

DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-2-129-135

УДК 616-006.441-06:616.71-007.234

EDN: PKIKVA



Г.А. Игнатенко, А.Э. Багрий, О.А. Приколота,  
А.В. Приколота, К.Э. Могилевская\*

Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»,  
Донецк, ДНР, Россия

## САХАРОСНИЖАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ И ТЕЧЕНИЕ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА, ЕСТЬ ЛИ СВЯЗЬ?

G.A. Ignatenko, A.E. Bagriy, O.A. Prikolota,  
A.V. Prikolota, K.E. Mogilevskaya\*

State educational organization of higher professional education «m. Gorky Donetsk  
national medical university», Donetsk, DPR, Russia

## Hypoglycemic Therapy and the Course of Post-Covid Syndrome, is There a Connection?

### Резюме

Сахарный диабет (как 1, так и 2 типа) считается одним из факторов риска тяжелого течения COVID-19 и смерти от этой инфекции. Перенесенная инфекция COVID-19 приводит к ухудшению контроля уже имеющегося сахарного диабета, прогрессированию предиабета в диабет, увеличению числа новых случаев диабета и росту удельного веса глюкокортикоид-индуцированного диабета, что значительно усугубляет течение постковидного синдрома для данной категории пациентов. Сахароснижающие препараты могут влиять на патогенез COVID-19, что может иметь значение для лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа и постковидным синдромом. В обзоре также представлены собственные данные о влиянии на постковидный синдром различных режимов приема пероральных сахароснижающих средств у лиц с сахарным диабетом 2 типа. Наблюдение показало, что использование ингибиторов дипептидилпептидазы-4 в составе лечебной стратегии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с перенесенной инфекцией COVID-19 ассоциировалось с уменьшением продолжительности и выраженности проявлений постковидного синдрома.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, инфекция COVID-19, постковидный синдром, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, метформин

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

### Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 15.08.2022 г.

Принята к публикации 09.12.2022 г.

**Для цитирования:** Игнатенко Г.А., Багрий А.Э., Приколота О.А. и др. САХАРОСНИЖАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ И ТЕЧЕНИЕ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА, ЕСТЬ ЛИ СВЯЗЬ? Архивъ внутренней медицины. 2023; 13(2): 129-135. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-2-129-135. EDN: PKIKVA

### Abstract

Diabetes mellitus (both type 1 and type 2) is considered one of the risk factors for severe COVID-19 and death from this infection. Past infection with COVID-19 leads to deterioration in the control of existing diabetes mellitus, progression of pre-diabetes to diabetes, an increase in the number of new cases of diabetes and an increase in the proportion of glucocorticoid-induced diabetes, which significantly aggravates the course of post-COVID syndrome for this category of patients. Antihyperglycemic drugs may influence the pathogenesis of COVID-19, which may be of relevance for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus and post-COVID syndrome. The review also presents our own data on the effect of

\*Контакты: Кристина Элмурадовна Могилевская, e-mail: dzkristi@yandex.com

\*Contacts: Kristina E. Mogilevskaya, e-mail: dzkristi@yandex.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1912-5052>

various regimens of oral hypoglycemic agents on post-COVID syndrome in people with type 2 diabetes mellitus. The observation showed that the use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as part of a treatment strategy in patients with type 2 diabetes mellitus with a past COVID-19 infection was associated with a decrease in the duration and severity of post-COVID symptoms.

**Key words:** *diabetes mellitus, COVID-19 infection, post-COVID syndrome, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, metformin*

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

### Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 15.08.2022

Accepted for publication on 09.12.2022

**For citation:** Ignatenko G.A., Bagriy A.E., Prikolota O.A. et al. Hypoglycemic Therapy and the Course of Post-Covid Syndrome, is There a Connection? The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 13(2): 129-135. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-2-129-135. EDN: PKIKVA

АПФ2 — ангиотензин-превращающий фермент-2, арППП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, ВАШ — визуальная аналоговая шкала, ДПП-4 — дипептидилпептидаза-4, ИБС — ишемическая болезнь сердца, иДПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы-4, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2, РКИ — рандомизированное контролируемое исследование, СД — сахарный диабет, HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), вызванная вирусом SARS-CoV-2, впервые появилась в Китае в декабре 2019 года и быстро распространилась по всему миру.

Вирус SARS-CoV-2, вызывающий эту инфекцию, является РНК-вирусом, его геном с односпиральной РНК покрыт двуслойной протеин-липидной оболочкой. Основным рецептором для фиксации этого вируса на клетках человека и проникновения в них является ангиотензин-превращающий фермент-2 (АПФ2), широко представленный в клетках альвеол, эндотелия сосудов, миокардиоцитах и ряде других (включая  $\beta$ -клетки поджелудочной железы, тиреоциты и т.д.).

Основным путем передачи инфекции от человека к человеку является респираторный. Обычно симптомы развиваются через 5-6 дней после инфицирования (иногда — 10-14 дней). Умеренно выраженные респираторные и общеинфекционные (лихорадка, слабость, головная боль, миалгии, возможно тошнота и диарея) проявления затем продолжают в течение около 2 недель. Однако у существенной части пациентов на этом этапе происходит развитие значительного по объему поражения легких (вирусная пневмония), осложняющегося острым респираторным дистресс-синдромом, синдромом системного воспалительного ответа, мультиорганным поражением, шоком и приводящее в итоге к смерти. В развитии этих осложнений важную роль играют цитокиновый шторм (гипериммунное воспаление) и тромбоваскулит. Инфекция COVID-19 нередко приводит к дестабилизации и обострению имевшихся ранее у пациента хронических заболеваний [1, 2].

Для пациентов с COVID-19 сахарный диабет (СД) считается одним из наиболее частых сопутствующих заболеваний и встречается примерно у 20 % пациентов. Известно, что СД 2 типа может негативно влиять на клинические результаты [3]. Возможные неблагоприятные исходы включают умеренные и тяжелые случаи заболевания COVID-19, более высокие уровни госпитализации в отделение интенсивной терапии, большую потребность в назначении антител к рецептору

интерлейкина-6 (тоцилизумаб) и высокую смертность. Также имеются сообщения, что гипергликемия во время инфекции COVID-19 связана с худшими исходами заболевания и может быть неблагоприятным прогностическим фактором у пациентов как с СД 2 типа, так и без него. У лиц с гипергликемией может наблюдаться снижение эффективности некоторых препаратов, особенно тоцилизумаба, показанного для пациентов с пневмонией COVID-19 среднетяжелой и тяжелой степени. Таким образом, не только СД 2 типа, но и гипергликемия могут оказывать неблагоприятное влияние на госпитализацию, клинические исходы и медикаментозную терапию, приводя к худшему прогнозу у пациентов с COVID-19 [3, 4].

Предыдущие тяжелые вирусные респираторные инфекции (severe acute respiratory syndrome (SARS), грипп H1N1) демонстрировали возможность длительного персистирования развившихся в ходе заболевания нарушений, в т.ч. метаболических. Такие же особенности отмечаются и у COVID-19. Отмечено, что у части пациентов возможно продолжительное (до 12 месяцев и более) сохранение дислипидемии, инсулинорезистентности, дисгликемии. Не является редкостью и развитие хронического пост-вирусного синдрома, характеризующегося сочетанием хронической усталости, переменных и неспецифических миалгий, депрессии, тревожности, раздражительности, гипертермии (включая субфебрильную и эпизоды фебрильной), нарушений сна и другие проявления (рис. 1) [5].

Этот симптомокомплекс нередко обозначается в отечественной литературе как «постковидный синдром» (за рубежом также используются термины «post-COVID», «long COVID»). Некоторые авторы считают правомочным применение обозначения «хронический COVID» (с учетом данных о возможности длительной персистенции вирусных частиц в различных тканях организма). Синдром охватывает лиц, уже перенесших инфекцию COVID-19 (обычно тех, у которых прошло более 28-30 дней от ее начала) и продолжающих иметь нарушения самочувствия. В структуре пациентов, переносивших COVID-19, таких не менее 30-50 %.

Слабость (Weakness)	95%	«Туман в голове», снижение внимания, затруднение принятия решений, когнитивные нарушения ("Fog in the head", decreased attention, difficulty making decisions, cognitive impairment)	85%
Одышка (Dyspnea)	78%		
Миалгии (Myalgia)	68%	Нарушения сна (Sleep disorders)	68%
Сердцебиения (Palpitations)	68%	Нарушения памяти (Memory disorders)	65%
Сухой кашель (Dry cough)	65%	Тревожность (Anxiety)	58%
Тахикардия (Tachycardia)	62%	Раздражительность (Irritability)	52%
Диарея (Diarrhea)	56%	Депрессия (Depression)	48%
Гипертермия (Hyperthermia)	56%	Головные боли (Headache)	40%
Потливость (Sweating)	55%	Тремор (Tremor)	40%
Снижение аппетита (Reduction of appetite)	55%	Апатия (Apathy)	38%
Боли в грудной клетке (Chest pain)	53%	Нарушения обоняния (Olfactory disorders)	35%
Артралгии (Arthralgia)	52%	Нарушения вкуса (Taste disorders)	33%
Тошнота (Nausea)	48%	Невралгии (Neuralgia)	32%
Дисменорея (Dysmenorrhea)	35%		
Зуд кожи (Itching of the skin)	33%		
Светобоязнь (Photophobia)	30%		
Сухость глаз (Dry eyes)	27%		
Кашель с мокротой (Cough with phlegm)	26%		
Запор (Constipation)	20%		

**Рисунок 1.** Частота некоторых общесоматических (слева) и нейропсихических (справа) симптомов среди 3762 пациентов, имевших нарушения самочувствия после перенесенной инфекции COVID-19 (адаптировано из Davis H.E. et al., 2021)

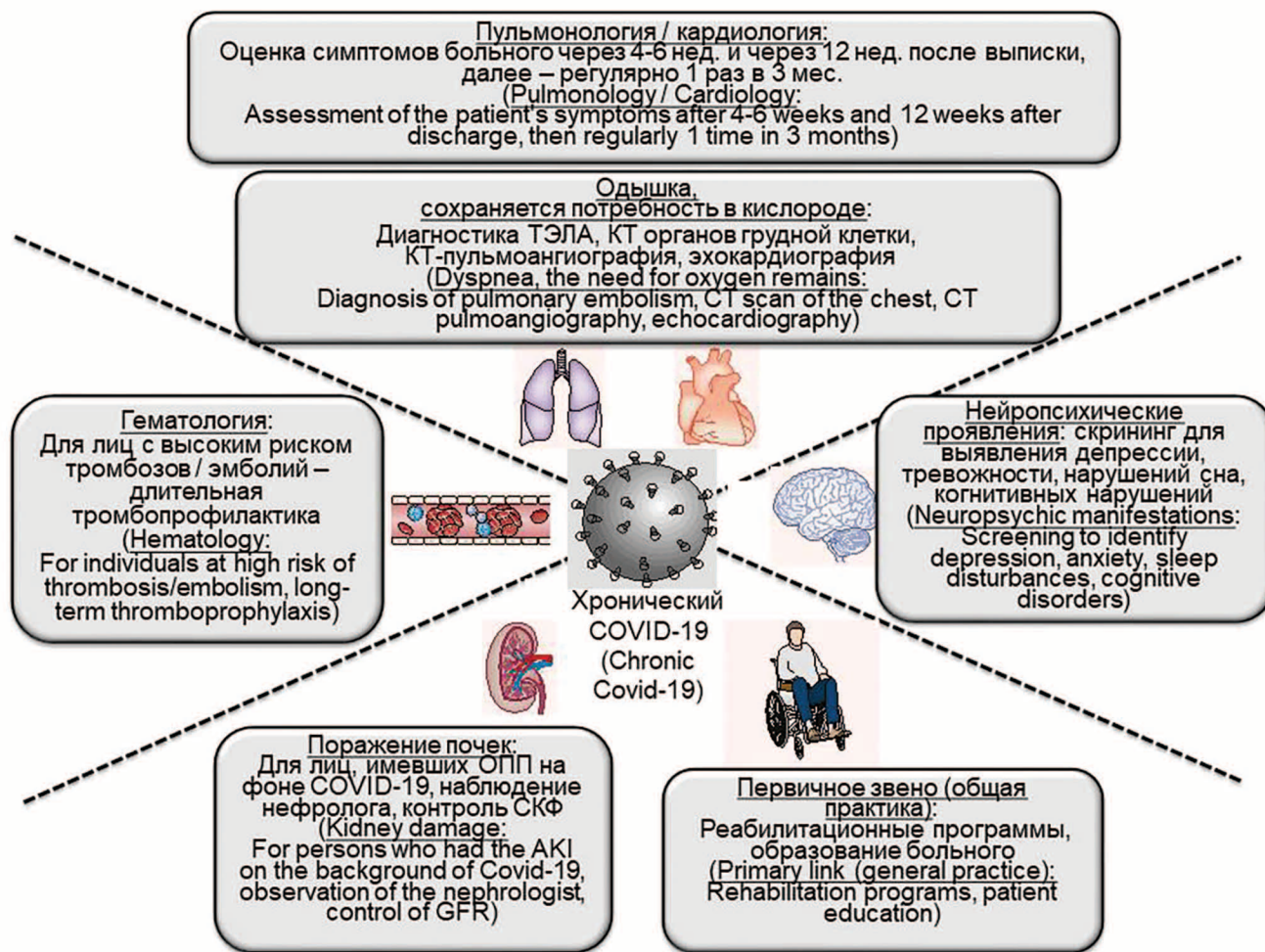
**Figure 1.** The frequency of some general somatic (left) and neuropsychiatric (right) symptoms among 3762 patients who had health problems after suffering a COVID-19 infection (adapted from Davis H.E. et al., 2021)

Длительное сохранение симптоматики вполне возможно не только у перенесших тяжелый вариант инфекции, но и у тех, инфекция у которых протекала с умеренной симптоматикой. Клинические проявления могут быть весьма разнообразны, иногда — значительны по выраженности и приводить к нарушению трудоспособности. У лиц, перенесших COVID-19, констатируется повышение риска тромбоэмболических осложнений (включая тромбоэмболию легочной артерии, инфаркты миокарда, ишемические инсульты), а также общей смертности. Не менее 1/3 лиц, выписанных из стационаров, где они находились по поводу инфекции COVID-19, в течение ближайших 6 месяцев нуждаются в повторных госпитализациях вследствие различных причин. После перенесенного COVID-19 многим пациентам требуется продолжение тщательного врачебного наблюдения с применением мультидисциплинарного подхода (рис. 2), в ряде случаев необходимо использование адекватных реабилитационных программ [6].

С патофизиологической точки зрения постковидный синдром представляет собой не единую клиническую единицу, а совокупность симптомов и синдромов, обусловленных множеством биологических факторов, которые требуют дополнительных исследований.

Общепризнанные факторы включают повреждение органов, стойкие нарушения регуляции воспалительных и иммунных реакций, а также нераспознанный микрососудистый тромбоз и эндотелиит. Было выдвинуто предположение о влиянии некоторых других причин: постоянные тканевые источники SARS-CoV-2, реактивация других вирусов, дисфункция ствола мозга и/или блуждающего нерва и активация аутоиммунитета из-за молекулярной мимикрии между белками патогена и хозяина. Кроме того, развитию данного состояния могут способствовать вторичные инфекции (бактериальные или грибковые), последствия длительной госпитализации, критического состояния и интенсивной терапии, побочные эффекты лекарственных препаратов (например, кортикостероидов),





**Рисунок 2.** Междисциплинарный подход к больному, перенесшему COVID-19 (адаптировано из Nalbandian A. et al., 2021)

**Примечание:** ТЭЛА — тромбоз легочной артерии; КТ — компьютерная томограмма; ОПП — острое повреждение почек; СКФ — скорость клубочковой фильтрации

**Figure 2.** Multidisciplinary approach to the COVID-19 survivor (adapted from Nalbandian A. et al., 2021)

**Note:** PE — pulmonary embolism; CT — computed tomography; AKI — acute kidney injury; GFR — glomerular filtration rate

социально-экономические и психологические аспекты. Кроме того, недостаток белка и микронутриентов в результате длительной госпитализации и плохого перорального питания вызывает состояние дефицита питательных веществ у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [4, 6, 7].

Перенесенная инфекция COVID-19 приводит к ухудшению контроля уже имеющегося СД, прогрессированию предиабета в диабет, увеличению числа новых случаев СД и росту удельного веса глюкокортикоид-индуцированного диабета, что значительно усугубляет течение постковидного синдрома для данной категории пациентов. Поэтому чрезвычайно важным является вопрос о применении различных классов гипогликемических препаратов не только во время заболевания COVID-19, но и в постинфекционный период [3].

Сахароснижающие препараты могут влиять на патогенез COVID-19, и эти же эффекты могут иметь значение для лечения пациентов с СД 2 типа и постко-

видным синдромом. На данный момент отсутствуют результаты крупных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых изучалась бы роль различных классов гипогликемических препаратов у этой категории пациентов.

Имеющиеся данные о применении гипогликемических препаратов касаются непосредственно периода заболевания инфекцией COVID-19, но не постковидного синдрома. Однако на основании данных о применении гипогликемических препаратов в острый период можно предполагать их схожее действие у лиц с «хроническим COVID», что требует дальнейшего изучения.

В настоящее время широко обсуждается РКИ DARE-19 с представителем ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2) дапаглифлозином, в котором изучается влияние препаратов этой группы на течение инфекции COVID-19, но не постковидного синдрома [8]. Исследование включало 1250 пациентов (средний возраст 61 год),

госпитализированных с этой инфекцией (исключались лица в критическом состоянии, с выраженным респираторным дистрессом). Все исследуемые имели  $\geq 1$  фактора кардиометаболического риска (СД наблюдался у 51 % пациентов, артериальная гипертензия — у 85 %). Рандомизация проводилась на прием дапаглифлозина 10 мг/сут или плацебо. В результате исследования не было отмечено снижения риска развития респираторной, сердечно-сосудистой или почечной дисфункции и смертности на фоне дапаглифлозина, однако подтверждена его удовлетворительная переносимость. Данные DARE-19 позволяют достаточно уверенно использовать препараты иНГЛТ-2 при нетяжелом течении COVID-19, а у пациентов со средней тяжестью — с осторожностью. Из-за риска дегидратации, диабетического кетоацидоза и острого повреждения почек при тяжелом течении коронавирусной инфекции иНГЛТ-2 не назначают [8].

Имеются новые данные, указывающие, что иНГЛТ-2 обладают также противовоспалительным действием, включая поляризацию макрофагов и снижение уровня провоспалительных цитокинов [9–11]. Так, в исследовании с эмпаглифлозином было показано, что он ингибирует ацетилхолинэстеразу, снижает окислительный стресс и благоприятно модулирует нейротрансмиссию и пластичность нейронов с очевидным нейропротекторным эффектом, являющимся важным фактором в лечении лиц с постковидным синдромом [9, 11, 12].

Надежно установленными в настоящее время считаются данные о достаточной безопасности и удовлетворительной переносимости ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) и инсулина [13].

В ряде экспериментальных и эпидемиологических исследований продемонстрированы потенциальные позитивные биологические эффекты иДПП-4 при инфекции COVID-19, хотя благоприятное влияние на прогноз доказано не было. Препараты этого класса хорошо переносятся даже при тяжелом течении инфекции. Ввиду этого иДПП-4 можно продолжать при COVID-19 различной степени тяжести [13].

Мембранный фермент дипептидилпептидаза-4 (ДПП-4) играет неотъемлемую роль в иммунной системе в качестве маркера активированных Т-лимфоцитов и регулятора экспрессии многих хемокинов, включая лиганд 5 хемокина (мотив C-C, CCL5), полученный из стромальных клеток фактор 1 (он же хемокин 12 мотива C-X-C — CXCL12), хемокин лиганд 2 (CXCL2, также известный как бета-регулируемый белок роста — GRO- $\beta$ ) и C-X-C мотив хемокина 11 (CXCL11). Ранее были высказаны опасения по поводу повышенного риска вирусных инфекций при ингибировании ДПП-4, однако данные клинических испытаний о связи между применением иДПП-4 и риском внебольничной пневмонии у пациентов с СД 2 типа не подтверждают указанное предположение. Несмотря на то, что АПФ2 признан основным рецептором SARS-CoV-2, ДПП-4 также может связываться с вирусом (поскольку молекула ДПП-4 ранее была идентифицирована как рецептор

вируса Middle East respiratory syndrome (MERS), учитывая сходство возбудителя, SARS-CoV-2 также способен взаимодействовать с этой молекулой). Теоретически, модуляция ДПП-4 может помочь компенсировать цитокин-опосредованные осложнения COVID-19 [14]. Вопрос о том, влияют ли иДПП-4 на функцию ДПП-4 как вирусного рецептора, является предметом споров. В исследовании *in vitro* лечение иДПП-4 ситаглиптином, вилдаглиптином или саксаглиптином не блокировало проникновение коронавируса в клетки, а в эксперименте на периферической крови человека применение препаратов данной группы подавляло иммунный ответ Т-клеток на вирус [15].

Количество исследований, связанных с использованием иДПП-4 у пациентов с СД 2 типа и COVID-19, в настоящее время весьма ограничено. В ретроспективном исследовании случай-контроль, проведенном в северной Италии, лечение ситаглиптином во время госпитализации было связано со снижением смертности и улучшением клинических исходов [16]. В другой итальянской серии случаев была описана связь между лечением иДПП-4 и статистически значимым снижением смертности; однако этот результат был основан только на 11 пациентах (из которых один умер) [17]. Еще в одном исследовании лечение иДПП-4 было связано с худшими результатами (показатели летальности не представлены) у 27 пациентов с СД 2 типа, получавших данные препараты, чем у 49 использовавших другие сахароснижающие средства [18].

Влияние ингибирования ДПП-4 на функцию Т-клеток и опосредованные Т-клетками воспалительные и иммунные реакции у пациентов с COVID-19 требует дальнейшего изучения. Необходимы более подробные исследования, чтобы полностью охарактеризовать роль иДПП-4 у пациентов с COVID-19 / постковидным синдромом и СД 2 типа.

Препараты инсулина — ведущий класс сахароснижающих средств при тяжелом течении COVID-19 (а именно их внутривенное применение) для обеспечения адекватного контроля гликемии и снижения риска ацидоза. Во многих случаях потребность в инсулине может быть очень высокой, отражая негативное влияние «гипервоспаления» на инсулинорезистентность. Препараты инсулина также обладают противовоспалительными эффектами, снижая оксидативный и воспалительный стресс. Многие больные, получавшие ранее пероральные сахароснижающие препараты, в острой фазе COVID-19 нуждаются в переводе на инсулин, подкожное введение которого затем нужно будет продолжать и после перевода на амбулаторный режим лечения. Важными задачами затем являются адекватный подбор дозы инсулина, уменьшение риска развития гипогликемии, возможный возврат приема пероральных гипогликемических препаратов [2, 13].

В эпидемиологических исследованиях агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) эффекты этого класса препаратов на смертность при сочетании СД и COVID-19 оказывались нейтральными. При тяжелом течении COVID-19 их применение

могут ограничивать снижение аппетита и желудочно-кишечные побочные эффекты. В то же время, рассматриваются потенциальные противовоспалительные эффекты [2, 3].

Метформин в экспериментальных исследованиях показал ряд возможных благоприятных эффектов при COVID-19. Использование препарата считается достаточно безопасным у амбулаторных пациентов с нетяжелым течением этой инфекции. В связи с риском дегидратации и лактатацидоза у госпитализированных пациентов с COVID-19 его следует применять с осторожностью, а у лиц, пребывающих в реанимационных отделениях — не использовать (заменять на инсулин). При приеме препарата требуется регулярный контроль уровня креатинина крови.

При сочетании СД и COVID-19 препараты сульфонилмочевины изучены меньше других средств. В связи с риском развития гипогликемии даже при нетяжелом течении COVID-19 рекомендуют соблюдать особую осторожность. При среднетяжелом и тяжелом течении этой инфекции прием препаратов сульфонилмочевины считают нежелательным [2, 19].

Данные о применении тиазолидиндионов при COVID-19 также весьма ограничены. Хотя они потенциально могут оказывать органопротекторные эффекты, их осторожное применение ограничивают лицам с нетяжелым COVID-19; они не используются при среднетяжелом и тяжелом течении инфекции [2, 19].

Представляем собственное клиническое наблюдения за пациентами с постковидным синдромом на фоне СД 2 типа. На базе Центральной городской клинической больницы (ЦГКБ) № 1 г. Донецка и Дорожной клинической больницы станции Донецк наблюдали за 53 пациентами (29 мужчин и 24 женщины, возраст  $64,6 \pm 9,4$  лет) с СД 2 типа (давность  $7,6 \pm 1,8$  лет, сопутствующая ишемическая болезнь сердца (ИБС) была в 58,6 % случаев). Все пациенты перенесли инфекцию COVID-19, из них у 31 (58,5 %) протекала с полисегментарной пневмонией, требовавшей госпитализации в стационар (у 22 — в условия интенсивной терапии), средняя длительность пребывания в стационаре составила 32 дня. В 20 (37,7 %) случаях инфекция COVID-19 не требовала госпитализации. До инфекции все получали пероральные сахароснижающие средства. 29 (54,7 %) пациентов в ходе пребывания в стационаре переводились на инсулинотерапию с последующим возобновлением имевшегося до инфекции COVID-19 перорального лечения. Наряду с этим, пациентам рекомендовали адекватные изменения образа жизни, прием необходимых органопротекторных и антитромботических препаратов. Все пациенты спустя 1 месяц после выписки из стационара или завершения амбулаторного лечения сохраняли клинические проявления постковидного синдрома, включая слабость (91,8 %), одышку (79,4 %), миалгии (72,8 %), сухой кашель (65,7 %), кашель с мокротой (27,3 %), гипертермию (56,1 %), артралгии (54,3 %), нарушения сна / памяти / внимания (70,9 %), раздражительность (52,2 %), депрессию (47,8 %), нарушения обоняния (35,6 %).

Выраженность клинических проявлений постковидного синдрома больные оценивали с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ).

В зависимости от особенностей приема сахароснижающих препаратов были выделены 2 группы: А (28 пациентов, прием метформина 1000-2000 мг/сут + иДПП-4 саксаглиптин 5 мг/сут или ситаглиптин 50-100 мг/сут или вилдаглиптин 50-100 мг/сут) и Б (25 пациентов, метформин в той же дозе + препараты сульфонилмочевины гликлазид 60-120 мг/сут или глимепирид 2-4 мг/сут или глибенкламид 5-10 мг/сут). Противопоказаний к приему препаратов не было. Группы были сравнимы по демографическим характеристикам, исходным уровням тощачковой гликемии, гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ), степени тяжести перенесенной инфекции COVID-19 и характеристикам постковидного синдрома. Целевой уровень  $HbA_{1c}$  был 6,5-7,0 %. В динамике осмотры пациентов проводили не реже 1 раза в 1-2 месяца, средняя длительность наблюдения составила 8 месяцев.

Лечение в обеих группах переносилось удовлетворительно; ни в одном наблюдении не потребовалось его отмены из-за побочных эффектов. Целевой уровень  $HbA_{1c}$  был достигнут у 21 пациента (84 % случаев) в группе А и у 20 пациентов (80 % случаев) — в группе Б,  $p = 0,7$ . За время наблюдения устранение или значительное уменьшение выраженности проявлений постковидного синдрома (на  $40,1 \pm 1,5$  % согласно ВАШ) отмечено в 75 % (21 пациент) наблюдений в группе А и в 48 % (12 пациентов) — в группе Б,  $p = 0,05$ . В группе А статистически значимо реже, чем в группе Б, требовались госпитализации в стационар по любым причинам (21,4 % против 48 %, 6 человек и 12 человек соответственно) и эпизоды тромбоэмболических осложнений (3,6 % против 24 %, 1 пациент и 6 пациента соответственно),  $p = 0,05$ . Суммарная продолжительность проявлений постковидного синдрома в группе А составила  $5,6 \pm 0,9$  месяцев, в группе Б —  $6,2 \pm 1,2$  месяцев,  $p = 0,04$ . Позитивный эффект на течение постковидного синдрома на фоне приема иДПП-4 не зависел от тяжести перенесенной инфекции COVID-19, а также от наличия сопутствующей ИБС.

Таким образом, в нашем наблюдении использование иДПП-4 в составе лечебной стратегии у пациентов с СД 2 типа с перенесенной инфекцией COVID-19 ассоциировалось с уменьшением продолжительности и выраженности проявлений постковидного синдрома.

**Заключение.** Для пациентов с СД 2 типа в сочетании с постковидным синдромом чрезвычайно важным является правильный выбор сахароснижающих препаратов. Одним из перспективных классов гипогликемических средств являются иДПП-4, которые способны улучшать отдаленный прогноз у этой категории пациентов. Необходимы проспективные РКИ в различных популяциях лиц с СД 2 типа и постковидным синдромом, чтобы оценить потенциальное улучшение выживаемости, связанное с ингибированием ДПП-4 у лиц с COVID-19, которое также может распространяться на пациентов без СД.



**Вклад авторов**

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

**Игнатенко Г.А.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3611-1186>): создание идеи и концепции рукописи, утверждение окончательного варианта.

**Багрий А.Э.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2592-0906>): создание дизайна рукописи, критический обзор материала, окончательное редактирование рукописи.

**Могилевская К.Э.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1912-5052>): сбор, анализ и подача клинико-лабораторных данных пациентов.

**Приколота А.В.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9128-2511>): сбор и анализ литературных данных, написание обзорной части и заключения рукописи, редактирование рукописи.

**Приколота О.А.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2127-6925>): написание обсуждения и заключения.

**Author Contribution**

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

**Ignatenko G.A.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3611-1186>): generating the idea and the concept of the manuscript, approval of the final version.

**Bagriy A.E.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2592-0906>): creating the article design, editing a manuscript.

**Mogilevskaya K.E.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1912-5052>): collection, analysis and presentation of clinical and laboratory data of patients; investigation results.

**Priskolota A.V.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9128-2511>): collection and analysis of literature data, writing the review and conclusion of the manuscript, editing of the manuscript.

**Priskolota O.A.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2127-6925>): writing of discussion and conclusion.

**Список литературы / References:**

1. Steenblock Ch., Schwarz P.E. H., Ludwig B. et al. COVID-19 and metabolic disease: mechanisms and clinical management. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021; 9 (11): 786-798. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00244-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00244-8)
2. Игнатенко Г.А., Багрий А.Э., Оприщенко А.А. и др. Сахарный диабет: руководство для врачей. Донецк, РБ Позитив. 2022; 640 с.  
Ignatenko G.A., Bagriy A. Je., Oprishhenko A.A. et al. *Diabetes mellitus: a guide for physicians.* Donetsk, RB Pozitiv. 2022; 640 p.
3. Apicella M., Campopiano M.C., Mazoni L. et al. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse out-comes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020; 8 (9): 782-792. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30238-2
4. Lim S., Bae J.H., Kwon H.S. et al. COVID-19 and diabetes mellitus: From pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol.* 2021; 17 (1): 11-30. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-00435-4>
5. Davis H.E., Assaf G.S., McCorkell L. et al. Characterizing long COVID in an international: 7 months of symptoms and their impact. *EClini-calMedicine.* 2021; 38: 101019. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101019>
6. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Medicine.* 2021; 27 (4): 601-615. doi: 10.1038/s41591-021-01283-z
7. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [May 31, 2022]
8. Kosiborod M.N., Esterline R., Furtado R.H. M. et al. Dapagliflozin in patients with cardiometabolic risk factors hospitalised with COVID-19 (DARE-19): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021; 9 (9): 586-594. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00180-7
9. Manu P. Drug Therapy for Unexplained Dyspnea in Post-COVID-19 Fatigue Syndrome: Empagliflozin and Sildenafil. *Am J Ther.* 2022; 29 (4): e447-e448. doi: 10.1097/MJT.0000000000001483. PMID: 35412483
10. Kang Y., Zhan F., He M. et al. Anti-inflammatory effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on atherosclerosis. *Vascul Pharmacol.* 2020; 133-134: 106779. doi: 10.1016/j.vph.2020.106779
11. Pawlos A., Broncel M., Wozniak E. et al. Neuroprotective effect of SGLT2 inhibitors. *Molecules.* 2021; 26: 7213. doi: 10.3390/molecules26237213
12. Wiciński M., Wódkiewicz E., Górski K. et al. Perspective of SGLT2 inhibition in treatment of conditions connected to neuronal loss: focus on alzheimer's disease and ischemia-related brain injury. *Pharmaceuticals (Basel).* 2020; 13: 379. doi: 10.3390/ph13110379
13. Bornstein S.R., 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: 10.1016/S2213-8587(20)30152-2
14. Жмеренецкий К.В., Витько А.В., Петричко Т.А. и др. Сложные вопросы ведения пациентов с COVID-19, коморбидных по сердечно-сосудистым заболеваниям и сахарному диабету 2-го типа. *Дальневосточный медицинский журнал.* 2020; 2: 102-114.  
K.V. Zhmerenetskii, A.V. Vitko, T.A. Petrichko et al. Difficult issues in the management of patients with COVID-19 comorbid for cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Far Eastern Medical Journal.* 2020; 2: 102-114. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2020-2-101-113>
15. Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N. et al. Polymorphisms in dipeptidylpeptidase 4 reduce host cell entry of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Emerg. Microbes Infect.* 2020; 9 (1): 155-168. doi: 10.1080/22221751.2020.1713705
16. Solerte S.B., D'Addio F., Trevisan R. et al. Sitagliptin treatment at the time of hospitalization was associated with reduced mortality in patients with type 2 diabetes and COVID-19: a multicenter case-control retrospective observational study. *Diabetes Care.* 2020; 43 (12): 2999-3006. <https://doi.org/10.2337/dc20-1521>
17. Mirani M., Favacchio G., Carrone F. et al. Impact of comorbidities, glycemia at admission, and DPP-4 inhibitors in type 2 diabetic patients with COVID-19: a case series from an academic hospital in Lombardy, Italy. *Diabetes Care.* 2020; 43 (12): 3042-3049. <https://doi.org/10.2337/dc20-1340>
18. Dalan R., Ang L.W., Tan W.Y. T. et al. The association of hypertension and diabetes pharmacotherapy with COVID-19 severity and immune signatures: an observational study. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother.* 2021; 7 (3): e48-e51. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvaa098>
19. Scherer P.E., Kirwan J.P., Rosen C.J. Post-acute sequelae of COVID-19: A metabolic perspective. *Elife.* 2022; 11: e78200. doi: 10.7554/eLife.78200