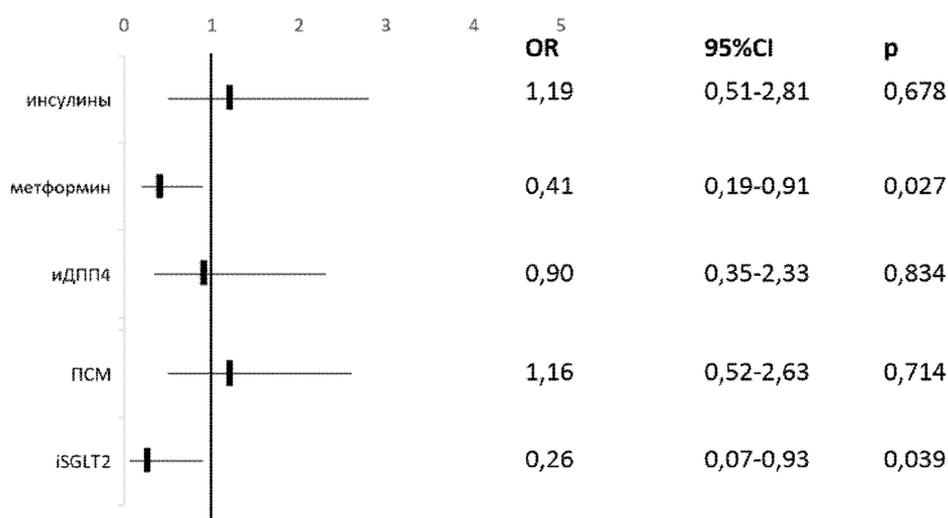


Рис. 5.3. Риск развития поздних осложнений диабета у пациентов с СД через год после перенесенной COVID-19 инфекции в зависимости от сахароснижающей терапии

Уровни молекул клеточной адгезии, инсулина и СД-специфических антител у пациентов с СД после перенесенной COVID-19 инфекции в зависимости от сахароснижающей терапии.

Показатель, М±m	Аналоги инсулина	Человеческие инсулины	Метформин	иДПП-4	ПСМ	SGLT2i
n	61	57	100	31	44	20
VCAM1, нг/мл	504,93 ±51,54 p=0,119	652,54 ±73,41 p=0,168	567,23 ±43,46 p=0,617	466,14 ±75,14 p=0,249	567,83 ±60,66 p=0,781	541,25 ±98,24 p=0,883
ICAM1, нг/мл	60,18 ±4,74 p=0,717	67,21 ±5,72 p=0,174	56,80 ±2,69 p=0,070	62,69 ±7,15 p=0,836	70,97 ±7,89 p=0,039	53,44 ±4,93 p=0,339
Инсулин, нг/мл			14,72 ±1,33 p=0,253	16,56 ±3,04 p=0,948	11,82 ±1,17 p=0,107	14,46 ±2,35 p=0,673
С-пептид, нг/мл	3,68 ±0,45 p=0,197	3,71 ±0,52 p=0,255	4,49 ±0,28 p=0,167	4,58 ±0,47 p=0,477	3,81 ±0,31 p=0,360	2,85 ±0,56 p=0,208
Антитела к инсулину, Ед/мл	5,78 ±1,93 p=0,264	7,31 ±2,17 p=0,012	4,09 ±0,53 p=0,369	4,09 ±0,94 p=0,723	3,48 ±0,52 p=0,338	3,18 ±0,43 p=0,471
Антитела к ГАД, Ед/мл	37,89 ±31,52 p=0,675	44,36 ±36,39 p=0,499	3,97 ±2,51 p=0,074	75,32 ±66,26 p=0,212	4,93 ±3,41 p=0,368	1,34 ±0,58 p=0,536
Антитела к клеткам островков, нг/мл	1,95 ±0,66 p=0,329	2,53 ±1,29 p=0,826	3,04 ±0,87 p=0,453	2,07 ±0,94 p=0,667	3,47 ±1,18 p=0,403	1,77 ±0,95 p=0,558

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.

§ 5.3. Эндотелиальная дисфункция в пост-ковидном периоде.

Молекулы клеточной адгезии – ICAM и VCAM – являются объектом научных исследований при изучении эндотелиальной дисфункции. Однако применение их в качестве клинических диагностических маркеров в настоящее время не рекомендуется по ряду причин, в том числе отсутствие установленных референсных нормативов лабораторных наборов, трудоёмкость процедуры определения. В связи с отсутствием референтных значений для показателей молекул клеточной адгезии ICAM и VCAM, в качестве группы контроля исследовано 10 здоровых добровольцев в возрасте $41,0 \pm 7,86$ лет, перенесших COVID-19 в 2020 г.

Однако данные молекулы являются яркими показателями состояния функции эндотелия и риска развития тромботических осложнений. Поэтому нам представилось интересным изучить уровень данных молекул в разные сроки после перенесенной COVID-19 инфекции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Таблица 5.19.

Уровень молекул адгезии VCAM1 и ICAM1 в зависимости от наличия или отсутствия сахарного диабета.

Тип СД	Уровень VCAM1 (нг/мл)	p*	Уровень ICAM1 (нг/мл)	p*
СД 1 типа (n=5)	771,19±99,95	p<0,0001	56,89±5,85	p=0,526
СД 2 типа (n=136)	554,21±33,34	p<0,0001	60,59±2,83	p=0,796
Контроль (n=10)	76,64±2,39		62,26±5,79	

Прим.: *по сравнению с группой контроля

Для молекул ICAM-1 мы не получили достоверной разницы между группами пациентов (см. выше и табл.5.19). Однако показательными получились результаты в отношении молекул VCAM-1.

Мы проанализировали уровень молекул клеточной адгезии у пациентов с СД 2 типа (n=136), получивших стационарное лечение в РСНПМЦЭ.

Уровень VCAM-1 оставался повышенным до 23 месяцев после COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

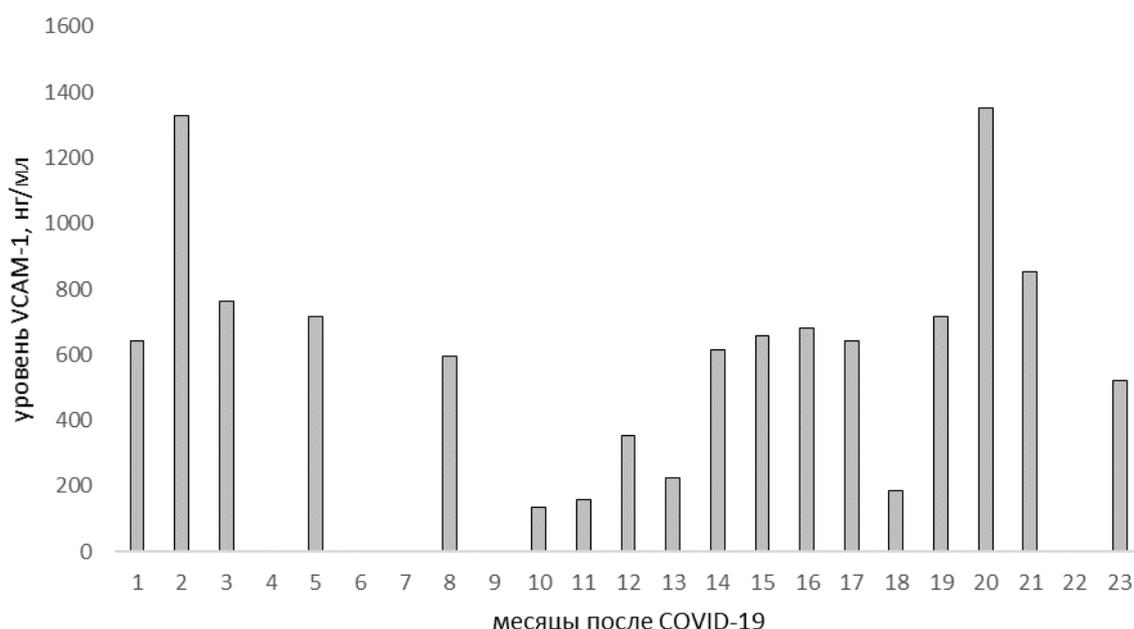


Рис.6.4. Средний уровень VCAM-1 у пациентов с СД 2 типа в течение 1-23 месяцев после перенесенной инфекции COVID-19 (нг/мл).

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).

Таблица 5.20.

Уровень VCAM-1 (нг/мл) у пациентов с СД в зависимости от приёма лекарственных препаратов

Фактор	Уровень VCAM-1 (нг/мл)	95% CI
Получали ривароксабан (n=2)	174.65*	134.2-215.1
Не получали ривароксабан (n=134)	618.12	542.04-694.19
Принимали бета-блокаторы (n=70)	466.39*	373.91-558.87
Не принимали бета-блокаторы (n=66)	676.35	578.15-774.56
Принимали иАПФ (n=54)	417.76*	314.72-520.81
Не принимали иАПФ (n=82)	674.82	586.86-762.77
Принимали статины (n=56)	318.65*	238.54-398.75
Не принимали статины (n=80)	717.02	630.12-803.91
Принимали фибраты (n=9)	235.35*	133.96-336.75
Не принимали фибраты (n=127)	902.53	812.43-992.63
Принимали метформин (n=80)	555.22	458.99-651.46

Фактор	Уровень VCAM-1 (нг/мл)	95% CI
Не принимали метформин (n=56)	534.84	418.44-651.25
Принимали ПСМ (n=36)	602.48	465.97-738.99
Не принимали ПСМ (n=100)	524.09	436.06-612.13
Принимали иДПП-4 (n=22)	427.07	263.55-590.60
Не принимали иДПП-4 (n=114)	567.69	485.95-649.43
Принимали ингибиторы SGLT2 (n=15)	500.03	295.02-705.04
Не принимали ингибиторы SGLT2 (n=121)	555.97	476.17-635.77
Получали человеческий инсулин (n=47)	628.48	487.73-769.23
Не получали человеческий инсулин (n=89)	504.01	419.44-588.58
Получали аналоговые инсулины (n=50)	425.32	325.65-524.98
Не получали аналоговые инсулины (n=86)	616.16	517.56-714.77
Принимали аспирин (n=50)	671.65	550.32-792.97
Не принимали аспирин (n=86)	469.69	381.51-558.40
Принимали клопидогрел (n=10)	738.18	436.55-1039.81
Не принимали клопидогрел (n=126)	560.71	479.10-642.32
Принимали спиронолактон (n=7)	348.03	157.28-538.77
Не принимали спиронолактон (n=129)	557.75	481.28-634.21
Получали дексаметазон во время COVID-19 (n=49)	423.76*	332.37-515.14
Не получали дексаметазон во время	664.26	572.79-755.72

Фактор	Уровень VCAM-1 (нг/мл)	95% CI
COVID-19 (n=87)		
Получали ремдесивир во время COVID-19 (n=20)	244.29*	160.25-328.32
Не получали ремдесивир во время COVID-19 (n=116)	666.07	586.89-745.25
Получали фавипиравир во время COVID-19 (n=6)	709.5	273.82-1145.18
Не получали фавипиравир во время COVID-19 (n=130)	502.45	422.61-582.30

* При $p < 0,05$

Таблица 5.21.

Уровень VCAM-1 (нг/мл) у пациентов с СД в зависимости от уровня фактора Виллебранда и D-димера

Фактор	Уровень VCAM-1 (нг/мл)	95% CI
Высокий уровень фактора Виллебранда (выше 150%; n=44)	510.86	385.54-636.17
Нормальный уровень фактора Виллебранда (50-150%; n=92)	532.61	445.85-619.37
Высокий уровень D-димера (выше 0.5 мг/л, n=48)	591.99	454.55-729.44
Нормальный уровень D-димера (0-0.5 мг/л, n=88)	522.74	436.78-608.69

Одним из ключевых патофизиологических моментов COVID-19 является эндотелиальная дисфункция, патогенез которой довольно сложен, а в её развитие вовлечено огромное число молекул. Повышение уровня

сосудистых молекул клеточной адгезии VCAM-1 – одного из медиаторов сосудистого воспаления – является результатом обратимой активации эндотелиальных клеток сосудов в течение часов и дней после начала COVID-19 по типу II активации эндотелиальных клеток. Данный тип активации приводит к образованию молекул прокоагулянтов и повышению риска тромбозов. И тем не менее, данный этап является обратимым по сравнению с последующими за ним апоптозом и некрозом.

В нашем исследовании уровень VCAM-1 был повышен в течение 24 месяцев после перенесенной инфекции COVID-19 и не был ассоциирован с повышением фактора Виллебранда или Д-димера или другими нарушениями со стороны коагулограммы. Это означает, что рутинное определение коагулограммы, Д-димера и фактора Виллебранда может упустить стадию протромботических изменений в микроциркуляторном русле.

На основании полученных данных мы предлагаем следующий алгоритм диагностики, лечения, мониторинга и диспансеризации пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции.

Алгоритм ведения пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции

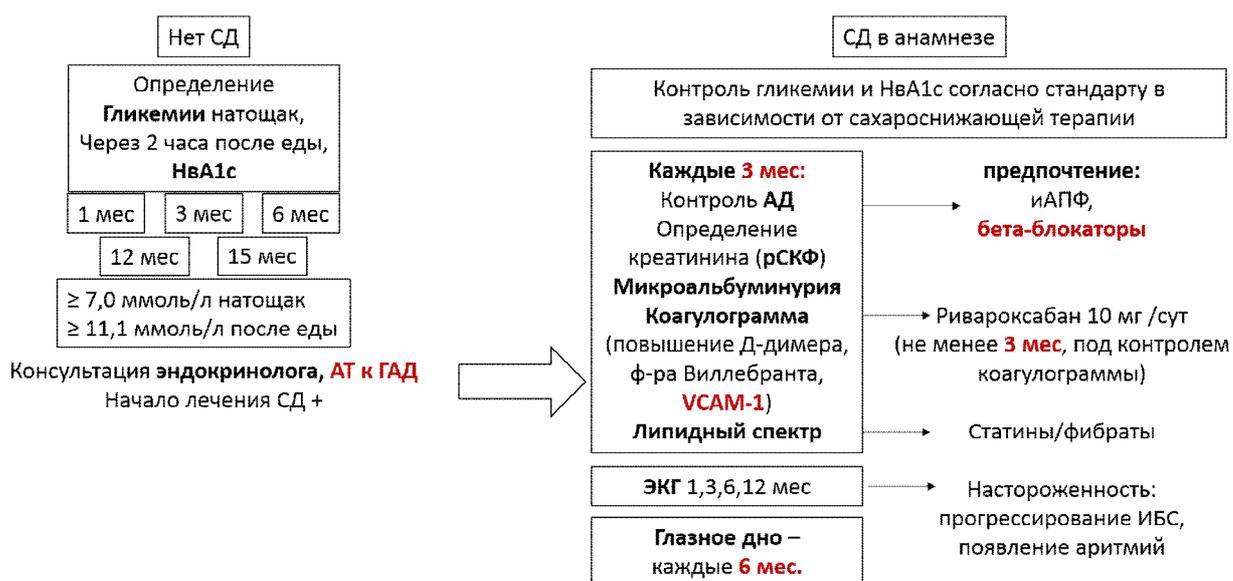


Рис. 5.5. Предлагаемый алгоритм диагностики, лечения, мониторинга и диспансеризации пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции.

Пациентам без сахарного диабета в анамнезе после перенесенной коронавирусной инфекции, учитывая высокий риск развития сахарного диабета в постковидном периоде, необходим регулярный мониторинг в виде определения гликемии (глюкозы крови в плазме венозной крови) натощак, через 2 часа после еды, а также определение уровня гликированного гемоглобина HbA1c в сроки 1, 3, 6, 12 и 15 месяцев после острого периода COVID-19. В случае получения результатов, соответствующих диагнозу сахарного диабета (глюкоза плазмы венозной крови 7,0 ммоль/л и выше натощак и 11,1 ммоль/л и выше через 2 часа после еды, уровень гликированного гемоглобина 6,5% и выше), необходимо направить пациента к эндокринологу, определение антител к ГАД для уточнения типа диабета и начала лечения.

Для пациентов с имеющимся сахарным диабетом в анамнезе, после перенесенной коронавирусной инфекции необходим обязательный контроль гликемии и гликированного гемоглобина согласно текущим стандартам в зависимости от сахароснижающей терапии (ежедневно несколько раз в день – не менее 4 раз в день – при инсулинотерапии или коррекции терапии, ежедневное измерение натощак и в любое другое время – до или после приема пищи – при получении терапии не-инсулиновыми препаратами). Каждые 3 месяца рутинный контроль АД на врачебном приеме, определение креатинина с расчетом СКФ и определение микроальбуминурии с целью динамического контроля стадии диабетической нефропатии. С целью контроля риска тромбозов и тромбоэмболических осложнений, каждые 3 месяца определять уровень Д-димера, фактора Виллебранда и VCAM-1. Снятие ЭКГ в сроки 1,3,6,12 месяцев. Осмотр глазного дна с расширенным зрачком каждые 6 месяцев.

В плане лечения предпочтение рекомендуется отдать ингибиторам АПФ, бета-блокаторам в качестве гипотензивной терапии; ривароксабан в дозе не менее 10 мг/сут в течение не менее 3 месяцев после реконвалесценции, под контролем коагулограммы) в качестве

антикоагулянтной терапии; обязательно назначение статинов и/или фибратов пациентам с высоким сердечно-сосудистым риском. Необходимо проявлять настороженность в плане риска прогрессирования ИБС и появления аритмий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С самой первой вспышки COVID-19 учеными проводятся попытки определить наиболее важные патогенетические механизмы развития COVID-19 и связанных с ним осложнений, провести анализ отдельных субпопуляций пациентов с хроническими заболеваниями и выработать оптимальную тактику борьбы не только с самой инфекцией, но и с её острыми и хроническими осложнениями [123, 124].

Наличие сахарного диабета существенно усугубляет тяжесть течения COVID-19, что подтверждено авторами из Ухани, показавшими, что среди 201 пациента с подтвержденной COVID-19 - пневмонией 10,9% страдали диабетом. Риск развития ОРДС был намного выше у больных с СД [150].

Смертность по причине COVID-19 выше среди пациентов с СД даже при отсутствии сопутствующих заболеваний (16,7% против 0%, $p=0.03$) в связи с выбросом ферментов тканевого повреждения, неконтролируемым воспалительным ответом и гиперкоагуляцией. Кроме того, пациенты с СД чаще нуждаются в госпитализации в ОРИТ (14,6% против 5,5%) по сравнению с лицами без СД [164].

Отношение шансов внутрибольничной смертности при СД 1 типа составило 3,51 (95% ДИ 3·16–3·90), при СД 2 2,03 (1·97–2·09) в исследовании английских авторов, при этом факторами, повышающими риск летального исхода при СД 1 и 2 типа при COVID-19 были: мужской пол, пожилой возраст, нарушение функции почек, этническая принадлежность к неевропеоидной расе, низкий социоэкономический статус, перенесенный ОНМК, сердечная недостаточность и высокий уровень гликированного гемоглобина HbA1c (выше 10%) (ОР 2,23, 95% ДИ 1,50–3,30, $p<0.0001$ при СД 1 типа и 1·61; 95% ДИ 1,47–1,77, $p<0.0001$) при COVID-19 [60].

Также риск летального исхода возрастал при ИМТ ниже 20 кг/м² и выше 40 кг/м² (ОР 2,45 (95% ДИ 1,60–3,75, p<0·0001) и 2,33 (95% ДИ 1,53–3,56, p<0·0001), соответственно для СД 1 типа и 2,33 (2,11–2,56, p<0·0001) и 1,60 (1,47–1,75, p<0·0001) для СД 2 типа) [60].

В нашем исследовании отсутствовали данные о показателях гликемического контроля, предшествовавшего заражению вирусом SARS-CoV-2. Для пациентов с СД, в частности, для пациентов с впервые выявленным СД и СД 2 типа, было характерно наличие сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, средне-тяжелое и тяжелое течение коронавирусной инфекции, более частое развитие пневмонии с необходимостью в назначении глюкокортикоидов, а также более высокая смертность по причине COVID-19 по сравнению с лицами без СД: летальность была в 5 раз выше среди лиц с СД 2 типа по сравнению с группой без СД, что согласуется с литературными данными [12].

Пациенты с СД были более подвержены тяжелому течению COVID-19, при этом наибольший риск тяжелого течения имеют лица с СД 2 типа: две трети лиц, не имевших СД, перенесли инфекцию в легкой форме, и только около 5% имели тяжелое течение заболевания. 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. Впервые выявленный СД также был ассоциирован с тяжелым течением вирусной инфекции.

В числе факторов, имеющих значение для риска тяжелого течения COVID-19, состоят любой тип 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.

При проведении анализа случай-контроль с попарным сравнением по полу и возрасту между изучаемыми группами, лица с СД 2 типа чаще

проявляли жалобы на одышку (ОШ 2,348; 95% ДИ 1,417-4,008, $p=0,0005$), боли в грудной клетке (ОШ 2,129; 95% ДИ 1,369-3,376, $p=0,0005$), нарушения ритма и ощущение сердцебиений (ОШ 2,217; 95% ДИ 1,331-3,802, $p=0,0015$). При коррекции по полу, жалобы на одышку и ощущение сердцебиений были характерны как для женщин (ОШ 2,636; 95% ДИ 1,278-5,849, $p=0,0064$ и ОШ 2,142; 95% ДИ 1,102-4,373, $p=0,0226$, соответственно), так и для мужчин (ОШ 2,083; 95% ДИ 1,009-4,551, $p=0,047$ и ОШ 2,333; 95% ДИ 1,204-5,787, $p=0,0428$), однако мужчины чаще жаловались на боли в грудной клетке (ОШ 2,5; 95% ДИ 1,311-5,029, $p=0,0038$).

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, что согласуется с литературными данными [36].

Тяжесть течения COVID-19 в нашем исследовании так же была ассоциирована с повышением ИМТ. Однако U-образной зависимости не получено в связи с отсутствием лиц с ИМТ ниже 18 кг/м^2 в нашем исследовании.

Таким образом, для тяжести течения COVID-19 значимую роль играет старший возраст, длительность течения СД, наличие ожирения, артериальной гипертензии, а также СД, независимо от его типа. Даже для впервые выявленного СД сам факт диагностики СД de novo повышал риск тяжелого течения коронавирусной инфекции, что согласуется с литературными данными [54].

Коронавирусная инфекция имела более выраженные клинические проявления у пациентов с СД по сравнению с лицами без СД, причем наиболее характерными симптомами для пациентов с СД 2 типа были потеря вкуса и обоняния, кашель, тошнота, рвота, потеря веса, общая слабость и

нарушения ритма и ощущения сердцебиений, а для пациентов с СД 1 типа – потеря вкуса и обоняния, одышка, боль в грудной клетке, диарея и тошнота.

Рекомендации по сахароснижающей терапии пациентов во время острого периода COVID-19 в основном сводились к отмене таблетированных препаратов [8] – метформина в связи с риском развития лактат ацидоза [37, 48, 70, 77], iSGLT2 в связи с риском эугликемического кетоацидоза [20, 21, 65]. Однако в реальной клинической практике применение ни одного из сахароснижающих препаратов не было связано с ухудшением течения COVID-19 [85].

Корейские ученые провели ретроспективный анализ данных 495 пациентов с СД 2 типа в зависимости от получаемой сахароснижающей терапии. 18,6% пациентов получали инсулин, 49,1% - метформин, 34,9% - иДПП-4. Учёные не увидели достоверной разницы в зависимости от принимаемых пациентами пероральных сахароснижающих препаратов и их сочетанию с инсулином [75].

Еще одна группа корейских ученых при проведении мультивариантной логистической регрессии на базе данных 235 пациентов с СД с коррекцией на возраст, пол и наличие сопутствующих заболеваний также не обнаружила взаимосвязи между медикаментозной терапией (инсулин, ПСМ, метформин, иДПП4, iSGLT2 или ингибиторы РАС) и тяжестью заболевания или летальными исходами при COVID-19 [156].

Первое проспективное исследование исходов коронавируса и диабета (CORONADO), в котором проводилось наблюдение за 1317 пациентами с COVID-19 и сахарным диабетом, не выявило никакого влияния сахароснижающей терапии на исходы (интубация трахеи и летальный исход – первичный исход, летальный исход на 7е сутки – вторичный исход). При нескорректированном анализе авторы показали меньшую частоту летальных исходов среди пациентов, принимавших метформин до госпитализации (ОШ 0,59;95%ДИ 0,42-0,84), однако при проведении мультивариантного анализа достоверной разницы в исходах получено не было [34, 145].

В плане сахароснижающей терапии в нашем исследовании основную часть пациентов с легким течением коронавирусной инфекции составили пациенты, получавшие метформин (35,56% пациентов с легким течением) и человеческие инсулины (33,33%), равно как и в группах с течением COVID-19 средней и тяжелой степени также преобладали пациенты, получавшие метформин (35,96% и 30,49% для каждой из категорий тяжести, соответственно). Также пациенты, получавшие метформин, составили основную часть подгрупп, госпитализированных по поводу коронавирусной инфекции, получавших глюкокортикоиды и имевших пневмонию.

По группам сахароснижающих препаратов пациенты не имели возрастно-половых различий, пациенты, принимавшие иДПП-4 – это группа пациентов с менее длительным анамнезом СД (по сравнению с пациентами, получавшими человеческие инсулины), большим ИМТ (по сравнению со всеми другими группами), госпитализированные на более длительный срок (по сравнению с пациентами, получавшими ПСМ и человеческие инсулины). Пациенты, получавшие метформин, имели больший ИМТ (по сравнению с пациентами, получавшими инсулины) и меньшие сроки госпитализации в остром периоде коронавирусной инфекции (по сравнению с пациентами, получавшими аналоговые инсулины).

Пациенты, получавшие метформин и человеческие инсулины, имели более выраженную клиническую симптоматику коронавирусной инфекции. Наиболее частыми симптомами были общая слабость, головные боли, кашель, одышка, лихорадка, боли в грудной клетке.

Корреляционный анализ не показал значимых связей между принимаемыми сахароснижающими препаратами и течением коронавирусной инфекции.

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 коррекцию (adjustment) по возрасту и полу с соответствующими группами сравнения с расчетом коэффициента Хи-квадрат Мак-Немара и ОШ. В нашем исследовании среди пациентов с СД 2 типа, получавших аналоговые инсулины, риск развития пневмонии составил 9,656 (95% ДИ 1,260-73,979). Применение инсулинов – как человеческих, так и аналогов – не влияло на риск летальных исходов, однако существенно повышало риск госпитализации по причине COVID-19.

Риск летального исхода, тяжести течения COVID-19 и потребности в назначении дексаметазона не зависел от вида получаемой сахароснижающей терапии.

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 (21,72).

В нашем исследовании применение метформина имело лишь относительные преимущества в плане того, что это единственная группа препаратов, которая не имела достоверно повышенного риска госпитализации пациентов по причине COVID-19. Прием метформина не показал 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 внесения поправки на пол и возраст 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.

Лица, получавшие ПСМ, после внесения поправки на пол и возраст достоверно чаще отмечали жалобы на одышку: ОШ 3,8 (95% ДИ 1,372-13,022, $p=0,0066$). Разницы в отношении тяжести течения заболевания, необходимости госпитализации, приема глюкокортикоидов, исходов и других клинических проявлений получено не было.

Структурное сходство с антибиотиками сульфониламидного ряда позволяет предположить преимущества применения ПСМ в плане бактериальных пневмоний, особенно это касается препаратов старшего поколения [63].

В исследовании Dalan R. и соавт. была изучена взаимосвязь между необходимостью оксигенотерапии, госпитализации в отделение интенсивной терапии, ИВЛ и летальных исходов с наличием диабета, артериальной гипертензии и принимаемыми лекарственными препаратами. Всего 10,6% обследованных (76 пациентов) имели СД 2 типа. Из них 33 получали ПСМ. Авторы не получили каких-либо достоверных отличий в риске механической вентиляции или госпитализации в ОРИТ среди пациентов, получавших ПСМ. На наш взгляд, важно учитывать, что 88% всех пациентов с СД в данном исследовании принимали метформин, поэтому исключить или изучить его влияние авторам не представилось возможным [42].

В исследовании CORONADO также не обнаружено ни отрицательного, ни положительного влияния ПСМ на исходы в сроках 7 и 28 дней госпитализации [145].

2 ретроспективных исследования, 2 исследования серии случаев и 1 проспективное исследование (CORONADO, окончательный анализ) сообщают о положительном влиянии иДПП4 на исходы COVID-19 – снижение общей смертности [145].

В нашем исследовании также не получено данных о каких-либо преимуществах препаратов данных групп в отношении тяжести и исходов заболевания.

В клинике нами было отмечено увеличение частоты обращений пациентов с нехарактерными для сахарного диабета тромботическими осложнениями – тромбозами кавернозных синусов (как у взрослых, так и у детей), а также тромбозами артерий верхних конечностей в течение нескольких месяцев после перенесенной COVID-19 инфекции. С другой стороны, бесконтрольный прием антиагрегантов и антикоагулянтов, приводил к тяжелым геморрагическим осложнениям, в ряде случаев – фатальным.

Доказано, что коронавирусные инфекции усугубляют воспаление и изменяют реакцию иммунной системы, что приводит к трудностям в контроле гликемии у пациентов с СД. Инфекция SARS-CoV-2 также увеличивает риск тромбоэмболии и с большей вероятностью вызывает сердечно-дыхательную недостаточность у пациентов с сахарным диабетом, чем у пациентов без сахарного диабета. В настоящее время считается, что все эти механизмы способствуют плохому прогнозу пациентов с сахарным диабетом и COVID-19. Во время пандемии COVID-19 жесткий гликемический контроль и управление сердечно-сосудистыми факторами риска имеют решающее значение для пациентов с сахарным диабетом. Лекарства, используемые как для лечения сахарного диабета, так и для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, должны быть соответствующим образом скорректированы для людей с высоким риском заражения SARS-CoV-2 [10, 11, 17, 18, 19, 38, 74, 100].

Тромбоз кавернозного синуса был впервые описан Брайтом в 1831 году как осложнение эпидуральной и субдуральной контаминации [134].

До пандемии COVID-19 случаи тромбоза кавернозного синуса были достаточно редкими [19, 100, 134]. Смертность от тромбоза кавернозного синуса составляла 100% до эры антибиотиков и обычно вызывалась сепсисом или инфекцией центральной нервной системы.

Тромбоз кавернозного синуса может быть результатом инфекции придаточных пазух носа или любой из анатомических структур головы, дренируемых кавернозным синусом, включая среднюю часть лица, глазницу и полость рта [100]. Около 7% септических тромбозов кавернозного синуса имеет стоматологическое происхождение [19].

Несмотря на проведение антикоагулянтной терапии у пациентов с COVID-19 отмечается высокий риск тромбообразования, наиболее часто имеет место тромбоэмболия легочной артерии и её ветвей [11].

В декабре 2020 г Khasha A. и соавт. из Марокко описали случай тромбоза кавернозного синуса у пациента в остром периоде COVID-19, сопровождавшимся высоким уровнем D-димера и лейкопенией. Пациенту был назначен гепарин внутривенно, в последующем пациент был переведен на аценокумарл [74].

Американские авторы из Бостона, Массачусетс [10], приводят описание 3х случаев тромбозов церебральных венозных синусов у пациентов с COVID-19. Женщина 68 лет, у которой тромбоз основных венозных структур головного мозга произошел в течение 10 дней после диагностики COVID-19. Больная получала гепарин внутривенно, затем эноксапарин, затем дабигатран. 79-летняя женщина с клиникой тромбоза поперечного синуса на 3й день госпитализации по поводу COVID-19. Получала низкомолекулярный гепарин, выписана на эноксапарине. И 25-летняя женщина с синдромом Эванса и идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, у которой тромбоз поперечных синусов возник на 4й месяц после перенесенной COVID-19 инфекции. Ни у одной пациентки не сообщается о наличии

сахарного диабета. Динамика на фоне лечения положительная. Те же авторы в своей работе приводят обзор по 14 пациентам с тромбозами венозных синусов головного мозга после перенесенного COVID-19 со сроками развития тромбоза в течение 4 дней – 2 недель от начала заболевания и смертностью 36,4%.

Текущие рекомендации предлагают продолжать профилактику тромбообразования в течение 45 дней после выписки пациентов с COVID-19 под контролем факторов коагуляции, а для пациентов с подозрением на ТЭЛА – до 3 месяцев независимо от лабораторных показателей [11]. Мы полагаем, что для пациентов с СД 2 типа, особенно не достигающих целевых значений гликемии, необходим подход как минимум как к пациентам с подозрением на ТЭЛА, т.е. не менее 3 месяцев профилактики тромбообразования после диагностики COVID-19.

В описываемом нами случае тромбоз произошел через месяц после выписки из COVID-центра, что подтверждает необходимость длительной профилактики тромбообразования.

В литературе имеются теоретические предпосылки, связывающие тромбообразование в системе легочной артерии с локализованной интраваскулярной коагулопатией вследствие тяжелого воспаления в альвеолах [11]. Возможно, в описываемом нами случае в возникновении тромбоза кавернозного синуса сыграло роль наличие хронического гайморита на стороне поражения.

После перенесенной COVID инфекции начало нестерпимой головной боли, изменения зрения, нарушения двигательной функции глаз, а тем более выпячивание глазного яблока могут быть тревожными признаками развития тромбоза кавернозного синуса, который может потребовать не только интенсивной гепаринотерапии, но и хирургического вмешательства. После операции необходимо тщательное динамическое наблюдение и, при необходимости, таргетная антибактериальная терапия в связи с риском развития остеомиелита.

Профилактика тромбозов после перенесенного COVID-19 является краеугольным камнем, сроки профилактики, возможно, необходимо продлить.

С другой стороны, мы наблюдали совершенно противоположный случай развития синдрома Фишера-Эванса после перенесенного COVID-19.

Синдром Фишера-Эванса (СФЭ) – редкое заболевание, характеризующееся сочетанием иммунной тромбоцитопении (ИТП) и Кумбс-положительной аутоиммунной гемолитической анемии (АИГА). При этом ИТП и АИГА могут развиваться одновременно или последовательно с интервалом от нескольких месяцев до нескольких лет [7].

Впервые синдром ФЭ был описан у детей в 1950-1958 годах. Однако, исследования последних лет показывают, что синдром может развиваться в любом возрасте. На момент диагностики средний возраст составляет 55 - 70 лет. Чаще болеют женщины [7, 68].

СФЭ подразделяется на первичный (идиопатический) и вторичный (симптоматический), частота у пациентов с аутоиммунной гемолитической анемией составляет 37–73%. Первичный, или идиопатический, СФЭ не имеет какой-либо связи с другими заболеваниями, в то время как вторичный СФЭ может быть проявлением другого подлежащего заболевания или сочетаться с ним. Симптоматическая форма в 82% случаев наблюдалась при хроническом гепатите, системной красной волчанке, хроническом лимфолейкозе, лимфомах, ревматоидном артрите, туберкулезе, аутоиммунном гепатите, сахарном диабете [7, 1].

В основе патогенеза лежит повышенное разрушение эритроцитов и тромбоцитов вследствие фиксации на их поверхности белков – аутоантител. Антиэритроцитарные антитела чаще являются неполными агглютинидами и принадлежат к иммуноглобулинам различных классов (G, реже – M или A). Они специфически связываются с антигенами системы резус, в некоторых случаях направлены против антигенов других систем [5].

На момент первичного осмотра пациентки, клиническая картина была обусловлена анемическим синдромом. Трудность диагностики, возможно, заключалась в дифференцировании анемии хронических заболеваний и начала острого жизнеугрожающего состояния. В данном случае, на момент развития синдрома ФЭ у больной А. уже имелся сахарный диабет, а также перенесенный эпид. гепатит в анамнезе. Кроме того, больная перенесла коронавирусную инфекцию в марте 2021 года, что также могло послужить причиной роста иммуноглобулинов и развития симптомов тромботической микроангиопатии. Но ИТП сама по себе несёт не столь высокий риск сердечно-сосудистых и неврологических осложнений, возникших у пациентки, как АИГА, которая тоже наблюдалась у больной.

Помимо всего прочего, наличие гемодинамических показателей в виде артериальной гипотензии, тахикардии и тахипноэ требовали исключения синдрома органной дисфункции, в связи с чем больная была переведена в отделение интенсивной терапии и реанимации. При оценке больной по шкале Quick-SOFA на момент осмотра в условиях реанимации, её состояние оценивалось в 2 балла (ЧДД – 24/мин, сист АД – 70 мм рт.ст, сознание по ШКГ – 8 баллов), что указывало на высокую вероятность сепсиса. А это так же могло поставить под сомнение постановку редко встречающегося диагноза.

Клинические проявления СФЭ включают в себя обычные симптомы тромбоцитопении (геморрагическая сыпь, синяки, кровотечения) и гемолитической анемии (слабость, бледность, сонливость, желтуха), отмечавшиеся у больной при поступлении. Симптомы заболевания могут развиваться остро или постепенно [68].

Лабораторно наличие синдрома подтверждалось обнаружением гемолитической анемии, тромбоцитолита, ретикулоцитоза и относительной нейтропении в миелограмме [4].

Диагноз устанавливают на основании клинической картины и прямой реакции Кумбса, подтверждающей аутоиммунный характер гемолиза.

Однако в некоторых случаях отрицательные результаты пробы Кумбса не исключали наличие у больного иммунного гемолиза, так как при усилении гемолиза значительная часть нагруженных антителами эритроцитов разрушается [5, 120].

Также проводилась дифференциальная диагностика с гемолитико-уремическим синдромом, характеризующимся микроангиопатической гемолитической анемией, тромбоцитопенией, лейкоцитозом, клинически проявляющимся диареей, рвотой, лихорадкой, бледностью, острой почечной недостаточностью, преимущественно вторичной по отношению к инфекциям *E.coli*, *Shigella Disenterii* или *Streptococcus pneumoniae* [4, 18].

Из-за недостаточности данных о дозировках препаратов, применявшихся при лечении предшествующей коронавирусной инфекции у больной, вызывает затруднения исключение гепарин-индуцированной тромбоцитопении и анемии.

Итак, синдром Фишера–Эванса – хроническое рецидивирующее заболевание, не просто комбинация иммунных цитопений, а состояние, вызванное глубокой дисрегуляцией иммунной системы. Из-за малой численности пациентов с синдромом Фишера–Эванса рандомизированных исследований с целью разработки оптимальных протоколов терапии не проводилось. СФЭ в большинстве случаев выступает как вторично развившийся синдром и ассоциирован с другими заболеваниями аутоиммунной природы. Все проводившиеся до сегодняшнего дня исследования указывают на неблагоприятный прогноз течения заболевания. На сегодняшний день не предоставлено литературных данных и клинических случаев с развитием синдрома Фишера – Эванса у взрослых пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию.

Все описанные до сегодняшнего дня случаи выявления синдрома Фишера-Эванса указывали на постепенное развитие симптомов заболевания, отягощённый гематологический анамнез, состояние на учёте у гематолога или наличие сосудистой патологии в виде тромбозов. В других случаях

отмечался длительный приём глюкокортикостероидов или, по крайней мере, один случай переливания компонентов крови или плазмы в анамнезе.

Исходя из этого следует уделять особое внимание профилактике рецидивов гемолиза и(или) тромбоцитоза при возникновении инфекционных болезней, в особенности вирусных. Должен строго контролироваться прием препаратов, блокирующих функцию тромбоцитов (например, антиагрегантов). Помимо классической гепарин-индуцированной тромбоцитопении существует много описаний случаев снижения количества тромбоцитов на фоне приема НПВС, антиаритмических и антибактериальных средств. Наиболее часто лекарственные тромбоцитопении развиваются в течение 1-5 суток приема препарата.

Важное значение также имеет исключение ургентной патологии, требующей экстренной госпитализации. Особую категорию пациентов составляют больные инфекционной патологией. Наличие отягощенного эпидемиологического анамнеза, продромального периода, лихорадки являются надежными маркерами диагностики данного состояния. Основной причиной тромбоцитопении в отделениях реанимации является сепсис, осложненный синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания, наиболее часто обусловленным пневмонией, уросепсисом, инфекцией мягких тканей.

При наличии аутоиммунной патологии в амбулаторных условиях необходима диспансеризация таких больных у гематологов, терапевтов и иммунологов.

Необходимы дальнейшее изучение этиологии и патогенеза развития СФЭ, наблюдение за пациентами, выявление возможных предикторов тяжести заболевания и выработка оптимальной стратегии терапии.

Вопрос о возврате к сахароснижающей терапии, предшествовавшей COVID-19, для пациентов с ранее диагностированным диабетом остаётся открытым.

Для эндокринологов вопрос о переходе к сахароснижающим препаратам не-инсулинового ряда остаётся дискуссионным, в целом сохраняется позиция индивидуализированного подхода с учётом преимуществ каждой группы препаратов для данного конкретного больного – кардио- и нефропротективные свойства, безопасность в отношении потенциального риска гипогликемий [115].

В целом, остаётся актуальной длительная инсулинотерапия – что важно – в базис-болюсном режиме – в течение месяца после выписки из стационара (если перевод на инсулинотерапию был связан с тяжёлым течением COVID-19 инфекции и/или необходимостью терапии ГКС). При этом к инсулину добавляется сахароснижающий препарат, который пациент получал до заболевания COVID-19, если на фоне данной терапии пациентом достигались целевые уровни гликемии.

Преимущества при переводе на не-инсулиновые препараты отдаётся метформину, не только как препарату первого ряда в рекомендациях по ведению диабета, но и как оптимальному препарату с протективным эффектом в плане иммунного ответа, а также эндотелия.

Сохраняется актуальность арГПП-1 и iSGLT2, а также ингибиторов ДПП-4 в качестве препаратов второй линии.

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

Потенциальное объяснение протективного влияния метформина дано выше при анализе влияния препарата в остром периоде COVID-19.

Потенциальные механизмы влияния iSGLT2 на течение COVID-19 и постковидного синдрома:

- снижение сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций по причине сердечной недостаточности (даже в отсутствии диабета);
- Подавление высвобождения провоспалительных цитокинов – IL6;

- снижение потребности мышцы миокарда в кислороде;
- повышение рН в цитозоле клетки, что ведет к уменьшению вероятности проникновения вируса COVID в клетку;
- повышение уровня АПФ2, что приводит к образованию ангиотензина 1-7, в результате чего происходит мощная вазодилатация, подавление образования свободных радикалов кислорода и фиброобразования – защита от цитокинового шторма и ОРДСВ;
- Подавление активности натрий-водородного ионообменника в миокарде, что предотвращает ремоделирование миокарда и прогрессирование сердечной недостаточности.

Таким образом, можно предположить, что в постковидном периоде в качестве сахароснижающих препаратов имеют преимущества метформин и iSGLT2, однако, учитывая то, что СД 2 типа является, прежде всего, сердечно-сосудистым заболеванием, в разы повышающим риски развития сердечно-сосудистых катастроф – фатальных и нефатальных инфарктов и инсультов, пациенты с СД 2 типа после перенесенной COVID-19 инфекции должны находиться под строгим контролем кардиолога, включающим подбор гипотензивной терапии, преимущественно препаратов, влияющих на РААС, а также бета-блокаторам; особое значение имеет назначение гиполипидемических препаратов – статинов и фибратов, а также антикоагулянтов. При этом дискуссионным остаётся роль антиагрегантов в виду отсутствия долговременных преимуществ (при отсутствии прямых показаний для их назначения), а также риска развития кровотечений.

Среди 188 пациентов с сахарным диабетом мы проанализировали осложнения СД и COVID-19, развившиеся в течение 1-24 месяцев после острого периода вирусной инфекции.

Значимой разницы в показателях АД и ИМТ в разные сроки после перенесенной коронавирусной инфекции мы не наблюдали, однако

отмечалась тенденция к повышению уровня систолического АД к 16-24 месяцу постковидного периода.

К 7-9 месяцу после перенесенной инфекции наблюдается снижение уровня нейтрализующих антител к вирусу SARS-CoV-2 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 Виллебранда 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, и необходимо контролировать уровни Д-димера, фактора Виллебранда и VCAM-1.

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 [9; С. 99-106].

Уровень витамина Д остаётся низким у всех обследованных пациентов независимо от срока наблюдения, несмотря на его активное применение в пандемию коронавирусной инфекции.

Высокий уровень маркеров воспаления сопровождается максимальным уровнем гликемии и гликированного гемоглобина у обследованных пациентов в сроках 7-9 месяцев. В остальные периоды значимой разницы в показателях гликемического контроля не наблюдалось.

В течение первых 6 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции отмечалась регистрация новых случаев диабетической полинейропатии в 80-83% случаев, с развитием нейропатической формы синдрома диабетической стопы от 13 до 24 месяцев после COVID-19. Ишемическая форма синдрома диабетической стопы регистрировалась с частотой от 10 до 27% на всем протяжении с максимальной частотой в сроках до 4 до 6 месяцев. Сроки 9-15 месяцев после вирусной инфекции характеризовались регистрацией васкулитов от 21 до 40%. Первые случаи тромбозов кавернозных синусов были зарегистрированы в сроках от 4 до 6 месяцев, с 10го месяца после коронавирусной инфекции, синус-тромбозы и тромбозы артерий верхних конечностей, нехарактерные для СД, регистрировались на протяжении до 24 месяцев с частотой от 6,7 до 25% (от 2 до 8 пациентов). В сроках 13-15 месяцев после COVID-19 мы наблюдали 3 случая острой почечной недостаточности, потребовавшей проведения серии экстренных сеансов экстракорпоральной детоксикации с благоприятным исходом.

О развитии когнитивных нарушений, проявляющихся стойким снижением памяти и способностей логического мышления, сообщили от 1 до 5 пациентов в сроках 1-3, 12-15 и 19-24 месяцев. Следует отметить, что в данном случае имеется в виду субъективная оценка самим пациентом, поскольку отсутствовала возможность предварительной объективной оценки когнитивной функции каждого пациента до перенесенного COVID-19.

5 пациентов отметили стойкую потерю вкуса и обоняния в сроках от 10 до 15 месяцев после коронавирусной инфекции.

На протяжении 2 лет у большинства пациентов отмечались жалобы на стойкую мышечную слабость (от 36,7% до 70%). Также отмечалось развитие депрессии от 46,7% к окончанию первого года постковидного периода до 80% в первые 3 месяца.

В сроках 1-3 месяца и 10-24 месяцев после COVID-19 отмечались случаи развития впервые зарегистрированной АГ (соответственно, 50% и 11-37,5%).

Максимальное повышение уровня сосудистых молекул клеточной адгезии отмечено на сроках от 0 до 6 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции, с 16 по 24 месяц отмечается второй подъем уровня молекул VCAM1. При этом существенных колебаний межклеточных молекул клеточной адгезии ICAM1 не отмечалось – умеренное повышение отмечено в сроках 19-24 месяцев после коронавирусной инфекции.

Что касается уровня инсулина, существенного падения уровня инсулина не отмечено – некоторое снижение до $10,98 \pm 2,18$ нг/мл отмечено к 4-6 месяцу после COVID-19. Снижение уровня С-пептида отмечалось на сроках 7-9 и 19-24 месяцев после вирусной инфекции. В свою очередь, антитела к ГАД были повышены на сроках 0-3 и 10-12 месяцев, антитела к клеткам островков имели тенденцию к повышению на сроках 7-9 месяцев и 19-24 месяцев после острого периода COVID-19. Тенденция к повышению уровня антител к инсулину отмечена в сроках 4-6 и 16-18 месяцев после коронавирусной инфекции.

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.

Стресс-индуцированный ангиогенез при воспалительных и инфекционных заболеваниях связан с регуляцией тучными клетками функции лейкоцитов и выброса факторов роста и цитокинов, что может приводить к заболеваниям, сопровождающимся окклюзией сосудов по причине повреждения эндотелия [39]. Во время острого периода коронавирусной пневмонии итогом данного процесса являются тромбозомболические осложнения в мелких и крупных сосудах [105].

Изучение функции эндотелия и её нарушения многогранно. Одним из объектов исследования в данном направлении являются молекулы клеточной адгезии – ICAM и VCAM. Однако применение их в качестве клинических диагностических маркеров в настоящее время не рекомендуется по ряду причин, в том числе отсутствие установленных референсных нормативов лабораторных наборов, трудоёмкость процедуры определения.

Однако данные молекулы являются яркими показателями состояния функции эндотелия и риска развития тромботических осложнений. Поэтому

нам представилось интересным изучить уровень данных молекул в разные сроки после перенесенной COVID-19 инфекции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Для молекул ICAM-1 мы не получили достоверной разницы между группами пациентов. Однако показательными получились результаты в отношении молекул VCAM-1.

Уровень VCAM-1 оставался повышенным до 24 месяцев после COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Одним из ключевых патофизиологических моментов COVID-19 является эндотелиальная дисфункция, патогенез которой довольно сложен, а в её развитие вовлечено огромное число молекул. Повышение уровня сосудистых молекул клеточной адгезии VCAM-1 – одного из медиаторов сосудистого воспаления – является результатом обратимой активации эндотелиальных клеток сосудов в течение часов и дней после начала COVID-19 по типу II активации эндотелиальных клеток. Данный типа активации приводит к образованию молекул прокоагулянтов и повышению риска тромбозов. И тем не менее, данный этап является обратимым по сравнению с последующими за ним апоптозом и некрозом.

В нашем исследовании уровень VCAM-1 был повышен в течение 24 месяцев после перенесенной инфекции COVID-19 и не был ассоциирован с повышением фактора Виллебранда или Д-димера или другими нарушениями со стороны коагулограммы. Это означает, что рутинное определение коагулограммы, Д-димера и фактора Виллебранда может упустить стадию протромботических изменений в микроциркуляторном русле и необходимо определять VCAM-1.

Tong M. и соавт. показали значимое повышение уровня молекул клеточной адгезии при тяжелом течении COVID-19 с последующим снижением их уровня по мере выздоровления [135].

Vinayagam S. в обзорной статье четко показал преимущества антикоагулянтной терапии при COVID-19 [143]. Вопрос в том, как долго необходимо применять антикоагулянты. Другой проблемой являются случаи гипокоагуляции, которые, несмотря на редкость, имеют большое клиническое значение и достаточно трудно поддаются контролю и коррекции.

Salas A. и соавторы в своём исследовании на крысах показали, что предварительное воздействие гепарином не повлияло на скорость образования VCAM-1 в ответ на индукцию воспаления фактором некроза опухоли альфа. Интересно, в своей работе авторы показали, что уровень VCAM-1 был разным в разных тканях, но во всех этих тканях (лёгкие, сердце, поджелудочная железа, желудок, тонкий и слепой кишечник, толстая кишка, почки и мышцы) был высоким, при этом максимально высоким уровень VCAM-1 был в лёгких и почках, затем в сердце и поджелудочной железе [112]. Это позволяет предположить гипотезу о роли молекул клеточной адгезии в патогенезе аритмии и диабета после перенесенного COVID-19.

Hippelsteel JA и соавт. в мини-обзоре показали потенциальную роль гепарина в профилактике тяжелого течения COVID-19: наряду с антикоагулянтным эффектом, предполагается наличие у гепарина противовирусного эффекта вследствие подавления взаимодействия спайк-протеина вируса с поверхностью эндотелиальных или эпителиальных клеток, а также подавление инфильтрации воспалительными клетками и подавление каскада провоспалительных реакций. Однако вопрос длительности назначения гепарина после реконвалесценции от COVID-19 остаётся открытым [58, 112].

По поводу статинов, Qian Y и соавт. показали, что симвастатин, по сравнению с другими статинами, *in vitro* подавляет активацию эндотелиальных клеток нуклеокапсидным белком вируса SARS-CoV-2. Причем эта активация эндотелия происходит только под действием SARS-

СоV-2 – единственного из других 6 типов коронавирусов, поражающих человека [106].

Некоторые авторы показали снижение уровня VCAM-1 у пациентов, принимающих метформин [71], ингибиторы ДПП-4 [25, 45] и арГПП-1 [121]. В отношении ингибиторов SGLT2, данные литературы свидетельствуют об отсутствии эффекта данного класса препаратов на уровень VCAM-1 [91, 137, 138]. В нашем исследовании мы не увидели статистически значимой разницы в уровне VCAM-1 в зависимости от сахароснижающей терапии.

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.

На основании полученных данных мы предлагаем следующий алгоритм ведения пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции:

Пациентам без сахарного диабета в анамнезе после перенесенной коронавирусной инфекции, учитывая высокий риск развития сахарного диабета в постковидном периоде, необходим регулярный мониторинг в виде определения гликемии (глюкозы в плазме венозной крови) натощак, через 2 часа после еды, а также определение уровня гликированного гемоглобина HbA1c в сроки 1, 3, 6, 12 и 15 месяцев после острого периода COVID-19. В случае получения результатов, соответствующих диагнозу сахарного диабета (глюкоза плазмы венозной крови 7,0 ммоль/л и выше натощак и 11,1 ммоль/л и выше через 2 часа после еды, уровень гликированного гемоглобина 6,5% и

выше), необходимо направить пациента к эндокринологу, определение антител к ГАД для уточнения типа диабета и начала лечения.

Для пациентов с имеющимся сахарным диабетом в анамнезе, после перенесенной коронавирусной инфекции необходим обязательный контроль гликемии и гликированного гемоглобина согласно текущим стандартам в зависимости от сахароснижающей терапии (ежедневно несколько раз в день – не менее 4 раз в день – при инсулинотерапии или коррекции терапии, ежедневное измерение натощак и в любое другое время – до или после приема пищи – при получении терапии не-инсулиновыми препаратами). Каждые 3 месяца рутинный контроль АД на врачебном приеме, определение креатинина с расчетом СКФ и определение микроальбуминурии с целью динамического контроля стадии диабетической нефропатии. С целью контроля риска тромбозов и тромбоэмболических осложнений, каждые 3 месяца определять уровень Д-димера, фактора Виллебранда и VCAM-1. Снятие ЭКГ в сроки 1,3,6,12 месяцев. Осмотр глазного дна с расширенным зрачком каждые 6 месяцев.

В плане лечения предпочтение рекомендуется отдать ингибиторам АПФ, бета-блокаторам в качестве гипотензивной терапии; ривароксабан в дозе не менее 10 мг/сут в течение не менее 3 месяцев после реконвалесценции, под контролем коагулограммы) в качестве антикоагулянтной терапии; обязательно назначение статинов и/или фибратов пациентам с высоким сердечно-сосудственным риском. Необходимо проявлять настороженность в плане риска прогрессирования ИБС и появления аритмий.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ахунова Р.Р., Сайфутдинов Р.Р., Сергеев В.А., Фаткуллина Р.Ш., Зарипова Р.Н., Хадеева В.З. и др. Синдром Фишера-Эванса (клинический случай) // Дневник казанской медицинской школы. – 2017. – № 3(17). – С. 88-95.
2. Клинические рекомендации по лечению сахарного диабета 2 типа. Руководство для врачей. Алимов А.В., Хайдарова Ф.А., Рахимова Г.Н., Исмаилов С.И., Нажмутдинова Д.К., Шагазатова Б.Х. и др. – Т. – 2019. – 132 С.
3. Коронавирус инфекциясида профилактика, ташхислаш, даволаш ва реабилитация бўйича вақтинчалик услубий тавсиялар (COVID-19). Саккизинчи версия (21.09.2020). ЎзР ССВ. – Т. – 2020. – 78 С.
4. Мельник А.А. Лабораторная диагностика тромботической микроангиопатии. Здоров'я УкраУ-ни 21 сторіччя. – 2019. – № 21(466). – С. 30-31.
5. Румянцев А.Г., Масчан А.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома Фишера-Эванса. – 2015. – 18 С. URL: <http://nodgo.org/sites>.
6. Садыкова К. Ж., Шалхарова Ж. Н., Нускабаева Г. О., Жунисова М. Б., Конысов Б. А., Алмуханбетова М. С. Эритроцитарные индексы при метаболическом синдроме // Вестник КазНМУ. 2017. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/eritrotsitarnye-indeksy-pri-metabolicheskom-sindrome> (дата обращения: 31.03.2023). С.36-39.
7. Сунцова Е., Байдильдина Д., Кузьминова Ж. Синдром Фишера-Эванса. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2018. – 17(1). – С. 75-86. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2018-17-1-75-86>
8. Хайдарова Ф.А., Рахимова Г.Н., Алиева А.В., Садикова А.С., Фахрутдинова С.С., Тожиева И.М. Протокол по ведению пациентов с гипергликемией в зависимости от степени тяжести COVID-19 и при

различных острых и инфекционных заболеваниях (адаптированный). – Т., 2020. – 28 С.

9. Чернобровкина Т.В., Кершенгольц Б.М. Роль гамма-глутамилтрансферазы в адаптационгенезе и общей резистентности организма человека, регулируемая посредством участия в нейромедиаторном балансе и структурно-регуляторных функциях соединительной ткани. Ж. Наука и Образование. – 2015. – №2(78). – С.99-106.

10. Abouhashem S., Eldawoody H., Taha M.M. Cerebral venous sinus thrombosis in patients with COVID-19 infection. J. Interdisciplinary Neurosurgery: Advanced Techniques and Case Management. – 2021. – 24.101091. – P. 1-5. doi.org/10.1016/j.inat.2021.101091

11. Abou-Ismaïl M.Y., Diamond A., Kapoor S., Arafah Y., Nayak L. The hypercoagulable state in COVID-19: incidence, pathophysiology, and management. J.Thrombosis Research. – 2020. – 194. – P. 101-115. doi.org/10.1016/j.thromres.2020.06.029

12. Abu-Jamous B, Anisimovich A, Baxter J, et al. Associations of comorbidities and medications with COVID-19 outcome: a retrospective analysis of real-world evidence data. medRxiv preprint, <https://doi.org/10.1101/2020.08.20.20174169>; 2020.

13. Aghagoli G., Gallo Marin B., Soliman L.B., Sellke F.W. Cardiac involvement in COVID-19 patients: Risk factors, predictors, and complications: A review. J Card Surg. – 2020. – Jun;35(6). – P. 1302-1305. doi: 10.1111/jocs.14538. Epub 2020 Apr 19. PMID: 32306491; PMCID: PMC7264604.

14. Ahmed H., Patel K., Greenwood D.C., Halpin S., Lewthwaite P., Salawu A., et al. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU admission: A systematic review and meta-analysis. J Rehabil Med. – 2020. – May 31;52(5). – P. 1-11. jrm00063. doi: 10.2340/16501977-2694. PMID: 32449782.

15. Aini K., Fukuda D., Tanaka K., Higashikuni Y., Hirata Y., Yagi S., et al. Vildagliptin, a DPP-4 Inhibitor, Attenuates Endothelial Dysfunction and Atherogenesis in Nondiabetic Apolipoprotein E-Deficient Mice. *Int Heart J.* – 2019. – Nov 30;60(6). – P. 1421-1429. doi: 10.1536/ihj.19-117. Epub 2019 Nov 15. PMID: 31735774.
16. Ali A., Fuentes A., Skelton W.P., Wang Y., McGorray S., Shah C., et al. A multi-center retrospective analysis of the effect of DPP4 inhibitors on progression-free survival in advanced airway and colorectal cancers. *Mol. Clin. Oncol.* – 2019. – 10. – P. 118–124.
17. Aljanabi K.S.K., Almaqbali T., Alkilidar A.A.H. A covid-19 Patient with Cavernous Sinus Thrombosis Post Dental Extraction a Diagnostic Dilemma. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2022. – Oct;74(Suppl 2). – P. 2887-2890. doi: 10.1007/s12070-021-02460-9. Epub 2021 Feb 26. PMID: 33654682; PMCID: PMC7908007.
18. Altowyan E, Alnujeidi O, Alhujilan A, Alkathlan M. COVID-19 presenting as thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *BMJ Case Rep.* – 2020. – 13(12):e238026. – P. 1-4. Published 2020 Dec 17. DOI:10.1136/bcr-2020-238026
19. Alwraikat A.A., Alawneh H.I. Cavernous sinus thrombosis as a fatal complication of a dental abscess: a case report. *J Royal Med Serv.* – 2010 – 17. P. 20–23.
20. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan – 2022 Update. *Endocrine Practice* 28. – 2022. – P.939-1049.
21. American Diabetes Association. *Diabetic Care in Hospital: Standards for Diabetes Care - 2020.* *Diabetes Care.* 2020; 43: S193-202.
22. American Diabetes Association. *Standards of Care in Diabetes – 2023.* *Diabetes Care* December 2022, Vol.46, Suppl.1. – P.1-301.
23. Anand E.R., Major C., Pickering O., Nelson M. Acute pancreatitis in a COVID-19 patient. *Br J Surg.* – 2020. – 107. – P. e182.

24. Arabi Y.M., Chrousos G.P., Meduri G.U. The ten reasons why corticosteroid therapy reduces mortality in severe COVID-19. *Intensive Care Med.* – 2020. – 46. – P. 2067–2070. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06223-y>.
25. Ayaori M., Iwakami N., Uto-Kondo H., Sato H., Sasaki M., Komatsu T., et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors attenuate endothelial function as evaluated by flow-mediated vasodilatation in type 2 diabetic patients. *J. Am. Heart Assoc.* – 2013. – 2. – P. 1-10.
26. Barron E, Bakhai C, Kar P, Weaver A, Bradley D, Ismail H, Knighton P, Holman N, Khunti K, Sattar N, Wareham NJ, Young B, Valabhji J. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2020. – Oct;8(10). – P.813-822. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30272-2. Epub 2020 Aug 13. PMID: 32798472; PMCID: PMC7426088.
27. Bellastella G., Maiorino M.I., Esposito K. Endocrine complications of COVID-19: what happens to the thyroid and adrenal glands? *J Endocrinol Invest.* – 2020. – Aug;43(8). – P. 1169-1170. doi: 10.1007/s40618-020-01311-8. Epub 2020 Jun 1. PMID: 32488724; PMCID: PMC7265876.
28. Berger J.R. COVID-19 and the nervous system. *J Neurovirol.* – 2020. – 26. – P. 143–148.
29. Bornstein S.R., Rubino F., Khunti K., Mingrone G., Hopkins D., Birkenfeld A.L. et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020. – Jun;8(6). – P. 546-550. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30152-2. Epub 2020 Apr 23. PMID: 32334646; PMCID: PMC7180013.
30. Bramante C.T., Ingraham N.E., Murray T.A., Marmor S., Hovertsen S., Gronski J., et al. Metformin and risk of mortality in patients hospitalized with Covid-19: a retrospective cohort analysis. *Lancet Healthy Longev.* – 2021. – 2 – P. e34-41. Published on line December 2020;3. [https://doi.org/10.1016/S2666-7568\(20\)30033-7](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(20)30033-7).

31. Bramante C, Tignanelli CJ, Dutta N, Jones E, Tamariz L, Clark JM, Usher M, Metlon-Meaux G, Ikramuddin S. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and risk of hospitalization for Covid-19. medRxiv [Preprint]. – 2020. – Sep 2:2020.09.01.20185850. – P. 1-8. doi: 10.1101/2020.09.01.20185850. PMID: 32909011; PMCID: PMC7480063.
32. Bruni A, Garofalo E, Zuccala V, Curro G, Torti C, Navarra G, De Sarro G, Navalesi P, Longhini F, Ammendola M. Histopathological findings in a COVID-19 patient affected by ischemic gangrenous cholecystitis. *WorldJ Emerg Surg.* – 2020. – 15:43. – P. 1-8.
33. Cameron A.R., Morrison V.L., Levin D., Mohan M., Forteach C., Beall C., et al. Anti-Inflammatory Effects of Metformin Irrespective of Diabetes Status. *Circulation research.* – 2016. – 119(5). – P. 652-665.
34. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, Pichelin M, Al-Salameh A, Allix I, Amadou C, Arnault G, Baudoux F, Bauduceau B, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia.* – 2020. – 63(8). – P. 1500-1515.
35. Casqueiro J, Casqueiro J, Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012. – Mar;16 Suppl 1(Suppl1). – P.S27-36. doi: 10.4103/2230-8210.94253. PMID: 22701840; PMCID: PMC3354930.
36. Chen Y., Yang D., Cheng B., Chen J., Peng A., Yang C., et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients With Diabetes and COVID-19 in Association With Glucose-Lowering Medication. *Diabetes Care.* – 2020. – Jul;43(7). – P. 1399-1407. doi: 10.2337/dc20-0660. Epub 2020 May 14. PMID: 32409498.
37. Cheng X., Liu Y.M., Li H., Zhang X., Lei F., Qin J.J., et al. Metformin use is associated with increased incidence of acidosis but not mortality in individuals with COVID-19 and preexisting type 2 diabetes. *Cell Metabol.* – 2020. – 32. – P. 537-547. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.08.013>.

38. Cheung S, Quiwa JC, Pillai A, Onwu C, Tharayil ZJ, Gupta R. Superior mesenteric artery thrombosis and acute intestinal ischemia as a consequence of COVID-19 infection. *Am J Case Rep.* – 2020. – 21:e925753. – P. 1-3.
39. Chillo O., Kleinert E.C., Lautz T., Lasch M., Pagel J.I., Heun Y., et al. Perivascular Mast Cells Govern Shear Stress-Induced Arteriogenesis by Orchestrating Leukocyte Function. *Cell Rep.* – 2016. – Aug 23;16(8). – P. 2197-2207. doi: 10.1016/j.celrep.2016.07.040. Epub 2016 Aug 11. PMID: 27524614.
40. Coutinho A.E., Chapman K.E. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Mol Cell Endocrinol.* – 2011. – Mar 15;335(1). – P. 2-13. doi: 10.1016/j.mce.2010.04.005. Epub 2010 Apr 14. PMID: 20398732; PMCID: PMC3047790.
41. Crouse A.B., Grimes T., Li P., Might M., Ovalle F., Shalev A. Metformin Use Is Associated With Reduced Mortality in a Diverse Population With COVID-19 and Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2021. – Jan 13;11:600439. P. 1-8. doi: 10.3389/fendo.2020.600439. PMID: 33519709; PMCID: PMC7838490.
42. Dalan R., Ang L.W., Tan W.Y.T., Fong S.W., Tay W.C., Chan Y.H., et al. The association of hypertension and diabetes pharmacotherapy with COVID-19 severity and immune signatures: an observational study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* – 2021. – May 23;7(3). – P. e48-e51. doi: 10.1093/ehjcvp/pvaa098. PMID: 32766831; PMCID: PMC7454507.
43. Deacon CF. Physiology and Pharmacology of DPP-4 in Glucose Homeostasis and the Treatment of Type 2 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2019. – Feb 15;10:80. – P. 1-14. doi: 10.3389/fendo.2019.00080. Erratum in: *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019 May 03;10:275. PMID: 30828317; PMCID: PMC6384237.

44. Donner T, Sarkar S. Insulin- Pharmacology, therapeutic regimens, and principles of intensive insulin therapy. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., eds. Endotext. South Dartmouth, MA: MDTText.com, Inc., 2000. – P. 1-10.

45. Dorecka M., Siemianowicz K., Francuz T., Garczorz W., Chyra A., Klych A., et al. Exendin-4 and GLP-1 decreases induced expression of ICAM-1, VCAM-1 and RAGE in human retinal pigment epithelial cells. *Pharmacol Rep.* – 2013. – 65(4). – P. 884-90. doi: 10.1016/s1734-1140(13)71069-7. PMID: 24145082.

46. Fadini G.P., Morieri M.L., Longato E., Bonora B.M., Pinelli S., Selmin E., et al. Exposure to dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors and COVID-19 among people with type 2 diabetes: A case-control study. *Diabetes Obes Metab.* – 2020. – Oct;22(10). – P. 1946-1950. doi: 10.1111/dom.14097. Epub 2020 Jul 1. PMID: 32463179; PMCID: PMC7283835.

47. Fried J.A., Ramasubbu K., Bhatt R., Topkara V.K., Clerkin K.J., Horn E., et al. The Variety of Cardiovascular Presentations of COVID-19. *Circulation.* – 2020. – Jun 9;141(23). – P. 1930-1936. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047164. Epub 2020 Apr 3. PMID: 32243205; PMCID: PMC7314498.

48. Gao Y., Liu T., Zhong W., Liu R., Zhou H., Huang W., Zhang W. Risk of Metformin in Patients With Type 2 Diabetes With COVID-19: A Preliminary Retrospective Report. *Clin Transl Sci.* – 2020. – Nov;13(6). – P. 1055-1059. doi: 10.1111/cts.12897. Epub 2020 Oct 19. PMID: 32955785; PMCID: PMC7537216.

49. George P.M., Barratt S.L., Condliffe R., Desai S.R., Devaraj A., Forrest I., et al. Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia. *Thorax.* – 2020. – Nov;75(11). – P. 1009-1016. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215314. Epub 2020 Aug 24. PMID: 32839287; PMCID: PMC7447111.

50. Ghany R, Palacio A, Dawkins E, Chen G, McCarter D, Forbes E, Chung B, Tamariz L. Metformin is associated with lower hospitalizations, mortality and severe coronavirus infection among elderly medicare minority

patients in 8 states in USA. *Diabetes Metab Syndr.* – 2021. – Mar-Apr;15(2). – P. 513-518. doi: 10.1016/j.dsx.2021.02.022. Epub 2021 Feb 18. PMID: 33662839; PMCID: PMC7891082.

51. Giamarellos-Bourboulis E.J., Netea M.G., Rovina N., Akinosoglou K., Antoniadou A., Antonakos N., et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell Host Microbe.* 2020. – Jun 10;27(6). – P. 992-1000.e3

52. Grant P.J. The effects of metformin on the fibrinolytic system in diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetes & metabolisme.* – 1991. – 17(1 Pt 2). – P. 168-73.

53. Guan W.J., Liang W.H., Zhao Y., Liang H.R., Chen Z.S., Li Y.M. et al. China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J.* – 2020. – 14;55(5):2000547. – P. 1-14. doi: 10.1183/13993003.00547-2020. PMID: 32217650; PMCID: PMC7098485.

54. Guo W., Li M., Dong Y., Zhou H., Zhang Z., Tian C., et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev.* – 2020. – 36:e3319. – P. 1-9.

55. Gupta R., Ghosh A., Singh A.K., Misra A. Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic. *Diabetes Metab Syndr.* – 2020. – 14(3): 211e2. – P. 211-212.

56. Hamdy O, Gabbay RA. Early observation and mitigation of challenges in diabetes management of COVID-19 patients in critical care units. *Diabetes Care.* – 2020. – 43(8). – P. e81-e82.

57. Heneka M.T., Golenbock D., Latz E., Morgan D., Brown R. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimer's Research & Therapy.* – 2020. – 12. – P. 1–3.

58. Hippensteel J.A., LaRiviere W.B., Colbert J.F., Langouët-Astrié C.J., Schmidt E.P. Heparin as a therapy for COVID-19: current evidence and future

possibilities. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* – 2020. – Aug 1;319(2). – P. L211-L217. doi: 10.1152/ajplung.00199.2020. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32519894; PMCID: PMC7381711.

59. Ho T.W., Huang C.T., Tsai Y.J., Lien A.S., Lai F., Yu C.J. Metformin use mitigates the adverse prognostic effect of diabetes mellitus in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res.* – 2019. – Apr 5;20(1):69. P. 1-10. doi: 10.1186/s12931-019-1035-9. PMID: 30953517; PMCID: PMC6451256.

60. Holman N., Knighton P., Kar P., O'Keefe J., Curley M., Weaver A. et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2020. – Oct;8(10). – P.823-833. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30271-0. Epub 2020 Aug 13. PMID: 32798471; PMCID: PMC7426091.

61. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Brightling C, Ustianowski A, Elmahi E, Prudon B, Green C, Felton T, Chadwick D, Rege K, Fegan C, Chappell LC, Faust SN, Jaki T, Jeffery K, Montgomery A, Rowan K, Juszczak E, Baillie JK, Haynes R, Landray MJ RECOVERY Collaborative Group, (2020) Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19-Preliminary Report. *N Engl J Med.* – 2021. – Feb 25;384(8). – P. 693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32678530; PMCID: PMC7383595.

62. Huetsch J, Shimoda LA. Na⁺ /H⁺ exchange and hypoxic pulmonary hypertension. *Pulm Circ.* – 2015. – 5. – P. 228–243.

63. Hughes W.T., Smith-McCain B.L. Effects of sulfonylurea compounds on *Pneumocystis carinii*. *J Infect Dis.* – 1986. – May;153(5). – P. 944-947. doi: 10.1093/infdis/153.5.944. PMID: 3486236.

64. Inciardi R.M., Lupi L., Zacccone G., Italia L., Raffo M., Tomasoni D., et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* – 2020. – Jul 1;5(7). – P. 819-824. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1096. PMID: 32219357; PMCID: PMC7364333.

65. Inoue H, Tamaki Y, Kashihara Y, Muraki S, Kakara M, Hirota T, et al. Efficacy of DPP-4 inhibitors, GLP-1 analogues, and SGLT2 inhibitors as add-ons to metformin monotherapy in T2DM patients: a model-based meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* – 2019. – Feb;85(2). – P. 393-402. doi: 10.1111/bcp.13807. Epub 2018 Dec 6. PMID: 30394576; PMCID: PMC6339993.
66. Irwin M.R., Cole S.W. Reciprocal regulation of the neural and innate immune systems. *Nat Rev Immunol* – 2011. – 11 – P. 625–632.
67. Izzi-Engbeaya C, Distaso W, Amin A, et al. Severe COVID-19 and diabetes e a retrospective cohort study from three London 2 teaching hospitals. *BMJ Open Diabetes Research & Care.* – 2021. 9:e001858. – P. 1-16. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001858.
68. Jaime-Pérez J.C., Aguilar-Calderón P.E., Salazar-Cavazos L., Gómez-Almaguer D. Evans syndrome: clinical perspectives, biological insights and treatment modalities. *J Blood Med.* – 2018. – 9. – P. 171-184. Published 2018 Oct 10. DOI:10.2147/JBM.S176144
69. Jasti M., Nalleballe K., Dandu V., Onteddu S. A review of pathophysiology and neuropsychiatric manifestations of COVID-19. *J Neurol.* – 2021. – Jun;268(6). – P. 2007-2012. doi: 10.1007/s00415-020-09950-w. Epub 2020 Jun 3. PMID: 32494854; PMCID: PMC7268182.
70. Jiang N, Chen Z, Yin X, Yin X, Yang H, Tan X, et al. Association of metformin with mortality or ARDS in patients with COVID-19 and type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabetes Res Clin Pract* – 2021. – Mar;173:108619. P. 1-11. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108619. Epub 2020 Dec 10. PMID: 33310173; PMCID: PMC7833191.
71. Jing H.Y., Zhang M. The Significance of VCAM-1, AOPP, HbA1c and FBG in Metformin Treatment of Diabetic Nephropathy. *Labeled Immunoassays and Clinical Medicine.* – 2018. – Vol. 25(1). – P. 50-53. DOI: 10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2018.01.013
72. Kalmykova Z.A., Kononenko I.V., Sklyanik I.A., Shestakova M.V., Mokrysheva N.G. Hyperglycemia and possible mechanisms of β -cell damage in

patients with COVID-19. *Diabetes mellitus.* – 2020. – T. 23. – No. 3. - P. 229-234.
doi: <https://doi.org/10.14341/DM12485>

73. Kaloyianni M, Bourikas D, Koliakos G. The effect of insulin on Na⁺-H⁺ antiport activity of obese and normal subjects erythrocytes. *Cell Physiol Biochem.* – 2001. – 11. – P. 253–258.

74. Khasha A., Bouchal S., Ettabyaoui A., Haloua M., Lamrani Y.A., Boubbou M., Belahsen F., Maaroufi M., Alami B. Cavernous sinus thrombosis in a COVID-19 patient: a case report. *J. Radiology case reports.* – 2021. – 16. – P. 480-482. doi/10.1016/j.radcr.2020.12.013

75. Kim M.K., Jeon J.H., Kim S.W., Moon J.S., Cho N.H., Han E., et al. The Clinical Characteristics and Outcomes of Patients with Moderate-to-Severe Coronavirus Disease 2019 Infection and Diabetes in Daegu, South Korea. *Diabetes Metab J.* – 2020. – Aug;44(4). – P. 602-613. doi: 10.4093/dmj.2020.0146. Epub 2020 Aug 12. PMID: 32794386; PMCID: PMC7453989.

76. Kim, S.C.; Schneeweiss, S.; Glynn, R.J.; Doherty, M.; Goldfine, A.B.; Solomon, D.H. Dipeptidyl peptidase-4inhibitors in type 2 diabetes may reduce the risk of autoimmune diseases: A population-based cohort study.*Ann. Rheum. Dis.*2015,74, 1968–1975.

77. Kow C.S., Hasan S.S. Mortality risk with preadmission metformin use in patients with COVID-19 and diabetes: A meta-analysis. *J Med Virol.* – 2021. – Feb;93(2). – P. 695-697. doi: 10.1002/jmv.26498. Epub 2020 Sep 30. PMID: 32902868.

78. Krinsley J.S., Preizer J., Hirsch I. Safety and efficacy of personalized glycemic control in critically ill patients: trial 2 years before and after intervention. *Endocr Pract.* – 2017. – 23. – P. 318-330.

79. Kritas SK, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, Ross R, Conti P. Mast cells contribute to coronavirus-induced inflammation: new anti-inflammatory strategy. *J Biol Regul Homeost Agents.* – 2020. – January-February;34(1). – P. 9-14. doi: 10.23812/20-Editorial-Kritas. PMID: 32013309.

80. Lago V.C., Prudente R.A., Luzia D.A., Franco E.T., Cezare T.J., Peralta A., et al. Persistent interstitial lung abnormalities in post-COVID-19 patients: a case series. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis.* – 2021. – 27:e20200157. – P. 1-5.

81. Lakhani O.J., Kumar S., Tripathi S., Desai M., Seth C. Comparison of Two Protocols in the Management of Glucocorticoid-induced Hyperglycemia among Hospitalized Patients. *Indian J Endocrinol Metab.* – 2017. – Nov-Dec;21(6). – P. 836-844. doi: 10.4103/ijem.IJEM_226_17. PMID: 29285445; PMCID: PMC5729670.

82. Letko M., Marzi A., Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat. Microbiol.* – 2020. – 5. – P. 562–569.

83. Li J., Wei Q., Li W.X., McCowen K.C., Xiong W., Liu J., et al. Metformin use in diabetes prior to hospitalization: effects on mortality in COVID-19. *Endocrine practice.* – 2020. – Vol 26 No. 10 October. – P. 1166-1172

84. Liang H., Ding X., Li L., Wang T., Kan Q., Wang L., Sun T. Association of preadmission metformin use and mortality in patients with sepsis and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Crit Care.* – 2019. – Feb 18;23(1):50. P. 1-9. doi: 10.1186/s13054-019-2346-4. PMID: 30777119; PMCID: PMC6379943.

85. Lim S., Bae J.H., Kwon H.S., Nauck M.A. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol.* – 2021. – Jan;17(1). – P. 11-30. doi: 10.1038/s41574-020-00435-4. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33188364; PMCID: PMC7664589.

86. Lin T.J., Issekutz T.B., Marshall J.S. SDF-1 induces IL-8 production and transendothelial migration of human cord blood-derived mast cells. *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2001. – 124. – P. 142–145.

87. Low Wang CC, Draznin B. Practical approach to management of inpatient hyperglycemia in select patient populations. *Hosp Pract.* – 2013. – Apr;41(2). – P. 45-53. doi: 10.3810/hp.2013.04.1025. PMID: 23680736.

88. Lukito AA, Pranata R, Henrina J, Lim MA, Lawrensia S, Suastika K. The Effect of Metformin Consumption on Mortality in Hospitalized COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr.* – 2020. – Nov-Dec;14(6). – P. 2177-2183. doi: 10.1016/j.dsx.2020.11.006. Epub 2020 Nov 11. PMID: 33395778; PMCID: PMC7657016.
89. Luo P., Qiu L., Liu Y., Liu X.L., Zheng J.L., Xue H.Y., et al. Metformin Treatment Was Associated with Decreased Mortality in COVID-19 Patients with Diabetes in a Retrospective Analysis. *Am J Trop Med Hyg.* – 2020. – Jul;103(1). – P. 69-72. doi: 10.4269/ajtmh.20-0375. Epub 2020 May 21. PMID: 32446312; PMCID: PMC7356425.
90. Maiese A., Manetti A.C., La Russa R., Di Paolo M., Turillazzi E., Frati P., Fineschi V. Autopsy findings in COVID-19-related deaths: a literature review. *Forensic Sci Med Pathol.* – 2021. – Jun;17(2). – P. 279-296. doi: 10.1007/s12024-020-00310-8. Epub 2020 Oct 7. PMID: 33026628; PMCID: PMC7538370.
91. Manchini S.J., Boyd D., Katwan O.J., Strembitska A., Almagbrouk T.A., Kennedy S., et al. Canagliflozin inhibits interleukin-1 β -stimulated cytokine and chemokine secretion in vascular endothelial cells by AMPK-activated protein kinase-dependent and –independent mechanisms. *Nature Sci Rep.* – 2018. – 5276. – P. 1-14. DOI:10.1038/s41598-018-23420-4
92. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* – 2020. – Mar 28;395(10229). – P. 1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0. Epub 2020 Mar 16. PMID: 32192578; PMCID: PMC7270045.
93. Mendy A, Gopal R, Alcorn JF, Forno E. Reduced mortality from lower respiratory tract disease in adult diabetic patients treated with metformin. *Respirology.* – 2019. – 24(7). – P. 646-651. doi: 10.1111/resp.13486. Epub 2019 Feb 13. PMID: 30761687; PMCID: PMC6579707.

94. Merad M., Martin J.C. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol.* – 2020. – Jun;20(6). – P. 355-362. doi: 10.1038/s41577-020-0331-4. Epub 2020 May 6. Erratum in: *Nat Rev Immunol.* 2020 Jun 2;; PMID: 32376901; PMCID: PMC7201395.
95. Misbin R.I. The phantom of lactic acidosis due to metformin in patients with diabetes. *Diabetes Care.* – 2004. – 27. – P. 1791–1793.
96. Mo X., Jian W., Su Z., Chen M., Peng H., Peng P., et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur Respir J.* – 2020. – Jun;55(6):2001217. – P. 1-4.
97. Mucha S.R., Dugar S., McCrae K., Joseph D., Bartholomew J., Sacha G.L., Militello M. Coagulopathy in COVID-19: Manifestations and management. *Cleve Clin J Med.* – 2020. – Jul 31;87(8). – P. 461-468. doi: 10.3949/ccjm.87a.ccc024. PMID: 32409435.
98. Ouyang J., Isnard S., Lin J., Fombuena B., Marette A., Routy B., et al. Metformin effect on gut microbiota: insights for HIV-related inflammation. *AIDS Res Ther.* – 2020. – Mar 10;17(1):10. – P. 1-9. doi: 10.1186/s12981-020-00267-2. PMID: 32156291; PMCID: PMC7063824.
99. Pal R, Bhadada SK. Should anti-diabetic medications be reconsidered amid COVID-19 pandemic? *Diabetes Res Clin Pract* 2020;163:108146. P. 1-4.
100. Pavlovich P., Looi A., Rootman J. (2006) Septic thrombosis of the cavernous sinus: two different mechanisms. *Orbit.* – 2006. – 25. – P. 39–43.
101. Peleg Y., Weerathna T., McCarthy J.S., Davis T. Common Infections in Diabetes: Pathogenesis, Management and Relationship to Glycaemic Control. *Diabet Metab Res Rev.* – 2007. – 23. – P. 3-13.
102. Perez A., Ramos A., Carreras G. Insulin therapy in hospitalized patients. *Am J Ther.* – 2020. – 27. – P. e71-78.
103. Perez A., Jansen-Chaparro S., Saigi I., Bernal-Lopez M.R., Miambres I., Gomez-Huelgas R. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *J Diabetes.* – 2014. – 6. – P. 9-20.

104. Philipose Z, Smati N, Wong CSJ, et al. Obesity, old age, and frailty are the true risk factors for COVID-19 mortality and not chronic disease or ethnicity. *medRxiv.* – 2020. – 08.12.20156257. – P. 1-18. doi.org/10.1101/2020.08.12.20156257.
105. Poissy J., Goutay J., Caplan M., Parmentier E., Duburcq T., Lassalle F., et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: awareness of an increased prevalence. *Circulation.* – 2020. – 142. – P. 184–186.
106. Qian Y., Lei T., Patel P.S., Lee C.H., Monaghan-Nichols P., Xin H.B., et al. Direct Activation of Endothelial Cells by SARS-CoV-2 Nucleocapsid Protein Is Blocked by Simvastatin. *J Virol.* – 2021. – Nov 9;95(23):e0139621. – P. 1-14. doi: 10.1128/JVI.01396-21. Epub 2021 Sep 22. PMID: 34549987; PMCID: PMC8577385.
107. Raj V.S., Mou H., Smits S.L., Dekkers D.H., Muller M.A., Dijkman R., et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature.* – 2013. – 495. – 251-254.
108. Rashed E.R., Alkout T.A., Eltomy S.S., Etekbali O.R., Alkout A.M. The Effects of Red Blood Cells Parameters on HbA1c and Random Blood Sugar Levels in Diabetics Diagnosis. *Int J Diabetes Clin Res.* – 2020. – 7:128. – P.1-7. doi.org/10.23937/2377-3634/1410128.
109. Reinhold D., Bank U., Täger M., Ansorge S., Wrenger S., Thielitz A. et al. DP IV/CD26, APN/CD13 and related enzymes as regulators of T cell immunity: implications for experimental encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Front Biosci.* – 2008. – 13. – P.2356-2363. doi: 10.2741/2849. PMID: 17981717
110. Reinhold D. Brocke S. DPP4-directed therapeutic strategies for MERS-CoV. *Lancet. Infect. Dis.* – 2014. – 14. – P. 100–101.
111. Rhen T., Cidlowski J.A. Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med.* – 2005. – Oct 20;353(16). – P. 1711-1723. doi: 10.1056/NEJMra050541. PMID: 16236742.

112. Salas A., Sans M., Soriano A., Reverter J.C., Anderson D.C., Piqué J.M., et al. Heparin attenuates TNF- α induced inflammatory response through a CD11b dependent mechanism. *Gut*. – 2000. – 47. – P. 88–96
113. Salem E.S.B., Grobe N., Elased K.M. Insulin treatment attenuates renal ADAM17 and ACE2 shedding in diabetic Akita mice. *Am J Physiol-Ren Physiol*. – 2014. – 306. – P. F629–639.
114. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. – 2010. – Apr 14;2010(4):CD002967. – P. 1-208. doi: 10.1002/14651858.CD002967.pub4. PMID: 20393934; PMCID: PMC7138050.
115. Sardu C., D'Onofrio N., Balestrieri M.L., Barbieri M., Rizzo M.R., Messina V., et al. Outcomes in Patients With Hyperglycemia Affected by COVID-19: Can We Do More on Glycemic Control? *Diabetes Care*. – 2020. – Jul;43(7). – P. 1408-1415. doi: 10.2337/dc20-0723. Epub 2020 May 19. PMID: 32430456; PMCID: PMC7305003.
116. Scheen A.J. Metformin and COVID-19: From cellular mechanisms to reduced mortality. *Diabetes Metab*. – 2020. – Nov;46(6). – P. 423-426. doi: 10.1016/j.diabet.2020.07.006. Epub 2020 Aug 1. PMID: 32750451; PMCID: PMC7395819.
117. Schuiveling M., Vazirpanah N., Radstake T.R.D.J., Zimmermann M., Broen J.C.A. Metformin, A New Era for an Old Drug in the Treatment of Immune Mediated Disease? *Curr Drug Targets*. – 2018. – 19(8). – P. 945-959. doi: 10.2174/1389450118666170613081730. PMID: 28606032.
118. Seggelke S.A., Gibbs J., Draznin B. Pilot study of using neutral protamine Hagedorn insulin to counteract the effect of methylprednisolone in hospitalized patients with diabetes. *J Hosp Med*. – 2011. – 6. – P. 175-176.
119. Seong, J.M.; Yee, J.; Gwak, H.S. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors lower the risk of autoimmune disease inpatients with type 2 diabetes mellitus: A nationwide population-based cohort study. *Br. J. Clin. Pharmacol*. – 2019. – 85. – P. 1719–1727.

120. Shaikh H, Mewawalla P. Evans Syndrome. [Updated 2021 Jul 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519015/>

121. Siemianowich K., Francuz T., Garczorz W. The influence of exendin and GLP-1 on VCAM-1 and ICAM-1 production in endothelium stimulated by TNF-alfa and glycated albumin. *J. Health.*, – 2012. – Vol.4. No.12A. – P. 1570-1577

122. Sinclair A., Dhatariya K., Burr O., Nagi D., Higgins K., Hopkins D., et al. Guidelines for the management of diabetes in care homes during the Covid-19 pandemic. *Diabet Med.* – 2020. – Jul;37(7). – P. 1090-1093. doi: 10.1111/dme.14317. Epub 2020 Jun 15. PMID: 32369634; PMCID: PMC7267536.

123. Singh A.K., Gupta R., Ghosh A., Misra A. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndr.* – 2020. – 14(4). – P.303-310. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.004. Epub 2020 Apr 9. PMID: 32298981; PMCID: PMC7195120.

124. Singh A.K., Khunti K. Assessment of risk, severity, mortality, glycemic control and antidiabetic agents in patients with diabetes and COVID-19: A narrative review. *Diabetes Res Clin Pract.* – 2020. – 165:108266. – P.1-11. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108266. Epub 2020 Jun 11. PMID: 32533989; PMCID: PMC7286824.

125. Singh A.K., Singh R., Saboo B., Misra A. Non-insulin anti-diabetic agents in patients with type 2 diabetes and COVID-19: A Critical Appraisal of Literature. *Diabetes Metab Syndr.* – 2021. – Jan-Feb;15(1). – P. 159-167. doi: 10.1016/j.dsx.2020.12.026. Epub 2020 Dec 15. PMID: 33352455; PMCID: PMC7832723.

126. Soriano A., Martínez C., García F., Plana M., Palou E., Lejeune M., et al. Plasma stromal cell-derived factor (SDF)-1 levels, SDF1-3'A genotype, and expression of CXCR4 on T lymphocytes: Their impact on resistance to human immunodeficiency virus type 1 infection and its progression. *J. Infect. Dis.* – 2002. – 186. – P. 922–931.

127. Soy M., Keser G., Atagündüz P., Tabak F., Atagündüz I., Kayhan S.. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. *Clin Rheumatol.* – 2020. – Jul;39(7). – P. 2085-2094. doi: 10.1007/s10067-020-05190-5
128. Spagnolo P., Balestro E., Aliberti S., Cocconcelli E., Biondini D., Casa G.D., et al. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a call to arms? *Lancet Respir Med.* – 2020. – Aug;8(8). – P. 750-752.
129. Steardo L.Jr., Steardo L., Verkhatsky A. Psychiatric face of COVID-19. *Transl Psychiatry.* – 2020. – Jul 30;10(1):261. – P. 1-12. doi: 10.1038/s41398-020-00949-5. PMID: 32732883; PMCID: PMC7391235.
130. Tai W., He L., Zhang X., Pu J., Voronin D., Jiang S., Zhou Y., Du L. Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. *Cell Mol Immunol.* – 2020. – Jun;17(6). – P. 613-620. doi: 10.1038/s41423-020-0400-4. Epub 2020 Mar 19. PMID: 32203189; PMCID: PMC7091888.
131. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* – 2020. – 18. – P. 844-847.
132. Tariq R, Saha S, Furqan F, Hassett L, Pardi D, Khanna S. Prevalence and mortality of COVID-19 patients with gastrointestinal symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* – 2020. – 95. – P. 1632–1648
133. Tatalovic M., Lehmann R., Cheetham M., Nowak A., Battegay E., Rampini S.K. Management of hyperglycemia in persons with non-insulin-dependent type 2 diabetes mellitus who are started on systemic glucocorticoid therapy: a systemic review. *BMJ Open.* – 2019. – 9:e028914. – P. 1-11. doi:10.1136/bmjopen-2019-208914
134. Tempea V., Gorun G. Cavernous sinus thrombosis. *AMA Arch Otolaryngol.* – 1959. – 69. – P. 220–223.

135. Tong M., Jiang Y., Xia D., Xiong Y., Zheng Q., Chen F., et al. Elevated expression of serum endothelial cell adhesion molecules in COVID-19 patients. *J Inf Dis.* – 2020. – 222. – P. 894-898. Doi:10.1093/infdis/jiaa349
136. Tsoyi K., Jang H.J., Nizamutdinova I.T., Kim Y.M., Lee Y.S., Kim H.J., et al. Metformin inhibits HMGB1 release in LPS-treated RAW 264.7 cells and increases survival rate of endotoxaemic mice. *British journal of pharmacology.* – 2011. – 162(7). – P. 1498-508.
137. Ugusman A., Kumar J., Amilia A.A. Endothelial function and dysfunction: Impact of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. *Pharm Ther.* – 2021. – Vol 224, 107832. – P. 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107832>.
138. Uthman L., Homayr A., Juni R.P., Spin E.L., Kerindongo R., Boomsma M., et al. Empagliflozin and Dapagliflozin Reduce ROS Generation and Restore NO Bioavailability in Tumor Necrosis Factor α -Stimulated Human Coronary Arterial Endothelial Cells. *Cell Physiol Biochem.* – 2019. – 53(5). – P. 865-886. doi: 10.33594/000000178. PMID: 31724838.
139. Vankadari N., Wilce J.A. Emerging WuHan (COVID-19) coronavirus: Glycan shield and structure prediction of spike glycoprotein and its interaction with human CD26. *Emerg Microbes Infect.* – 2020. – 9. – P. 601–604. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1739565>
140. Verbič D.M., Gruban J., Kerec Kos M. Incidence and control of steroid-induced hyperglycaemia in hospitalised patients at a tertiary care centre for lung diseases. *Pharmacol Rep.* – 2021. – Jun;73(3). – P. 796-805. doi: 10.1007/s43440-021-00234-2. Epub 2021 Mar 2. PMID: 33651365; PMCID: PMC7920847.
141. Veyseh M., Pophali P., Jayarangaiah A., Kumar A. Left gonadal vein thrombosis in a patient with COVID-19-associated coagulopathy. *BMJ Case Rep.* – 2020. – 13. – P. 1-4.
142. Victor V.M., Rovira-Llopis S., Bañuls C., Diaz-Morales N., Lopez-Domenech S., Escribano-López I., et al. Metformin modulates human

leukocyte/endothelial cell interactions and proinflammatory cytokines in polycystic ovary syndrome patients. *Atherosclerosis*. – 2015. – Sep;242(1). – P. 167-173. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.07.017. Epub 2015 Jul 10. PMID: 26188541.

143. Vinayagam S., Sattu K. SARS-CoV-2 and coagulation disorders in different organs. *Life Sciences*. – 2020. – 260.118431. – P. 1-10. doi:10.1016/j.lfs.2020.118431.

144. Walitt B, Bartrum E. A clinical primer for the expected and potential post-COVID-19 syndromes. *Pain Rep*. 2021 Feb 16;6(1):e887. P. 1-7. doi: 10.1097/PR9.0000000000000887. PMID: 33615088; PMCID: PMC7889402.

145. Wargny M., Potier L., Gourdy P., Pichelin M., Amadou C., Benhamou P.Y., et al; CORONADO investigators. Predictors of hospital discharge and mortality in patients with diabetes and COVID-19: updated results from the nationwide CORONADO study. *Diabetologia*. – 2021. – Apr;64(4). - P. 778-794. doi: 10.1007/s00125-020-05351-w. Epub 2021 Feb 17. PMID: 33599800; PMCID: PMC7890396.

146. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int/>

147. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group; Sterne J.A.C., Murthy S., Diaz J.V., Slutsky A.S., Villar J., Angus D.C., et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*. – 2020. – Oct 6;324(13). – P. 1330-1341. doi: 10.1001/jama.2020.17023. PMID: 32876694; PMCID: PMC7489434.

148. Widlansky M.E., Puppala V.K., Suboc T.M., Malik M., Branum A., Signorelli K., et al. Impact of DPP-4 inhibition on acute and chronic endothelial function in humans with type 2 diabetes on background metformin therapy. *Vasc. Med*. – 2017. – 22. – P. 189–196.

149. Wong S.H., Lui R.N., Sung J.J. Covid-19 and the digestive system. *J Gastroenterol Hepatol*. – 2020. – May;35(5). – P. 744-748. doi: 10.1111/jgh.15047. Epub 2020 Apr 19. PMID: 32215956.

150. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, Huang H, Zhang L, Zhou X, Du C, Zhang Y, Song J, Wang S, Chao Y, Yang Z, Xu J, Zhou X, Chen D, Xiong W, Xu L, Zhou F, Jiang J, Bai C, Zheng J, Song Y. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* – 2020. – 1;180(7). – P.934-943. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994. Erratum in: *JAMA Intern Med.* 2020 Jul 1;180(7):1031. PMID: 32167524; PMCID: PMC7070509.

151. Xian H., Liu Y., Rundberg Nilsson A., Gatchalian R., Crother T.R., Tourtellotte W.G., Zhang Y., et al. Metformin inhibition of mitochondrial ATP and DNA synthesis abrogates NLRP3 inflammasome activation and pulmonary inflammation. *Immunity.* – 2021. – Jul 13;54(7). – P. 1463-1477.e11. doi: 10.1016/j.immuni.2021.05.004. Epub 2021 Jun 10. PMID: 34115964; PMCID: PMC8189765.

152. Xiao J.Z., Ma L., Gao J., Yang Z.J., Xing X.Y., Zhao H.C., et al. Glucocorticoid-induced diabetes in severe acute respiratory syndrome: the impact of high dosage and duration of methylprednisolone therapy (in Chinese). *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* – 2004. – 43(3). – P. 179-182.

153. Xin G, Wei Z, Ji C, Zheng H, Gu J, Ma L, Huang W, Morris-Natschke SL, Yeh JL, Zhang R, Qin C, Wen L, Xing Z, Cao Y, Xia Q, Lu Y, Li K, Niu H, Lee KH, Huang W. Metformin Uniquely Prevents Thrombosis by Inhibiting Platelet Activation and mtDNA Release. *Sci Rep.* – 2016. – Nov 2;6:36222. – P. 1-12. doi: 10.1038/srep36222. PMID: 27805009; PMCID: PMC5090250.

154. Yang J.K., Lin S.S., Ji X.J., Guo L.M. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol.* – 2010. – 47(3). – P. 193–199.

155. Yew W.W., Chang K.C., Chan D.P., Zhang Y. Metformin as a host-directed therapeutic in tuberculosis: Is there a promise? *Tuberculosis (Edinb).* – 2019. – Mar;115. – P. 76-80. doi: 10.1016/j.tube.2019.02.004. Epub 2019 Feb 13. PMID: 30948180.

156. You J.H., Lee S.A., Chun S.Y., Song S.O., Lee B.W., Kim D.J., Boyko E.J. Clinical Outcomes of COVID-19 Patients with Type 2 Diabetes: A Population-Based Study in Korea *Endocrinol Metab.* – 2020. – 35. – P. 901-908. <https://doi.org/10.3803/EnM.2020.787> pISSN 2093-596X • eISSN 2093-5978
157. Yuan Y., Qi J., Peng R., Li C., Lu G., Yan J., et al. Molecular basis of binding between Middle East respiratory syndrome coronavirus and CD26 from seven bat species. *J Virol.* – 2020. – 94:e01387-19. – P. 1-13.
158. Zaim S., Chong J.H., Sankaranarayanan V., Harky A. COVID-19 and multi-organ response. *Curr Probl Cardiol.* – 2020. – 45(8). – P.1-21
159. Zayed Y., Barbarawi M., Ismail E., Samji V., Kerbage J., Rizk F. et al. Use of glucocorticoids in patients with acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis and trial sequential analysis. *J Intensive Care.* – 2020. – 8:43. – P. 1-10.
160. Zeng Z, Yu H, Chen H, Qi W, Chen L, Chen G, Yan W, Chen T, Ning Q, Han M, Wu D. Longitudinal changes of inflammatory parameters and their correlation with disease severity and outcomes in patients with COVID-19 from Wuhan, China. *Crit Care.* – 2020. – Aug 27;24(1):525. – P. 1-12. doi: 10.1186/s13054-020-03255-0. PMID: 32854750; PMCID: PMC7450961.
161. Zhang J., Tecson K.M., McCullough P.A. Endothelial dysfunction contributes to COVID-19-associated vascular inflammation and coagulopathy. *Rev Cardiovasc Med.* – 2020. – Sep 30;21(3). – P. 315-319. doi: 10.31083/j.rcm.2020.03.126. PMID: 33070537.
162. Zhang M., He J.Q. Impacts of metformin on tuberculosis incidence and clinical outcomes in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* – 2020. – Feb;76(2). – P. 149-159. doi: 10.1007/s00228-019-02786-y. Epub 2019 Nov 30. PMID: 31786617.
163. Zhao J.P., Hu Y., Du R.H., Chen Z.S., Jin Y., Zhou M., Zhang J., Qu J.M., Cao B. [Expert consensus on the use of corticosteroid in patients with 2019-nCoV pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* – 2020. – Mar 12;43(3). –

P. 183-184. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.008. PMID: 32164084.

164. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. – 2020. – 395(10229). – P.1054–1062. doi: 10.1016/ S0140-6736(20)30566-3

165. Zhu L., She Z.G., Cheng X., Guo J., Zhang B.H., Li H. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing Type 2 diabetes. *Cell Metab*. – 2020. – 31. – P. 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.04.021>.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ICAM – intercellular adhesion molecule – межклеточные молекулы адгезии

IL-6 – интерлейкин 6

iSGLT2 – ингибиторы натрий-глюкозного контранспортера 2 типа

VCAM – vascular cell adhesion molecule – сосудистые молекулы клеточной адгезии

АГ – артериальная гипертензия

АИГА – аутоиммунная гемолитическая анемия

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АПФ2 – ангиотензинпревращающий фермент 2

АСТ – аспартатаминотрансфераза

арГПП1 – антагонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа

АЧТВ – ассоциированное частичное тромбопластиновое время

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ГАД – глутаматдекарбоксилаза

ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза

ГКС – глюкокортикостероиды

ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свёртывание

ДИ – доверительный интервал

иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких

иДПП4 – ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа

ИКД – инсулин короткого действия

ИМТ – индекс массы тела

ИПД – инсулин продленного действия

ИТП – иммунная тромбоцитопения

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности
МНО – международное нормализованное отношение
НУО – нарушения углеводного обмена
ОРДС – острый респираторный дистресс синдром
ОШ – отношение шансов
ПСМ – препараты сульфонилмочевины
ПТИ – протромбиновый индекс
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РКИ – рандомизированное контролируемое исследование
СД – сахарный диабет
СДИ – суточная доза инсулина
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СРБ – С-реактивный белок
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
СФЭ – синдром Фишера-Эванса
ТТГ – тиреотропный гормон
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких