

НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И ИХ ИСХОДЫ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19



© В.В. Салухов*, А.А. Минаков, Т.Г. Шарыпова, А.А. Кононова, В.А. Сурхаева

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург

ОБОСНОВАНИЕ. Сахарный диабет (СД) является предрасполагающим фактором развития многих инфекционных осложнений. В многочисленных исследованиях показана ассоциированность гипергликемии у больных СД с высоким риском более неблагоприятного течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Однако зачастую гипергликемия выявляется у пациентов с COVID-19, не имеющих анамнеза СД. Остаются неясными этиологические факторы, вызывающие подобные нарушения углеводного обмена, стойкость этих нарушений и особенности течения, а также их сравнительное влияние на исходы COVID-19 и дальнейший прогноз пациентов.

ЦЕЛЬ. Изучить распространенность и характер нарушений углеводного обмена у больных со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19, а также через 6 мес после нее.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Обследованы госпитализированные пациенты с подтвержденным диагнозом COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения. Медицинские вмешательства вне протокола ведения пациентов отсутствовали. Наблюдение проводилось в период стационарного лечения COVID-19 и спустя 6 мес после выписки. Оценивались данные анамнеза, уровни глюкозы плазмы натощак, гликированного гемоглобина, результаты компьютерной томографии легких, принимаемая лекарственная терапия. Для оценки параметров были применены методы описательной статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В исследование были включены 280 пациентов с медианой возраста $61,5 \pm 14,2$ года. В стационаре нарушения углеводного обмена были выявлены у 188 человек (67%), остальные пациенты (33%) характеризовались нормогликемией. Пациенты с гипергликемией были стратифицированы следующим образом: группу с установленным диагнозом СД 2 типа (СД2) до COVID-19 составили 56 (20%) пациентов, в группу со стероид-индуцированной гипергликемией вошли 95 (34%) больных, в группу стрессовой гипергликемии — 20 (7%) пациентов, с недиагностированным СД — 17 (6%) пациентов. В постковидный период (через 6 мес) нормальный уровень гликемии в той же выборке был выявлен уже у 199 лиц (71,4%); у 8 (3%) человек были диагностированы новые случаи СД. Летальность составила 3,6% ($n=10$): в группе стероид-индуцированной гипергликемии 8 человек и в группе недиагностированного СД — 2 человека.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Применение системных глюкокортикоидов у госпитализированных пациентов с COVID-19 приводит к высокой частоте возникновения стероид-индуцированной гипергликемии, которая носит обратимый характер. Около 6% госпитализированных пациентов с COVID-19 имели недиагностированный СД2 и не получали сахароснижающую терапию. Наибольшая летальность была отмечена в группе стероид-индуцированной гипергликемии, что позволяет сделать вывод о роли последней в наибольшей степени ухудшает прогноз пациентов. Пациенты, имеющие впервые выявленную гипергликемию безотносительно уровня гипергликемии, характеризуются более неблагоприятным течением.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19; сахарный диабет; синдром гипергликемии; стероид-индуцированная гипергликемия; стрессовая гипергликемия

CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS AND THEIR OUTCOMES IN THE LONG-TERM PERIOD IN HOSPITALIZED PATIENTS WITH COVID-19

© Vladimir V. Salukhov*, Alexey A. Minakov, Tatyana G. Sharypova, Alena A. Kononova, Victoria A. Surkhaeva

Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St Petersburg, Russia

BACKGROUND: Diabetes mellitus (DM) is a predisposing factor for the development of many infectious complications. Numerous studies have demonstrated the association of hyperglycemia in patients having DM with a high risk of a more unfavorable course of COVID-19. However, hyperglycemia is often detected in patients with a COVID-19 not having anamnesis of DM. The following remains unclear: the etiological factors causing such disorders of carbohydrate metabolism, the persistence of these disorders and the characteristics of the course, as well as their comparative effect on the outcomes of COVID-19 and the further prognosis of patients.

AIM: To study the prevalence and nature of carbohydrate metabolism disorders in patients with moderate to severe course of COVID-19, as well as 6 months after it.

MATERIALS AND METHODS: Hospitalized patients with a confirmed diagnosis of COVID-19 of moderate and severe course of the disease were examined. There were no medical interventions outside recommendations of patient management. The observation was carried out during two time periods: inpatient treatment of a COVID-19 and 6 months

after discharge. The following were evaluated: anamnesis data, the level of fasting plasma glucose; HbA_{1c}, the results of computed tomography of the lungs, the drug therapy taken in all patients. Descriptive statistics methods were used to evaluate the parameters.

RESULTS: The study included 280 patients with a median age of 61.5±14,2 years. During the disease, a violation of carbohydrate metabolism was detected in 188 people (67%), the remaining patients (33%) made up the normoglycemia group. Patients with hyperglycemia were stratified in a following way: a group with an established diagnosis of DM before COVID-19 included — 56 people (20%), a group with steroid-induced hyperglycemia (SIH) — 95 people (34%), a group of stress-induced hyperglycaemia — 20 people (7%), with undiagnosed diabetes — 17 people (6%). In the postcovid period (after 6 months), the normal level of glycemia in the same sample group was observed in 199 people (71.4%); 8 people (3%) were diagnosed with new cases of DM. The mortality rate was 10 people (3.6%) in the group of SIH (8 people) and undiagnosed DM (2 people).

CONCLUSION: The use of glucocorticoids in hospitalized patients with COVID-19 leads to high incidence of SIH, which has reversible character. About 6% among hospitalized patients with a COVID-19 had undiagnosed DM and were not receiving antihyperglycemic therapy. The highest mortality was noted in the group of SIH, which allows us to conclude that SIH worsens the prognosis of patients to the greatest extent. Patients with newly diagnosed hyperglycemia, regardless of the level of hyperglycemia, are characterized by a more unfavorable course.

KEYWORDS: COVID-19; diabetes mellitus; hyperglycemia syndrome; steroid-induced hyperglycemia; stress-induced hyperglycaemia

ОБОСНОВАНИЕ

Новую коронавирусную инфекцию 30 января 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определила чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения международного масштаба, а 11 марта того же года уже признала ее пандемией [1]. Все возрастающее количество подтвержденных случаев заболевания и летальных исходов по всему миру дает право считать пандемию Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) одним из самых серьезных вызовов нового времени для всего человечества [2].

Исследования показали, что лица пожилого возраста, а также пациенты с сопутствующей патологией подвергаются более высокому риску тяжелого течения новой коронавирусной инфекции [3, 4]. Также имеются сведения о влиянии SARS-CoV-2 на углеводный обмен с развитием гипергликемии, что, в свою очередь, безусловно, ухудшает течение COVID-19 [5]. Гипергликемия — это предрасполагающий фактор к развитию наибольшего процента инфекционных осложнений в мочеполовой и дыхательной системе. Известны следующие механизмы влияния гипергликемии на частоту инфекционных осложнений: снижение клеточного иммунитета с ухудшением хемотаксиса и фагоцитарной активности, повышение экспрессии цитокинов и других медиаторов воспаления, снижение антиоксидантной защиты, снижение гуморального иммунитета, повышение вирулентности некоторых патогенов, снижение концентрации IgA в барьерных слизистых [6]. Связь гипергликемии с высоким риском тяжелого течения COVID-19 подтверждается данными исследования Yan Y., что дает право рассматривать гипергликемию как предиктор неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19 [7]. Особенный интерес вызывают данные Sorrelli A., продемонстрировавшего, что пациенты с впервые выявленной гипергликемией имеют худшие исходы COVID-19 [8].

На данный момент можно выделить следующие причины нарушений углеводного обмена (НУО) у госпитализированных пациентов с COVID-19:

1. увеличение на фоне стресса и инфекционного процесса секреции контринсулярных гормонов — глюкокортикостероидов (ГКС) — и провоспалительных

- циитокинов, которые способствуют снижению чувствительности тканей к инсулину;
2. применение ГКС в ходе патогенетической терапии COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения;
3. прекращение приема пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) в условиях стационара или выбор неадекватной альтернативной сахароснижающей терапии;
4. прямое повреждающее действие SARS-CoV-2 на β -клетки поджелудочной железы, как усугубляющее патогенетические дефекты предсуществующего сахарного диабета (СД), так и вызывающее впервые развившийся случай.

Повреждающее действие может объясняться тем, что SARS-CoV-2 для проникновения в клетку использует рецептор ангиотензинпревращающего фермента-2 (АПФ-2), который экспрессируется не только в легких, но и во многих других органах и тканях, в том числе и в β -клетках поджелудочной железы. Недавно установлено, что, помимо АПФ-2, вирус SARS-CoV-2 может проникать в островковый аппарат поджелудочной железы и через рецепторы дипептидилпептидазы-4 и мембрано-связанной сериновой протеазы 2 типа, из чего следует, что вирус способен вызвать непосредственное повреждение β -клеток как в период коронавирусной инфекции, так и после нее [9].

Это позволяет говорить о существовании двусторонней связи между COVID-19 и СД: СД ассоциирован с повышенным риском тяжелого течения COVID-19, а COVID-19, в свою очередь, приводит к ухудшению течения СД и развитию его новых случаев [10].

В то же время необходимо учитывать и то, что начавшаяся с июня 2020 г. эскалация применения системной глюкокортикоидной терапии в рамках патогенетического лечения COVID-19 стала новым серьезным фактором утраты гликемического контроля у пациентов с СД и самостоятельной причиной развития впервые выявленных НУО [11].

Изучение частоты встречаемости НУО у больных со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19, их стойкости и сравнительного влияния на течение и прогноз заболевания представляет большой научный и практический интерес [12].



Рисунок 1. Дизайн исследования.

Примечание. ПЦР — полимеразная цепная реакция; КТ — компьютерная томография; СД — сахарный диабет; ГКС — глюкокортикостероиды; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить распространенность и характер НУО у больных со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19, а также через 6 мес после нее.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование проводилось в перепрофилированных клиниках Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (ВМедА) для оказания помощи госпитализированным больным с COVID-19.

Время исследования. С декабря 2020 г. по сентябрь 2021 г. Пациенты наблюдались в период стационарного лечения (периковидный период), а также через 6 мес после выписки (постковидный период).

Исследуемые популяции (одна или несколько)

В анализируемую когорту пациентов вошли 280 госпитализированных жителей Санкт-Петербурга, заболевших COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения.

Критерии включения: возраст более 18 лет, подтвержденный COVID-19 по результатам положительного ПЦР-результата исследования мазка из носо- и ротоглотки на вирус SARS-CoV-2, рентгенологическое подтверждение коронавирусной пневмонии.

Критерии исключения: СД 1 типа (СД1), беременность и период лактации, отсутствие желания участвовать в исследовании.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции (или нескольких выборок из нескольких изучаемых популяций)

Изучаемая группа была сформирована методом сплошной выборки: все пациенты, госпитализированные в ВМедА в обозначенный период с подтвержденным диагнозом COVID-19 и соответствующие критериям включения, вошли в исследование. Выборка формировалась произвольным способом.

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое обсервационное проспективное одноразовое исследование, получившее название «**П**роспективная **О**ценка нарушений углеводного **О**бмена у **Г**оспитализированных пациентов с COVID-19» (**ПРОЛОГ**) (рис. 1).

Сбор оцениваемых параметров осуществлялся рабочей группой исследователей в период стационарного лечения и через 6 мес после выписки при очном или дистанционном контакте.

Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований)

Все пациенты, госпитализированные с новой коронавирусной инфекцией, получали лечение по поводу основного (COVID-19) и сопутствующих заболеваний в рамках существующих клинических рекомендаций. На фоне лечения проводился клиничко-лабораторный мониторинг вплоть до наступления исхода заболевания: выздоровление или летальный исход. Спустя 6 мес после

выписки проводилась оценка НУО или регистрация летального исхода. Медицинские вмешательства вне протокола ведения пациентов с COVID-19 и сопутствующими заболеваниями отсутствовали.

Методы

Госпитализированные пациенты имели среднетяжелую или тяжелую формы COVID-19 в соответствии с разработанными и утвержденными временными рекомендациями [13]. В целях объективизации НУО оценивались следующие данные: уровни гликемии плазмы натощак (ГПН), гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), степень поражения легочной ткани по результатам КТ легких, анамнестические указания на наличие СД 2 типа (СД2) до заболевания COVID-19, прием ГКС в качестве патогенетической терапии COVID-19. Через 6 мес после выздоровления и выписки из стационара у включенных в исследование лиц повторно оценивались НУО с исследованием ГПН и HbA_{1c} , либо фиксировался факт смерти. Учет и оценка сопутствующей патологии и ее динамики через 6 мес в ходе настоящего исследования не проводились. ГПН определялась спектрофотометрическим методом на биохимическом анализаторе HITACHI-917, а также с помощью глюкометра Contour TS, HbA_{1c} оценивался методом иммунотурбидиметрии с помощью анализатора Beckman Coulter AU 480/680. СД диагностировали в соответствии с клиническими рекомендациями с учетом лабораторных показателей, данных анамнеза и медицинской документации [14].

Статистический анализ

Объем выборки предварительно не рассчитывался. Исследуемые параметры были занесены в электронную базу данных Microsoft Office Excel 2017 (Microsoft Corp., США). Для статистической обработки использовалась программа Microsoft Office Excel 2017 (Microsoft Corp., США). Описание количественных данных, имеющих нормальное распределение, представлено средним арифметическим (M) и стандартным отклонением (SD) в виде M (SD). Количественные признаки, не подчиняющиеся закону нормального распределения, представлены в виде медиан и межквартильного интервала (1 и 3 квартили) — Me [Q1; Q3]. Качественные данные представлены в виде абсолютных (n) и/или относительных (%) частот.

Этическая экспертиза

Проверка протокола этическим комитетом не осуществлялась ввиду того, что исследование носило наблюдательный характер, медицинские назначения и вмешательства вне рекомендаций ведения пациентов отсутствовали.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 280 пациентов, проходящих стационарное лечение со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19. Медиана возраста исследуемых составила 61,5 [47,3; 75,7] года. Распределение по гендерному признаку имело относительно равномерный характер: доля мужчин составила 52,9%, доля женщин — 47,1%.

В изучаемой группе состоялось следующее стартовое распределение пациентов по степени тяжести: среднетяжелым течением COVID-19 с объемом поражения КТ 1–2 характеризовались 204 пациента, тяжелое течение (КТ 3–4) отмечено у 76 больных, при этом не достигнув значимой разницы между группами в возрасте: 59 [43,6; 74,4] лет и 63 [52,6; 73,4] года соответственно.

В когорте госпитализированных с COVID-19, сформированной методом сплошной выборки, доля пациентов, у которых диагностированы НУО, составила 188 (67%) человек из общего числа, остальные пациенты (33%) характеризовались нормогликемией. При этом медиана возраста пациентов с НУО соответствовала 63,5 [50,6; 76,4] года, в то время как возраст пациентов без НУО равнялся 55 [39,9; 70,1] годам.

Все пациенты с НУО в периковидном периоде были разделены на 4 группы в соответствии с критериями, изложенными в табл. 1.

Группу лиц с предсуществующим СД2 до COVID-19 составили 56 (20%) пациентов, группу пациентов со стероид-индуцированной гипергликемией (СИГ) — 95 (34%) человек, в группу стрессовой гипергликемии вошли 20 (7%) человек, с не диагностированным до госпитализации (впервые выявленным) СД — 17 (6%) человек.

Среди больных с НУО тяжелое течение COVID-19 (с объемом поражения КТ 3–4) было отмечено в группе СД2 в 35% случаев, в группе СИГ — в 37,5%, в группе стрессовой гипергликемии — в 10%, в группе недиагно-

Таблица 1. Нарушения углеводного обмена при новой коронавирусной инфекции и критерии, их определяющие

Вид нарушения углеводного обмена	Анамнез СД или прием ССП	ГПН, ммоль/л	HbA_{1c} , %	Прием ГКС
СД, ранее установленный	+	Зависит от предшествующего контроля гликемии		
СД, впервые выявленный (недиагностированный)		≥7,0	≥6,5	
Стрессовая гипергликемия		≥7,0	<6,5	
Стероид-индуцированная гипергликемия		≥7,0	<6,5	+

Примечание. СД — сахарный диабет; ССП — сахароснижающие препараты; ГПН — глюкоза плазмы натощак; ГКС — глюкокортикостероиды; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

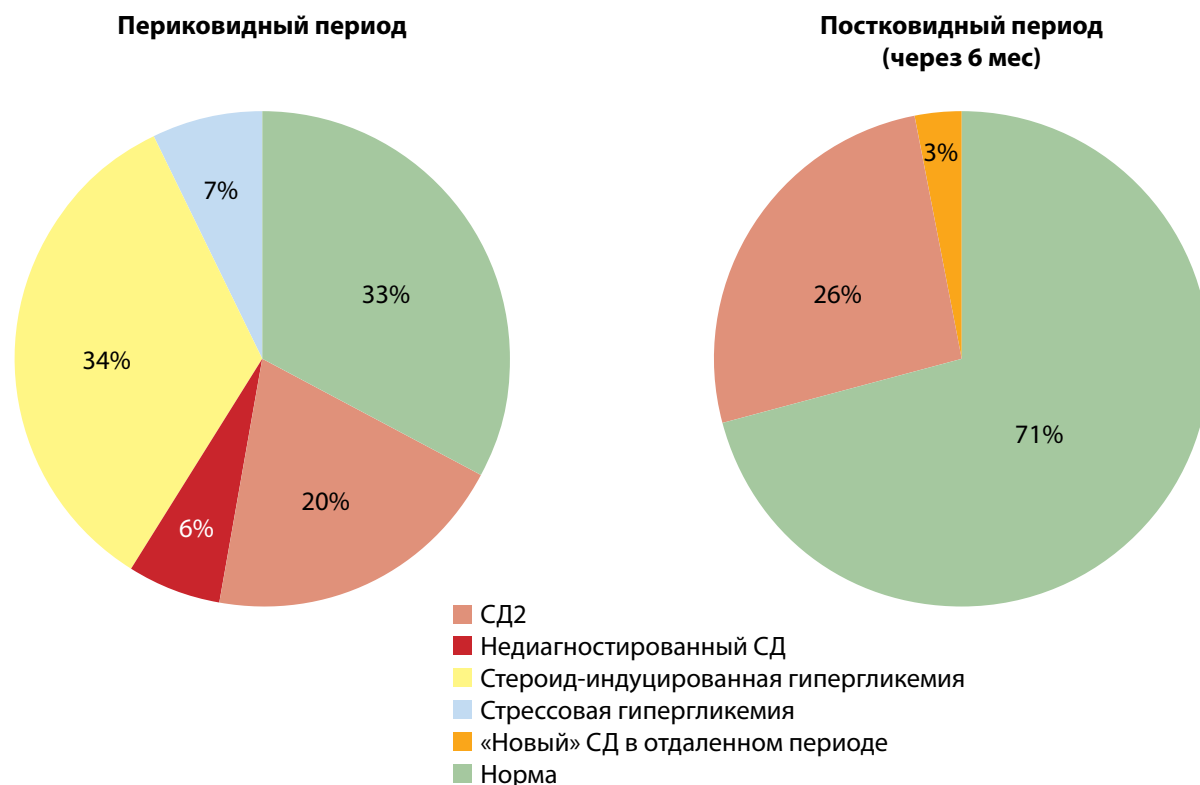


Рисунок 2. Структура нарушений углеводного обмена у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией и через 6 месяцев после выписки.

Примечание. СД — сахарный диабет; СД2 — сахарный диабет 2 типа; «новый» СД в отдаленном периоде — впервые выявленный СД в исходе стероид-индуцированной гипергликемии.

стированного (впервые выявленного) СД — в 25%. Примечательно, что у пациентов без НУО тяжелое течение COVID-19 выявлено в 15,2% случаев (табл. 2).

Средний уровень гликемии у пациентов с НУО в периковидный период составил в группе СД2 11,3 ммоль/л (95% доверительный интервал — ДИ 9,5–13,1), у пациентов с недиагностированным СД — 12,5 ммоль/л (95% ДИ 8,1–16,9), с СИГ — 7,5 ммоль/л (95% ДИ 6,8–8,4), со стрессовой гипергликемией — 7,7 ммоль/л (95% ДИ 6,8–8,6), с нормогликемией — 5,4 ммоль/л (95% ДИ 4,3 — 6,6). С учетом сохраняющейся гипергликемии пациенты выписывались на базис-болюсной инсулинотерапии в амбулаторное звено, следующий контроль гликемических показателей проводился через полгода.

В постковидном периоде через 6 мес после выписки из стационара состоялось следующее распределение пациентов по показателям, характеризующим углеводный обмен: нормогликемия в отсутствие сахароснижающих препаратов выявлена у 199 пациентов (71,4%); у 8 человек (3%) из группы СИГ сохранялась гипергликемия, которая требовала постоянного применения ПССП и была верифицирована как новые случаи СД. Группы недиагностированного (впервые выявленного) СД и СД2, будучи суммированными, составили 73 пациента (26%) (рис. 2).

В исследуемой выборке к 6-му месяцу летальность составила 3,6% (n=10) с медианой возраста 67 лет [47,6; 86,4]. Из них 80% (8 мужчин) пришлось на группу с СИГ: 5 пациентов в период госпитализации

Таблица 2. Встречаемость тяжелой формы новой коронавирусной инфекции (КТ 3–4) среди пациентов с нарушениями углеводного обмена

Характер дисгликемии	Количество пациентов, абс.	Доля пациентов с КТ3–4, абс. (%)
СД2 до COVID-19	56	20 (35,7)
Стероид-индуцированная гипергликемия	95	36 (37,9)
Недиагностированный СД	17	4 (23,5)
Стрессовая гипергликемия	20	2 (10)
Нормогликемия	92	14 (15,2)

Примечание. СД — сахарный диабет; СД2 — сахарный диабет 2 типа; КТ — компьютерная томография.

Таблица 3. Характеристика среднего уровня гликемии в исследуемых группах относительно количества умерших за период наблюдения

Характер нарушений углеводного обмена	Средний уровень гликемии в периковидный период, ммоль/л	Количество умерших за период наблюдения, абс.
СД2 до COVID-19	11,3	0
Недиагностированный СД	12,5	2
Стероид-индуцированная гипергликемия	7,5	8
Стрессовая гипергликемия	7,7	0

Примечание. СД — сахарный диабет; СД2 — сахарный диабет 2 типа

и 3 человека в постковидном периоде. Оставшиеся 20% (2 женщины), относившиеся к группе недиагностированного (впервые выявленного) СД, умерли в постковидном периоде (табл. 3).

Особый интерес вызывают пациенты, у которых в постковидном периоде СИГ реализовалась в СД (n=8). Среди них 6 лиц мужского пола (возраст 50–57 лет) перенесли COVID-19 среднетяжелого течения (с объемом поражения легких от 20 до 44%) и 2 женщины (возрастом 61 и 64 года) в период госпитализации характеризовались тяжелым течением коронавирусной пневмонии с объемом поражения легких 60 и 65%. Все пациенты имели сопутствующую коморбидную патологию: у 2 мужчин — ишемическая болезнь сердца без хронической сердечной недостаточности; 2 мужчин страдали гипертонической болезнью I стадии, 3 мужчин имели алиментарное ожирение 1-й степени, 3 — избыточную массу тела, у обеих женщин диагностирована гипертоническая болезнь II стадии, алиментарное ожирение 2-й и 3-й степени. В период госпитализации СИГ была верифицирована на основании выявления ГПН от 7,1 до 8,86 ммоль/л на фоне применения ГКС-терапии, при $HbA_{1c} < 6,5\%$. Максимальные дозы ГКС-терапии были представлены (в пересчете на дексаметазон) следующим образом: 1 мужчина — 40 мг, 3 мужчин — 20 мг, 2 мужчин — 6 мг, 2 женщины — 24 мг с последующим снижением доз и отменой не позднее 10 сут после начала терапии. Сахароснижающая терапия у данных пациентов в период госпитализации была представлена базис-болюсной инсулинотерапией в диапазоне общей суточной дозы 18–106 Ед. В среднем срок стационарного лечения в данной группе составил 13,5 койко-дня. После установления стойкого характера НУО и верификации СД пациентам на амбулаторном этапе назначена пероральная сахароснижающая терапия с положительным эффектом.

Нежелательные явления в ходе исследования не выявлены.

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборки и резюме исследования.

В ходе исследования ПРОЛОГ продемонстрировано, что НУО в период стационарного лечения COVID-19 встречаются у большинства пациентов — в 67% случаев. Впервые выявленные гипергликемии (при $HbA_{1c} < 6,5\%$) преобладают среди НУО и составляют 41% объема всей выборки (61,2% выборки больных с НУО), встречаясь в 34% случаев в виде СИГ (50,5% выборки больных с НУО) и в 7% случаев, интерпретированных нами как стрессовая гипергликемия (10,6% выборки больных с НУО). На долю диагностированного и недиагностированного СД приходится лишь

20 и 6% пациентов соответственно. Через 6 мес после выписки из 41% с впервые выявленной гипергликемией отмечено лишь 3% (7% выборки больных с НУО) пациентов со стойкими НУО (все из группы СИГ), которые верифицированы как новые случаи СД. Таким образом, в 93% случаев впервые выявленные в стационаре гипергликемии (стероид-индуцированная и стрессовая) в постковидный период полностью нивелируются.

Летальность в исследовании составила 3,6% (n=10), будучи наиболее высокой в группе СИГ (n=8). Остальные смертельные исходы (n=2) состоялись в постковидный период в группе, которая была интерпретирована в стационаре как недиагностированный (впервые выявленный) СД.

Сопоставление с другими публикациями и клиническая значимость результатов

К настоящему времени в целом ряде исследований продемонстрировано, что СД увеличивает тяжесть течения COVID-19, а гипергликемия является уставленным предиктором более высокой смертности у больных COVID-19 [15]. Вместе с тем анализ выживаемости пациентов с COVID-19 показывает, что пациенты с впервые возникшей гипергликемией в период активного инфекционного процесса имеют худшие исходы по сравнению с больными с гипергликемией предсуществующего СД [8]. Это придает особое значение впервые выявленным в исследовании гипергликемиям, основную долю которых в настоящее время составляют НУО, вызванные приемом ГКС. В мировом медицинском сообществе сегодня применяется термин СИГ [16, 17], которая отделяется от стероид-индуцированного СД следующими критериями: последний диагностируется при длительном (>12 нед) применении супрафизиологических доз ГКС (>20 мг/сут преднизолона или его эквивалента), а также при $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ и/или значениями гликемии, соответствующими диабетическому диапазону [18]. Таким образом, в условиях краткосрочной глюкокортикоидной терапии при среднетяжелых и тяжелых формах COVID-19, обычно не превышающей 10–14 дней, и с учетом исходного уровня $HbA_{1c} < 6,5\%$ более обоснованным видится, что данное НУО следует интерпретировать как синдром гипергликемии, преходящий характер которого убедительно доказан в нашем исследовании. Принято считать, что распространенность СИГ зависит от дозы и способа применения препарата из класса ГКС. Пожилой возраст, индекс массы тела ≥ 30 кг/м² с приоритетным распределением жира в области живота, семейный анамнез диабета или его большая длительность, факт гестационного диабета в анамнезе влияют на риск ее развития. Предыдущие исследования показывают, что 2% случаев диабета в популяции первичной медицинской помощи связаны

с терапией ГКС, а соотношение появления диабета с началом лечения ГКС в различных исследованиях описано в диапазоне от 1,36 до 2,31% [19]. В некоторых работах показано, что у пациентов без СД в анамнезе в 70% случаев развивается гипергликемия при введении соответствующих доз ГКС [20]. Согласно другим исследованиям, частота СИГ составляет от 20 до 50% [21, 22]. На данный разброс значений может оказывать ряд факторов: возраст исследуемых, доминирующая патология, дозировка применяемых препаратов, особенности гликемического контроля. Диагностические подходы к выявлению СИГ у пациентов, принимающих ГКС, имеют особенности: на фоне высокой среднесуточной гликемии уровень ГПН может быть нормальным, особенно когда ГКС короткого или промежуточного действия вводят однократно утром, что может в начале госпитализации приводить к гиподиагностике, в связи с чем необходимо оценивать уровень гликемии во второй половине дня [23].

Ретроспективные данные показали, что, подобно гипергликемии при СД, СИГ также отрицательно влияет на результаты лечения пациентов, повышая вероятность неблагоприятных исходов [24]. Однако сегодня отсутствуют исследования по сравнительной оценке СИГ и гипергликемии у больных СД, связанной с утратой гликемического контроля. В настоящем исследовании ПРОЛОГ в условиях COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения выявлено, что, несмотря на менее выраженную гипергликемию, СИГ демонстрирует более негативное влияние на углеводный обмен и прогноз. При этом важно учесть, что пациенты из групп СИГ и СД2 характеризовались сопоставимой тяжестью течения COVID-19 и объемом поражения легких.

Еще одним вариантом впервые возникшей гипергликемии в стационаре у пациентов с COVID-19 является стрессовая гипергликемия, которая соответствует критериям СД, но с $HbA_{1c} < 6,5\%$. Стрессовая гипергликемия возникает на фоне тяжелой соматической патологии (стресса) и нивелируется по мере улучшения состояния или выздоровления. Стрессовая гипергликемия всегда носит транзиторный характер и обусловлена прежде всего повышенной продукцией контринсулярных гормонов в ответ на стресс, индуцированный основным заболеванием. В этом смысле патофизиологическая основа для развития стрессовой гипергликемии во многом пересекается с СИГ, при которой высокий уровень ГКС обусловлен не эндогенной продукцией, а экзогенным введением. В ряде исследований показано, что отрицательное влияние стрессовой гипергликемии на прогноз у пациентов, не страдающих СД, как минимум такое же, как у больных СД [25]. Несмотря на малую выборку умерших пациентов, нельзя не отметить, что в нашем исследовании больные со стрессовой гипергликемией имели более благоприятные исходы в течение 6 мес наблюдения, чем пациенты с СИГ. По-видимому, это отражает «дозозависимый» характер вызываемых метаболических нарушений, которые индуцирует сравнительно меньшая стрессовая эндогенная продукция контринсулярных гормонов по сравнению с супрафизиологическими концентрациями экзогенных ГКС. Кроме того, нельзя не учитывать и то, что группа стрессовой гипергликемии включала пациентов с меньшим объемом поражения легочной ткани, что также могло определять более позитивный прогноз.

Новые случаи СД (3% исходной выборки), в которые реализовалась СИГ, выявленные спустя 6 мес после выписки из стационара, требуют анализа, осмысления и динамического наблюдения. Формулировка их прогноза в данном контексте в настоящее время не определена не только ввиду отсутствия четких критериев, но и в связи с отсутствием понимания этиологии, перспективной длительности возникшего состояния, типа диабета, стойкости патофизиологических изменений β -клеток и их характера. Эксперты ВОЗ, пересмотревшие в 2019 г. классификацию СД (пока не принята в РФ), предусмотрели группу «неклассифицированный сахарный диабет» [26]. И сегодня, в условиях неопределенности, в данную группу, по-видимому, можно отнести эти случаи впервые возникшего СД после перенесенного COVID-19. Но важно отметить, что через 6 мес после COVID-19 эти пациенты, дебютировавшие с новыми случаями СД, достигают целевых значений гликемии, принимая ПССП. Это позволяет предположить патофизиологический сценарий СД2, что, возможно, будет скорректировано при последующем наблюдении за этими пациентами. Дальнейшие исследования этого нового состояния прольют свет на его патогенетические и клинические особенности и позволят более точно определить диагноз и подходы к лечению.

Ограничения исследования

Исследование носило наблюдательный характер. Ограничениями данного исследования являются небольшая выборка пациентов и отсутствие оценки коморбидной патологии в ходе исследования с многофакторным статистическим анализом данных, повлиявшие на течение и исходы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

НУО было свойственно преимущественно пожилой возрастной группе: медиана возраста 63,5 [50,6; 76,4] года, группа без НУО во время лечения характеризовалась возрастом 55 [39,9; 70,1] лет. Течение COVID-19 сопровождалось в 67% случаев НУО, при этом в 34% случаев дисгликемия имела стероид-индуцированный характер. Применение системных ГКС в лечении инфекционного заболевания (COVID-19) приводит к возникновению значимой СИГ обратимого характера преимущественно у пациентов пожилого возраста. Нормализация уровня гликемии после выписки из стационара и прекращение применения ГКС закономерно наблюдались в 93% случаев, увеличив группу с нормальным уровнем гликемии до 71% (без приема сахароснижающих препаратов). У 3% пациентов во время стационарного лечения или после выписки был диагностирован СД. Важно отметить, что гипергликемия имела значимо более высокие значения у пациентов, страдающих недиагностированным СД в период лечения COVID-19, по сравнению с остальными больными. Наибольшая летальность отмечена в группе СИГ, которая пришлась на периковидный период, и, в существенно меньшей степени, в группе недиагностированного СД в постковидный период. Таким образом, именно впервые возникшая СИГ ассоциирована с более неблагоприятным прогнозом и более высокой частотой НУО в отдаленном периоде.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием и публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Салухов В.В. — научное руководство проводимым исследованием, разработка концепции исследования, интерпретация результатов, анализ литературы, написание текста статьи, редакционная правка; Минаков А.А. — дизайн исследования, анализ литературы, анализ данных, интерпретация результатов, написание

текста рукописи; Шарыпова Т.Г. — обработка материала и написание текста статьи; Кононова А.А. — обработка материала и написание текста статьи; Сурхаева В.А. — обработка материала и написание текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Благодарности. Авторы выражают благодарность сотрудникам 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) им. академика Н.С. Молчанова, внесшим значительный вклад в выполнение исследования ПРОЛОГ в период работы в режиме перепрофилированного стационара для оказания помощи больным с COVID-19.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Coronavirus 2019-nCoV, CSSE [Internet]. *Coronavirus 2019-nCoV Global Cases by Johns Hopkins CSSE* [cited 03.10.22]. Available from: <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>
2. World Health Organization. Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet] 2020 [cited 03.10.22]. Available from: https://web.archive.org/web/20201012153053if_/https://covid19.who.int/table
3. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1199-1207. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>
4. Салухов В.В., Харитонов М.А., Крюков Е.В., и др. Актуальные вопросы диагностики, обследования и лечения больных с COVID-19-ассоциированной пневмонией в различных странах и континентах // *Медицинский совет.* — 2021. — Т. 382. — №21. — С. 96-102. [Salukhov VV, Kharitonov MA, Kryukov EV, et al. Topical issues of diagnostics, examination and treatment of patients with covid-19-associated pneumonia in various countries and continents. *Medical Council.* 2021;382(21):96-102. (In Russ.)). doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-21-96-102>
5. WHO. Novel coronavirus [Internet]. China. Jan 12, 2020. [cited Jan 19, 2020]. Available from: <http://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/>
6. Кукушкин Г.В., Старостина Е.Г. Инфекции у больных сахарным диабетом // *PMЖ.* — 2016. — Т. 24. — №20. — С. 1327-1333. [Kukushkin GV, Starostina EG. Infections in diabetics (lecture). *RMJ.* 2016;24(20):1327-1333. (In Russ.)).
7. Yan Y, Yang Y, Wang F, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with severe covid-19 with diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020;8(1):e001343. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001343>
8. Coppelli A, Giannarelli R, Aragona M, et al. Hyperglycemia at Hospital Admission Is Associated With Severity of the Prognosis in Patients Hospitalized for COVID-19: The Pisa COVID-19 Study. *Diabetes Care.* 2020;43(10):2345-2348. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-1380>
9. Yang J-K, Lin S-S, Ji X-J, Guo L-M. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol.* 2010;47(3):193-199. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-009-0109-4>
10. Pal R, Bhadada SK. COVID-19 and diabetes mellitus: An unholy interaction of two pandemics. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):513-517. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.049>
11. Харитонов М.А., Салухов В.В., Крюков Е.В., и др. Вирусные пневмонии: новый взгляд на старую проблему (обзор литературы). *Медицинский совет.* — 2021. — Т. 47. — №16. — С. 60-77. [Kharitonov MA, Salukhov VV, Kryukov EV, et al. Viral pneumonia: a new look at an old problem (review). *Med Counc.* 2021;47(16):60-77. (In Russ.)). doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-60-77>
12. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Шестакова М.В., и др. Контроль гликемии и выбор антигипергликемической терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и COVID-19: консенсусное решение совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов // *Сахарный диабет.* — 2022. — Т. 25. — №1. — С. 27-49. [Dedov II, Mokrysheva NG, Shestakova MV, et al. Glycemia control and choice of antihyperglycemic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and COVID-19: a consensus decision of the board of experts of the Russian association of endocrinologists *Diabetes Mellitus.* 2022;25(1):27-49. (In Russ.)). doi: <https://doi.org/10.14341/DM12873>
13. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., и др. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Министерство здравоохранения Российской Федерации. Версия 9. 26.10.2020 г. [Avdeev SN, Adamyan LV, Alekseeva EI, et al. Temporary guidelines. The prevention, diagnosis and treatment of the new coronavirus infection (COVID-19). Ministry of Health of the Russian Federation. Version 9. 26.10.2020 (In Russ.)). Доступно по: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_MR_COVID-19_v7.pdf
14. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. *Клинические рекомендации. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 10-й выпуск.* М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2021. [Dedov II, Shestakova MV, Maiorov AY, et al. Clinical recommendations. Standards of specialized diabetes care. 10th Edition. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2021. (In Russ.)). Доступно по: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recommend/970>
15. Алимов А.В., Хайдарова Ф.А., Алиева А.В., и др. Гипергликемии на фоне терапии COVID-19-ассоциированной пневмонии глюкокортикоидами // *Juvenis scientia.* — 2021. — Т. 7. — №2. — С. 5-11. [Alimov AV, Khaydarova FA, Alieva AV, et al. Hyperglycemia on the background of treatment of COVID-19-associated pneumonia using glucocorticoids. *Juvenis scientia.* 2021;7(2):5-11. (In Russ.)). doi: https://doi.org/10.32415/jscentia_2021_7_2_5-11
16. Das S, Rastogi A, Harikumar KVS, et al. Diagnosis and management considerations in steroid-related hyperglycemia in COVID-19: A position statement from the endocrine society of India. *Indian J Endocrinol Metab.* 2021;25:4-11. doi: <https://doi.org/10.4103/ijem.ijem-227-21>
17. Pasquel FJ, Lansang MC, Dhatariya K, Umpierrez GE. Management of diabetes and hyperglycaemia in the hospital. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(3):174-188. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30381-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30381-8)
18. Roberts A, James J, Dhatariya K, et al. Management of hyperglycaemia and steroid (glucocorticoid) therapy: a guideline from the Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care group. *Diabet Med.* 2018;35(8):1011-1017. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.13675>
19. Gulliford MC, Charlton J, Latinovic R. Risk of diabetes associated with prescribed glucocorticoids in a large population. *Diabetes Care.* 2006;29(12):2728-2729. doi: <https://doi.org/10.2337/dc06-1499>
20. Fong AC, Cheung NW. The high incidence of steroid-induced hyperglycaemia in hospital. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013;99(3):277-280. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2012.12.023>
21. Tatalovic M, Lehmann R, Cheetham M, et al. Management of hyperglycaemia in persons with non-insulin-dependent type 2 diabetes mellitus who are started on systemic glucocorticoid therapy: a systematic review. *BMJ Open.* 2019;9(5):e028914. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-028914>
22. Dobravc Verbič M, Gruban J, Kerec Kos M. Incidence and control of steroid-induced hyperglycaemia in hospitalised patients at a tertiary care centre for lung diseases. *Pharmacol Reports.* 2021;73(3):796-805. doi: <https://doi.org/10.1007/s43440-021-00234-2>
23. American Diabetes. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care.* 2021;44(S1):S15-S33. doi: <https://doi.org/10.2337/dc21-S002>

24. Aberer F, Hochfellner DA, Sourij H, Mader JK. A Practical Guide for the Management of Steroid Induced Hyperglycaemia in the Hospital. *J Clin Med*. 2021;10(10):2154. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10102154>
25. Потемкин В.В., Старостина Е.Г. *Неотложная эндокринология*. М.: МИА; 2008. [Potemkin VV, Starostina EG. *Neotlozhnaya endokrinologiya*. Moscow: MIA; 2008. (In Russ.)].
26. Кононенко И.В., Смирнова О.М., Майоров А.Ю., Шестакова М.В. Классификация сахарного диабета. Всемирная Организация Здравоохранения 2019 г. Что нового? // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №4. — С. 329-339. [Kononenko IV, Smirnova OM, Mayorov AY, Shestakova MV. Classification of diabetes. World Health Organization 2019. What's new? *Diabetes Mellitus*. 2020;23(4):329-339. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12405>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Салухов Владимир Владимирович**, д.м.н., доцент [**Vladimir V. Salukhov**, MD, PhD, Docent]; адрес: 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6 [address: Kirov Military Medical Academy; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>; eLibrary SPIN: 4531-6011; e-mail: vlasaluk@yandex.ru

Минаков Алексей Александрович, адъюнкт [Alexey A. Minakov, adjunct];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1525-3601>; eLibrary SPIN: 5344-7883; e-mail: minakom@mail.ru

Шарыпова Татьяна Георгиевна, клинический ординатор [Tatyana G. Sharypova, clinical resident];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7788-2430>; e-mail: tatyana-sharypova@mail.ru

Кононова Алена Александровна, слушатель [Alena A. Kononova, student]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3495-6994>; e-mail: alenusika@list.ru

Сурхаева Виктория Артуровна, слушатель [Victoria A. Surkhaeva, student]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2881-1281>; e-mail: s.u.h.a.r.i.c@bk.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Салухов В.В., Минаков А.А., Шарыпова Т.Г., Кононова А.А., Сурхаева В.А. Нарушения углеводного обмена и их исходы в отдаленном периоде у госпитализированных пациентов с COVID-19 // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №5. — С. 468-476. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12856>

TO CITE THIS ARTICLE:

Salukhov VV, Minakov AA, Sharypova TG, Kononova AA, Surkhaeva VA. Carbohydrate metabolism disorders and their outcomes in the long-term period in hospitalized patients with COVID-19. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(5):468-476. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12856>