

**МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО СПЕЦИАЛЬНОГО  
ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ  
УЗБЕКИСТАН**

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ**

На правах рукописи:

УДК: 616.379-008.64.98

**ДАМИНОВ АБДУРАСУЛ ТАХИРОВИЧ**

**«ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА У  
БОЛЬНЫХ С COVID-19»**

Специальность: 5А510102

«Эндокринология»

**ДИССЕРТАЦИЯ**

На соискания академической степени магистра

**Научный руководитель:**

**PhD. Негматова Г.Ш.**

**Самарканд- 2023-год.**

## **Аннотация**

В 2020 г. мир столкнулся с беспрецедентным вызовом для здоровья людей, связанным со вторжением нового коронавируса SARS COV-2.

Столкновение двух глобальных пандемий – COVID-19 и СД 2 типа (СД2) – привело к мрачным результатам: СД2 является второй по частоте сопутствующей патологией при COVID-19. Сочетание СД, ожирение и АГ увеличивает риски летального исхода почти в 5 раз.

COVID-19 является предиктором сахарного диабета, в связи с этим у больных сахарным диабетом 2 типа переболевших COVID-19 нарастают частота поздних осложнений.

### **Цель исследования**

Изучить особенности течения сахарного диабета 2 типа с COVID-19.

### **Задачи исследования**

1. Оценить клинические и биохимические показатели у больных СД 2 типа с COVID-19.
2. Характеризовать влияние гипергликемии на дыхательную систему у больных сахарным диабетом 2 типа с COVID-19.
3. Оценить риски влияния гипергликемии и COVID-19 на сердечно-сосудистую систему.

### **Материалы и методы исследования**

Больные будут обследованы по программе, 20 больных сахарным диабетом 2 типа с Ковидом и 20 больных сахарным диабетом 2 типа без Ковида и 20 контрольная группа.

- Биохимический анализ крови (гликированный гемоглобин, Липидный спектр).

- Иммунологический метод - SARS CoV-2 IgM, IgG.

**Клинико-инструментальные** - SPO<sub>2</sub>, мониторинг А/Д.

### **Научная новизна**

Данные исследования позволят изучить течение COVID-19 у больных сахарным диабетом 2 типа.

### **Практическая значимость**

Проводимое исследование даст возможность выявить осложнения Ковидной инфекции.

## **Annotation**

In 2020, the world is facing an unprecedented public health challenge due to the invasion of the novel coronavirus SARS COV-2.

The clash of two global pandemics - COVID-19 and type 2 diabetes (DM2) - has led to dismal results: DM2 is the second most common comorbidity with COVID-19. The combination of diabetes, obesity and hypertension increases the risk of death by almost 5 times.

COVID-19 is a predictor of diabetes mellitus, in connection with this, in patients with type 2 diabetes mellitus who recovered from COVID-19, the frequency of late complications increases.

### **Purpose of the study**

To study the features of the course of type 2 diabetes mellitus with COVID-19.

### **Research objectives**

1. To evaluate clinical and biochemical parameters in patients with type 2 diabetes with COVID-19.
2. To characterize the effect of hyperglycemia on the respiratory and cardiovascular systems in patients with type 2 diabetes mellitus with COVID-19.
3. Assess the risks of the impact of hyperglycemia and COVID-19 on the cardiovascular system.

### **Materials and methods of research**

Patients will be examined according to the program, 20 type 2 diabetes patients with Covid and 20 type 2 diabetes patients without Covid and 20 control group.

- Biochemical blood test (glycated hemoglobin, Lipid spectrum).
- Immunological method - SARS CoV-2 IgM, IgG.

Clinical and instrumental- SPO2, blood pressure monitoring.

### **Scientific novelty**

These studies will allow us to study the course of COVID-19 in patients with type 2 diabetes.

### **Practical significance**

The ongoing study will provide an opportunity to identify complications of Covid infection.

## **Annotatsiya**

2020-yilda dunyo yangi SARS COV-2 koronavirusining kirib kelishi sababli aholi salomatligi uchun misli ko‘rilmagan muammoga duch kelmoqda.

Ikki global pandemiya - COVID-19 va 2-tip diabet (QD2) to'qnashuvi ayanchli natijalarga olib keldi: QD2 tip va COVID-19 ikkinchi eng keng tarqalgan kasallikdir. Qandli diabet, semizlik va gipertenziyaning kombinatsiyasi o'lim xavfini deyarli 5 barobar oshiradi.

COVID-19 qandli diabetga olib keluvchi faktor hisoblanadi, shu sababli bilan COVID-19 dan tuzalib ketgan 2-tip qandli diabet bilan og‘rigan bemorlarda kechki asoratlar chastotasi ko‘payadi.

### **Tadqiqot maqsadi**

COVID-19 bilan 2-tip qandli diabetning kechish xususiyatlarini o'rganish.

### **Tadqiqot maqsadlari**

1. COVID-19 bilan 2-tip diabet bilan og'rigan bemorlarda klinik va biokimyoviy ko'rsatkichlarni baholash.
2. COVID-19 bilan 2-tip qandli diabet bilan og'rigan bemorlarda giperglikemiyaning nafas olish va yurak-qon tomir tizimlariga ta'sirini tavsiflash.
3. Giperglikemiya va COVID-19 ning yurak-qon tomir tizimiga ta'siri xavfini baholash.

### **Tadqiqotning materiallari va usullari**

Bemorlar dasturga muvofiq, 20 ta 2-tip diabetga chalingan COVID-19 bor bemorlar va 20 ta COVID-19siz 2-tip diabetga chalingan bemorlar va 20 ta nazorat guruhiga bo`lib tekshirdik.

- biokimyoviy qon tahlili (glikirlangan gemoglobin, lipid spektri).
- Immunologik usul - SARS CoV-2 IgM, IgG.
- Klinikoinstrumental- SPO2, AQB monitoring.

### **Ilmiy yangilik**

Ushbu tadqiqotlar bizga 2-tip qandli diabet bilan og'rigan bemorlarda COVID-19 ning kechishini o'rganish imkonini beradi.

### **Amaliy ahamiyati**

Davom etilayotgan tadqiqot COVID-19 infeksiyasining asoratlarini aniqlash imkonini beradi.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>Список сокращений</b> .....	10
<b>Введение</b> .....	11
<b>Глава I. Обзор литературы.</b>	
1.1. Эпидемиология Сахарного диабета 2 типа .....	15
1.2. Этиопатогенез Сахарного диабета 2 типа .....	19
1.3. Осложнения Сахарного диабета 2 типа .....	24
1.4. COVID-19 и сахарный диабет 2 типа .....	30
<b>Глава II. Материалы и методы исследования</b>	
2.1. Клиническая характеристика обследованных больных .....	34
2.2. Характеристика лиц контрольных групп.....	42
2.2.1. Группа случайной выборки.....	42
<b>2.3. Методы исследования</b> .....	43
2.3.1. Методы лабораторной оценки состояния углеводного обмена.....	43
2.3.2. Биохимические исследования .....	44
<b>2.3.3 Клинико-инструментальные методы</b> .....	48
2.3.4.1 Пульсоксиметрия .....	48
2.3.4.2 Мониторирование артериального давления.....	50
<b>Глава III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ</b>	
<b>Результаты клинических исследований</b> .....	51



3.1. Заболеваемость сахарного диабета 2-типа на фоне COVID-19.....	52
3.2. Структурно- функциональные особенности дыхательной системы у больных с COVID-19 на фоне сахарного диабета 2 типа.....	54
3.3. Особенности изменения клинических, биохимических и инструментальных данных у больных COVID-19 на фоне сахарного диабета 2 типа.....	58
3.4. Структурно-функциональные особенности сердечно-сосудистой системы у больных с COVID-19 на фоне сахарного диабета 2 типа.....	61
<b>Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....</b>	<b>64</b>
<b>Выводы .....</b>	<b>66</b>
<b>Литература .....</b>	<b>50</b>

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

**СД 2 типа** - сахарный диабет 2 типа

**АГ** - артериальная гипертония

**АД** - артериальное давление

**ДН** – дыхательная недостаточность

**РААС** - ренин- ангиотензин-альдостероновая система

**ЧСС** - частота сердечных сокращений

**ЛПВП** - Липопротеиды высокой плотности

**ЛПНП** - Липопротеиды низкой плотности

**НС** – Центральная нервная система

**ДЭ**-Дисциркуляторная энцефалопатия

**ДР**- диабетической ретинопатия

**ИР** - инсулинорезистентность

**HbA1c** - гликированный гемоглобин

**КЖ**- качество жизни

**ИМТ**- индекс массы тела

**СКФ**- скорость клубочковой фильтрации

**COVID-19** - COronaVirus Disease 2019

## ВВЕДЕНИЕ

**Сахарный диабет (СД)** — это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью функционирования различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов (И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск (дополненный). Сахарный диабет.2019;22(S1):1–121.). По данным Международной диабетической федерации, в 2019 году СД страдали 415 млн взрослых жителей планеты, из них более 90% — это пациенты с СД2 . Около 50% больных не осведомлены о своем диагнозе. Прогнозируется, что к 2040 г. каждый 10-й взрослый на Земле будет болен СД (*International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 7th Edition, 2015.*). *Диабеты LADA (Latent autoimmune diabetes mellitus in adults)* свойственны клинико-лабораторные показатели, характерные как для СД1, так и для СД2, в связи с чем его иногда называют диабетом типа «полтора». Фактически этим термином определяется заболевание у лиц с фенотипическими признаками СД2, при котором, несмотря на наличие аутоантител, дисфункция  $\beta$ -клеток развивается медленно . Возраст дебюта LADA может варьировать от 25 до 70 лет (Смирнова О. М., Кононенко И. В., Дедов И. И. Сахарный диабет. 2008; 4: 18–23.).

Сахарный диабет проявляется повышением уровня глюкозы в крови, снижением способности тканей захватывать и утилизировать глюкозу и повышением мобилизации альтернативных источников энергии - аминокислот и свободных жирных кислот.

Высокий уровень глюкозы в крови и различных биологических жидкостях вызывает повышение их осмотического давления — развивается

осмотический диурез (повышенная потеря воды и солей через почки), приводящий к обезвоживанию организма и развитию дефицита катионов натрия, калия, кальция и магния, анионов хлора, фосфата и гидрокарбоната.

У больного с сахарным диабетом возникают жажда, полиурия (частое обильное мочеотделение), слабость, повышенная утомляемость, сухость слизистых оболочек несмотря на обильное питье воды, мышечные подёргивания, сердечные аритмии и другие проявления дефицита электролитов. Кроме того, повышенный уровень глюкозы в крови и биологических жидкостях усиливает неферментативное гликозилирование белков и липидов, интенсивность которого пропорциональна концентрации глюкозы. В результате нарушается функционирование многих жизненно важных белков, и как следствие развиваются многочисленные патологические изменения в разных органах (*Алмазов В. А. Клиническая патофизиология : Учеб. пособие для студентов вузов, М.: ВУНМЦ, стр. 76-821999*).

Коронавирусное заболевание 2019 года (COVID-19), вызванное коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2, в настоящее время превратилось в глобальный кризис, который вызывает значительную заболеваемость и смертность. COVID-19 встречается чаще и имеет более серьезные осложнения у пациентов с сахарным диабетом, но лежащие в основе механизмы остаются в значительной степени неуловимыми. Здесь мы суммируем текущие и развивающиеся концепции о пагубном влиянии гипергликемии на инфекцию SARS-CoV-2 и последствиях, уделяя особое внимание нескольким ключевым механизмам, лежащим в основе связи между диабетом и COVID-19. Лучшее понимание механизмов, с помощью которых гипергликемия ухудшает прогноз COVID-19, имеет решающее

значение для снижения риска инфекции SARS-CoV-2 и связанной с ней смертности.

Параллельно с ростом заболевания COVID-19 растет число больных сахарным диабетом особенно тяжело протекает у больных СД 2 типа, на фоне ожирения, гипертонической болезни, сердечно-сосудистых заболеваний. Летальность при COVID-19 – без установленной соматической патологии-0,9%, заболевания сердечно-сосудистой системы 13,2%, сахарный диабет-9,2%, артериальная гипертония-8,4%, онкологические заболевания-7,6%, хронические заболевания легких-8,0 %.

Однако COVID-19 является продиктором заболевания, в связи с этим рост больных сахарным диабетом у переболевших COVID-19 дают осложнения. Узбекистан, на сегодняшний день занимает 70 место в рейтинге по количеству зараженных людей во всем мире. По состоянию на 12.11.2020 г. число зараженных- 69 475 , активных случаев– 2 210, выздоровевших - 66 672 (95,97), летальность – 593 (0,85%).

Диссертационная работа в определенной степени служит выполнению задач, указанных в Постановлениях Президента Республики Узбекистан №ПП-4947 от 7 февраля 2017-года «О стратегии действий по развитию Республики Узбекистан», №ПП-3071 от 20 июня 2017-года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан».

В целях совершенствования механизмов организации и управления профилактики неинфекционных заболеваний, формирования здоровой образ жизни и повышения уровня физической активности населения, а также в соответствии с Указом Президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 года № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан».

## **Цель исследования**

Изучить особенности течения сахарного диабета 2 типа с COVID-19.

## **Задачи исследования**

1. Оценить клинические и биохимические показатели у больных СД 2 типа с COVID-19.
2. Характеризовать влияние гипергликемии на дыхательную систему у больных сахарным диабетом 2 типа с COVID-19.
3. Оценить риски влияния гипергликемии и COVID-19 на сердечно-сосудистую систему.

**Материалы и методы исследования:** Объектом исследования явились 60 больных, 20 больных из них сахарным диабетом 2 типа, которые перенесли COVID-19 и 20 больных сахарным диабетом 2 типа которые не болели COVID-19, а также 20 пациентов контрольной группы, которые не имели СД 2 типа но перенесли COVID-19 в возрасте от 40-70 лет, находящихся на стационарном и амбулаторном лечении в Самаркандском филиале РСНПЦЭ.

**Предмет исследования:** образцы сыворотки крови, данные пульсоксиметрии больных.

**Методы исследования:** В исследовании были использованы клинические, биохимические, клинико-лабораторные исследования, инструментальные методы и статистические методы.

## **Практическая значимость**

Проводимое исследование даст возможность выявить особенности сочетанного течения сахарного диабета 2 типа с COVID-19.

## ГЛАВА 1. Обзор литературы

### 1.1. Эпидемиология сахарного диабета 2 типа

Сахарный диабет (СД) во всем мире признан одним из наиболее важных неинфекционных заболеваний. Четвертое место среди лидирующих причин смертности в развитых странах занимает сахарный диабет. По последним данным Международной диабетической федерации – IDF(The International Diabetes Federation), число больных среди взрослого населения (20-79 лет) в мире к 2030 году составит 552 млн. (9,9%). Кроме того, между 2010 и 2030 гг. ожидается прирост числа больных с СД в развивающихся странах на 69% [1].

Согласно новому изданию Атласа Международной диабетической федерации, в настоящее время насчитывают 366,3 млн. больных сахарным диабетом в возрасте от 20 до 79 лет, что составляет 8,31% этой популяции. Почти половина случаев диабета является не диагностированной. У 280,4 млн. лиц обнаруживается нарушенная толерантность к глюкозе – 6,36% в той же возрастной группе. Эксперты считают, что к 2030 году число лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе достигнет 398 млн. – 7,1% [1,2].

Несмотря на разнообразие форм СД, основную долю больных составляют лица с СД 2 типа, в разных популяциях и этнических группах их количество достигает 80-95%. По данным IDF, распространенность среди лиц взрослого населения в среднем 5,1% (из них 90% приходится на СД 2 типа) [1, 2].

Первая десятка территориальных образований с наиболее высокой распространенностью диабета: Кирибати (25,7%), Маршалловы Острова (22,2%), Кувейт (21,1%), Науру (20,7%), Ливан (20,2%), Катар (20,2%), Саудовская Аравия (20,2%), Бахрейн (19,9%), Тувалу (19,5%), ОАЭ

(19,2%). В абсолютном количестве больных сахарным диабетом лидируют Китай (90 млн.), Индия (61,3 млн.), США (23,7 млн.) [1, 2].

В странах Северной Америки этот показатель составляет 7,9%. Максимально большое его значение отмечено в Канаде – 9%, США – 8,2% и Мексике – 7% [1, 2].

В Европейском регионе насчитывается 52,8 млн. больных с диабетом, то есть средняя распространенность СД составляет 8,1%, наибольшее ее значение имеют Германия – 10,2% и Бельгия – 10%, наименьшее – Великобритания – 4,2% [1].

В Западно-Тихоокеанском регионе средняя распространенность СД – 3,1%, в Японии – 6,9%, в Австралии – 6,2%, Новой Зеландии – 7,6% [1].

В течение последних лет в условиях очень быстрого роста числа больных СД 2 типа проблемой остается позднее обнаружение этого заболевания. Разные источники показывают, что доля не диагностированного СД достигает 29-32% от общей распространенности диабета [1].

Чаще всего СД 2 типа развивается постепенно у лиц старше 35-40 лет. Но в последние десятилетия наметилась тенденция к увеличению распространенности СД 2 типа у лиц моложе 30 лет.



В Узбекистане тоже наблюдается быстрый рост числа больных СД. По данным Министерства Здравоохранения Узбекистана за последние годы (2009-2018 гг.) число больных сахарным диабетом увеличилось с 117240 до 230610 (с 421,2 до 706,2 на 100 тыс. населения) прирост за период наблюдения составил 96,7% (67,7 на 100 тыс. населения) (табл. 1).

При анализе данных о распространенности по СД на 100 тыс. населения в разрезе областей было выявлено, что наибольший прирост за период с 2009 по 2018 гг. наблюдался в Сурхандарьинской (140,3%), Хорезмской (139,6%) и в Андижанской (117,2%) областях, а также в Республике Каракалпакстан (РК) (116,1%), наименьший – в г. Ташкенте (69,3%), в Сырдарьинской (76,5%), Наманганской (85,2%) и Джизакской (5,5%) областях. Общая численность пациентов с СД в Узбекистане составила 230610 (706,24 на 100 тыс. населения), из них: СД 1-го типа – 18349 (56,2 на 100 тыс. населения), СД 2-го типа – 212261 (650,0 на 100 тыс. населения). В процентном соотношении больные СД 1-го типа от общего числа больных СД составляют 8,0%, больные СД 2-го типа – 92,0%. Большая часть больных остаётся не выявленной. На каждого выявленного больного приходится 8-10 с неустановленным диагнозом «сахарный диабет» [1]. Следует отметить сохранение стабильного роста распространенности СД в РУз: прирост числа пациентов за последние 10

Число больных СД, состоящих на диспансерном учете в разрезе регионов РУз в 2009-2018 гг.

Таблица 1

Регион	2009 г		2018 г		Прирост, %	
	всего	на 100 тыс. нас.	всего	на 100 тыс. нас.	всего	на 100 тыс. нас.
Республика Узбекистан	117240	421,2	230610	706,2	96,7	67,7
РК	4913	309,2	10619	576,4	116,1	86,4
Андижанская	8554	342,2	18580	616,9	117,2	80,3
Бухарская	8991	535,8	17025	910,3	89,4	69,9
Джизакская	5709	512,0	10592	799,4	85,5	56,1
Кашкадарьинская	5178	197,7	10129	321,7	95,6	62,7
Навийская	2987	395,9	6034	629,8	102,0	59,1
Наманганская	8540	377,0	15814	585,8	85,2	55,4
Самаркандская	11710	377,4	24784	666,2	111,6	76,5
Сурхандарьинская	3938	189,3	9464	376,4	140,3	98,8
Сырдарьинская	3595	508,4	6345	777,7	76,5	53,0
Ташкентская	12912	500,5	25338	885,6	96,2	76,9
Ферганская	13577	441,4	25402	701,7	87,1	59,0
Хорезмская	7669	490,3	18375	1018,0	139,6	107,6
г. Ташкент	18967	859,7	32109	1302,6	69,3	51,5

лет на 96,7%. При этом подавляющее большинство – больные СД 2-го типа (более 212261), что подтверждает глобальные мировые тенденции к увеличению доли СД 2-го типа среди общего числа больных СД (табл. 2). При анализе данных о распространенности в общем по СД 2-го типа на 100 тыс. населения в разрезе областей выявилось, что за период с 2009 по 2018 гг. наблюдается также рост показателей распространенности данной патологии на 117,2% (85,1% на 100 тыс. нас.). При анализе данных в разрезе регионов в большинстве случаев выявлен рост показателей распространенности СД 2-го типа. Наибольший показатель наблюдался в Хорезмской – 191,0% (152,1 на 100 тыс. населения), Кашкадарьинской – 167,3% (122,3 на 100 тыс. населения), Сурхандарьинской – 166,6% (120,5% на 100 тыс. нас.) областях. Ниже республиканских показателей показатели зарегистрированы в Сырдарьинской – 106,8% (79,2% на 100 тыс. нас.), Наманганской – 101,2% (68,9% на 100 тыс. нас.) и в Джизакской – 91,3% (61,0 на 100 тыс. нас.) областях. Таким образом, как в целом по Узбекистану, так и отдельно по областям среди населения отмечается стойкий рост распространенности СД, особенности 2-го типа. Значительные различия в распространенности постоянно выявляются между областями, расположенными в различных географических регионах Узбекистана. Обобщая результаты проведенного нами 10-летнего наблюдения, следует отметить, что основные тенденции в динамике эпидемиологических показателей СД в Узбекистане сравнимы со средними показателями в мире [1,2].

Следует отметить сохранение стабильного роста распространенности СД в РУз: прирост числа пациентов за последние 10 лет на 96,7%. При этом подавляющее большинство – больные СД 2-го типа (более 212261), что подтверждает глобальные мировые тенденции к увеличению доли СД 2-го типа среди общего числа больных СД (табл. 2).

**1.2. Этиопатогенез Сахарного диабета 2 типа** В патогенезе обменных нарушений при сахарном диабете 2 типа (СД2) ключевая роль отводится гипергликемии. В связи с этим все мероприятия в отношении профилактики и лечения СД2 в настоящее время направлены на снижение гликемии. Хотя гомеостаз может поддерживаться за счет авторегуляции активности ферментов утилизации и синтеза глюкозы [3], возможности такой регуляции ограничены, поэтому при значительных колебаниях поступления углеводов с пищей, а также при определенных физиологических и патологических состояниях организма включаются более мощные системы поддержания гомеостаза глюкозы. Однако

**Таблица 2**

*Число больных СД 2-го типа, состоящих на диспансерном учете в регионах РУз в 2009-2018 гг.*

Регион	2009 г.		2018 г.		Прирост, %	
	всего	на 100 тыс. нас.	всего	на 100 тыс. нас.	всего	на 100 тыс. нас.
Республика Узбекистан	97741	351,1	212261	650,0	117,2	85,1
РК	4470	281,3	10002	542,9	123,8	93,0
Андижанская	7356	294,3	17354	576,2	135,9	95,8
Бухарская	7591	452,4	15462	826,8	103,7	82,8
Джизакская	5223	468,4	9994	754,3	91,3	61,0
Кашкадарьинская	3121	119,2	8341	264,9	167,3	122,3
Навоийская	2738	362,9	5668	591,6	107,0	63,0
Наманганская	6973	307,8	14032	519,8	101,2	68,9
Самаркандская	9162	295,3	23417	629,5	155,6	113,2
Сурхандарьинская	3263	156,9	8699	346,0	166,6	120,5
Сырдарьинская	2875	406,6	5946	728,8	106,8	79,2
Ташкентская	10840	420,2	22543	787,9	108,0	87,5
Ферганская	11420	371,3	23476	648,5	105,6	74,6
Хорезмская	5829	372,7	16961	939,7	191,0	152,1
г. Ташкент	16880	765,1	30366	1231,9	79,9	61,0

функционирование таких систем еще недостаточно понятно. Для представления функционирования одной из таких систем нами разработана

концептуальная модель поддержания гомеостаза глюкозы в абсорбтивный (прием пищи) и в постабсорбтивный период перед следующим приемом пищи (рис. 1).

Вверху рисунка поставлена глюкоза в связи с ее ключевой ролью в обеспечении процессов жизнедеятельности: головной мозг и клетки крови в качестве источника энергии используют исключительно глюкозу. Ранее предложенные модели рециклизации глюкозы через лактат или аланин [4] не учитывают колебательный характер поступления пищи (представляют собой стационарные модели), и в них не учтено сопряжение процессов на



**Рис. 1. Модель гомеостаза глюкозы, учитывающая взаимосвязь между обменом белков, жиров и углеводов, транспорта углеродного скелета и процессов образования и утилизации энергии АТФ при использовании экзогенных пищевых потоков (ЭКПП) или эндогенных пищевых потоков (ЭНПП).**

уровне образования и утилизации энергии АТФ. В центре нашего рисунка находятся

белки, которые выступают в качестве координатора обмена углеводов и жиров при использовании экзогенных пищевых потоков (ЭКПП) или эндогенных пищевых потоков (ЭНПП). Внизу рисунка располагаются жиры, которые являются буферной системой в поддержании энергетического гомеостаза.

Согласно представленной модели, при утилизации ЭКПП избыточный поток углеродного скелета глюкозы будет «сбрасываться» в жиры, что отмечено во всех метаболических схемах [4].

Следует акцентировать внимание на нашем представлении о том, что образующаяся при катаболизме глюкозы энергия АТФ расходуется на процесс синтеза белка. Данное положение интересно тем, что на уровне образования и утилизации АТФ проявляется зависимость между обменом глюкозы и аминокислот. Данная зависимость проявляется в том, что при снижении содержания в рационе углеводов происходит понижение скорости синтеза белка из-за недостаточного обеспечения анаболического процесса энергией [5]. В этом случае уменьшается величина включения аминокислот в белки и происходит их накопление в крови – развивается гипераминоацидемия.

Напротив, при малобелковом питании или при его качественном несоответствии отмечается снижение скорости синтеза белка вследствие недостаточного субстратного обеспечения. В этих случаях уменьшается потребление АТФ на синтез белка, вследствие чего снижается скорость образования АТФ в системе гликолиза [6]. Торможение усвоения глюкозы ведет к накоплению ее в крови (гипергликемия) и увеличению секреции инсулина (гиперинсулинемия), а значит, к ускорению «сброса» углеродного скелета глюкозы в жиры – развивается гиперлипидемия. Таким образом, несоответствие в рационе питания соотношения между макронутриентами приводит к развитию метаболических нарушений, которые могут быть скорректированы посредством изменения в рационе количества белков, жиров и углеводов. При заболеваниях, связанных с нарушением энергетического гомеостаза, в частности, при ожирении и диабете, отмечается дисбаланс в использовании ЭКПП и ЭНПП.

Например, в случае ожирения отмечается активация метаболических конвейеров, участвующих в утилизации ЭКПП, о чем свидетельствует

повышение в крови концентрации инсулина [6] и снижение глюкагона, тогда как при диабете, напротив, преобладает активность ферментов,

участвующих в утилизации ЭНПП, т.е. наблюдается понижение инсулина и повышение глюкагона . В отличие от ранее предложенных моделей, характеризующихся замкнутой системой транспорта углеродного скелета, наша модель представляет собой перекрестную систему транспорта углеродного скелета и энергии АТФ. Согласно нашей модели, белковый обмен является регулятором утилизации энергии глюкозы на анаболический процесс в абсорбтивном периоде. Поэтому снижение синтеза белка представляется важной причиной развития гипергликемии. Напротив, ускорение синтеза белка путем увеличения белка в диете или введения в рацион лейцина, т.е. аминокислоты анаболического действия, приводит к повышению толерантности к глюкозе и снижению уровня гликемии. На высокобелковой диете отмечается усиление секреции инсулина и повышение термогенеза. Показано, что разветвленные аминокислоты (РАК), особенно лейцин, активируют mTOR и увеличивают фосфорилирование субстрата инсулинового рецептора-1 (IRS-1) [8]. С другой стороны, лейцин приводит к восстановлению инсулинового сигнала в жировой ткани у db/db – мышей [6,7]. Увеличение в диете дозы лейцина способствовало повышению толерантности к глюкозе, предотвращению стеатоза печени и снижению воспаления в жировой ткани у мышей на высокожировой диете. В связи с этим лейцин должен быть охарактеризован как значимый фактор окружающей среды (он содержится [7] во всех продуктах питания), играющий важную физиологическую роль в регуляции mTOR киназы [8, 9]. Однако избыточное количество РАК, стимулируя анаболический процесс, приводит к усилению включения аминокислот в белки и тем самым к развитию дефицита аминокислот и, как следствие, к снижению величины синтеза белка и скорости утилизации глюкозы, т.е. к развитию инсулинорезистентности (ИР) [9].

Предложенная модель объясняет причины развития ИР как в случае понижения синтеза белка при дефиците его субстрата или снижении

анаболического стимула (например, при понижении с возрастом уровня половых гормонов), так и в случае активации синтеза белка различными агентами (анаболики, гормон роста, РАК) на фоне недостатка субстрата. Обратимся к жировой ткани. Как выясняется, она является не только буферной системой в поддержании энергетического гомеостаза, но и активно участвует в его регуляции. При низком уровне жировой массы отмечается секреция адипоцитами адипонектина, который приводит к активации mTOR [8] и, следовательно, улучшению окисления глюкозы. При высоком содержании жира идет его инфильтрация макрофагами, которые секретируют цитокины (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6), являющиеся ингибиторами mTOR [8], и в этом случае отмечается снижение окисления глюкозы. Это приводит к накоплению глюкозы в клетке и, соответственно, развивается ИР. Поэтому такие цитокины являются информационным сигналом избыточного накопления жировой массы. ИР в этом случае, мы полагаем, развивается как адаптивная реакция против накопления жира. При увеличении траты энергии, например, при физической нагрузке, мышечная ткань секретирует цитокин IGF-1, который оказывает активирующее влияние на mTOR [9], улучшая процесс окисления глюкозы, тогда как при низкой физической активности секретируются TNF- $\alpha$ , IL-1 и IL-6, тормозящие активность mTOR. В этом случае снижается величина окисления глюкозы и развивается ИР. Таким образом, процессы поставки и расходования энергии в клетке находятся под контролем киназы mTOR, которая активируется адипонектином и IGF-1 и ингибируется TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6. При этом или улучшается усвоение глюкозы, или, напротив, тормозится ее окисление и развивается ИР. Следовательно, в патогенезе развития ИР или СД2 большая роль принадлежит нарушению взаимосвязи между процессами поставки и утилизации энергии глюкозы, которые находятся под прямым контролем mTOR. Поэтому факторы, оказывающие

активирующее влияние на эту киназу, будут способствовать улучшению утилизации глюкозы и, соответственно, профилактике и лечению СД2.[7-9]

### **1.3 Осложнения Сахарного диабета 2 типа.**

Все осложнения СД делятся на 2 большие группы: 1) острые осложнения(комы) 2) хронические (поздние) осложнения. К острым осложнениям СД относятся коматозные состояния, вызванные декомпенсацией заболевания (кетоацидотическая, гиперосмолярная комы) либо передозировкой сахароснижающих препаратов(гипогликемическая кома), либо избыточным образованием лактата (лактат-ацидоз).[10] Длительность и качество жизни больных СД в настоящее время определяется развитием и прогрессированием поздних осложнений этого заболевания, среди которых выделяют **3 большие группы:**

1. Микрососудистые: диабетическая ретинопатия; диабетическая нефропатия.

2. Макрососудистые осложнения: ИБС; ишемическая болезнь мозга; хроническая облитерирующая заболевания периферических артерий.

3. Диабетическая нейропатия: периферическая (симметричная, асимметричная); автономная (кардиоваскулярная, гастроинтестинальная, урогенитальная и др.).

Микрососудистые осложнения, или микроангиопатии, представляют собой поражение сосудов мелкого калибра – капилляров, артериол и венул; макрососудистые осложнения, или макроангиопатии, - это поражение сосудов среднего и крупного калибра.



Самым частым осложнением являются диабетическая микро- и макроангиопатия, встречаемых у 80% населения. Не менее реже встречается и диабетическая нефропатия, которая может трансформироваться в гломерулосклероз и почечную недостаточность на поздних стадиях. При диабетической офтальмопатии пациенты часто проявляют жалобы на снижение остроты зрения, нечеткость изображения. Также среди осложнений встречаются диабетические артропатия, полинейропатия и энцефалопатия [10]. В последние годы имеется тенденция к прогрессированию заболевания, что вполне связано не только с наследственностью, но и с малоподвижным образом жизни, перееданием и употреблением легкоусвояемых углеводов. Для предотвращения роста числа больных данным заболеванием, ученые рекомендуют ежегодно информировать население о сахарном диабете, что позволит раннему обнаружению заболевания у людей. [10]

**Тромбоз при сахарном диабете 2 типа** (новолат. thrombōsis — свёртывание от др.-греч. θρόμβος — сгусток) — прижизненное формирование внутри кровеносных сосудов свёртков крови (тромбов), препятствующих свободному потоку крови по кровеносной системе. Когда кровеносный сосуд повреждается, организм использует тромбоциты и фибрин для формирования сгустка крови, предотвращающего потерю крови. При определённых условиях тромбы могут образовываться в кровотоке даже без повреждения сосудов. Сгусток, который свободно циркулирует по всему кровеносному руслу, называется эмбол.

Когда тромб перекрывает более 75 % площади поперечного сечения просвета артерии, приток крови (и, соответственно, кислорода) к ткани снижается настолько, что проявляются симптомы гипоксии и накопления продуктов метаболизма, в том числе молочной кислоты. При достижении обструкции более 90 % может проследовать гипоксия, полное лишение

кислорода и смерть клеток. Тромбоэмболия — сочетание тромбоза и его основного осложнения, эмболии. Согласно современным рекомендациям по лечению ишемической болезни сердца (ИБС), первичной и вторичной профилактикой развития сердечно-сосудистых осложнений является долгосрочная терапия лекарственными препаратами, ингибирующими функцию тромбоцитов. Нарушения в системе тромбоцитарного гемостаза являются ключевыми факторами в развитии острых ишемических расстройств у пациентов с сахарным диабетом (СД), имеющих сердечно-сосудистую патологию. Наряду с общими принципами тромбообразования в его патогенез вовлечены механизмы, взаимосвязанные с нарушением углеводного обмена: гипергликемия, дефицит инсулина и инсулинорезистентность, метаболические и клеточные нарушения. Эти механизмы увеличивают риск тромбообразования и вероятность развития острого коронарного синдрома (ОКС) (рис. 1). При этом прогноз последнего достоверно хуже в сравнении с пациентами с ИБС, не имеющими СД. Хроническая гипергликемия играет собственную роль в нарушении функции тромбоцитов. В норме образование тромбоцитарного сгустка проходит 4 стадии: спазм поврежденной артерии, адгезия и агрегация тромбоцитов, ретракция зарождающегося тромба. Его морфологический субстрат формируют тромбин и сериновая протеаза. Последняя регулирует агрегацию тромбоцитов через экспрессию G-протеинсвязанной протеазы-1 (PAR-1). В условиях повышенного уровня глюкозы в крови, в том числе за счет осмотического действия, происходит гликирование поверхностных белков тромбоцитов с последующим повышением концентрации медиаторов, стимулирующих их активацию – протеинкиназы C и PAR-1, что приводит к чрезмерному образованию тромбина, изменению структуры кровяных пластинок и повышению их адгезивных свойств. При этом постепенно повышается уровень P-селектина, крупной молекулы, экспрессируемой тромбоцитами, что приводит к развитию тромбоцитарно-

лейкоцитарной адгезии. У лиц со стабильными формами ИБС Р-селектин повышен, достигая максимальной концентрации в случае развития ОКС. У пациентов с СД даже в отсутствие ИБС концентрация Р-селектина превышает нормальный уровень и зависит от длительности заболевания. При хронической гипергликемии меняется не только морфология тромбоцитов, но и ускорена их продукция. Соответственно, концентрация ретикулярных форм, менее устойчивых к внешним воздействиям, также увеличена. Эти данные согласуются с результатами пилотного клинического исследования, проведенного S. Guthikonda и соавт. , показавшего, что чем выше процент циркулирующих ретикулярных тромбоцитов, тем ниже чувствительность к основным составляющим сопровождающей двойной антитромботической терапии, как к аспирину, так и к клопидогрелу. Дефицит инсулина и инсулинорезистентность. Если при СД1 типа (СД1) происходит аутоиммунное разрушение  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и возникает абсолютный дефицит секреции инсулина, то для СД2 типа (СД2), составляющего 90–95% всех случаев диабета, характерны резистентность к действию инсулина и компенсаторная реакция в виде его гиперсекреции. В итоге формируется инсулинорезистентное состояние, которое влияет на изменение функции тромбоцитов с помощью различных механизмов. [9-11].

Один из них связан с субстратом инсулинового рецептора (СИР), крупного цитоплазматического белка. Ранее предполагалось, что он является специфическим только для инсулина, но в последние годы доказано, что СИР представляет собой основу для многих рецепторных систем, в том числе для инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), сходного по структуре с проинсулином. Инсулиноподобным этот гормон назван в связи со способностью активизировать поглощение глюкозы мышечной и жировой тканью, аналогично инсулину. *In vitro* тромбоциты не только экспрессируют СИР и ИФР-1, но и стимулируют фосфорилирование

рецепторов ИФР-1, тирозиновых остатков СИР и протеинкиназы С. Этот процесс является дозозависимым: чем выше инсулинорезистентность, тем более выражено влияние СИР и ИФР-1 на повышение агрегационных свойств тромбоцитов. Другим инсулин-опосредованным механизмом, влияющим на создание аномальной структуры тромбоцита при СД, является повышение концентрации внутриклеточного кальция и его ионизация. В норме ионизированный кальций через активизацию таких ферментов, как фосфолипазы С и А запускает каскад арахидоновой кислоты с последующим образованием тромбоксана и простаглицлина (простаглицлина I<sub>2</sub>). В условиях инсулинорезистентности и относительного дефицита инсулина его взаимодействие с тромбоцитами через СИР и ИФР-1 уменьшает экспрессию простаглицлинового рецептора. При этом нарушается равновесие между простаглицлином, мощным ингибитором агрегации тромбоцитов и стимулятором их агрегации тромбоксаном в пользу последнего. Значение инсулинорезистентности в развитии дисфункции тромбоцитов продемонстрировано на примере тиазолидиндионов: розиглитазон увеличивает чувствительность тромбоцитов к секретируемому эндотелием монооксиду азота и уменьшает экспрессию Р-селектина, тем самым подтверждая гипотезу, что польза от снижения уровня глюкозы зависит от пути, которым это было достигнуто. Метаболические и клеточные нарушения, сопутствующие СД. [61,65,66,67] СД2 ассоциируется с целым рядом метаболических состояний, таких как дислипидемия, ожирение, системное воспаление. Типичное для СД нарушение липидного профиля по типу «диабетической триады» проявляется гипертриглицеридемией, а также повышением уровней липопротеидов очень низкой плотности. В структуру последней входит аполипопротеин Е, сходный по своим физикохимическим свойствам с плазминогеном, что дает ему возможность препятствовать образованию плазмина из плазминогена конкурентным способом и уменьшать

фибринолитический ответ на образование внутрисосудистого тромба. В свою очередь, выраженность диабетической дислипидемии тесно связана с гиперинсулинемией, в условиях которой происходит усиление липолиза в жировой ткани и растет концентрация свободных жирных кислот (СЖК) и триглицеридов. [30-33], Ожирение, особенно висцеральное, – частый спутник СД. При ожирении количество и средний объем тромбоцитов существенно выше по сравнению с лицами, имеющими нормальный индекс массы тела. Помимо этого, пептидный гормон жировой ткани лептин, количество которого зависит от выраженности ожирения, усиливает адгезию тромбоцитов посредством лептиновых рецепторов. Результаты многочисленных исследований позволили сформулировать гипотезу тесной связи тромботической окклюзии артерий вследствие формирования или повреждения атеросклеротической бляшки и факторов воспаления, таких как фактор некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ), С-реактивный протеин, интерлейкин-6. Эти факторы влияют на свертывающую систему крови через экспрессию рецептора тромбоцитов F $\gamma$ гаммаRIIA. [75,77,78] У пациентов с СД, даже в отсутствие ИБС уровни маркеров воспаления повышены. В таких условиях чрезмерное образование оксидантов – супероксидных анионов – приводит к подавлению синтеза антиоксидантов, в том числе тромбоцитарных, и к экспрессии интегринов адгезии тромбоцитов – P-селектина, а также поверхностных протеинов и гликопротеинов (ГП): I $\nu$  и II $\nu$ /III $\alpha$ . Повышенная реактивность тромбоцитов – не единственная причина атеротромботических осложнений, нарушены и другие звенья гемостаза. Аномалии прокоагуляции, такие как повышенный синтез факторов коагуляции в плазме крови (фактор VII и тромбин) и коагулянтов, сконцентрированных в зоне повреждения (тканевой фактор), избыточное снижение уровня эндогенных антикоагулянтов (протеин С и тромбомодулин), а также усиление синтеза ингибитора фибринолиза повышают риск тромбообразования у пациентов с СД. [76,79,80] Таким

образом, при СД система гемостаза характеризуется дисрегуляцией целого ряда сигнальных путей как со стороны взаимодействия рецептора и поверхностной мембраны клеток свертывающей системы крови, так и со стороны последующих внутриклеточных изменений. При этом сам тромбоцит чрезвычайно изменчив и зависит не только от наследственных, но и приобретенных факторов, где существенную роль играет хроническая гипергликемия и ее последствия. Очевидно, что эти процессы влияют на более высокую вероятность развития ОКС и худший его прогноз, а также недостаточную эффективность стандартной антиагрегантной терапии у пациентов с СД. [97,98].

#### **1.4 COVID-19 и сахарный диабет 2 типа**

**Коронавирусная инфекция COVID-19** (МКБ-10: B34.2-коронавирусная инфекция неуточненная; J12.81-Pneumonia due to SARS-associated coronavirus)– острое вирусное заболевание с преимущественным поражением верхних дыхательных путей, вызываемое РНК-геномным вирусом рода Betacoronavirus семейства Coronaviridae. Только 7 коронавирусов вызывают заболевание у человека. Три из 7 коронавирусов вызывают гораздо более тяжелые, чем другие коронавирусы, а иногда и летальные респираторные инфекции у людей, они послужили причиной крупных вспышек смертельной пневмонии в 21-м веке: ТОРС-КоВ2 - это новый коронавирус, который является идентифицированной причиной коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19), возникшей в городе Ухань (провинция Хубэй), Китай в конце 2019 года и распространившейся по всему миру. [90,93,94,97,98]

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 11 февраля 2020г. Присвоила официальное название инфекции, вызванное новым коронавирусом, - COVID-19. Международный комитет по таксономии вирусов 11 февраля 2020г. присвоил официальное название возбудителю

инфекции – SARS-CoV-2. 9 марта 2020 года ВОЗ объявлена пандемия COVID-19. [91,95]

ВОЗ выделены ведущие неинфекционные заболевания, повышающие вероятность инфицирования COVID-19: сердечно-сосудистые и хронические респираторные заболевания, сахарный диабет (СД) и онкология. Пациенты с СД входят в группу высокого риска инфицирования, тяжелого и труднокурабельного течения COVID-19. СД является фактором риска развития тяжелой пневмонии, острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), инфекционно-токсического шока с развитием полиорганной недостаточности, повышением риска тромбоэмболических осложнений, острой дыхательной недостаточности и смерти. [92,94]

Мировые и отечественные данные свидетельствуют о более высокой смертности пациентов с сахарным диабетом (СД) вследствие COVID-19, что определяет высокую актуальность анализа факторов риска неблагоприятных исходов заболевания при СД для обоснования тактики ведения данной категории пациентов.

11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила глобальную пандемию новой коронавирусной инфекции COVID-19, охватившую к настоящему времени 187 стран мира. В Республике Узбекистан (РУ) на 01.06.2021 официально зафиксировано более 60 633 тыс. подтвержденных случаев COVID-19 в 12 регионах страны, из них 410 закончились летальным исходом [95,96,97].

Сахарный диабет (СД) как сопутствующее заболевание при COVID-19 рассматривается в качестве одного из значимых факторов риска развития неблагоприятных исходов вследствие более тяжелого течения инфекции в условиях гипергликемии и других отягощающих факторов у данных

пациентов, таких как пожилой возраст, ожирение, высокая частота сопутствующей патологии (артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания) [90,92,95].

Доля больных СД среди заболевших COVID-19 колеблется от 16,2% в Китае [91] до 25% в РУ [93]. При этом, несмотря на неуклонный рост числа публикаций, посвященных анализу различных факторов риска тяжелого течения COVID-19 при СД и его осложнений, прогрессивно возрастает и количество противоречий в отношении тактики ведения данной категории пациентов, чему способствуют небольшой объем и разнородность выборок в исследованиях, а также высокая скорость анализа информации. Так, верифицированные данные о влиянии различных классов сахароснижающих препаратов на исходы COVID-19 при СД в настоящее время практически отсутствуют [93,95]. Нерешенным остается и принципиальный вопрос об отмене либо продолжении органопротективной терапии препаратами, блокирующими ренин-ангиотензиновую систему (РАС), а именно ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА) [91]. В РФ в 1996 г. в рамках федеральной целевой программы «Сахарный диабет» был организован общенациональный Федеральный регистр пациентов с СД (ФРСД) [93].

С 2014 г. ФРСД был переведен в онлайн-формат ввода данных, что позволяет осуществлять клинико-эпидемиологический мониторинг ключевых показателей в режиме реального времени в масштабах всей страны. В связи с необходимостью контроля заболеваемости и исходов COVID-19 с 01.02.2020 в ФРСД были внесены дополнительные поля для регистрации случаев перенесенной пневмонии или COVID-19 с указанием подтверждения положительного/отрицательного теста на COVID-19 и



конкретизацией клинических исходов (выздоровление или смерть). [92,95,96,98]

Патофизиологические причины тяжелого течения вирусной инфекции SARS-CoV-2 при СД активно изучаются и, в том числе, включают:

1) негативное влияние гипергликемии на течение любой инфекции [6, 7];

2) повреждение  $\beta$ -клеток при COVID-19, с дальнейшим ростом гипергликемии и дополнительной активацией провоспалительных механизмов [8, 9];

3) взаимное наложение и усугубление характерных для СД и COVID-19 системных воспалительных сдвигов, включая нарушения продукции цитокинов и элиминации микроорганизмов [10–14];

4) влияние вируса SARS-CoV-2 на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, с дисбалансом ангиотензинов и ростом инсулинорезистентности [15].

Выявление общих звеньев патогенеза СД и COVID-19 механизмов их взаимного отягощения — ключевой фактор для прогнозирования осложнений и обоснования оптимального лечения сочетанной патологии. С этой точки зрения, изучение клинических и метаболических особенностей протекания вирусной инфекции SARSCoV-2 на фоне СД представляется актуальной научной задачей. Сахарный диабет относится к наиболее значимым коморбидным заболеваниям, утяжеляющим вирусную инфекцию SARS-CoV-2. Течение COVID-19 на фоне сахарного диабета характеризуется большей тяжестью вирусного пневмонита, выраженностью и стойкостью нарушений сатурации кислорода, распространенностью, а также замедленным и неполным устранением легочных повреждений по

КТ, увеличением потребности больных в современной иммуносупрессивной, глюкокортикоидной и комбинированной противовирусной терапии, удлинением периода госпитализации.

Гипергликемия у больных с инфекцией SARSCoV-2 и сахарным диабетом ассоциируется с большей тяжестью вирусного пневмонита, дыхательной недостаточности и системных воспалительных сдвигов. Повышенный уровень гликированного гемоглобина в меньшей степени взаимосвязан с тяжестью сочетанной патологии. При COVID-19 возникают выраженные системные воспалительные нарушения, которые ассоциируются с большей тяжестью заболевания и имеют негативное прогностическое значение. В том числе уровень СРБ является предиктором тяжелого течения новой коронавирусной инфекции (при наличии и отсутствии сахарного диабета, а также для страты заболевших COVID-19 в целом). Сопутствующий сахарный диабет способствует акселерации воспалительных сдвигов и удлиняет сроки их нормализации.

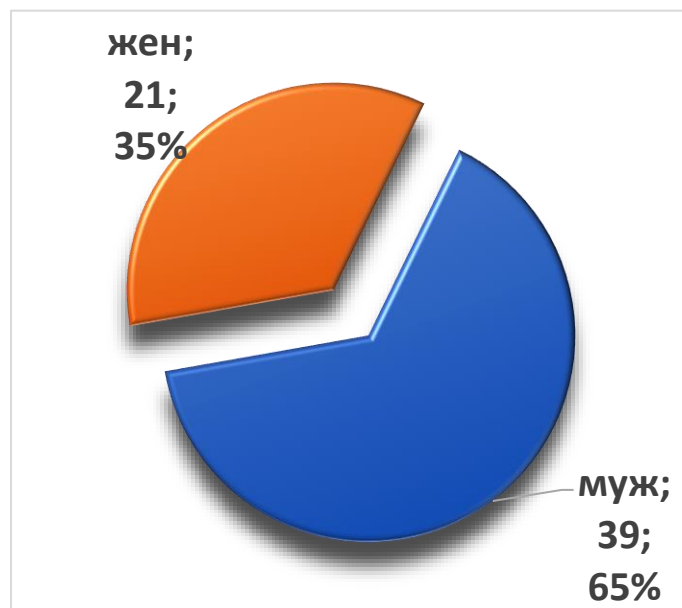
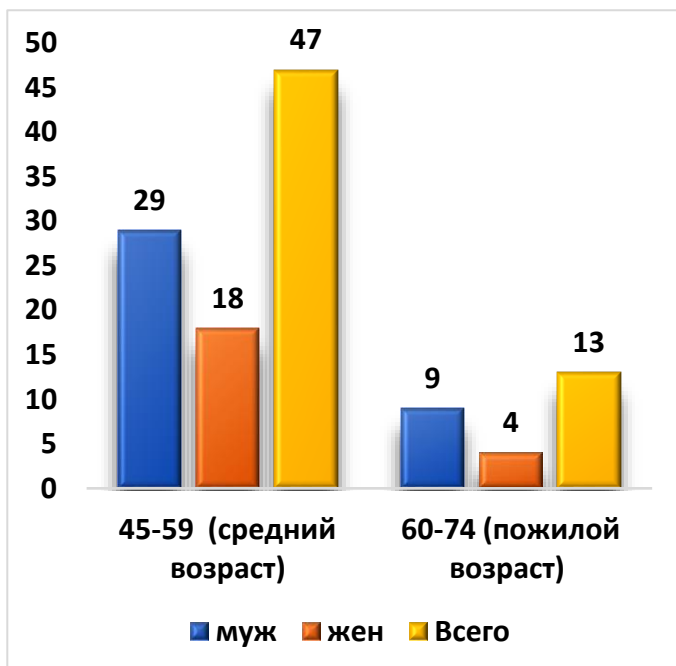
## **Глава. 2**

### **§2. Материал и методы исследования**

#### **2.1. Клиническая характеристика больных сахарным диабетом.**

Материалом для работы послужили результаты исследований, выполненных в условиях Республиканского специализированного научно - практического центра эндокринологии Самаркандского филиала. Для решения поставленной цели и задач было обследовано 60 больных ( 30 мужчин и 30 женщин), из них 40 больных с СД 2 типа перенесшие COVID-19. В том числе 20 больных из них сахарным диабетом 2 типа, которые перенесли COVID-19 и 20 больных сахарным диабетом 2 типа которые не

болели COVID-19, а также 20 пациентов контрольной группы, которые не имели СД 2 типа но перенесли COVID-19 в возрасте от 40-70 лет.



#### **Критериями включения больных в исследование являлись:**

- Установленный диагноз сахарного диабета 2 типа;
- Установленный диагноз COVID-19.
- Больные с осложненным течением сахарного диабета

Всем обследованным диагноз СД устанавливался на основании комплексного обследования, включавшего в себя физикальный осмотр, проведение биохимического анализа и инструментального исследования – ЭКГ, УЗИ, МСКТ грудной клетки, пульсоксиметрия. При клиническом обследовании всех пациентов, прежде всего мы обращали внимание на их общее состояние, характер нарушений углеводного обмена, наличие сопутствующих заболеваний, изучали семейный анамнез, отягощенность по СД, заболеваниям почек, ожирению и артериальной гипертензии. По возможности уточнялись факторы, способствующие манифестации СД и COVID-19.

Всем больным проводилось лабораторно- клинические исследования по единому плану. Обследованные больные всех групп были сопоставимы по полу и возрасту.

**Критериями исключения считались:**

- Тяжелая неконтролируемая (злокачественная) артериальная гипертензия;
- Больные, имеющие вредные привычки (злоупотребление алкоголем, курящие);
- Больные, страдающие психическими заболеваниями;
- Больные с хронической сердечной недостаточностью ПБ - III стадии, с заболеваниями крови.
- Больные перенесшие острые сосудистые осложнения менее 6 мес. назад.

Все больные проходили клиничко - лабораторное обследование, включающее сбор анамнеза, измерение артериального давления, клинический и биохимический анализы крови (глюкоза, мочевины, креатинин, общий билирубин, ферритин, IL6, Д-димер), коагулограмма, общий анализ мочи, запись ЭКГ в 12 стандартных отведениях, УЗИ печени и почек, МСКТ грудной клетки, пульсоксиметрия. Всем больным также проводилась оценка антропометрических показателей. Массу тела (ИМТ) определяли с помощью индекса Кетле (вес в кг/рост в метрах). При значении ИМТ более 25 у женщин и 28 у мужчин считались избыточными, при ИМТ более 30. Как следует из таблицы № 3 ,пациентов с нормальной массой тела не было.

**Таблица №3**

**Распределение обследуемых с СД 2 типа (группа 1 в зависимости от ИМТ )**

<b>Степень и показатели</b>	<b>Женщины</b>	<b>Мужчины</b>
<b>Ожирение 1 ст ( от 29,9 до 34,9)</b>	19	26
<b>Ожирение 2 ст (от 34,9 до 39.9)</b>	11	16
<b>Ожирение 3 ст (Выше 40)</b>	6	12

В среднем ИМТ составил  $30,24 \pm 0,49$  кг/ м , при этом выраженный избыток массы тела имело 30 больных . Все обследуемые отмечали постепенное нарастание массы тела ( опрашивалась динамика за последние 3 лет) ,слабость, утомляемость, частые головные боли, снижение толерантности к физической нагрузке. Данные жалобы носят неспецифический характер и больше характерны для ожирения и имеющейся у 20 больных СД 2 типа с COVID-19.

**Пациенты основной группы получали следующее лечение:**

1. Монаотерапия инсулином - 25 пациентов.
2. Комбинированная терапия, включающая пероральные сахароснижающие препараты и инсулин - 15пациентов;

Группу сравнения составили 30 больных СД 2 типа не перенесшие ковид, из них 15 мужчин (50%) и 15 женщин (50%). Средний возраст пациентов составил  $42,5 \pm 10$  лет. Длительность заболевания данной группы составила в среднем  $7,63 \pm 0,39$  лет.

При этом все группы были сопоставимы по полу и возрасту. Общая характеристика основной группы представлена в таблице №4.

**Таблица №4**

**Общая характеристика основной группы, n=90**

<b>Параметры</b>	<b>M±t</b>
<b>Количество больных</b>	60
<b>Мужчины</b>	30
<b>Женщины</b>	30
<b>Возраст больных (годы)</b>	$42,5 \pm 10$ лет
<b>Длительность течения СД (годы)</b>	$7,63 \pm 0,39$ лет
<b>ИМТ (кг/ м<sup>2</sup>)</b>	$30,12 \pm 0,49$
<b>Уровень гликированного гемоглобина (%)</b>	$9,02 \pm 0,23$
<b>Уровень гликемии натощак (ммоль/л)</b>	$8,66 \pm 0,3$

При определении степени тяжести использовались критерии Федеральной целевой программы «Сахарный диабет» (2020):

- СД легкого течения - нет микро - и макрососудистых осложнений;
- СД средней степени тяжести: 1) диабетическая ретинопатия, непролиферативная стадия (ДР-1); 2) диабетическая нефропатия на стадии микроальбуминурии; 3) диабетическая полинейропатия;
- СД тяжелого течения: 1) диабетическая ретинопатия, препролиферативная или пролиферативная стадия (ДР 2-3); 2) диабетическая нефропатия, стадия протеинурии или хронической почечной недостаточности (ХПН); 3) автономная полинейропатия; 4) макроангиопатии: а) постинфарктный кардиосклероз, б) сердечная недостаточность, в) состояние после инсульта или преходящего нарушения мозгового кровообращения, г) окклюзионное поражение нижних конечностей.

При изучении анамнеза больных СД 2 типа с перенесшим COVID-19 внимание было уделено анамнезу по СД и COVID-19. У 41 больных было наличие диабета у ближайших родственников (братья, сестры, родители), а по COVID-19 30 человек. У наблюдаемых больных отягощенная наследственность по сахарному диабету отмечена у 27% больных, а по Сердечно-сосудистой патологией - у 28%. В то же время почти треть пациентов затруднялась ответить на эти вопросы. Среди обследованных 62% больных - представители умственного труда и 38% - физического.

В таблице №5 представлено распределение клинических проявлений у обследованных больных.

## Распределение клинических проявлений у пациентов СД 2

### типа в сочетании с Ковидом

Жалобы	Количество больных (абс.)	Процент (%)
Выраженная общая слабость	<b>52</b>	79,6
Жажда	48	<b>68,4</b>
Онемение и зябкость в ногах	<b>47</b>	63,3
Головная боль	<b>29</b>	<b>48,9</b>
Снижение остроты зрения	<b>26</b>	43,9
Боли в правом подреберье	<b>24</b>	37,8
Загрудинные боли	<b>19</b>	<b>18,4</b>
Одышка	<b>28</b>	<b>47,2</b>
Кашель	<b>30</b>	<b>50</b>
Повышения температуры тела	<b>27</b>	<b>46,1</b>
Озноб, потливость	<b>19</b>	<b>81,30%</b>
Потеря обоняния	<b>16</b>	<b>72,60%</b>

Как видно из таблицы №5 наиболее часто отмечались жалобы на выраженную общую слабость 79,6% (52 человек), на жажду – 68,4% (48 человек) и на онемение и зябкость в ногах - 63,3% (47 человека), соответственно. У 48,9% (29 человек) больных наблюдались головные боли преимущественно при подъеме АД. У 37,8 % больных отмечались боли в правом подреберье (24 человек). Почти каждый второй жаловался на снижение остроты зрения - 43,9% (33 человека), каждый третий на похудание-30,6 % (20 человек) и каждый пятый на загрудинные боли- 18,4% (12 человек). У 47,2 % (28 человек) наблюдалось одышка. У 50



% (30 человек) больных отмечалось кашель , а у 46,1 % (27 человек) больных наблюдалось повышения температуры тела.

В таблице №5 представлено распределение обследованных больных в зависимости от длительности заболевания. Из таблицы №7 видно, что среди обследованных больных в основной группе длительность СД 2 типа до 5 лет диагностирована у 13,3% (13 человек), от 5 до 10 лет - у 20,4% (20 человек) и 66,3% (35 человек) - более 10 лет.

У обследованных нами больных СД 2 типа в сочетании с COVID-19 имелись сопутствующие заболевания, которые представлены в таблице №6. Наиболее часто встречались Артериальная гипертония - у 34 больных (52,4%), Хронический бронхит - у 32 больных (51,2%), Дыхательная недостаточность - у 6 больных (10%), Сердечная недостаточность - у 25 больных (35,1%).

При этом сопутствующие заболевания были вне стадии обострения и не могли быть причиной нарушений исследуемых показателей.

**Таблица №6**

**Сопутствующая патология у пациентов СД 2 типа с COVID-19**

<b>Сопутствующие заболевания</b>	<b>Количество больных (абс.)</b>	<b>Процент (%)</b>
Артериальная гипертония	34	52,4
Хронический бронхит	32	51,2
Дыхательная недостаточность	6	10
Сердечная недостаточность	25	35,1

Таким образом, клиническая характеристика обследованных больных свидетельствует о том, группы сопоставимы между собой и соответствуют целям и задачам исследования.

При контроле АД у 30 пациентов повышения АД не выявлено. 21 пациент отмечали периодические подъемы АД при эмоциональном и физической нагрузке и цифры АД не превышали 140 мм.рт.ст. систолическое и 80-90 мм.рт.ст диастолическое.

Отдельно рассматривалась наследственная отягощенность по заболеванию СД у пациентов данной группы обследования. У 15 пациентов имелась отягощенность по СД. Отягощенный анамнез по COVID-19 выявлена у 28 пациентов.

## **2.2 Характеристика лиц контрольных групп.**

В контрольную группу вошло 20 человек. Из них все не имеющие эндокринную патологию. Обратившиеся в амбулаторное учреждение со следующими диагнозами: хр. гастродуоденит .хр.гастрит, дискинезия желчевыводящих путей, остеохондроз позвоночника не имеющих нарушений углеводного обмена. Необходимость выделения двух групп связана с определением частоты распространенности патологии почек в популяции ( по количеству сравнимые с количеством обследованных пациентов с СД) – группа 0 и для сравнения особенностей протекания артериальной гипертонии без нарушений углеводного обмена.

### **2.2.1. Группа случайной выборки ( группа 0)**

Проанализировано 15 амбулаторных карт пациентов ( 5 женщин и 10 мужчин). Средний возраст обследуемых составил  $41.6 \pm 0.81$ . ИМТ для этой группы составил  $41.6 \pm 0.24$ . В этой группе произведен по следующим показателям: изменения в анализах мочи, биохимические параметры

,ультразвуковое исследование почек. Обследование пациентов проводилось по общей схеме и в полном объеме, что и при выявлении СД.

Выявлены следующие изменения: мочевого синдром ( протеинурия, лейкоцитурия и эритроцитурия) у 6 человек. Нарушения ,выявленные при УЗИ у 4-х человек: в основном это микролиты и нефроптоз. По совокупности данных 2 пациентам впервые диагностирована патология мочевыводящей системы. Остальные оставлены для динамического наблюдения. Клинических проявлений заболеваний почек ни у одного из пациентов не было.

### **2.3. Методы исследования**

Обязательный объем диагностических исследований соответствовал методическим рекомендациям Комитета экспертов ВОЗ (1996) и включала в себя общеклинические анализы крови, биохимические исследования крови и инструментальные методики (пульсоксиметрия) а также консультация пульмонолога и инфекциониста.

#### **2.3.1. Методы лабораторной оценки состояния углеводного обмена**

Глюкоза крови определялась на биохимическом анализаторе фирмы Biosystems BA 200 Led Technology глюкозо- оксидазным методом. Нормы глюкозы крови составляют 4.1- 5.7 ммоль/л . Диагноз сахарного диабета ставился при содержании глюкозы в капиллярной крови натощак выше 6.1 ммоль/л при двукратном обследовании и глюкоза в произвольное время выше 11.1 ммоль/л .Оральный глюкозо-толерантный тест проводился в группах риска по СД(ожирение, наличие наследственной предрасположенности, склонность пациентов к гнойно- воспалительным заболеваниям, при случайном нахождении повышенных цифр гликемии натощак, женщины, родившие крупного ребенка массой более 4,5 кг)

Протокол ОГТТ ( оральнй глюкозо-толерантнй тест): 12- ти часовое голодание перед тестом ( проводится утром натощак).

2. В течении трех дней перед тестом – нормальное, с достаточным содержанием углеводов, питание.

3. За 3 дня до теста отменяются тиазидовые диуретики, контрацептивы.

4. Определения уровня гликемии натощак.

5. 75 граммов глюкозы в 250- 300 мл воды выпивается в течении 5 минут.

6. Уровень гликемии определяется через 1 и через 2 часа.

7. Умеренная физическая активность.

8. Критериями диагностики СД являются : 1) незначительно повышенная или нормальная гликемия натощак 2 ) содержание глюкозы в плазме венозной крови через 2 часа после нагрузки глюкозой  $> 11.1$  ммоль/л (ВОЗ) Для определения качества компенсации СД определялся гликированный гемоглобин ,который позволяет оценить компенсацию на протяжении предшествовавших 110-12- дней . Данное исследование также проводилось на биохимическом анализаторе Biosystems BA 200 Led Technology

Нормы гликированного гемоглобина 4,2-6,2 %.

### **2.3.2. Биохимические исследования**

Все биохимические исследования проведены на биохимическом анализаторе Копе «Specific» диагностическими наборами Randox. Такие показатели, как HbA1c, липидный спектр, Д-димер, глюкоза определялись энзиматическим колориметрическим методом.

## Нормативные показатели Биохимического анализа крови

Глюкоза в крови	3,3—6,0 ммоль/л
-----------------	-----------------

**Анализ на гликированный гемоглобин помогает оценить среднее содержание глюкозы в крови за последние 2-3 месяца.**

Многочисленные публикации в отечественной и зарубежной литературе убедительно доказывают зависимость между степенью контроля гликемии и риском развития микрососудистых осложнений при диабете. Единственным маркером степени компенсации углеводного обмена, следовательно, качества лечения и риска развития отдаленных осложнений СД, является уровень гликированного гемоглобина (HbA1C). Следует отметить, что уровень HbA1C является, согласно рекомендациям Американской диабетологической ассоциации, ведущим параметром в диагностике СД. Учитывая это, диабетологами всего мира признается необходимость регулярных (до 4 раз в год) исследований HbA1C.

Гликированный гемоглобин (HbA1C) - это соединение гемоглобина с глюкозой, которое образуется в результате неферментативной химической реакции гемоглобина А, содержащегося в эритроцитах, с глюкозой крови. Скорость этой реакции зависит от среднего уровня глюкозы крови на протяжении жизни эритроцита. Гликированный гемоглобин отражает гликемию, имевшую место на протяжении жизни эритроцитов (до 120 суток). Эритроциты, циркулирующие в крови, имеют разный возраст, поэтому для усредненной характеристики уровня глюкозы ориентируются на полупериод В связи с этим больным СД рекомендуется проводить исследование уровня HbA1C раз в квартал для контроля терапии диабета и 4-6 недель после изменения тактики лечения жизни эритроцитов - до 60 суток.

Существует несколько форм гликированных гемоглобинов: HbA1A, HbA1B, HbA1C. Последняя форма качественно преобладает и дает более тесную корреляцию со степенью выраженности гипергликемии, поэтому в ходе проспективного исследования DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) было определено, что из всех вариантов гликированного гемоглобина клинически значимо лишь определение фракции A1C. Целевые уровни гликированного гемоглобина - уровни, при которых риск осложнений СД существенно снижается, и, следовательно, достижение их является целью терапии (табл №2).

### **Целевые значения гликированного гемоглобина при сахарном диабете 2 типа**

Определение гликированного гемоглобина используют и для прогноза осложнений СД, поскольку скорость их развития прямо пропорциональна

<b>Критерии компенсации нарушений углеводного обмена и целевые значения HbA1C при сахарном диабете</b>			
<b>Целевые значения HbA1C при сахарном диабете 2 типа</b>			
<b>Показатель</b>	<b>Низкий риск ангиопатий</b>	<b>Риск макроангиопатий</b>	<b>Риск микроангиопатий</b>
<b>HbA1C</b>	<b>&lt;6,5</b>	<b>&gt;6,5</b>	<b>&gt;7,5</b>
<b>Критерии компенсации нарушений углеводного обмена при СД 2 типа</b>			
<b>Показатель</b>	<b>Компенсация</b>	<b>Субкомпенсация</b>	<b>Декомпенсация</b>
<b>HbA1C</b>	<b>&lt;7,0</b>	<b>7,1-7,5</b>	<b>&gt;7,5</b>

степени гипергликемии. Его целесообразно использовать для мониторинга гипергликемии, а, следовательно, выявления риска, в первую очередь, сердечно - сосудистого, гипергликемических и гипогликемических состояний .

## Метод исследования\*

Ионообменная высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ).

### Нормативные показатели HbA1c

Показатель гликированного гемоглобина	Значение
4-6,2 %	У пациента нет диабета
6,5 % и больше	Пациент болен сахарным диабетом
5,7-6,4 %	Преддиабет (нарушение толерантности к глюкозе, связанное с повышенным риском диабета)

### Липидный спектр крови

Липидограмма позволяет оценить атерогенность (склонность к развитию атеросклероза) плазмы крови даже при нормальных уровнях общего холестерина. В исследовании липидного профиля определяются такие показатели, как триглицериды, общий холестерол (холестерин), липиды высокой, низкой и очень низкой плотности. Рассчитывается коэффициент атерогенности. Нарушения липидного обмена играют важную роль в развитии атеросклероза сосудов и заболеваний сердечно-сосудистой системы. Научно доказано, что повышенное содержание холестерина в крови (гиперхолестеринемия) и локальные воспалительные изменения сосудистой стенки повышают риск утолщения и уплотнения стенки артерий с последующими нарушениями местного кровообращения. Атеросклеротическое поражение сосудов, по статистике, увеличивает вероятность инфаркта миокарда, инсульта, патологии почек.

## Метод исследования

Колориметрический фотометрический метод.

### Нормативные показатели липидного спектра крови

Общий холестерин	3,1-5,2 ммоль/л
ЛПВП	1,03-1,55 ммоль/л у
ЛПНП	2,32 -3,5 ммоль/л

### Определение Д-димера

Д-димер – это белковый фрагмент, который образуется при растворении кровяного сгустка, возникающего при свертывании крови. Он является маркером тромбообразования, так как при этом процессе вместе с возникновением тромбов запускается и их растворение с образованием Д-димеров.

## Метод исследования

Иммунотурбидиметрия.

### Нормативные показатели липидного спектра крови

Д-димер	< 243 нг/мл DDU.
---------	------------------

## 2.3.4 Клинико-инструментальные методы

### 2.3.4.1 Пульсоксиметрия

Пульсоксиметр Little Doctor MD300C23



## Страна производства Китай

Пульсовый оксиметр MD300C23 предназначен для непрерывного неинвазивного измерения по пальцу руки степени насыщения кислородом гемоглобина артериальной крови (сатурации, %SpO<sub>2</sub>) и частоты пульса.

Применение без ограничения возраста пациента при условии соответствия размера контактной части.

Пульсоксиметрия (оксигемометрия, гемоксиметрия) — неинвазивный метод определения степени насыщения крови кислородом. В основе метода лежит спектрофотометрический способ определения насыщения крови кислородом. Проводится с помощью пульсоксиметра.

### Показание для пульсоксиметрии

- Дыхательная недостаточность или явное подозрение на неё.
- Контроль состояния пациента:
- во время наркоза и в послеоперационном периоде;
- во время кислородной терапии;
- в период болезни COVID-19;
- в ходе лечения тяжёлых пациентов;
- диагностика некоторых нарушений сна, например, синдрома обструктивного апноэ.

### Оценка дыхательной недостаточности по сатурации SpO<sub>2</sub>

Норма	SpO <sub>2</sub> 98-100%
ДН I степени	SpO <sub>2</sub> 93-98%
ДН II степени	SpO <sub>2</sub> 86-92%
ДН III степени	SpO <sub>2</sub> <85%

### 2.3.4.2 Мониторирование артериального давления

Всем пациентам проводили суточное мониторирование АД по стандартному протоколу с периодичностью измерений 15 минут в дневные часы и 30 минут в ночные часы. У пациентов с умеренной и тяжелой формами АГ, а также плохой переносимостью данного исследования, - с периодичностью измерений 30 минут и 60 минут соответственно, на приборе Shiller BR-102 plus [30]. При анализе результатов СМАД оценивали следующие показатели: • Усредненные характеристики суточного профиля АД: АД дневной (АДд), АД ночной (АДн), АД суточное (АД24). Индекс времени АД - % измерений АД, превышающих норму (ИВ САД и ИВ ДАД) в указанные периоды мониторинга – за норму принималось менее 25% как для САД, так и для ДАД. • Суточный индекс (СИ) АД, отражающий степень ночного снижения САД и ДАД с определением типа суточной кривой.

На основании оценки суточного индекса выделялись типы суточных кривых АД: *dippers* – больные с достаточным ночным снижением АД (СИ от 10 до 20%), *non-dippers* – больные с недостаточным ночным снижением АД (СИ от 0 до 10%), *over-dippers* – больные с чрезмерным ночным снижением АД (СИ более 22%), *night-peakers* – больные, у которых в ночное время АД выше, чем днём (СИ менее 0%). • Динамика АД в утреннее время и проводили расчет абсолютной величины подъёма АД и скорости подъёма АД. ВУП АД определяется в виде разницы максимального и минимального АД в период  $\pm 2$  часа от времени пробуждения и подъема пациента:  $ВУП = АД_{\max} - АД_{\min}$ . А СУП АД определяется по отношению величины к времени подъема АД:  $СУП = (АД_{\max} - АД_{\min}) / (t_{\max} - t_{\min})$  [13, 30, 158]. По причине того, что СМАД проводилось преимущественно в режиме 30 минут в дневные часы и 60 минут во время сна, для лучшей переносимости исследования пациентами, вариабельность АД не оценивалась. Показатели СМАД анализировались отдельно для САД и

ДАД. Все исследования, включая СМАД, проводились на фоне терапии, которую пациенты уже получали на момент включения в исследование.

### **ГЛАВА 3.**

## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

### **Результаты клинических исследований**

Всего обследовано было 20 больных сахарным диабетом которые с COVID-19 и 20 больных сахарным диабетом с COVID-19, а также 20 пациентов контрольной группы, которые не имели СД 2 типа и COVID-19. Все пациенты разделены на группы. Во всех случаях его длительность превышало 8-лет. У всех больных с СД 2 типа имелись клинические признаки. Мы видим что у больных 1-группы отмечается более высокий уровень гликированного гемоглобина чем у 2-группы, у 3-группы гликированный гемоглобин в пределах нижней границы нормы.

Если рассматривать гликемический профиль в 1-группе отмечается более высокие показатели уровень гликемии натощак и два часа после еды, перед сном у больных этой группы отмечается гликемия почти 1,5 раза превышающий показатель чем у 2-группы больных. У 1-группы больных гликемический профиль в пределах нормы.

Анализ липидного спектра нам дали следующие показатели: у 1-группы больных уровень общего холестерина в крови превышала норму почти на 2 раза, а у больных 2-группы этот же показатель более низкий и ближе к норме. В контрольной группе определялось в пределах нормы. ЛПВП в 1-группе больных в среднем составило 3,1 ммоль/л, во второй группе – 2,2 ммоль/л, а в контрольной группе в пределах нормы. ЛПНП в 1-группе больных в среднем составило 4,9 ммоль/л, во второй группе – 4,1 ммоль/л, а в контрольной группе в пределах нормы.

Исследование показало что уровень Д-димера в 1-группы больных почти 3 раза превышало норму, во 2-группе показатель отличалось незначительно заметным сдвигом уровня д-димера. А в контрольной группе этот показатель в пределах нормы. По инструментальным данным мы отметили следующее: у больных 1-группы SpO2 95-100% - 1, SpO2 – 90-94 % - 2, SpO2 – 75-89 % - 12 и SpO2 – менее 75 % - 5. У больных 2-группы SpO2 95-100% - 13, SpO2 – 90-94 % - 4, SpO2 – 75-89 % - 1 и SpO2 – менее 75 % - 2. Контрольной группе - SpO2 95-100% - 16, SpO2 – 90-94 % - 3, SpO2 – 75-89 % - 1 и SpO2 – менее 75 % - не отмечалось.

### **3.1. Заболеваемость сахарного диабета 2-типа на фоне COVID-19.**

Анализ заболеваемости СД проводился по данным государственной статистики, а именно по статистике СЭС Самаркандской области Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания лечебного учреждения».

За период с 2020 по 2023 годы на долю СД приходится от 1,3% (до COVID-19 было 4 214 тыс после перенесенного COVID-19 встречаемость СД стало больше 5 312 тыс ).

В таблице 6 представлена динамика абсолютных величин и относительных показателей заболеваемости СД среди населения Самаркандской области 2020 по 2022 годы.

**Заболеваемость****сахарным диабетом среди населения Самаркандской области**

Год	Численность населения	Случаи заболеваний	
		Всего	Вперв. уст. д-з (в т.ч.)
2020	554,5 тыс	3110	1084
2021	559,4 тыс	3562	1487
2022	560,2 тыс	3415	1120

Как видно из представленных данных заболеваемость СД, как общая, так и с впервые установленным заболеванием, имеет устойчивую тенденцию роста.

Число зарегистрированных заболеваний в 2022 г. в сравнении с 2020 г. увеличилось на 9,5% (с 3110 до 3415). Общая заболеваемость СД среди населения Самаркандской области с 2020 г. увеличилась на 8,1%.

Увеличение показателя общей заболеваемости СД в Самаркандской области происходит за счет COVID-19. Причиной высокого роста заболеваемости СД 2-типа с COVID-19 стало значительный. При диабете могут развиваться отсроченные осложнения диабета, такие как поражения почек, нервов и глаз. Также, возрастает риск сердечно-сосудистых осложнений, таких как приступы стенокардии и инсульты.

### **3.2. Структурно- функциональные особенности дыхательной системы у больных с COVID-19 на фоне сахарного диабета 2 типа**

Одной потенциальной точкой пересечения патогенетических путей при СД и COVID-19 служит связь с экспрессией ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2). Как и ангиотензинпревращающий фермент, АПФ2 служит функциональной составляющей ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и в определенной мере его антагонистом: если АПФ превращает ангиотензин I в ангиотензин II, то АПФ2, напротив, осуществляет дальнейший метаболизм ангиотензина II, превращая его в ангиотензин 1–7. При этом вазоконстрикторный и провоспалительный эффекты ангиотензина II уравниваются сосудорасширяющими и противовоспалительными свойствами ангиотензина 1–7 [19,20]. Роль АПФ2 при COVID-19 двояка: с одной стороны, это место связывания SARS-CoV-2 с клеткой, а с другой — их низкая экспрессия усугубляет вызванные инфекцией тяжелые повреждения легких. COVID-19 обусловлен попаданием SARS-CoV-2 в клетку путем присоединения к рецепторам АПФ2 с помощью трансмембранного гликопротеина CD147 [6]. Клеточная трансмембранная сериновая протеаза типа 2 способствует связыванию вируса с АПФ2, активируя его S-протеин, необходимый для проникновения SARS-CoV-2 в клетку. При этом и структура домена связывания у клиновидного гликопротеина на поверхности вируса SARS-CoV-2 более сильная, чем у других ТОРС-подобных коронавирусов, так как он имеет сайт для расщепления фуриноподобными протеазами. Рецепторы АПФ2 имеются на эндотелиальной и эпителиальной поверхности альвеол, на энтероцитах слизистой оболочки тонкой кишки, на клетках надпочечников, мочевого пузыря, головного мозга (зоны гипоталамуса и гипофиза), эндотелия сосудов и макрофагах. При COVID-19 наиболее часто поражаются эпителий гортани, мерцательный эпителий дыхательных путей, альвеолоциты I и II типов с развитием диффузного альвеолярного

повреждения и респираторного дистресс-синдрома [7]. У части пациентов выявляется специфическое поражение эндотелия сосудов легких, миокарда, почек и других органов в виде эндотелиита и выраженного альвеолярного геморрагического синдрома, обусловленных прямой вирусной инвазией или иммуноопосредованным повреждением. Поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) проявляется симптомами катарального гастроэнтероколита. Повреждение иммунокомпетентных органов сопровождается апоптозом и пироптозом лимфоцитов, преимущественно CD4<sup>+</sup> Т-клеток, что лежит в основе лимфопении, синдрома гиперактивности макрофагов, гемофагоцитарного синдрома, нетоза нейтрофильных лейкоцитов и является одной из причин синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС). Нарушения гемостаза обусловлены гиперкоагуляцией и имунотромбозом, включающим повышение уровня фактора свертывания VIII, фактора Виллебранда, фибриногена и концентрации D-димера, а также эндотелиопатией. Диссеминация SARS-CoV-2 из системного кровотока или через пластинку решетчатой кости в сочетании с эндотелиопатией могут стать причиной поражения головного мозга.

Морфологической основой проявлений ПКС со стороны дыхательной системы являются экссудативно-пролиферативное воспаление и диффузное повреждение альвеолярного эпителия с его последующим ремоделированием, ателектазы (дистелектазы), геморрагические инфаркты, а также кровоизлияния в легочную ткань в остром периоде болезни [7]. При гистологическом исследовании легочной ткани на 4–37-е сутки болезни у погибших обнаружены выраженный внутриаальвеолярный отек, гиалиновые мембраны, выстилающие контуры респираторных бронхиол, альвеолярных ходов и мешочков альвеол в виде полосок разной толщины. Отмечены: повреждение эпителия, связанное с вирусным воздействием, — десквамация бронхиального и бронхиолярного эпителия, альвеолоцитов I и

II типа, пролиферация альвеолоцитов II типа; полнокровие ветвей легочных артерий и вен, капилляров межальвеолярных перегородок с повреждением и десквамацией эндотелиоцитов, сладжами эритроцитов, организуемым и фибриновыми тромбами, очагами периваскулярных кровоизлияний, внутрибронхиолярными и внутриальвеолярными скоплениями эритроцитов. У трети умерших выявлены очаговые кровоизлияния и/или геморрагические инфаркты. В эндотелии сосудов у пациентов с COVID-19 обнаружена выраженная экспрессия фактора VIII. С учетом представленных данных можно предполагать, что экссудативная фаза воспаления может разрешиться с полным восстановлением структуры легких. Появление фибробластической ткани с уплотнением межальвеолярных и междольковых перегородок, десквамацией альвеолярного эпителия в экссудативно-пролиферативной фазе воспаления приводит к образованию соединительной ткани и рубцовым изменениям в легких. Кроме того, у пациентов с тяжелыми формами заболевания имеет место поражение сосудов легких в виде эндотелиита и ДВС-синдрома, что также нарушает восстановление тканей.

В течении COVID-19 различают: острую стадию, когда симптомы определяются не дольше 4 нед. от начала болезни; продолжающуюся симптоматическую стадию в течение 4–12 нед. от начала заболевания; состояние после заболевания (ПКС), когда симптомы сохраняются дольше 12 нед. и их нельзя объяснить альтернативным диагнозом [2]. В соответствии с МКБ-10 ПКС относится к разделу медицины «Инфекционные и паразитарные болезни» и кодируется как личный анамнез COVID-19 (U08.9) или состояние после COVID-19 (U09.9) с указанием проявлений болезни. Критерием диагноза ПКС является наличие перенесенной инфекции, подтвержденной положительным результатом ПЦР на РНК вируса SARS-CoV-2, или вероятного случая инфекции COVID-19 с обнаружением иммуноглобулина G (IgG) или суммарных IgM, IgG к



вирусу SARS-CoV-2. ПКС не связан с активной вирусной инфекцией и риском заражения окружающих. Пример формулировки диагноза ПКС: U09 Состояние после COVID-19. Постковидный синдром (ПЦР РНК SARS-CoV-2 назофарингеального мазка положительный, дата; КТ-4, дата): Состояние после ИВЛ. Остаточные интерстициальные изменения легких с преобладанием фиброза, кавитация верхних долей. Дыхательная недостаточность II степени. Головная боль. Нарушение сна. Артралгия. Кожные проявления (выпадение волос). COVID-19 может протекать с разной выраженностью симптомов и степенью тяжести, от легкой до критической, которая определяется прежде всего объемом поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТГК), выраженностью дыхательной, сердечно-сосудистой и органной недостаточности [2]. К группе риска тяжелого течения COVID-19 и связанных с ним последствий для здоровья относятся пациенты, имеющие группу крови А (II), мужского пола (отношение шансов (ОШ) 1,59, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,53–1,65), чернокожие (ОШ 1,48, 95% ДИ 1,30–1,69), южноазиатские народы (ОШ 1,44, 95% ДИ 1,32–1,58), лица пожилого возраста (ОШ 1,59 на 10 лет, 95% ДИ 1,19–2,13), курильщики (ОШ 1,07, 95% ДИ 0,98–1,18) [4]. Наличие у пациента хронических болезней увеличивает риск тяжелого течения и летального исхода при COVID-19. При ишемической болезни сердца (ИБС) показатель летальности в 5,1 раза выше, чем при ее отсутствии (10,4% и 2,2% соответственно; ОШ 5,16, 95% ДИ 5,16–8,49,  $p < 0,0001$ ), при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) — в 3,5 раза (4,8% и 1,4% соответственно; ОШ 3,55, 95% ДИ 1,88–6,79,  $p < 0,001$ ), при сахарном диабете (СД) — в 1,9 раза (19,3% и 11,1% соответственно; ОШ 1,92, 95% ДИ 1,48–2,48,  $p < 0,001$ ), при артериальной гипертензии (АГ) — в 1,1 раза (38,7% и 22,2% соответственно; ОШ 1,09, 95% ДИ 1,05–1,14,  $p < 0,001$ ). Хроническая почечная недостаточность увеличивает частоту неблагоприятного исхода в 3,7 раза (ОШ 3,69, 95% ДИ

3,09–4,39), ожирение с индексом массы тела 40 кг/м<sup>2</sup> и выше — в 1,9 раза (ОШ 1,92, 95% ДИ 1,72–2,13). Риск тяжелого течения этой инфекции также повышен при аутоиммунных заболеваниях, иммуносупрессивных состояниях, гематологических злокачественных новообразованиях [6].

Конкретные механизмы, ведущие к усугублению нарушений РААС при сочетании COVID-19 и СД, могут быть связаны: 1) со снижением соотношения АПФ2/АПФ в легких на поздних стадиях СД [21], что в условиях COVID-19 не исключает однонаправленного негативного действия на баланс ангиотензинов; 2) с влиянием экспрессии АПФ2 на  $\beta$ -клетках поджелудочной железы на их функцию, что предполагает возможность гипергликемии и индукции диабета на фоне COVID-19 [22, 23]; 3) с усугублением эндотелиальной дисфункции при прямом воздействии вируса на АПФ2 на поверхности эндотелиальных клеток [24]; 4) с частой ассоциацией СД с АГ и, как следствие, с приемом ингибиторов РААС [25, 26] При ДН I степени SpO<sub>2</sub> 93-98%, ДН II степени SpO<sub>2</sub> 86-92%, ДН III степени SpO<sub>2</sub> <85%

### **3.3. Особенности изменения клинических, биохимических и инструментальных данных у больных COVID-19 на фоне сахарного диабета 2 типа.**

Известно, что целевые уровни гликемии на фоне вирусной инфекции определяются тяжестью состояния пациента. При легком течении COVID-19, температуре тела менее 38,5 °С и достаточной сатурации крови максимальные значения гликемии в течение суток не должны превышать 8 ммоль/л [24, 25]. При среднетяжелом и тяжелом течении, сопровождающемся лихорадкой более 38,5 °С, частотой дыхания более 22 в минуту, одышкой при физической нагрузке, насыщением крови кислородом по пульсоксиметру SpO<sub>2</sub> менее 95%, уровне С-реактивного белка сыворотки более 10 мг/л и подтвержденной пневмонии важно поддерживать

следующие уровни гликемии: перед едой 6–7 ммоль/л, а в течение дня — до 10 ммоль/л [24, 26]. Важно отметить, что при любой тяжести заболевания и уровне гликемии более 13 ммоль/л рекомендован перевод пациентов на инсулинотерапию [25]. Причем, если наблюдаются серьезные нарушения метаболизма глюкозы, связанные с водными и электролитными, а также кислотно-щелочными расстройствами, следует проводить внутривенное лечение инсулином в сочетании с активной внутривенной инфузией жидкости [24, 26]. Ранний перевод на инсулинотерапию обеспечивает адекватный контроль гликемии и приверженность к лечению [25, 27]. COVID-19 — чрезвычайно гетерогенное заболевание с широким спектром клинических состояний — от бессимптомных до тяжелых и крайне тяжелых случаев. Отличительной чертой COVID-19 является гиперцитокинемия. Сывороточные концентрации некоторых цитокинов позволяют различать легкие, средние и тяжелые случаи. К крайне тяжелым состояниям, характеризующимся ОРДС, ДВС и/или полиорганной недостаточностью, приводит цитокиновый шторм — тяжелая системная воспалительная реакция, сопровождаемая повреждением тканей.

Пациенты пожилого возраста и пациенты с сопутствующими заболеваниями подвержены более высокому риску заражения коронавирусом SARS-CoV-2, быстрому прогрессированию инфекции, развитию метаболического ацидоза, дисфункции коагуляции, повреждению органов, вторичной инфекции и септическому шоку, часто приводящих к смерти. У пациентов с тяжелой и крайне тяжелой формой COVID-19 развивается иммунодефицит с лимфопенией, количественным и функциональным истощением ЦТЛ; появляются двусторонние легочные инфильтраты; повышаются уровни лабораторных показателей системного воспаления, сердечной, почечной, печеночной и/или дыхательной недостаточности по сравнению с показателями у здоровых людей и больных COVID-19 легкой и средней степени тяжести. Определение

прогностических маркеров для раннего выявления лиц из группы высокого риска является неотложной медицинской необходимостью.

Чтобы идентифицировать пациентов, нуждающихся в интенсивной терапии, при госпитализации, а также в процессе лечения, помимо температуры и сатурации, необходимо оценивать ряд диагностических и прогностических маркеров: количество лейкоцитов, тромбоцитов, лимфоцитов и нейтрофилов, уровни СРБ, ЛДГ, D-димера, основных воспалительных цитокинов, сердечных тропонинов, прокальцитонина, ферритина, АЛТ, АСТ, общего билирубина, конъюгированного билирубина, креатинина, креатинкиназы в крови. Мониторинг этих показателей имеет решающее значение для выявления тех пациентов, которые могут прогрессировать до тяжелого состояния с полиорганной недостаточностью и развитием осложнений или летального исхода. Перспективы завершения (или дальнейшего развития) текущей пандемии COVID-19 неясны, поэтому необходимы дальнейшие всесторонние исследования различных аспектов этой уникальной вирусной инфекции со множеством нетипичных клинико-лабораторных и инструментальных особенностей для разработки эффективных средств борьбы за жизнь и здоровье пациентов.

Мы видим что у больных 1-группы отмечается более высокий уровень гликированного гемоглобина чем у 2-группы, у 3-группы гликированный гемоглобин в пределах нижней границы нормы.

Если рассматривать гликемический профиль в 1-группе отмечается более высокие показатели уровень гликемии натощак и два часа после еды, перед сном у больных этой группы отмечается гликемия почти 1,5 раза превышающий показатель чем у 2-группы больных. У 1-группы больных гликемический профиль в пределах нормы.

Анализ липидного спектра нам дали следующие показатели: у 1-группы больных уровень общего холестерина в крови превышала норму почти на 2 раза, а у больных 2-группы этот же показатель более низкий и ближе к норме. В контрольной группе определялось в пределах нормы. ЛПВП в 1-группе больных в среднем составило 3,1 ммоль/л, во второй группе – 2,2 ммоль/л, а в контрольной группе в пределах нормы. ЛПНП в 1-группе больных в среднем составило 4,9 ммоль/л, во второй группе – 4,1 ммоль/л, а в контрольной группе в пределах нормы.

Исследование показало что уровень Д-димера в 1-группы больных почти 3 раза превышало норму, во 2-группе показатель отличалось незначительно заметным сдвигом уровня д-димера. А в контрольной группе этот показатель в пределах нормы.

Целевой уровень АД при первичном осмотре был достигнут у 51,2% пациентов, среди которых преобладали женщины (77,3%). Среди пациентов, не достигших целевого уровня АД, преобладали лица мужского пола (57,1%), лица с ГБ III стадии (70,4%), высоким и очень высоким ССР (44,2%), ожирением (42,9%) и ГЛЖ (57,1%). Среди пациентов, достигших целевого уровня АД, преобладали лица с нормальным снижением АД (72,7%) в ночное время.

### **3.4. Структурно-функциональные особенности сердечно-сосудистой системы у больных с COVID-19 на фоне сахарного диабета 2 типа**

В настоящее время в условиях пандемии резко возросла значимость исследований, направленных на выяснение течения острых респираторных заболеваний (ОРЗ), в том числе COVID-19, у коморбидных больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и сахарным диабетом (СД). Это обусловлено высоким уровнем смертности больных данной категории.

Выделение коморбидных пациентов в зону повышенного риска инфицирования COVID-19 и тяжелого течения инфекции обусловлено несоответствием потребности и резервными возможностями организма при ССЗ и СД типа 2 (СД2) в условиях инфицированности COVID-19. На фоне подобной коморбидности происходит прогрессирование сердечно-сосудистой патологии и увеличивается риск неблагоприятного прогноза для жизни пациента. При развитии острой инфекции и выброса провоспалительных цитокинов («цитокиновый шторм») в сосудистом русле повышается уровень интерлейкина-6 (ИЛ6), что приводит к нарушению функции вазорегуляции сосудистого эндотелия и активации тромбообразования. В дальнейшем происходит прогрессирование артериальной гипертензии (АГ), сердечной недостаточности (СН) и формирование острого коронарного синдрома (ОКС), так как провоспалительные цитокины оказывают мощный прокоагулянтный и тромбогенный эффекты, тем самым дестабилизируя уже имеющиеся атеросклеротические бляшки. Сочетание коронавирусной инфекции (КИ) с ССЗ и СД создает дополнительные сложности в диагностике, определении приоритетной тактики, выборе терапии. Ситуация осложняется значительным объемом ежедневных, зачастую противоречивых публикаций по данным вопросам и крайне высокой важностью решения ряда вопросов для клинической практики.

Следует отметить также тот факт, что в схему лечения COVID-19 включены лекарственные препараты, которые существенно влияют на активность базовых антидиабетических и кардиальных препаратов, что важно учитывать при выборе схемы лечения больных данной категории. При COVID-19 наиболее часто встречающимися сердечно-сосудистыми осложнениями являются ОКС, прогрессирующая АГ, декомпенсация хронической СН (ХСН), поражения проводящей системы сердца и острые миокардиты. Соответствующий уровень мониторинга кардиологического

пациента должен производиться независимо от степени тяжести инфекции, так как развитие острых коронарных событий может произойти при разной степени тяжести течения КИ. Адекватная коррекция базисной терапии ССЗ в условиях инфицирования COVID-19 существенно улучшает прогноз коморбидного пациента. АГ встречается более чем у 30% инфицированных КИ пациентов. Следует отметить, что это напрямую не связано с развитием COVID-19, а обусловлено тем, что АГ подвержены люди старшего возраста и риск инфицированности и развития средних и тяжелых форм COVID-19 у этой группы населения значительно выше. Исследования по применению ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА) у пациентов с COVID-19 показали, что данные препараты имеют место при лечении АГ у пациентов с КИ, так как АПФ 2-го типа уменьшает риск формирования тяжелых осложнений COVID-19 вследствие противовоспалительного действия и защиты структуры легочной ткани от повреждения. Применение в базовой терапии АГ и COVID-19 АРА уменьшает развитие гипокалиемии и улучшает прогноз пациента [7]. Для коррекции АГ допустимо применение гипотензивных препаратов 5 основных классов: ИАПФ или АРА, диуретиков, антагонистов кальция и  $\beta$ -адреноблокаторов (БАБ). Основой благоприятного прогноза у больных АГ при инфекции COVID-19 является качественный мониторинг АГ. Он должен производиться как самим пациентом, так и лечащим врачом. Пациенты с инфекцией

COVID-19 должны продолжать получать гипотензивную терапию. Исходя из общих клинических рекомендаций, следует проводить коррекцию АД. В случае тяжелого течения инфекции у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и парентеральном питании, показана замена пероральной гипотензивной терапии на парентеральную терапию при обязательном мониторинге АД. Важно избегать резкого снижения АД

Таким образом, применение интенсивной инсулинотерапии способствует нормализации метаболических, иммунных и рецепторных нарушений у больных СД 2 типа и COVID-19, способствующих патологическому воздействию механизмов, участвующих в регуляции углеводного обмена и уменьшение формирования фатальных сердечно-сосудистых осложнений.

#### **Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ**

Проблема сочетания COVID-19 и сахарного диабета 2 типа, двух самостоятельных заболеваний, в настоящий момент является чрезвычайно актуальной и пристальное внимание к ней обусловлено несколькими причинами. Во-первых, большой распространенностью подобного сочетания у 36% больных СД типа 2 встречается с COVID-19 [97,98]. Во-вторых, при сочетании COVID-19 и СД 2 типа значительно возрастает риск и тяжесть всевозможных сосудистых осложнений, которые ухудшают прогноз и качество жизни пациентов [96,98]. Смертность больных СД 2 типа и COVID-19 в 1,2-5,3 раза выше, чем в общей популяции. Вероятно, это обусловлено сочетанием нескольких факторов риска сердечно-сосудистых осложнений у одного больного (курение, избыточная масса тела, возраст и др.) [97,98].

Согласно полученным данным, отягощенная наследственность по сахарному диабету отмечена у 23% больных, по артериальной гипертензии - у 22%, по ишемической болезни сердца - у 33%, по острым нарушениям мозгового кровообращения - у 8%. Следует признать, что более половины больных затруднялось ответить на вопросы о наличии серьезных сердечно-сосудистых заболеваний у своих родственников. Одним из ведущих факторов риска сердечно-сосудистых осложнений является возраст пациентов. На основании данных регистра из расчета на тысячу больных в возрасте от 41 до 50 лет было 7%, от 51 до 60 лет - 20, от 61 до 70 лет - 37,



от – 28. Следовательно, на потенциально опасный в плане развития фатальных сосудистых осложнений период жизни (61-80 лет) приходится 63% больных.

У всех больных отмечались нарушения липидного обмена, проявляющиеся в гипер- и дислипидемии. Гиперлипидемия, проявляющаяся увеличением содержания общего холестерина, отмечена у 41% больных, повышенным уровнем триглицеридов - у 34%, высоким содержанием атерогенных липидов (липопротеиды низкой и очень низкой плотности) - у 40%. У 43% больных отмечался 2 тип дислипидемии, а у остальных III тип. Из сопутствующих заболеваний наиболее часто (675 на тысячу) (67%) выявлялась артериальная гипертензия. В первой группе артериальная гипертензия I степени отмечалась у 1 больных, II степени - у 3, III степени - у 16. Во второй группе артериальная гипертензия I степени отмечалась у 9 больных, II степени - у 8, III степени - у 3. В контрольной группе у 20 человек отмечалось АГ I степени, так как они имели АГ до исследования.

Из нашего исследования было показано что пациенты в 1-ой группе т.е. у больных с сахарным диабетом 2 типа и COVID-19 из 20 пациентов у 20 больных было обнаружено, что эти больные имели стойкую гипергликемию.

Таким образом, проводимое исследование даст возможность выявить особенности сочетанного течения сахарного диабета 2 типа с COVID-19.

Проведённое исследование отражает ситуацию, которая наблюдается в современной амбулаторной клинической практике. Среди лиц в возрасте 51 (49; 55) года АГ была выявлена у 55,9% пациентов. Среди амбулаторных пациентов среднего возраста преобладали лица, имеющие АГ 2 степени (40,6%) и ГБ II стадии (40,6%). У пациентов с АГ уровень САД в среднем

составил 146,6 мм рт. ст., ДАД - 94,5 мм рт. ст. У лиц мужского пола отмечен более высокий уровень САД (155,7 мм рт. ст.), чем у лиц женского пола (138,5 мм рт. ст.),  $p < 0,001$ , а также уровень ДАД (98,9 мм рт. ст. и  $94,5 \pm 9,3$  мм рт. ст., соответственно,  $p < 0,001$ ). У лиц с ожирением и у лиц с сопутствующей патологией также отмечены более высокие уровни САД, по сравнению с лицами без ожирения ( $p < 0,001$ ) и без сопутствующей патологии ( $p = 0,001$ ), что соответствует существующим данным.

Целевой уровень АД при первичном осмотре был достигнут у 51,2% пациентов, среди которых преобладали женщины (77,3%). Среди пациентов, не достигших целевого уровня АД, преобладали лица мужского пола (57,1%), лица с ГБ III стадии (70,4%), высоким и очень высоким ССР (44,2%), ожирением (42,9%) и ГЛЖ (57,1%). Среди пациентов, достигших целевого уровня АД, преобладали лица с нормальным снижением АД (72,7%) в ночное время.

#### **Выводы:**

1. Пациенты с сахарным диабетом 2-го типа в стадии декомпенсации относятся к группе высокого риска неблагоприятного исхода при коронавирусной инфекции и чаще подвержены развитию осложнений и летальных исходов.
2. Высокая концентрация Д-димера и глюкозы у больных с инфекцией SARS-CoV-2 и сахарным диабетом является основным предиктором осложнения дыхательной и сердечно-сосудистой системы.
3. Среди ССЗ наиболее часто регистрируются такие нозологии, как АГ, также высока распространенность СД2. Пациенты с COVID-19 и сердечно-сосудистой коморбидностью имеют высокую вероятность развития осложнений и летального исхода. Результаты клинических наблюдений свидетельствуют также о сложностях лечения данных больных.

Если рассматривать гликемический профиль в 1-группе отмечается более высокие показатели уровень гликемии натощак и два часа после еды, перед сном у больных этой группы отмечается гликемия почти 1,5 раза превышающий показатель чем у 2-группы больных. У 1-группы больных гликемический профиль в пределах нормы.

Анализ липидного спектра нам дали следующие показатели: у 1-группы больных уровень общего холестерина в крови превышала норму почти на 2 раза, а у больных 2-группы этот же показатель более низкий и ближе к норме. В контрольной группе определялось в пределах нормы. ЛПВП в 1-группе больных в среднем составило 3,1 ммоль/л, во второй группе – 2,2 ммоль/л, а в контрольной группе в пределах нормы. ЛПНП в 1-группе больных в среднем составило 4,9 ммоль/л, во второй группе – 4,1 ммоль/л, а в контрольной группе в пределах нормы.

Исследование показало что уровень Д-димера в 1-группы больных почти 3 раза превышало норму, во 2-группе показатель отличалось незначительно заметным сдвигом уровня д-димера. А в контрольной группе этот показатель в пределах нормы. По инструментальным данным мы отметили следующее: у больных 1-группы SpO<sub>2</sub> 95-100% - 1, SpO<sub>2</sub> – 90-94 % - 2, SpO<sub>2</sub> – 75-89 % - 12 и SpO<sub>2</sub> – менее 75 % - 5. У больных 2-группы SpO<sub>2</sub> 95-100% - 13, SpO<sub>2</sub> – 90-94 % - 4, SpO<sub>2</sub> – 75-89 % - 1 и SpO<sub>2</sub> – менее 75 % - 2. Контрольной группе - SpO<sub>2</sub> 95-100% - 16, SpO<sub>2</sub> – 90-94 % - 3, SpO<sub>2</sub> – 75-89 % - 1 и SpO<sub>2</sub> – менее 75 % - не отмечалось.

### **Практические рекомендации:**

У больных COVID-19 и сахарным диабетом 2 типа особое внимание должно уделяться коррекции факторов риска: необходимо добиваться снижения массы тела за счет увеличения двигательной активности и адекватной диеты, рекомендуется строгий контроль гликемии. Для достижения целевого уровня гликемии нужно проводить интенсивную инсулинотерапию. Нужно проводить ежеквартальное скрининговые мероприятия.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. COVID - 19 и риск реактивной герпесвирусной инфекции [Текст] // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2021. - № 2. - С. 55 - 62
2. COVID -19: каковы риски для пациентов с нарушениями сна? [Текст] // Артериальная гипертензия. - 2020. - № 4. - С. 468-472
3. COVID -19: новости, комментарии, разъяснения [Текст] // Медицинская статистика и оргметодработа в учреждениях здравоохранения. - 2020. - № 7. - С. 30-36
4. COVID-19 у больных, получающих лечение программным гемодиализом [Текст] // Инфекционные болезни. - 2021. - №1. - С. 14-23
5. N-ацетилцистеин в комплексном лечении COVID-ассоциированной пневмонии [Текст] // РМЖ. - 2021. - №3. - С. 13-23
6. Абдуллаев Р.Ю. Изменения маркеров гематологического, биохимического и коагулологического анализов крови при новой коронавирусной инфекции [Текст] / Р. Ю. Абдуллаев, О. Г. Комиссарова // Consilium medicum (Пульмонология/Лор). - 2020. - № 11. - С. 51 -56
7. Абдуллаев Р.Ю. Лабораторные проявления коронавирусной инфекции COVID-19 [Текст] / Р. Ю. Абдуллаев, О. Г. Комиссарова // Врач. - 2020. - № 5. - С. 3-5
8. Адаскевич В.П. Кожные проявления у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID -19 и особенности работы дерматолога в период пандемии [Текст] / В. П. Адаскевич // Consilium medicum. - 2020. - № 7. - С. 9-13
9. Активная специфическая иммунопрофилактика гриппа в условиях пандемии COVID-19 и начало вакцинации против коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 [Текст] // Consilium medicum (Педиатрия). - 2020. - №4. - С. 12-16

10. Актуальные вопросы фармакотерапии COVID-19 и антибактериальной химиотерапии инфекций респираторного тракта, или Чем больше знания, тем меньше догматизма [Текст] // Справочник поликлинического врача. - 2021. - №1. - С. 26-29
11. Алгоритмы ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID -19 в стационаре. Методические рекомендации [Текст] // Consilium medicum (Пульмонология/Лор). - 2020. - № 11. - С. 91-97
12. Алексеева Я. Медработник отказывается от вакцинации против COVID -19. Как действовать руководителю [Текст] / Я. Алексеева, Е. Хмелевская // Главная медицинская сестра. - 2020. - № 9. - С. 102-107
13. Алехин А.Н. Клинико-психологические аспекты инсомнии, ассоциированной с пандемией COVID-19 [Текст] / А. Н. Алехин, Н. О. Леоненко, В. В. Кемстач // Артериальная гипертензия. - 2021. - №1. - С. 83-93
14. Алехина А.В. Пандемия коронавируса: жизнь пожилых людей в изоляции [Текст] / А. В. Алехина, М. В. Силютин [и др.] // Врач. - 2020. - № 6. - С. 52-55
15. Алешина Е. Просчеты в санэпидрежиме, в которых обвинили медсестер. Как подготовить персонал ко второй волне COVID- 19 [Текст] / Е. Алешина, Е. Корчагин [и др.] // Главная медицинская сестра. - 2020. - № 7. - С. 12-27
16. Аллахвердян А.С. Хирургическое лечение немелкоклеточного рака легкого в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции(COVID-19) [Текст] / А. С. Аллахвердян // Хирургия. - 2020. - № 7. - С. 82-85
17. Анаев Э.Х. Коагулопатия при COVID-19: фокус на антикоагулянтную терапию [Текст] / Э. Х. Анаев, Н. П. Княжеская // Практическая пульмонология. - 2020. - № 1. - С. 3-18

18. Л.Н.Туйчиев "Сахарный диабет XXI века.глобальные проблемы, локальное решение" специальный выпуск сборника материалов посвящен научно-практической конференции , вестник ТМА 2019-год.
19. Reutens A.T. Epidemiology of diabetic kidney disease. *Med Clin North Am.* 2013; 97(1): 1–18. (In Australia.)
20. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А. Сахарный диабет 2 типа . — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007.
21. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика. М.: МИА; 2011.
22. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Ильин А.Г. и др. Научные исследования в педиатрии: направления, достижения, перспективы. *Российский педиатрический журнал.* 2013; 5: 4–14.
23. Satirapoj V. Nephropathy in diabetes. *Adv Exp Med Biol.* 2012; (771): 107–122.
24. Шестакова М.В., Чугунова Л.А., Шамхалова М.Ш., Дедов И.И. Диабетическая нефропатия: достижения в диагностике, профилактике, лечении. *Сахарный диабет.* 2005; 3: 22–25.
25. Ефимов А. С. Малая энциклопедия врача-эндокринолога. — 1-е изд. — К.: Медкнига, ДСГ Лтд, Киев, 2007. — С. 164—169. — 360 с. — («Библиотечка практикующего врача»). — 5000 экз. — ISBN 966-7013-23-5.
26. Гурьева И. В., Онучина Ю. С. Современные подходы к определению, диагностике и классификации диабетической полинейропатии. Патогенетические аспекты лечения. *Consilim Medicum.* 2016; 12: 103–109 [Guryeva I. V., Onuchina Yu. S. Modern approaches to the definition, diagnosis

and classification of diabetic polyneuropathy. Pathogenetic aspects of treatment. *Consilium Medicum*. 2016; 12: 103–109] (In Russ).

27. Красильников А. В. Опыт немедикаментозной коррекции диабетической кардионейропатии. *Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М. К. Аммосова*. 2014; 11(6): 151–155 [Krasilnikov A. V. Experience of nonpharmacological correction of diabetic cardio-neuropathy. *Vestnik of the North-Eastern Federal University M. K. Ammosov*. 2014; 11(6): 151–155] (In Russ).

28. Бешлиева Д. Д., Калашников В. Ю., Смирнова О. М. Кардиоваскулярная автономная невропатия у больных сахарным диабетом 2-го типа и ишемической болезнью сердца: диагностика и оценка тяжести. *Терапевтический архив*. 2015; 87(10): 11–18 [Beshlieva D. D., Kalashnikov V. Yu., Smirnova O. M. Cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes and ischemic heart disease: diagnosis and evaluation of severity. *Ther. archive*. 2015; 87(10): 11–18] (In Russ). DOI: 10.17116/terarkh2015871011-18.

29. Левин О. С. Диабетическая полиневропатия: современные подходы к диагностике и патогенетической терапии. *Клиницист*. 2013; 2: 54–63 [Levin O. S. Diabetic polyneuropathy: modern approaches to diagnosis and pathogenetic therapy. *Clinicist*. 2013; 2: 54–63] (In Russ). DOI: <http://dx.doi.org/10.17650/1818-8338-2013-7-2-221-235>.

30. Аметов А. С. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания. *Российский медицинский журнал*. 2014; 13: 954–959 [Ametov A. S. Diabetes mellitus and cardiovascular diseases. *Russian medical journal*. 2014; 13: 954–959] (In Russ).

31. Rubin J., Matsushita K., Ballantyne C. M., Hoogeveen R., Coresh J., Selvin E. Chronic Hyperglycemia and Subclinical Myocardial Injury. *J. Am. Coll. Cardiology*. 2012; 59(5): 484–489. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.10.875.



32. Клиническая диабетология / Ефимов А. С., Скробонская Н. А. — 1-е изд. — К.: Здоровья, 1998. — С. 120—143.. — 320 с. — 3000 экз. — ISBN
33. Thomas PK. Classification, differential diagnosis and staging of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes*. 1997. 46.
34. 54-57. 2. Зиновьева О.Е. Препараты альфа-липоевой кислоты в лечении диабетической нейропатии. *Неврология. Нейропсихиатрия. Психосоматика*. 2009. 1. 58-62.
35. Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ et al. Diabetic Neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments on behalf of the Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. *Diabetes Care*. 2010. 33
36. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005. 28. 956-962.
37. Kasznicki J. Advances in the diagnosis and management of diabetic distal symmetric polyneuropathy. *Arch Med Sci*. 2014. 10, 2. 345-354.
38. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism. *Diabetes*. 2005. 54, 6. 1615-1625.
39. Строков И.А., Головачева В.А., Фокина А.С. Эффективность препаратов альфа-липоевой кислоты при диабетической полинейропатии. Эффективная фармакотерапия. 3. 38-46.
40. Храмилини В.Н., Чазова Т.Е. Опыт клинического применения Берлитиона при диабетической периферической полинейропатии *Сахарный диабет* 2001.4.46-50.
41. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: Interim guidance V 1.2. (WHO, 13.03.2020)

42. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
43. Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia — a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):395–403. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.018>
44. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. China medical treatment expert group for COVID-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–1720. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
45. Глыбочко П.В., Фомин В.В., Авдеев С.В., и др. Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой SARS-COV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке // Клиническая фармакология и терапия. — 2020. — Т. 29. — №2. — С. 21–29. [Glybochko P, Fomin V, Avdeev S, et al. Clinical characteristics of 1007 intensive care unit patients with SARS-CoV-2 pneumonia. *Clinical pharmacology and therapy.* 2020;29(2):21–29. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2020-2-21-29>
46. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(6):546–550. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30152-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30152-2)
47. Mali SN, Thorat BR, Chopade AR. A viewpoint on angiotensin converting enzyme 2, anti-hypertensives and Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).
48. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes.* 2005;54:1615–1625.

49. Khaled A.A., Sekaran M., Ikram S.I. Type 2 diabetes and vascular complications: a pathophysiologic view. *Biomedical Research*. 2010;21(2):147–155.
50. Ighodaro O.M., Adeosun A.M. Vascular complications in diabetes mellitus. *Glob J Endocrinol Metab*. 2017;1(2):1–3.
51. Liebl A., Neiss A., Spannheimer A. et al. Complications, co-morbidity, and blood glucose control in type 2 diabetes mellitus patients in Germany — results from the CODE2 study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2002;110:10–16.
52. Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A. et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1577–1589.
53. Forbes J.M., Cooper M.E. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev*. 2013;93(1):137–188.
54. Forbes J.M., Fotheringham A.K. Vascular complications in diabetes: old messages, new thoughts. *Diabetologia*. 2017;60:2129–2138.
55. Vanhoutte P.M., Shimokawa H., Tang E.H. et al. Endothelial dysfunction and vascular disease. *Acta Physiol (Oxf)*. 2009;196:193–222.
56. Antonetti D.A., Klein R., Gardner T.W. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med*. 2012;366(13):1227–1239.
57. Gaede P., Pedersen O. Intensive integrated therapy of type 2 Diabetes. Implications for long-term prognosis. *Diabetes*. 2004;53(3):39–47.
58. Gross J.L., de Azevedo M.J., Silveiro S.P. et al. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care*. 2005;28(1):164–176.
59. Структурно-функциональные особенности миокарда левого желудочка сердца у больных сахарным диабетом второго типа с наличием безболевой ишемии миокарда / О. И. Журавлева // *Морфология*. – 2006. - № 5. - С. 45.

60. Структурно-функциональные особенности миокарда левого желудочка сердца у больных сахарным диабетом второго типа с наличием безболевой ишемии миокарда / О. И. Журавлева // Морфология. – 2006. - № 5. - С. 45.
61. Изменение показателей неспецифической защиты в ротовой жидкости при сахарном диабете 2-го типа и ишемической болезни сердца у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом / И. М. Быков, [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2014. – № 3 . – С.27 - 29.
62. Роль маркеров воспаления в оценке прогноза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в сочетании с нарушением углеводного обмена / В. Н. Каретникова, О. В. Груздева, О. Л. Барбараш // Кардиология. – 2012. – № 8. – С. 20 - 26 .
63. Применение фитотерапии при лечении больных, страдающих сахарным диабетом / Т. М. Квасова, М. А. Демидова, В. В. Амосов // Верхневолжский медицинский журнал. – 2011. – № 1. – С. 26 - 29.
64. Клинико-функциональные и метаболические нарушения при диабетической кардиопатии у детей и подростков / О. А. Дианов, С. Ф. Гнусаев, Д. А. Иванов, М. А. Горшкова // Педиатрия. – 2008. - № 5. - С. 17 - 21.
65. Клинико-эпидемиологические особенности сахарного диабета 1-го типа у детей и подростков Тверской области / О. А. Дианов, Е. А. Коваленко, В. В. Жмуркин, Е. В. Декутович // Верхневолжский медицинский журнал. – 2008. - № 4. - С. 28 - 31.
66. Состояние сердечно-сосудистой системы у детей с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от длительности заболевания / Е. А. Лаврова, О. А. Дианов, С. Ф. Гнусаев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – № 3. – С. 251.

67. Влияние метаболического синдрома и кардиальной автономной нейропатии на диастолическую функцию левого желудочка сердца у больных сахарным диабетом типа 2 / Е.Ю. Лунина, И. С. Петрухин // Сибирский медицинский журнал. – 2010 . – Т. 25, № 2, вып.1. – С. 200-201 .
68. Возможности частного анализа variability ритма сердца в диагностике кардиальной автономной нейропатии у больных сахарным диабетом типа 2 / Е. Ю. Лунина, И. С. Петрухин // Профилактическая медицина. – 2011 . – № 6 . – С.
69. Диабетическая кардиальная автономная нейропатия: проблемы диагностики / Е. Ю. Лунина // Верхневолжский медицинский журнал. – 2004. - № 4. - С. 31 - 34.
70. Диагностическая ценность спектрального анализа variability ритма сердца для выявления кардиальной автономной нейропатии при сахарном диабете 2 типа / Е. Ю. Лунина, И. С. Петрухин // Российский кардиологический журнал. – 2012 . – № 3 . – С. 42 - 46 . Лунина, Е.Ю.
71. Изменения структуры и функции левого желудочка сердца у больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от наличия кардиальной автономной нейропатии и компонентов метаболического синдрома / Е. Ю. Лунина, И. С. Петрухин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика . – 2011 . – № 11 . – С. 73 - 78.
72. Кардиальная автономная нейропатия и метаболический синдром у больных сахарным диабетом 2-го типа / Е. Ю. Лунина, И. С. Петрухин // Клиническая медицина. – 2010 . – № 5 . – С. 34 – 38.
73. Суточный профиль артериального давления у больных сахарным диабетом 2-го типа: влияние кардиальной автономной нейропатии (КАН) и

метаболического синдрома (МС) / Е. Ю. Лунина, И. С. Петрухин // Профилактическая медицина. – 2013. – № 2 . – С. 51.

74. Значение индивидуальной гигиены полости рта для пациентов с пародонтитом и сахарным диабетом. Обзор литературы / М. К. Макеева // Клиническая стоматология. – 2011. – № 3 . – С. 40 - 42 .

75. Поражения нервной системы у пациентов с сахарным диабетом / С. П. Маркин // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова . – 2012 . – № 5 . – С. 77 - 80.

76. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени при ожирении и ее взаимосвязь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа / Г. А. Мельниченко, А.Ю. Елисеева, М.В. Маевская // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012 . – № 2 . – С.45 - 51.

77. Нейроиммуноэндокринные изменения при падении пожилых больных с сахарным диабетом типа 2 / К. И. Прощаев, [и др.] // Клиническая геронтология. – 2012. – № 1-2 . – С. 10 - 12 .

78. Неспецифические адаптационные реакции и состояние иммунного статуса у больных сахарным диабетом 2-го типа / Н. А. Белякова, Д. Г. Михайлова, Е. Н. Егорова, Е. Д. Гогина, М. А. Горшкова // Клиническая лабораторная диагностика.- № 3.- С. 14 – 18.

79. Базисная терапия сахарного диабета типа 2 / Н.А. Петунина // Справочник поликлинического врача. – 2008. – № 3. - С.48 - 53.

80. Полиморфизм генов цитокинов при сахарном диабете 2-го типа у женщин России европейского происхождения / В. И. Коненков, [и др.] // Терапевтический архив. – 2012 . – № 10. – С.14 - 21 .

81. Сахарный диабет и воспалительные процессы в полости рта / М.А. Райан // Клиническая стоматология. – 2006. – N 4. - С.62 - 65.
82. Ранний дефицит эритропоэтина при диабетическом поражении почек / М. В. Шестакова, [и др.] // Терапевтический архив. – 2012 . – № 10 . – С.9 – 13.
83. Структурно-функциональные особенности миокарда левого желудочка у больных сахарным диабетом второго типа с сопутствующей артериальной гипертонией / С. А. Роккина // Морфология. – 2006. - № 5. - С. 74.
84. Роль дефицита магния в формировании диабетической автономной кардиальной нейропатии у детей с сахарным диабетом I типа / Д. А. Иванов, Т. А. Расторгуева, С. Ф. Гнусаев, М. А. Горшкова, Е.В. Декутович, В.В. Жмуркин // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2009 . – Т. 54, № 5 . – С. 70 - 75 .
85. Роль нарушений обмена магния у детей с сахарным диабетом I типа в формировании кардиопатии и способ ее метаболической коррекции / Д. А. Иванов, С. Ф. Гнусаев, Г. А. Масюкова, Е. А. Лаврова, С. С. Косарев // Российский вестник перинатологии и педиатрии . – 2011. - № 5. - С. 63 – 70.
86. Современный взгляд на профилактику и коррекцию ранних нарушений углеводного обмена в кардиологической практике / М. Н. Мамедов, [и др.] // Кардиология. – 2012 . – № 9 . – С. 29 - 35 .
87. Реваскуляризация миокарда у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом / А. В. Чвоков // Хирургия. – 2012 . – № 4 . – С.55 - 57.
88. Внесосудистый механизм развития циркуляторных расстройств при сахарном диабете / В. В. Школовой, С. В. Школовой // Верхневолжский медицинский журнал. – 2010 . – № 3. – С. 33 - 35.

89. Хроническая сердечная недостаточность у больных сахарным диабетом: современные представления / О. А. Эттингер // Фарматека . – 2012 . – № 16 . – С.80 – 84.

90. Внутрисердечная гемодинамика и методы ее коррекции у больных сахарным диабетом первого типа : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Агафилова Елизавета Викторовна ; [Пензенский ин-т усовершенств. врачей]. – [б. м.] Саратов: [б. и.], 2003. – 23 с. : табл. - Библиогр.: с. .22 - 23 .

91. Poon, LC, Yang H, Lee JC, et al. ISUOG Interim Guidance on 2019 novel coronavirus infection during pregnancy and puerperium: information for healthcare professionals. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020. doi: 10.1002/uog.22013.

Liu H, Wang LL, Zhao SJ, Kwak-Kim J, Mor G, Liao AH. Why are pregnant women susceptible to COVID-19? An immunological viewpoint. *J Reprod Immunol.* 2020; 139: 103 - 122.

92. Khan MMA, Khan MN, Mustagir MG, Rana J, Haque MR, Rahman M.M. COVID-19 infection during pregnancy: a systematic review to summarize possible symptoms, treatments, and pregnancy outcomes. *medRxiv.* 2020. 10.1101/2020.03.31.20049304

93. Yan J, Guo J, Fan C, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in pregnant women: a report based on 116 cases. *Am J Obstet Gynecol.* 2020; 223(1): 111.e1 - 111.e14.

94. Chen L, Li Q, Zheng D, et al. Clinical characteristics of pregnant women with Covid-19 in Wuhan, China. *N Engl J Med.* 2020; 382(25): e100.

95. Collin J, Bystrom E, Carnahan A, Ahrne M. Pregnant and postpartum women with SARS-CoV-2 infection in intensive care in Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020 May 9. doi: 10.1111/aogs.13901.



96. Jafari M., Pormohammad A., Sheikh Neshin S.A., Ghorbani S., Bose D., Alimohammadi S., Basirjafari S., Mohammadi M., Rasmussen-Ivey C., Razizadeh M.H., Nouri-Vaskeh M., Zarei M.. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2021 Jan 2: e2208. doi: 10.1002/rmv.2208. Epub ahead of print. PMID: 33387448.
97. Takhirovich, D. A., Corners, S. J. A., Shukhratovna, N. G., Shukhratovna, S. D., & Zaynuddinovna, M. G. (2022). COURSE OF COVID-19 IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS. *Web of Scientist: International Scientific Research Journal*, 3(02), 73-76.
98. Nazira, K., Siddikovna, T. G., Davranovna, D. A., Takhirovich, D. A., & Tulkinovich, O. S. (2021). Cardiovascular complications in patients who have had covid on the background of diabetes mellitus 2. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*, 2(3), 37-41.
99. Рустамова Х.Т., Абдуллаева Х.Н., Мирахмедова М.П. Клинико-диагностическое значение изменений активности// *Журн. теорет. и клин. медицины.* – 2011. – №7. – С. 56-59.
100. Nurdlie RC. Fine tuning of glucose concentrations. *Trends in Biochemical Sciences.* 1985; 10(2): 70–75. DOI: 10.1016/0968-0004(85)90236-1
101. Северин ЕС, Алейникова ТЛ, Осипов ЕВ. Биохимия. М: Медицина; 2000. 164с. [Severin ES, Aleynikova TL, Osipov EV. *Biokhimiya.* Moscow: Meditsina; 2000. 164p.]
102. Марра Р, Греннер Д, Мейес П, Родуэлл В. Биохимия человека. Том 1. М: Мир; 1993. 381 с. [Marra R, Grenner D, Meyes P, Roduell V. *Biokhimiya cheloveka.* Vol 1. Moscow: Mir; 1993. 381 p.]

103. Мухамеджанов ЭК. Взаимосвязь между обменом нутриентов на уровне аланинового цикла в зависимости от действия факторов окружающей среды. Автореферат диссертации д.м.н. по специальности 03.00.04 – биологическая химия. Алма-Ата; 1990. 42 с. [Mukhamedzhanov EK. Vzaimosvyaz'mezhdu obmenom nutrientov na urovne alaninovogo tsikla v zavisimosti ot deystviya faktorov okruzhayushchey sredy [Dissertation]. Alma-Ata; 1990.]

104. Rabinowits D, Zierler KI. Forearm metabolism in obesity and its response to intraarterial insulin. *The Journal of Clinical Investigation*. 1962;41(12):2173–2181. DOI: 10.1172/JCI104676

105. Wise JK, Hendler R, Felig P. Evaluation of Alpha-Cell Function by Infusion of Alanine in Normal, Diabetic and Obese Subjects. *New England Journal of Medicine*. 1973;288(10):487–490. DOI: 10.1056/NEJM197303082881003

106. Linn T, Geyer R, Prassek S, Laube H. Effect of dietary protein intake on insulin secretion and glucose metabolism in insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1996;81(11):3938–3943.

DOI: 10.1210/jc.81.11.3938

107. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения/ под ред. С22 И.И.Дедова ,М.В.Шестаковой. – 2011г -480с.)

108. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2017; 20(1): 13–41.

109. Бондарь И.А., Климонтов В.В., Надев А.П., Рогова И.П. Почки при сахарном диабете: патоморфология, патогенез, ранняя диагностика, лечение. Новосибирск: НГТУ; 2008.

110. Томилина Н.Л. Диабетическая нефропатия. Практическая нефрология. 1998; 1. [Tomilina NL. Diabeticheskaya nefropatiya. Practical Nephrology. 1998; 1. (In Russ).]
111. Rabcin R, Fervenza FC. Renal Hypertrophy and Kidney Disease in Diabetes. *Diabetes Metab Rev.* 1996; (12): 217—241.
112. Кисельникова О.В. Прогнозирование и ранняя диагностика диабетической нефропатии у детей: Дис. ...канд. мед.наук. Ярославль; 2017.
113. Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenenti P. Clinical practice. Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2002; 346(15): 1145-1151.
114. Шишко О.Н., Мохорт Т.В., Константинова Е.Э. и др. Роль эндотелиального фактора роста сосудов в патогенезе диабетической нефропатии. *Медицинский журнал.* 2013. 1(43): 132-135.