

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ МЕДИЦИНЫ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

АНЧУТИНА Анастасия Алексеевна

**ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ У
ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ**

3.1.19. ЭНДОКРИНОЛОГИЯ (медицинские науки)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Маркова Татьяна Николаевна

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. Роль сахарного диабета в развитии неблагоприятных исходов у больных COVID-19	13
1.2. Нарушение углеводного обмена у больных COVID-19 в острый и отдаленный периоды	17
1.3. Ожирение как фактор риска неблагоприятного исхода COVID-19 у больных сахарным диабетом 2 типа	21
1.4. Влияние предшествующей сахароснижающей терапии на исходы COVID-19	24
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	29
2.1. Дизайн исследования	29
2.2. Критерии соответствия	32
2.3. Условия проведения.....	32
2.4. Клиническое обследование	33
2.5. Лабораторные методы исследования	35
2.6. Инструментальные методы исследования	36
2.7. Статистический анализ базы данных	37
2.8. Этическая экспертиза.....	38
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	40
РАЗДЕЛ 1. Анализ анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных факторов риска неблагоприятных исходов у больных сахарным диабетом 2 типа, госпитализированных с коронавирусной инфекцией	40
1.1. Сахарный диабет 2 типа как фактор риска неблагоприятного исхода у госпитализированных больных с коронавирусной инфекцией	40
1.2. Роль коморбидной патологии в развитии летального исхода у больных сахарным диабетом 2 типа с коронавирусной инфекцией.....	43
1.3. Уровень провоспалительного статуса и степень тяжести коронавирусной инфекции как факторы риска неблагоприятного исхода	47
1.4. Влияние исходной гипергликемии на течение коронавирусной инфекции у госпитализированных больных.....	72
РАЗДЕЛ 2. Распространенность нарушений углеводного обмена у госпитализированных пациентов с коронавирусной инфекцией без сахарного диабета в анамнезе и их влияние на исход	79
2.1. Распространенность нарушений углеводного обмена у лиц с коронавирусной инфекцией без сахарного диабета в анамнезе	79
2.2. Роль повышения глюкозы плазмы натощак и гликированного гемоглобина в развитии неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19 без сахарного диабета в анамнезе	84
РАЗДЕЛ 3. Влияние ожирения, диагностированного по индексу массы тела, и абдоминального ожирения, рассчитанного по окружности талии, на развитие неблагоприятных исходов у пациентов с коронавирусной инфекцией с сахарным диабетом 2 типа и без такового	89

РАЗДЕЛ 4. Оценка влияния исходной сахароснижающей терапии и особенностей компенсации углеводного обмена на течение коронавирусной инфекции у больных сахарным диабетом 2 типа	112
4.1. Влияние предшествующей до госпитализации в стационар по поводу коронавирусной инфекции сахароснижающей терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на исходы COVID-19	112
4.2. Анализ особенностей компенсации углеводного обмена у госпитализированных больных, исходно не получавших инсулин	121
РАЗДЕЛ 5. Роль коронавирусной инфекции и особенностей ее течения в формировании нарушений углеводного обмена у пациентов в отдаленном периоде	131
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	135
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	146
ВЫВОДЫ	148
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	150
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	151
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	152
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	154
ПРИЛОЖЕНИЕ	175

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Новая коронавирусная инфекция признана Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) 11 марта 2020 г. пандемией [1]. Число подтвержденных случаев CoronaVirus Disease 2019 (COVID-19) на ноябрь 2023г. во всем мире составило 771,8 млн. человек, с совокупным количеством смертей – 6,9 млн. человек, в Российской Федерации (РФ) зарегистрировано 23,1 млн. заболевших, с долей летальных исходов – 400,2 тыс. человек [2]. Несмотря на объявление ВОЗ 5 мая 2023г. об окончании пандемии новой коронавирусной инфекции, продолжают регистрироваться новые случаи заболевания и по настоящее время [3].

Наиболее часто встречающимися сопутствующими патологиями у больных COVID-19, согласно отчету ВОЗ, являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), сахарный диабет (СД), ожирение, хронические заболевания легких, онкологическая патология [4]. Одно из ведущих мест в структуре коморбидной патологии у госпитализированных пациентов с коронавирусной инфекцией занимает СД, наличие которого способствует более тяжелому течению инфекционного процесса с повышением вероятности развития летального исхода [5, 6, 7]. В мета-анализе, проведенном Kastora S. и соавт., с включением 270 212 пациентов, СД увеличивал вероятность госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в 1,6 раза, потребность в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) – в 1,4 раза, а риск смертельного исхода COVID-19 – в 1,9 раза [8]. В когортном исследовании в Шотландии общий риск летального исхода и лечения в ОРИТ существенно повышен у пациентов с COVID-19, имеющих СД1 или 2 типа, по сравнению с основной популяцией [9]. Из числа госпитализированных больных СД при COVID-19 наиболее часто встречался именно СД2 типа [10], который также независимо ассоциировался с повышенным риском госпитализации (относительный риск (ОР) 2,2), поступления в ОРИТ (ОР 2,5) и смерти (ОР 2,2) при коронавирусной инфекции [11]. Кроме того, COVID-19, по сравнению с гриппом, связан с более высокой вероятностью развития летального исхода как при СД1 (ОР 2,4), так и при СД2 типа (ОР 2,8) [12].

Больные СД2 типа и COVID-19, в сравнении с пациентами без диабета, имеют ряд отличительных патофизиологических особенностей, которые приводят к более тяжелому течению инфекционного процесса. Данная когорта пациентов имеет выше показатели воспалительной реакции, такие как, уровень лейкоцитов, нейтрофилов, С-реактивного белка (СРБ), D-димера, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), сывороточного ферритина, интерлейкина-6 (ИЛ-6), а также более выраженную лимфопению [13, 14, 15]. Это приводит к неблагоприятному исходу за счет развития более выраженного воспалительного «цитокинового шторма» [16].

Известно, что для проникновения в клетку вирус SARS-CoV-2 использует рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 типа (ACE2), экспрессирующийся в различных тканях и органах, включая островки Лангерганса [17]. Нарушение функции поджелудочной железы происходит из-за связывания вируса с ACE2 рецептором на β -клетках [18]. В свою очередь, при развитии гипергликемии наблюдается гликозилирование как вирусного белка-спайка, так и рецептора ACE2, что способствует возрастанию количества сайтов связывания SARS-CoV-2 с клетками-мишенями [19, 20, 21, 22]. Кроме того, высвобождение провоспалительных маркеров в остром периоде инфекции повреждает органы-мишени, включая и β -клетку, а также способствует повышению инсулинорезистентности и развитию гипергликемии как при инфицировании вирусом, так и в отдаленном периоде [16, 23, 24, 25].

Таким образом, СД2 типа приводит к тяжелому течению коронавирусной инфекции с высокой вероятностью летального исхода, что требует выявления основных прогностических показателей риска тяжелого течения и летального исхода от COVID-19 для своевременной интенсификации терапии.

По данным Hernández-Morales M.D.R. и соавт. возраст ≥ 65 лет, наличие гипертонической болезни (ГБ), хронической болезни почек (ХБП), уровень лейкоцитов $> 10 \cdot 10^9/\text{л}$, нейтрофилов $> 7,0 \cdot 10^9/\text{л}$, лимфоцитов $< 1,0 \cdot 10^9/\text{л}$, ЛДГ > 400 ЕД/л, D-димера > 2000 нг/мл, ферритина > 500 связаны со смертельным исходом в общей когорте пациентов с COVID-19, однако в данном исследовании не представлены отдельные факторы риска неблагоприятного исхода для пациентов с СД [26]. В популяционном когортном исследовании в Англии мужской пол, пожилой возраст, нарушение функции почек, небелая этническая принадлежность, социально-экономическая депривация, перенесенный инсульт и сердечная недостаточность были связаны с увеличением смертности от COVID-19 как при СД1 типа, так и при СД2 типа, однако в данном исследовании не указаны клинико-лабораторные факторы риска [27]. Согласно ретроспективному анализу базы данных Федерального регистра СД (ФРСД) установлены совокупности наиболее значимых предикторов риска летального исхода при СД2 типа: возраст ≥ 65 лет (отношение шансов (ОШ) = 2,5), мужской пол (ОШ = 1,5), длительность СД ≥ 10 лет (ОШ = 2,0), индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м² (ОШ = 1,3), наличие атеросклеротических сосудистых заболеваний (АССЗ)/ ХБП (ОШ = 1,5), диабетической комы в анамнезе (ОШ = 12,97) и инвалидности (ОШ = 1,4), а также вид антидиабетической терапии [28].

Таким образом, представленные мировые и отечественные литературные исследования отразили выборочные предикторы тяжелого исхода у больных СД2 типа в общей популяции. Поэтому является актуальным выявление комплекса прогностических факторов риска неблагоприятных исходов, включающего анамнестические, клинические, лабораторные и инструментальные параметры среди госпитализированных пациентов с СД2 типа и COVID-19 в

Российской популяции больных, с определением «критических значений» данных показателей и их динамической оценкой.

Дискутабельным является вопрос о влиянии ожирения на течение коронавирусной инфекции. Популяционное когортное исследование в Англии продемонстрировало повышение риска смерти при ИМТ 35,0 – 39,0 кг/м² в 1,2 раза и ИМТ \geq 40,0 кг/м² – в 1,6 раза в группе больных СД2 типа и COVID-19 [27]. Анализ ФРСД показал отсутствие статистически значимой роли ожирения (ИМТ \geq 30 кг/м²) как фактора риска смертельного исхода при COVID-19, однако наблюдалась более высокая летальность в группе пациентов с ИМТ $>$ 40 кг/м², по сравнению с группами с нормальной массой тела и ИМТ 25,0 – 29,0 кг/м², но без достижения достоверных результатов [29]. В свою очередь, исследование Khalangot M. и соавт. выявили отсутствие роли ожирения (ИМТ \geq 30,0 кг/м²) в повышении шанса смертельного исхода [30].

Немаловажное значение имеет вопрос о влиянии применяемой сахароснижающей терапии (ССТ) для компенсации углеводного обмена у больных COVID-19 как с СД2 типа, так и у лиц без диабета. Показано, что терапия метформином способствует снижению частоты развития тяжелого течения и смертельного исхода у пациентов с СД2 типа и коронавирусной инфекцией, а лечение инсулином, наоборот, приводит к увеличению летальности, что вероятно связано с худшим гликемическим контролем и более тяжелой коморбидной патологией у больных, получающих инсулинотерапию (ИТ) [31, 32].

Однако, для поддержания целевых показателей гликемии у больных СД2 типа при среднетяжелом и тяжелом течении инфекции, требующей госпитализации в стационар и интенсификации проводимой терапии COVID-19, возрастает необходимость в применении ИТ ввиду развития в большинстве случаев выраженной гипергликемии [33, 34]. Достижение оптимальных значений уровня глюкозы актуально и для пациентов без СД в анамнезе, так как наличие гипергликемии при поступлении в стационар по поводу COVID-19 является прогностически неблагоприятным фактором риска [35].

Также, имеются исследования, демонстрирующие развитие впервые выявленного СД в отдаленном периоде коронавирусной инфекции [36, 37]. Это связано с повреждением β -клеток вирусом SARS-CoV-2, высвобождением провоспалительных цитокинов, которые приводят к снижению чувствительности тканей к инсулину и развитию нарушений углеводного обмена (НУО) [18, 24, 25]. В мета-анализе, включающем около 40 млн. человек, заболеваемость СД после перенесенной коронавирусной инфекции составила 15,5 на 1000 человеко-лет, а риск развития СД после инфицирования SARS-CoV-2 увеличился в 1,6 раза с большей вероятностью возникновения СД2 типа. Кроме того, после COVID-19 наблюдается более высокий риск развития СД2 типа, по сравнению с другими инфекциями верхних дыхательных путей [38, 39].

Таким образом, в популяции больных СД2 типа наблюдается более тяжелое течение коронавирусной инфекции, что делает необходимым поиск и выявление основных прогностических факторов риска, влияющих на неблагоприятные исходы у госпитализированных больных СД2 типа и COVID-19, с целью предотвращения тяжелых исходов в данной когорте пациентов.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время представленные как мировые, так и отечественные данные литературы содержат отдельные категории предикторов неблагоприятных исходов коронавирусной инфекции у больных СД2 типа в общей популяции, без указания «критических значений» данных показателей и без проведения оценки их динамического изменения [14, 15, 26, 27, 28, 40]. Кроме того, неоднозначно влияние абдоминального ожирения, в сравнении с ожирением, диагностированным по ИМТ, у госпитализированных больных с СД2 типа на исходы COVID-19 [28, 30, 41, 42, 43, 44]. Также существующие исследования не указывают потребность в назначении ИТ на фоне инфекционного процесса, вызванного вирусом SARS-CoV-2, у госпитализированных больных с СД2 типа [45, 46].

С учетом вышеперечисленных актуальных вопросов сформированы цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования

Оптимизировать подходы по выявлению факторов риска неблагоприятных исходов у госпитализированных больных с СД2 типа и коронавирусной инфекцией для своевременной интенсификации и персонализации проводимого лечения.

Задачи исследования

1. Определить роль СД в развитии летального исхода у больных COVID-19 в зависимости от типа СД, периода наблюдения, гендерного фактора.
2. Выявить анамнестические, клинические, лабораторные, инструментальные факторы риска неблагоприятных исходов у больных СД2 типа, госпитализированных с коронавирусной инфекцией.
3. Изучить значение НУО в развитии неблагоприятных исходов у больных СД2 типа и без такового.
4. Оценить влияние ожирения, диагностированного по ИМТ, и абдоминального ожирения, рассчитанного по окружности талии (ОТ), на развитие неблагоприятных исходов у пациентов с коронавирусной инфекцией с СД2 типа.

5. Провести анализ предшествующей до госпитализации в стационар по поводу коронавирусной инфекции ССТ у пациентов с СД2 типа на исходы COVID-19.

6. Изучить особенности компенсации углеводного обмена у госпитализированных с COVID-19 больных с СД2 типа.

7. Выявить отдаленные последствия коронавирусной инфекции на развитие СД2 типа у лиц без СД.

Объект и предмет исследования

Объект исследования – больные СД2 типа, госпитализированные с коронавирусной инфекцией. Предмет исследования – анамнестические, клинические, лабораторные и инструментальные факторы риска, прогнозирующие неблагоприятные исходы у госпитализированных пациентов с коронавирусной инфекцией.

Научная новизна

На большой когорте Российской популяции госпитализированных пациентов с COVID-19 и СД впервые доказано, что:

– летальность у больных СД в 1,9 раза выше, чем у пациентов без СД, независимо от типа СД, от периода наблюдения («первой» и «второй» волны пандемии), гендерного фактора;

– больные с СД2 типа госпитализируются в более тяжелом состоянии и с большим объемом поражения легочной ткани, что требует пересмотра показаний для госпитализации больных СД2 типа и коронавирусной инфекцией;

– наиболее значимыми факторами риска летального исхода, установленными с помощью построения регрессионной модели, являются продвинутые стадии ХБП, большой стаж СД2 типа, низкая сатурация кислорода (SpO_2) и повышение уровня ЛДГ;

– гипергликемия является важным фактором риска летального исхода, определены показатели глюкозы плазмы натощак (ГПН), приводящие к неблагоприятному исходу у больных с коронавирусной инфекцией с СД2 типа и без СД, а также гликированного гемоглобина (HbA1c) для популяции без СД.

Впервые продемонстрировано, что абдоминальное ожирение независимо от наличия или отсутствия СД, усугубляет течение COVID-19.

Установлено, что пациенты с СД2 типа, получающие ИТ до госпитализации по поводу COVID-19, имеют высокий риск летального исхода в связи с тяжелым исходным соматическим статусом и худшим гликемическим контролем этой когорты пациентов. Высокая потребность в ИТ в период госпитализации у больных, исходно не получавших инсулин, обусловлена влиянием

непосредственно инфекционного процесса и широким назначением патогенетической терапии глюкокортикостероидами (ГКС).

Доказано, что в отдаленном периоде после перенесенного COVID-19 у пациентов без СД имеется высокий риск развития НУО преимущественно за счет СД2 типа, особенно у лиц с тяжелым течением коронавирусной инфекции, ожирением и дислипидемией.

Теоретическая и практическая значимость

Решена научная задача по выявлению комплекса прогностических факторов риска неблагоприятных исходов у пациентов с СД2 типа и коронавирусной инфекцией, что позволяет предупредить развитие летального исхода путем персонализации и интенсификации проводимого лечения. По результатам работы предложено пересмотреть показания к госпитализации и интенсификации лечения у больных СД2 типа и COVID-19, выделив пациентов с СД2 типа отдельно от общей популяции больных коронавирусной инфекцией.

Разработана научная концепция о высокой распространенности НУО при госпитализации по поводу COVID-19 в острый и отдаленный периоды у пациентов без СД в анамнезе, а также о роли гипергликемии в развитии летального исхода, что требует повышения приверженности врачей-терапевтов к своевременному выявлению СД и предиабета как в доковидный, так и постковидный периоды.

Доказана научная концепция о влиянии не только ИМТ, но и ОТ на неблагоприятный исход, поскольку выявлено, что $ОТ \geq 101$ см в общей группе больных COVID-19 и ≥ 103 см у больных СД2 типа является фактором риска неблагоприятного исхода у госпитализированных пациентов с коронавирусной инфекцией. Поэтому при госпитализации необходимо оценивать не только ИМТ, но и ОТ. Профилактические программы, направленные на снижение распространенности ожирения среди населения, позволят снижать риски неблагоприятных исходов коронавирусной инфекции.

Полученные в работе данные о положительном влиянии на исходы лечения коронавирусной инфекции предшествующей терапии метформином у больных СД2 типа нацеливают на более широкое применение данного препарата как на стадии СД, так и предиабета.

Методология и методы исследования

Методология исследования планировалась в соответствии с современными принципами научного познания и поставленной целью и включала комплексный подход с использованием общенаучных и специальных методов исследования. В процессе проведения работы применялись анамнестические, клинические, лабораторно-инструментальные методы. Анализ

полученных результатов осуществлялся согласно общепринятым статистическим методам исследования медицинских данных с применением программы IBM SPSS Statistics 26 версия, что обеспечило достоверность сформулированных положений, выводов и рекомендаций.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Распространенность СД среди госпитализированных пациентов с коронавирусной инфекцией составляет 22,9%, преимущественно за счет СД2 типа. Доказано, что наличие СД увеличивает шанс летального исхода независимо от гендерного фактора, периода наблюдения и типа СД. Больные с СД2 типа характеризуются высокой распространенностью сопутствующих заболеваний, тяжелым течением коронавирусной инфекции и большей долей неблагоприятных исходов, в сравнении с пациентами без СД.

2. Установлены наиболее значимые факторы риска летального исхода у больных СД2 типа и COVID-19: наличие ХБПС3а и более, стаж СД2 типа ≥ 11 лет, $SpO_2 \leq 95\%$ и уровень ЛДГ $\geq 302,7$ ЕД/л при поступлении. Выявлено, что значение ГПН при поступлении является прогностическим фактором риска смертельного исхода у больных COVID-19 независимо от наличия или отсутствия СД, при этом НУО у госпитализированных пациентов с COVID-19 без СД в анамнезе носят в большинстве случаев транзиторный характер.

3. Показано, что ожирение ($ИМТ \geq 30,0$ кг/м²) у госпитализированных пациентов с COVID-19 независимо от СД приводило к увеличению шанса тяжелого течения COVID-19, но не влияло на летальный исход. Абдоминальное ожирение, диагностированное по ОТ, является наиболее значимым фактором прогнозирования неблагоприятного исхода при коронавирусной инфекции, по сравнению с ожирением, диагностированным на основании ИМТ.

4. Доказано, что пациенты, получающие ИТ до госпитализации, имеют более высокий шанс летального исхода при COVID-19, а применение метформина на догоспитальном этапе снижает вероятность смерти. Большинство пациентов нуждаются в ИТ на период госпитализации, даже при отсутствии назначения ГКС. После перенесенной коронавирусной инфекции (через 1-6 мес.), особенно при развитии в острый период вирусной пневмонии, наличии дислипидемии и ожирения, повышается шанс развития НУО, преимущественно за счет СД2 типа.

Степень достоверности и апробация полученных результатов

Степень достоверности результатов исследования достигнута достаточным количеством участников (3428 пациентов), а также подтверждается статистической значимостью полученных результатов с применением современных, адекватных методов статистического анализа.

Проведение диссертационной работы одобрено Межвузовским комитетом по этике при ассоциации медицинских и фармацевтических вузов (протокол № 01-23 от 19.01.2023г.).

Официальная апробация диссертационной работы состоялась на расширенном заседании кафедры эндокринологии и диабетологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России и сотрудников отделения эндокринологии ГБУЗ «Городской клинической больницы №52 Департамента Здравоохранения г. Москвы» («ГКБ №52 ДЗМ») (протокол № 13/23 от 29.11.2023г.).

Основные положения диссертационной работы представлены на XII Научно-практической конференции молодых ученых-медиков с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное» (г. Москва, Россия, 2021г.), Ежегодной конференции молодых эндокринологов и ученых Европейского общества эндокринологов (ESE Young Endocrinologists and Scientists (EYES) Annual Meeting, 2021г.), IV (XXVII) Национальном конгрессе эндокринологов с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии» (г. Москва, Россия, 2021г.), Конгрессе Международной Федерации Диабета (International Diabetes Federation Virtual Congress, 2021 г.), V Терапевтическом форуме «Мультидисциплинарный больной» Всероссийской конференции молодых терапевтов (г. Санкт-Петербург, Россия, 2022 г.), IX (XXVIII) Национальном диабетологическом конгрессе с международным участием «Сахарный диабет и ожирение – неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века» (г. Москва, Россия, 2022г.), Российской научно-практической конференции с международным участием «Эндокринология – вызовы 21 века» (г. Москва, Россия, 2022г.), X (XXIX) Национальном конгрессе эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» (г. Москва, Россия, 2023г.).

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автор лично провел анализ состояния научной проблемы в мире на основании международных и отечественных данных литературы, сформулировал цель, задачи, методологию всех этапов проводимого исследования и дизайн диссертационной работы. Автор лично осуществлял формирование выборки пациентов для каждого из блоков исследования, принимал непосредственное участие в сборе клиничко-anamnestических данных, подготовке базы данных пациентов, выполнении обработки, систематизации, анализе, статистической обработке данных и интерпретации полученных результатов, оформлении публикаций и научных докладов по теме.

Внедрение результатов исследования

Полученные в ходе диссертационной работы результаты внедрены в учебный процесс для студентов, ординаторов, аспирантов на кафедре эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (акт внедрения от 15.11.2023г.)

Основные положения, выводы и практические рекомендации используются в работе терапевтического отделения ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ», перепрофилированного для оказания помощи госпитализированным больным с коронавирусной инфекцией (акт внедрения от 14.11.2023г.).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.19. Эндокринология (медицинские науки) и направлениям исследования: п. 4. «Развитие представлений об этиологии и патогенезе заболеваний эндокринной системы, метаболических заболеваний и состояний на основе системного анализа, фундаментальных и прикладных исследований» и п. 5 «Разработка научных, методологических и клинических подходов в диагностике заболеваний эндокринной системы с использованием современных клинических, лабораторных, инструментальных, других методов исследования и современных технологий».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, из которых 5 – в рецензируемых научных изданиях, включенных в перечень российских рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК РФ; в том числе 2 статьи в научных изданиях, включенных в международную базу данных SCOPUS.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на русском языке на 175 листах печатного текста, включает введение, 4 главы (обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и обсуждения полученных результатов), заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы, приложение. Библиография состоит из 232 источников (из них 20 отечественных и 212 зарубежных). Работа иллюстрирована 47 рисунками и 38 таблицами.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Роль сахарного диабета в развитии неблагоприятных исходов у больных COVID-19

На официальном брифинге 11 марта 2020г., посвященному COVID-19, ВОЗ признала новую коронавирусную инфекцию как пандемию [1]. Число зараженных случаев во всем мире на ноябрь 2023г. составило 771,8 млн. человек, смертельных исходов – 6,9 млн. человек. В РФ количество больных, перенесших коронавирусную инфекцию – 23,1 млн. человек, доля умерших – 400,2 тыс. человек [2].

Наиболее часто встречаемыми патологиями в структуре заболеваемости коронавирусной инфекцией, согласно ВОЗ, являются ССЗ, СД и ожирение, а также хронические заболевания легких, онкологическая патология [4]. Причем ведущее место среди коморбидной патологии занимает СД [5, 6]. Распространенность СД среди госпитализированных больных с коронавирусной инфекцией в США составляет 33,8% [6], в Иране – 31,3% [47], в Сирии – 41,5% [48], в Германии – 25,7% [49], в Турции – 25,0% [50], в Польше – 23,0% [51], Мексике – 21,5% [52], в провинции Цзянсу (Китай) – 16,7% [53]. По данным исследования, проведенном в РФ, из 1753 пациентов, госпитализированных в Городскую клиническую больницу имени В. П. Демикова, 17,7% имели СД2 [40].

Помимо высокой частоты встречаемости, наличие СД является фактором, утяжеляющим течение коронавирусной инфекции и приводящим к развитию неблагоприятных исходов, наряду с такими заболеваниями как артериальная гипертензия (АГ), ССЗ, ХБП и ожирение [6, 54, 55, 56, 57]. При этом наличие у больного коронавирусной инфекцией всех четырех сопутствующих заболеваний (СД, АГ, ишемической болезни сердца (ИБС) и ХБП) увеличивало шанс смерти в 44,0 раза [58], а сочетание СД с АГ повышало вероятность внутрибольничной смертности от COVID-19 в 3 раза [59].

В исследовании Yang J. и соавт. СД занимает второе место в рейтинге смертности при COVID-19, следуя за АГ [60]. Общенациональное исследование в Индии показало, что наиболее сильным фактором риска смертности от COVID-19 является ранее существовавший СД, который приводит к повышению летального исхода в 2,4 раза, за ним следует АГ (ОШ 2,3) и ССЗ (ОШ 2,2) [61]. При этом почти половина умерших от COVID-19 пациентов имели СД2 типа (41,4%) [62]. В многоцентровом ретроспективном исследовании в Бразилии (21 121 пациент) изолированными сопутствующими заболеваниями, оказавшими наибольшее влияние на смертельный исход при коронавирусной инфекции, являлись СД (ОШ 2,8), ожирение (ОШ 2,1) и гипертензия (ОШ 1,1) [63].

По данным исследования, проведенному в Германии среди 176 137 госпитализированных с COVID-19 пациентов, наличие СД независимо связано с потребностью в лечении в условиях ОРИТ (ОШ 1,5) [64]. Kastora S. и соавт. выявили повышение риска перевода на ИВЛ (ОШ 1,4) и смертельного исхода (ОШ 1,9) у больных СД [8]. В мета-анализе 88 когортных исследований (6 653 207 пациентов с SARS-CoV-2 из Европы) госпитальная смертность достоверно связана с СД, на каждые 1000 пациентов с COVID-19 и СД наблюдалось 57 дополнительных случаев смерти [65].

В исследовании, проведенном в Швеции, пациенты с СД2 типа имели более высокие шансы неблагоприятных исходов, по сравнению с общей популяцией больных: необходимость в госпитализации – в 1,6 раза, лечение в условиях ОРИТ – в 1,9 раза, смертельный исход – в 1,4 раза [66]. Среди госпитализированных пациентов с коронавирусной инфекцией СД повышает вероятность смертельного исхода в 1,6 раза в исследованиях в Италии и Мексике, в 3,3 раза в Эфиопии и 3,4 раза в Турции [67, 68, 69, 70]. СД оставался независимым фактором, ассоциированным со смертью (сОШ 1,8), после корректировки с учетом пола, возраста, АГ, ССЗ и ХБП [71].

Таким образом, СД является одним из ведущих факторов риска неблагоприятного исхода при коронавирусной инфекции из сопутствующей коморбидной патологии, способствует более тяжелому течению инфекционного процесса с потребностью в интенсивной терапии и повышает вероятность смертельного исхода.

Во многих работах показано, что, используя рецепторы ACE2 и трансмембранной сериновой протеазы 2 типа (TMPRSS2), вирус SARS-CoV-2 проникает в эпителиальные клетки слизистой оболочки дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. Однако, данные рецепторы экспрессируются как в легких, так и во многих других органах и тканях, включая островки поджелудочной железы человека, β -клетки, а также перициты микроциркуляторного русла и протоковые эпителиальные клетки [18, 72, 73, 74]. В исследовании Liu F. и соавт. показано, что 1-2% пациентов с нетяжелым и 17% пациентов с тяжелым течением COVID-19 имели повреждение поджелудочной железы, которое объясняется экспрессией рецептора ACE2 как в экзокринной, так и в эндокринной её части [18]. Кроме того, провоспалительные цитокины (интерферон- α , интерферон- γ , интерлейкин- 1β), которые активно синтезируются при развитии «цитокинового шторма» в острую фазу коронавирусной инфекции, повышают экспрессию ACE2 в β -клетках поджелудочной железы человека [16, 73]. Это приводит к нарушению функциональной структуры β -клеток поджелудочной железы за счет связывания вируса с ACE2 рецептором и способствует развитию гипергликемии [75, 76]. При этом прямое инфицирование SARS-CoV-2 экзокринной части поджелудочной железы и микроциркуляторного русла за счет взаимодействия с TMPRSS2 усугубляет данное повреждение [74]. Наличие СД2 типа может

способствовать коэкспрессии ACE2 и TMPRSS2 в экзокринных протоках за счет того, что повышенный уровень глюкозы в крови связан с увеличением экспрессии ACE2 и количества лимфоцитов, которые могут стимулировать ещё большую экспрессию рецептора, образуя порочный круг взаимодействия декомпенсации углеводного обмена с вирусным повреждением клеток [74]. Подтверждением деструкции β -клеток поджелудочной железы вирусом SARS-CoV-2, приводящей к с развитием недостаточности инсулина, служит развитие диабетического кетоацидоза (ДКА) даже у больных с СД2 типа, смертность при котором значительно выше, чем при ДКА у больных СД1 типа (36,8% против 3,8%) [77, 78]. С другой стороны, гликозилирование вирусного белка-спайка и рецептора ACE2 при неконтролируемой гипергликемии приводит к увеличению количества сайтов связывания SARS-CoV-2 с клетками-мишеням [21, 22]. Действительно, исследование, проведенное в Колорадо, США (30 935 пациентов с COVID-19) выявило повышенный риск заражения коронавирусной инфекцией у больных СД2 типа (ОШ 1,3) и возрастание вероятности инфицирования в зависимости от степени декомпенсации углеводного обмена: при $HbA1c < 7,0\%$ – в 1,2 раза и $HbA1c \geq 9,0\%$ – в 1,6 раза [79]. Кроме того, плохой гликемический контроль у больных СД2 типа приводит к увеличению риска госпитализации по поводу коронавирусной инфекции: при $HbA1c 7,5-9,9\%$ – в 1,2 раза и при $HbA1c \geq 10\%$ – в 1,4 раза [80].

Другим механизмом воздействия SARS-CoV-2 на развитие гипергликемии является системное повышение резистентности к инсулину. Действительно, отмечаются более высокие уровни инсулина, проинсулина, С-пептида, индекса инсулинорезистентности HOMA-IR и, соответственно, глюкозы у больных COVID-19 даже без предшествующих метаболических заболеваний, в сравнении со здоровыми участниками [81, 82]. Также о механизме влияния вируса SARS-CoV-2 на метаболические аспекты действия инсулина свидетельствует развитие инсулинорезистентности у пациентов без СД через 6 мес после перенесенной коронавирусной инфекции [83]. Развитию инсулинорезистентности способствует и повреждение печеночных и жировых клеток при коронавирусной инфекции [84, 85]. В свою очередь, наличие СД в анамнезе приводит к обострению поражения печени при COVID-19 с повышением уровня аспаратаминотрансферазы (АСТ), тем самым усугубляя резистентность к инсулину печеночной ткани [86, 87]. Причем развитие инсулинорезистентности зависит от степени тяжести инфекционного процесса с большей распространенностью у больных тяжелой и критической формой COVID-19 (57,7%) [88]. Это может быть объяснено развитием «цитокинового шторма», при котором происходит секреция провоспалительных цитокинов, приводящих к снижению чувствительности тканей к инсулину, повышению инсулинорезистентности и гипергликемии [16, 24, 25, 89].

Таким образом, коронавирусная инфекция приводит к недостаточной секреции инсулина за счет повреждения β -клеток, развитию инсулинорезистентности посредством воздействия провоспалительных цитокинов, что способствует развитию неконтролируемой гипергликемии и более агрессивному течению воспалительного «цитокинового шторма» в популяции больных СД2 типа и обуславливает тяжелое течение COVID-19 с развитием неблагоприятных исходов.

Больные СД и COVID-19 имеют ряд отличительных особенностей, которые формируют высокую вероятность неблагоприятного прогноза в данной популяции пациентов. Одной из таких особенностей является сочетание СД с другой коморбидной патологией в большем проценте случаев, по сравнению с пациентами без диабета: по наличию АГ, ожирения, ХБП и ССЗ [71, 90]. Анализ 4106 пациентов, имеющих СД и госпитализированных с коронавирусной инфекцией в больницы Франции, Великобритании и Испании, показал, что ИБС (ОР 1,8) и цереброваскулярные заболеваний (ОР 1,9) являются основными причинами неблагоприятных исходов у больных диабетом [91]. В другом исследовании выявлен более высокий уровень смертельных исходов у пациентов с СД, имеющих сердечную недостаточность в анамнезе, инсульт, ХБП [41]. По данными общенационального исследования среди 176 137 госпитализированных пациентов в Германии больные с СД чаще были мужского пола, отличались более старшим возрастом (76 против 69 лет), и имели ухудшенный профиль сопутствующей патологии, в сравнении с пациентами без диабета [49]. Также в исследовании Heald A.H. и соавт. возраст и мужской пол связаны с повышенным риском смерти у пациентов с СД2 типа [92].

Кроме того, у больных СД2 типа при коронавирусной инфекции наблюдаются более высокие уровни маркеров воспаления: лейкоцитов, ЛДГ, СРБ, сывороточного ферритина, D-димер, ИЛ-6, а также более выраженная лимфопения, в отличие от лиц без диабета [13, 14, 15, 71, 93]. По данным Dhar S.K. и соавт. значимый вклад в соотношение рисков тяжелой формы COVID-19 у пациентов с СД вносят лимфопения, повышение уровней D-димера и СРБ, тогда как остальные параметры имели незначительное влияние [94]. В проспективном исследовании в Бразилии (984 пациента с диагнозом COVID-19, поступивших в больницу) у пациентов с СД отмечались повышенные уровни глюкозы в плазме, лактата, мочевины, D-димера, а также более пожилой возраст, по сравнению пациентами без СД [95]. Многоцентровое когортное исследования 747 пациентов с НУО, поступивших с COVID-19 в 11 больниц Австрии, продемонстрировало достоверную связь внутрибольничной смертности с уровнями ЛДГ, СРБ, ИЛ-6, прокальцитонина, соотношением АСТ/аланинаминотрансферазы (АЛТ), N-концевого натрийуретического пропептида (NT-proBNP) и тропонина Т [96]. Ретроспективное когортное исследование госпитализированных пациентов с СД2 типа и COVID-19 в больницы Ирана (560 человек) выявило значительное влияние возраста, частоты дыхательных движений (ЧДД), SpO₂,

уровня тромбоцитов, ЛДГ, калия и ГПН на смертность при COVID-19 [97]. Однако, в данных исследованиях не получены «критические значения» отобранных показателей, прогнозирующий наибольший риск.

В ряде исследований проанализированы прогностически неблагоприятные факторы риска у больных СД2 типа и новой коронавирусной инфекцией с указанием «критических точек» отобранных параметров. Так, например, в исследовании Novida H. и соавт. показано, что среди пациентов с СД2 типа мужской пол, возраст старше 60 лет, HbA1c $\geq 8,0\%$, стаж диабета более 10 лет, а также наличие АГ и соотношение нейтрофилов и лимфоцитов $\geq 7,36$ связаны с тяжелой степенью COVID-19 [98]. Также фактором, влияющим на госпитальную смертность у пациентов с СД2 типа и COVID-19, является почечная недостаточность, сопровождающаяся снижением уровня расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м² при поступлении [99]. В проведенном ретроспективном анализе ФРСД среди 322 279 пациентов с СД2 и перенесенным COVID-19 выявлены следующие наиболее значимые предикторы риска смертельного исхода: возраст ≥ 65 лет (ОШ=2,5), мужской пол (ОШ=1,5), длительность СД ≥ 10 лет (ОШ=2,0), ИМТ ≥ 30 кг/м² (ОШ=1,3), а также наличие АССЗ/ХБП (ОШ=1,5), диабетической комы в анамнезе (ОШ=12,97) и инвалидности (ОШ=1,4) [28]. Тем не менее, в указанных исследованиях не представлены все категории факторов риска, которые могут повлиять на исход коронавирусной инфекции у больных СД2 типа, а также их динамическое изменение за время пребывания в стационарных условиях.

Таким образом, больные с СД2 типа относятся к одной из уязвимых популяций пациентов при коронавирусной инфекции, имеющих ряд представленных клинических и патофизиологических особенностей, приводящих к более тяжелому течению и развитию неблагоприятного исхода при COVID-19. Поэтому является актуальным проведение анализа комплекса прогностических факторов риска неблагоприятных исходов, включающего анамнестические, клинические, лабораторные и инструментальные параметры, среди госпитализированных пациентов с СД2 типа и COVID-19 в Российской популяции больных с выявлением «критических значений» данных показателей и их оценкой в динамике.

1.2. Нарушение углеводного обмена у больных COVID-19 в острый и отдаленный периоды

Развитие стрессовой или транзиторной гипергликемия часто происходит у госпитализированных больных без известного анамнеза СД при тяжелом состоянии, обусловленным инфекционным или соматическим заболеванием. Стрессовая гипергликемия определяется Американской Диабетической Ассоциацией как повышение уровня ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л или случайный уровень глюкозы крови $\geq 11,1$ ммоль/л, которое возникает при

госпитализации и нормализуется после выписки из больницы [100]. Среди нуждающихся в лечении в условиях ОРИТ госпитализированных больных без СД в анамнезе в Индии на долю стрессовой гипергликемии приходится 24,1% при инсульте, 19,5% при синдроме полиорганной недостаточности, 17,2% при ХБП [101]. Из числа госпитализированных пациентов с пневмонией в Канаде стрессовая гипергликемия зафиксирована у 67% пациентов, у которых через 5 лет наблюдения в 14% случаев диагностирован СД [102]. Распространенность транзиторной гипергликемии у пациентов с COVID-19, не имеющих в анамнезе СД, в Афинах (Греция), на фоне госпитализации в ОРИТ составила 55,6% [103]. Предиабет наблюдался у 40,9% пациентов, госпитализированных с коронавирусной инфекцией в исследовании, проведенном в Японии [104].

Распространенность выявляемых НУО при коронавирусной инфекции значительно превосходит их долю при других инфекционных заболеваниях. В исследовании Lu J.Y. и соавт. продемонстрирована более высокая вероятность развития впервые диагностированного СД2 типа (в 6,8 раза) у госпитализированных больных COVID-19, в сравнении с пациентами, перенесшими грипп (22,6% против 3,3%) [39]. Доля случаев выявления НУО, включая СД, у госпитализированных пациентов во время пандемии гриппа А (H1N1) в 2009г. составила 14% [105]. Развитие впервые выявленной гипергликемии зафиксированы у 27,3% больных туберкулезом [106].

Развитие гипергликемии даже у пациентов без диабета может приводить к тяжелому течению основного заболевания. Показано, что при транзиторной гипергликемии у пациентов с внебольничной пневмонией без СД наблюдается более выраженная воспалительная реакция, которая сопровождается возрастанием уровней лейкоцитов и СРБ, приводя к неблагоприятному прогнозу, с потребностью в лечении в ОРИТ и летальному исходу [107]. Причем у больных с коронавирусной инфекцией и предиабетом при госпитализации выявлен повышенный уровень ИЛ-6, что связано с развитием дыхательной недостаточности и увеличением тяжести COVID-19 [108]. Согласно проведенному многоцентровому проспективному исследованию среди госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией в больницах Германии, Швейцарии и Австрии, летальность у больных без СД, имеющих гипергликемию, составила 10%, тогда как у лиц с нормальным уровнем глюкозы – 3% [109]. Кроме того, наблюдается зависимость возрастания риска смертельного исхода при увеличении уровня гликемии. Так, например, по данным Akırov A. и соавт. у больных без СД в анамнезе, которые госпитализированы с инфекционными заболеваниями, вероятность летального исхода возрастает при гликемии 7,8 – 10,0 ммоль/л на 66% и при гликемии выше 10,0 ммоль/л – на 81% [110].

У больных COVID-19 частота смертельных исходов при неконтролируемой гипергликемии зафиксирована у 41,7% больных, тогда как наличие компенсированного СД

связано с более низкой летальностью – 14,8% [111]. Предиабет был фактором риска критических исходов при COVID-19 (сОШ 2,1), по сравнению с отсутствием диабета, частота смертельных исходов при котором составила 18,9% [104]. Впервые возникшая гипергликемией среди госпитализированных пациентов с коронавирусной инфекцией во Вьетнаме зафиксирована у 20,8%, а риск 28-дневной смертности при транзитном повышении глюкозы был выше (ОР 3,5), чем при гипергликемии у пациентов с СД2 типа (ОР 1,4) [112]. По данным исследования Воуик В. и соавт. риск поступления в ОРИТ при COVID-19 наблюдался выше у больных с предиабетом (ОР 1,7) и впервые диагностированным СД (ОР 1,9), по сравнению с ранее существовавшим СД и пациентами без диабета, а впервые диагностированный СД характеризовался более высокой частотой интубации (21,6%) и большей смертностью (20,0%) [113].

Таким образом, впервые выявленные НУО при коронавирусной инфекции оказывают более негативное влияние на развитие неблагоприятных исходов, чем гипергликемия у больных, уже имеющих диагностированный СД.

Патогенез развития гипергликемии при коронавирусной инфекции включает множество механизмов. Секреция глюкокортикоидов и других контринсулярных гормонов при стрессе на фоне острого инфекционного заболевания является одной из причин развития НУО при COVID-19 [114, 115]. С другой стороны, связывания вируса SARS-CoV-2 с ACE2 рецептором на β -клетках приводит к их дегенеративным изменениям [18]. Также причиной гипергликемии при коронавирусной инфекции служат выявленные гликометаболические изменения с развитием резистентности тканей к инсулину даже у пациентов без предшествующего анамнеза СД [82, 116]. Кроме того, гипергликемия усугубляет повреждение эндотелиальных клеток в результате опосредованной вирусным S-белком активации оси ACE2-NOX, которая индуцирует окислительный стресс и апоптоз клеток путем снижения оксида азота и белков плотного соединения, а не только описанным выше гликозилированием [22]. Подтверждением метаболических изменений при COVID-19, как одной из причины развития гипергликемии, является выявление большой доли впервые диагностированного СД (31,1%), преимущественно СД2 типа, у больных коронавирусной инфекцией [117].

Таким образом, проведение анализа распространенности НУО у пациентов с COVID-19, не имеющих в анамнезе СД, представляет научный и клинический интерес.

Механизмы воздействия вируса SARS-CoV-2 на углеводный обмен, описанные выше, предопределяет такой высокий процент пациентов без СД в анамнезе, у которых развилась гипергликемия при коронавирусной инфекции. При этом повышение уровня гликемии является самостоятельным фактором риска неблагоприятного исхода COVID-19. Так, например, в исследовании Reiterer M. и соавт. из 3854 стационарных пациентов с диагнозом COVID-19 гипергликемия наблюдалась у 49,7% и связана с повышенным риском интубации более чем в 15

раз и смерти в 3,6 раза, по сравнению с пациентами без гипергликемии [85]. Неконтролируемая гипергликемией, выявленная у 68% госпитализированных больных в Нью-Йорке, приводила к повышению риска смерти (ОР 1,5) и потребности в ИВЛ (ОР 4,4), в сравнении с пациентами, имеющими нормогликемию [118]. У пациентов с COVID-19 и впервые выявленным СД отмечался более высокий средний уровень глюкозы в течение первых 3 дней после госпитализации, чем у пациентов с уже существующим СД, что способствовало большему прогрессированию заболевания до критического состояния (52,6% против 20,9%) [119]. Кроме того, наличие гипергликемии при поступлении в стационар даже у пациентов без СД в анамнезе является прогностически неблагоприятным фактором риска [35]. ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л являлась предиктором смертельного исхода от COVID-19 независимо от наличия (ОР 10,6) или отсутствия СД в анамнезе (ОР 3,9) [120]. Также у пациентов с COVID-19, страдающих диабетом, высокий уровень HbA1c является фактором риска развития тяжелой формы COVID-19 [121]. Однако, в данном исследовании значение HbA1c, как неблагоприятного фактора риска, изучалось в когорте больных СД.

Таким образом, наличие потенциальных механизмов воздействия на углеводный обмен вируса SARS-CoV-2, приводящих к развитию гипергликемии даже у больных без предшествующего анамнеза СД, определяет актуальность изучения роли ГПН и гликированного гемоглобина, как факторов риска неблагоприятного исхода при коронавирусной инфекции.

Накапливаются данные о развитии НУО как во время острой стадии коронавирусной инфекции, так и в отдаленном периоде, что вносит свой вклад в повышение частоты развития СД [122]. На фоне COVID-19 у госпитализированных пациентов с предиабетом наблюдается более высокая частота впервые диагностированного внутрибольничного СД и впервые возникшего СД спустя 5 месяцев после инфекционного процесса, по сравнению с больными без COVID-19, но также имеющими предиабет (14,8% против 7,5%). Причем наличие внутрибольничного СД (ОР 23,2), критическое течение заболевания (ОР 2,4) и HbA1c (ОР 1,3) являлись значимыми предикторами возникновения СД в отдаленном периоде наблюдения [123]. В мета-анализе, с включением около 40 млн. человек, заболеваемость СД после перенесенной коронавирусной инфекции составила 15,5 на 1000 человеко-лет, а риск развития СД после инфицирования SARS-CoV-2 увеличился в 1,6 раза с большей вероятностью возникновения СД2 типа вне зависимости от пола (ОР 1,7), при этом развитие СД существенно выше в первые 3 месяца после инфекции (ОР 1,95). Кроме того, отмечался более высокий риск возникновения СД (ОР 1,2) после COVID-19, по сравнению с другими инфекциями верхних дыхательных путей [38]. Впервые диагностированный СД2 типа через 3 месяца наблюдения у больных, госпитализированных с COVID-19, выявлен у 16,7%, тогда как при гриппе – у 12% [39]. У больных цитомегаловирусной инфекцией впервые выявленный СД2 типа наблюдался в 5,6% случаев [124].

Интересным является вопрос изучения предикторов развития СД в отдаленном периоде коронавирусной инфекции. Согласно данным Sane A.H. и соавт., на вероятность выявления СД в дальнейшем влияют наличие АГ, ожирения, тромбоэмболия легочной артерии и гиперкалиемия [117]. В исследовании, проведенном в США, установлено, что более высокий риск возникновения СД наблюдается у больных старше 65 лет, имеющих ожирение (ИМТ > 30 кг/м²), а также зависит от тяжести острого периода инфекционного процесса, особенно от потребности лечения в ОРИТ [125].

Помимо неоднократно указанных патогенетических механизмов влияния вируса SARS-CoV-2 на углеводный обмен, включающих таргетное поражение островков Лангерганса и окружающей экзокринной части поджелудочной железы и микроциркуляторного русла, развитие резистентности тканей к инсулину, гликозилирование вирусного S-белка на фоне гипергликемии, секреция глюкокортикоидов и других контринсулярных гормонов во время острого периода инфекционного процесса могут быть причинами развития НУО в отдаленном периоде COVID-19 [114, 115]. Дополнительно вклад в возникновение НУО в последующем вносит использование ГКС в качестве патогенетической терапии COVID-19 [126]. Также одной из возможных причин развития НУО после перенесенной коронавирусной инфекции может являться более длительная персистенция вируса у больных, перенесших инфекционный процесс в тяжелой форме с поражением легочной ткани [127].

Таким образом, когорта больных, перенесших коронавирусную инфекцию, нуждается в более внимательном подходе с позиции раннего выявления НУО с целью проведения своевременного лечения и реализации профилактических мероприятий в отношении возможных осложнений.

1.3. Ожирение как фактор риска неблагоприятного исхода COVID-19 у больных сахарным диабетом 2 типа

Неоднократно подтверждалась высокая распространенность ожирения, наряду с СД, среди пациентов с COVID-19 [6, 128, 129]. Однако, влияние ожирения на вероятность развития неблагоприятных исходов при коронавирусной инфекции неоднозначно. С одной стороны, ряд исследований показывают возрастание тяжести течения COVID-19, повышение вероятности поступления в ОРИТ, потребности в ИВЛ и наступление смертельного исхода при наличии ожирения вне зависимости от ИМТ [130, 131, 132]. Ожирение являлось одним из основных сопутствующих заболеваний, ассоциированных с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) и приводящих к смерти (ОШ 2,1), следуя за СД (ОШ 2,8) и имея влияние выше, чем АГ (ОШ 1,1) [63].

В ретроспективном обсервационном исследовании показано, что ИМТ является значимым независимым фактором риска неблагоприятного исхода COVID-19 [84]. При этом наблюдается закономерность возрастания летальности в зависимости от степени ожирения: при I степени – в 1,9 раза, при II степени – в 2,8 раза, морбидном ожирении – в 2,6 раза [133]. В мета-анализе, проведенном Huang Y. и соавт., с включением 45 650 участников, более высокий ИМТ связан с развитием неблагоприятных исходов: госпитализацией, поступлением в ОРИТ, потребностью в ИВЛ и повышением риска смертельного исхода в 1,5 раза [134].

С другой стороны, ряд авторов декларируют влияние ожирения ($\text{ИМТ} \geq 30,0 \text{ кг/м}^2$) только на тяжесть течения коронавирусной инфекции, но не на смертельный исход, т.к. показатель ИМТ не всегда может отражать данное воздействие. Например, в мета-анализе Zhao X. и соавт. показано, что ожирение являлось значимым фактором риска только для тяжелого течения COVID-19, но не для показателя смертности, в свою очередь, при $\text{ИМТ} \geq 35,0 \text{ кг/м}^2$ в 3,8 раза возрастала частота летального исхода [42]. В популяционном когортном исследовании в Англии среди больных СД2 типа и COVID-19 представлены аналогичные результаты: при ИМТ 35,0 – 39,0 кг/м^2 вероятность смертельного исхода увеличивается в 1,2 раза, а при $\text{ИМТ} \geq 40,0 \text{ кг/м}^2$ – в 1,6 раза [27]. По данным Khalangot M. и соавт. ожирение ($\text{ИМТ} \geq 30,0 \text{ кг/м}^2$) не влияло на шансы летального исхода, однако, показано, что наличие абдоминального ожирения увеличивает вероятность смерти [30]. Также в анализе ФРСД ожирение ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$) не было связано со смертельным исходом при COVID-19. Летальность при $\text{ИМТ} > 40 \text{ кг/м}^2$, по сравнению с группами с нормальной массой тела и $\text{ИМТ} 25,0 - 29,0 \text{ кг/м}^2$, в 1,5–2,5 раза выше, но без достижения статистической значимости [29]. Таким образом, влияние ожирения, диагностированного по показателю ИМТ, является неоднозначным и требует дальнейшего изучения.

У пациентов с коронавирусной инфекцией и метаболическим синдромом, определенным в исследовании Mphokgwana P.M. и соавт. как совокупность абдоминального ожирения, АГ и нарушения уровня глюкозы натощак, наблюдался более высокий уровень смертности в течение 7 дней после госпитализации, в сравнении с ожирением как отдельной патологией [43]. В проспективном исследовании в США (17 580 госпитализированных пациентов) ожирение само по себе незначительно увеличивало риск тяжелых клинических исходов, а сопутствующие заболевания, связанные с ожирением, такие как АГ и СД2 типа, приводили к существенному повышению вероятности неблагоприятного прогноза [44]. Также показано, что абдоминальное ожирение является независимым фактором риска смертности стационарных пациентов с COVID-19 [30].

Неоднократно продемонстрировано, что именно висцеральная жировая ткань, по сравнению с подкожно-жировой клетчатой, занимает ведущее положение в развитии ССЗ,

воспалительного ответа и окислительного стресса [135, 136, 137]. Поэтому обязательным критерием для диагностики метаболического синдрома является ОТ [138]. Висцеральная жировая ткань тесно связана с маркерами воспаления, такими как СРБ, ИЛ-6, стереоизомером простагландинов и моноцитарным белком-хемоаттрактантом-1 [137]. Кроме того, висцеральная жировая ткань характеризуется большим количеством рецепторов к ГКС и катехоламинам, измененной вазомоторной функцией микроциркуляторного русла, а также имеет выраженную экспрессию провоспалительных, связанных с окислительным стрессом и гипоксией, проангиогенных генов, что отличает её от подкожно-жировой клетчатки [139, 140, 141]. В свою очередь, способностью висцеральной жировой ткани к продукции цитокинов, иммунокомпетентных клеток и активированных макрофагов формирует порочный круг взаимодействия метаболического синдрома с коронавирусной инфекцией [139, 142]. Также в висцеральной жировой ткани отмечается повышенная экспрессия рецептора ACE-2, что создает депо вируса SARS-CoV-2 в этих клетках и способствует избирательному поражению адипоцитов [143]. У пациентов с тяжелой формой COVID-19 наблюдались заметно сниженные показатели адипонектина, адипсина и соотношения адипонектин/лептин, что приводит к резистентности жировой ткани к инсулину и последующему развитию углеводных нарушений [85]. Хроническое воспалительное состояние организма у больных, имеющих ожирение, создается различными иммунологическими и метаболическими нарушениями, в том числе за счет формирования пула Т-клеток памяти, активация которого происходит при вирусном заражении, приводя к повреждению множества органов и тканей [144].

Также ожирение способствует большей степени тяжести COVID-19 с развитием дыхательной недостаточности за счет нарушенной механики и физиологии легких с изменением топографического распределения вентиляции [145]. Кроме того, ожирение ассоциировано с состояниями гиперкоагуляции, такими как тромбоэмболия легочной артерии. При коронавирусной инфекции отмечаются схожие с ожирением коагулопатии, связанные с повышенным уровнем D-димера, что также увеличивает частоту неблагоприятных исходов [146, 147].

Таким образом, приведенные исследования показывают актуальность проблемы взаимодействия ожирения с пандемией COVID-19, а неоднозначность данных о влиянии ожирения, диагностированного по ИМТ, и висцерального ожирения, оцененного по ОТ, на летальность как в общей популяции больных COVID-19, так и у пациентов с СД2 типа, требует дальнейшего изучения.

1.4. Влияние предшествующей сахароснижающей терапии на исходы COVID-19

Известно, что больные СД2 типа за счет ряда патофизиологических особенностей имеют выше частоту неблагоприятных исходов: тяжелое течение COVID-19, возрастание госпитализации в ОРИТ в 1,9 раза, потребности в ИВЛ в 1,4 раза, смертельного исхода от 1,9 до 3,4 раза, в сравнении с пациентами без диабета [8, 66, 70]. Причем отсутствие оптимального гликемического контроля у больных СД вносит существенный вклад в развитие неблагоприятных исходов при коронавирусной инфекции [79, 80, 121]. Поэтому необходима своевременная и патогенетически обоснованная интенсификация лечения новой коронавирусной инфекции у больных СД2 типа для предотвращения развития тяжелых исходов, включающая также коррекцию исходной гипергликемии, за счет проводимой ССТ, в связи с декомпенсацией углеводного обмена на фоне инфекционного процесса.

Применение метформина, как препарата первой линии в лечении СД2 типа, до госпитализации по поводу COVID-19 и в условиях стационара связано со снижением вероятности развития неблагоприятных исходов. По данным Ma Z. и соавт. терапия метформином до поступления в стационар у пациентов с COVID-19 и СД2 типа связана с более низкой (в 4 раза) госпитальной смертностью и меньшей продолжительностью пребывания в больнице, по сравнению с группой, не принимавшей метформин [148]. Также о положительном влиянии метформина на исходы COVID-19 сообщается в большом мета-анализе 61 исследований (3 061 584 человека) [31]. В многоцентровом рандомизированном исследовании 3 фазы показано, что амбулаторное лечение метформином снизило частоту длительно протекавшего COVID-19 примерно на 41%, по сравнению с плацебо, что наряду с безопасностью применения препарата выделяет его клинические преимущества [149]. Поэтому амбулаторный прием метформина может способствовать увеличению выживаемости у пациентов с COVID-19 и СД2 типа.

Согласно исследованию Yang W. и соавт., с включением 20 719 пациентов, терапия метформином в стационаре способствует снижению смертности в 1,6 раза и тяжести течения инфекции в 1,2 раза [150]. Это подтверждается данными и других авторов [92]. В мета-анализе 6 исследований выявлено, что благодаря лечению метформином пациенты с СД2 и COVID-19 имели меньше риск тяжелого заболевания, осложнений и смерти [151]. Прием метформина на момент госпитализации улучшал клинические исходы среди пациентов с СД2 типа и коронавирусной инфекцией, сокращал число переводов в ОРИТ и снижал смертность [152]. Использование метформина у больных СД2 типа и COVID-19 достоверно связано со снижением смертности, согласно мета-анализу 32 когортных исследований (2 916 231 пациентов) [153]. Метформин способствует снижению частоты госпитализаций на 27%, смертельных исходов на 24% [154]. Интересно, что положительное влияние метформина на снижение летальности при коронавирусной инфекции наблюдается не только в условиях стационара, но и сохраняется после

выписки. Так, например, Saugili E.S. и соавт. продемонстрировали, что показатели смертельных исходов после выписки выше в группе, не принимавшей метформин [155]. Однако, при решении вопроса о продолжении приема метформина в условиях стационара и назначении его при выписке необходимо учитывать противопоказания и развитие возможных побочных эффектов на фоне острого инфекционного процесса, связанных с дыхательной и почечной недостаточностью [33].

Положительные эффекты метформина на снижение риска неблагоприятного исхода у больных СД2 типа и коронавирусной инфекцией могут быть объяснены накапливающимися данными о противовирусной активности метформина за счет подавления репликации SARS-CoV-2, ингибирования продукции провоспалительных цитокинов, а также уменьшения реакции воспаления в моноцитах, вызванной инфекционным процессом [156, 157, 158, 159]. Кроме того, учитывая развитие инсулинорезистентности как одного из механизмов воздействия SARS-CoV-2 на углеводный обмен, можно предположить благоприятную роль использования метформина у больных СД2 типа и COVID-19 [81, 160].

В отношении других групп ССП, согласно мета-анализу, проведенному Nguyen N.N. и соавт. (3 061 584 человека), показано, что наряду с метформином, применение агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1), ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) до поступления в стационар связано со снижением госпитальной смертности у пациентов с COVID-19, страдающих СД2 типа [31]. Что подтверждается и данными Heald A.H. и соавт. в отношении уменьшения риска смерти больных СД2 типа при приеме иНГЛТ-2 и арГПП-1 исходно [92]. В мета-анализе 31ого обсервационного исследования (3 689 010 госпитализированных пациентов с СД и COVID-19) относительно более низкие риски неблагоприятных исходов связаны с использованием препаратов группы иНГЛТ-2, в сравнении с инсулином и ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), за которыми следовали арГПП-1 и метформин [161]. Однако, рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование DARE-19 среди госпитализированных больных с COVID-19 и кардиометаболическими факторами риска показало отсутствие статистически значимого снижения риска органной дисфункции или смерти, а также не приводило к улучшению клинического выздоровления при назначении иНГЛТ-2. При этом данная терапия была хорошо переносимой с минимальным процентов серьезных побочных эффектов [162]. Интересно, что наблюдаемое снижение экспрессии ACE2 и ангиотензина, а также заметное повышение уровней натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (НГЛТ-2) и эндотелина-1 в кардиомиоцитах, инфицированных SARS-CoV-2, связано с уменьшением уровней противовоспалительного интерлейкина-10 и усилением регуляции провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 β , ИЛ-6, интерлейкин-17 и фактор некроза опухоли α . Это способствует повреждению

кардиоренальной системы, а применение препарата группы иНГЛТ-2 (дапаглифлозина) путем подавления уровней НГЛТ-2 и потенцирования передачи сигналов апелина-АСЕ2 приводит к уменьшению выраженности данных повреждений [163].

Применение арГПП-1 и иНГЛТ-2 исходно связано с более низкой 60-дневной смертностью от COVID-19, по сравнению с назначением иДПП-4, а совместное использование двух групп препаратов также снижало общую смертность [164]. Анализ влияния арГПП-1 на исходы коронавирусной инфекции показал положительные результаты снижения смертности у пациентов с СД в 1,9 раза и не зависел от приема метформина или инсулина [165].

С другой стороны, иДПП-4 увеличивали вероятность смерти, а производные сульфонилмочевины (ПСМ) не влияли на исход [31]. Многоцентровое проспективное когортное исследование пациентов с СД2, госпитализированных с COVID-19 в Греции, также показало отрицательное влияние применения иДПП-4 при коронавирусной инфекции, и связано с повышенным риском смерти в больнице (ОШ 2,6), госпитализацией в ОРИТ (ОШ 2,5) и прогрессированием заболевания с развитием ОРДС (ОШ 2,5) и тромбоэмболических осложнений (ОШ 2,2) [166]. Однако, исследование Erol R.S. и соавт. продемонстрировало, что использование иДПП-4 пациентами с СД2 при инфицировании SARS-CoV-2 не влияет на смертельный исход, тяжесть заболевания COVID-19 и смертность через 3 месяца после выписки [167]. Также Foresta A. и соавт. выявили положительный эффект в снижении риска общей смертности от COVID-19 у пациентов, принимавших иДПП-4 [168]. Таким образом, данные литературы о влиянии иДПП-4 на исход COVID-19 противоречивы и требуют дальнейшего изучения.

ПСМ и инсулин связаны с более высокими шансами госпитализации среди людей с СД2 типа и COVID-19 [169]. При многофакторном анализе применение ПСМ (ОШ 1,6) и ИТ (ОШ 6,3) приводило к повышенным рискам наступления комбинированной конечной точки, включающей госпитализацию в ОРИТ, потребность в ИВЛ и летальный исход [170]. В большинстве исследований показано, что применение инсулина у больных коронавирусной инфекцией и СД2 типа связано с развитием неблагоприятных исходов. ИТ ассоциирована с более высоким риском инфицирования SARS-CoV-2 (ОШ 1,4), чем лечение неинсулиновыми препаратами или отсутствием лечения, и является фактором тяжелой формы COVID-19 (ОШ 2,7) [79]. По данным Всероссийского ретроспективного исследования значимыми предикторами риска летального исхода являлась ИТ (ОШ 1,6), наряду с применением ПСМ (ОШ 1,5) [28]. В мета-анализе, проведенном Yang Y. и соавт, с включением 18 исследований (12 277 пациентов с COVID-19 и СД), лечение инсулином повышало количество госпитализаций (ОШ 1,3), риск смерти (ОШ 2,1) и частоту тяжелых или критических осложнений (ОШ 2,6) [171]. Использование инсулина в амбулаторных условиях независимо ассоциировалось с увеличением вероятности смертельного

исхода (ОР 1,9) [172]. Пациенты, получавшие инсулин в виде монотерапии (ОШ 1,6) или в сочетании с метформином (ОШ 1,7) имели более высокий риск летального исхода [173]. Такое влияние ИТ на исходы коронавирусной инфекции могут быть объяснено более тяжелым исходным соматическим статусом больных СД2 типа, получающих инсулин, а также худшим гликемическим контролем. Это вносит свой вклад в тяжесть течения COVID-19 [32].

Таким образом, изучение влияния предшествующей до госпитализации в стационар по поводу коронавирусной инфекции ССТ у пациентов с СД2 типа на исходы COVID-19 является актуальной задачей, поскольку позволяет прогнозировать дальнейшее течение инфекционного процесса.

При развитии коронавирусной инфекции у больных СД2 типа и поступлении в стационар в зависимости от тяжести течения заболевания ставится вопрос о смене исходно применяемой до госпитализации ССТ на разрешенные группы препаратов с учетом их показаний и противопоказаний в условиях острой инфекции. По данным консенсусного решения совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов в амбулаторных условиях при легком и среднетяжелом течении COVID-19 рекомендовано продолжить проводимую ССТ при сохранении компенсации гликемии. Однако, при госпитализации в стационар в случаях среднетяжелого и тяжелого течения инфекции, развития неконтролируемой гипергликемии в большинстве случаев приоритетным ССП является инсулин [33].

Тактика назначения инсулина госпитализированным пациентам, у которых развилась декомпенсация углеводного обмена, совместно с разрешенными группами ССП или без таковых, а также в случаях прекращения приема пероральных ССП с учетом противопоказаний, описана и в клинических руководствах зарубежных авторов [34, 174]. Потребность в ИТ у пациентов с СД2 типа в стационарных условиях зависит от основной причины госпитализации. Например, показания к назначению инсулина при периоперационном ведении больных СД2 типа определяются проводимым объемом оперативного вмешательства, исходно используемой ССТ, состоянием больного, возможностью приема пищи и уровнем гликемии [175]. Интенсивная ИТ, направленная на снижения уровня гликемии менее 6,1 ммоль/л, снижала смертность среди критических больных, пребывающих в ОРИТ с полиорганной недостаточностью и септическим очагом [176]. Согласно проведенному национальному аудиту в Англии, у пациентов с СД отмечалось уменьшение перевода на внутривенную инфузию инсулина с 11,0% в 2011 г. до 8,2% в 2017 г. независимо от причин госпитализации [177]. В то же время достижение эугликемии (4,5-6,0 ммоль/л) у госпитализированных больных с критическими состояниями и СД2 типа связано со значительным повышением риска гипогликемии до 6,8%, по сравнению с группой с более высоким целевым уровнем гликемии <10,0 ммоль/л – 0,5%, что продемонстрировано в исследовании NICE-SUGAR в 2009г. [178].

Применение инсулина при коронавирусной инфекции имеет ряд особенностей. Так, например, с целью компенсации гипергликемии, развившейся на фоне пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2, требовались большие дозы внутривенного и подкожного инсулина, чем у пациентов с пневмонией не коронавирусной этиологии [46]. В случае назначения ГКС в качестве патогенетической терапии коронавирусной инфекции возрастает потребность в использовании ИТ. Помимо доказанного благоприятного влияния на течение инфекционного процесса, ГКС приводят к развитию гипергликемии, что требует более тщательного контроля уровня глюкозы крови как у больных с СД2 типа и COVID-19, так и у пациентов без диабета [179, 180]. Лечение ГКС в низких и умеренных дозах продемонстрировало повышение выживаемости, по сравнению с отсутствием применения стероидов [181]. А применение более высоких доз ГКС при поступлении (ОШ 0,81), показавшее уменьшение частоты смертельных исходов в отделении интенсивной терапии, связано с ухудшением гликемического контроля [182]. В многоцентровом ретроспективном исследовании в Англии (1004 госпитализированных пациентов с СД и COVID-19) примерно каждому десятому пациенту потребовалась инфузия инсулина (9,8%), однако только небольшая часть выборки (12,5%) получала лечение ГКС [10]. В исследовании Tomazini В.М. и соавт. 31,1% пациентов в группе ГКС нуждались в инсулине для контроля гликемии [45]. Среди госпитализированных больных с COVID-19 в Японии 72% пациентам с СД потребовался инсулин, причем при впервые выявленном СД использовались меньшие дозы инсулина в день во время госпитализации (в среднем 16,0 против 34,5 ЕД), чем у пациентов с ранее диагностированным диабетом [121].

Таким образом, приведенные данные показывают актуальность изучения проблемы применения ИТ в стационарных условиях у госпитализированных больных СД2 типа и COVID-19 и требуют проведения анализа особенностей компенсации углеводного обмена у госпитализированных больных, исходно не получавших инсулин.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

В соответствии с поставленной целью и задачами проведено ретроспективное сравнительное одноцентровое наблюдательное исследование на базе ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ» с апреля 2020 года по февраль 2022 года.

На первом этапе исследования проводился набор госпитализированных в стационары больницы пациентов с апреля 2020г. по февраль 2022г., соответствующих перечисленным ниже критериям включения. В данной выборке пациентов заполнялись следующие параметры: пол, возраст, наличие СД1 и 2 типов, исход госпитализации (выписка из стационара, летальный исход). Всего на первом этапе исследования включено 3428 участников. При этом «первую волну» пандемии COVID-19 (апрель 2020г.) составили 1460 человек, «вторую волну» (октябрь 2020г.) – 1754 человека. Из общего числа включенных в исследование участников, 785 человек имели СД: СД1 типа – 31 человек, СД2 типа – 754 человека. Для более детального анализа факторов риска летального исхода у больных СД2 типа методом систематического случайного отбора из каждого периода наблюдения (апрель 2020г., октябрь 2020г., ноябрь 2021г., февраль 2022г.) с интервалом выборки, равным двум, т.е. последовательного выбора каждого второго пациента, включены 382 участника с СД2 типа, составивших основную группу исследования. С целью исключения влияния пола и возраста на последующих этапах сравнения в контрольную группу исследования отобран 501 пациент из числа участников без СД в анамнезе в те же периоды наблюдения, сопоставимых по полу и возрасту основной группе.

С целью определения роли ожирения как фактора, влияющего на неблагоприятный исход, проведено сравнение пациентов с ожирением и без ожирения. Всего в анализ включено 367 из 883 участников методом простого случайного отбора. Выборка больных разделена на две группы исследования: первую группу составили пациенты, имеющие ожирением (ИМТ $\geq 30,0$ кг/м²) (n=185), вторую – участники без ожирения (ИМТ $< 30,0$ кг/м²) (n=182). В данной когорте больных дополнительно проводилась оценка влияния абдоминального ожирения на основании измерения ОТ (n=100).

Для изучения влияния предшествующей до госпитализации в стационар по поводу коронавирусной инфекции ССТ у пациентов с СД2 типа на исходы COVID-19, из основной группы пациентов с СД2 типа выбраны участники с известной исходной терапией СД (n=287). На данном этапе проводилось разделение пациентов на три группы сравнения: первая – получающие только ИТ (n=62), вторая – только метформин (n=81) и третья группа – метформин совместно с другими пероральными ССП (n=73).

Для проведения оценки особенностей компенсации углеводного обмена и анализа потребности в переводе на ИТ у госпитализированных больных с COVID-19 отобраны пациенты с СД2 типа, исходно не получавших инсулин до госпитализации (n=86). Данная когорта больных разделялась на первую группу пациентов, которым была назначена ИТ в условиях стационара (n=63), и вторую группу участников, не получавших инсулин (n=23).

Второй этап исследования заключался в проведении анализа распространенности НУО и оценки влияния уровня гликированного гемоглобина на неблагоприятный исход. Для этого проведено наблюдательное одномоментное проспективное исследование с апреля по июль 2020 г. среди госпитализированных в стационар пациентов с диагнозом новой коронавирусной инфекции среднетяжелого и тяжелого течения без СД в анамнезе (n=72). Участники распределялись на две группы по уровню HbA1c: первую группу составили пациенты с уровнем HbA1c $\geq 6,0\%$ (n=30), вторую группу – HbA1c $< 6,0\%$ (n=42). В данной когорте проводилась оценка распространенности НУО, диагностированных по уровню HbA1c. Из 72 участников отобраны 54 пациента с помощью метода простого случайного отбора, у которых в дальнейшем изучались основные параметры исследования.

На третьем этапе исследования для оценки распространенности НУО после перенесенной коронавирусной инфекции выполнено одноцентровое наблюдательное поперечное сравнительное исследование с мая по июль 2022 г. среди случайной популяционной выборки взрослого населения г. Москвы, перенесших коронавирусную инфекцию от 1 до 6 мес. назад до включения в исследование, в возрасте от 31 до 85 лет, проходивших обследование в павильоне «Здоровая Москва» (n=796). Когорта больных разделялась на первую группу исследования, в которую включены пациенты с впервые выявленными НУО (n=112), и вторую группу – участники без НУО (n=684). Из второй группы для проведения дальнейшего анализа выбрано 110 участников с помощью метода простого случайного отбора. На рисунке 1 схематично изображен дизайн исследования.

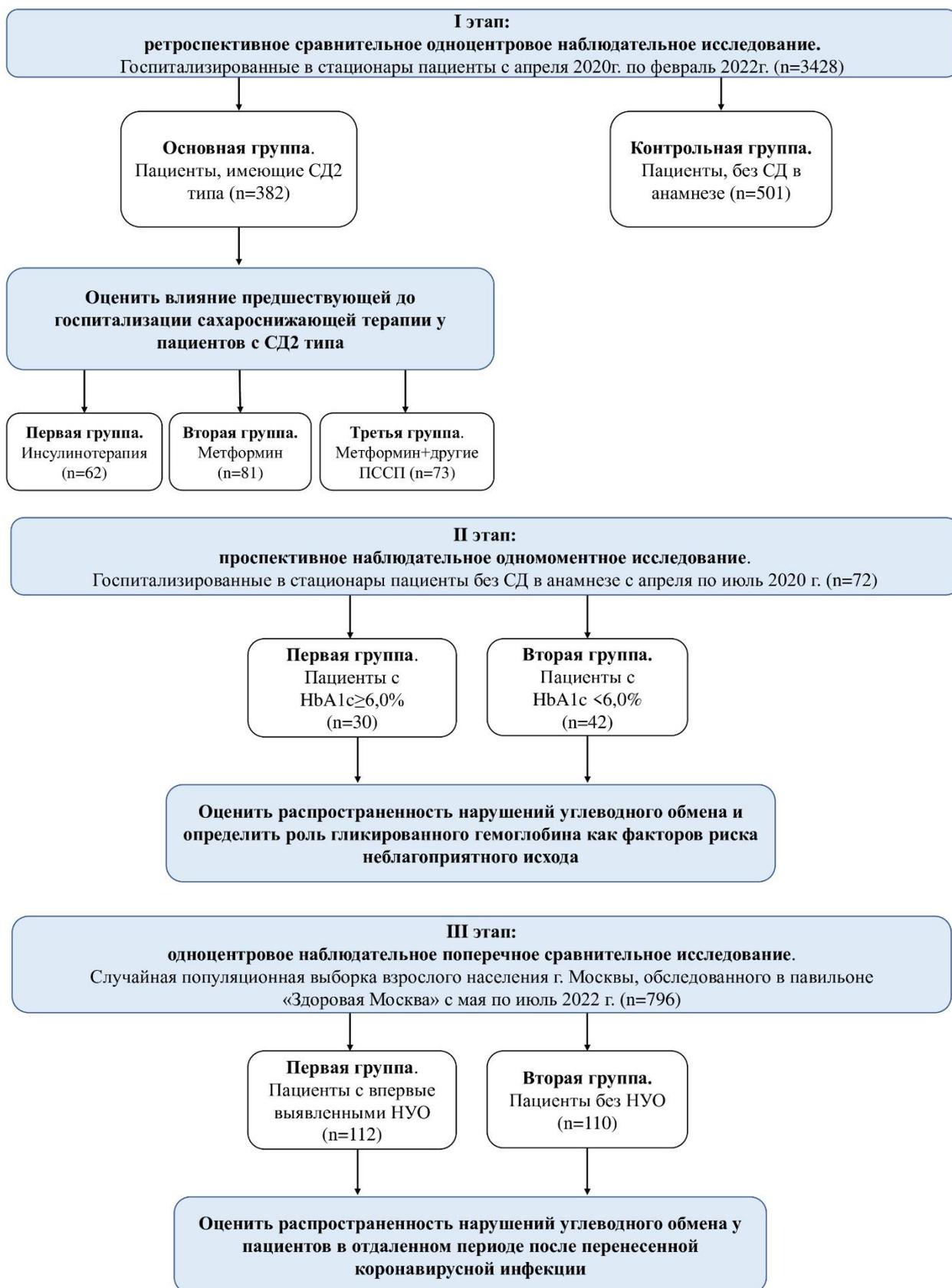


Рисунок 1. Дизайн исследования

2.2. Критерии соответствия

Критерии включения:

1. Госпитализация в стационар.
2. Наличие ПЦР-положительного результата исследования мазка из носо- и ротоглотки на вирус SARS-CoV-2.
3. Вирусное поражение легких по данным КТ.
4. Возраст старше 18 лет.

Критерии невключения:

1. Тяжелая онкологическая патология с продвинутыми стадиями метастазирования (T4N3M1).
2. Пациенты, имеющие трансплантированные органы.
3. Больные, получающие заместительную почечную терапию.
4. Первичные иммунодефицитные состояния.

Критерии включения в исследование на втором этапе работы: госпитализированные в стационары больницы пациенты с ПЦР-положительным результатом исследования мазка из носо- и ротоглотки на вирус SARS-CoV-2, имеющих вирусное поражение легких по данным КТ, возраст пациентов от 18 до 75 лет, отсутствие СД в анамнезе. Критериями невключения на данном этапе являлись: хроническая сердечная недостаточность III стадии (ХСН), ХБП стадии С4-5 (СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м²), онкологические заболевания, терапия ГКС и диабетогенными препаратами.

2.3. Условия проведения

Набор пациентов осуществлялся на базе ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ». В первой части работы включались госпитализированные в стационары больницы пациенты, соответствующие критериям включения, с апреля 2020г по февраль 2022 г. На втором этапе отбирались госпитализированные больные в эндокринологическое, терапевтическое, урологическое, хирургическое отделения, перепрофилированные для оказания помощи больным новой коронавирусной инфекцией, с апреля по июль 2020 г. На третьем этапе диссертационной работы набора пациентов проводился в павильоне «Здоровая Москва» с мая по июль 2022г. Проект «Здоровая Москва», созданный в 2019г., позволил проходить медицинское обследование гражданам без предварительной записи в павильонах столичных парков. Обследование пациентов после перенесенной коронавирусной инфекцией в 2022г. проводилось по расширенной программе диспансеризации, в том числе и для ранней диагностики различных НУО и факторов риска СД2 типа, включая исследование уровня HbA1c.

Лабораторные исследования на первом и втором этапах исследования проводились в клинико-диагностической лаборатории №1 ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ», на третьем этапе исследования – в ГБУЗ «Диагностическом центре лабораторных исследований Департамента здравоохранения г. Москвы».

КТ ОГК выполнялась в рентгеновском отделении ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ».

2.4. Клиническое обследование

В основной выборке пациентов по данным, указанным в единой медицинской информационно-аналитической системе, оценивались следующие клинико-anamnestические параметры: сопутствующая патология (АГ, ИБС, ХСН, ХБП, патология органов дыхания, онкологические заболевания, ожирение), проводимая терапия коронавирусной инфекции, длительность госпитализации, тяжесть течения инфекционного процесса (среднетяжелое или тяжелое течение), перевод в ОРИТ, потребность в ИВЛ, исход госпитализации (выписка из стационара или летальный исход). Всем обследованным пациентам при поступлении измеряли рост, вес с расчётом ИМТ, из объективных данных оценивали артериальное давление (АД) по методу Короткова при помощи неавтоматического сфигмоманометра и стетоскопа, частоту сердечных сокращений (ЧСС), температуру тела контактным способом с помощью ртутного термометра, уровень сознания, степень дыхательной недостаточности, включающей ЧДД и SpO₂, которую измеряли пульсоксиметрическим методом. У пациентов с СД2 типа дополнительно анализировался стаж диабета и получаемая до госпитализации ССТ.

ИМТ рассчитывался по отношению массы тела в килограммах, разделенной на рост в метрах в квадрате (кг/м²). Согласно клиническим рекомендациям ожирение определялось как ИМТ $\geq 30,0$ кг/м², а морбидное ожирение – как ожирение с ИМТ ≥ 35 кг/м² при наличии серьезных осложнений, связанных с ожирением или ожирение с ИМТ ≥ 40 кг/м² вне зависимости от осложнений [183]. Классификация степени ожирения проводилась согласно показателю ИМТ: ожирение I степени – 30,0 - 34,9 кг/м²; ожирение II степени – 35,0 - 39,9 кг/м²; ожирение III степени (морбидное ожирение) – ≥ 40 кг/м² [183]. У 100 пациентов, включенных в исследование, определялась ОТ, замеряемая на выдохе в положении пациента стоя, на середине расстояния между нижним краем грудной клетки и гребнем подвздошной кости по средней подмышечной линии. Параметрами отбора значений ОТ согласно критериям ВОЗ от 1997г. по высокому риску развития метаболических осложнений, связанных с ожирением, были: для мужчин ОТ ≥ 102 см, для женщин ОТ ≥ 88 см; по критериям Международной Федерации Диабета (IDF), 2005г.: для мужчин ≥ 94 см, для женщин ≥ 80 см [138, 184].

На втором этапе исследования у пациентов согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ «Сахарный диабет 2 типа у взрослых» проводился анализ

данных анамнеза по наличию основных факторов риска развития СД [185]: возраста старше 45 лет, избыточной массы тела ($\text{ИМТ} \geq 25 \text{ кг/м}^2$) или ожирения ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$), семейного анамнеза СД, наличия АГ ($\text{АД} \geq 140/90 \text{ мм.рт.ст.}$ или медикаментозная антигипертензивная терапия), ССЗ, гестационного СД, привычно низкой физической активности (гиподинамия, оценивалась по опроснику определения физической активности (см. Приложение)), другой эндокринной патологии, а также проводилась оценка наличия вредных привычек (приверженность курению). При поступлении в стационар оценивалась тяжесть состояния пациента согласно шкале NEWS, которая включала следующие критерии: ЧДД (в минуту), SpO_2 (%), необходимость инсуффляции кислорода, систолическое артериальное давление (САД, мм.рт.ст.), ЧСС (в минуту), нарушение сознания, температуру тела ($^{\circ}\text{C}$), наличие лабораторно подтвержденного диагноза новой коронавирусной инфекции. Сумма баллов от 1 до 4 (низкий балл) предполагала оценку состояния пациента для его маршрутизации, от 5 до 6 (средний балл) или один из параметров, равный 3 баллам – необходима оценка витальных функций пациента и решения вопроса о его дальнейшей маршрутизации, более или равная 7 (высокий балл), как правило требует перевода пациента в ОРИТ. Также измерялась ОТ, температура тела контактным способом с помощью ртутного термометра, SpO_2 пульсоксиметрическим методом, АД по методу Короткова при помощи неавтоматического сфигмоманометра и стетоскопа. Согласно актуальным на момент исследования клиническим рекомендациям нормальным считался уровень HbA_{1c} до 6,0%, НУО диагностировались при уровне $\text{HbA}_{1c} \geq 6,0\%$ [175, 185].

На третьем этапе исследования проводилось физикальное обследование, включающее измерение антропометрических показателей с определением ИМТ (кг/м^2) и АД (мм.рт.ст.). Измерение АД проводили двукратно с интервалом 5 мин в положении пациента сидя в покое при помощи автоматического измерителя давления на правой руке с точностью до 2 мм рт. ст. В анализ включалось среднее значение из двух измерений. АГ определялось как уровень АД $\geq 140/90 \text{ мм.рт.ст.}$ или проведение медикаментозной антигипертензивной терапии. При уровне HbA_{1c} от 6,0 до 6,4% диагностировался предиабет, а значение от 6,5% и более расценивалось как наличие СД. Учитывая временные рамки сбора анализов, проводимых не натощак, определение глюкозы плазмы для диагностики СД не использовалось. Уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) $\geq 2,5 \text{ ммоль/л}$ определялся как дислипидемия. Согласно клиническим рекомендациям отбор анализируемых параметров проводился среди факторов риска развития СД: уровня HbA_{1c} , при значении которого от 6,0 до 6,4% диагностировался предиабет, $\geq 6,5\%$ – СД, содержания ЛПНП $\geq 2,5 \text{ ммоль/л}$, наличие ожирения ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$) [175, 185].

2.5. Лабораторные методы исследования

У всех участников исследования при поступлении проводилось исследование мазка из носоглотки (из двух носовых ходов) и ротоглотки на коронавирус SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в лаборатории INVITRO, тест-система «Вектор-Бест», Россия.

Проводилась ретроспективная динамическая оценка (при поступлении и на седьмые сутки госпитализации) лабораторных показателей: углеводного обмена – ГПН, маркеров реакции воспаления – лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, СРБ, ЛДГ, и коагулопатии – фибриногена, D-димера. Уровень ИЛ-6 и СКФ оценивались только при поступлении. ГПН при поступлении считался анализ, взятый в утреннее время натощак на следующий день после госпитализации.

Уровни лейкоцитов (референсный интервал (РИ) $4,0-9,0 \cdot 10^9/\text{л}$), лимфоцитов (РИ $1,2-3,0 \cdot 10^9/\text{л}$), нейтрофилов (РИ $2,0-7,5 \cdot 10^9/\text{л}$) в крови получали по стандартной методике на автоматическом гематологическом анализаторе DXI600 Beckman Coulter (США). Для СРБ (РИ $0,0-6,0 \text{ мг/л}$) применялся иммунотурбидиметрический метод, для ЛДГ (РИ $0,0-248,0 \text{ ЕД/л}$) – ферментативный колориметрический метод, для креатинина (РИ $74,0-110,0 \text{ мкмоль/л}$) – кинетический метод (метод Яффе), данные показатели определялись с помощью автоматического биохимического анализатора AU680 Beckman Coulter (США). Показатели коагулограммы определялись на автоматическом коагулометре CS-2100i Sysmex (Япония) с применением клоттингового метода по Клаусу для фибриногена (РИ $2,76-4,71 \text{ г/л}$) и иммунотурбидиметрического метода для D-димера (РИ $0,0-232,0 \text{ нг/мл}$). Для получения значения ГПН (РИ $4,1-6,1 \text{ ммоль/л}$) использовался колориметрический гексокиназный метод на автоматическом биохимическом анализаторе AU680 Beckman Coulter (США). Исследование ИЛ-6 (РИ $0,0-6,4 \text{ пг/мл}$) осуществляли при помощи автоматического иммунохемилюминесцентного анализатора Immulite 2000 Siemens (США) иммунохемилюминесцентным методом. СКФ рассчитывали по формуле СКД-ЕРІ ($\text{мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$) с помощью онлайн-калькулятора (сайт www.nkdep.nih.gov), используя значение креатинина (РИ $74,0-110,0 \text{ мкмоль/л}$), а также путем указания возраста, пола и расовой принадлежности. Интерпретация полученных результатов проводилась согласно классификации стадий ХБП: СКФ $> 90 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$ – высокая и оптимальная (С1); СКФ $60-89 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$ – незначительно сниженная (С2); СКФ $45-59 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$ – умеренно сниженная (С3а); СКФ $30-44 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$ – существенно сниженная (С3б); СКФ $15-29 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$ – резко сниженная (С4); СКФ $< 15 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$ – терминальная почечная недостаточность (С5) [186].

На втором этапе исследования изучались следующие показатели лабораторных исследований: углеводного обмена – HbA1c, ГПН при поступлении, на третьи и седьмые сутки госпитализации и постпрандиальная гликемия (через 2 часа после завтрака) (РИ $< 7,8 \text{ ммоль/л}$)

на вторые сутки госпитализации, маркеры воспалительной реакции и коагулопатии – лимфоциты, фибриноген и СРБ при поступлении, на третьи и седьмые сутки. Определение HbA1c (РИ 4,2-6,2%) проводилось методом иммуноингибирования на автоматический биохимический анализатор AU680 Beckman Coulter (США). Постпрандиальная гликемия – путем исследования капиллярной крови через 2 часа после завтрака с помощью глюкометра OneTouch Verio Pro+.

На третьем этапе исследования проводилось определение биохимических показателей: HbA1c, ЛПНП. Определение HbA1c (РИ 4,2-6,2%) проводилось методом жидкостной ионообменной хроматографии высокого давления на автоматическом анализаторе D10 (Bio-Rad Laboratories, Inc., США). Для расчета ЛПНП (РИ 0,0 – 3,38 ммоль/л) применялся колориметрический фотометрический тест на автоматическом биохимическом анализаторе AU680 Beckman Coulter (США).

2.6. Инструментальные методы исследования

Проведение эхокардиографии на аппарате Vivid E 90 GE, датчик M5Sc 1.7/3.3 Мгц осуществлялось для получения значения ФВ ЛЖ у пациентов, имеющих ХСН.

Всем пациентам при поступлении в стационар выполнялась мультиспиральная КТ ОГК в рентгеновском отделении ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ» на мультиспиральном компьютерном томографе Aquilion Prime (Toshiba, Япония) с толщиной среза 0,5 мм, питч фактор – 1,368. Укладка предусматривала положение больного лежа на спине с поднятыми руками, исследование проводилось без контрастного усиления, с последующей реконструкцией изображений. На третьем этапе исследования согласно данным, представленным в единой медицинской информационно-аналитической системе, оценивалась тяжесть перенесенной коронавирусной инфекции по результатам КТ ОГК.

Диагностика степени поражения легочной ткани по данным КТ при новой коронавирусной инфекцией определялась по следующим критериям: КТ0 степени – без поражения или минимальный объем поражения легочной ткани; КТ1 степени – минимальный объем поражения легочной ткани, < 25%; КТ2 степени – средний объем поражения, 25-50%; КТ3 степени – значительный объем поражения, 50-75%; КТ4 степени – субтотальный (критический), >75% [187, 188].

Классификация COVID-19 по степени тяжести оценивалась согласно актуальным на момент исследования временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (версия 7, 15) [187, 188].

Критерии среднетяжелого течения:

- Температура тела > 38 °С
- ЧДД > 22/мин

- Одышка при физических нагрузках
- Изменения при КТ (рентгенографии), типичные для вирусного поражения
- SpO₂ < 95%
- СРБ сыворотки крови >10 мг/л.

Критерии тяжелого течения:

- ЧДД > 30/мин
- SpO₂ ≤ 93%
- Снижение уровня сознания, ажитация
- Нестабильная гемодинамика (САД менее 90 мм рт.ст. или ДАД менее 60 мм рт.ст.)
- Изменения в легких при КТ (рентгенографии), типичные для вирусного поражения

Всем пациентам назначалось лечение COVID-19 согласно стандартному протоколу, изложенному в вышеуказанных рекомендациях.

2.7. Статистический анализ базы данных

Обработка собранных данных осуществлялась в Microsoft Office Excel 2017 (Microsoft Corp., США). Статистический анализ проводился в программах IBM SPSS Statistics 26 версия и «STATISTICA 10.0» (Stat Soft Inc., США). С целью исключения влияния пола и возраста на последующих этапах сравнения выполнена псевдорандомизация методом Propensity score matching (PSM), в результате которой в контрольную группу исследования включены пациенты, сопоставимый по данным показателям основной группе. С учетом распределения, отличного от нормального по критериями Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса (для $n > 50$ в группах) и Шапиро-Уилка (для $n < 50$ в группах), количественные показатели представлялись медианами, первым и третьим квартилями [Me (Q25; Q75)]. Описательная статистика категориальных показателей – как абсолютные и относительные частоты (n, %). Качественные показатели сравнивались при помощи критерия χ^2 -Пирсона, а при количестве наблюдений в одной из ячеек четырехпольной таблицы <5 – точного критерия Фишера. В случае анализа многопольной таблицы сопряженности проводился post-hoc анализ с помощью критерия χ^2 -Пирсона. С учетом распределения, отличного от нормального, оценка различий количественных показателей выполнялись с помощью вычисления U-критерия Манна-Уитни. Для нескольких выборок количественных данных (одновременно 3 группы) применялся критерий Краскела-Уоллиса с поправкой Бонферрони с дополнительным парным сравнением совокупностей с помощью апостериорного критерия Данна. Для сравнения связанных совокупностей относительных показателей (прием ССТ в стационаре и при выписке) применялся тест МакНемара.

Для прогнозирования неблагоприятного исхода с оценкой диагностической значимости количественных признаков использовался метод анализа ROC-кривых (Receiver Operator Characteristic), с помощью которого также определялось оптимальное разделяющее значение количественного признака («критическое значение», «точка отсечения», cut-off), обладающее наилучшим сочетанием чувствительности (sensitivity, Se) и специфичности (specificity, Sp), что позволяло классифицировать пациентов по степени риска исхода. Согласно значению площади под ROC-кривой – AUC (area under curve), со стандартной ошибкой и 95% доверительным интервалом (ДИ) и уровня статистической значимости, оценивалось качество прогностической модели.

Сравнение относительных показателей проводилось также с помощью метода ОШ – отношение вероятности наступления неблагоприятного исхода в группе воздействию прогностического фактора риска к вероятности наступления неблагоприятного исхода в контрольной группе. Изучение связи между количественными показателями, имеющими отличное от нормального распределение, осуществлялось с помощью расчета коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Построение прогностической модели зависимости количественных переменных проводилось с помощью метода парной линейной регрессии, позволяющей находить теоретические значения результативного признака y по заданным значениям фактора x , и имеющей уравнение:

$$y = a_1x + a_0,$$

где y – зависимый показатель, x – независимый показатель, a_1 – коэффициент регрессии, показывающий степень изменения зависимого показателя y , если увеличится значение фактора x на 1, a_0 – константа, постоянная.

Показателем тесноты связи являлся линейный коэффициент корреляции Пирсона. Доля учтенных в модели факторов определялась по значению коэффициента детерминации, рассчитываемый как квадрат линейного коэффициента корреляции R^2 .

Получение прогностической модели риска летального исхода проводилось с использованием построения уравнения бинарной логистической регрессии с пошаговым исключением параметров. Определение статистической значимости полученной модели определялась с помощью критерия χ^2 -Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

2.8. Этическая экспертиза

Протоколы исследования одобрены локальным этическим комитетом ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ», выписки из протокола №04/0422 от 27.04.2022 г. В связи с характером сбора данных из

медицинской документации пациентов, особенностей включения пациентов в исследование (проведение терапии исследуемыми препаратами до включения в исследование), отсутствием активного набора пациентов и взаимодействия с ними – возможно включение пациентов в ретроспективное наблюдательное исследование без подписания формы информированного согласия. Конфиденциальность персональных данных пациентов защищена в соответствии с Федеральным законом от 27.07.2006г. №152-ФЗ «О персональных данных».

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

РАЗДЕЛ 1. Анализ анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных факторов риска неблагоприятных исходов у больных сахарным диабетом 2 типа, госпитализированных с коронавирусной инфекцией

1.1. Сахарный диабет 2 типа как фактор риска неблагоприятного исхода у госпитализированных больных с коронавирусной инфекцией

Распространенность СД среди госпитализированных больных с коронавирусной инфекцией (n=3428) с апреля 2020 г. по февраль 2022 г. составила 22,9% (785 человек): СД1 типа – 0,9% (31 человек), СД2 типа – 22,0% (754 человека) от числа госпитализированных ($p<0,001$). Таким образом, доля госпитализированных пациентов с СД2 типа составила 96,1% от всех больных СД. Среди пациентов с СД и COVID-19 мужчин было 47,0% (369 человек), женщин – 53,0% (416 человек), медиана возраста – 65 [58; 73] лет, соответственно, при СД2 типа мужчин – 46,7% (352 человека), женщин – 53,3% (402 человека), медиана возраста – 66 [59; 73] лет, при СД1 типа мужчин – 54,8% (17 человек), женщин – 45,2% (14 человек), медиана возраста – 40 [33; 50] лет.

Общая летальность у госпитализированных пациентов с COVID-19 составила 10,4% (357 человек), у больных СД – 16,4% (n=129), без СД – 8,6% (n=228, $p<0,001$). Наличие СД увеличивало шанс летального исхода в 2,1 раза (95%ДИ: 1,65 – 2,63). Не выявлено различий по доле летальных исходов при СД2 и 1 типа (16,2% (n=122) и 22,6% (n=7), соответственно ($p=0,327$)).

Частота летальных исходов не зависела от гендерного фактора: в целом в группе СД количество смертей среди числа мужчин составила 16,0% (59 из 369 мужчин), среди женщин – 16,8% (70 из 416 женщин) ($p=0,752$), в группе СД2 типа летальность у мужчин – 15,3% (54 из 352 мужчин), у женщин – 16,9% (68 из 402 женщин) ($p=0,558$), в группе СД1 типа летальность у мужчин – 29,4% (5 из 17 мужчин), у женщин – 14,3% (2 из 14 женщин) ($p=0,412$). В группе без СД число смертельных исходов среди мужчин составило 8,9% (123 из 1386 мужчин), среди женщин – 8,4% (105 из 1257 женщин) ($p=0,634$). При этом и у мужчин, и у женщин летальность выше при наличии СД, в сравнении с группой без СД (16,0% у мужчин с СД против 8,9% у мужчин без СД, $p<0,001$, и 16,8% у женщин с СД против 8,4% у женщин без СД, $p<0,001$).

Проведен анализ летальности у больных СД в зависимости от «первой» и «второй» волны пандемии. Частота СД среди госпитализированных пациентов в «первую волну» пандемии (апрель 2020г.) новой коронавирусной инфекции (n=1460) составила 21,6% (316 человека), во

«вторую волну» (октябрь 2020г.) (n=1754) – 19,4% (341 человека) (p=0,123), СД2 типа в «первую волну» – 20,8% (303 человека), во «вторую волну» – 18,4% (323 человека) (p=0,096). СД1 типа имели 0,9% (13 человек) и 1,0% (18 человек), p=0,695, соответственно. Число мужчин в когорте больных СД2 типа в «первой волне» – 44,6% (135 человек), женщин – 55,5% (168 человека), во «второй волне» число мужчин – 53,6% (173 человека), женщин – 46,4% (150 человека) (p=0,024). Медиана возраста у больных СД2 типа в «первой волне» составила 66 [58; 74], во «второй волне» – 67 [61; 73] лет (p=0,467).

Общая летальность в «первой волне» составила 12,7% (186 человек), а во «второй волне» – 8,7% (152 человека) (p<0,001). Доля летальных исходов у больных СД преобладала, по сравнению с пациентами без СД независимо от периода наблюдения: 19,6% (62 человек) против 10,8% (124 человек) в «первой волне» (p<0,001) и 15,8% (54 человека) против 6,9% (98 человек) во «второй волне» (p<0,001). Аналогичные результаты получены и у больных СД2 типа: 18,8% (57 человек) против 10,8% (124 человек) в «первой волне» (p<0,001) и 16,1% (52 человека) против 6,9% (98 человек) во «второй волне» (p<0,001), как и у больных СД1 типа для «первой волны» – 38,5% (5 человек) против 10,8% (124 человека) (p=0,010), однако, с тенденцией к преобладанию числа смертельных исходов у больных с СД1 типа во «второй волне» – 11,1% (2 человека) против 6,9% (98 человек) (p=0,362). Летальность среди мужчин с СД2 типа составила 21,5% (29 человек), среди женщин – 16,7% (28 человек) (p=0,286) в «первую волну», и 14,5% (25 мужчин) против 18,0% (27 женщин) (p=0,387), соответственно, во «вторую волну» пандемии. Следовательно, независимо от «волны» пандемии (появления новых штаммов вируса) доля летальных исходов была выше у больных СД как 1, так и 2 типов.

Таким образом, среди пациентов, госпитализированных с коронавирусной инфекцией, 22,9% пациентов с СД (96,1% – это пациенты с СД2 типа). Летальность у больных СД была в 1,9 раза выше, чем у пациентов без СД (16,4% против 8,6%), и не зависела от типа СД, от периода наблюдения («первой» и «второй» волны пандемии), гендерного фактора.

Из общей когорты госпитализированных больных с коронавирусной инфекцией за период с апреля 2020г. по февраль 2022г. в ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ» для более детального анализа факторов риска летального исхода методом систематического случайного отбора из каждого периода наблюдения (апрель 2020г., октябрь 2020г., ноябрь 2021г., февраль 2022г.) с интервалом выборки, равным двум (каждый второй пациент), последовательно отобраны 382 участника с СД2 типа (n=382), составивших основную группу исследования. В контрольную группу включен 501 пациент из госпитализированных больных без СД в анамнезе, сопоставимый по полу и возрасту основной группе. Так, в основной группе было 41,4% мужчин (158 человек) и 58,6% женщин (224 человека) и 43,9% мужчин (220 человек) и 56,1% женщин (281 человек) в группе

контроля ($p=0,448$). Медиана возраста составила 65 [58; 74] лет и 63 [55; 74] года ($p=0,181$), соответственно. Стаж диабета в основной группе – 10 [4; 15] лет.

Проведен анализ распространенности сопутствующих заболеваний в изучаемой выборке ($n=883$). Доля сопутствующих заболеваний в исследуемой выборке пациентов представлена в Таблице 1.

Таблица 1. Распространенность сопутствующих заболеваний в общей выборке пациентов с COVID-19 ($n=883$)

Сопутствующая патология	Доля, n/%
Гипертоническая болезнь	639/ 72,4
Ишемическая болезнь сердца	195/ 22,1
Хроническая сердечная недостаточность	163/ 18,5
Ожирение ($ИМТ \geq 30,0 \text{ кг/м}^2$)	343/ 38,8
Хроническая болезнь почек ($СКФ < 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$)	390/ 44,2
Патология органов дыхания	75/ 8,5
Онкологические заболевания	105/ 11,9

Примечание. Качественные признаки представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) значений. ИМТ – индекс массы тела, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

В исследуемой выборке пациентов ($n=883$) проведен анализ влияния коморбидной патологии на вероятность развития летального исхода: наличие СД2 типа повышало риск в 1,7 раза (95%ДИ: 1,13 – 2,42, $p=0,009$), ГБ – в 4,2 раза (95%ДИ: 2,27 – 7,76, $p<0,001$), ХСН – в 2,3 раза (95%ДИ: 1,50 – 3,50, $p=0,001$), ИБС – в 2,1 раза (95%ДИ: 1,37 – 3,10, $p<0,001$), ХБПС3а ($СКФ<60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$) – в 3,2 раза (95%ДИ: 2,14 – 4,79, $p<0,001$), онкологической патологии – в 2,7 раза (95%ДИ: 1,66 – 4,31, $p<0,001$). Мужской пол (ОШ=1,30; 95% ДИ: 0,89 – 1,90, $p=0,170$), ожирение ($ИМТ \geq 30,0 \text{ кг/м}^2$) (ОШ=1,31; 95% ДИ: 0,90 – 1,92, $p=0,164$) и патология органов дыхания (ОШ=1,04; 95%ДИ: 0,53 – 2,02, $p=0,918$) не имели статически значимого влияния на летальный исход COVID-19 (Рисунок 2).

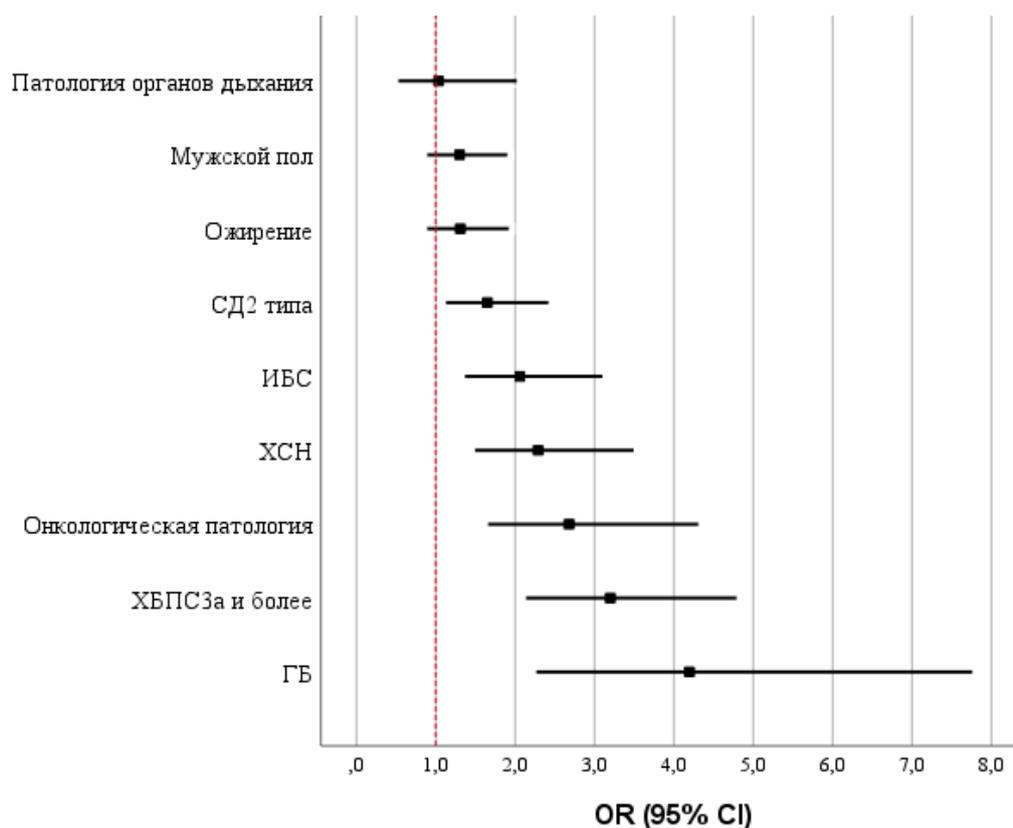


Рисунок 2. Влияние сопутствующих заболеваний на риск развития летального исхода при COVID-19

Примечание. СД2 типа – сахарный диабет 2 типа; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ХБП С3а – хроническая болезнь почек С3а стадия; ГБ – гипертоническая болезнь; OR (ОШ) – odds ratio (отношение шансов); 95% CI (95% ДИ) – confidence interval (доверительный интервал).

Таким образом, СД2 типа занимает четвертое место после ССЗ, ХБП и онкологической патологии в существенном (ОШ 1,7) повышении риска летального исхода у больных COVID-19.

1.2. Роль коморбидной патологии в развитии летального исхода у больных сахарным диабетом 2 типа с коронавирусной инфекцией

Проведен анализ роли коморбидной патологии в развитии летального исхода у больных СД2 типа. Выявлена более высокая распространенность сопутствующих заболеваний в группе больных СД2 типа (ГБ, ИБС, ХСН, ожирения), по сравнению с группой без СД. Большинство пациентов в исследуемых группах имели ХБП, однако процент участников, имеющих ХБПС3а и более и ХБПС4 и более, преобладал в группе больных СД2 типа. По патологии органов дыхания и онкологическим заболеваниям сравниваемые группы сопоставимы. Данные по сопутствующим заболеваниям представлены в Таблице 2.

Таблица 2. Сравнение групп исследования по распространенности сопутствующих заболеваний

Сопутствующая патология	Основная группа, n=382	Группа контроля, n=501	p
	n/%	n/%	
Гипертоническая болезнь	336/ 88,0	303/ 60,5	<0,001
Ишемическая болезнь сердца	115/ 30,1	80/ 16,0	<0,001
Хроническая сердечная недостаточность	105/ 27,5	58/ 11,6	<0,001
Ожирение (ИМТ \geq 30,0 кг/м ²)	219/ 57,3	124/ 24,8	<0,001
Хроническая болезнь почек	353/ 92,4	467/ 93,2	0,645
Хроническая болезнь почек С3а и более (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ²)	202/ 52,9	188/ 37,5	<0,001
Хроническая болезнь почек С4 и более (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м ²)	60/ 15,7	48/ 9,6	0,006
Патология органов дыхания	31/ 8,1	44/ 8,8	0,725
Онкологические заболевания	48/ 12,6	57/ 11,4	0,579

Примечание. Качественные признаки представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) значений. ИМТ – индекс массы тела, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Следовательно, одним из факторов, влияющих на высокую летальность в группе больных СД2 типа, является высокая распространенность коморбидной патологии, оказывающей свой вклад в утяжеление коронавирусной инфекции.

Дальнейшая оценка прогностических факторов риска летального исхода проводилась среди больных СД2 типа (n=382) с помощью метода ОШ, определяемого как отношение вероятности наступления смертельного исхода в группе с наличием фактора, к вероятности наступления смертельного исхода в группе отсутствия фактора.

Анализ анамнестических факторов риска неблагоприятного исхода показал следующие результаты. В группе больных СД2 типа наличие ГБ увеличивало шанс смертельного исхода в 5,4 раза (95%ДИ: 1,27 – 22,8 , p=0,007), ХСН – в 2,0 раза (95%ДИ: 1,15 – 3,45 , p=0,013), ХБП С3а и более – в 3,2 раза (95%ДИ: 1,79 – 5,85 , p<0,001). Наличие ИБС (ОШ=1,57; 95%ДИ: 0,91 – 2,71, p=0,107), патологии органов дыхания (ОШ=1,69; 95%ДИ: 0,72 – 3,95, p=0,225), онкологических заболеваний (ОШ=1,88; 95%ДИ: 0,93 – 3,78, p=0,104), ожирения (ОШ=1,0; 95%ДИ: 0,59 – 1,70, p=0,997), а также мужской пол (ОШ=1,07; 95%ДИ: 0,63 – 1,81, p=0,812) не имели статически

значимого влияния на вероятность развития летального исхода COVID-19. Выделение степеней ожирения по ИМТ, как факторов риска, также не показало достоверных результатов: ожирение I степени (ИМТ 30,0 – 34,9 кг/м²) (ОШ=1,45; 95%ДИ: 0,70 – 3,0, p=0,318), ожирение II степени (ИМТ 35,0 – 39,9 кг/м²) (ОШ=0,66; 95%ДИ: 0,22 – 2,04, p=0,608), морбидное ожирение (ИМТ ≥ 40,0 кг/м²) (ОШ=0,61; 95%ДИ: 0,24 – 1,56, p=0,386). Результаты анализа роли коморбидной патологии в формировании риска летального исхода представлены на Рисунке 3.

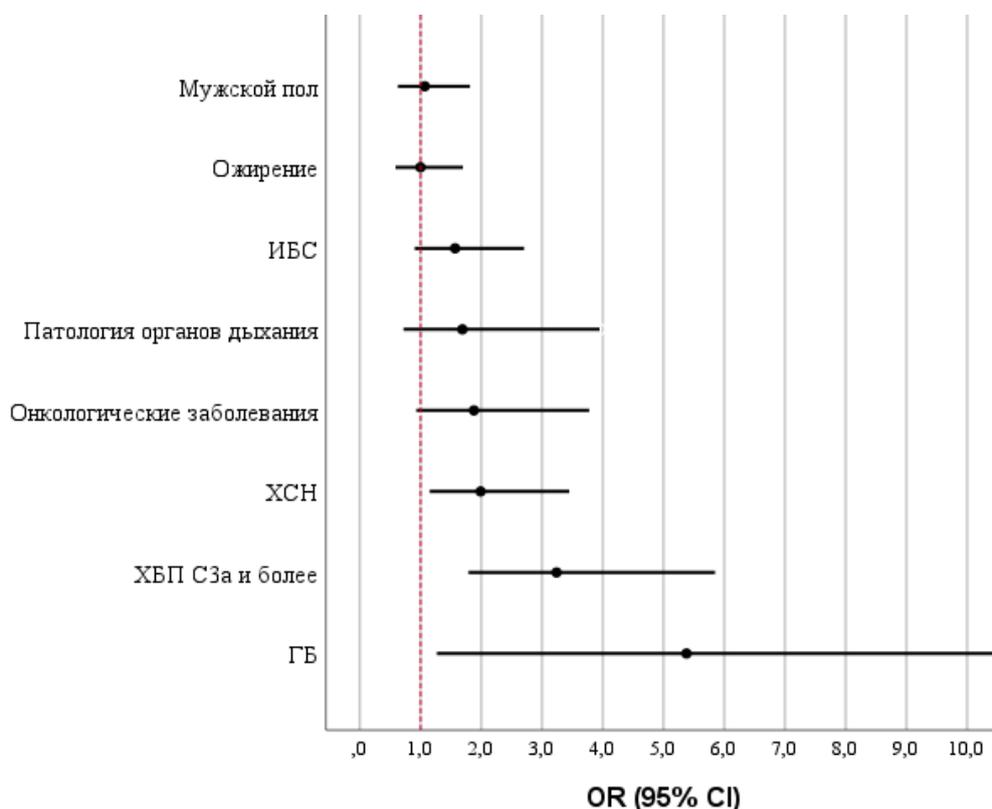


Рисунок 3. Анализ анамнестических факторов риска летального исхода в группе СД2 типа

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ХБП С3а – хроническая болезнь почек С3а стадия; ГБ – гипертоническая болезнь; OR (ОШ) – odds ratio (отношение шансов); 95% CI (95% ДИ) – confidence interval (доверительный интервал).

Среди больных без СД (n=501) наличие ГБ повышало шанс смертельного исхода в 3,5 раза (95%ДИ: 1,75 – 7,18, p<0,001), ХСН – в 2,3 раза (95%ДИ: 1,11 – 4,56, p=0,029), ХБП С3а и более (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) – в 2,9 раза (95%ДИ: 1,65 – 5,06, p<0,001). В отличие от больных СД2 типа, наличие ИБС (ОШ=2,5; 95%ДИ: 1,34 – 4,67, p=0,007) и онкологической патологии (ОШ=3,74; 95%ДИ: 1,93 – 7,22, p<0,001) значимо увеличивало шанс смерти у пациентов без СД. Ожирение (ОШ=1,3; 95%ДИ: 0,71 – 2,39, p=0,392), в том числе ожирение I степени (ИМТ 30,0 – 34,9 кг/м²) (ОШ=0,69; 95%ДИ: 0,27 – 1,77, p=0,514), ожирение II степени (ИМТ 35,0 – 39,9 кг/м²) (ОШ=0,95; 95%ДИ: 0,31 – 2,92, p=1,0), морбидное ожирение (ИМТ ≥ 40,0 кг/м²) (ОШ=2,12;

95%ДИ: 0,64 – 7,01, $p=0,258$), патология органов дыхания (ОШ=0,54; 95%ДИ: 0,16 – 1,79, $p=0,458$), мужской пол (ОШ=1,67; 95%ДИ: 0,96 – 2,9, $p=0,066$) также не имели достоверного влияния на вероятность развития летального исхода COVID-19, как и в группе СД2 типа. Результаты влияния коморбидной патологии в формировании риска летального исхода в группе без СД представлены на Рисунке 4.

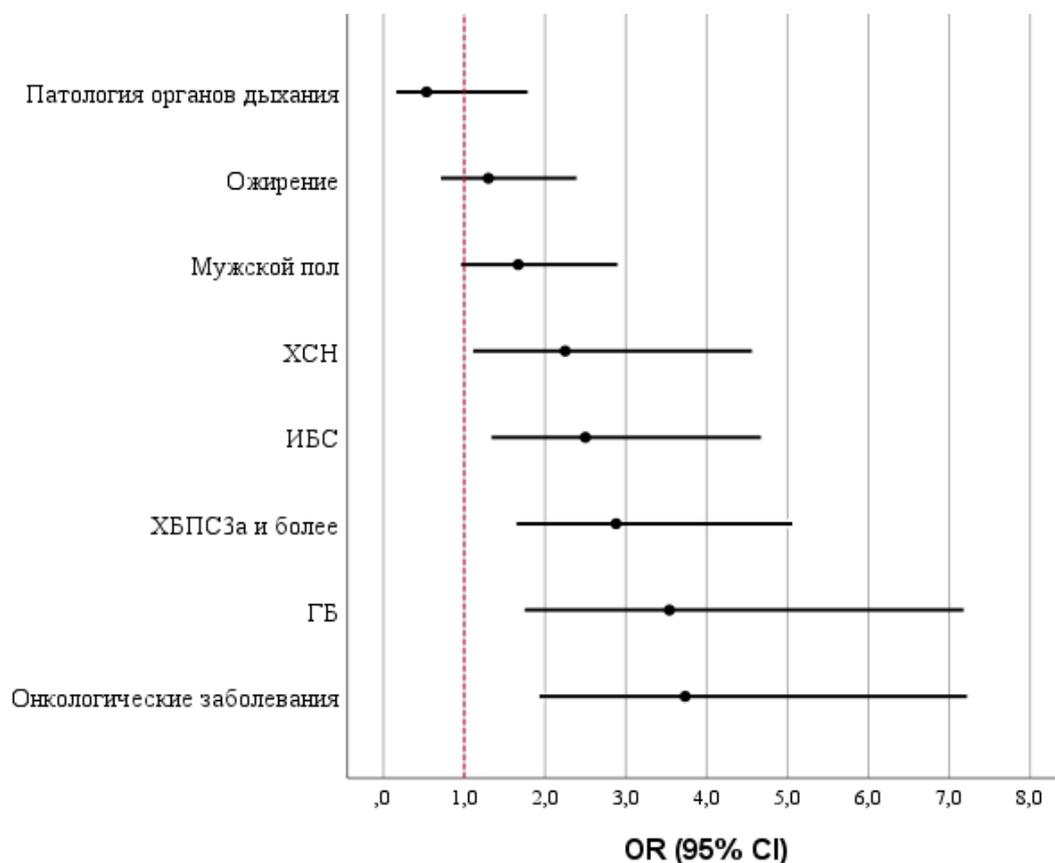


Рисунок 4. Анализ анамнестических факторов риска летального исхода в группе без СД

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ХБП С3а – хроническая болезнь почек С3а стадия; ГБ – гипертоническая болезнь; OR (ОШ) – odds ratio (отношение шансов); 95% CI (95% ДИ) – confidence interval (доверительный интервал).

Таким образом, у госпитализированных больных СД2 типа и коронавирусной инфекцией наибольшее значение из коморбидной патологии в формировании риска летального исхода имели СС3 (ГБ и ХСН) и продвинутые стадии ХБП, тогда как у пациентов без СД, помимо перечисленных, оказывало влияние наличие ИБС и онкологических заболеваний.

1.3. Уровень провоспалительного статуса и степень тяжести коронавирусной инфекции как факторы риска неблагоприятного исхода

Проведен сравнительный анализ в исследуемых группах по клинико-лабораторным показателям, результаты представлены в Таблице 3.

Таблица 3. Сравнение групп исследования по клинико-лабораторным показателям

Показатель	Основная группа, n=382	Группа контроля, n=501	p
	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]	
Вес, кг	90,0 [79,0; 108,0]	81,0 [68,0; 94,0]	<0,001
Рост, см	165,0 [160,5; 172,0]	168,0 [162,0; 175,0]	0,097
ИМТ, кг/м ²	32,9 [28,4; 38,3]	28,2 [24,1; 33,4]	<0,001
САД, мм.рт.ст. при поступлении	130 [120; 140]	125 [115; 130]	<0,001
ДАД, мм.рт.ст. при поступлении	80 [70; 80]	78 [70; 80]	0,016
SpO ₂ при поступлении, %	94 [92; 96]	95 [93; 97]	0,004
SpO ₂ на седьмые сутки, %	96 [93; 97]	96 [94; 98]	<0,001
ГПН при поступлении, ммоль/л	8,7 [6,6; 12,2]	5,9 [5,4; 6,7]	<0,001
ГПН на седьмые сутки, ммоль/л	8,2 [6,2; 11,2]	5,4 [4,9; 6,3]	<0,001
Лейкоциты при поступлении, 10 ⁹ /л	6,2 [4,8; 7,9]	5,6 [4,4; 7,6]	0,003
Лейкоциты на седьмые сутки, 10 ⁹ /л	6,3 [5,0; 8,7]	5,8 [4,5; 8,2]	0,003
Лимфоциты при поступлении, 10 ⁹ /л	1,2 [0,8; 1,8]	1,2 [0,8; 1,9]	0,695
Лимфоциты на седьмые сутки, 10 ⁹ /л	1,2 [0,7; 1,8]	1,2 [0,8; 1,7]	0,317
Нейтрофилы при поступлении, 10 ⁹ /л	4,2 [3,0; 5,6]	3,6 [2,6; 5,1]	<0,001
Нейтрофилы на седьмые сутки, 10 ⁹ /л	4,3 [2,9; 6,8]	3,6 [2,5; 5,7]	0,002
СРБ при поступлении, мг/л	74,2 [25,6; 133,1]	41,5 [18,0; 97,0]	<0,001
СРБ на седьмые сутки, мг/л	15,3 [5,1; 39,8]	13,4 [5,2; 34,7]	0,429
ЛДГ при поступлении, Ед/л	302,0 [249,6; 397,8]	290,7 [235,2; 382,4]	0,136
ЛДГ на седьмые сутки, Ед/л	309,5 [245,3; 440,4]	303,4 [240,0; 410,1]	0,139
Фибриноген при поступлении, г/л	6,8 [5,9; 7,9]	6,3 [5,3; 7,4]	<0,001

Фибриноген на седьмые сутки, г/л	4,7 [3,3; 6,2]	4,6 [3,3; 6,2]	0,719
D-димер при поступлении, нг/мл	371,5 [232,5; 600,0]	350,0 [205,0; 654,5]	0,431
D-димер на седьмые сутки, нг/мл	407,5 [247,4; 700,3]	392,5 [231,5; 782,0]	0,605
ИЛ-6, пг/мл	42,0 [20,2; 91,9]	36,7 [20,3; 63,6]	0,659

Примечание. Количественные показатели представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [Q1; Q3]. САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; SpO₂ – сатурация кислорода; ГПН – глюкоза плазмы натощак, СРБ – С-реактивный белок, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, ИЛ-6 – интерлейкин-6.

Госпитализированные больные с СД2 типа и коронавирусной инфекцией отличались низкой сатурацией кислорода при поступлении и на седьмые сутки госпитализации, имели выше значения САД и ДАД, ИМТ, характеризовались более высоким провоспалительным статусом (по содержанию в крови лейкоцитов, нейтрофилов, СРБ и фибриногена) при поступлении и на седьмые сутки (по уровню лейкоцитов и нейтрофилов).

В основной группе были ниже показатели медианы СКФ – 58 [41; 72] мл/мин/1,73 м², в сравнении с группой контроля – 67 [51; 77] мл/мин/1,73 м² (p<0,001); и ФВ ЛЖ, определенная по данным эхокардиографии у больных с ХСН – 56 [53,5; 60]% и 60 [55; 62]% (p=0,015), соответственно.

Проведен анализ поражения легочной ткани при поступлении (данные КТ ОГК) и комплексной оценки степени тяжести.

Распределение участников по выраженности поражения легких по результатам КТ ОГК представлено на Рисунке 5.

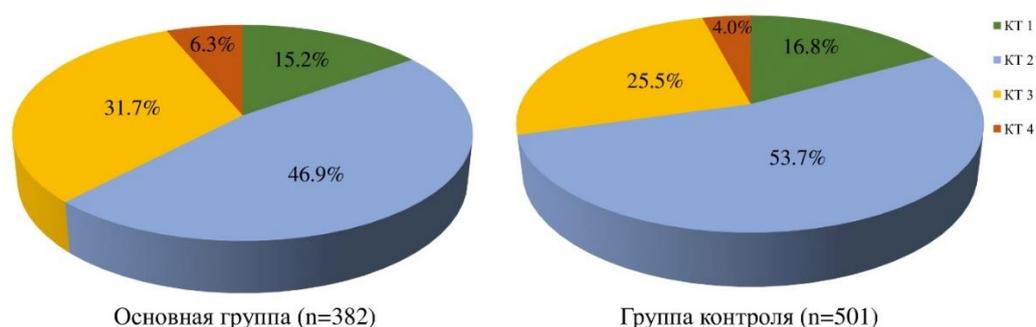


Рисунок 5. Распределение участников исследования по степени поражения легочной ткани по результатам компьютерной томографии органов грудной клетки

Примечание. КТ 1 – компьютерная томография 1 степени тяжести, КТ 2 - компьютерная томография 2 степени тяжести, КТ 3 - компьютерная томография 3 степени тяжести, КТ 4 - компьютерная томография 4 степени тяжести.

По доле пациентов, имеющих КТ1 степени пациенты с СД2 типа и без диабета не имели различий ($p=0,526$). Число участников с КТ2 степени преобладало в группе без СД ($p=0,044$), тогда как у больных СД2 типа КТ3 степени встречалась чаще ($p=0,045$). По КТ4 степени группы исследования не отличались ($p=0,121$).

Среднетяжелое течение COVID-19 в большинстве случаев наблюдалась у пациентов без СД, однако тяжелое течение преобладала у больных СД2 типа. Данные представлены на Рисунке 6.

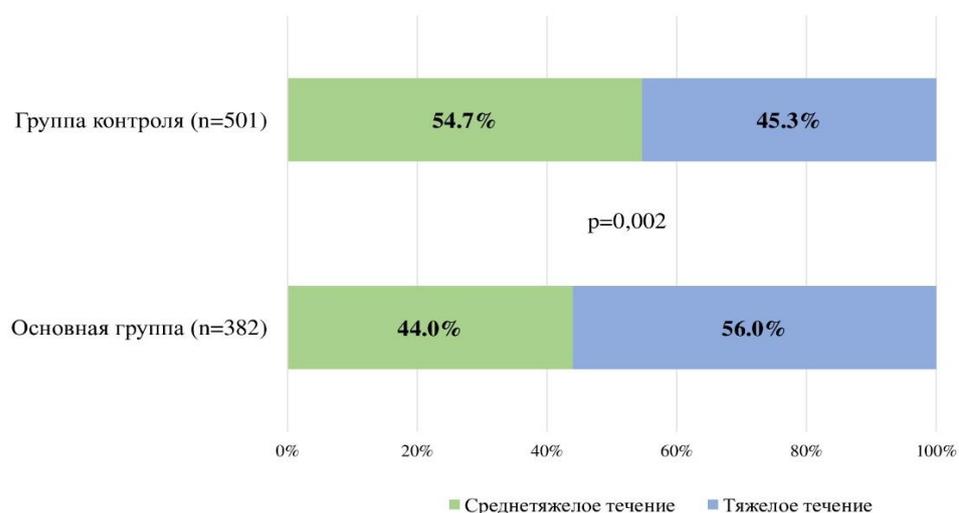


Рисунок 6. Степень тяжести COVID-19 у пациентов основной и контрольной группы

Группы исследования сопоставимы по длительности госпитализации: 10 [8; 13] койко-дней в основной группе и 9 [7; 13] койко-дней в группе контроля ($p=0,192$), а также по получаемой патогенетической терапии COVID-19 генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) (56,5% против 53,1%, $p=0,840$) и ГКС (24,9% против 19,4%, $p=0,072$).

У больных СД2 типа отмечалось преобладание частоты неблагоприятных исходов: по количеству переведенных в ОРИТ пациентов, нуждающихся в ИВЛ и смертельных исходов. От количества переведенных в ОРИТ пациентов (103 и 90 пациентов в основной группе и группе контроля, соответственно) 70,9% (73 пациента) потребовалась ИВЛ в основной группе и 58,9% (53 пациента) в группе контроля ($p<0,001$) и частота летального исхода в данной исследуемой группе больных СД2 типа была выше, по сравнению с больными без СД: 17,8% (68 человек) и 11,6% (58 человек), соответственно ($p=0,009$). При этом не выявлено гендерных различий по смертельным исходам в основной (42,7% мужчин и 57,4% женщин, $p=0,812$) и контрольной группе (55,2% мужчин и 44,8% женщин, $p=0,066$). Однако, у женщин с СД2 типа летальность выше, в сравнении с женщинами без СД (57,4% против 44,8%, $p=0,007$), а у мужчин — сопоставима (42,7% против 55,2%, $p=0,321$). Результаты анализа неблагоприятных исходов в группах сравнения представлены на Рисунке 7.

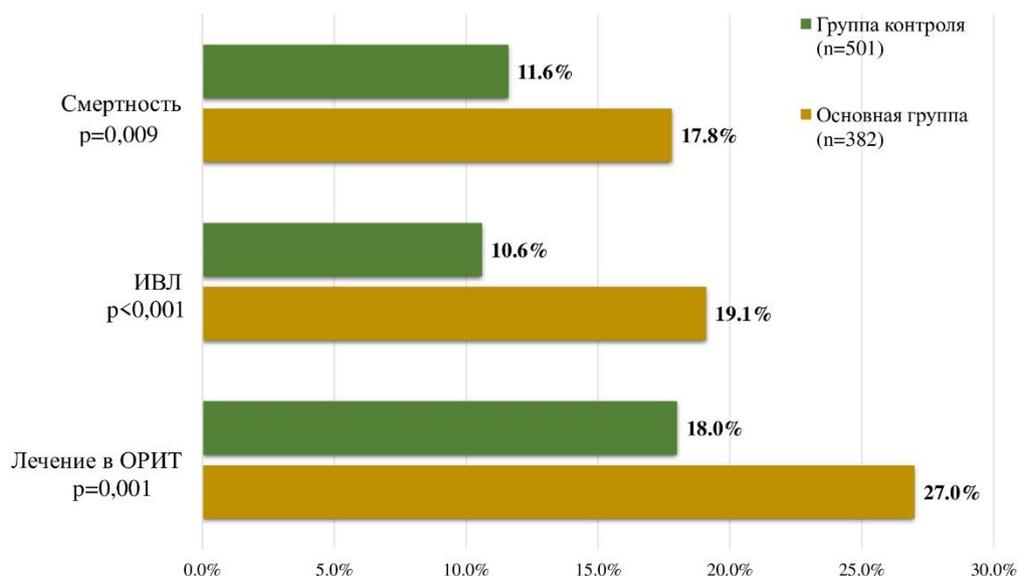


Рисунок 7. Анализ неблагоприятных исходов COVID-19 у больных сахарным диабетом 2 типа и без диабета

Примечание. ИВЛ – искусственная вентиляция легких, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

Наличие СД2 типа увеличивает вероятность тяжелого течения коронавирусной инфекции в 1,5 раза (95% ДИ: 1,18 – 2,01, $p=0,002$), шанс перевода в ОРИТ – в 1,7 раза (95% ДИ: 1,22 – 2,32, $p=0,001$), потребность в ИВЛ – в 2,0 раза (95% ДИ: 1,36 – 2,93, $p<0,001$), повышает шанс смертельного исхода в 1,7 раза (95% ДИ: 1,13 – 2,42, $p=0,009$).

Таким образом, больные СД2 типа имели при поступлении более тяжелое течение коронавирусной инфекции, больший процент поражения легочной ткани, характеризовались более высоким провоспалительным статусом (по содержанию в крови лейкоцитов, нейтрофилов, СРБ, фибриногена) при поступлении и на седьмые сутки (по уровню лейкоцитов и нейтрофилов), и выше риск перевода в ОРИТ и летального исхода.

Для выбора конкретных параметров клинико-лабораторных и инструментальных показателей, влияющих на смертельный исход COVID-19, использовался анализ ROC-кривых с определением AUC, наилучшим сочетанием Se и Sp, с последующим разделением участников на группы с наличием определяемого фактора и его отсутствием, и расчетом отношения шансов вероятности наступления исхода.

Прогностические факторы риска летального исхода клинико-anamнестических и лабораторно-инструментальных параметров при поступлении в стационар у пациентов с СД2 типа

Проведен анализ клинико-anamнестических факторов риска летального исхода при COVID-19.

Пороговое значение возраста у пациентов с СД2 типа, влияющее на летальный исход COVID-19, составило 66 лет, с показателем $AUC=0,651\pm 0,04$ (95%ДИ: 0,58 – 0,72), $p<0,001$, Se – 70,6%, Sp – 54,8%. Возраст старше или равный 66 лет повышал шанс смертельного исхода в 2,9 раза (95%ДИ: 1,65 – 5,13, $p<0,001$).

Пороговое значение стажа диабета, разделяющее пациентов по смертельным исходам COVID-19, с наилучшим сочетанием чувствительности (75,0%) и специфичности (63,4%), составляло 11 лет. Полученная ROC-кривая характеризовалась значением $AUC=0,692\pm 0,06$ (95%ДИ: 0,58 – 0,80), модель статистически значима ($p=0,006$). При наличии стажа диабета ≥ 11 лет прогнозировалось повышение риска летального исхода в 5,2 раза (95%ДИ: 1,79 – 15,1, $p=0,001$) (Рисунок 8).

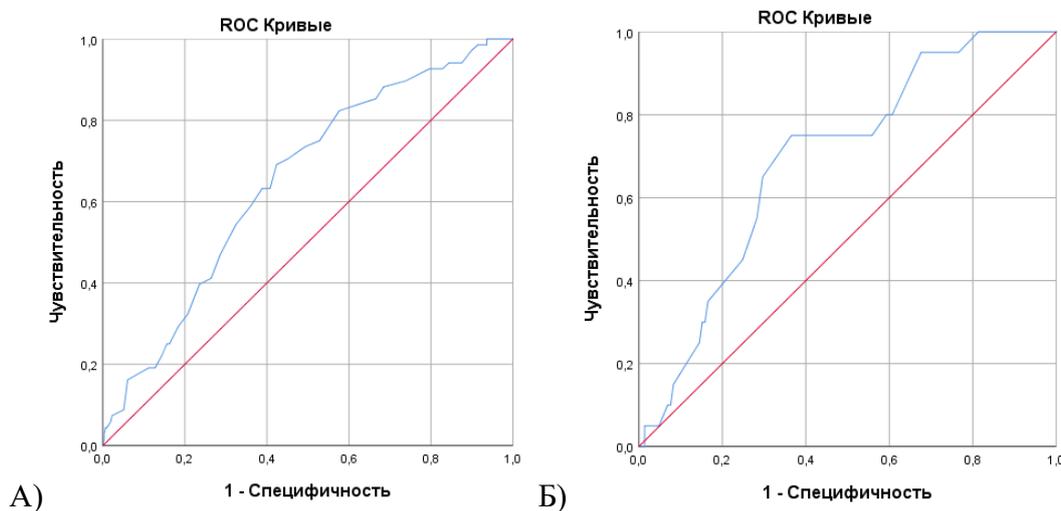


Рисунок 8. ROC-кривые оценки прогностического значения возраста (А) и стажа диабета (Б), влияющих на летальный исход COVID-19 у больных СД2 типа

Полученное значение $ИМТ \geq 29,0$ кг/м² с $AUC=0,445\pm 0,05$ (95%ДИ: 0,35 – 0,54), статистически незначимое ($p=0,285$), характеризовалось низкой специфичностью (Se – 66,7%, Sp – 27,6%) и оказывало недостоверное влияние на прогнозирование летального исхода ($ОШ=0,71$; 95%ДИ: 0,34 – 1,52, $p=0,379$).

ROC-кривая влияния САД на смертельный исход характеризовалась $AUC=0,567\pm 0,04$ (95%ДИ: 0,48 – 0,65), $p=0,083$. Отобранное значение САД ≤ 130 мм.рт.ст. имело низкие показатели чувствительности – 55,9% и специфичности – 53,8%, и не повышало шанс смерти ($ОШ=1,07$; 95%ДИ: 0,61 – 1,86, $p=0,824$). Однако, значение ДАД ≤ 80 мм.рт.ст., имеющей $AUC=0,657\pm 0,04$ (95%ДИ: 0,58 – 0,73), $p<0,001$, Se – 63,2%, Sp – 62,4%, статистически значимо увеличивало шанс летального исхода в 2,2 раза (95%ДИ: 1,06 – 4,73, $p=0,030$).

Пороговое значение SpO_2 , влияющее на летальный исход, составило 95%, со следующими характеристиками: $AUC=0,612\pm 0,04$ (95%ДИ: 0,54 – 0,69), $p=0,004$, Se – 61,8%, Sp – 50,3%. Однако, снижение $SpO_2 \leq 95\%$ у больных СД2 типа при поступлении в стационар не повышало вероятность смерти ($ОШ=1,43$; 95%ДИ: 0,81 – 2,52, $p=0,221$) (Рисунок 9).

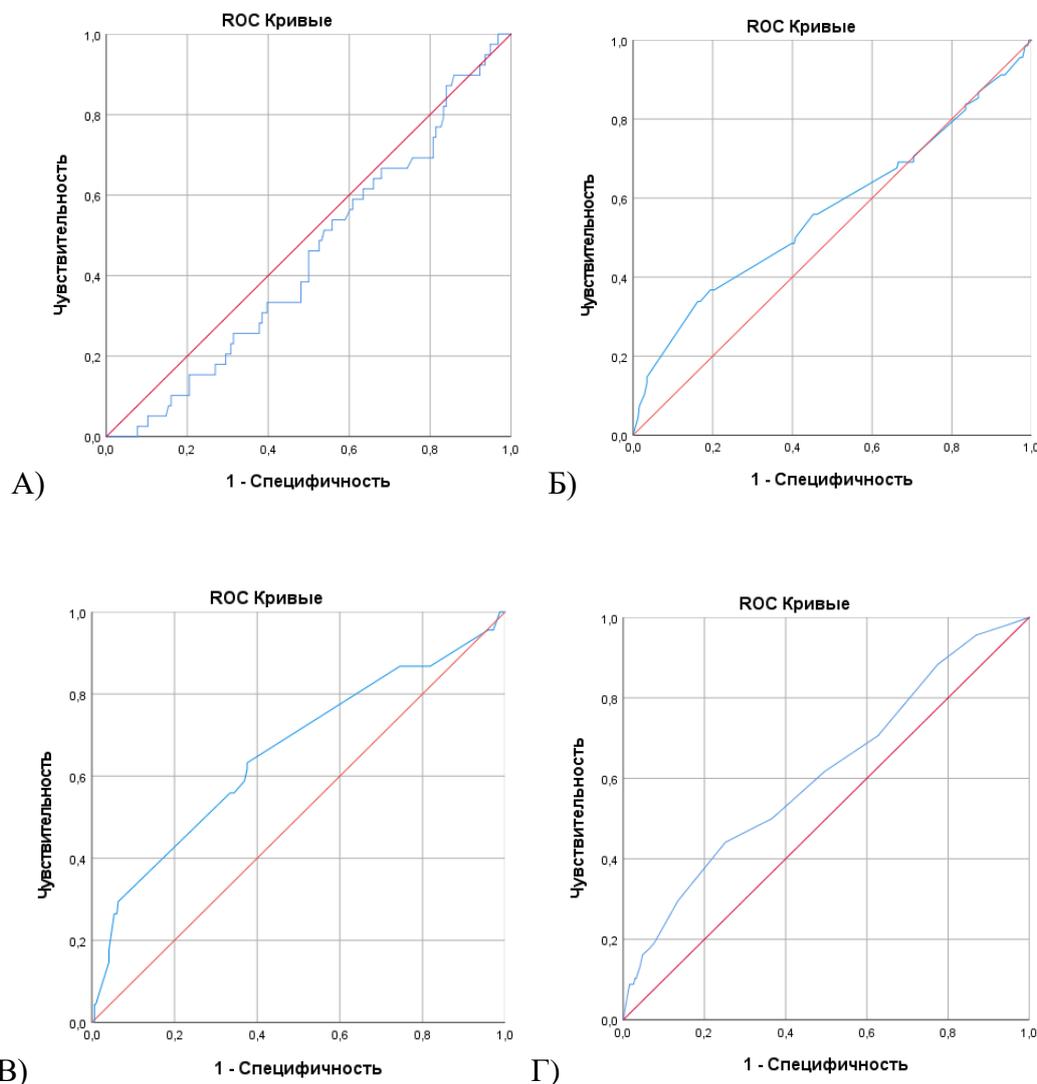


Рисунок 9. ROC-кривые оценки прогностического значения ИМТ (А), САД (Б), ДАД (В) и SpO_2 при поступлении (Г), влияющего на летальный исход COVID-19 у больных СД2 типа

Проведена оценка лабораторно-инструментальных факторов риска летального исхода при COVID-19.

Наличие КТЗ степени и более увеличивает шанс смертельного исхода у больных СД2 типа и COVID-19 в 2,5 раза (95%ДИ: 1,44 – 4,17, $p<0,001$). Полученная модель ROC-кривой характеризуется $AUC=0,629\pm 0,04$ (95%ДИ: 0,55 – 0,71), $p=0,001$, Se – 55,9%, Sp – 65,9%.

Отобранное значение ФВ ЛЖ составило 55%, с показателем $AUC=0,628\pm 0,06$ (95%ДИ: 0,51 – 0,74). Модель статистически значима ($p=0,033$), Se – 59,5%, Sp – 61,9%. Снижение ФВ ЛЖ $\leq 55\%$ увеличивало шанс смерти в 2,4 раза (95%ДИ: 1,04 – 5,47, $p=0,038$).

ROC-кривая влияния СКФ на смертельный исход характеризовалась $AUC=0,690\pm 0,04$ (95%ДИ: 0,62 – 0,76), $p<0,001$. Значение СКФ в точке cut-off составило 58 мл/мин/1,73 м² ($Se - 72,1\%$, $Sp - 56,7\%$), при менее и равном которому шанс смертельного исхода возрастает в 3,5 раза (95%ДИ: 1,96 – 6,40, $p<0,001$) (Рисунок 10).

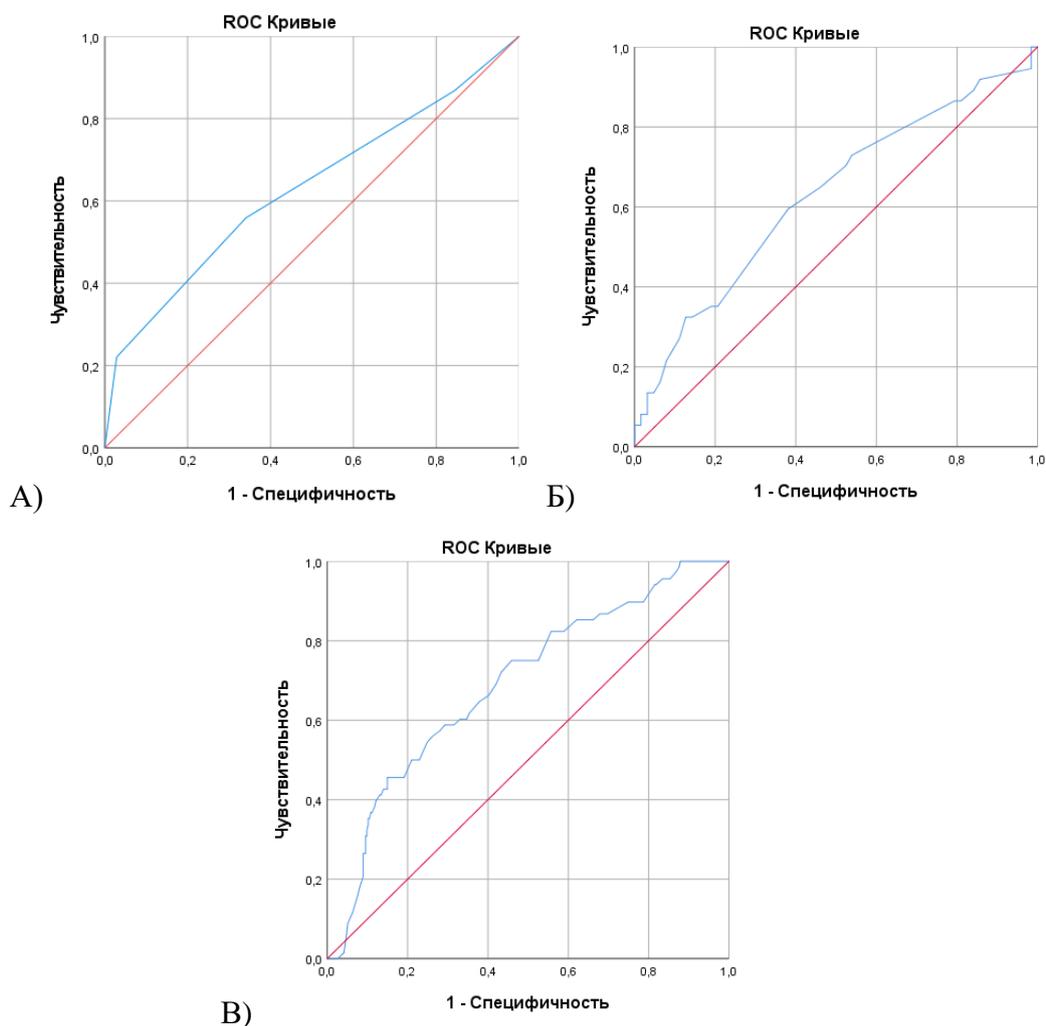


Рисунок 10. ROC-кривые оценки прогностического значения КТ ОГК (А), ФВ ЛЖ (Б) и СКФ (В) на летальный исход COVID-19 у больных СД2 типа

Изучение показателей клинического анализа крови показало следующие результаты. Модель прогнозирования смертельного исхода в зависимости от уровня лейкоцитов при анализе ROC-кривых статистически незначима ($p=0,427$), $AUC=0,531\pm 0,04$ (95%ДИ: 0,45 – 0,62), точка отсечения составила $6,3 \cdot 10^9/л$ с низкими показателями чувствительности (52,9%) и специфичности (51,6%). Оценка влияния содержания лейкоцитов в крови при поступлении $\geq 6,3 \cdot 10^9/л$ также не показала значимых результатов (ОШ=1,2; 95%ДИ: 0,71 – 2,03, $p=0,498$).

Отобранное значение уровня лимфоцитов при поступлении составило $1,3 \cdot 10^9/л$, $AUC=0,672\pm 0,04$ (95%ДИ: 0,60 – 0,75), $p<0,001$, $Se - 72,1\%$, $Sp - 50,3\%$. Лимфопения $\leq 1,3 \cdot 10^9/л$ увеличивала вероятность смерти в 2,2 раза (95%ДИ: 1,25 – 4,0, $p=0,006$).

ROC-кривая влияния содержания нейтрофилов в крови характеризовалась $AUC=0,550\pm 0,04$ (95%ДИ: 0,47 – 0,63), без статистической значимости ($p=0,204$). Точка cut-off $4,5 \cdot 10^9/\text{л}$ имела низкие параметры: Se – 53,8%, Sp – 56,7%. Повышение уровня нейтрофилов $\geq 4,5 \cdot 10^9/\text{л}$ не показало значимого влияния на увеличения смерти (ОШ=1,53; 95%ДИ: 0,89 – 2,62, $p=0,119$) (Рисунок 11).

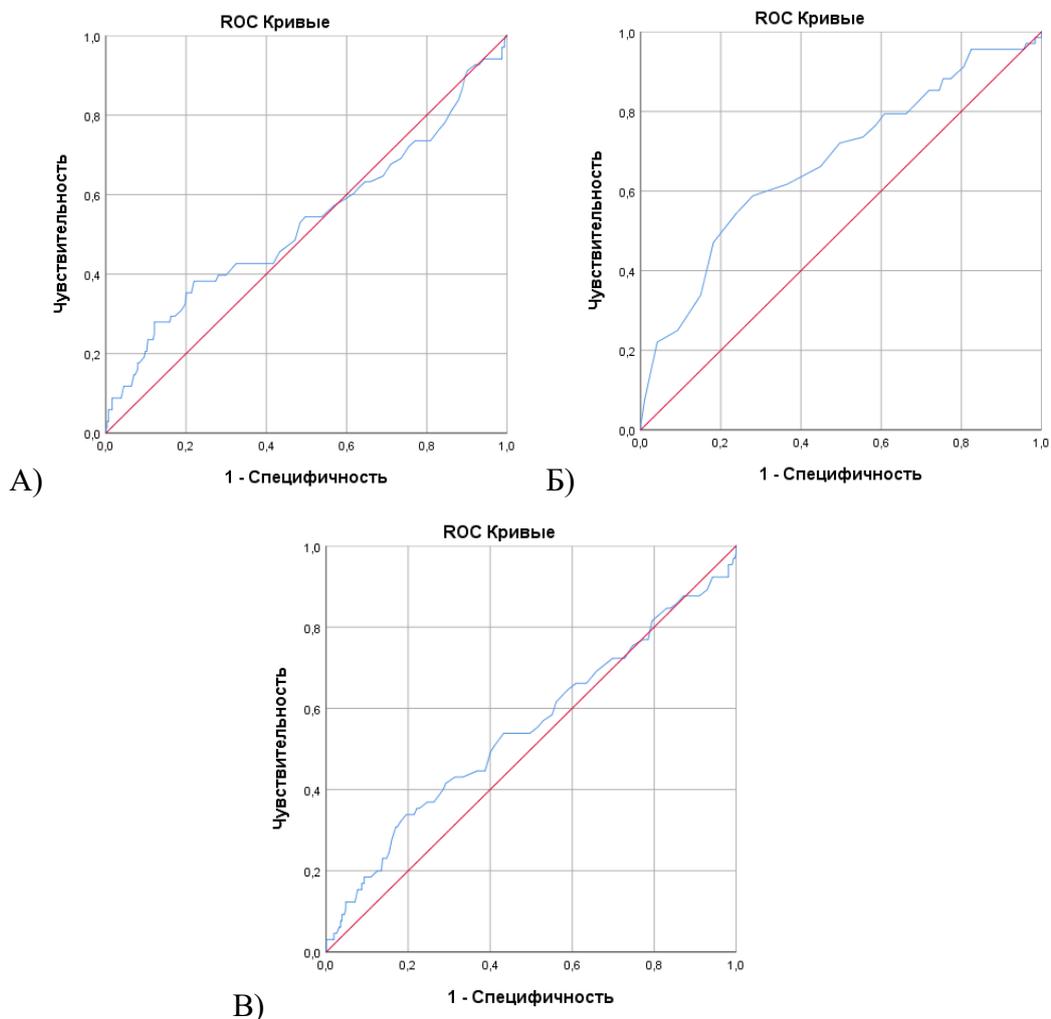


Рисунок 11. ROC-кривые оценки прогностического значения уровней лейкоцитов (А), лимфоцитов (Б), нейтрофилов (В) при поступлении в стационар на летальный исход COVID-19 у больных СД2 типа

Проанализированы маркеры воспалительной реакции. Отобранное значение уровня СРБ при поступлении составило 90,7 мг/л, с показателем $AUC=0,723\pm 0,03$ (95%ДИ: 0,66 – 0,79), $p<0,001$, Se – 73,5%, Sp – 64,3%. Повышение уровня СРБ $\geq 90,7$ мг/л приводило к возрастанию шанса смертельного исхода в 5,0 раз (95%ДИ: 2,79 – 9,0, $p<0,001$).

Значение точки cut-off для оценки прогнозирования влияния содержания ЛДГ в крови на смертельный исход составило 302,7 ЕД/л и имело следующие характеристики: $AUC=0,732\pm 0,03$ (95%ДИ: 0,67 – 0,80), $p<0,001$, Se – 78,8%, Sp – 56,3%. Уровень ЛДГ $\geq 302,7$ ЕД/л на момент

поступления в стационар способствовал повышению вероятности смерти в 4,8 раза (95%ДИ: 2,54 – 8,99, $p < 0,001$).

Точка cut-off для уровня ИЛ-6 составила 47,9 пг/мл и характеризовалась $AUC=0,672 \pm 0,07$ (95%ДИ: 0,54 – 0,81), $p=0,013$, Se – 69,6%, Sp – 60,3%. При значении ИЛ-6 $\geq 47,9$ пг/мл отмечалось повышение вероятности летального исхода в 3,5 раза (95%ДИ: 1,27 – 9,47, $p=0,012$) (Рисунок 12).

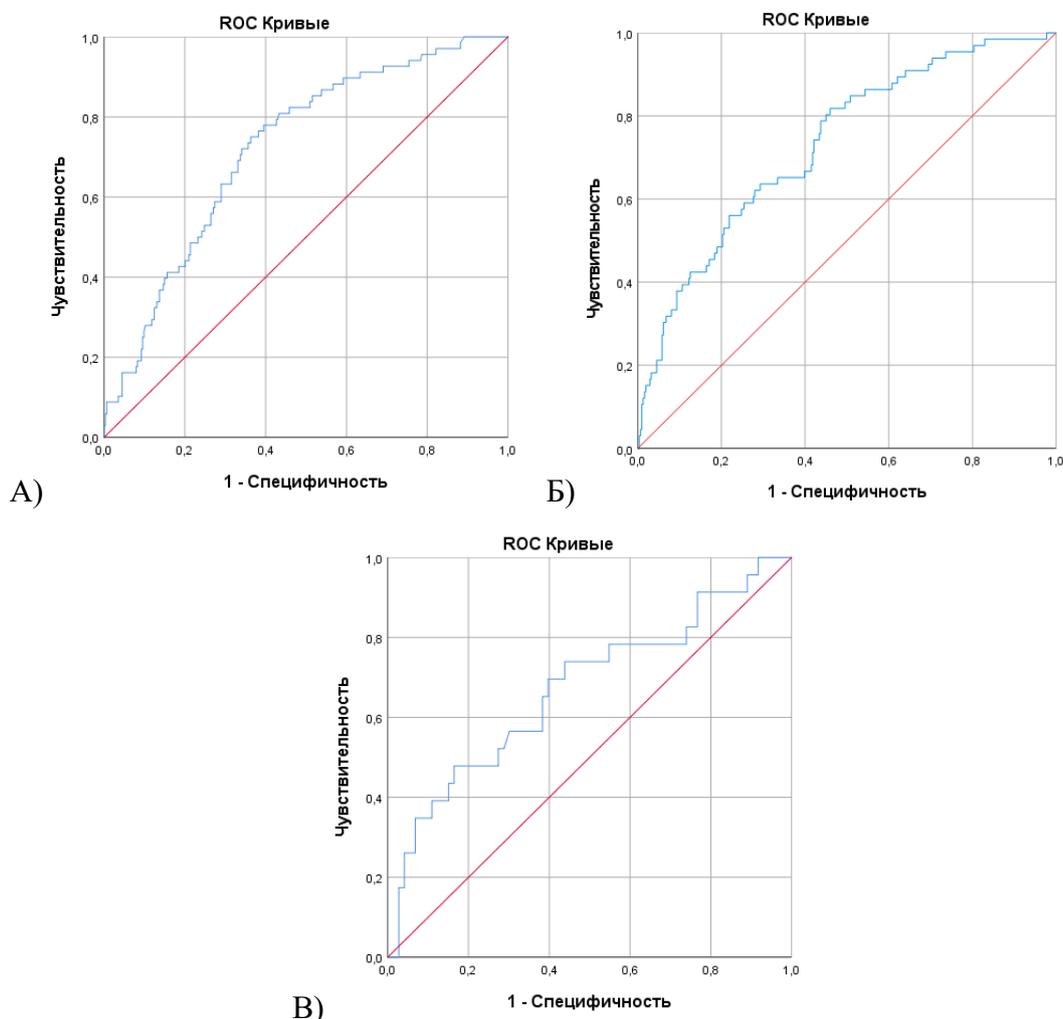


Рисунок 12. ROC-кривые оценки прогностического значения уровней СРБ (А), ЛДГ (Б) и ИЛ-6 (В) при поступлении в стационар на летальный исход COVID-19 у больных СД2 типа

Оценка показателей коагулопатии показала, что отобранное значение уровня фибриногена $\geq 7,1$ г/л, с $AUC=0,554 \pm 0,04$ (95%ДИ: 0,48 – 0,63), $p=0,164$, Se – 52,9%, Sp – 58,4%, не имело значимого влияния на смертельный исход COVID-19 у больных СД2 типа (ОШ=1,58; 95%ДИ: 0,93 – 2,68, $p=0,087$). Однако, у больных СД2 типа и COVID-19 уровень D-димера ≥ 394 нг/мл приводил к возрастанию шанса смерти в 2,0 раза (95%ДИ: 1,03 – 4,03, $p=0,040$). Отобранная точка имела $AUC=0,655 \pm 0,04$ (95%ДИ: 0,57 – 0,74), $p=0,002$, Se – 62,8%, Sp – 54,6% (Рисунок 13).

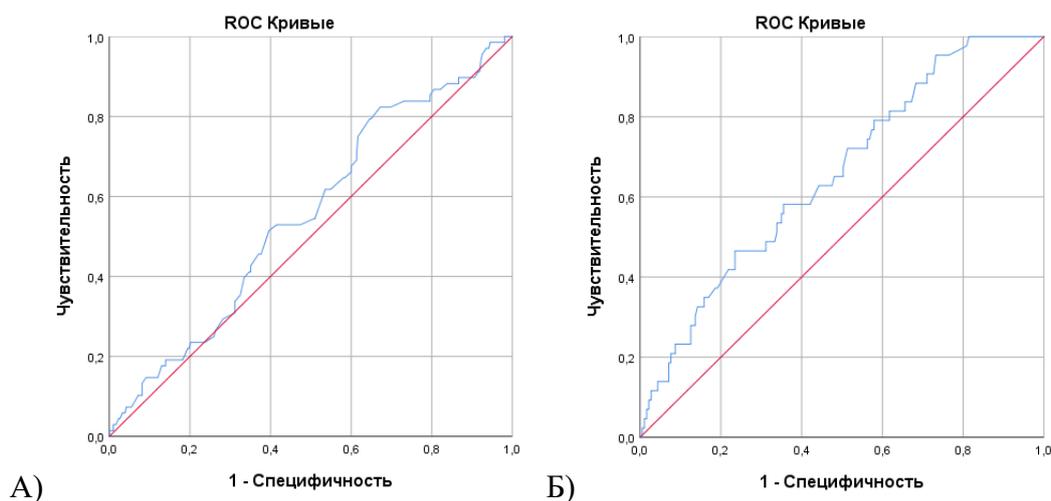


Рисунок 13. ROC-кривые оценки прогностического значения уровней фибриногена (А) и D-димера (Б) при поступлении в стационар на летальный исход COVID-19 у больных СД2 типа

Объединенные результаты анализа клиничко-anamнестических и лабораторно-инструментальных факторов риска летального исхода COVID-19 у больных СД2 типа при поступлении представлены на Рисунке 14.

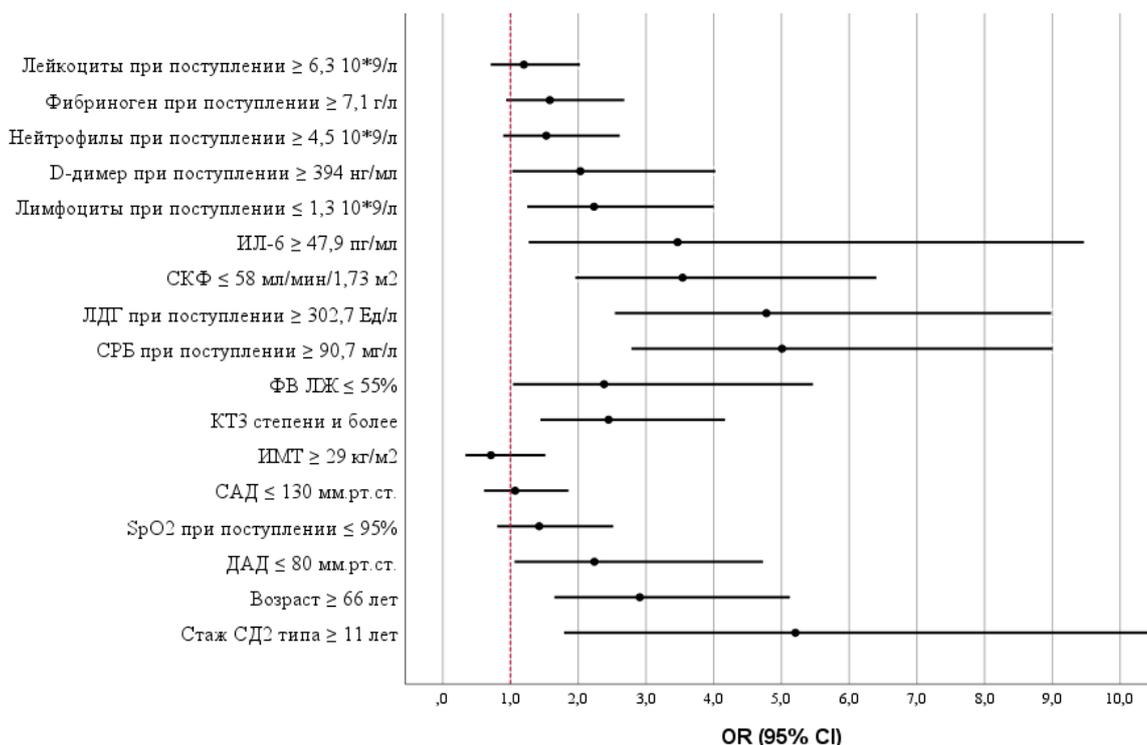


Рисунок 14. Анализ клиничко-anamнестических и лабораторно-инструментальных факторов риска летального исхода COVID-19 при поступлении в стационар у больных СД2 типа

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; SpO₂ – сатурация кислорода; ИЛ-6 – интерлейкин-6; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; СРБ – С-реактивный белок; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; КТ – компьютерная томография; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; OR (ОШ)

– odds ratio (отношение шансов); 95% CI (95% ДИ) – confidence interval (доверительный интервал).

Таким образом, у больных СД2 типа и COVID-19 при поступлении в стационар наибольшее значение в прогнозировании летального исхода из анамнестических факторов риска имел стаж диабета ≥ 11 лет, возраст ≥ 66 лет, из клинических – ДАД ≤ 80 мм.рт.ст., из инструментальных – КТЗ степени и более, ФВ ЛЖ $\leq 55\%$, и лабораторных факторов – значение СРБ $\geq 90,7$ мг/л, ЛДГ $\geq 302,7$ ЕД/л, СКФ ≤ 58 мл/мин/1,73 м², ИЛ-6 $\geq 47,9$ пг/мл, лимфопения $\leq 1,3 \cdot 10^9$ /л, D-димер $\geq 394,0$ нг/мл.

Прогностические факторы риска летального исхода клинико-анамнестических и лабораторно-инструментальных параметров при поступлении в стационар у пациентов без СД

В группе без СД также проводился анализ ROC-кривых для отбора оптимальных значений клинико-анамнестических и лабораторно-инструментальных показателей, влияющих на смертельный исход COVID-19, с последующим использованием метода ОШ.

Оценено влияние клинико-анамнестических факторов риска летального исхода при COVID-19.

Для возраста, влияющего на летальный исход у пациентов без СД, отобрано значение большее или равное 69 лет, AUC=0,721±0,04 (95%ДИ: 0,65 – 0,79), p<0,001, Se – 67,2%, Sp – 64,8%, которое повышало шанс смертельного исхода в 3,8 раза (95%ДИ: 2,11 – 6,76, p <0,001).

Также как и в группе СД2 типа полученное значение ИМТ $\geq 27,0$ кг/м² характеризовалось AUC=0,508±0,06 (95%ДИ: 0,40 – 0,62), p=0,883, низкими параметрами (Se – 64,7%, Sp – 41,9%), и оказывало не значимое влияние на прогнозирование летального исхода (ОШ=1,32; 95%ДИ: 0,62 – 2,81, p=0,470).

Для значения САД отобрана точка 125 мм.рт.ст., с характеристиками AUC=0,505±0,04 (95%ДИ: 0,42 – 0,59), без статистической значимости (p=0,909) и с низкими показателями чувствительности – 55,2% и специфичности – 51,0%. САД ≤ 125 мм.рт.ст., также как и в группе СД2 типа, не влияло на смертельный исход у больных без СД (ОШ=1,15; 95%ДИ: 0,66 – 1,99, p=0,633). В отличие от больных с СД2 типа, у пациентов без СД для значения ДАД ≤ 80 мм.рт.ст. получены не значимые результаты (ОШ=0,72; 95%ДИ: 0,36 – 1,43, p=0,347). Модель имела параметры AUC=0,565±0,05 (95%ДИ: 0,48 – 0,65), p=0,109, Se – 62,1%, Sp – 51,0%.

Значение SpO₂, влияющее на летальный исход у пациентов без СД, аналогично полученному в группе СД2 типа – 95%, характеризующееся AUC=0,716±0,04 (95%ДИ: 0,65 – 0,79), p<0,001, Se – 70,7%, Sp – 61,4%. При этом снижение SpO₂ $\leq 95\%$ у больных COVID-19 без

СД, в отличие от пациентов с СД2 типа, значительно повышало вероятность смертельного исхода при поступлении в стационар в 4,3 раза (95%ДИ: 2,12 – 8,69, $p < 0,001$) (Рисунок 15).

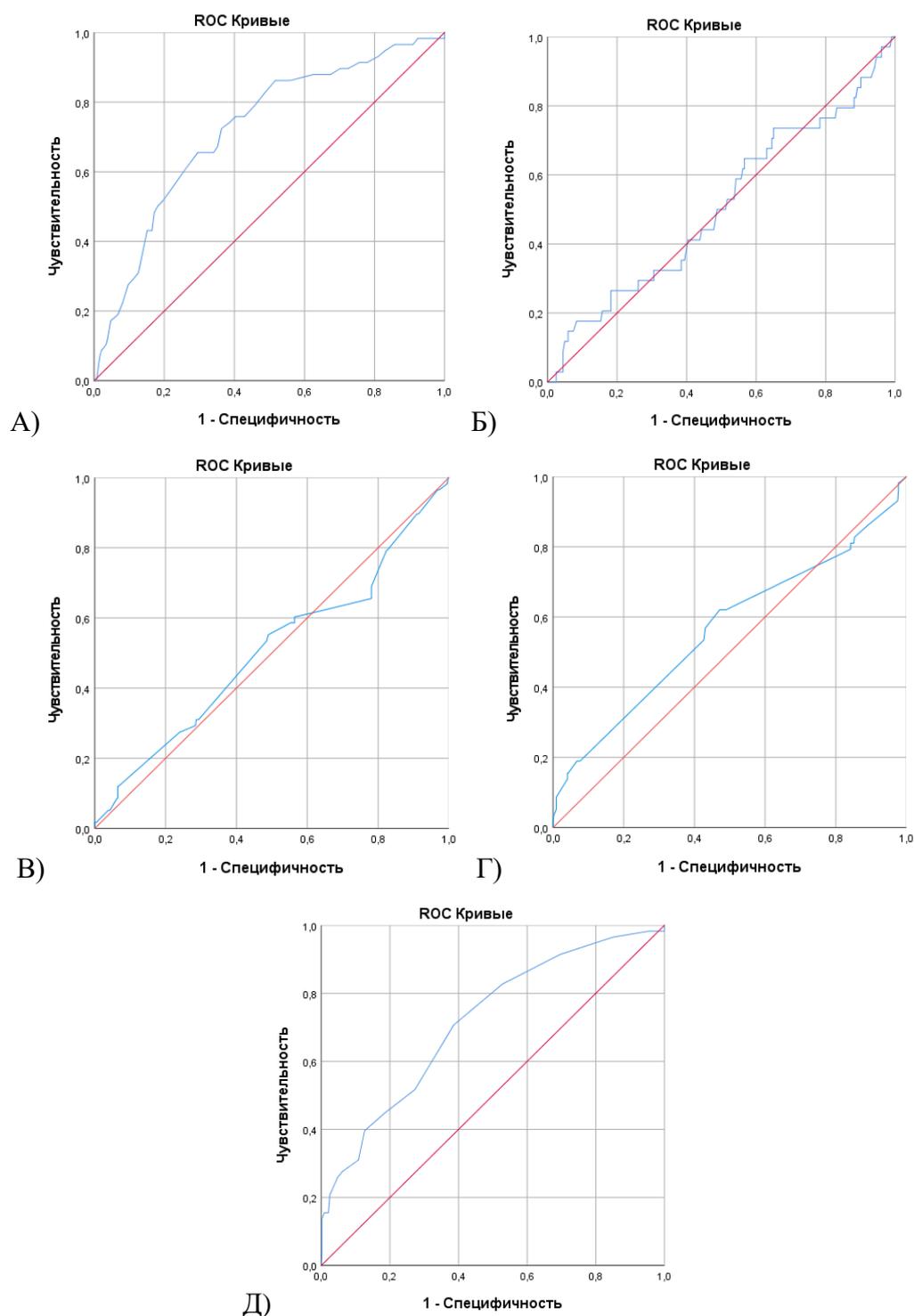


Рисунок 15. ROC-кривые оценки прогностического значения возраста (А), ИМТ (Б), САД (В), ДАД (Г), SpO₂ (Д) при поступлении, влияющего на летальный исход COVID-19 у больных без СД

Анализ лабораторно-инструментальных факторов риска летального исхода при COVID-19 показал следующие результаты.

Так же, как и у больных СД2 типа, КТЗ степени и более повышало вероятность летального исхода (ОШ=3,77; 95%ДИ: 2,15 – 6,60, $p<0,001$). Полученная ROC-кривая имела характеристики $AUC=0,649\pm 0,05$ (95%ДИ: 0,56 – 0,74), $p<0,001$, Se – 56,9%, Sp – 74,0%.

Значение ФВ ЛЖ в точке cut-off составило 61% с показателем $AUC=0,627\pm 0,06$ (95%ДИ: 0,52 – 0,74), Se – 84,8%, Sp – 33,7%. Модель статистически значима ($p=0,034$). Однако, снижение ФВ ЛЖ $\leq 61\%$ не имело статистически значимого влияния на летальный исход (ОШ=2,7; 95%ДИ: 0,93 – 7,79, $p=0,067$).

ROC-кривая влияния СКФ на смертельный исход характеризовалась $AUC=0,666\pm 0,04$ (95%ДИ: 0,59 – 0,74), $p<0,001$. Значение СКФ в точке cut-off составило 62 мл/мин/1,73 м² (Se – 62,1%, Sp – 61,2%). При уровне СКФ ≤ 62 мл/мин/1,73 м² шанс летального исхода увеличивался в 2,7 раза (95%ДИ: 1,51 – 4,75, $p=0,001$) (Рисунок 16).

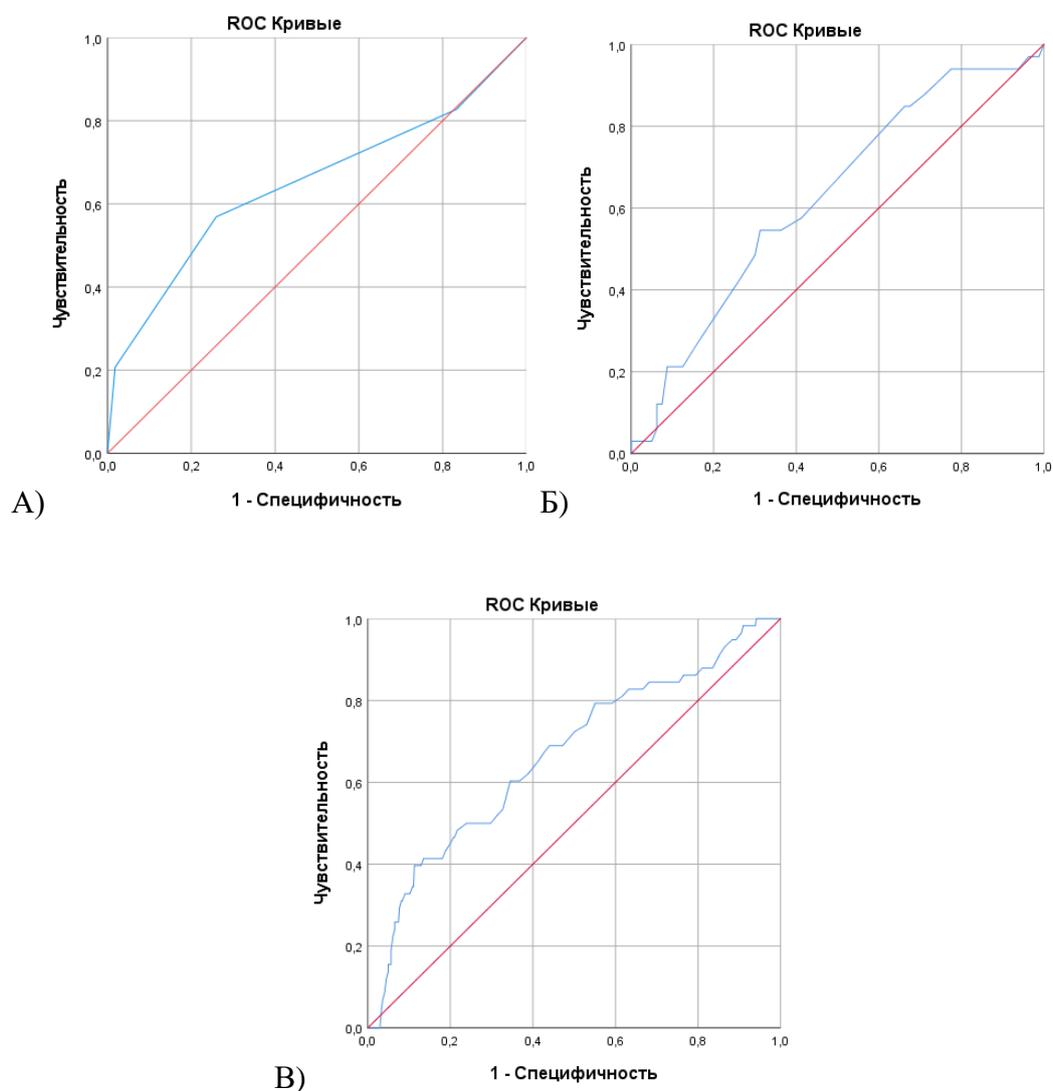


Рисунок 16. ROC-кривые оценки прогностического значения КТ ОГК (А), ФВ ЛЖ (Б) и СКФ (В) на летальный исход COVID-19 у больных без СД

Проведена оценка показателей клинического анализа крови. Значение уровня лейкоцитов в точке cut-off, аналогично группе с СД2 типа, составило $6,3 \cdot 10^9/\text{л}$, $\text{AUC}=0,619\pm 0,05$ (95%ДИ: 0,53 – 0,71), $p=0,003$, $\text{Se} = 56,9\%$, $\text{Sp} = 61,6\%$. Содержание в крови лейкоцитов $\geq 6,3 \cdot 10^9/\text{л}$ приводило к увеличению шанса смертельного исхода в 2,1 раз (95%ДИ: 1,22 – 3,69, $p=0,007$).

Для уровня лимфоцитов отобранное значение составило $1,2 \cdot 10^9/\text{л}$, $\text{AUC}=0,654\pm 0,05$ (95%ДИ: 0,57 – 0,74), $p<0,001$, $\text{Se} = 62,1\%$, $\text{Sp} = 54,4\%$. Лимфопения $\leq 1,2 \cdot 10^9/\text{л}$ повышала вероятность летального исхода в 2,2 раза (95%ДИ: 1,21 – 3,91, $p=0,008$).

Модель прогнозирования летального исхода COVID-19 в зависимости от содержания нейтрофилов в крови при анализе ROC-кривых характеризовалась $\text{AUC}=0,655\pm 0,04$ (95%ДИ: 0,57 – 0,74), $p<0,001$, $\text{Se} = 61,8\%$, $\text{Sp} = 55,0\%$. Уровень нейтрофилов $\geq 3,8 \cdot 10^9/\text{л}$ приводил к увеличению шанса смертельного исхода в 2,0 раза (95%ДИ: 1,11 – 3,52, $p=0,019$) (Рисунок 17).

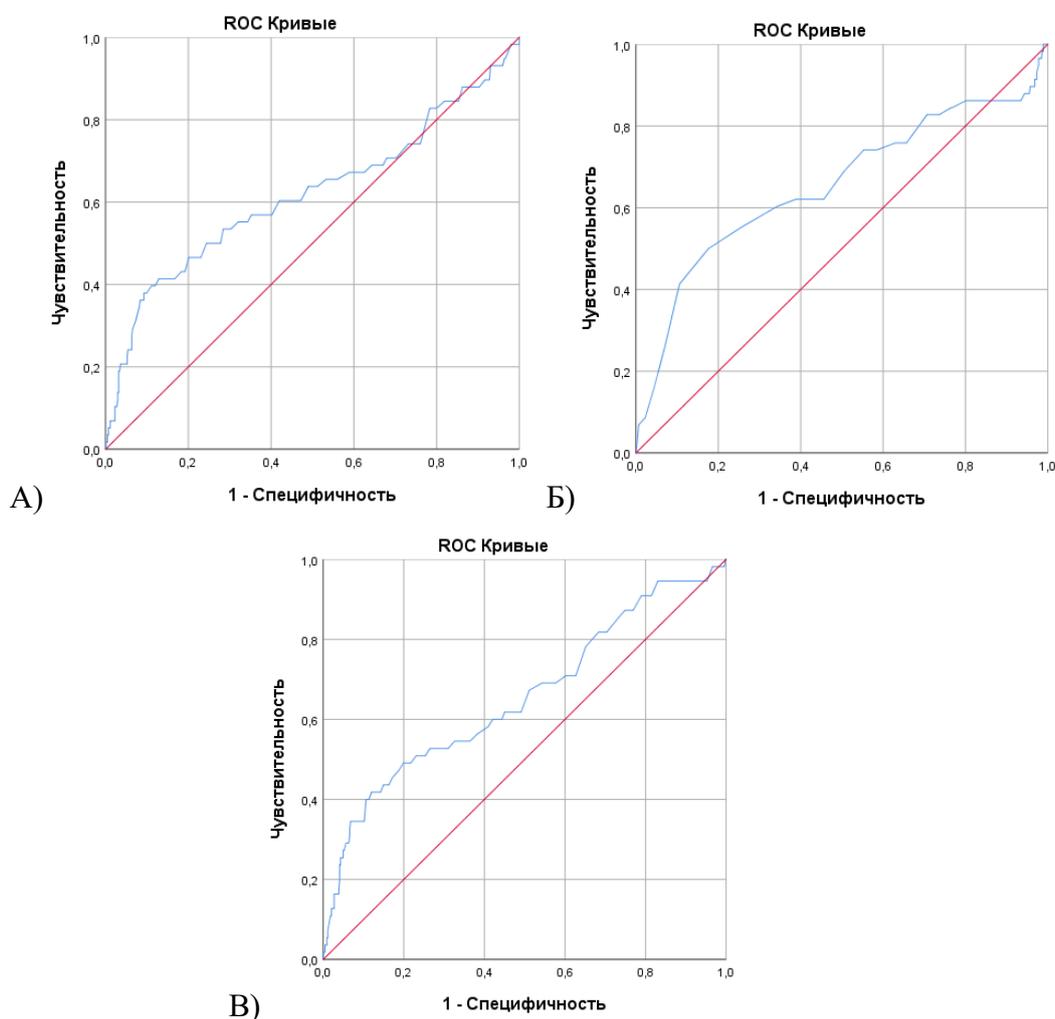


Рисунок 17. ROC-кривые оценки прогностического значения уровней лейкоцитов (А), лимфоцитов (Б) и нейтрофилов (В) при поступлении в стационар на летальный исход COVID-19 у больных без СД

Изучено влияние маркеров воспалительной реакции. Для пациентов без СД пороговое значение уровня СРБ при поступлении составило 72,6 мг/л и характеризовалось $AUC=0,715\pm 0,04$ (95%ДИ: 0,64 – 0,79), $p<0,001$, Se – 67,2%, Sp – 69,5%. Увеличение уровня СРБ $\geq 72,6$ мг/л приводило к возрастанию шанса летального исхода в 4,7 раза (95%ДИ: 2,61 – 8,4, $p<0,001$).

ROC-анализ показал, что уровень ЛДГ $\geq 315,7$ ЕД/л имел прогностическое значение на повышение вероятности смерти, характеризовался $AUC=0,656\pm 0,04$ (95%ДИ: 0,57 – 0,74), $p<0,001$, Se – 62,1%, Sp – 60,1%, и увеличивал данный риск в 2,5 раза (95%ДИ: 1,41 – 4,34, $p=0,001$).

Прогнозирование смертельного исхода по результатам ROC-анализа для уровня ИЛ-6 не имело статистической значимости ($p=0,163$), характеризовалось $AUC=0,617\pm 0,08$ (95%ДИ: 0,46 – 0,77). Однако, отобранное значение ИЛ $\geq 46,0$ пг/мл (Se – 71,4%, Sp – 63,0%) значительно увеличивало вероятность летального исхода в 4,3 раза (95%ДИ: 1,23 – 14,7, $p=0,021$) (Рисунок 18).

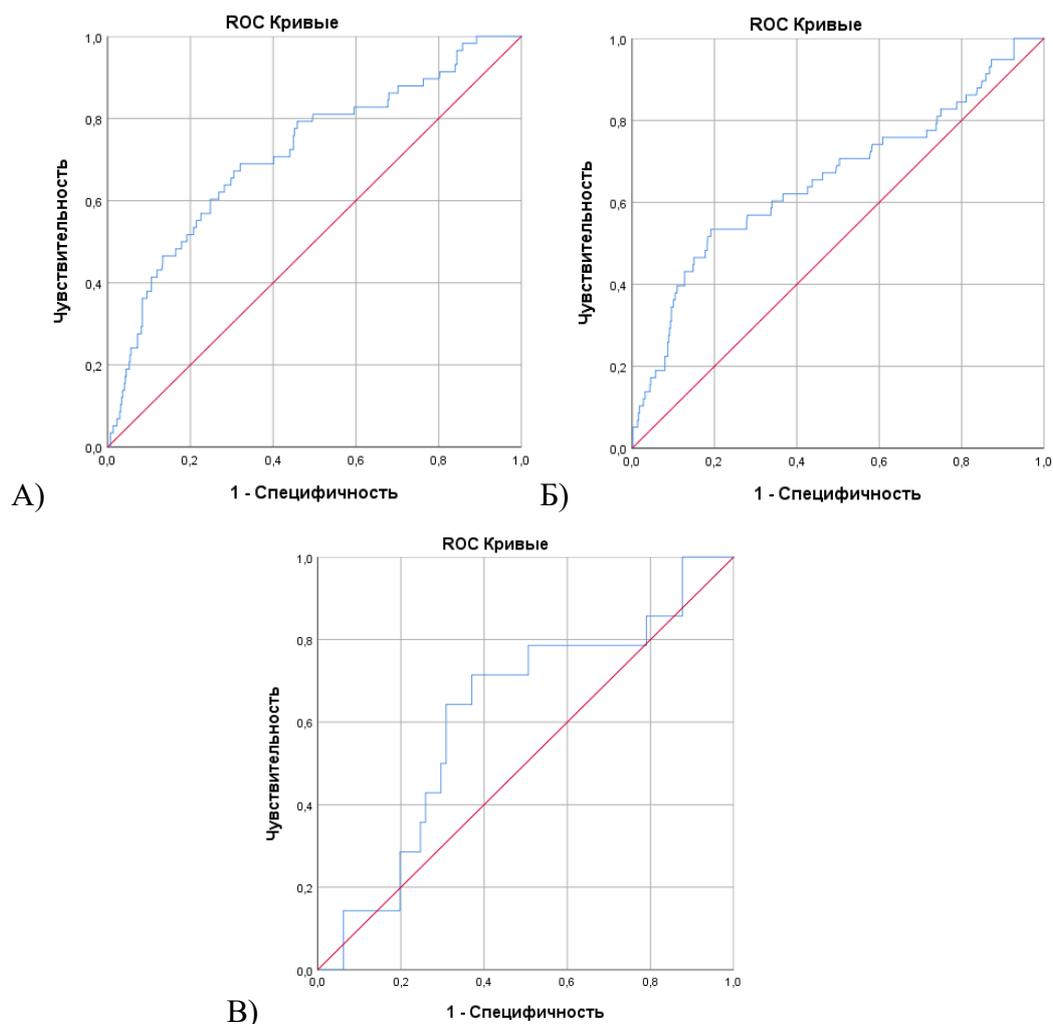


Рисунок 18. ROC-кривые оценки прогностического значения уровней СРБ (А), ЛДГ (Б) и ИЛ-6 (В) при поступлении в стационар на летальный исход COVID-19 у больных без СД

Проанализированы показатели коагулограммы. Значение уровня фибриногена $\geq 6,6$ г/л, характеризующееся $AUC=0,541\pm 0,04$ (95%ДИ: 0,46 – 0,63), без статистической значимости ($p=0,323$), с низкими показателями чувствительности (50,9%) и специфичности (59,5%), значимо не влияло на повышение вероятности смертельного исхода ($ОШ=1,45$; 95%ДИ: 0,83 – 2,55, $p=0,190$).

Уровень D-димера $\geq 471,5$ нг/мл повышал шанс летального исхода в 5,6 раза (95%ДИ: 2,62 – 12,0, $p<0,001$). Отобранная точка имела $AUC=0,783\pm 0,05$ (95%ДИ: 0,70 – 0,87), $p<0,001$, Se – 70,3%, Sr – 70,3% (Рисунок 19).

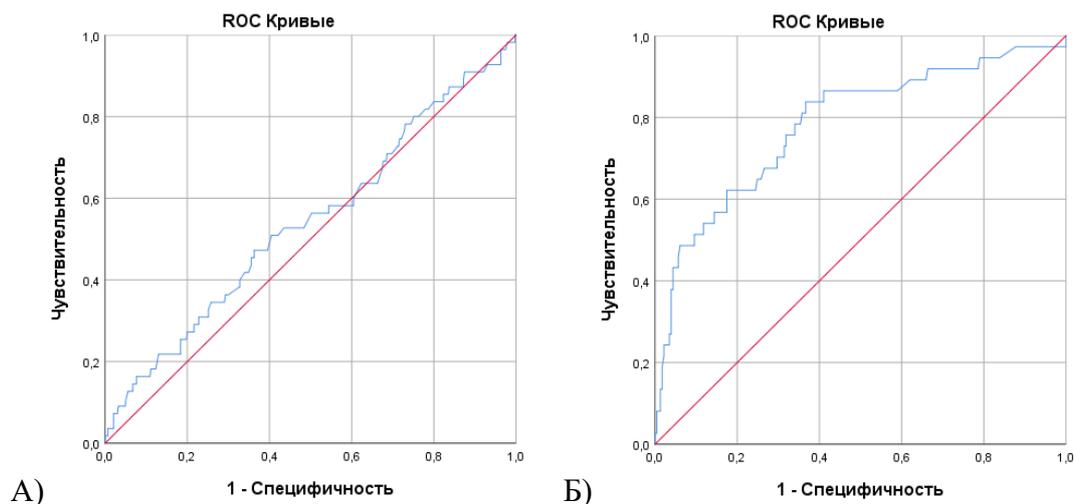


Рисунок 19. ROC-кривые оценки прогностического значения уровней фибриногена (А) и D-димера (Б) при поступлении в стационар на летальный исход COVID-19 у больных без СД

Объединенные результаты анализа клиничко-anamнестических и лабораторно-инструментальных факторов риска летального исхода у больных COVID-19 без СД представлены на Рисунке 20.

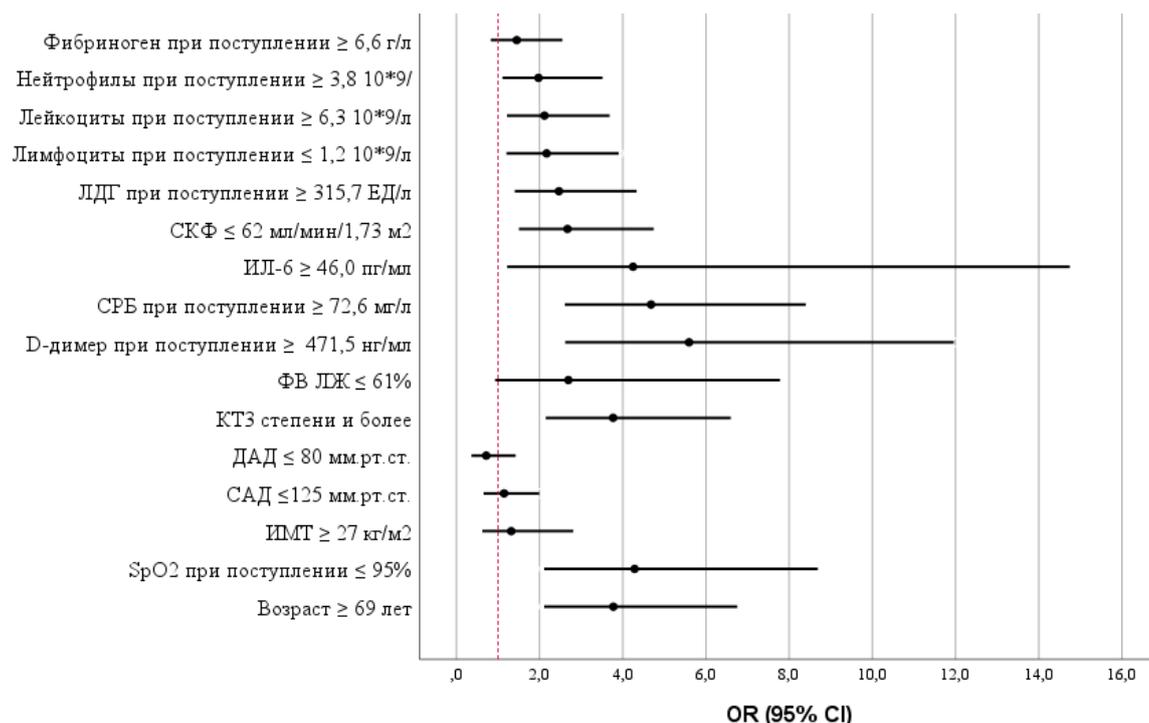


Рисунок 20. Анализ клинико-лабораторных и инструментальных факторов риска летального исхода COVID-19 при поступлении в стационар у больных без СД

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; SpO₂ – сатурация кислорода; ИЛ-6 – интерлейкин-6; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; СРБ – С-реактивный белок; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; КТ – компьютерная томография; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; OR (ОШ) – odds ratio (отношение шансов); 95% CI (95% ДИ) – confidence interval (доверительный интервал).

Таким образом, у больных без СД с COVID-19 при поступлении в стационар наибольшее значение в прогнозировании летального исхода из анамнестических факторов риска имел возраст ≥ 69 лет, из клинических – SpO₂ $\leq 95\%$, из инструментальных – КТЗ степени и более, и лабораторных факторов – уровень D-димера $\geq 471,5$ нг/мл, СРБ $\geq 72,6$ мг/л, ИЛ-6 $\geq 46,0$ пг/мл, СКФ ≤ 62 мл/мин/1,73 м², ЛДГ $\geq 315,7$ ЕД/л, лимфопения $\leq 1,2 \cdot 10^9$ /л, лейкоциты $\geq 6,3 \cdot 10^9$ /л, нейтрофилы $\geq 3,8 \cdot 10^9$ /л.

Следовательно, можно констатировать, что при поступлении в стационар у больных COVID-19 и СД2 типа, в сравнении с пациентами без диабета, более ранний возраст (66 против 69 лет), более низкие отобранные значения маркеров воспаления (ЛДГ $\geq 302,7$ против 315,7 ЕД/л) и коагулопатии (D-димер ≥ 394 против 471,5 нг/мл) являются прогностическими факторами риска летального исхода. Данный факт предполагает, что для больных СД2 типа, как для особой группы пациентов, требуется градация степени тяжести коронавирусной инфекции.

Прогностические факторы риска летального исхода клинико-лабораторных параметров на седьмые сутки госпитализации у пациентов с СД2 типа

Анализ прогностических факторов риска клинико-лабораторных параметров на седьмые сутки госпитализации показал следующие результаты. Для показателя SpO₂ на седьмые сутки отобрано аналогичное значение cut-off, как и для SpO₂ при поступлении – 95%, с AUC=0,864±0,03 (95%ДИ: 0,81 – 0,92), p<0,001, Se – 82,3%, Sp – 72,8%. Однако, в отличие от полученных результатов при поступлении, снижение SpO₂ ≤ 95% на седьмые сутки госпитализации значимо повышало вероятность смертельного исхода COVID-19 у больных СД2 типа в 13,4 раза (95%ДИ: 5,59 – 32,0, p<0,001) (Рисунок 21).

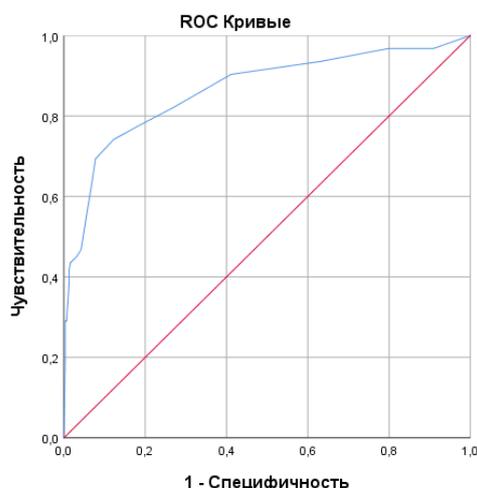


Рисунок 21. ROC-кривая оценки прогностического значения SpO₂ на летальный исход COVID-19 у больных СД2 типа на седьмые сутки госпитализации

Оценено влияние параметров клинического анализа крови. Прогностическое значение уровня лейкоцитов составило $7,5 \cdot 10^9/\text{л}$ с AUC=0,783±0,04 (95%ДИ: 0,71 – 0,85), Se – 73,8%, Sp – 70,6%, p<0,001. Содержание лейкоцитов $\geq 7,5 \cdot 10^9/\text{л}$ на седьмые сутки госпитализации, в отличие от полученных данных при поступлении, значимо увеличивало шанс летального исхода COVID-19 в 6,8 раза (95%ДИ: 3,69 – 12,4, p<0,001).

ROC-кривая влияния уровня лимфоцитов на летальный исход COVID-19 на седьмые сутки характеризовалась AUC=0,750±0,04 (95%ДИ: 0,68 – 0,83), p<0,001. Значение в точки cut-off составило $1,0 \cdot 10^9/\text{л}$ (Se – 75,4%, Sp – 70,9%). Лимфопения $\leq 1,0 \cdot 10^9/\text{л}$ приводила к возрастанию шанса смерти в 6,9 раза (95%ДИ: 3,64 – 13,0, p<0,001).

Содержание нейтрофилов на седьмые сутки госпитализации имело значимое прогностическое значение на вероятность летального исхода, по сравнению с данным показателем при поступлении: AUC=0,828±0,03 (95%ДИ: 0,78 – 0,88), p<0,001. Уровень

нейтрофилов $\geq 5,3 \cdot 10^9/\text{л}$ (Se – 74,6%, Sp – 71,4%) повышал риск смертельного исхода в 7,3 раза (95% ДИ: 3,95 – 13,7, $p < 0,001$) (Рисунок 22).

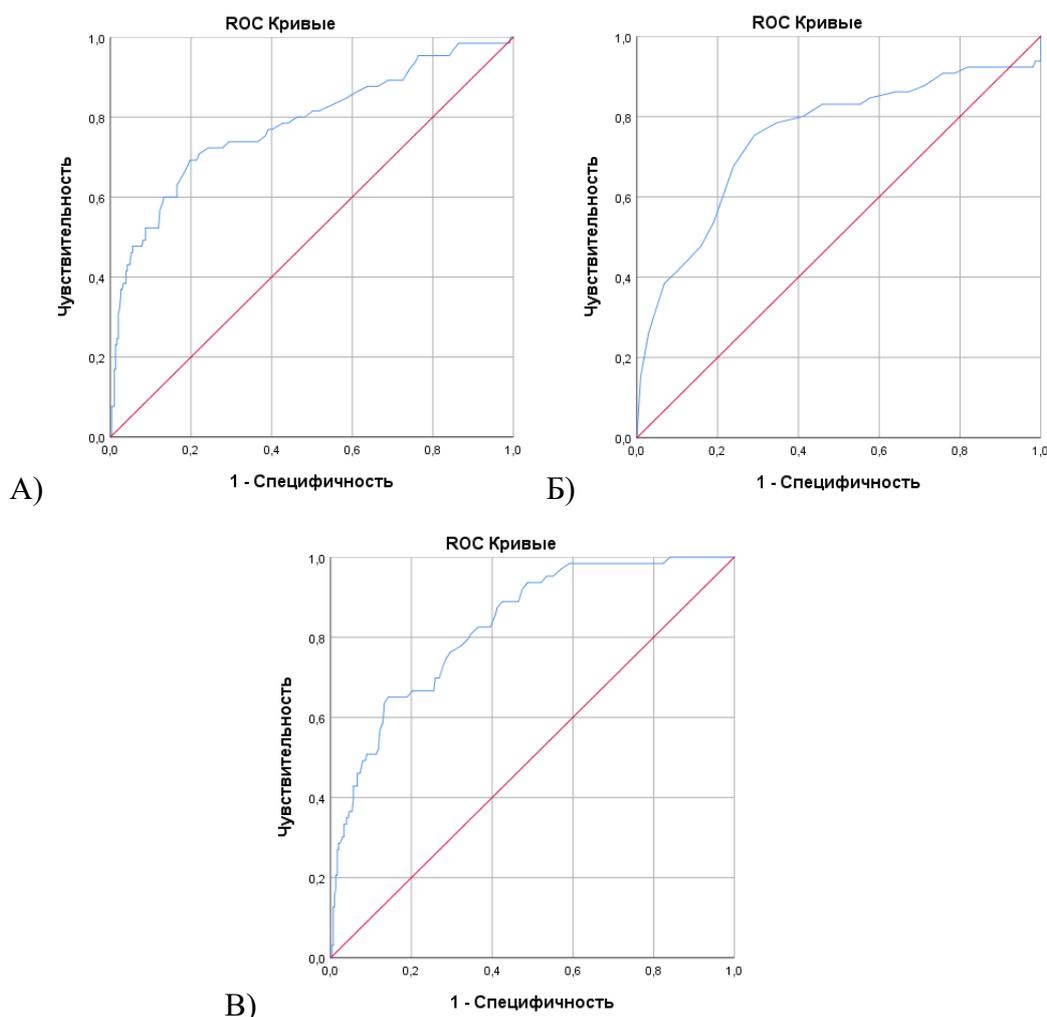


Рисунок 22. ROC-кривые оценки прогностического значения уровней лейкоцитов (А), лимфоцитов (Б) и нейтрофилов (В) на летальный исход COVID-19 у больных СД2 типа на седьмые сутки госпитализации

Для маркеров воспалительной реакции выделены следующие «точки отсечения». Отобранное значение концентрации СРБ составило 22,3 мг/л и имело чувствительность 70,8%, специфичность 68,1%, $AUC=0,744 \pm 0,04$ (95% ДИ: 0,67 – 0,82), $p < 0,001$. При уровне СРБ $\geq 22,3$ мг/л шанс смертельного исхода COVID-19 возрастал в 5,2 раза (95% ДИ: 2,87 – 9,28, $p < 0,001$).

Наибольшую площадь под ROC-кривой имело содержание ЛДГ $\geq 384,0$ ЕД/л: $AUC=0,903 \pm 0,02$ (95% ДИ: 0,86 – 0,95), $p < 0,001$, с высокими характеристиками чувствительности (92,2%) и специфичности (80,0%). Повышение уровня ЛДГ более или равное данному значению увеличивал шанс летального исхода COVID-19 на седьмые сутки госпитализации в 47,0 раз (95% ДИ: 16,1 – 136,9, $p < 0,001$) (Рисунок 23).

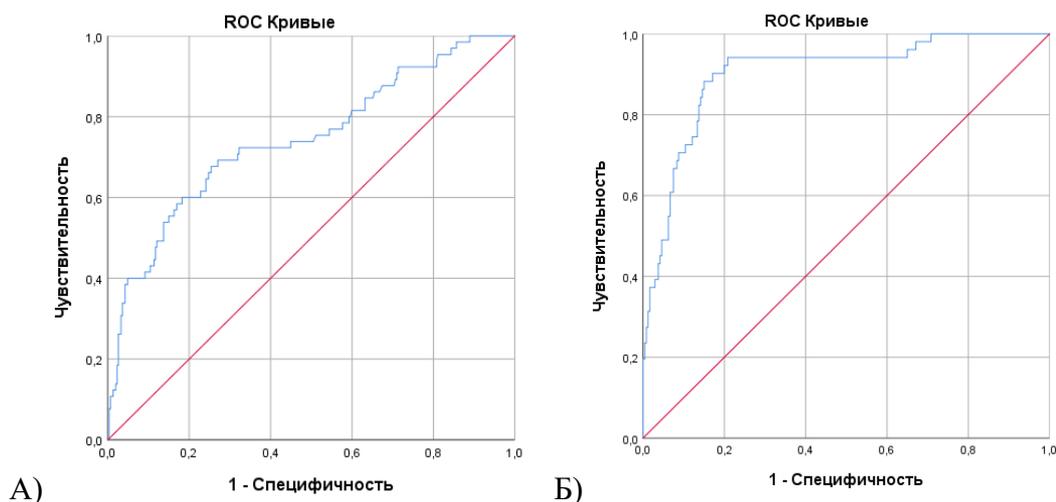


Рисунок 23. ROC-кривые оценки прогностического значения уровней СРБ (А) и ЛДГ (Б) на летальный исход COVID-19 у больных СД2 типа на седьмые сутки госпитализации

Изучено влияние показателей коагулопатии. Отобранное значение уровня фибриногена $\geq 4,7$ г/л, с $AUC=0,572\pm 0,05$ (95%ДИ: 0,48 – 0,66), $p=0,072$, Se – 52,3%, Sp – 55,4%, аналогично результатам анализа при поступлении, не имело значимого влияния на смертельный исход COVID-19 у больных СД2 типа на седьмые сутки госпитализации (ОШ=1,41; 95%ДИ: 0,81 – 2,43, $p=0,222$).

Значение D-димера $\geq 524,5$ нг/мл с показателем $AUC=0,753\pm 0,06$ (95%ДИ: 0,64 – 0,86), $p<0,001$, Se – 74,1%, Sp – 74,0%, повышало вероятность летального исхода в 8,1 раза (95%ДИ: 3,14 – 21,0, $p<0,001$) (Рисунок 24).

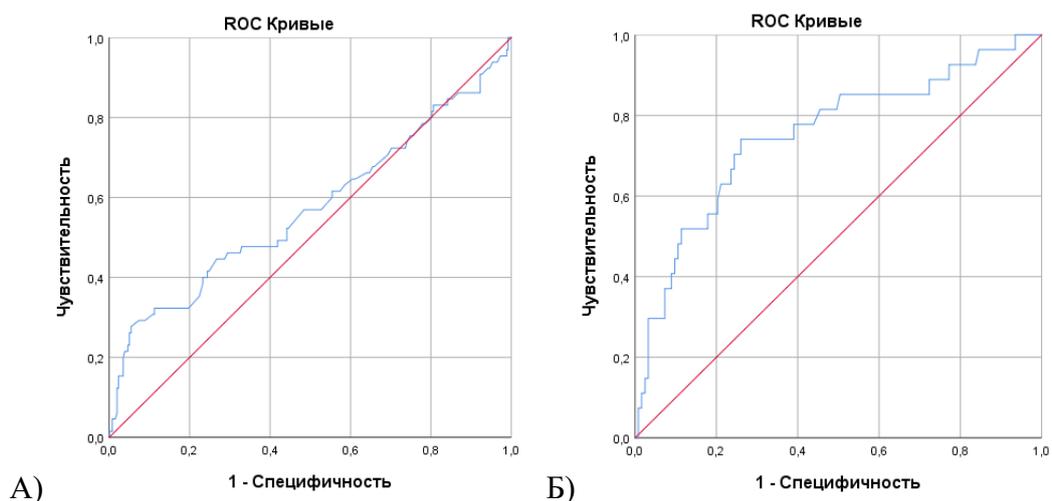


Рисунок 24. ROC-кривые оценки прогностического значения уровней фибриногена (А) и D-димера (Б) на летальный исход COVID-19 у больных СД2 типа на седьмые сутки госпитализации

Объединенные результаты анализа клинико-лабораторных факторов риска летального исхода COVID-19 на седьмые сутки госпитализации у больных СД2 типа представлены на Рисунке 25.

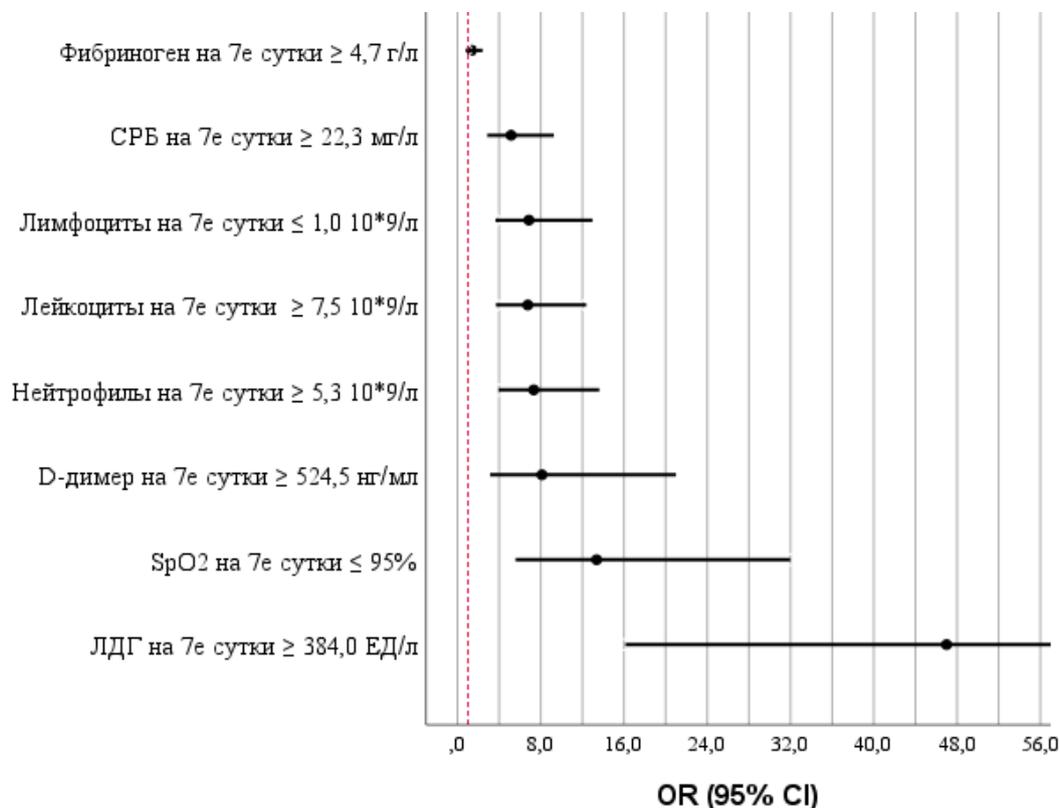


Рисунок 25. Анализ клинико-лабораторных факторов риска летального исхода COVID-19 у больных СД2 типа на седьмые сутки госпитализации

Примечание. SpO₂ – сатурация кислорода; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; СРБ – С-реактивный белок; OR (ОШ) – odds ratio (отношение шансов); 95% CI (95% ДИ) – confidence interval (доверительный интервал).

Таким образом, на седьмые сутки госпитализации у больных СД2 типа и коронавирусной инфекцией сохраняется высокое прогностическое значение уровня ЛДГ $\geq 384,0$ ЕД/л, а также дополнительно оказывает влияние на летальный исход наличие дыхательной недостаточности (SpO₂ $\leq 95\%$), гиперкоагуляции (D-димер $\geq 524,5$ нг/мл), а также уровень нейтрофилов $\geq 5,3 \cdot 10^9$ /л, лейкоцитов $\geq 7,5 \cdot 10^9$ /л, лимфоцитов $\leq 1,0 \cdot 10^9$ /л и СРБ $\geq 22,3$ мг/л.

Прогностические факторы риска летального исхода клинико-лабораторных параметров на седьмые сутки госпитализации у пациентов без СД

Анализ прогностических факторов риска клинико-лабораторных параметров на седьмые сутки госпитализации у больных без СД показал следующие результаты. Для показателя SpO₂ отобрано аналогичное значение cut-off, как и при поступлении – 95%, с AUC=0,869±0,03

(95%ДИ: 0,82 – 0,92), $p < 0,001$, Se – 79,6%, Sp – 77,6%. Снижение $SpO_2 \leq 95\%$ на седьмые сутки госпитализации увеличивало вероятность смертельного исхода COVID-19 у больных без СД в 10,8 раза (95%ДИ: 4,96 – 23,4, $p < 0,001$) (Рисунок 26).

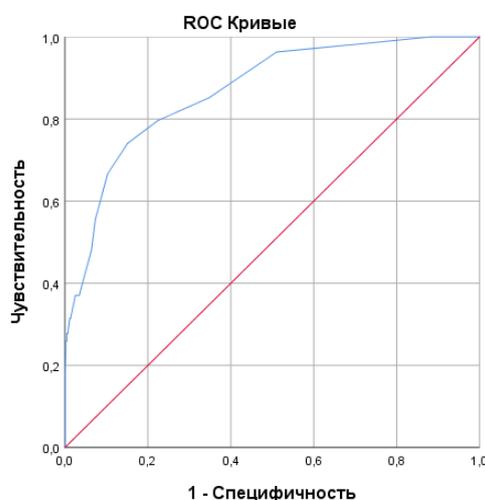


Рисунок 26. ROC-кривая оценки прогностического значения SpO_2 на летальный исход COVID-19 у больных без СД на седьмые сутки госпитализации

Проведена оценка параметров клинического анализа крови. ROC-кривая влияния уровня лейкоцитов на летальный исход COVID-19 характеризовалась $AUC=0,774 \pm 0,04$ (95%ДИ: 0,71 – 0,84), $p < 0,001$, со значением в точке cut-off равным или больше $6,8 \cdot 10^9/\text{л}$ (Se – 73,2%, Sp – 69,2%), которое повышало шанс смертельного исхода в 6,2 раза (95%ДИ: 3,29 – 11,5, $p < 0,001$).

Прогностическое значение уровня лимфоцитов составило $1,1 \cdot 10^9/\text{л}$ (Se – 69,6%, Sp – 63,6%) и характеризовалось $AUC=0,704 \pm 0,05$ (95%ДИ: 0,61 – 0,79), $p < 0,001$. Лимфопения $\leq 1,1 \cdot 10^9/\text{л}$ приводила к возрастанию шанса смерти в 3,3 раза (95%ДИ: 1,79 – 6,07, $p < 0,001$).

Уровень нейтрофилов $\geq 4,8 \cdot 10^9/\text{л}$, имеющий $AUC=0,829 \pm 0,03$ (95%ДИ: 0,77 – 0,89), $p < 0,001$, Se – 78,8%, Sp – 71,1%, увеличивал шанс летального исхода в 9,2 раза (95%ДИ: 4,57 – 18,5, $p < 0,001$) (Рисунок 27).

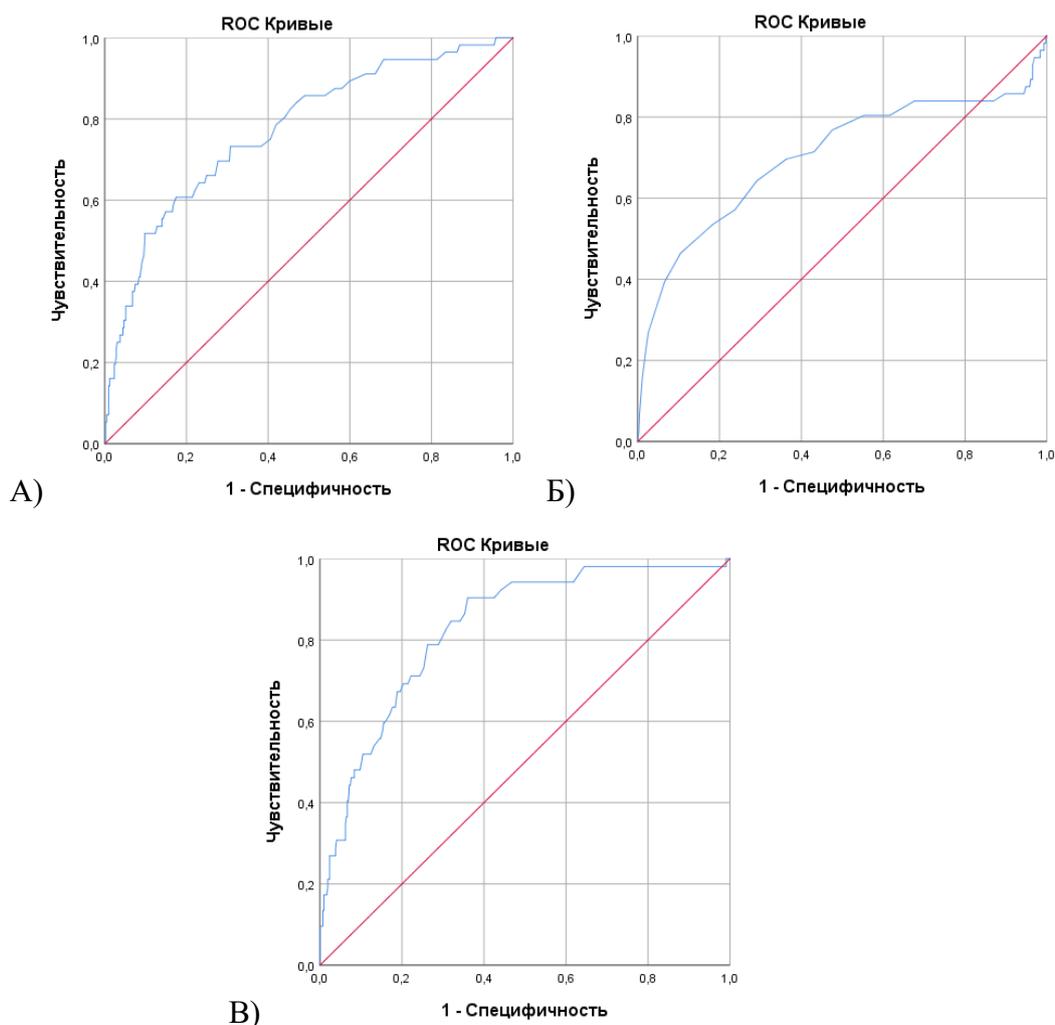


Рисунок 27. ROC-кривые оценки прогностического значения уровней лейкоцитов (А), лимфоцитов (Б) и нейтрофилов (В) на летальный исход COVID-19 у больных без СД на седьмые сутки госпитализации

Проанализировано значение маркеров воспалительной реакции. Концентрация СРБ $\geq 21,9$ мг/л у больных без СД приводила к возрастанию шанса смерти на седьмые сутки госпитализации в 6,0 раз (95%ДИ: 3,24 – 11,1, $p < 0,001$) и характеризовалась $AUC = 0,798 \pm 0,04$ (95%ДИ: 0,73 – 0,87), $p < 0,001$, Se – 71,4%, Sp – 70,6%.

Уровень ЛДГ $\geq 360,9$ ЕД/л, характеризующийся $AUC = 0,795 \pm 0,04$ (95%ДИ: 0,72 – 0,88), $p < 0,001$, Se – 77,3%, Sp – 70,6%, повышал вероятность летального исхода в 8,1 раза (95%ДИ: 3,88 – 17,1, $p < 0,001$) (Рисунок 28).

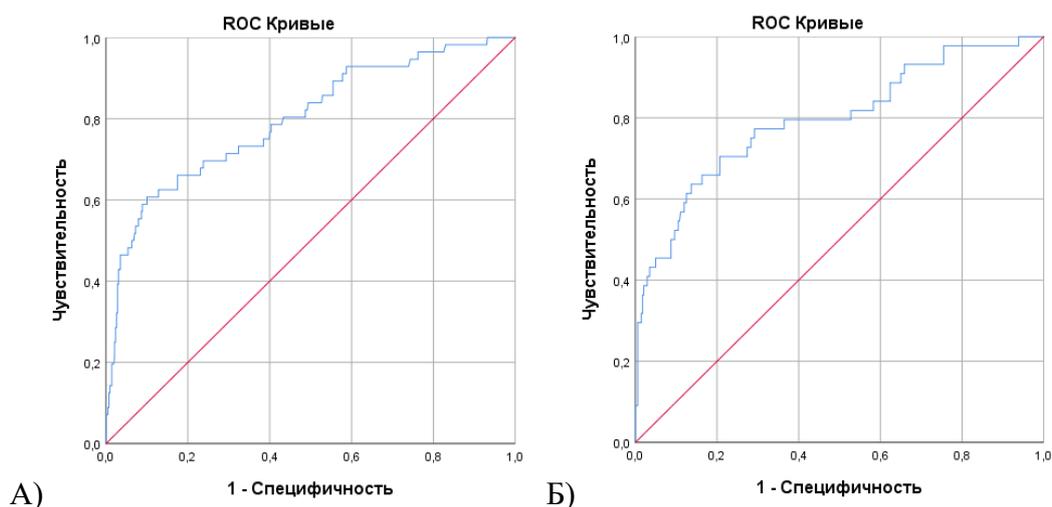


Рисунок 28. ROC-кривые оценки прогностического значения уровней СРБ (А) и ЛДГ (Б) на летальный исход COVID-19 у больных без СД на седьмые сутки госпитализации

Для показателей коагулограммы выявлено, что значение уровня фибриногена в точке cut-off составило 4,6 г/л, с $AUC=0,535\pm 0,05$ (95%ДИ: 0,44 – 0,63). Однако, модель не имела статистической значимости ($p=0,409$) и обладала низкими показателями чувствительности (52,7%) и специфичности ($Sp = 50,0\%$). Аналогично результатам анализа при поступлении, содержание фибриногена $\geq 4,6$ г/л не влияло на повышение вероятности смертельного исхода ($ОШ=1,02$; 95%ДИ: 0,58 – 1,80, $p=0,947$).

Прогностическое значение D-димера $\geq 559,0$ нг/мл с показателем $AUC=0,764\pm 0,05$ (95%ДИ: 0,67 – 0,86), $p<0,001$, $Se = 77,8\%$, $Sp = 72,8\%$, приводило к увеличению шанса смерти в 9,4 раза (95%ДИ: 4,03 – 21,8, $p<0,001$) (Рисунок 29).

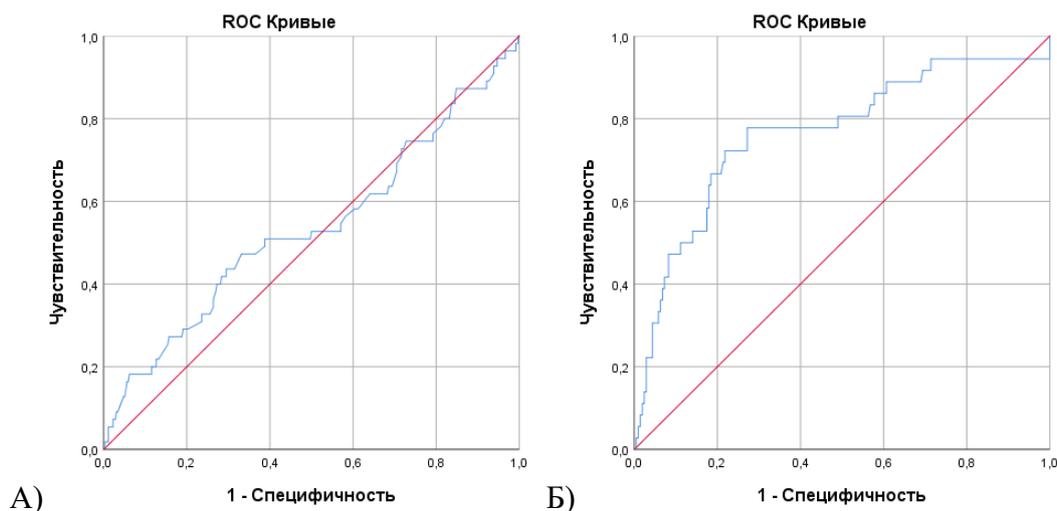


Рисунок 29. ROC-кривые оценки прогностического значения уровней фибриногена (А) и D-димера (Б) на летальный исход COVID-19 у больных без СД на седьмые сутки госпитализации

Объединенные результаты анализа клинико-лабораторных факторов риска летального исхода COVID-19 на седьмые сутки госпитализации у больных без СД представлены на Рисунке 30.

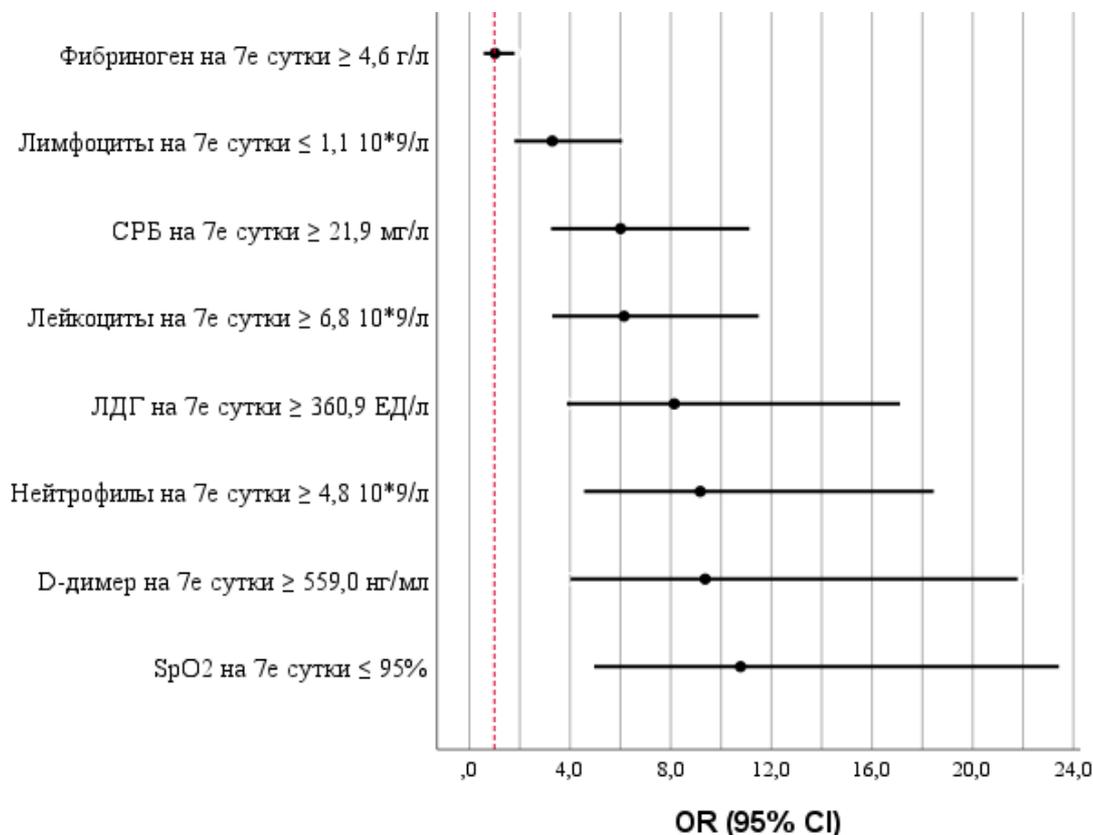


Рисунок 30. Анализ клинико-лабораторных факторов риска летального исхода COVID-19 у больных без СД на седьмые сутки госпитализации

Примечание. SpO₂ – сатурация кислорода; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; СРБ – С-реактивный белок; OR (ОШ) – odds ratio (отношение шансов); 95% CI (95% ДИ) – confidence interval (доверительный интервал).

Таким образом, на седьмые сутки госпитализации у больных COVID-19, не имеющих в анамнезе СД, как и у пациентов с СД2 типа, остается значимым влияние SpO₂ $\leq 95\%$ и содержание D-димера, однако с более высоким его уровнем, в сравнении с больными СД2 типа (524,5 против 559,0 нг/мл).

Дальнейший анализ прогностических факторов риска проводился среди показателей углеводного обмена с построением общей диагностической модели оценки риска смертельного исхода.

1.4. Влияние исходной гипергликемии на течение коронавирусной инфекции у госпитализированных больных

Проведена оценка влияния показателей углеводного обмена на вероятность развития летального исхода у госпитализированных больных коронавирусной инфекцией. У больных СД2 типа ROC-кривая уровня ГПН при поступлении в стационар характеризовалась $AUC=0,557\pm 0,04$ (95%ДИ: 0,48 – 0,64), без статистической значимости ($p=0,145$), а значение в точке cut-off составило 8,8 ммоль/л ($Se - 60,6\%$, $Sp - 53,1\%$) (Рисунок 31).

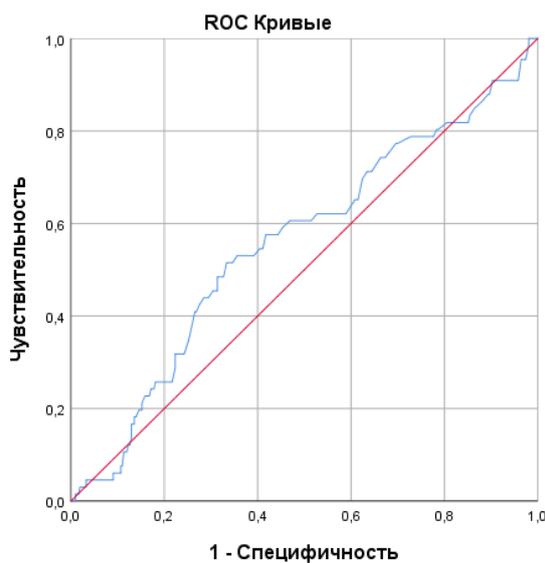


Рисунок 31. ROC-кривая оценки прогностического значения ГПН при поступлении в стационар на летальный исход COVID-19 у больных СД2 типа

Однако, $ГПН \geq 8,8$ ммоль/л при поступлении значимо увеличивала шанс смерти у больных СД2 типа в 1,7 раза (95%ДИ: 1,01 – 3,0, $p=0,044$).

Для уровня ГПН на седьмые сутки госпитализации отобрано значение 8,9 ммоль/л со следующими характеристиками: $AUC=0,644\pm 0,05$ (95%ДИ: 0,55 – 0,74), $p=0,001$, $Se - 63,2\%$, $Sp - 59,7\%$ (Рисунок 32). При значении ГПН $\geq 8,9$ ммоль/л у пациентов с СД2 типа повышается вероятность смерти в 2,5 раза (95%ДИ: 1,43 – 4,29, $p=0,001$).

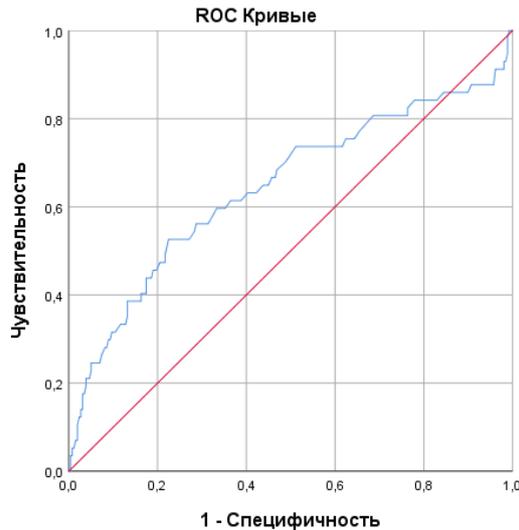


Рисунок 32. ROC-кривая оценки прогностического значения уровня ГПН на летальный исход COVID-19 у больных СД2 типа на седьмые сутки госпитализации

При анализе ROC-кривой получено более низкое пороговое значение уровня ГПН при поступлении у пациентов без СД, в сравнении с больными СД2 типа – 6,1 ммоль/л, $AUC=0,618\pm 0,04$ (95%ДИ: 0,53 – 0,70), $p=0,005$, Se – 59,3%, Sp – 56,4%) (Рисунок 33). ГПН $\geq 6,1$ ммоль/л в 1,9 раза увеличивала вероятность летального исхода (95%ДИ: 1,06 – 3,35, $p=0,029$).

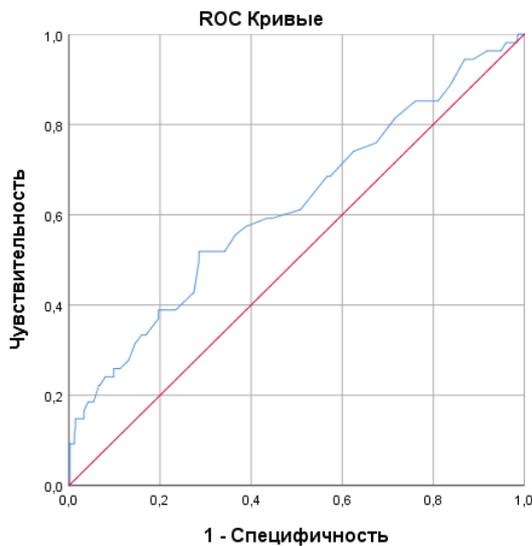


Рисунок 33. ROC-кривая оценки прогностического значения ГПН при поступлении в стационар на летальный исход COVID-19 у больных без СД

У больных без СД для уровня ГПН на седьмые сутки госпитализации, как и при поступлении, отобрано более низкое прогностическое значение, по сравнению с пациентами с СД2 типа – 5,7 ммоль/л, характеризующееся $AUC=0,706\pm 0,05$ (95%ДИ: 0,62 – 0,80), $p<0,001$, Se

– 73,9%, Sp – 61,0% (Рисунок 34). При ГПН $\geq 5,7$ ммоль/л у пациентов без СД шанс смерти возрастает в 4,4 раза (95%ДИ: 2,22 – 8,82, $p < 0,001$).

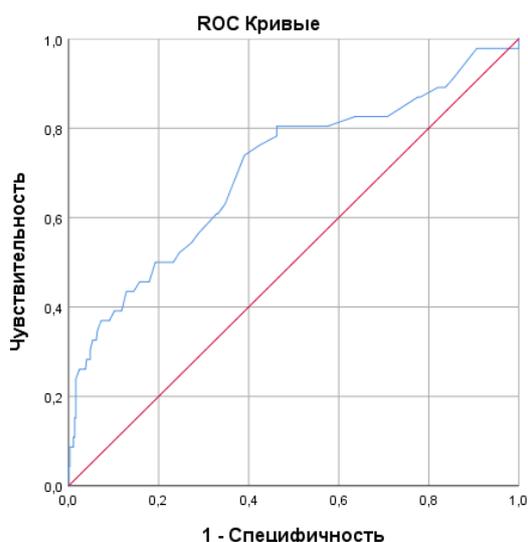


Рисунок 34. ROC-кривая оценки прогностического значения уровня ГПН на летальный исход COVID-19 у больных без СД на седьмые сутки госпитализации

Проведенный корреляционный анализ взаимосвязи уровня ГПН с клинико-лабораторными показателями с помощью коэффициента корреляции ρ -Спирмена с учетом распределения, отличного от нормального, показал следующие результаты. При поступлении в стационар у больных СД2 типа и новой коронавирусной инфекцией выявлена прямая корреляционная связь ГПН с уровнями лейкоцитов ($\rho=0,129$; $p=0,012$) и нейтрофилов ($\rho=0,128$; $p=0,013$). В свою очередь, у больных без диабета для ГПН получены статистически значимые корреляционные связи с уровнем SpO2 ($\rho=-0,120$; $p=0,009$), маркерами воспаления – лейкоцитами ($\rho=0,142$; $p=0,002$), лимфоцитами ($\rho=-0,110$; $p=0,015$), нейтрофилами ($\rho=0,192$; $p < 0,001$), СРБ ($\rho=0,177$; $p < 0,001$), ЛДГ ($\rho=0,277$; $p < 0,001$) и показателями коагулопатии – концентрациями фибриногена ($\rho=0,179$; $p < 0,001$), D-димера ($\rho=0,126$; $p=0,043$).

На седьмые сутки госпитализации у больных СД2 типа ГПН, помимо имеющихся корреляционных связей с уровнями лейкоцитов ($\rho=0,201$, $p < 0,001$) и нейтрофилов ($\rho=0,262$, $p < 0,001$), показала обратную взаимосвязь с SpO2 ($\rho=-0,179$, $p=0,001$) и содержанием лимфоцитов ($\rho=-0,138$, $p=0,014$). В то же время у пациентов без СД в анамнезе на седьмые сутки госпитализации, в отличие от полученных результатов при поступлении, ГПН не имела значимой корреляционной связи с уровнями СРБ ($\rho=-0,026$, $p=0,591$) и D-димера ($\rho=0,083$, $p=0,215$). Сводные результаты представлены в Таблице 4.

Таблица 4. Корреляционный анализ взаимосвязи ГПН с клинико-лабораторными показателями

Показатели	ГПН при поступлении		ГПН на седьмые сутки	
	Группа СД2 типа	Группа без СД	Группа СД2 типа	Группа без СД
SpO ₂	$\rho=-0,030, p=0,560$	$\rho=-0,120, p=0,009$	$\rho=-0,179, p=0,001$	$\rho=-0,132, p=0,007$
Лейкоциты	$\rho=0,129, p=0,012$	$\rho=0,142, p=0,002$	$\rho=0,201, p<0,001$	$\rho=0,122, p=0,013$
Лимфоциты	$\rho=0,063, p=0,225$	$\rho=-0,110, p=0,015$	$\rho=-0,138, p=0,014$	$\rho=-0,193, p<0,001$
Нейтрофилы	$\rho=0,128, p=0,013$	$\rho=0,192, p<0,001$	$\rho=0,262, p<0,001$	$\rho=0,195, p<0,001$
СРБ	$\rho=0,087, p=0,091$	$\rho=0,177, p<0,001$	$\rho=0,001, p=0,990$	$\rho=-0,026, p=0,591$
Фибриноген	$\rho=0,054, p=0,303$	$\rho=0,179, p<0,001$	$\rho=-0,063, p=0,294$	$\rho=-0,118, p=0,024$
Д-димер	$\rho=-0,032, p=0,634$	$\rho=0,126, p=0,043$	$\rho=0,095, p=0,268$	$\rho=0,083, p=0,215$
ЛДГ	$\rho=0,067, p=0,197$	$\rho=0,277, p<0,001$	$\rho=0,085, p=0,171$	$\rho=0,108, p=0,044$
ИЛ-6	$\rho=0,054, p=0,608$	$\rho=0,162, p=0,126$		

Примечание: СД – сахарный диабет; SpO₂ – сатурация кислорода; ГПН – глюкоза плазмы натощак, СРБ – С-реактивный белок, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, ИЛ-6 – интерлейкин-6, ρ – коэффициент корреляции Спирмена.

Анализ зависимости уровня клинико-лабораторных показателей от концентрации ГПН в крови проводился с использованием парной линейной регрессии, которая представлялась в виде функции (1):

$$y = a_1 x + a_0 \quad (1),$$

где y – зависимый показатель (клинико-лабораторные параметры), x – независимый показатель (ГПН), a_1 – коэффициент регрессии, показывающий на сколько изменится зависимый показатель y , если увеличить значение фактора x на 1, a_0 – константа, постоянная.

Полученные результаты представлены в Таблицах 5-8.

Таблица 5. Зависимость клинико-лабораторных показателей от уровня ГПН при поступлении в группе СД2 типа

Показатели	R	R ²	p	a ₁	a ₀
SpO ₂	0,111	0,012	0,032	-0,132	94,52
Лейкоциты	0,066	0,004	0,203	0,076	6,257
Лимфоциты	0,045	0,002	0,385	0,008	1,351
Нейтрофилы	0,110	0,012	0,033	0,061	4,127
СРБ	0,056	0,003	0,281	0,865	81,84
Фибриноген	0,009	<0,001	0,871	0,003	6,903
Д-димер	0,038	0,001	0,570	5,862	512,206
ЛДГ	0,104	0,011	0,046	2,935	311,984

ИЛ-6	0,039	0,002	0,710	-1,053	104,849
------	-------	-------	-------	--------	---------

Примечание: СД – сахарный диабет; SpO₂ – сатурация кислорода; ГПН – глюкоза плазмы натощак; СРБ – С-реактивный белок; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ИЛ-6 – интерлейкин-6; R – коэффициент корреляции Пирсона; R² – коэффициент детерминации; a₁ – коэффициент регрессии; a₀ – константа, p – уровень значимости.

Таблица 6. Зависимость клинико-лабораторных показателей от уровня ГПН на седьмые сутки в группе СД2 типа

Показатели	R	R ²	p	a ₁	a ₀
SpO ₂	0,232	0,054	<0,001	-0,409	97,095
Лейкоциты	0,161	0,026	0,004	0,165	6,249
Лимфоциты	0,155	0,024	0,006	-0,029	1,570
Нейтрофилы	0,206	0,042	<0,001	0,206	3,816
СРБ	0,049	0,002	0,383	0,686	31,025
Фибриноген	0,036	0,001	0,552	-0,018	5,087
D-димер	0,063	0,004	0,465	17,120	623,508
ЛДГ	0,111	0,012	0,073	4,759	327,395

Примечание: СД – сахарный диабет; SpO₂ – сатурация кислорода; ГПН – глюкоза плазмы натощак; СРБ – С-реактивный белок; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; R – коэффициент корреляции Пирсона; R² – коэффициент детерминации; a₁ – коэффициент регрессии; a₀ – константа, p – уровень значимости.

Таблица 7. Зависимость клинико-лабораторных показателей от уровня ГПН при поступлении в группе без СД

Показатели	R	R ²	p	a ₁	a ₀
SpO ₂	0,178	0,032	<0,001	-0,601	97,856
Лейкоциты	0,029	0,001	0,529	0,095	5,919
Лимфоциты	0,099	0,010	0,031	-0,188	2,816
Нейтрофилы	0,151	0,023	0,001	0,308	2,388
СРБ	0,152	0,023	0,001	7,732	19,457
Фибриноген	0,173	0,030	<0,001	0,208	5,140
D-димер	0,085	0,007	0,169	75,813	195,121
ЛДГ	0,244	0,059	<0,001	25,755	173,118
ИЛ-6	0,002	<0,001	0,985	-0,398	127,134

Примечание: СД – сахарный диабет; SpO₂ – сатурация кислорода; ГПН – глюкоза плазмы натощак; СРБ – С-реактивный белок; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ИЛ-6 – интерлейкин-6; R – коэффициент корреляции Пирсона; R² – коэффициент детерминации; a₁ – коэффициент регрессии; a₀ – константа, p – уровень значимости.

Таблица 8. Зависимость клинико-лабораторных показателей от уровня ГПН на седьмые сутки в группе без СД

Показатели	R	R ²	p	a ₁	a ₀
SpO ₂	0,170	0,029	<0,001	-0,537	97,949
Лейкоциты	0,222	0,050	<0,001	0,593	3,671
Лимфоциты	0,110	0,012	0,024	-0,110	2,142
Нейтрофилы	0,290	0,084	<0,001	0,769	0,509
СРБ	0,062	0,004	0,209	2,068	22,616
Фибриноген	0,084	0,007	0,108	-0,089	5,278
D-димер	0,209	0,044	0,002	138,989	10,494
ЛДГ	0,186	0,035	<0,001	16,575	244,376

Примечание: СД – сахарный диабет; SpO₂ – сатурация кислорода; ГПН – глюкоза плазмы натощак; СРБ – С-реактивный белок; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; R – коэффициент корреляции Пирсона; R² – коэффициент детерминации; a₁ – коэффициент регрессии; a₀ – константа, p – уровень значимости.

Согласно представленным данным прогностической модели, при повышении уровня ГПН на 1 ммоль/л, наибольшие изменения клинико-лабораторных маркеров воспалительной реакции наблюдаются у пациентов без СД, а именно: при поступлении – снижение SpO₂ на 0,6%, уровня лимфоцитов на 0,19 10⁹/л, повышение концентрации СРБ на 7,7 мг/л, фибриногена на 0,21 г/л, ЛДГ на 25,8 ЕД/л; на седьмые сутки госпитализации – увеличение уровня лейкоцитов на 0,59 10⁹/л, нейтрофилов на 0,77 10⁹/л, D-димера на 138,99 нг/мл.

Таким образом, ГПН является прогностическим фактором риска смертельного исхода в обеих когортах пациентов, причем ГПН у пациентов без анамнеза СД способствует большему воспалительному сдвигу, по сравнению с больных СД2 типа.

Для построения прогностической модели оценки риска смертельного исхода у больных СД2 типа и COVID-19 использовался метод бинарной логистической регрессии. Среди анамнестических факторов риска с помощью пошагового исключения параметров отобраны стаж СД2 типа и наличие ХБПС3а и более. Полученная модель статистически значима (p<0,001) и описывается уравнением (2):

$$p(1) = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\% \quad (2)$$

$$z = -3,88 + 0,09 * X_{\text{стаж СД2}} + 1,17 * X_{\text{ХБП}},$$

где p – вероятность наступления летального исхода (%), X_{стаж СД2} – стаж СД2 типа (лет), X_{ХБП} – наличие ХБПС3а и более (0 – нет, 1 – да).

С помощью анализа ROC-кривой, имеющей характеристики AUC=0,703±0,06 (95%ДИ: 0,58 – 0,82), p=0,003, определена взаимосвязь прогноза летального исхода и значения логистической регрессионной функции. Пороговое значение функции p(1) в точке cut-off

составляло 0,1, при равном или превышающем которое прогнозировалось наступление летального исхода. Чувствительность модели – 78,6%, специфичность – 69,9%. Общая диагностическая ценность модели составляет 70,9%.

Среди клинико-лабораторных параметров при поступлении в стационар в модель включена SpO_2 и уровень ЛДГ ($p=0,011$). Уравнение логистической регрессии (3):

$$p(2) = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\% \quad (3)$$

$$z = -22,3 + 0,2 * X_{SpO_2} + 0,006 * X_{ЛДГ},$$

где p – вероятность наступления летального исхода (%), X_{SpO_2} – сатурация кислорода (%), $X_{ЛДГ}$ – уровень ЛДГ (ЕД/л).

ROC-кривая прогностического значения полученной регрессионной функции для летального исхода характеризовалась $AUC=0,603 \pm 0,04$ (95%ДИ: 0,52 – 0,69), $p=0,009$. Точка cut-off для функции $p(2)$ составила 0,24. Значение логистической регрессии более или равное данной точке прогнозирует высокую вероятность смертельного исхода. Общая диагностическая ценность модели составляет 63,5%, чувствительность – 70,6%, специфичность – 60,9%.

Таким образом, для пациентов с СД2 типа наиболее значимыми прогностическими факторами повышения вероятности летального исхода при COVID-19 являются: наличие ХБПС3а и более, стаж СД2 типа ≥ 11 лет, $SpO_2 \leq 95\%$ и уровень ЛДГ $\geq 302,7$ ЕД/л при поступлении.

РАЗДЕЛ 2. Распространенность нарушений углеводного обмена у госпитализированных пациентов с коронавирусной инфекцией без сахарного диабета в анамнезе и их влияние на исход

2.1. Распространенность нарушений углеводного обмена у лиц с коронавирусной инфекцией без сахарного диабета в анамнезе

Полученные результаты о более значимом влиянии уровня ГПН на прогнозируемый неблагоприятный исход COVID-19 у пациентов без СД с более выраженной воспалительной реакцией, определили актуальность и задачи дальнейшего этапа исследования, заключающегося в оценке распространенности НУО у больных коронавирусной инфекцией, не имеющих в анамнезе СД (n=72).

У 72 госпитализированных с коронавирусной инфекцией пациентов, не имеющих СД в анамнезе, определялся уровень HbA1c. В данной выборке число мужчин составило 59,7% (43 человека), женщин – 40,3% (29 человек). Медиана возраста – 55 [46; 60] лет, HbA1c – 5,8 [5,5; 6,1]%. Доля больных, имеющих HbA1c < 6,0% составила 58,3 % (42 пациента), HbA1c ≥ 6,0% и < 6,5% имели 33,3% (24 пациента), ≥ 6,5% – 8,3% (6 пациентов). Распространенность НУО, диагностированных по уровню HbA1c, выявлена у 41,7% (30 пациентов). При поступлении у 29,2% зафиксирован уровень ГПН ≥ 6,1 ммоль/л (21 человек), тогда как значение ГПН < 6,1 ммоль/л имели 70,8% (51 пациент), т.е. распространенность НУО по уровню HbA1c была выше, чем по данным ГПН (41,7% против 29,2%, p=0,006) (Рисунок 35).

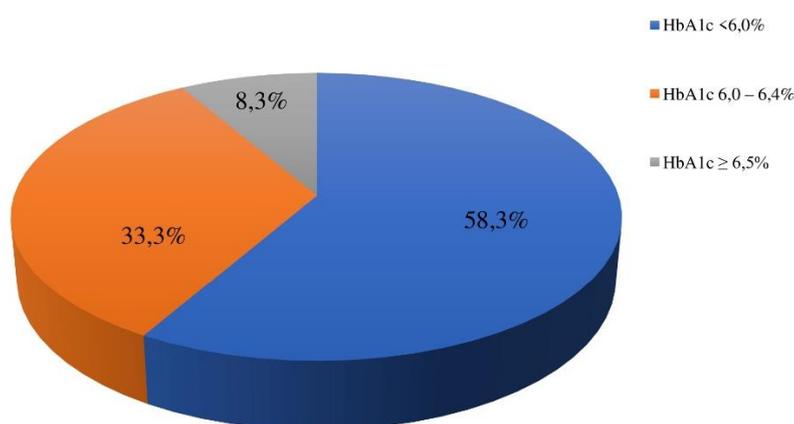


Рисунок 35. Распределение HbA1c у госпитализированных больных COVID-19 без СД в анамнезе (n = 72)

Среднетяжелое течение COVID-19 отмечалось у 45,8% (33 пациентов), тяжелое течение – у 54,2% (39 пациентов). Пациенты, имеющие тяжелое течение коронавирусной инфекции, отличались более высокой медианой HbA1c, в сравнении с больными со средней степенью

тяжести – 6,0 [5,8; 6,2]% и 5,7 [5,3; 6,0]% ($p=0,008$), соответственно. Однако, по медиане ГПН на вторые сутки госпитализации достоверных различий в зависимости от тяжести течения заболевания не наблюдалось – 5,5 [5,1; 6,0] ммоль/л и 5,6 [5,1; 6,4] ммоль/л ($p=0,360$), соответственно. Количество переведенных в ОРИТ пациентов составило 6,9% (5 пациентов). Случаев потребности в ИВЛ и летальных исходов в данной выборке пациентов не наблюдалось. Распределение пациентов по шкале NEWS и данным КТ ОГК ($n=72$) представлено на Рисунке 36.

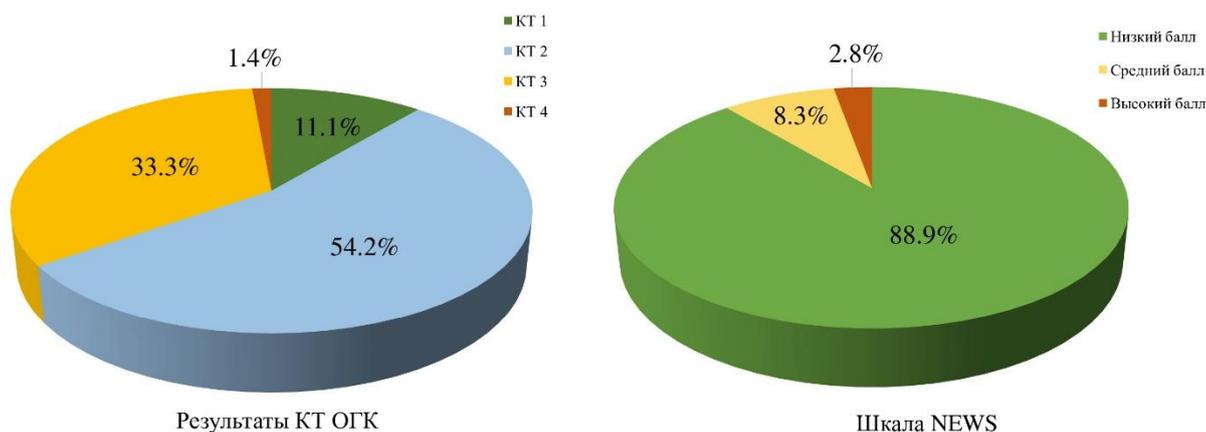


Рисунок 36. Распределение пациентов по степени поражения легочной ткани по результатам компьютерной томографии органов грудной клетки и шкале NEWS ($n=72$)

Примечание. КТ 1 – компьютерная томография 1 степени тяжести, КТ 2 - компьютерная томография 2 степени тяжести, КТ 3 - компьютерная томография 3 степени тяжести, КТ 4 - компьютерная томография 4 степени тяжести; NEWS – шкала оценки тяжести состояния пациента.

Из 72 участников отобраны 54 пациента с помощью метода простого случайного отбора, у которых проводилось изучение основных параметров. Доля мужчин в данной выборке составила 63,0% (34 человека), женщин – 37,0% (20 человек), медиана возраста – 55,5 [47,3; 60,0] лет, HbA1c – 5,8 [5,5; 6,1]%. Уровень HbA1c < 6,0% выявлен у 57,4% (31 пациент), HbA1c \geq 6,0% и < 6,5% – у 35,2% (19 пациентов), \geq 6,5% – у 7,4% (4 пациента). Соответственно, в данной когорте больных распространенность НУО наблюдалась в 42,6% случаев (у 23 пациентов). При поступлении уровень ГПН \geq 6,1 ммоль/л отмечался у 24,1% (13 пациентов), < 6,1 ммоль/л – у 75,9% (41 пациента). Среднюю степень тяжести COVID-19 имели 37,0% (20 пациентов), тяжелое течение наблюдалось у 63,0% (34 пациента). Распределение пациентов по данным КТ ОГК и шкале NEWS ($n=54$) представлена на Рисунке 37.

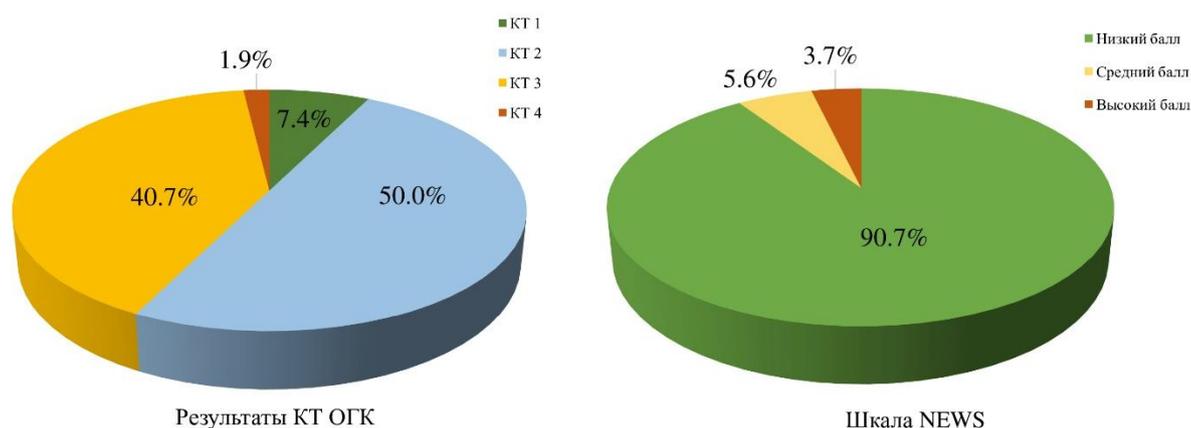


Рисунок 37. Распределение пациентов по степени поражения легочной ткани по результатам компьютерной томографии органов грудной клетки и шкале NEWS (n=54)

Примечание. КТ 1 – компьютерная томография 1 степени тяжести, КТ 2 - компьютерная томография 2 степени тяжести, КТ 3 - компьютерная томография 3 степени тяжести, КТ 4 - компьютерная томография 4 степени тяжести; NEWS – шкала оценки тяжести состояния пациента.

Далее проводился анализ факторов риска развития СД (n=54). Наличие АГ отмечалось у 53,7% (29 пациентов), ССЗ в анамнезе выявлены у 46,3% (25 пациентов), избыток массы тела имели 38,9% (21 пациент), ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²) – 50% (27 пациентов), возраст ≥ 45 лет – 83,3% (45 человек), отягощенная наследственность по СД отмечалась у одного пациента (1,9%), курение – у 7,4% (4 человека), гиподинамия – у 83,3% (45 человек). Таким образом, отмечалась высокая распространенность факторов риска развития СД2 типа у обследуемой когорты пациентов.

Участники исследования разделялись на группы в зависимости от уровня HbA1c: первую группу составили пациенты с уровнем HbA1c $\geq 6,0\%$ (n=23), вторую (контрольную) – участники, имеющие показатель HbA1c $< 6,0\%$ (n=31). Группы сопоставимы по полу, однако, у пациентов с HbA1c $\geq 6,0\%$ отмечался более старший возраст, чем у больных с HbA1c $< 6,0\%$. Уровень HbA1c в диапазоне от 6,0% до 6,4% в первой группе наблюдения имели 82,6% (19 пациентов), $\geq 6,5\%$ – 17,4% (4 пациента). Характеристика исследуемых групп представлена в Таблицах 9 и 10.

Таблица 9. Сравнение групп с HbA1c $\geq 6,0\%$ и $< 6,0\%$ по качественным показателям

Параметры	Основная группа (HbA1c $\geq 6,0\%$) n = 23	Группа контроля (HbA1c $< 6,0\%$) n = 31	p
	n/%	n/%	
Мужчины	16/69,6	18/58,1	0,387
Женщины	7/30,4	13/41,9	

Факторы риска развития СД2 типа			
Артериальная гипертензия	12/52,2	17/54,8	0,846
Возраст ≥ 45 лет	21/91,3	24/77,4	0,273
Семейный анамнез СД	1/4,4	0/0	0,426
ИМТ ≥ 25 кг/м ²	22/95,7	26/83,9	0,224
ИМТ ≥ 30 кг/м ²	12/52,2	15/48,4	0,783
Наличие ССЗ	10/43,5	15/48,4	0,721
Курение	3/13,0	1/3,2	0,301
Гиподинамия	22/95,7	23/74,2	0,062
Другая эндокринная патология	1/4,4	3/9,7	0,628
Показатели углеводного обмена			
ГПН при поступлении, $\geq 6,1$ ммоль/л	9/39,1	4/12,9	0,051
$< 6,1$ ммоль/л	14/60,9	27/87,1	0,051
$\geq 7,0$ ммоль/л	5/21,7	0/0	0,011
$< 7,0$ ммоль/л	18/78,3	31/100	0,011
ГПН на седьмые сутки, $\geq 6,1$ ммоль/л	1/4,4	3/9,7	0,628
$< 6,1$ ммоль/л	22/95,7	28/90,3	0,628
$\geq 7,0$ ммоль/л	0/0	0/0	1,0
$< 7,0$ ммоль/л	23/100	31/100	1,0
Постприандиальная гликемия, $\geq 7,8$ ммоль/л	11/47,8	1/3,2	$< 0,001$
$< 7,8$ ммоль/л	12/52,2	30/96,8	$< 0,001$
Степень поражения легких по данным КТ ОГК			
КТ 1	0/0	4/12,9	0,128
КТ 2	12/52,2	15/48,4	0,783
КТ 3	10/43,5	12/38,7	0,724
КТ 4	1/4,4	0/0	0,426
Исходы КТ, <i>улучшение</i>	5/21,7	5/16,1	0,600
<i>без изменений</i>	10/43,5	15/48,4	0,721
<i>ухудшение</i>	8/34,8	11/35,5	0,957
Тяжесть состояния согласно шкале NEWS			
NEWS 1-4 балла	22/95,7	27/87,1	0,380
NEWS 5-6 баллов	1/4,4	2/6,5	1,0
NEWS ≥ 7 баллов	0/0	2/6,5	0,502
Неблагоприятные исходы COVID-19			
Среднетяжелое течение	6/26,1	14/45,2	0,152
Тяжелое течение	17/73,9	17/54,8	
Перевод в ОРИТ	1/4,3	3/9,7	0,628

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки, КТ 1 – компьютерная томография 1 степени тяжести; КТ 2 - компьютерная томография 2 степени тяжести; КТ 3 - компьютерная

томография 3 степени тяжести; КТ 4 - компьютерная томография 4 степени тяжести; NEWS – шкала оценки тяжести состояния пациента; ГПН – глюкоза плазмы натощак.

Таблица 10. Сравнение групп с HbA1c \geq 6,0% и $<$ 6,0% по количественным показателям

Показатель	Основная группа (HbA1c \geq 6,0%) n = 23	Группа контроля (HbA1c $<$ 6,0%) n = 31	p
	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]	
HbA1c, %	6,1 [6,0; 6,4]	5,6 [5,3; 5,8]	-
Возраст, годы	58 [55,5; 65,0]	53 [46,0; 57,0]	0,005
ИМТ, кг/м ²	30,0 [28,7; 34,6]	29,4 [26,9; 34,2]	0,372
ОТ, см	103 [100,5; 115]	101 [95,0; 114,0]	0,286
Длительность госпитализации, койко-дней	10 [8,5; 13,5]	9 [8; 13]	0,372
Показатели углеводного обмена			
ГПН при поступлении, ммоль/л	5,7 [5,4; 6,7]	5,1 [4,7; 5,9]	0,003
ГПН на третьи сутки, ммоль/л	5,8 [5,1; 6,9]	5,2 [4,7; 5,5]	0,007
ГПН на седьмые сутки, ммоль/л	5,1 [4,8; 5,6]	5,1 [4,7; 5,4]	0,937
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	7,5 [5,4; 8,1]	5,7 [5,2; 6,9]	0,017
Сатурация кислорода, %			
При поступлении	95 [93,3; 96]	94,5 [93; 97]	0,765
Третьи сутки	95 [92; 96]	96 [94; 97]	0,151
Седьмые сутки	95 [94,3; 97]	97 [96; 98]	0,018
Лимфоциты, 10⁹/л			
При поступлении	1,0 [0,8; 1,4]	1,2 [0,9; 1,5]	0,118
Третьи сутки	1,0 [0,8; 1,5]	1,2 [0,9; 1,7]	0,086
Седьмые сутки	1,5 [1,0; 1,8]	1,8 [1,3; 2,2]	0,060
СРБ, мг/л			
При поступлении	80,4 [48,4; 121,4]	55,1 [19,9; 118,7]	0,363
Третьи сутки	35,3 [18,2; 68,3]	16,1 [6,5; 31,5]	0,009
Седьмые сутки	9,3 [2,7; 14,8]	3,5 [1,3; 11,7]	0,102
Фибриноген, г/л			
При поступлении	7,5 [6,1; 8,2]	6,4 [5,2; 7,7]	0,113

Примечание. Количественные показатели представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [Q1; Q3]. SpO₂ – сатурация кислорода; ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии, СРБ – С-реактивный белок; ГПН – глюкоза плазмы натощак.

В группах исследования не получено значимых различий по факторам риска развития СД, степени повреждения легких по данным КТ, тяжести состояния по шкале NEWS при поступлении.

ГПН $\geq 6,1$ ммоль/л при поступлении, а также постпрандиальная гликемия $\geq 7,8$ ммоль/л отмечались в большем числе случаев в основной группе, по сравнению с группой контроля. Также закономерны более высокие значения медиан уровней ГПН при поступлении и на третьи сутки, а также постпрандиальной гликемии в первой группе. На седьмые сутки в основной группе доля пациентов с ГПН $\geq 6,1$ ммоль/л снизилась с 39,1% до 4,4% ($p=0,008$), в группе контроля – с 12,9% до 9,7% ($p=1,0$). Случаи повышения уровня ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л на седьмые сутки госпитализации в обеих группах зафиксированы не были.

Группы сравнения сопоставимы по уровню SpO₂, лимфоцитов, СРБ, фибриногена при поступлении, а также длительности госпитализации. В группе больных с HbA1c $\geq 6,0\%$ наблюдалось ниже значение SpO₂ на седьмые сутки и выше уровень СРБ на третьи сутки. Исходы по данным КТ от улучшения степени поражения легочной ткани до ухудшения в группах наблюдения сопоставимы.

Таким образом, у пациентов с коронавирусной инфекцией, не имеющих в анамнезе СД, выявлена высокая распространенность НУО (41,7%), которые диагностировались по уровню HbA1c. Нормализация гипергликемии на седьмые сутки госпитализации после разрешения инфекционного процесса свидетельствует о транзиторном характере выявленных нарушений, а их высокая распространенность позволяет предположить диабетогенные свойства вируса SARS-CoV-2.

В дальнейшем проводилось изучение роли HbA1c и ГПН в данной когорте больных ($n=72$), как факторов неблагоприятного прогноза.

2.2. Роль повышения глюкозы плазмы натощак и гликированного гемоглобина в развитии неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19 без сахарного диабета в анамнезе

Для оценки роли повышения ГПН в развитии неблагоприятного исхода при коронавирусной инфекции в данной когорте больных без СД ($n=72$) проведен анализ ROC-кривых (Таблица 11).

Таблица 11. Анализ ROC-кривых прогнозирования вероятности тяжелого течения COVID-19 и лечения в ОРИТ в зависимости от уровня гликемии ($n=72$)

Точка «cut-off»	AUC \pm SE	95% ДИ	Se,%/ Sp,%	p
Тяжелое течение COVID-19				
ГПН при поступлении $\geq 5,1$ ммоль/л	0,563 \pm 0,068	0,430 – 0,697	74,4/24,2	0,357
ГПН на третьи сутки $\geq 5,1$ ммоль/л	0,621 \pm 0,067	0,490 – 0,751	71,1/51,5	0,081
ГПН на седьмые сутки $\geq 4,9$ ммоль/л	0,597 \pm 0,067	0,465 – 0,729	61,5/42,4	0,158
Лечение в ОРИТ				
ГПН при поступлении $\geq 6,3$ ммоль/л	0,581 \pm 0,177	0,234 – 0,927	60,0/82,1	0,550
ГПН на третьи сутки $\geq 5,4$ ммоль/л	0,492 \pm 0,155	0,188 – 0,797	60,0/56,1	0,955

ГПН на седьмые сутки $\geq 5,1$ ммоль/л	0,516 \pm 0,145	0,232 – 0,801	60,0/47,8	0,903
---	-------------------	---------------	-----------	-------

Примечание. AUC – area under the curve (площадь под кривой); SE – standard error (стандартная ошибка); 95%ДИ – доверительный интервал; Se – Sensitivity (чувствительность); Sp – Specificity (специфичность); ГПН – глюкоза плазмы натощак; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

Исходя из полученных результатов анализа ROC-кривых, не получено статистически значимой модели прогнозирования вероятностей тяжелого течения COVID-19 и перевода в ОРИТ для отобранных «критических точек» ГПН (n=72) во все периоды наблюдения.

При проведении корреляционного анализа получены статистически значимые обратные связи уровня ГПН с SpO₂ при поступлении, на третьи и седьмые сутки госпитализации, с лимфоцитами при поступлении и на третьи сутки, а также прямая корреляционная связь со значением СРБ на третьи сутки (Таблица 12).

Таблица 12. Корреляционный анализ взаимосвязи ГПН с клинико-лабораторными показателями (n=72)

Показатели	ГПН при поступлении	ГПН на третьи сутки	ГПН на седьмые сутки
SpO ₂	$\rho=-0,332$, p=0,004	$\rho=-0,325$, p=0,006	$\rho=-0,247$, p=0,037
Лимфоциты	$\rho=-0,258$, p=0,029	$\rho=-0,525$, p <0,001	$\rho=-0,133$, p=0,266
СРБ	$\rho=0,197$, p=0,097	$\rho=0,257$, p=0,031	$\rho=0,084$, p=0,483
Фибриноген	$\rho=0,076$, p=0,528	-	-

Примечание: ГПН – глюкоза плазмы натощак; SpO₂ – сатурация кислорода; СРБ – С-реактивный белок, ρ – коэффициент корреляции Спирмена.

Наибольшие изменения клинико-лабораторных параметров с увеличением ГПН на 1 ммоль/л, полученные методом парной линейной регрессии, наблюдаются для SpO₂ – снижение на 1,4% и СРБ – повышение на 13,2 мг/л при поступлении, для уровня лимфоцитов на третьи сутки госпитализации – уменьшение на 0,3 10^9 /л (Таблица 13).

Таблица 13. Зависимость клинико-лабораторных показателей от уровня ГПН у больных COVID-19 без СД (n=72)

Показатели	R	R ²	p	a ₁	a ₀
SpO ₂ при поступлении	0,541	0,292	<0,001	-1,39	102,5
SpO ₂ на третьи сутки	0,280	0,078	0,018	-0,864	99,8
SpO ₂ на седьмые сутки	0,079	0,006	0,510	-0,195	97,3
Лимфоциты при поступлении	0,157	0,025	0,188	-0,099	1,85
Лимфоциты на третьи сутки	0,416	0,173	<0,001	-0,264	2,82
Лимфоциты на седьмые сутки	0,059	0,004	0,620	-0,090	2,28

СРБ при поступлении	0,247	0,061	0,036	13,19	4,96
СРБ на третьи сутки	0,269	0,073	0,023	9,260	-13,7
СРБ на седьмые сутки	0,009	0,0	0,940	0,112	9,06

Примечание: СД – сахарный диабет; SpO₂ – сатурация кислорода; ГПН – глюкоза плазмы натощак; СРБ – С-реактивный белок; R – коэффициент корреляции Пирсона; R² – коэффициент детерминации; a₁ – коэффициент регрессии; a₀ – константа, p – уровень значимости.

Построение модели прогнозирования неблагоприятных исходов в зависимости от уровня HbA1c в общей группе исследования (n=72) при анализе ROC-кривых показало следующие результаты. Отобранное значение HbA1c для тяжелого течения COVID-19 составило 5,8%, AUC=0,682±0,064 (95%ДИ: 0,56 – 0,81), p=0,008, Se – 76,9% и Sp – 57,6%. Уровень HbA1c ≥ 5,8% ассоциирован с тяжелым течением COVID-19 (ОШ=4,5; 95%ДИ: 1,64 – 12,5, p=0,003), но не влиял на вероятность перевода в ОРИТ (ОШ=2,7; 95%ДИ: 0,29 – 25,5, p=0,642). У больных с HbA1c ≥ 5,8% преобладала доля пациентов, имеющих ГПН ≥ 6,1 ммоль/л на вторые сутки госпитализации, в сравнении с пациентами с HbA1c < 5,8% – 40,9% и 10,7%, p=0,007, соответственно. По уровню гликемии на третьи (34,1% против 14,3%, p=0,099) и седьмые сутки госпитализации (13,6% против 10,7%, p=1,0) данные группы не имели различий. Прогнозирование вероятности перевода в ОРИТ у пациентов без СД в зависимости от уровня HbA1c не показало статистически значимых результатов: AUC=0,512±0,15 (95%ДИ: 0,22 – 0,80), p=0,929 (Рисунок 38).

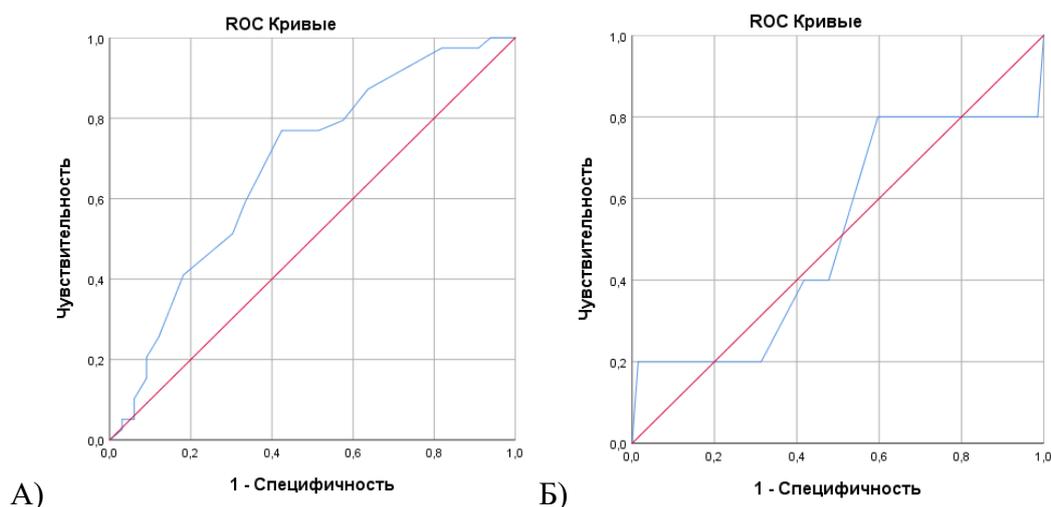


Рисунок 38. ROC-кривые оценки прогностического значения уровня HbA1c на тяжелое течение COVID-19 (А) и вероятность перевода в ОРИТ (Б) у больных без СД

Прогнозирование вероятности перевода на ИВЛ и смертельного исхода в зависимости от уровня HbA1c и ГПН с помощью анализа ROC-кривых не проводилось в связи с отсутствием данных событий в исследуемой выборке пациентов.

При анализе связи уровня HbA1c с показателями воспаления и дыхательной недостаточности получены прямые корреляционные связи со значением СРБ в трех точках исследования и обратные корреляционные связи с SpO₂ на третьи и седьмые сутки. В отличие от полученных результатов для ГПН, не наблюдалось значимой корреляции HbA1c с содержанием лимфоцитов. Данные представлены в Таблице 14.

Таблица 14. Корреляционный анализ взаимосвязи HbA1c с клинико-лабораторными показателями у пациентов с COVID-19 без СД

Показатели	HbA1c
SpO ₂ при поступлении	$\rho = -0,214, p=0,072$
SpO ₂ на третьи сутки	$\rho = -0,313, p=0,007$
SpO ₂ на седьмые сутки	$\rho = -0,352, p=0,002$
Лимфоциты при поступлении	$\rho = -0,145, p=0,223$
Лимфоциты на третьи сутки	$\rho = -0,223, p=0,060$
Лимфоциты на седьмые сутки	$\rho = -0,191, p=0,107$
СРБ при поступлении	$\rho = 0,266, p=0,024$
СРБ на третьи сутки	$\rho = 0,396, p=0,001$
СРБ на седьмые сутки	$\rho = 0,235, p=0,047$

Примечание: СД – сахарный диабет; SpO₂ – сатурация кислорода; СРБ – С-реактивный белок; ρ – коэффициент корреляции Спирмена.

Результаты анализа зависимости уровня клинико-лабораторных показателей от концентрации HbA1c, выполненные с помощью метода парной линейной регрессии, представлены в Таблице 15.

Таблица 15. Зависимость клинико-лабораторных показателей от уровня HbA1c у больных COVID-19 без СД

Показатели	R	R ²	p	a ₁	a ₀
SpO ₂ при поступлении	0,377	0,142	0,001	-2,865	111,197
SpO ₂ на третьи сутки	0,426	0,182	<0,001	-3,670	116,358
SpO ₂ на седьмые сутки	0,299	0,089	0,011	-1,353	104,142
Лимфоциты при поступлении	0,111	0,012	0,352	-0,208	2,490
Лимфоциты на третьи сутки	0,256	0,065	0,030	-0,449	3,952
Лимфоциты на седьмые сутки	0,138	0,019	0,248	-0,383	4,049
СРБ при поступлении	0,259	0,067	0,028	40,907	-157,72
СРБ на третьи сутки	0,370	0,137	0,001	35,1	-167,159
СРБ на седьмые сутки	0,262	0,069	0,026	6,015	-25,493

Примечание: СД – сахарный диабет; SpO₂ – сатурация кислорода; ГПН – глюкоза плазмы натощак; СРБ – С-реактивный белок; R – коэффициент корреляции Пирсона; R² – коэффициент детерминации; a₁ – коэффициент регрессии; a₀ – константа, p – уровень значимости.

Согласно представленным данным, наибольшие изменения клинико-лабораторных маркеров с каждым повышением уровня HbA1c на 1,0% наблюдаются при поступлении – увеличение концентрации СРБ на 40,9 мг/л, и на третьи сутки госпитализации – снижение SpO₂ на 3,7%, уровня лимфоцитов – на 0,4 10⁹/л.

Таким образом, показатель HbA1c \geq 5,8% у больных COVID-19, не имеющих в анамнезе СД, ассоциирован с более тяжелым течением инфекционного процесса. Повышение уровня HbA1c связано с ухудшением дыхательной недостаточности и возрастанием маркеров воспалительной реакции при коронавирусной инфекции. Гипергликемия является прогностически неблагоприятным фактором, приводящим к тяжелому течению COVID-19, даже у больных без СД.

РАЗДЕЛ 3. Влияние ожирения, диагностированного по индексу массы тела, и абдоминального ожирения, рассчитанного по окружности талии, на развитие неблагоприятных исходов у пациентов с коронавирусной инфекцией с сахарным диабетом 2 типа и без такового

Несмотря на высокую распространенность ожирения в исследуемой выборке – 38,8% (343 пациента), а также преобладание пациентов с ожирением в группе больных СД2 типа (57,3% против 24,8%, $p < 0,001$), не получено значимого влияния $ИМТ \geq 30,0$ кг/м² на смертельный исход при COVID-19 как в группе больных СД2 типа (ОШ=1,0; 95%ДИ: 0,59 – 1,70, $p=0,997$), так и у пациентов без диабета (ОШ=1,3; 95%ДИ: 0,71 – 2,39, $p=0,392$). Ожирение в группе без диабета повышало вероятность тяжелого течения COVID-19 (ОШ=1,97; 95%ДИ: 1,1 – 3,53, $p=0,022$), однако у больных СД2 типа не влияло на данный показатель (ОШ=1,42; 95%ДИ: 0,77 – 2,65, $p=0,263$).

Исходя из полученных результатов, третий этап исследования состоял в более подробном изучении и сравнении пациентов с ожирением и без ожирения. Всего в анализ включено 367 участников, которые разделялись на первую группу пациентов, имеющих ожирение, $ИМТ \geq 30,0$ кг/м² ($n=185$), и вторую группу – участников без ожирения, $ИМТ < 30,0$ кг/м² ($n=182$).

В исследуемых группах имелись гендерные различия с преобладанием числа женщин в группе с ожирением: мужчин в первой группе – 29,2%, во второй – 43,4%, женщин – 70,8% и 56,6%, соответственно ($p=0,005$). Медиана возраста у пациентов с ожирением составила 62 [55; 72] года, у больных без ожирения – 66 [58; 74] лет, $p=0,005$. Распространенность сопутствующих заболеваний закономерно преобладала у больных с ожирением: ГБ (81,6% против 63,2%, $p < 0,001$), ИБС (25,4% против 16,5%, $p=0,036$), СД2 типа (58,9% против 35,2%, $p < 0,001$), патологии органов дыхания (11,9% против 4,4%, $p=0,019$). По наличию ХСН (21,6% против 15,4%, $p=0,124$), онкологическим заболеваниям (10,8% против 16,5%, $p=0,113$), ХБПС3а и более (45,9% vs 42,3%, $p=0,483$) исследуемые группы не различались.

Анализ групп наблюдения по клинико-лабораторным параметрам показал следующие результаты. У пациентов с ожирением, по сравнению с группой без ожирения, отмечались ниже уровни SpO₂ на седьмые сутки пребывания в стационаре, выше значения ГПН при поступлении и на седьмые сутки, а также уровень лимфоцитов при поступлении. Однако, группы не различались по показателям воспалительной реакции: уровню СРБ, ЛДГ, D-димера, фибриногена, ИЛ-6 (Таблица 16).

Таблица 16. Характеристика пациентов с ожирением и без ожирения по клинико-лабораторным показателям

Показатель	Первая группа (ИМТ \geq 30,0 кг/м ²), n=185	Вторая группа (ИМТ<30,0 кг/м ²), n=182	p
	Me [Q1-Q3]	Me [Q1-Q3]	
ИМТ, кг/м ²	34,9 [32,1; 40,1]	26,0 [23,3; 27,9]	<0,001
Рост, см	165 [160; 170]	168 [162; 175]	0,060
Вес, кг	98 [85; 110,5]	72 [64; 81]	<0,001
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	62,0 [47,0; 75,0]	63,0 [44,3; 75,0]	0,720
ФВ ЛЖ, %	58 [55; 60]	60 [55; 60,8]	0,346
SpO ₂ при поступлении, %	95 [93; 97]	95 [93; 97]	0,060
SpO ₂ на седьмые сутки, %	96 [92; 97]	96 [94; 98]	0,034
ГПН при поступлении, ммоль/л	7,6 [5,9; 11,0]	6,5 [5,7; 8,8]	0,001
ГПН на седьмые сутки, ммоль/л	7,2 [5,5; 10,4]	6,3 [5,3; 9,1]	0,012
Лейкоциты при поступлении, 10 ⁹ /л	6,2 [4,6; 7,9]	5,6 [4,5; 7,6]	0,288
Лейкоциты на седьмые сутки, 10 ⁹ /л	6,1 [4,8; 9,8]	6,7 [5,0; 9,4]	0,699
Лимфоциты при поступлении, 10 ⁹ /л	1,2 [0,8; 1,9]	1,1 [0,7; 1,6]	0,013
Лимфоциты на седьмые сутки, 10 ⁹ /л	1,2 [0,8; 1,7]	1,2 [0,7; 1,6]	0,364
Нейтрофилы при поступлении, 10 ⁹ /л	3,9 [3,0; 5,5]	4,0 [2,6; 5,5]	0,580
Нейтрофилы на седьмые сутки, 10 ⁹ /л	4,1 [2,9; 7,5]	4,6 [2,9; 7,3]	0,454
СРБ при поступлении, мг/л	61,8 [24,2; 127,4]	59,4 [24,9; 109,8]	0,477
СРБ на седьмые сутки, мг/л	10,1 [3,6; 24,7]	8,2 [3,2; 38,8]	0,842
ЛДГ при поступлении, Ед/л	324,0 [252,6; 399,3]	297,6 [240,2; 426,4]	0,276
ЛДГ на седьмые сутки, Ед/л	314,5 [250,9; 446,0]	304,9 [232,2; 431,8]	0,185
Фибриноген при поступлении, г/л	6,6 [5,7; 7,9]	6,8 [5,6; 7,5]	0,394
Фибриноген на седьмые сутки, г/л	4,6 [3,0; 6,0]	4,2 [2,8; 5,8]	0,412
D-димер при поступлении, нг/мл	400,0 [263,0; 720,0]	428,0 [245,0; 765,0]	0,906
D-димер на седьмые сутки, нг/мл	390,0 [251,0; 875,5]	460,0 [227,0; 900,0]	0,388
ИЛ-6, пг/мл	47,6 [17,9; 218,0]	33,4 [24,4; 68,8]	0,871

Примечание. Количественные показатели представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [Q1; Q3]. ИМТ – индекс массы тела; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; SpO₂ – сатурация

кислорода; ГПН – глюкоза плазмы натощак, СРБ – С-реактивный белок, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, ИЛ-6 – интерлейкин-6.

Доля пациентов, имевших КТ3 степени, преобладала в первой группе исследования – 29,7% против 19,2%, ($p=0,019$) (Рисунок 39).

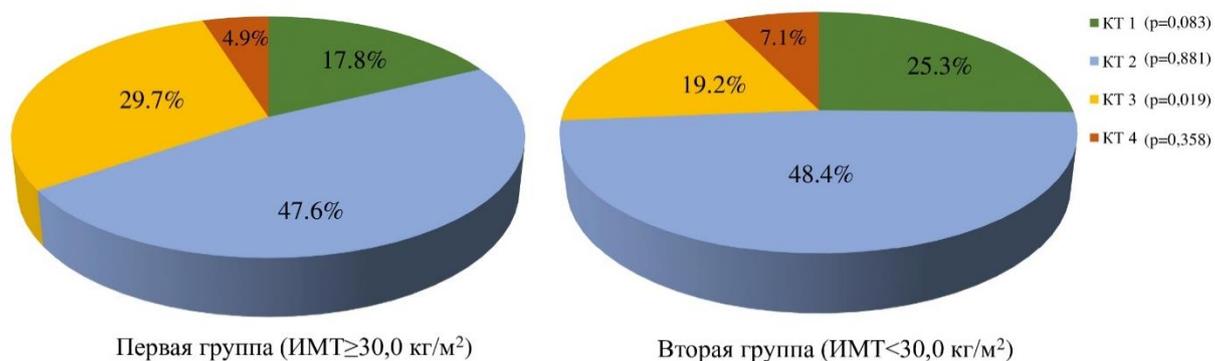


Рисунок 39. Распределение участников исследования по степени поражения легочной ткани по результатам компьютерной томографии органов грудной клетки

Примечание. КТ 1 – компьютерная томография 1 степени тяжести, КТ 2 - компьютерная томография 2 степени тяжести, КТ 3 - компьютерная томография 3 степени тяжести, КТ 4 - компьютерная томография 4 степени тяжести.

Группы наблюдения сопоставимы по длительности госпитализации (10 против 10 койко-дней, $p=0,829$), получаемой патогенетической терапии COVID-19 ГИБП (62,7% против 61,5%, $p=0,818$) и ГКС (32,4% против 36,8%, $p=0,378$).

У больных с ожирением отмечалось более тяжелое течение инфекции – 55,1% против 41,8% пациентов во второй группе ($p=0,010$), и, соответственно, ожирение, диагностированное как ИМТ $\geq 30,0$ кг/м², приводило к повышению шанса развития тяжелой степени COVID-19 в 1,7 раза (95%ДИ: 1,13 – 2,59). При этом больные COVID-19 с ожирением и без ожирения не различались по доле пациентов, переведенных в ОРИТ (23,8% против 19,8%, $p=0,353$), нуждающихся в ИВЛ (14,6% против 13,2%, $p=0,697$), а также по смертельным исходам (21,1% против 18,1%, $p=0,477$)

Таким образом, наличие ожирения (ИМТ $\geq 30,0$ кг/м²) повышает вероятность тяжелого течения коронавирусной инфекции, однако не влияет на летальный исход.

Для дальнейшего изучения влияния морбидного ожирения на неблагоприятный исход COVID-19, проводился анализ среди больных с морбидным ожирением ($n=84$) и участников без ожирения (ИМТ $\leq 30,0$ кг/м²) ($n=182$). Данные представлены в Таблицах 17 и 18.

Таблица 17. Характеристика групп с морбидным ожирением и без ожирения

Параметры	Группа морбидного ожирения, n=84	Группа без ожирения, n=182	p
	n/%	n/%	
Мужской пол	17/ 20,2	79/ 43,4	<0,001
Женский пол	67/ 79,8	103/ 56,6	
Гипертоническая болезнь	76/ 90,5	115/ 63,2	<0,001
Ишемическая болезнь сердца	22/ 26,2	30/ 16,5	0,064
Хроническая сердечная недостаточность	21/ 25,0	28/ 15,4	0,060
Сахарный диабет 2 типа	51/ 60,7	64/ 35,2	<0,001
Хроническая болезнь почек С3а и более	44/ 52,4	77/ 42,3	0,125
Патология органов дыхания	13/ 15,5	8/ 4,4	0,003
Онкологические заболевания	11/ 13,1	30/ 16,5	0,477
КТ 1 степени	13/ 15,5	46/ 25,3	0,074
КТ 2 степени	37/ 44,0	88/ 48,4	0,513
КТ 3 степени	28/ 33,3	35/ 19,2	0,012
КТ 4 степени	6/ 7,1	13/ 7,1	1,0
Генно-инженерная биологическая терапия	49/ 58,3	112/ 61,5	0,619
Терапия глюкокортикостероидами	28/ 33,3	67/ 36,8	0,582

Примечание. Качественные признаки представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) значений. КТ 1 – компьютерная томография 1 степени тяжести; КТ 2 - компьютерная томография 2 степени тяжести; КТ 3 - компьютерная томография 3 степени тяжести; КТ 4 - компьютерная томография 4 степени тяжести.

Таблица 18. Сравнение групп с морбидным ожирением и без ожирения по клинико-лабораторным показателям

Показатель	Группа морбидного ожирения, n=84	Группа без ожирения, n=182	p
	Me [Q1-Q3]	Me [Q1-Q3]	
ИМТ, кг/м ²	40,6 [37,6; 44,2]	26,0 [23,3; 27,9]	<0,001
Рост, см	165 [160; 170]	168 [162; 175]	0,067
Вес, кг	112 [100; 125]	72 [64; 81]	<0,001
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	58,5 [41,8; 74,0]	63,0 [44,3; 75,0]	0,428
ФВ ЛЖ, %	59 [55; 63]	60 [55; 60,8]	0,671
SpO ₂ при поступлении, %	94 [92; 96]	95 [93; 97]	0,031
SpO ₂ на седьмые сутки, %	96 [92; 97]	96 [94; 98]	0,184
Длительность госпитализации, койко-дней	10 [8; 12]	10 [8; 13]	0,757

ГПН при поступлении, ммоль/л	7,8 [6,2; 11,3]	6,5 [5,7; 8,8]	0,002
ГПН на седьмые сутки, ммоль/л	7,3 [5,8; 10,8]	6,3 [5,3; 9,1]	0,005
Лейкоциты при поступлении, $10^9/л$	6,5 [4,9; 8,2]	5,6 [4,5; 7,6]	0,073
Лейкоциты на седьмые сутки, $10^9/л$	6,4 [4,9; 12,0]	6,7 [5,0; 9,4]	0,398
Лимфоциты при поступлении, $10^9/л$	1,3 [0,9; 2,1]	1,1 [0,7; 1,6]	0,006
Лимфоциты на седьмые сутки, $10^9/л$	1,3 [0,9; 1,7]	1,2 [0,7; 1,6]	0,322
Нейтрофилы при поступлении, $10^9/л$	3,9 [3,2; 6,1]	4,0 [2,6; 5,5]	0,318
Нейтрофилы на седьмые сутки, $10^9/л$	4,2 [3,0; 10,8]	4,6 [2,9; 7,3]	0,471
СРБ при поступлении, мг/л	54,7 [23,4; 128,7]	59,4 [24,9; 109,8]	0,722
СРБ на седьмые сутки, мг/л	11,5 [3,8; 28,1]	8,2 [3,2; 38,8]	0,859
ЛДГ при поступлении, Ед/л	329,3 [263,5; 427,7]	297,6 [240,2; 426,4]	0,134
ЛДГ на седьмые сутки, Ед/л	333,3 [253,7; 459,2]	304,9 [232,2; 431,8]	0,117
Фибриноген при поступлении, г/л	6,7 [5,5; 8,1]	6,8 [5,6; 7,5]	0,439
Фибриноген на седьмые сутки, г/л	4,7 [3,0; 5,8]	4,2 [2,8; 5,8]	0,572
Д-димер при поступлении, нг/мл	400,0 [284,0; 750,0]	428,0 [245,0; 765,0]	0,896
Д-димер на седьмые сутки, нг/мл	375,5 [251,8; 600,0]	460,0 [227,0; 900,0]	0,206
ИЛ-6, пг/мл	47,6 [17,5; 310,5]	33,4 [24,4; 68,8]	0,858

Примечание. Количественные показатели представлены в виде медианы и интерквартильного размаха $Me [Q1; Q3]$. ИМТ – индекс массы тела; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; SpO_2 – сатурация кислорода; ГПН – глюкоза плазмы натощак, СРБ – С-реактивный белок, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, ИЛ-6 – интерлейкин-6.

Как и в группах с ожирением и без ожирения, больные с морбидным ожирением отличались преобладанием числа женщин, большей долей ГБ, СД2 типа и патологии органов дыхания, КТЗ степени, а также имели ниже SpO_2 при поступлении, выше уровни ГПН при поступлении и на седьмые сутки, более высокое значение лимфоцитов при поступлении. У участников в первой группе, в сравнении с пациентами без ожирения, отмечалась более тяжелая степень течения инфекционного процесса (56,0% против 41,8%, $p=0,031$; ОШ=1,77; 95% ДИ: 1,05

– 2,97). Однако, группы не различались по количеству переведенных в ОРИТ пациентов (21,4% против 19,8%, $p=0,756$), нуждающихся в ИВЛ (10,7% против 13,2%, $p=0,570$), частоте смертельных исходов (20,2% против 18,1%, $p=0,683$).

Таким образом, наличие морбидного ожирения также не влияет на летальный исход при COVID-19, но увеличивает вероятность тяжести течения инфекционного процесса.

В дальнейшем в общей когорте больных ($n=367$) проводился анализ ROC-кривых для выявления оптимального значения ИМТ, влияющего на прогноз COVID-19. Полученная ROC-кривая прогнозирования тяжести течения коронавирусной инфекции в зависимости от ИМТ характеризовалась значением $AUC=0,580\pm 0,03$ (95% ДИ: 0,52 – 0,64), $p=0,008$. Пороговое значение ИМТ составляло 29,0 кг/м² с показателями Se – 62,9%, Sp – 50,8%. При ИМТ $\geq 29,0$ кг/м² повышался шанс развития тяжелого течения коронавирусной инфекции в 1,7 раза (95%ДИ: 1,13 – 2,6, $p=0,011$), однако не наблюдалось увеличение вероятности перевода в ОРИТ (ОШ=1,07; 95%ДИ: 0,65 – 1,77, $p=0,780$), ИВЛ (ОШ=0,94; 95%ДИ: 0,52 – 1,71, $p=0,849$), смертельного исхода (ОШ=1,04; 95%ДИ: 0,62 – 1,75, $p=0,877$).

Согласно проведенному ROC-анализу для показателя ИМТ не получено статически значимых моделей прогнозирования вероятности лечения в ОРИТ ($AUC=0,515\pm 0,04$ (95% ДИ: 0,45 – 0,59), $p=0,677$), потребности в ИВЛ ($AUC=0,484\pm 0,04$ (95% ДИ: 0,40 – 0,57), $p=0,714$), летального исхода ($AUC=0,520\pm 0,04$ (95% ДИ: 0,45 – 0,59), $p=0,607$) (Рисунок 40).

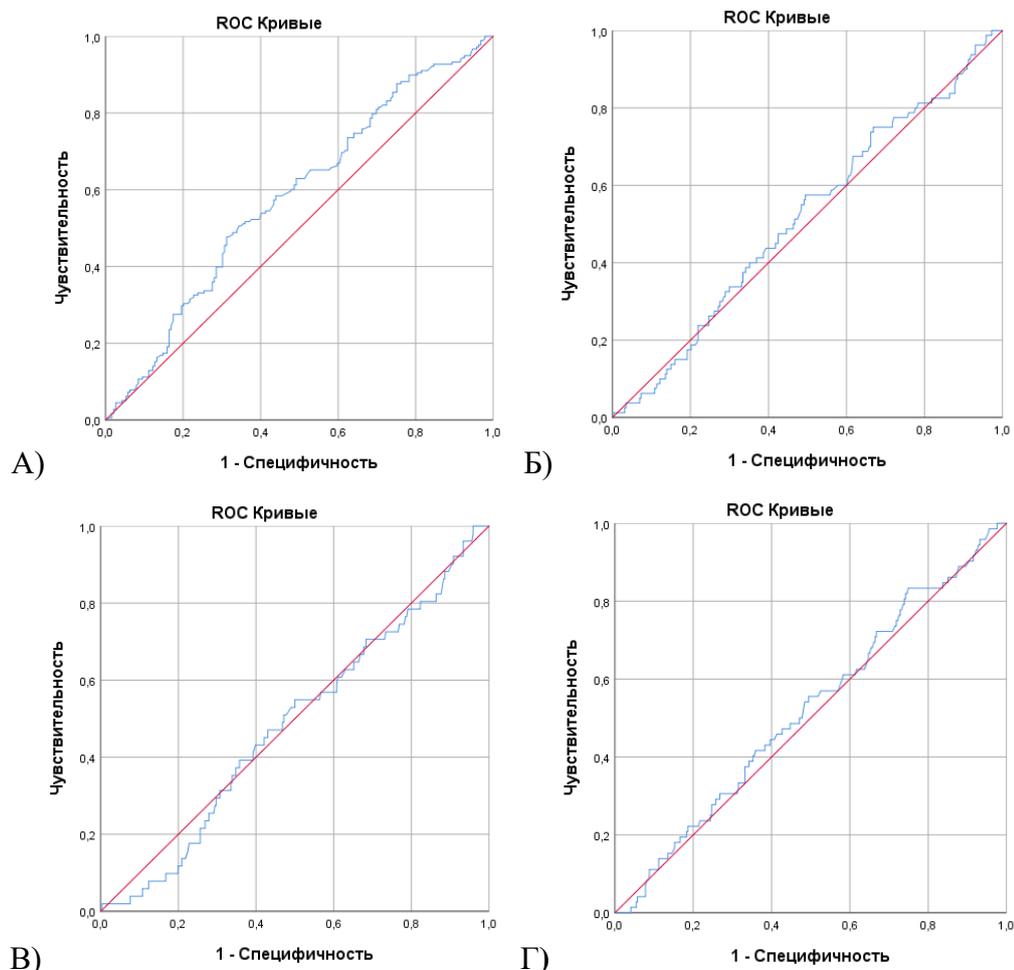


Рисунок 40. ROC-кривые оценки прогностического значения ИМТ на тяжесть течения COVID-19 (А), вероятность перевода в ОРИТ (Б) и на ИВЛ (В), вероятность смертельного исхода (Г) в общей когорте больных

Учитывая гендерные различия с преобладанием мужчин в группе без ожирения, а женщин в группе с ожирением, проводился анализ влияния пола среди пациентов с ожирением ($n=185$). Данная когорта больных разделялась на группу мужчин с ожирением ($n=54$) и группу женщин с ожирением ($n=131$). У мужчин с ожирением отмечался более молодой возраст – 58 лет у мужчин против 63 лет у женщин, $p=0,001$. Количество больных, имевших сопутствующую патологию и неблагоприятные исходы, в исследуемых группах не различалось (Таблица 19).

Таблица 19. Характеристика пациентов с ожирением в зависимости от пола

Параметры	Мужчины с ожирением, $n=54$	Женщины с ожирением, $n=131$	p
	n/%	n/%	
Гипертоническая болезнь	42/ 77,8	109/ 83,2	0,408
Ишемическая болезнь сердца	17/ 31,5	30/ 22,9	0,223

Хроническая сердечная недостаточность	10/ 18,5	30/ 22,9	0,510
Сахарный диабет 2 типа	27/ 50,0	82/ 62,6	0,113
Хроническая болезнь почек С3а и более	22/ 40,7	63/ 48,1	0,362
Патология органов дыхания	3/ 5,6	19/ 14,5	0,132
Онкологические заболевания	3/ 5,6	17/ 13,0	0,194
КТ 1 степени	10/ 18,5	23/ 17,6	1,0
КТ 2 степени	28/ 51,9	60/ 45,8	0,454
КТ 3 степени	14/ 25,9	41/ 31,3	0,467
КТ 4 степени	2/ 3,7	7/ 5,3	1,0
Среднетяжелое течение	27/ 50,0	56/ 42,8	0,367
Тяжелое течение	27/ 50,0	75/ 57,3	
Лечение в ОРИТ	8/ 14,8	36/ 27,5	0,066
Потребность в ИВЛ	5/ 9,3	22/ 16,8	0,253
Смертельный исход	12/ 22,2	27/ 20,6	0,807

Примечание. Качественные признаки представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) значений. КТ 1 – компьютерная томография 1 степени тяжести; КТ 2 - компьютерная томография 2 степени тяжести; КТ 3 - компьютерная томография 3 степени тяжести; КТ 4 - компьютерная томография 4 степени тяжести; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; ИВЛ – искусственная вентиляция легких.

Таким образом, у больных с ожирением и коронавирусной инфекцией не выявлено статистически значимого влияния пола на исходы COVID-19.

В связи с отсутствием данных о влиянии ожирения, рассчитанного по ИМТ, на смертельный исход пациентов с COVID-19, проведен анализ воздействия ОТ на исходы COVID-19 в общей группе пациентов (n=100). Первоначально, выборка больных разделялась согласно критериям ВОЗ, 1997г. по высокому риску развития метаболических осложнений, связанных с ожирением: в первую группу включены мужчины с ОТ ≥ 102 см и женщины с ОТ ≥ 88 см (n=66), в группу контроля – мужчины с ОТ < 102 и женщины с ОТ < 88 см (n=34). Среди больных с абдоминальным ожирением преобладали пациенты, имеющие COVID-19 тяжелой степени (42,4% против 20,6%, $p=0,030$) и переведенные в ОРИТ (27,3% против 8,8%, $p=0,039$). Однако, по доле больных, нуждающихся в ИВЛ (19,7% против 5,9%, $p=0,081$) и смертельным исходам (21,2% против 5,9%, $p=0,081$) не получено статистической значимости.

Согласно критериям абдоминального ожирения IDF, 2005г., пациенты разделились на первую группу с ОТ ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин (n=85) и вторую группу с ОТ < 94 у мужчин и < 80 см у женщин (n=15). Также выявлено преобладание переведенных в ОРИТ пациентов в первой группе (24,7% vs 0,0%, $p=0,036$). При этом данные группы наблюдения не

различались по тяжелому течению (38,8% vs 13,3%, $p=0,078$), количеству больных на ИВЛ (17,7% vs 0,0%, $p=0,118$), смертельным исходам (18,8% vs 0,0%, $p=0,120$).

Дальнейший этап исследования состоял в более подробном анализе зависимости вероятности наступления неблагоприятных исходов от ОТ ($n=100$). Первоначально когорта больных разделялась по гендерному фактору. У мужчин для прогнозирования тяжелого течения коронавирусной инфекции отобрано значения ОТ ≥ 104 см, имеющее характеристики ROC-кривой $AUC=0,625\pm 0,11$ (95%ДИ 0,40 – 0,85), Se – 50%, Sp – 72,2%, однако без статистической значимости ($p=0,368$). Аналогичное значение ОТ (104 см), полученное для вероятности перевода в ОРИТ, не имело значимых результатов – $AUC=0,643\pm 0,13$ (95%ДИ 0,39 – 0,89), $p=0,432$. Также ОТ ≥ 104 см у мужчин не приводила к возрастанию вероятности развития коронавирусной инфекции тяжелой степени (ОШ=2,6; 95%ДИ: 0,39-17,5, $p=0,362$) и перевода в ОРИТ (ОШ=5,0; 95%ДИ: 0,38-66,0, $p=0,249$), согласно вычислению ОШ. Учитывая отсутствие смертельных исходов и случаев ИВЛ у мужчин, анализ ROC-кривых данных событий не проводился.

В популяции женщин при прогнозировании вероятности тяжелого течения ($AUC=0,694\pm 0,06$; 95%ДИ 0,57 – 0,82, $p=0,005$, Se – 69%, Sp – 68,1%) и перевода в ОРИТ ($AUC=0,679\pm 0,07$; 95%ДИ 0,54 – 0,82, $p=0,022$, Se – 77,8%, Sp – 63,8%) «критическое значение» ОТ составило 101 см. Для потребности в ИВЛ ($AUC=0,601\pm 0,07$ (95%ДИ 0,46 – 0,75), $p=0,227$) и смертельных исходов ($AUC=0,633\pm 0,07$ (95%ДИ 0,49 – 0,78), $p=0,103$) у женщин не получено статистически значимых прогностических моделей. При этом ОТ ≥ 101 см у женщин повышала шанс развития тяжелого течения коронавирусной инфекции в 4,7 раза (95%ДИ: 1,75 – 12,9, $p=0,002$), перевода в ОРИТ – в 6,2 раза (95%ДИ: 1,80 – 21,2, $p=0,003$), потребности в ИВЛ – в 4,2 раза (95%ДИ: 1,21 – 14,9, $p=0,023$), смертельного исхода – в 4,8 раза (95%ДИ: 1,39 – 16,8, $p=0,012$).

В общей группе пациентов, без деления по гендерному фактору, ROC-кривая прогнозирования летального исхода в зависимости от ОТ, с характеристиками $AUC=0,631\pm 0,07$ (95% ДИ: 0,49 – 0,77), не имела статической значимости ($p=0,098$). Аналогичные результаты получены и для вероятности перевода пациентов на ИВЛ – $AUC=0,601\pm 0,07$ (95% ДИ: 0,46 – 0,74), $p=0,215$).

Изучение взаимосвязи тяжести течения COVID-19 от ОТ показало высокую вероятность тяжелого течения инфекции ($p=0,002$) при «критической точке», равной 101 см. ROC-кривая характеризовалась $AUC=0,685\pm 0,06$ (95% ДИ: 0,58 – 0,79), Se – 65,7%, Sp – 67,7%. Аналогичное значение ОТ отобрано при прогнозировании перевода в ОРИТ – 101 см, с $AUC=0,678\pm 0,06$ (95% ДИ: 0,56 – 0,80), $p=0,012$, с Se – 76,2%, Sp – 64,6% (Рисунок 41).

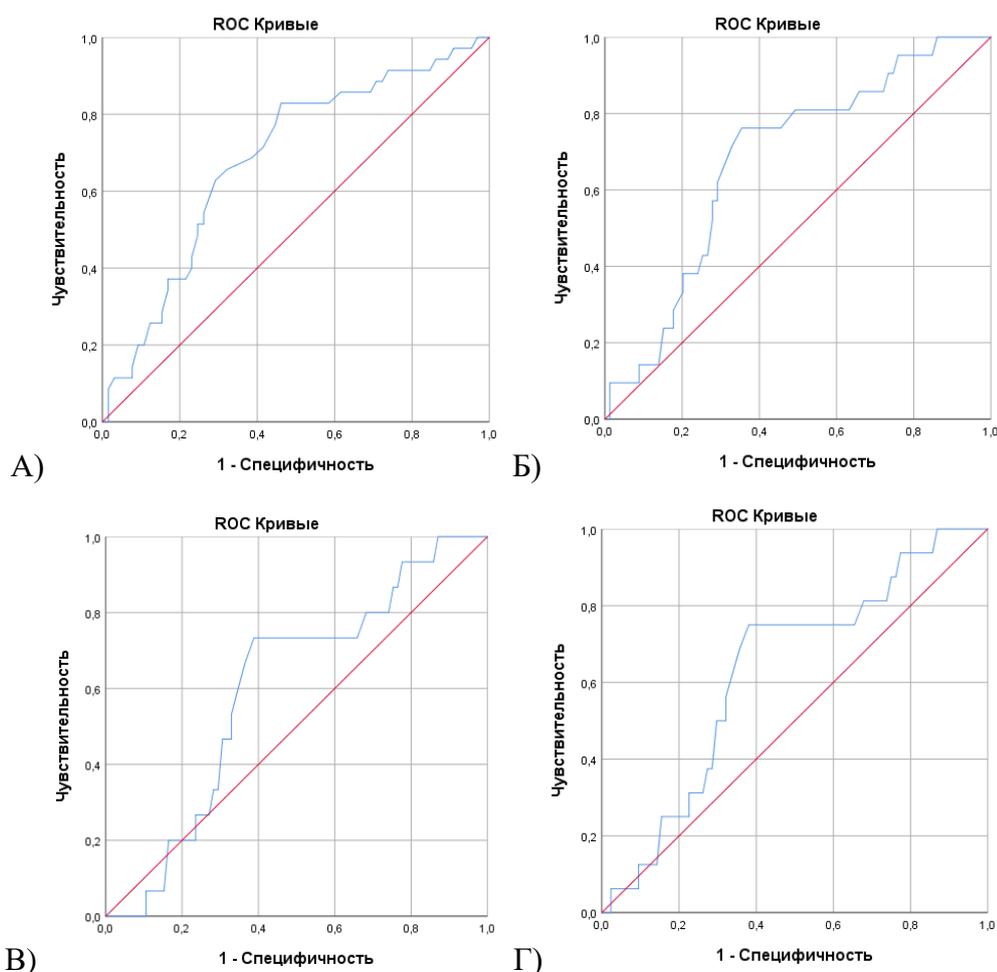


Рисунок 41. ROC-кривые оценки прогностического значения ОТ на вероятность тяжелого течения COVID-19 (А), перевода в ОРИТ (Б) и на ИВЛ (В), смертельного исхода (Г) в общей группе больных

Поэтому отобранное пороговое значение ОТ, равное 101 см, послужило точкой разделения пациентов на следующие группы: первая, пациенты с абдоминальным ожирением, $OT \geq 101$ см ($n=44$) и вторая – с $OT < 101$ см ($n=56$). Исследуемые группы не различались по полу и возрасту. В группе больных с абдоминальным ожирением закономерно преобладала доля сопутствующих заболеваний: ГБ, ИБС, ХСН, СД2 типа, ХБПС3а и более. По данным КТ ОГК при поступлении наличие КТ1 степени наблюдалась чаще во второй группе, тогда как КТ2 степени, наоборот, в группе с $OT \geq 101$ см. На седьмые сутки госпитализации КТ1 степени также преобладало в группе контроля, а по КТ2, КТ3 и КТ4 степени группы не имели различий. Количество участников с положительным результатом ПЦР на SARS-CoV-2 на седьмые сутки госпитализации в обеих группах сопоставимо (Таблица 20).

Таблица 20. Сравнение группы с абдоминальным ожирением (ОТ \geq 101 см) с группой контроля (ОТ < 101 см)

Параметры	Абдоминальное ожирение (ОТ \geq 101 см), n=44	Группа контроля (ОТ<101 см), n=56	p
	n/%	n/%	
Мужской пол	9/ 20,5	15/ 26,8	0,462
Женский пол	35/ 79,6	41/ 73,2	
Сопутствующая патология			
Гипертоническая болезнь	40/ 90,9	41/ 73,2	0,038
Ишемическая болезнь сердца	12/ 27,3	6/ 10,7	0,039
Хроническая сердечная недостаточность	13/ 29,6	6/ 10,7	0,022
Сахарный диабет 2 типа	30/ 68,2	27/ 48,2	0,045
Хроническая болезнь почек С3а и более	30/ 68,2	23/ 41,1	0,007
Патология органов дыхания	3/ 6,8	2/ 3,6	0,652
Онкологические заболевания	10/ 22,7	10/ 17,9	0,618
Лабораторная диагностика			
Положительный результат ПЦР на SARS-CoV-2 на седьмые сутки	17/ 38,6	20/ 35,7	0,764
Инструментальная диагностика			
КТ 1 степени при поступлении	22/ 50,0	39/ 69,6	0,046
КТ 2 степени при поступлении	20/ 45,5	14/ 25,0	0,032
КТ 3 степени при поступлении	2/ 4,6	3/ 5,4	1,0
КТ 4 степени при поступлении	0/ 0,0	0/ 0,0	-
КТ 1 степени на седьмые сутки	13/ 29,6	32/ 57,1	0,006
КТ 2 степени на седьмые сутки	16/ 36,4	12/ 21,4	0,099
КТ 3 степени на седьмые сутки	8/ 18,2	8/ 14,3	0,784
КТ 4 степени на седьмые сутки	7/ 15,9	3/ 5,4	0,101
Проводимая терапия COVID-19			
ГИБТ	39/ 88,6	50/ 89,3	1,0
Терапия ГКС	42/ 95,5	54/ 96,4	1,0

Примечание. Качественные признаки представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) значений. ОТ – окружность талии; ПЦР – полимеразная цепная реакция; КТ 1 – компьютерная томография 1 степени тяжести; КТ 2 - компьютерная томография 2 степени тяжести; КТ 3 - компьютерная томография 3 степени тяжести; КТ 4 - компьютерная томография 4 степени тяжести; ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия; ГКС – глюкокортикостероиды.

У пациентов с ОТ ≥ 101 см отмечались более низкие показатели SpO₂ при поступлении и на седьмые сутки пребывания в стационаре, а также высокие уровни ГПН, D-димера при динамическом наблюдении и маркеров воспалительной реакции на седьмые сутки госпитализации: лейкоцитов, нейтрофилов, СРБ, ЛДГ и лимфопения (Таблица 21).

Таблица 21. Сравнение группы с абдоминальным ожирением (ОТ ≥ 101 см) с группой контроля (ОТ < 101 см) по клинико-лабораторным показателям

Показатель	Абдоминальное ожирение (ОТ ≥ 101 см), n=44	Группа контроля (ОТ < 101 см), n=56	p
	Me [Q1-Q3]	Me [Q1-Q3]	
Возраст, лет	69 [60; 76]	64 [55; 73]	0,093
ИМТ, кг/м ²	33,9 [30,3; 39,9]	26,6 [23,6; 29,5]	<0,001
Рост, см	165 [161,8; 170,5]	165 [160; 175]	0,865
Вес, кг	94 [85; 110]	75 [64,8; 84,3]	<0,001
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	53,5 [41,8; 62,5]	65,5 [53,5; 75,0]	0,004
ФВ ЛЖ, %	58 [55; 60]	60 [56; 60]	0,284
SpO ₂ при поступлении, %	95 [93; 97]	96 [94; 97]	0,038
SpO ₂ на седьмые сутки, %	93 [91; 96]	96 [94; 98]	0,003
Длительность госпитализации, койко-дней	12 [9; 19]	11 [8; 13]	0,122
ГПН при поступлении, ммоль/л	8,9 [6,9; 15,2]	7,5 [6,0; 9,7]	0,017
ГПН на седьмые сутки, ммоль/л	10,1 [7,5; 13,2]	7,2 [5,6; 9,7]	<0,001
Лейкоциты при поступлении, 10 ⁹ /л	5,9 [4,7; 8,0]	5,7 [4,5; 6,9]	0,312
Лейкоциты на седьмые сутки, 10 ⁹ /л	10,1 [7,9; 12,5]	8,5 [6,2; 10,4]	0,022
Лимфоциты при поступлении, 10 ⁹ /л	1,1 [0,7; 1,6]	1,1 [0,8; 1,3]	0,565
Лимфоциты на седьмые сутки, 10 ⁹ /л	0,9 [0,4; 1,3]	1,2 [0,9; 1,5]	0,021
Нейтрофилы при поступлении, 10 ⁹ /л	4,1 [3,3; 5,8]	3,8 [2,7; 5,2]	0,233
Нейтрофилы на седьмые сутки, 10 ⁹ /л	8,2 [6,0; 10,3]	6,6 [5,1; 7,8]	0,013
СРБ при поступлении, мг/л	60,3 [21,0; 105,8]	38,5 [12,8; 96,3]	0,403
СРБ на седьмые сутки, мг/л	4,4 [2,0; 9,2]	2,6 [1,1; 5,7]	0,027
ЛДГ при поступлении, Ед/л	306,0 [249,2; 411,1]	261,2 [233,6; 350,9]	0,075
ЛДГ на седьмые сутки, Ед/л	358,2 [255,5; 518,3]	271,0 [221,4; 336,2]	0,002
Фибриноген при поступлении, г/л	6,4 [5,5; 7,1]	6,7 [5,3; 7,5]	0,246

Фибриноген на седьмые сутки, г/л	2,7 [2,1; 3,2]	2,6 [2,1; 3,0]	0,619
D-димер при поступлении, нг/мл	486 [230; 1070]	340 [141; 550]	0,010
D-димер на седьмые сутки, нг/мл	579,5 [267,5; 1117,5]	360,0 [175,5; 505,0]	0,027
ИЛ-6, пг/мл	52,2 [20,3; 82,1]	135,5 [94,7; 154,9]	0,505

Примечание. Количественные показатели представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [Q1; Q3]. ИМТ – индекс массы тела; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; SpO₂ – сатурация кислорода; ГПН – глюкоза плазмы натощак, СРБ – С-реактивный белок, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, ИЛ-6 – интерлейкин-6.

Группы сопоставимы по длительности госпитализации, получаемой терапии ГИБП и ГКС. Однако, у пациентов с ОТ ≥ 101 см использовались более высокие дозы тоцилизумаба, по сравнению с группой контроля – 324 [240; 400] и 200 [181; 320] мг, $p=0,025$, соответственно.

Частота неблагоприятных исходов преобладала в группе больных, имеющих абдоминальное ожирение: тяжелое течение COVID-19 (52,3% против 21,4%, $p=0,001$), лечение в ОРИТ (36,4% против 8,9%, $p=0,001$), потребность в ИВЛ (25,0% vs 7,1%, $p=0,022$), летальный исход (27,3% против 7,1%, $p=0,012$). Наличие ОТ ≥ 101 см у пациентов с COVID-19 в общей группе приводило к увеличению вероятности тяжелого течения инфекции в 4,0 раза (95%ДИ: 1,68 – 9,59), лечения в ОРИТ – в 5,8 раза (95%ДИ: 1,93 – 17,6), потребности в ИВЛ – в 4,3 раза (95%СИ: 1,27 – 14,8), наступления смертельного исхода – в 4,9 раза (95%ДИ: 1,45 – 16,4).

Следовательно, у больных COVID-19, имеющих ожирение, ОТ ≥ 101 см является наиболее значимым фактором, влияющим на неблагоприятный прогноз, по сравнению с показателем ИМТ.

Для более подробного изучения влияния ожирения у больных с СД2 типа и без такового исследуемая когорта пациентов ($n=367$) разделена на четыре подгруппы. В первую подгруппу включены пациенты с ожирением (ИМТ $\geq 30,0$ кг/м²) и СД2 типа ($n=109$), во вторую – с ожирением без СД ($n=76$), в третью – без ожирения, но имеющие СД2 типа ($n=64$), в четвертую – без ожирения и СД ($n=118$). Данные представлены в Таблицах 22 и 23.

Таблица 22. Сравнение подгрупп пациентов в зависимости от наличия/отсутствия ожирения и СД2 типа

Показатель	Подгруппа 1. Ожирение+СД2, n=109	Подгруппа 2. Ожирение без СД, n=76	Подгруппа 3. СД2 без ожирения, n=64	Подгруппа 4. Без Ожирения и СД, n=118	p
	n/%	n/%	n/%	n/%	
Мужской пол	27/24,8	27/35,5	32/50,0	47/39,8	0,007, p ₁₋₃ =0,004, p ₁₋₄ =0,047
Женский пол	82/75,2	49/64,5	32/50,0	71/60,2	
Сопутствующая патология					
Гипертоническая болезнь	99/90,8	52/68,4	51/79,7	64/54,2	<0,001, p ₁₋₂ <0,001, p ₁₋₄ <0,001, p ₃₋₄ =0,001
Ишемическая болезнь сердца	29/26,6	18/23,7	16/25,0	14/11,9	0,030, p ₁₋₄ =0,028
Хроническая сердечная недостаточность	31/28,4	9/11,8	14/21,9	14/11,9	0,004, p ₁₋₂ =0,021, p ₁₋₄ =0,010
ХБПС3а и более	58/53,2	27/35,5	31/48,4	46/39,0	0,053
Патология органов дыхания	13/11,9	9/11,8	0/0,0	8/6,8	0,024
Онкологические заболевания	8/7,3	12/15,8	16/25,0	14/11,9	0,010, p ₁₋₃ =0,007
Степень тяжести по данным КТ ОГК при поступлении					
КТ 1 степени	21/19,3	12/15,8	17/26,6	29/24,6	0,331
КТ 2 степени	49/45,0	39/51,3	28/43,8	60/50,9	0,663
КТ 3 степени	34/31,2	21/27,6	15/23,4	20/17,0	0,082
КТ 4 степени	5/4,6	4/5,3	4/6,3	9/7,6	0,816
Проводимая терапия COVID-19					
ГИБП	66/60,6	50/65,8	44/68,8	68/57,6	0,431
ГКС	39/35,8	21/27,6	28/43,8	39/33,1	0,242
Неблагоприятный исход COVID-19					
Среднетяжелое течение	50/45,9	33/43,4	35/54,7	71/60,2	0,066
Тяжелое течение	59/54,1	43/56,6	29/45,3	47/39,8	

Перевод в ОРИТ	30/27,5	14/18,4	15/23,4	21/17,8	0,282
Потребность в ИВЛ	21/19,3	6/7,9	11/17,2	13/11,0	0,097
Смертельный исход	25/22,9	14/18,4	14/21,9	19/16,1	0,580

Примечание. Качественные признаки представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) значений. СД2 типа – сахарный диабет 2 типа; КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки; КТ 1 – компьютерная томография 1 степени тяжести; КТ 2 - компьютерная томография 2 степени тяжести; КТ 3 - компьютерная томография 3 степени тяжести; КТ 4 - компьютерная томография 4 степени тяжести; ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия; ГКС – глюкокортикостероиды.

Таблица 23. Сравнение подгрупп пациентов в зависимости от наличия/отсутствия ожирения и СД2 типа по клинико-лабораторным параметрам

Показатель	Подгруппа 1. Ожирение+СД2, n=109	Подгруппа 2. Ожирение без СД, n=76	Подгруппа 3. СД2 без ожирения, n=64	Подгруппа 4. Без Ожирения и СД, n=118	p
	Me [Q1-Q3]	Me [Q1-Q3]	Me [Q1-Q3]	Me [Q1-Q3]	
Возраст, лет	63 [55; 72]	61,5 [51,8; 72]	69 [63,5; 74,3]	63,5 [57; 74]	0,007, p ₁₋₃ =0,019, p ₂₋₃ =0,009
ИМТ, кг/м ²	35,0 [32,3; 41,0]	34,8 [31,5; 37,9]	26,2 [24,2; 28,2]	25,4 [23,0; 27,8]	<0,001*
Рост, см	165 [160; 170]	168 [161; 173,5]	167 [162; 176,3]	168 [162; 174]	0,1
Вес, кг	99 [86; 113]	98 [85; 109]	75 [66,8; 81]	71 [61; 81]	<0,001*
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	58 [41; 72]	68,5 [51,8; 78,5]	60 [40; 72]	67 [48,5; 76,8]	0,010, p ₁₋₂ =0,013
ФВ ЛЖ, %	57,5 [55; 60]	58 [55; 60]	59 [55; 60]	60 [55; 62,3]	0,607
SpO ₂ при поступлении, %	95 [92; 96]	94 [93; 97]	95 [93; 97]	95 [93; 97]	0,281
SpO ₂ на седьмые сутки, %	96 [91,8; 97]	96 [92,5; 97]	96 [92,5; 97]	96 [94; 98]	0,118
Длительность госпитализации, койко-дней	10 [8; 13]	9,5 [7; 13]	10 [8; 12,3]	10 [8; 14]	0,961
ГПН при поступлении, ммоль/л	9,6 [7,0; 14,3]	6,3 [5,7; 7,1]	9,7 [7,5; 13,9]	5,9 [5,5; 6,7]	<0,001*

ГПН на седьмые сутки, ммоль/л	9,4 [6,4; 12,8]	5,8 [5,3; 7,0]	9,5 [6,7; 11,2]	5,6 [5,1; 6,7]	<0,001*
Лейкоциты при поступлении, 10 ⁹ /л	6,3 [4,7; 7,9]	6,1 [4,6; 8,0]	6,5 [5,1; 8,1]	5,3 [4,2; 7,4]	0,068
Лейкоциты на седьмые сутки, 10 ⁹ /л	6,3 [4,9; 9,8]	5,9 [4,4; 9,7]	7,2 [5,4; 10,0]	6,5 [4,6; 8,8]	0,563
Лимфоциты при поступлении, 10 ⁹ /л	1,2 [0,9; 1,8]	1,2 [0,8; 1,9]	1,0 [0,7; 1,6]	1,1 [0,7; 1,6]	0,104
Лимфоциты на седьмые сутки, 10 ⁹ /л	1,1 [0,8; 1,7]	1,2 [1,0; 1,7]	1,2 [0,7; 1,7]	1,2 [0,7; 1,5]	0,508
Нейтрофилы при поступлении, 10 ⁹ /л	4,0 [3,1; 5,6]	3,6 [2,9; 5,5]	4,3 [3,3; 6,1]	3,7 [2,5; 5,1]	0,122
Нейтрофилы на седьмые сутки, 10 ⁹ /л	4,4 [2,9; 7,7]	3,7 [2,5; 7,3]	5,3 [3,1; 7,4]	4,5 [2,8; 6,8]	0,437
СРБ при поступлении, мг/л	72,1 [27,3; 133,5]	46,7 [21,5; 109,7]	75,7 [36,9; 117,0]	51,7 [18,4; 100,3]	0,046
СРБ на седьмые сутки, мг/л	10,6 [4,0; 24,6]	9,3 [3,5; 25,5]	6,5 [2,7; 44,7]	9,2 [3,5; 33,6]	0,855
ЛДГ при поступлении, Ед/л	316,7 [250,7; 386,6]	328,6 [260,9; 441,9]	296,3 [244,1; 403,3]	297,6 [235,0; 427,1]	0,520
ЛДГ на седьмые сутки, Ед/л	330,2 [247,7; 451,6]	312,7 [259,9; 422,6]	306,6 [230,8; 466,2]	298,8 [234,9; 415,4]	0,598
Фибриноген при поступлении, г/л	6,9 [6,1; 7,9]	6,3 [5,5; 7,7]	6,9 [5,9; 7,9]	6,6 [5,4; 7,4]	0,090
Фибриноген на седьмые сутки, г/л	4,7 [3,1; 6,1]	4,1 [2,9; 5,9]	3,6 [2,5; 5,7]	4,5 [2,9; 6,0]	0,340
Д-димер при поступлении, нг/мл	400 [267,5; 710]	389,5 [246,8; 783,8]	442,5 [251,8; 781,5]	420,5 [247; 680,8]	0,976
Д-димер на седьмые сутки, нг/мл	375,5 [248,5; 647,5]	400 [259; 968]	542 [272,5; 1079]	456 [220; 900]	0,632
ИЛ-6, пг/мл	53 [19; 249]	39,9 [17,6; 111,3]	44,3 [30,9; 116,8]	29,3 [23,2; 37,3]	0,642

Примечание. Количественные показатели представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [Q1; Q3]. СД2 типа – сахарный диабет 2 типа; ИМТ – индекс массы тела; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; SpO₂ – сатурация кислорода; ГПН – глюкоза плазмы натощак, СРБ – С-реактивный белок, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, ИЛ-6 – интерлейкин-6.

*при попарных сравнениях получены аналогичные значения p-value между каждой из групп.

Подгруппы исследования различались по полу: число женщин преобладало у пациентов, имеющих ожирение и СД2 типа, тогда как количество мужчин – у участников с СД2 типа, но без ожирения. Больные с ожирением, но без диабета имели более молодой возраст. Закономерно, что больные в первой подгруппе отличались большей долей коморбидной патологии: ГБ, ИБС, ХСН. Патология органов дыхания встречалась чаще у больных с ожирением вне зависимости от наличия/отсутствия диабета, а онкологические заболевания преобладали у пациентов с СД2 типа без ожирения. По распространенности ХБПС3а и более подгруппы сопоставимы, хотя худшее значение СКФ наблюдалось при сочетании ожирения и СД2 типа. Участники исследования не имели различий по степени тяжести по данным КТ ОГК при поступлении и проводимой терапии коронавирусной инфекции. Отмечаются более высокие показатели ГПН при поступлении и на седьмые сутки госпитализации в подгруппах пациентов, имеющих СД2 типа вне зависимости от наличия ожирения, как и по уровню СРБ при поступлении. По остальным маркерам воспалительной реакции группы не отличались. Также не получено значимых различий по частоте развития неблагоприятных исходов: тяжелому течению инфекции, лечению в ОРИТ, потребности в ИВЛ и смертельным исходам.

Таким образом, независимо от наличия СД2 типа, ожирение не приводило к увеличению вероятности неблагоприятного исхода при COVID-19.

В дальнейшем проведен анализ ROC-кривых прогностического значения ИМТ, влияющего на неблагоприятный исход COVID-19, в группе больных СД2 типа (n=173). Как и в общей когорте больных, не выявлено статически значимых моделей прогнозирования вероятности перевода в ОРИТ (AUC=0,506±0,05 (95% ДИ: 0,41 – 0,60), p=0,898), на ИВЛ (AUC=0,467±0,06 (95% ДИ: 0,36 – 0,58), p=0,555), смертельного исхода (AUC=0,481±0,05 (95% ДИ: 0,38 – 0,58), p=0,719) в зависимости от ИМТ. В отличие от общей группы, у больных СД2 типа не выявлено достоверных результатов прогнозирования тяжелого течения COVID-19 от показателя ИМТ (AUC=0,583±0,04 (95% ДИ: 0,49 – 0,67), p=0,058) (Рисунок 42).

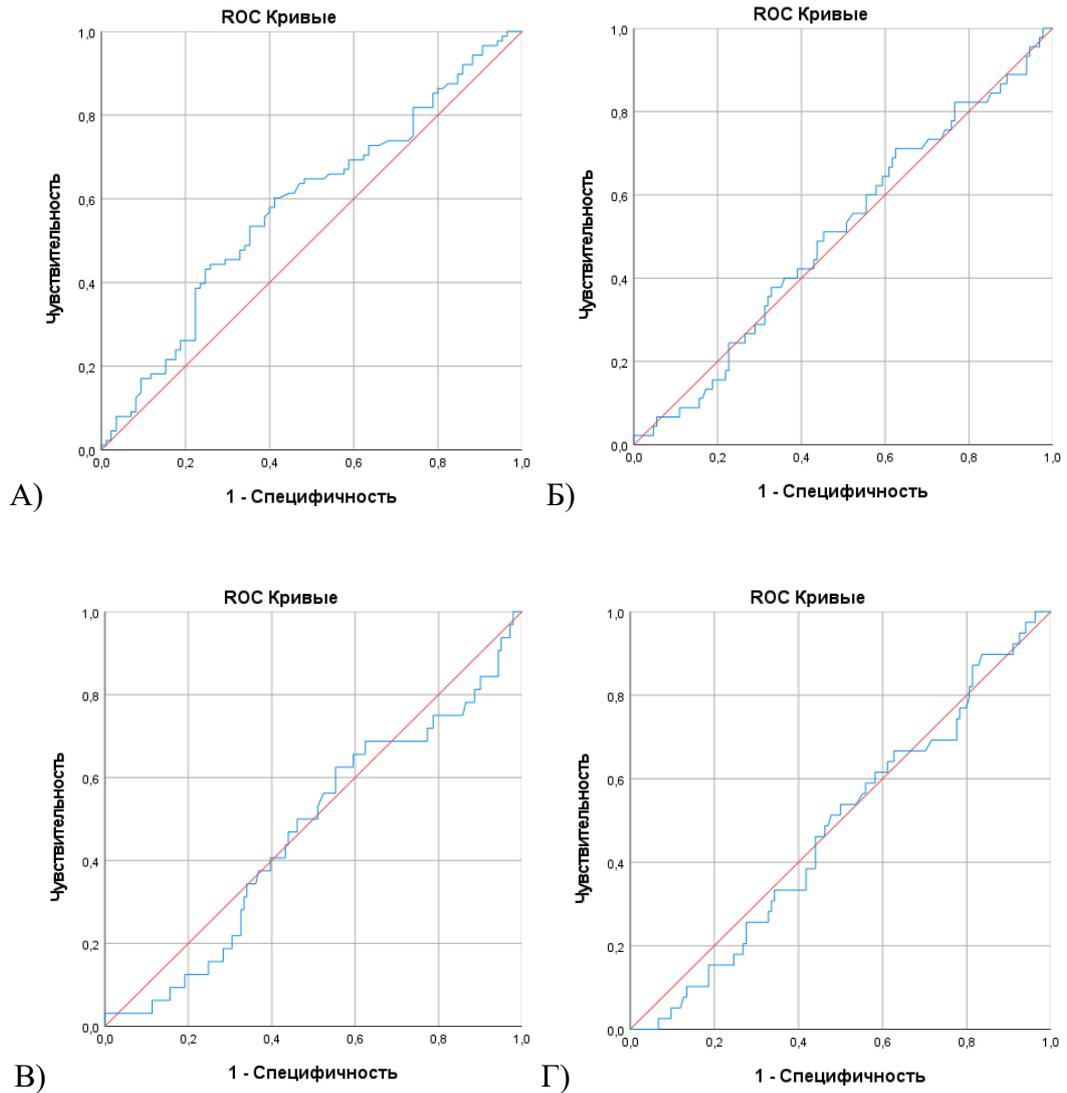


Рисунок 42. ROC-кривые оценки прогностического значения ИМТ у больных СД2 типа на вероятность тяжелого течения COVID-19 (А), перевода в ОРИТ (Б) и на ИВЛ (В), смертельного исхода (Г)

В группе пациентов без СД ($n=194$), получены аналогичные результаты. При анализе ROC-кривых не выявлено прогностического значения ИМТ на неблагоприятные исходы COVID-19: тяжелое течение ($AUC=0,580\pm 0,04$ (95% ДИ: 0,50 – 0,66), $p=0,055$), перевод в ОРИТ ($AUC=0,489\pm 0,05$ (95% ДИ: 0,39 – 0,59), $p=0,846$), потребность в ИВЛ ($AUC=0,451\pm 0,06$ (95% ДИ: 0,33 – 0,57), $p=0,486$), смертельный исход ($AUC=0,527\pm 0,06$ (95% ДИ: 0,41 – 0,64), $p=0,630$) (Рисунок 43).

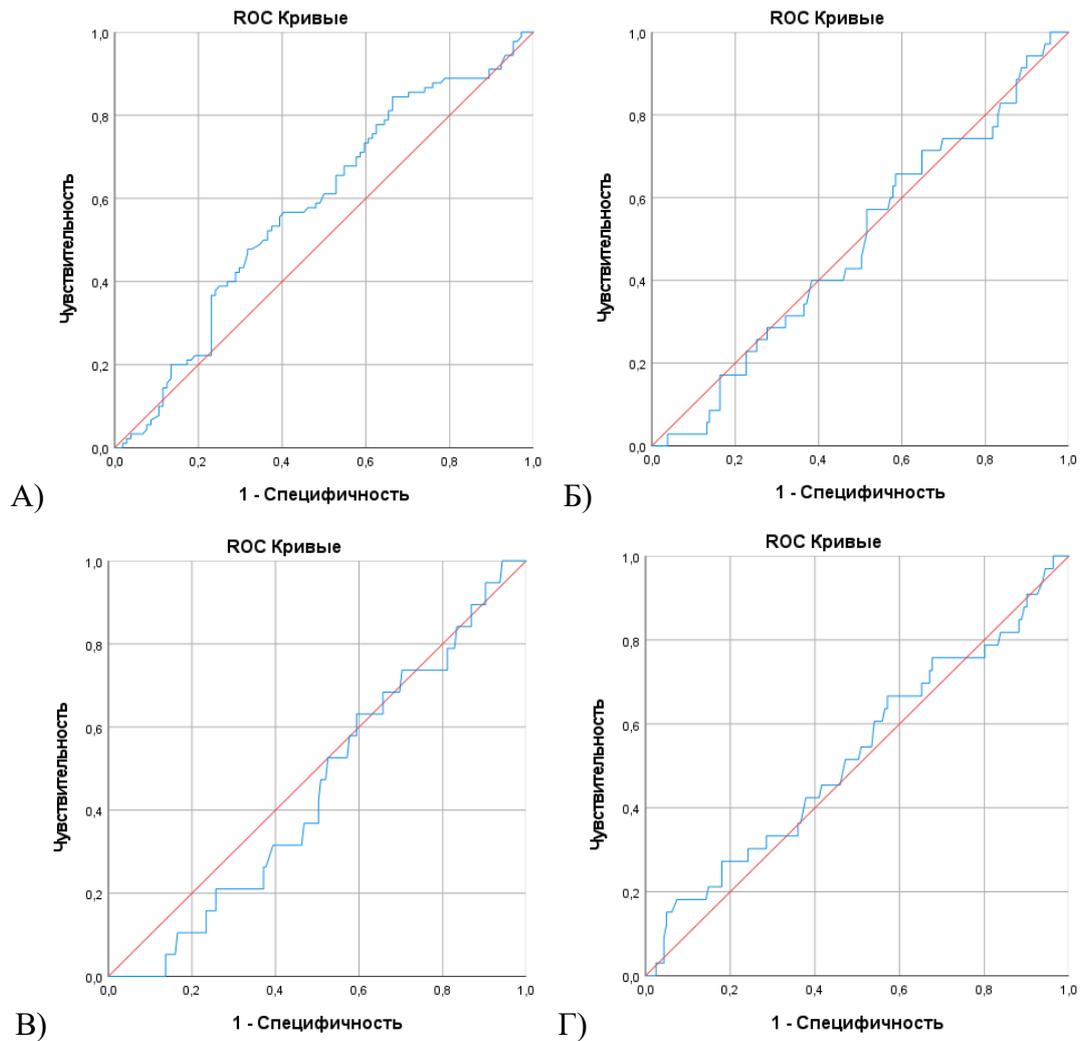


Рисунок 43. ROC-кривые оценки прогностического значения ИМТ у больных без СД на вероятность тяжелого течения COVID-19 (А), перевода в ОРИТ (Б) и на ИВЛ (В), смертельного исхода (Г)

ROC-анализ зависимости вероятности неблагоприятного исхода от ОТ в группе больных СД2 типа показал следующие результаты ($n=57$). При прогнозировании тяжелого течения COVID-19 у больных СД2 типа отобрано более высокое значение ОТ – 103 см, в сравнении с общей группой (101 см), с характеристиками $AUC=0,756\pm 0,07$ (95% ДИ: 0,63 – 0,89), $Se – 77,3\%$, $Sr – 71,4\%$, модель статистически значима ($p=0,001$). Аналогичное значение получено и для вероятности перевода в ОРИТ – 103 см, с $Se – 78,6\%$, $Sr – 62,8\%$, $AUC=0,677\pm 0,08$ (95% ДИ: 0,52 – 0,83), $p=0,048$). $OT \geq 103$ см у больных СД2 типа приводила к возрастанию шанса тяжелой степени COVID-19 в 8,5 раза (95% ДИ: 2,47-29,3, $p<0,001$), вероятности перевода в ОРИТ – в 6,2 раза (95%ДИ: 1,49-25,6, $p=0,012$), однако не влияла на потребность в ИВЛ ($ОШ=3,15$; 95%ДИ: 0,72 – 13,7, $p=0,167$) и летальный исход ($ОШ=3,79$; 95%ДИ: 0,89 – 16,2, $p=0,093$).

Также, как и в общей когорте больных, для потребности в ИВЛ ($AUC=0,563\pm 0,09$ (95% ДИ: 0,39 – 0,74), $p=0,536$) и вероятности смертельного исхода ($AUC=0,612\pm 0,09$ (95% ДИ: 0,44 – 0,79), $p=0,253$) не получено статистически значимых прогностических моделей (Рисунок 44).

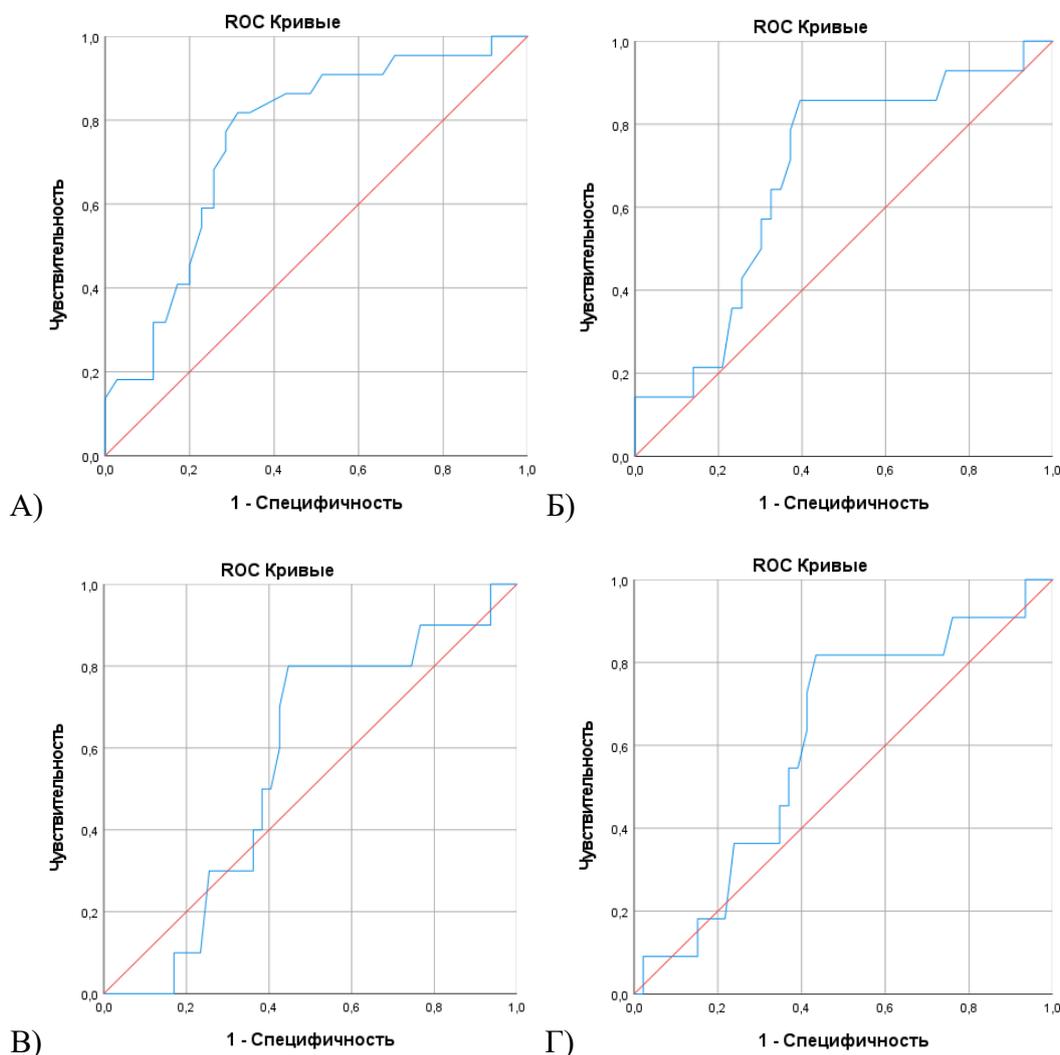


Рисунок 44. ROC-кривые оценки прогностического значения ОТ у больных СД2 типа на вероятность тяжелого течения COVID-19 (А), перевода в ОРИТ (Б) и на ИВЛ (В), смертельного исхода (Г)

У мужчин с СД2 типа отобранная точка ОТ, равно 100 см, прогнозирующая тяжелое течение, не имела статистической значимости ($AUC=0,615\pm 0,13$ (95% ДИ: 0,36 – 0,88), $p=0,497$). «Критическое значение» ОТ по данным ROC-кривой для перевода в ОРИТ составила 108 см, однако также без значимых результатов ($AUC=0,719\pm 0,11$ (95% ДИ: 0,49-0,94), $p=0,475$).

В когорте женщин с СД2 типа также, как и в группе больных СД2 типа без разделения по гендерному фактору, при прогнозировании тяжелого течения для ОТ получена точка cut-off, равная 103 см ($AUC=0,792\pm 0,08$ (95% ДИ: 0,64 – 0,94), $p=0,002$, Se – 83,3%, Sp – 72,7%). Аналогичное значение ОТ отобрано и для перевода в ОРИТ ($AUC=0,657\pm 0,09$ (95% ДИ: 0,47 –

0,84), $p=0,112$), потребности в ИВЛ ($AUC=0,532\pm 0,10$ (95% ДИ: 0,34 – 0,72), $p=0,767$), летального исхода ($AUC=0,588\pm 0,09$ (95% ДИ: 0,40 – 0,78), $p=0,396$), однако без статистически значимых результатов. $OT \geq 103$ см у женщин с СД2 типа способствовала увеличению шанса тяжелого течения в 13,3 раза (95% ДИ: 2,82 – 63,1, $p<0,001$), перевода в ОРИТ в 4,8 раза (95% ДИ: 1,08 – 21,8, $p=0,046$), однако не влияла на потребность в ИВЛ ($ОШ=2,67$; 95%ДИ: 0,58 – 12,3, $p=0,281$) и смертельный исход ($ОШ=3,28$; 95%ДИ: 0,72– 14,9, $p=0,163$).

В группе больных без СД ($n=43$) проведенный анализ ROC-кривых не выявил статистически значимых моделей прогнозирования неблагоприятных исходов в зависимости от ОТ: для тяжелого течения ($AUC=0,565\pm 0,09$ (95% ДИ: 0,34 – 0,74), $p=0,5$), перевода в ОРИТ ($AUC=0,645\pm 0,1$ (95% ДИ: 0,46 – 0,83), $p=0,230$) и на ИВЛ ($AUC=0,600\pm 0,12$ (95% ДИ: 0,37 – 0,83), $p=0,472$), смертельного исхода ($AUC=0,600\pm 0,12$ (95% ДИ: 0,37 – 0,83), $p=0,472$) (Рисунок 45).

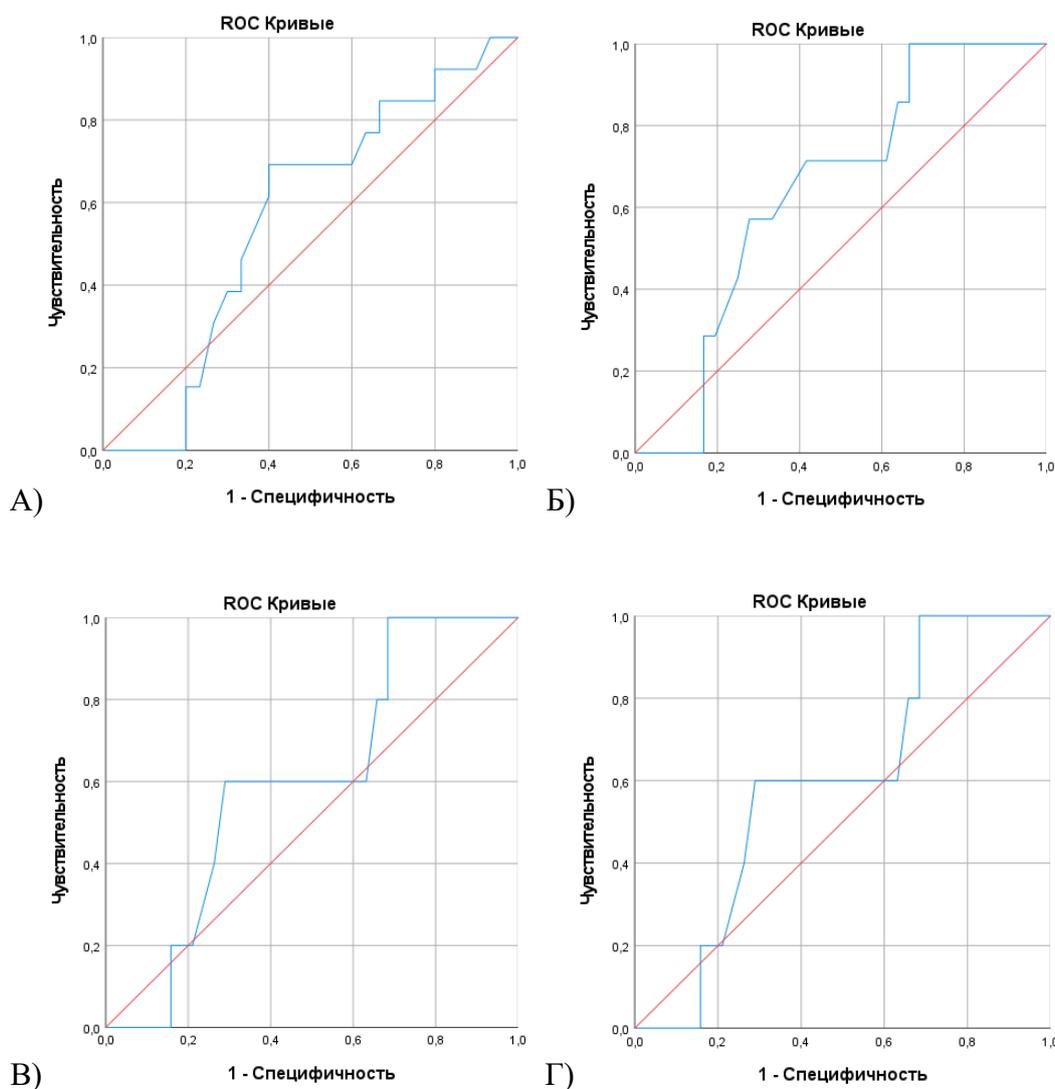


Рисунок 45. ROC-кривые оценки прогностического значения ОТ у больных без СД на вероятность тяжелого течения COVID-19 (А), перевода в ОРИТ (Б) и на ИВЛ (В), смертельного исхода (Г)

Таким образом, показатель ИМТ обладает низкой значимостью при прогнозировании неблагоприятных исходов COVID-19 как у пациентов с СД2 типа, так и без диабета. У больных СД2 типа ОТ ≥ 103 см приводила к увеличению вероятности тяжелого течения и перевода в ОРИТ, однако у больных без диабета не получено статистически значимой «критической точки» для данного показателя.

Проведенный корреляционный анализ взаимосвязи ИМТ и ОТ с клинико-лабораторными параметрами показал следующие результаты. Как в общей выборке больных, так и у лиц без диабета получены значимые корреляционные связи ИМТ с уровнем SpO₂, а также показателями ГПН и лимфоцитов, тогда как у пациентов с СД2 типа ИМТ не показал связь с изучаемыми параметрами.

Интересно, что ОТ, по сравнению с ИМТ, имела корреляционные связи с большим количеством показателей воспалительной реакции и тяжести течения COVID-19: в общей выборке пациентов – со значением SpO₂ и СКФ, уровнем ГПН, D-димера, ЛДГ, у больных без СД – с уровнем D-димера и лимфоцитов. У пациентов с СД2 типа ОТ коррелировала только с показателями SpO₂ (Таблица 24 и 25).

Таблица 24. Корреляционный анализ взаимосвязи ИМТ и ОТ с клинико-лабораторными показателями при поступлении в общей выборке

Показатели	ИМТ в общей выборке	ОТ в общей группе
SpO ₂	$\rho=- 0,129, p=0,013$	$\rho=- 0,294, p=0,003$
СКФ	$\rho=- 0,049, p=0,349$	$\rho=- 0,320, p=0,001$
ГПН	$\rho=0,190, p<0,001$	$\rho=0,207, p=0,039$
Лейкоциты	$\rho=0,048, p=0,361$	$\rho=0,107, p=0,291$
Лимфоциты	$\rho=0,166, p=0,001$	$\rho=0,107, p=0,288$
Нейтрофилы	$\rho=0,022, p= 0,674$	$\rho=0,105, p=0,299$
СРБ	$\rho=0,031, p=0,802$	$\rho=0,102, p=0,314$
Фибриноген	$\rho=0,031, p=0,558$	$\rho=- 0,017, p=0,867$
D-димер	$\rho=- 0,011, p=0,861$	$\rho=0,253 p=0,016$
ЛДГ	$\rho=0,078, p=0,139$	$\rho=0,197, p=0,049$
ИЛ-6	$\rho=0,052, p=0,649$	$\rho=0,160, p=0,525$

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; SpO₂ – сатурация кислорода; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ГПН – глюкоза плазмы натощак; СРБ – С-реактивный белок; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ИЛ-6 – интерлейкин-6; ρ – коэффициент корреляции Спирмена.

Таблица 25. Корреляционный анализ взаимосвязи ИМТ и ОТ с клинико-лабораторными показателями при поступлении у пациентов с СД2 типа и без диабета

Показатели	Группа СД2 типа		Группа без СД	
	ИМТ	ОТ	ИМТ	ОТ
SpO ₂	$\rho=-0,103, p=0,176$	$\rho=-0,304, p=0,021$	$\rho=-0,165, p=0,022$	$\rho=-0,143, p=0,359$
СКФ	$\rho=-0,131, p=0,087$	$\rho=-0,336, p=0,011$	$\rho=0,065, p=0,370$	$\rho=-0,189, p=0,224$
ГПН	$\rho=-0,053, p=0,496$	$\rho=0,011, p=0,932$	$\rho=0,172, p=0,018$	$\rho=0,109, p=0,485$
Лейкоциты	$\rho=-0,054, p=0,478$	$\rho=0,068, p=0,614$	$\rho=0,080, p=0,269$	$\rho=0,179, p=0,251$
Лимфоциты	$\rho=0,145, p=0,058$	$\rho=0,012, p=0,929$	$\rho=0,178, p=0,013$	$\rho=0,315, p=0,040$
Нейтрофилы	$\rho=-0,067, p=0,379$	$\rho=0,066, p=0,626$	$\rho=0,033, p=0,653$	$\rho=0,127, p=0,418$
СРБ	$\rho=-0,053, p=0,485$	$\rho=0,153, p=0,257$	$\rho=-0,001, p=0,983$	$\rho=-0,106, p=0,497$
Фибриноген	$\rho=-0,023, p=0,762$	$\rho=-0,034, p=0,800$	$\rho=0,011, p=0,882$	$\rho=-0,023, p=0,886$
D-димер	$\rho=-0,052, p=0,562$	$\rho=0,177, p=0,210$	$\rho=0,038, p=0,671$	$\rho=0,326, p=0,046$
ЛДГ	$\rho=0,068, p=0,376$	$\rho=0,255, p=0,055$	$\rho=0,096, p=0,182$	$\rho=0,058, p=0,713$
ИЛ-6	$\rho=-0,042, p=0,768$	$\rho=0,201, p=0,510$	$\rho=0,177, p=0,310$	$\rho=0,103, p=0,870$

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; SpO₂ – сатурация кислорода; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ГПН – глюкоза плазмы натощак; СРБ – С-реактивный белок; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ИЛ-6 – интерлейкин-6; ρ – коэффициент корреляции Спирмена.

Таким образом, у госпитализированных пациентов с COVID-19 ожирение (ИМТ $\geq 30,0$ кг/м²) не показало статистически значимого влияния на повышение вероятности летального исхода при коронавирусной инфекции независимо от наличия СД, но в общей группе пациентов приводило к увеличению шанса тяжелого течения заболевания в 1,7 раза. Показатель ИМТ отличался низкой прогностической значимостью в отношении неблагоприятных исходов COVID-19 как у пациентов с СД2 типа, так и без диабета. Полученная «критическая точка» ОТ ≥ 101 см у пациентов с COVID-19 в общей группе повышала шанс тяжелого течения инфекции в 4,0 раза (95%ДИ: 1,68 – 9,59, $p=0,001$), перевода в ОРИТ в 5,8 раза (95%ДИ: 1,93 – 17,6, $p=0,001$), потребности в ИВЛ в 4,3 раза (95%ДИ: 1,27 – 14,8, $p=0,022$), а вероятность летального исхода в 4,9 раза (95%ДИ: 1,45 – 16,4, $p=0,012$). У больных СД2 типа отобрано более высокое значение ОТ – ≥ 103 см, влияющее на вероятность тяжелого течения COVID-19 (ОШ=8,5; 95% ДИ: 2,47-29,3, $p<0,001$) и перевода в ОРИТ (ОШ=6,2; 95%ДИ: 1,49-25,6, $p=0,012$). Кроме того, ОТ коррелировала с большим количеством маркеров воспаления, в сравнении с ИМТ. Следовательно, абдоминальное ожирение (ОТ ≥ 101 см в общей группе и ≥ 103 см у больных СД2 типа) является наиболее значимым фактором прогнозирования неблагоприятного исхода при коронавирусной инфекции, по сравнению с ожирением, диагностированным на основании ИМТ.

РАЗДЕЛ 4. Оценка влияния исходной сахароснижающей терапии и особенностей компенсации углеводного обмена на течение коронавирусной инфекции у больных сахарным диабетом 2 типа

4.1. Влияние предшествующей до госпитализации в стационар по поводу коронавирусной инфекции сахароснижающей терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на исходы COVID-19

Сравнение исходной инсулинотерапии с метформином

Первоначальная оценка влияния предшествующей ССТ на исходы COVID-19 проводилась между препаратами инсулина и метформином. Из числа участников с известной исходной терапией диабета (n=287) первую группу исследования составили пациенты, получавшие только ИТ (n=62), вторую – только метформин (n=81), третью – метформин совместно с другими пероральными ССП (n=73). (Таблица 26 и 27).

Таблица 26. Сравнение групп пациентов, получавших исходно инсулин, метформин и комбинацию метформина с другими пероральными сахароснижающими препаратами

Параметры	Инсулинотерапия, n=62	Метформин, n=81	Метформин +ПССП, n=73	p
	n/%	n/%	n/%	
Мужской пол	26/ 41,9	37/ 45,7	22/ 30,1	0,127
Женский пол	36/ 58,1	44/ 54,3	51/ 69,9	
Сопутствующая патология				
Гипертоническая болезнь	58/ 93,6	66/ 81,5	66/ 90,4	0,065
Ишемическая болезнь сердца	33/ 53,2	11/ 13,6	15/ 20,6	<0,001, p ₁₋₂ <0,001, p ₁₋₃ <0,001
Хроническая сердечная недостаточность	23/ 37,1	13/ 16,1	17/ 23,3	0,014, p ₁₋₂ =0,012
Хроническая болезнь почек С3а и более	45/ 72,6	29/ 35,8	33/ 45,2	<0,001, p ₁₋₂ <0,001, p ₁₋₃ =0,002
Ожирение	39/ 62,9	55/ 67,9	43/ 58,9	0,509
Патология органов дыхания	7/ 11,3	8/ 9,9	3/ 4,1	0,264
Онкологические заболевания	12/ 19,4	7/ 8,6	7/ 9,6	0,109
Степень тяжести по данным КТ ОГК при поступлении				
КТ 1 степени	9/ 14,5	13/ 16,1	16/ 21,9	0,477
КТ 2 степени	26/ 41,9	37/ 45,7	38/ 52,1	0,487
КТ 3 степени	20/ 32,3	30/ 37,0	15/ 20,6	0,076
КТ 4 степени	7/ 11,3	1/ 1,2	4/ 5,5	0,035, p ₁₋₂ =0,029
Неблагоприятные исходы				

Среднетяжелое течение	22/ 35,5	38/46,9	39/ 53,4	0,110
Тяжелое течение	40/ 64,5	43/ 53,1	34/ 46,6	
Лечение в ОРИТ	25/ 40,3	11/ 13,6	18/ 24,7	0,001, p ₁₋₂ =0,001
Потребность в ИВЛ	16/ 25,8	9/ 11,1	13/ 17,8	0,073
Смертельный исход	18/ 29,0	2/ 2,5	8/ 11,0	<0,001, p ₁₋₂ <0,001, p ₁₋₃ =0,012, p ₂₋₃ =0,033

Примечание. Качественные признаки представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) значений. ПССП – пероральные сахароснижающие препараты; КТ 1 – компьютерная томография 1 степени тяжести; КТ 2 - компьютерная томография 2 степени тяжести; КТ 3 - компьютерная томография 3 степени тяжести; КТ 4 - компьютерная томография 4 степени тяжести; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; ИВЛ – искусственная вентиляция легких.

Таблица 27. Сравнение групп пациентов, получавших исходно инсулин, метформин и комбинацию метформина с другими пероральными сахароснижающими препаратами по клинико-лабораторным показателям

Показатель	Инсулинотерапия, n=62	Метформин, n=81	Метформин+ ПССП, n=73	p
	Me [Q1;Q3]	Me [Q1;Q3]	Me [Q1;Q3]	
Возраст, лет	67 [57,25; 74]	60 [55; 68]	64 [56; 71]	0,012, p ₁₋₂ =0,009
ИМТ, кг/м ²	32,3 [29,2; 38,7]	35,0 [31,2; 40,5]	31,6 [28,7; 35,9]	0,070
Рост, см	165,5 [164; 174,3]	165 [162; 176]	165 [162; 170]	0,821
Вес, кг	93 [83,3; 104,3]	94,5 [85,8;115,8]	90,5 [79,8; 108,5]	0,136
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	39,5 [10; 60]	66 [51; 75]	62 [54; 74]	<0,001, p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001
ФВ ЛЖ, %	55 [52; 58]	60 [59; 65]	57 [52; 60]	0,011, p ₁₋₂ =0,008
SpO ₂ при поступлении, %	94 [91; 96]	94 [93; 96]	95 [93; 96]	0,324
SpO ₂ на седьмые сутки, %	95 [90; 96]	96 [95; 97]	96 [94; 97]	<0,001, p ₁₋₂ <0,001, p ₁₋₃ =0,006
Длительность госпитализации, койко-дней	10 [8; 13]	11 [8; 12]	10 [8; 12]	0,841
Стаж диабета, лет	14,5 [10; 20]	4 [1,8; 9,3]	10 [4,5; 13,5]	<0,001, p ₁₋₂ <0,001, p ₂₋₃ =0,013
ГПН при поступлении, ммоль/л	10,3 [6,9; 12,7]	7,7 [6,5; 10,2]	9,9 [7,9; 15,6]	0,002, p ₂₋₃ =0,002

ГПН на седьмые сутки, ммоль/л	9,9 [7,3; 13,7]	6,8 [5,7; 8,8]	9,5 [7,2; 12,0]	<0,001, p ₁₋₂ <0,001 p ₂₋₃ <0,001
Лейкоциты при поступлении, 10 ⁹ /л	5,7 [4,4; 7,4]	5,9 [4,8; 7,8]	6,3 [5,1; 7,6]	0,370
Лейкоциты на седьмые сутки, 10 ⁹ /л	6,3 [4,6; 9,6]	5,9 [4,8; 7,8]	6,3 [5,3; 8,6]	0,351
Лимфоциты при поступлении, 10 ⁹ /л	1,0 [0,6; 1,4]	1,3 [1,0; 1,8]	1,3 [0,8; 1,7]	0,001, p ₁₋₂ =0,001, p ₁₋₃ =0,009
Лимфоциты на седьмые сутки, 10 ⁹ /л	0,9 [0,6; 1,3]	1,6 [1,1; 1,9]	1,3 [0,8; 1,7]	<0,001, p ₁₋₂ <0,001, p ₁₋₃ =0,025
Нейтрофилы при поступлении, 10 ⁹ /л	4,3 [3,0; 5,4]	3,9 [3,0; 5,4]	4,3 [3,3; 5,5]	0,622
Нейтрофилы на седьмые сутки, 10 ⁹ /л	4,4 [3,2; 7,3]	3,5 [2,6; 5,2]	4,8 [3,0; 7,1]	0,023, p ₂₋₃ =0,037
СРБ при поступлении, мг/л	88,8 [25,9; 150,8]	47,6 [24,6; 101,9]	72,1 [29,3; 119,1]	0,135
СРБ на седьмые сутки, мг/л	20,7 [9,3; 61,5]	12,8 [4,0; 26,0]	8,7 [4,4; 20,4]	0,005, p ₁₋₂ =0,043, p ₁₋₃ =0,005
ЛДГ при поступлении, Ед/л	324,7 [260,3; 407,8]	295,3 [259,8; 414,6]	264,6 [228,4; 350,9]	0,015, p ₁₋₃ =0,030, p ₂₋₃ =0,045
ЛДГ на седьмые сутки, Ед/л	376,5 [286,5; 525,8]	302,7 [240,4; 393,4]	264,4 [211,6; 354,1]	0,001, p ₁₋₃ <0,001
Фибриноген при поступлении, г/л	6,9 [6,1; 8,3]	6,7 [6,0; 8,0]	6,7 [5,7; 7,8]	0,728
Фибриноген на седьмые сутки, г/л	4,7 [3,2; 6,7]	4,7 [3,6; 5,9]	4,4 [3,1; 5,3]	0,263
Д-димер при поступлении, нг/мл	384 [251,5; 658,3]	312 [202,5; 471,5]	302 [198,3; 489,0]	0,089
Д-димер на седьмые сутки, нг/мл	473 [391; 650]	268 [174,5; 451,5]	387 [220,8; 544,8]	0,015, p ₁₋₂ =0,012
ИЛ-6, пг/мл	52,8 [29,7; 104,2]	35,7 [20,8; 107,7]	50,5 [16,8; 82,7]	0,594

Примечание. Количественные показатели представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [Q1; Q3]. ПССП – пероральные сахароснижающие препараты; ИМТ – индекс массы тела; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; SpO₂ – сатурация кислорода; ГПН – глюкоза плазмы натощак, СРБ – С-реактивный белок, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, ИЛ-6 – интерлейкин-6.

Группы исследования сопоставимы по полу (p=0,127). Пациенты на ИТ имели более старший возраст, по сравнению с получавшими только метформин и метформин совместно с

другими пероральными ССП. Также данная группа больных характеризовалась большей долей сопутствующих заболеваний: ИБС, ХСН с более низкой ФВ ЛЖ, ХБПС3а и более, закономерно имеющих значение СКФ ниже, чем во второй и третьей группах. Пациенты на ИТ отличались большей длительностью СД, повышенным уровнем ГПН как при поступлении, так и на седьмые сутки госпитализации, имели более низкую SpO₂ на седьмые сутки, а также характеризовались выраженной лимфопенией при поступлении и на седьмые сутки, повышенным уровнем СРБ и D-димера на седьмые сутки, ЛДГ в оба периода наблюдения.

По тяжести течения и длительности госпитализации группы не различались. Доля пациентов, имеющих субтотальное поражение легких (>75%) по данным КТ на момент поступления преобладало у больных на ИТ в сравнении со второй и третьей группами, тогда как по КТ1, КТ2 и КТ3 степени группы не имели значимых различий.

Доля переведенных в ОРИТ пациентов преобладала в группе ИТ, как и частота смертельных исходов. Применение ИТ до госпитализации повышало шанса летального исхода при COVID-19 в 5,9 раза (95%ДИ: 2,53 – 13,7, p<0,001), а использование метформина исходно снижало шанс смерти в 7,7 раза (95%ДИ: 0,03 – 0,55, p=0,001).

Таким образом, больные СД2 типа и COVID-19, получавшие ИТ до госпитализации, характеризовались более выраженной воспалительной реакцией и высоким риском летального исхода, что обусловлено тяжелым исходным соматическим статусом пациентов на ИТ и худшим гликемическим контролем. Однако, применение метформина у пациентов с СД2 типа до госпитализации по поводу COVID-19 снижало вероятность смерти.

Сравнение исходной терапии метформином с производными сульфонилмочевины

С целью оценки влияния ПСМ на исходы коронавирусной инфекции выборка участников разделена на группы: первая – получающие метформин совместно с ПСМ (n=39), вторая – метформин с другими пероральными ССП, кроме ПСМ (n=23) и третья – только ПСМ (n=26) (Таблица 28 и 29).

Таблица 28. Сравнение групп пациентов, получающих исходно метформин и производные сульфонилмочевины

Параметры	Метформин+ ПСМ, n=39	Метформин+ ПССП, кроме ПСМ, n=23	ПСМ, n=26	p
	n/%	n/%	n/%	
Мужской пол	10/ 25,6	10/ 43,5	9/ 34,6	0,345
Женский пол	29/ 74,4	13/ 56,5	17/ 65,4	
Сопутствующая патология				
Гипертоническая болезнь	37/ 94,9	19/ 82,6	23/ 88,5	0,256
Ишемическая болезнь сердца	7/ 18,0	4/ 17,4	9/ 34,6	0,226

Хроническая сердечная недостаточность	11/ 28,2	4/ 17,4	8/ 30,8	0,526
Хроническая болезнь почек С3а и более	21/ 53,9	7/ 30,4	18/ 69,2	0,026, p ₂₋₃ =0,020
Ожирение	22/ 56,4	11/ 47,8	10/ 38,5	0,363
Патология органов дыхания	0/ 0	1/ 4,4	4/ 15,4	0,017
Онкологические заболевания	1/ 2,6	5/ 21,7	5/ 19,2	0,025 p ₁₋₂ =0,034, p ₁₋₃ =0,034
Степень тяжести по данным КТ ОГК при поступлении				
КТ 1 степени	10/ 25,6	4/ 17,4	1/ 3,9	0,061
КТ 2 степени	21/ 53,9	11/ 47,8	11/ 42,3	0,656
КТ 3 степени	6/ 15,4	8/ 34,8	12/ 46,2	0,023 p ₁₋₃ =0,020
КТ 4 степени	2/ 5,1	0/ 0	2/ 7,7	0,575
Неблагоприятные исходы				
Среднетяжелое течение	22/ 56,4	12/ 52,2	8/ 30,8	0,113
Тяжелое течение	17/ 43,6	11/ 47,8	18/ 69,2	
Лечение в ОРИТ	8/ 20,5	8/ 34,8	8/ 30,8	0,425
Потребность в ИВЛ	5/ 12,8	7/ 30,4	5/ 19,2	0,237
Смертельный исход	3/ 7,7	3/ 13,0	3/ 11,5	0,740

Примечание. Качественные признаки представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) значений. ПСМ – производные сульфонилмочевины; ПССП – пероральные сахароснижающие препараты; КТ 1 – компьютерная томография 1 степени тяжести; КТ 2 – компьютерная томография 2 степени тяжести; КТ 3 – компьютерная томография 3 степени тяжести; КТ 4 – компьютерная томография 4 степени тяжести; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; ИВЛ – искусственная вентиляция легких.

Таблица 29. Сравнение групп пациентов, получающих исходно метформин и производные сульфонилмочевины по клинико-лабораторным показателям

Показатель	Метформин+ ПСМ, n=39	Метформин+ ПССП, кроме ПСМ, n=23	ПСМ, n=26	p
	Me [Q1-Q3]	Me [Q1-Q3]	Me [Q1-Q3]	
Возраст, лет	67 [60,5; 72]	60 [49,5; 68]	73,5 [63,5; 82,8]	<0,001 p ₂₋₃ <0,001
ИМТ, кг/м ²	31,6 [28,4; 35,1]	31,5 [28,5; 37,2]	29,7 [26,1; 40,6]	0,932
Рост, см	164 [160; 166]	167,5 [163,8; 176,3]	162 [160; 167,5]	0,159
Вес, кг	85 [76,5; 101]	96,5 [83,5; 115,3]	79,5 [75; 92,5]	0,214
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	58 [50,5; 71]	73 [59; 80,5]	45,5 [40,3; 65,3]	0,003, p ₂₋₃ =0,002
ФВ ЛЖ, %	56 [55; 60]	60 [52; 60]	55 [54,8; 56,3]	0,898
SpO ₂ при поступлении, %	94 [93; 96,5]	96 [93; 97]	93 [92; 96]	0,107

SpO ₂ на седьмые сутки, %	96 [95; 97]	96 [92,5; 98]	96 [93,3; 97]	0,564
Длительность госпитализации, койко-дней	9 [8; 12]	10 [8; 12]	9,5 [8; 13]	0,959
Стаж диабета, лет	8 [4,8; 12,3]	10 [4; 11,8]	9 [6,5; 12,5]	0,919
ГПН при поступлении, ммоль/л	11 [8,5; 17,6]	9 [6,4; 10,5]	8,1 [5,6; 11,3]	0,004, p ₁₋₂ =0,030, p ₁₋₃ =0,010
ГПН на седьмые сутки, ммоль/л	10,3 [7,4; 12,6]	7,4 [5,8; 10,3]	8,4 [6,3; 13,2]	0,054
Лейкоциты при поступлении, 10 ⁹ /л	6,4 [5,2; 7,7]	5,7 [4,8; 7,1]	6 [4,8; 7,5]	0,449
Лейкоциты на седьмые сутки, 10 ⁹ /л	7,4 [5,5; 8,6]	6,2 [4,5; 7,3]	5,7 [4,7; 7,1]	0,181
Лимфоциты при поступлении, 10 ⁹ /л	1,3 [1,0; 1,9]	1,3 [0,8; 1,7]	1,1 [0,6; 1,5]	0,170
Лимфоциты на седьмые сутки, 10 ⁹ /л	1,5 [0,8; 1,9]	1,2 [0,7; 1,4]	0,9 [0,6; 1,6]	0,398
Нейтрофилы при поступлении, 10 ⁹ /л	4,5 [3,5; 5,8]	3,9 [3,0; 4,8]	4,7 [3,2; 5,8]	0,256
Нейтрофилы на седьмые сутки, 10 ⁹ /л	5,2 [3,0; 7,1]	3,7 [2,8; 5,9]	4,4 [2,5; 5,4]	0,321
СРБ при поступлении, мг/л	72,1 [25,6; 113,8]	65,6 [27,9; 123,9]	98,5 [48,9; 145]	0,258
СРБ на седьмые сутки, мг/л	7,5 [4,7; 22,5]	9,6 [3,3; 26,6]	12,8 [4,7; 37,7]	0,497
ЛДГ при поступлении, Ед/л	259,3 [224,6; 384,2]	252,5 [228; 339,1]	337,2 [225,2; 378,3]	0,338
ЛДГ на седьмые сутки, Ед/л	261,2 [215,4; 304,8]	274,8 [203,3; 360,1]	288,3 [230,7; 387,5]	0,812
Фибриноген при поступлении, г/л	6,8 [5,9; 8,4]	6,6 [5,5; 7,3]	6,9 [6,0; 7,6]	0,472
Фибриноген на седьмые сутки, г/л	4,1 [2,8; 5,4]	4,8 [3,2; 5,6]	4,2 [3,1; 6,3]	0,672
Д-димер при поступлении, нг/мл	288 [193; 456]	335 [175; 524]	352,5 [236,5; 525]	0,757
Д-димер на седьмые сутки, нг/мл	460 [310; 530,5]	308,5 [183,8; 586]	415 [255; 816]	0,742
ИЛ-6, пг/мл	54,2 [13,6; 138,7]	56,7 [34; 101,9]	58 [28,4; 129,2]	0,940

Примечание. Количественные показатели представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [Q1; Q3]. ПСМ – производные сульфаниламидов; ПССП – пероральные сахароснижающие препараты; ИМТ – индекс массы тела; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; SpO₂ – сатурация

кислорода; ГПН – глюкоза плазмы натощак, СРБ – С-реактивный белок, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, ИЛ-6 – интерлейкин-6.

Группы исследования сопоставимы по полу, однако пациенты, получавшие только ПСМ, характеризовались более старшим возрастом. По сопутствующей патологии группы различались по доли больных, имеющих патологию органов дыхания, онкологические заболевания, а также по ХБПС3а и более с преобладанием в третьей группе. Из лабораторных показателей выявлены различия по ГПН при поступлении и уровню СКФ с наименьшей медианой в группе ПСМ. По данным КТ ОГК участники из третьей группы характеризовались большим количеством пациентов с КТ3 степени. Группы наблюдения не имели значимых различий по стажу диабета. Неблагоприятные исходы COVID-19, включающие тяжесть течения, перевод в ОРИТ, потребность в ИВЛ и смерть, в исследуемых группах сопоставимы.

Таким образом, ПСМ не оказывали влияния на повышение шанса смертельного исхода COVID-19 (ОШ=0,90; 95% ДИ: 0,26 – 3,17, $p=1,0$).

Сравнение других групп пероральных сахароснижающих препаратов

Для определения влияния других пероральных ССП на неблагоприятные исходы COVID-19 проводился анализ среди следующих групп: первая – получающие иНГЛТ-2 ($n=20$), вторая – иДПП-4 ($n=25$), третья – ПСМ ($n=65$) совместно с другими пероральными ССП (Таблица 30 и 31).

Таблица 30. Сравнение пероральных ССП различных групп

Параметры	иНГЛТ-2 +ПССП, $n=20$	иДПП-4 +ПССП, $n=25$	ПСМ+ ПССП, $n=65$	p
	n/%	n/%	n/%	
Мужской пол	10/ 50	8/ 32	19/ 29,2	0,224
Женский пол	10/ 50	17/ 68	46/ 70,8	
Сопутствующая патология				
Гипертоническая болезнь	18/ 90	20/ 80	60/ 92,3	0,223
Ишемическая болезнь сердца	8/ 40	2/ 8	16/ 24,6	0,041, $p_{1-2}=0,031$
Хроническая сердечная недостаточность	5/ 25	4/ 16	19/ 29,2	0,434
Хроническая болезнь почек С3а и более	6/ 30	9/ 36	39/ 60	0,020
Ожирение	15/ 75	13/ 52	32/ 49,2	0,124
Патология органов дыхания	3/ 15	1/ 4	4/ 6,2	0,452
Онкологические заболевания	1/ 5	7/ 28	6/ 9,2	0,049
Степень тяжести по данным КТ ОГК при поступлении				
КТ 1 степени	4/ 20	5/ 20	11/ 16,9	0,834

КТ 2 степени	15/ 75	11/ 44	32/ 49,2	0,080
КТ 3 степени	1/ 5	7/ 28	18/ 27,7	0,095
КТ 4 степени	0/ 0	2/ 8	4/ 6,2	0,526
Неблагоприятные исходы				
Среднетяжелое течение	14/ 70	12/ 48	30/ 46,2	0,166
Тяжелое течение	6/ 30	13/ 52	35/ 53,9	
Лечение в ОРИТ	8/ 40	6/ 24	16/ 24,6	0,368
Потребность в ИВЛ	7/ 35	4/ 16	10/ 15,4	0,150
Смертельный исход	2/ 10	3/ 12	6/ 9,2	0,907

Примечание. Качественные признаки представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) значений. иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа; иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа; ПСМ – производные сульфонилмочевины; ПССП – пероральные сахароснижающие препараты; КТ 1 – компьютерная томография 1 степени тяжести; КТ 2 - компьютерная томография 2 степени тяжести; КТ 3 - компьютерная томография 3 степени тяжести; КТ 4 - компьютерная томография 4 степени тяжести; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; ИВЛ – искусственная вентиляция легких.

Таблица 31. Сравнение пероральных ССП различных групп по клинико-лабораторным показателям

Показатель	иНГЛТ-2+ПССП, n=20	иДПП-4+ПССП, n=25	ПСМ+ПССП, n=65	p
	Me [Q1-Q3]	Me [Q1-Q3]	Me [Q1-Q3]	
Возраст, лет	60 [50,8; 63,5]	65 [59; 72]	70 [61; 77]	0,001, p ₁₋₃ <0,001
ИМТ, кг/м ²	34,2 [31,1; 40,2]	30,8 [28,5; 36,1]	31 [27,9; 37,3]	0,263
Рост, см	172 [163; 177]	167,5 [164,3; 172,3]	164 [160; 166,5]	0,071
Вес, кг	101,5 [89,8; 119]	89 [85; 99]	82 [75; 97]	0,060
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	65,5 [58,3; 83]	67 [59; 75]	57 [42; 70]	0,004, p ₁₋₃ =0,014
ФВ ЛЖ, %	58 [57; 60]	55 [52; 60]	55 [55; 60]	0,709
SpO ₂ при поступлении, %	95 [93; 96,3]	95 [93; 96]	94 [92; 96]	0,647
SpO ₂ на седьмые сутки, %	95 [94,8; 97,3]	94 [91; 97]	96 [94; 97]	0,085
Длительность госпитализации, койко-дней	11 [8; 13]	11 [8; 13]	9 [8; 13]	0,726
Стаж диабета, лет	12 [7; 15]	10 [4,8; 12,8]	8 [5; 12,3]	0,708
ГПН при поступлении, ммоль/л	7,5 [6,2; 9,9]	10,3 [7,8; 13,2]	9,8 [7,4; 14,6]	0,153
ГПН на седьмые сутки, ммоль/л	7,6 [5,8; 11,6]	9,3 [7,3; 11,2]	9,6 [7,1; 12,7]	0,443
Лейкоциты при поступлении, 10 ⁹ /л	5,8 [4,7; 6,9]	5,9 [5,0; 7,9]	6,3 [5,1; 7,6]	0,537

Лейкоциты на седьмые сутки, 10 ⁹ /л	5,5 [4,1; 8,1]	6,2 [5,7; 8,5]	6,0 [5,3; 8,6]	0,372
Лимфоциты при поступлении, 10 ⁹ /л	1,5 [0,9; 2,0]	1,3 [1,0; 1,7]	1,2 [0,7; 1,7]	0,509
Лимфоциты на седьмые сутки, 10 ⁹ /л	1,2 [0,7; 1,5]	1,1 [0,9; 1,7]	1,3 [0,7; 1,8]	0,874
Нейтрофилы при поступлении, 10 ⁹ /л	3,4 [2,5; 5,0]	4,0 [3,1; 5,2]	4,6 [3,3; 5,8]	0,104
Нейтрофилы на седьмые сутки, 10 ⁹ /л	4,2 [2,8; 5,3]	4,6 [3,0; 6,9]	5,0 [3,0; 6,5]	0,681
СРБ при поступлении, мг/л	63,2 [28,2; 83,6]	62,8 [22,2; 113,5]	85,3 [36,2; 129,7]	0,451
СРБ на седьмые сутки, мг/л	15,0 [5,0; 37,1]	9,6 [4,4; 16,6]	8,9 [4,7; 30,3]	0,899
ЛДГ при поступлении, Ед/л	256,8 [228,1;283,1]	284,6 [242,9;372,6]	304,1 [224,8;390,6]	0,193
ЛДГ на седьмые сутки, Ед/л	260,5 [208,3; 384]	325,7 [243,2;404,7]	264,4 [217,9;304,9]	0,321
Фибриноген при поступлении, г/л	6,7 [5,4; 7,7]	6,6 [5,7; 6,9]	6,8 [5,9; 7,9]	0,164
Фибриноген на седьмые сутки, г/л	4,7 [3,4; 5,2]	4,4 [3,3; 5,8]	4,1 [3,1; 5,9]	0,834
Д-димер при поступлении, нг/мл	462 [299,5; 579,5]	446,5 [212,5;555,8]	300 [200; 486]	0,443
Д-димер на седьмые сутки, нг/мл	400 [327; 590]	400 [195; 510]	437,5 [263,8; 619,8]	0,732
ИЛ-6, пг/мл	15,5 [13,4; 16,1]	53,0 [49,6; 56,7]	58 [19,6; 137,0]	0,108

Примечание. Количественные показатели представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [Q1; Q3]. иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа; иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа; ПСМ – производные сульфонилмочевины; ПССП – пероральные сахароснижающие препараты; ИМТ – индекс массы тела; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; SpO₂ – сатурация кислорода; ГПН – глюкоза плазмы натощак, СРБ – С-реактивный белок, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, ИЛ-6 – интерлейкин-6.

Как и на предыдущих этапах анализа, группы исследования сопоставимы по полу. Медиана возраста преобладала у пациентов, получавших ПСМ. Наблюдалась более высокая доля пациентов с ИБС в группе иНГЛТ-2, а онкологических заболеваний – в группе иДПП-4. ХБПСЗа и более чаще встречалась в третьей группе, как и более низкое значение СКФ. По другим лабораторным параметрам, а также частоте возникновения неблагоприятных исходов COVID-19

в исследуемых группах не выявлено статистической значимости. Применение иНГЛТ-2 до госпитализации по поводу коронавирусной инфекции (ОШ=0,76; 95%ДИ: 0,17 – 3,43, $p=1,0$), а также иДПП-4 (ОШ=0,96; 95%ДИ: 0,27 – 3,34, $p=1,0$) не влияло на смертельный исход при COVID-19.

Учитывая долю пациентов, получавших арГПП-1 до госпитализации – 0,7% (2 человека), анализ влияния препаратов группы арГПП-1 на исходы COVID-19 не проводился в связи с недостаточным количеством данных.

Таким образом, при анализе влияния предшествующей ССТ на неблагоприятные исходы коронавирусной инфекции выявлено воздействие только ИТ, повышающей шанс смерти в 5,9 раза, и метформина, приводящего к снижению вероятности летального исхода в 7,7 раза. Применение ПСМ, иНГЛТ-2 и иДПП-4 до госпитализации не оказывало влияние на увеличение шанса смертельного исхода при COVID-19.

На дальнейшем этапе исследования проводилось изучение особенностей применения ССТ в условиях стационара у больных СД2 типа и коронавирусной инфекцией.

4.2. Анализ особенностей компенсации углеводного обмена у госпитализированных больных, исходно не получавших инсулин

С целью оценки особенностей применения ИТ у госпитализированных больных СД2 типа и коронавирусной инфекцией проведен анализ 86 пациентов, исходно не получавших инсулин в качестве ССТ. Число мужчин в данной выборке составило 39,5% (34 человека), женщин – 60,5% (52 человека). Средний возраст – $65,6 \pm 9,6$ лет, стаж СД2 типа – 8,5 [4,0; 11,0] лет. Уровень ГПН на первые сутки госпитализации составил 8,3 [6,8; 14,0] ммоль/л, при этом гликемию при поступлении $< 7,0$ ммоль/л имели 30,2% (26 пациентов), от 7,0 до 10,0 ммоль/л – 34,9% (30 пациентов), $\geq 10,0$ ммоль/л – 34,9% (30 пациентов), $\geq 13,0$ ммоль/л – 29,1% (25 пациентов). За время госпитализации уровень ГПН $< 3,9$ ммоль/л зафиксирован у двух пациентов, получающих ИТ, гипогликемии $< 3,0$ ммоль/л не выявлены.

До госпитализации однокомпонентную терапию ССП получали 40,7% пациентов (35 участников), двухкомпонентную – 45,3% (39 человек), трехкомпонентную – 10,5% (9 человек), исходно не получали ССТ – 3,5% пациента (3 человека). Амбулаторно большинство пациентов получали метформин или комбинацию метформина и ПСМ (Рисунок 46).

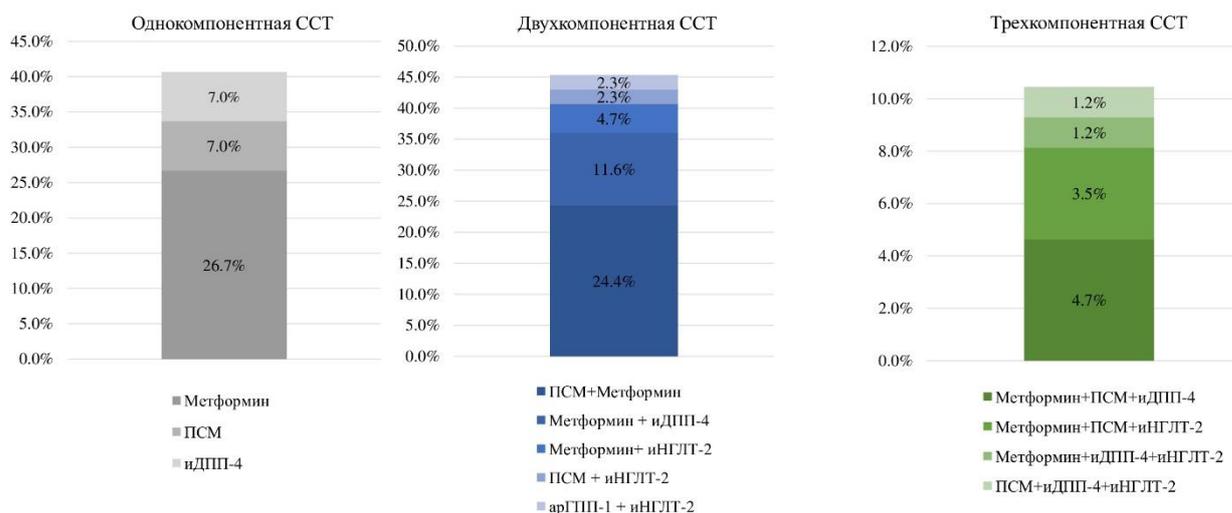


Рисунок 46. Комбинации используемых до госпитализации сахароснижающих препаратов

Примечание. ССТ – сахароснижающая терапия; ПСМ – производные сульфонилмочевины; арГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы-4; иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа.

В исследуемой выборке пациентов среднетяжелое течение COVID-19 имели 77,9% (67 человек), тяжелое – 22,1% (19 человек), доля переведенных в ОРИТ пациентов составила 14,0% (12 человек), нуждающихся в ИВЛ – 7,0% (6 человек), смертельного исхода – 7,0% (6 человек).

В условиях стационара из 86 госпитализированных пациентов 73,3% (63 больным) назначена ИТ в связи с развитием декомпенсации углеводного обмена – повышением уровня ГПН $\geq 10,0$ ммоль/л и/или гликемия $\geq 13,0$ ммоль/л в любой точке. Только ИТ получали 38,4% (33 пациента), ИТ в комбинации с другими ССП – 34,9% (30 пациентов). ИТ назначалась на первые сутки госпитализации. Среди пациентов, которым назначалась ИТ (n=63) только инсулин короткого действия (ИКД) совместно или без ССП получали 42,9% (27 человек), только инсулин средней продолжительности действия (ИСД) с/без ССП – 7,9% (5 человек), базис-болюсную ИТ с/без ССП - 49,2% (31 человек). Медиана суточных доз ИКД в первые сутки госпитализации составила 16,0 [8,0; 24,0] ЕД, на третьи сутки – 22,0 [10,5; 29,5] ЕД, на седьмые сутки – 20,0 [10,0; 25,0] ЕД. Для ИСД данный показатель составил 22,0 [18,5; 28,0] ЕД в первые сутки, 29,0 [22,0; 34,5] ЕД на третьи сутки, 28,0 [22,0; 37,0] ЕД на седьмые сутки. Общая суточная потребность в инсулине в первые сутки составила 0,25 [0,10; 0,42] ЕД/кг/сут, на третьи сутки – 0,40 [0,19; 0,62] ЕД/кг/сут, на седьмые сутки – 0,28 [0,15; 0,51] ЕД/кг/сут.

При выписке (n=80) ИТ рекомендована 18,8% (15 человек), ИКД – 18,8% (15 человек), базис-болюсная ИТ – 3,8% (3 человека). Всем пациентам при выписке ИТ назначалась в комбинации с другими пероральными ССП.

Таким образом, у больных СД2 типа, госпитализированных с коронавирусной инфекцией, требовался перевод на ИТ в условиях стационара в 73,3%. При этом в 38,4% случаев больные получали только ИТ, а в 34,9% – ИТ в комбинации с другими ССП. Наиболее частой схемой назначения ИТ в стационаре являлся базис-болюсный режим. При выписке сохранялась высокая потребность в инсулине (18,8%), преимущественно за счет ИКД, который назначался совместно с другими ССП.

На дальнейшем этапе исследования проводилось сравнение больных, получающую ИТ в стационаре (n=63) и участников без инсулина (n=23). Группы наблюдения сопоставимы по полу, возрасту, наличию сопутствующей патологии, по стажу СД2 типа, получаемой ССТ до госпитализации. Однако, при поступлении доля больных, имеющих поражение легких более 25% выше в группе ИТ – 42,9% против 13,0% (p=0,011), соответственно (Таблица 32).

Таблица 32. Сравнение больных, получающих инсулин с пациентами без инсулина по клинико-anamnestическим и инструментальным показателям

Показатели	Первая группа (Инсулин+) (n=63)	Группа контроля (Инсулин-) (n=23)	p
Мужчин, n/%	24/38,1	10/43,5	0,804
Женщин, n/%	39/61,9	13/56,5	
Возраст, лет, M±SD	64,9±9,2	67,7±10,6	0,219
Стаж СД2 типа, лет, Me [Q ₁ ;Q ₃]	8,0 [5,0; 11,0]	10,0 [3,0; 10,0]	0,508
Стаж СД2 типа ≥ 10 лет, n/%	22/34,9	9/39,1	0,378
ИМТ, кг/м ² , Me [Q ₁ ;Q ₃]	32,7 [28,3; 35,4]	31,1 [28,1; 33,4]	0,404
Сопутствующая патология			
ГБ, n/%	59/93,7	18/78,3	0,053
ИБС, n/%	14/22,2	1/4,4	0,060
ХСН, n/%	12/19,1	4/17,4	1,0
ПОД, n/%	5/7,9	1/4,4	1,0
ОЗ, n/%	13/20,6	6/26,1	0,572
ХБПС3а и более (СКФ<60 мл/мин/1,73 м ²), n/%	31/49,2	11/47,8	0,910
Ожирение (ИМТ ≥30,0 кг/м ²), n/%	41/65,1	14/60,9	0,801
Ожирение I степени (ИМТ 30,0-34,9 кг/м ²), n/%	22/34,9	9/39,1	0,303
Ожирение II степени (ИМТ 35,0-39,9 кг/м ²), n/%	11/17,5	3/13,0	0,751
Морбидное ожирение (ИМТ≥40,0 кг/м ²), n/%	8/12,7	2/8,7	1,0
Степень поражения легких по данным КТ ОГК при поступлении			
КТ1, n/%	36/57,1	20/87,0	0,011

КТ2, n/%	25/39,7	2/8,7	0,008
КТ3, n/%	2/3,2	1/4,4	1,0
КТ4, n/%	0/0,0	0/0,0	-
Получаемая ССТ до госпитализации			
ПСМ, n/%	30/47,6	7/30,4	0,219
Метформин, n/%	47/74,6	19/82,6	0,569
арГПП-1, n/%	2/3,2	0/0,0	1,0
идПП-4, n/%	16/25,4	6/26,1	1,0
иНГЛТ-2, n/%	8/12,7	5/21,7	0,320

Примечание. Качественные признаки представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) значений. Количественные показатели представлены в виде средней арифметической и стандартного отклонения $M \pm SD$ или медианы и интерквартильного размаха $Me [Q1; Q3]$; СД2 типа – сахарный диабет 2 типа; ГБ – гипертоническая болезнь; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ПОД – патология органов дыхания; ОЗ – онкологические заболевания; ХБП – хроническая болезнь почек; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ИМТ – индекс массы тела; КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки; ССТ – сахароснижающая терапия; ПСМ – производные сульфонилмочевины; арГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; идПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы-4; иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа.

Длительность госпитализации преобладала в группе ИТ. У больных, получающих инсулин, выше уровень ЛДГ как при поступлении, так и на седьмые сутки госпитализации, что свидетельствует о тяжести инфекционного процесса, а также имеется тенденция к преобладанию других маркеров воспалительной реакции – лейкоцитов, СРБ, фибриногена, D-димера, ИЛ-6 при поступлении в стационар, но без достижения статистической значимости. Интересна закономерность более низких показателей фибриногена и D-димера на седьмые сутки пребывания в стационаре в группе применения ИТ, что возможно связано с антитромботическим и профибринолитическим эффектами инсулина [189] Кроме того, отмечена положительная динамика в виде снижения степени повреждения легких в группе без инсулина, тогда как у больных на ИТ, наоборот, наблюдалась отрицательная динамика по данным КТ ОГК к седьмым суткам госпитализации (Таблица 33).

Таблица 33. Характеристика групп исследования по клинико-лабораторным и инструментальным показателям в динамике

Показатели	Первая группа (Инсулин+) (n=63)	Группа контроля (Инсулин-) (n=23)	p
	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]	
Клинические показатели			
SpO ₂ при поступлении, %	95 [93,5; 97]	96 [95; 96]	0,538
SpO ₂ на 7е сутки, %	96 [92; 97]	97 [95; 98]	0,090
Длительность госпитализации, койко-дни	11,0 [7,0; 15,0]	7,0 [5,0; 10,5]	0,004
САД, мм.рт.ст.	125 [115; 140]	120 [110; 130]	0,208
ДАД, мм.рт.ст.	80 [70; 80]	75 [70; 80]	0,425
Лабораторные показатели			
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	60,0 [48,5; 72,0]	61,0 [49,0; 67,5]	0,926
Лейкоциты при поступлении, 10 ⁹ /л	6,3 [4,7; 7,8]	5,7 [4,7; 8,9]	0,758
Лейкоциты на 7е сутки, 10 ⁹ /л	8,6 [6,8; 11,6]	6,8 [6,1; 8,4]	0,081
Лимфоциты при поступлении, 10 ⁹ /л	1,1 [0,7; 1,6]	1,2 [1,0; 1,8]	0,143
Лимфоциты на 7е сутки, 10 ⁹ /л	1,3 [0,9; 1,8]	1,3 [1,0; 2,2]	0,492
Нейтрофилы при поступлении, 10 ⁹ /л	3,9 [2,7; 6,0]	3,8 [2,5; 5,7]	0,871
Нейтрофилы на 7е сутки, 10 ⁹ /л	7,0 [5,1; 8,9]	4,0 [2,6; 6,3]	0,007
СРБ при поступлении, мг/л	39,9 [17,8; 87,0]	23,9 [9,1; 52,8]	0,122
СРБ на 7е сутки, мг/л	2,9 [1,2; 5,5]	4,1 [2,0; 8,8]	0,232
ЛДГ при поступлении, Ед/л	259,3 [225,7; 353,7]	223,8 [197,1; 250,3]	0,006
ЛДГ на 7е сутки, Ед/л	273,1 [224,4; 417,2]	223,7 [178,2; 249,7]	0,002
Фибриноген при поступлении, г/л	6,4 [5,5; 7,1]	5,6 [4,4; 6,9]	0,075
Фибриноген на 7е сутки, г/л	2,7 [2,3; 3,3]	3,4 [3,0; 4,4]	0,009
D-димер при поступлении, нг/мл	228,0 [142,5; 463,5]	171,0 [121,8; 312,8]	0,115
D-димер на 7е сутки, нг/мл	352,5 [247,0; 619,8]	760,0 [584,8; 1497,5]	0,368
ИЛ-6, пг/мл	74,5 [30,7; 141,3]	16,1 [9,0; 23,1]	0,182
Инструментальные показатели			
ФВ ЛЖ, %	56 [55; 60]	57 [56,5; 58,5]	0,648
Степень поражения легких по данным КТ ОГК на 7е сутки			
КТ0, n/%	2/3,2	7/30,4	0,001
КТ1, n/%	26/41,3	11/47,8	0,621
КТ2, n/%	18/28,6	4/17,4	0,403
КТ3, n/%	11/17,5	0/0,0	0,032
КТ4, n/%	4/6,4	0/0,0	0,569
Динамика изменения степени поражения легких по данным КТ ОГК на 7е сутки			
Улучшение, n/%	8/12,7	9/39,1	0,012
Ухудшение, n/%	19/30,2	2/8,7	0,049
Без изменений, n/%	36/57,1	12/52,2	0,681

Примечание. Качественные признаки представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) значений. Количественные показатели представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [Q1; Q3]; SpO₂ – сатурация кислорода; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СРБ – С-реактивный белок; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ИЛ-6 –

интерлейкин-6; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки.

В группе применения ИТ тяжелое течение COVID-19 имели 28,6% (18 человек), а в группе без инсулина – 4,4% (1 человек) ($p=0,018$), доля больных, переведенных в ОРИТ – 19,1% против 0,0%, $p=0,031$, соответственно. Не отмечалось различий по числу пациентов на ИВЛ (9,5% против 0,0%, $p=0,186$) и летальным исходам (9,5% против 0,0%, $p=0,186$) в группах исследования.

Закономерно, что уровень ГПН на первые (9,6 против 6,9 ммоль/л, $p<0,001$), третьи (9,8 против 7,9 ммоль/л, $p=0,030$) и седьмые сутки (10,4 против 7,4 ммоль/л, $p=0,021$) выше в группе применения ИТ. По данным гликемического профиля наблюдался более высокий уровень гликемии перед обедом, перед ужином и перед сном в группе ИТ на первые, третьи и седьмые сутки (Таблица 34).

Таблица 34. Сравнительная характеристика больных, получающих ИТ и без таковой по данным гликемического профиля

Гликемия, ммоль/л	Первая группа (Инсулин+) (n=63) Me [Q1; Q3]			Группа контроля (Инсулин-) (n=23) Me [Q1; Q3]			p
	1е сутки	3и сутки	7е сутки	1е сутки	3и сутки	7е сутки	
09:00	9,0 [6,9;12,5]	9,4 [7,1;12,7]	8,0 [6,2;9,4]	7,5 [6,2; 9,3]	7,8 [6,8;9,6]	6,8 [6,0;7,7]	$p_1=0,104$ $p_3=0,052$ $p_7=0,208$
13:00	9,8 [8,0;14,2]	11,6 [8,6;13,4]	9,7 [7,5;12,7]	7,4 [6,4;10,2]	7,9 [6,5;10,2]	6,7 [5,7;8,3]	$p_1=0,022$ $p_3=0,009$ $p_7=0,002$
17:00	12,0 [8,2;15,3]	11,1 [9,8;14,8]	11,7 [9,1;13,3]	7,9 [6,7;10,5]	9,3 [7,6;9,9]	9,0 [7,4;10,1]	$p_1=0,017$ $p_3=0,002$ $p_7=0,019$
22:00	10,5 [8,2;14,7]	11,9 [8,4;14,7]	10,8 [8,7;13,1]	8,5 [7,2; 9,4]	8,7 [7,7;10,1]	8,6 [7,0;9,8]	$p_1=0,027$ $p_3=0,002$ $p_7=0,016$

Примечание. Количественные показатели представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [Q1; Q3]; p_1 – уровень значимости между группами на 1е сутки; p_3 – уровень значимости между группами на 3и сутки; p_7 – уровень значимости между группами на 7е сутки.

У больных на ИТ частота применения патогенетической терапии COVID-19 ГКС выше, чем у пациентов без инсулина - 77,8% (49 человек) и 30,4% (7 человек), соответственно ($p<0,001$).

При этом при выписке ГКС рекомендованы 29,8% в первой группе и 8,7% во второй ($p=0,079$). В группах исследования не получено значимых различий по получаемой ГИБТ (90,5%

против 78,3%, $p=0,154$), противовирусной терапии (54,0% против 39,1%, $p=0,223$). Также группы наблюдения сопоставимы по назначаемой ССТ с/без ИТ в условиях стационара и при выписке (Таблица 35).

Таблица 35. Назначаемая ССТ в условиях стационара и при выписке у больных с/без ИТ

Группы ССТ	Первая группа (Инсулин+) (n=63)	Группа контроля (Инсулин-) (n=23)	p
	n/%	n/%	
Назначаемая ССТ в условиях стационара			
ПСМ	15/23,8	4/17,4	0,770
Метформин	20/31,8	10/43,5	0,321
арГПП-1	7/11,1	3/13,0	1,0
идПП-4	14/22,2	7/30,4	0,571
иНГЛТ-2	4/6,4	0/0,0	0,570
Назначаемая ССТ при выписке			
ПСМ	28/49,1	6/26,1	0,081
Метформин	43/75,4	19/82,6	0,534
арГПП-1	7/12,3	2/8,7	1,0
идПП-4	28/49,1	7/30,4	0,129
иНГЛТ-2	8/14,0	4/17,4	0,734

Примечание. Качественные признаки представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) значений. ССТ – сахароснижающая терапия; ПСМ – производные сульфонилмочевины; арГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; идПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы-4; иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа.

Обращает внимание статистически значимое внутригрупповое увеличение частоты назначения ПСМ ($p=0,002$), метформина ($p<0,001$) и идПП-4 ($p<0,001$) у пациентов на ИТ при выписке, в сравнении с применением в условиях стационара, тогда как у больных без инсулина достоверно только повышение доли пациентов, которым рекомендован метформин при выписке ($p=0,004$). При этом ПСМ в стационарных условиях в первой группе назначались на седьмые сутки госпитализации, во второй – на вторые сутки ($p=0,002$). Метформин у больных, получающих инсулин, назначался на седьмые сутки госпитализации, тогда как у пациентов без инсулина – на первые сутки ($p=0,013$). Аналогичные сроки назначения в группах исследования наблюдались и для идПП-4 ($p=0,037$).

Таким образом, больные, нуждающиеся в ИТ в условиях стационара, характеризовались более тяжелым течением инфекционного процесса, чаще нуждались в переводе в ОРИТ, имели выше показатели гликемии с более поздним назначением пероральных ССП, в сравнении с больными без инсулина. В обеих группах наблюдения отмечалось увеличение частоты назначения метформина при выписке.

С целью сравнения участников исследования по получаемой патогенетической терапии COVID-19, выборка пациентов разделена на две группы: первую – больные, получающие ГКС (n=56) и вторую – участники без ГКС (n=30). Группы наблюдения сопоставимы по полу, возрасту, наличию сопутствующей патологии, по стажу СД2 типа, получаемой ССТ до госпитализации. В первой группе ГКС назначались в первый день госпитализации в связи с более тяжелым течением коронавирусной инфекции, которое отражается высокими значениями маркеров воспаления – СРБ, ЛДГ, D-димера, фибриногена, а также тенденцией к преобладанию количества больных с КТ2 и КТ3 степени (Таблица 36).

Таблица 36. Сравнение больных, получающих ГКС с участниками без ГКС-терапии

Показатели	Первая группа (ГКС+) (n=56)	Группа контроля (ГКС-) (n=30)	p
Мужчин, n/%	18/32,1	16/53,3	0,055
Женщин, n/%	38/67,9	14/46,7	
Возраст, лет, Me [Q ₁ ; Q ₃]	66,0 [59,8; 71,3]	64,5 [57,3; 72,8]	0,768
Стаж СД2 типа, лет, Me [Q ₁ ; Q ₃]	8,0 [4,8; 11,0]	10,0 [3,3; 10,8]	0,896
ИМТ, кг/м ² , Me [Q ₁ ; Q ₃]	31,4 [28,0; 35,2]	31,4 [28,4; 35,1]	0,996
Сопутствующая патология			
ГБ, n/%	51/91,1	26/86,7	0,713
ИБС, n/%	11/19,6	4/13,3	0,561
ХСН, n/%	8/14,3	8/26,7	0,244
ПОД, n/%	2/3,6	4/13,3	0,177
ОЗ, n/%	11/19,6	8/26,7	0,586
ХБПС3а и более (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ²), n/%	28/50,0	14/46,7	0,768
Ожирение (ИМТ ≥ 30,0 кг/м ²), n/%	34/60,7	21/70,0	0,393
Ожирение I степени (ИМТ 30,0 – 34,9 кг/м ²), n/%	18/32,1	13/43,3	0,303
Ожирение II степени (ИМТ 35,0 – 39,9 кг/м ²), n/%	9/16,1	5/16,7	1,0
Морбидное ожирение (ИМТ ≥ 40,0 кг/м ²), n/%	7/12,5	3/10,0	1,0
Степень поражения легких по данным КТ ОГК при поступлении			
КТ1, n/%	31/55,4	25/83,3	0,009
КТ2, n/%	22/39,3	5/16,7	0,050
КТ3, n/%	3/5,4	0/0,0	0,549
КТ4, n/%	0/0,0	0/0,0	-
Получаемая ССТ до госпитализации			
ПСМ, n/%	26/46,4	11/36,7	0,384
Метформин, n/%	44/78,6	22/73,3	0,601
арГПП-1, n/%	1/1,8	1/3,3	1,0
иДПП-4, n/%	12/21,4	10/33,3	0,300
иНГЛТ-2, n/%	6/10,7	7/23,3	0,205
Клинико-лабораторные показатели			
SpO ₂ при поступлении, %	95,0 [93,0; 97,0]	96,0 [95,0; 97,0]	0,060

СРБ при поступлении, мг/л	40,3 [23,4; 96,2]	17,2 [9,5; 52,6]	0,015
ЛДГ при поступлении, Ед/л	260,1 [234,3; 398,9]	215,1 [195,1; 247,7]	<0,001
Фибриноген при поступлении, г/л	6,6 [5,7; 7,2]	5,7 [4,4; 6,6]	0,003
D-димер при поступлении, нг/мл	316,0 [165,8; 489,0]	152,0 [94,5; 191,1]	<0,001

Примечание. Качественные признаки представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) значений. Количественные показатели представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [Q1; Q3]; ГКС – глюкокортикостероиды; СД2 типа – сахарный диабет 2 типа; ГБ – гипертоническая болезнь; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ПОД – патология органов дыхания; ОЗ – онкологические заболевания; ХБП – хроническая болезнь почек; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ИМТ – индекс массы тела; КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки; ССТ – сахароснижающая терапия; ПСМ – производные сульфонилмочевины; арГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы-4; иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа; SpO₂ – сатурация кислорода; СРБ – С-реактивный белок; ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

Из ГКС в стационаре использовались дексаметазон или метилпреднизолон. Суточная доза дексаметазона при поступлении составила 24 [16; 24] мг/сут, на третьи сутки госпитализации – 16 [16; 22] мг/сут, на седьмые сутки – 8 [8; 13,5] мг/сут. Метилпреднизолон при поступлении и на вторые сутки назначался в дозе 250 мг/сут, на третьи сутки – 125 мг/сут.

Все пациенты, которым не назначались ГКС, имели среднетяжелое течение (100%), в группе ГКС – 66,1% пациентов со среднетяжелым и 33,9% с тяжелым течением COVID-19 ($p < 0,001$). Также участники первой группы чаще переводились в ОРИТ (21,4% против 0,0%, $p = 0,007$). Число больных, нуждающихся в ИВЛ (10,7% против 0,0%, $p = 0,087$) и доля летальных исходов (10,7% против 0,0%, $p = 0,087$) преобладала в первой группе, однако без достижения статистической значимости.

Уровень ГПН на первые (9,1 против 7,7 ммоль/л, $p = 0,154$) и седьмые сутки (9,6 против 7,3 ммоль/л, $p = 0,337$) сопоставим в обеих группах. Однако, содержание ГПН на третьи сутки госпитализации закономерно выше в группе применения ГКС – 10,5 и 7,0 ммоль/л, соответственно ($p < 0,001$).

У пациентов, получавших ГКС, применение ИТ в стационаре составило 87,5% (49 человек), в группе без ГКС – 46,7% (14 человек) ($p < 0,001$). При этом у пациентов на ГКС терапии только ИКД с/без ССП применялся у 30,6% (15 человек), в группе без ГКС - у 85,7% (12 человек) ($p < 0,001$), только ИСД с/без ССП - у 10,2% (5 человек) против 0,0% ($p = 0,578$), базис-болюсную ИТ с/без ССП - у 59,2% (29 человек) против 14,3% (2 человек) ($p = 0,005$), соответственно.

Следовательно, назначение ГКС требовало использование в большинстве случаев базис-болюсной ИТ, тогда как у пациентов с коронавирусной инфекцией без ГКС-терапии уровень гликемии компенсировался использованием ИКД.

Потребность в суточных дозах ИКД на первые (18 против 7 ЕД, $p=0,001$), третьи (23 против 8 ЕД, $p<0,001$) и седьмые сутки (24 против 4 ЕД, $p<0,001$) выше в группе ГКС, тогда как по суточным дозам ИСД на первые (22 против 12 ЕД, $p=0,333$), третьи (28 против 38 ЕД, $p=0,159$) и седьмые сутки (30 против 20 ЕД, $p=0,462$) группы не различались. Пациенты без ГКС-терапии чаще получали метформин – 25,0% и 53,3%, соответственно ($p=0,009$). По применению ПСМ (21,4 против 23,3%, $p=1,0$), арГПП-1 (8,9 против 16,7%, $p=0,308$), иДПП-4 (26,8 против 20,0%, $p=0,602$), иНГЛТ-2 (3,6 против 6,7%, $p=0,608$) различий не отмечалось.

Применение ГКС в стационаре требовало продолжение ИТ при выписке – 26,0% в первой и 6,7% во второй группах ($p=0,070$), с преимущественным назначением ИКД – 26,0 и 6,7%, $p=0,070$, и в небольшом проценте случаев базис-болюсной ИТ – 4,0 и 3,3%, $p=1,0$, соответственно.

Таким образом, гипергликемия при коронавирусной инфекции у больных с СД2 типа, не получавших инсулин до госпитализации, способствовала переводу на ИТ в стационаре в 46,7% случаев даже у пациентов, не получающих ГКС, что свидетельствует о прямом влиянии SARS-CoV-2 на развитие гипергликемии в острый период коронавирусной инфекции, независимо от назначения ГКС. Потребность перевода на ИТ у госпитализированных пациентов с СД2 типа и COVID-19, независимо от назначения ГКС, является фактором более тяжелого течения инфекционного процесса и обуславливает необходимость усиленного гликемического контроля у данной когорты пациентов.

РАЗДЕЛ 5. Роль коронавирусной инфекции и особенностей ее течения в формировании нарушений углеводного обмена у пациентов в отдаленном периоде

Для изучения влияния COVID-19 на развитие НУО в отдаленном периоде в исследование включены 796 обследованных пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию от одного до шести месяцев назад. Средний возраст участников в исследуемой выборке составил $56,4 \pm 15,6$ лет. Число мужчин – 36,7% (292 человека), женщин – 63,3% (504 человека). НУО выявлены у 14,6% (116 участников), в том числе: впервые выявленный СД2 типа – у 9,8% (78 человек) от общей выборки пациентов, ранее диагностированный СД2 типа – у 0,5% (4 участника), предиабет ($HbA1c \geq 6,0$ и $<6,5\%$) – у 4,2% (33 человека), СД1 типа – у 0,1% (1 человек). У пациентов с СД2 типа компенсация углеводного обмена достигалась применением пероральных ССП, а в лечении СД1 типа, соответственно, использовалась ИТ.

Среди пациентов, ранее имеющих в анамнезе СД2 типа (4 участника), было двое мужчин и две женщины, средний возраст – $53,8 \pm 3,1$ лет, ИМТ – $32,2 \pm 2,4$ кг/м², $HbA1c$ – $7,5 \pm 0,5\%$. У всех пациентов имелась АГ в анамнезе и повышенный уровень ЛПНП – $3,1 \pm 0,5$ ммоль/л. Терапия СД2 типа проводилась с использованием пероральных ССП. У троих пациентов коронавирусная инфекция протекала в среднетяжелой форме с КТ1 степени, одна пациентка перенесла COVID-19 легкой степени тяжести с КТ0 степени. Данная когорта больных получала лечение по поводу COVID-19 амбулаторно.

Дальнейшее сравнение пациентов с впервые диагностированными НУО (112 человек), включенных в первую группу исследования, с участниками без таковых (110 из 680 пациентов, выбранных методом случайного отбора) – вторая группа, показало следующие результаты. Группы исследования сопоставимы по полу – число мужчин в первой группе составило 46,4% (52 человека), во второй – 33,6% (37 человек), женщин – 53,6% (60 человек) и 66,4% (73 человека), соответственно, ($p=0,052$). Однако, участники без НУО моложе – средний возраст $60,7 \pm 11,2$ года в первой и $55,8 \pm 15,2$ года во второй группе ($p=0,007$). Медиана $HbA1c$ в первой группе составила 6,6 [6,3; 7,7] %.

В группе НУО преобладало число больных, имевших коморбидную патологию: ожирение ($ИМТ \geq 30$ кг/м²) – 49,6% (55 человек) против 34,1% (31 человек), $p=0,027$, в том числе ожирение I степени – 28,8% (32 человека) против 24,2% (22 человека), $p=0,457$, ожирение II степени – 9,0% (10 человек) против 6,6% (6 человек), $p=0,607$, морбидное ожирение – 11,7% (13 человек) против 3,3% (3 человек), $p=0,035$, дислипидемию ($ЛПНП \geq 2,5$ ммоль/л) – 87,5% (98 человек) против 69,1% (76 человек), $p=0,001$. Также у пациентов с НУО отмечались выше значения медианы ИМТ – 29,7 [27,3; 33,5] кг/м² против 27,6 [25,1; 31,5] кг/м², $p<0,001$ и ЛПНП – 3,7 [2,9; 3,9] ммоль/л против 3,1 [2,2; 4,1] ммоль/л, $p=0,010$, соответственно. Однако, частота выявления АГ

наблюдалась больше у больных без НУО – 12,5% (14 человек) против 50,0% (55 человек), $p < 0,001$.

Пациенты с НУО чаще переносили коронавирусную инфекцию с развитием вирусной пневмонии (КТ1-4 степени), чем больные без НУО (45,5% против 19,1%, $p < 0,001$) (Рисунок 47).

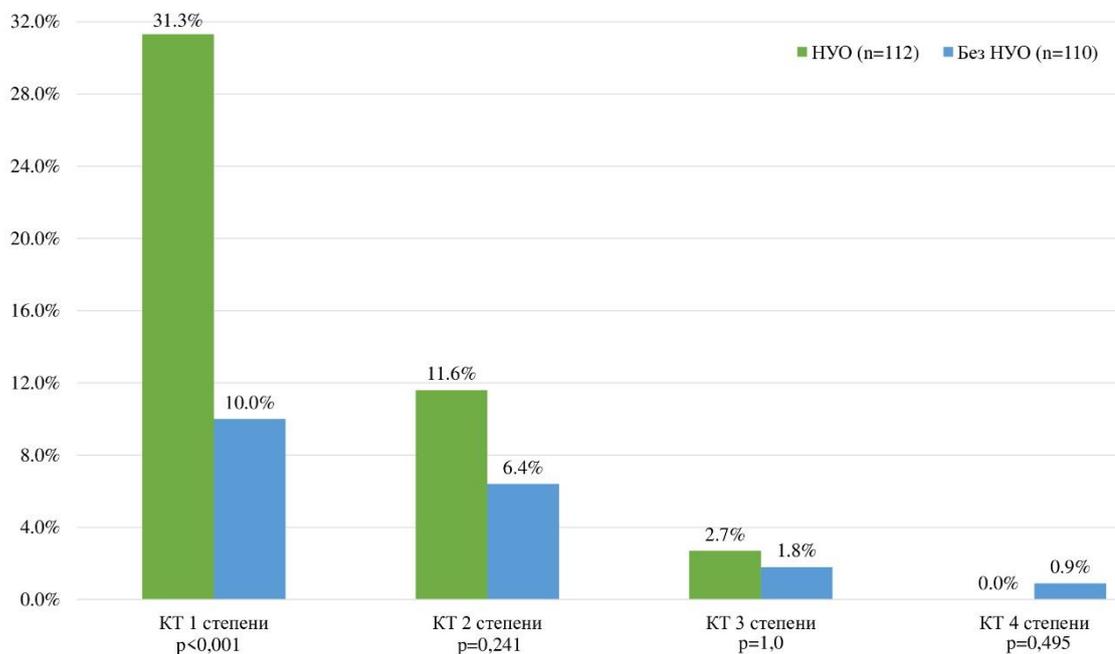


Рисунок 47. Сравнение пациентов с НУО и без НУО по степени поражения легких по данным КТ ОГК

Примечание. НУО – нарушения углеводного обмена; КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки.

Таким образом, распространенность НУО в отдаленном периоде коронавирусной инфекции составила 14,1%, преимущественно за счет впервые выявленного СД2 типа. Пациенты, у которых диагностированы НУО в отдаленном периоде, характеризовались более старшим возрастом, высокой частотой ожирения и дислипидемии, как компонентов метаболического синдрома, а также чаще имели вирусную пневмонию.

Сравнение пациентов с предиабетом и впервые выявленным СД2 типа представлены в таблице 37.

Таблица 37. Сравнение участников с предиабетом и впервые выявленным СД2 типа

Показатель	Группа предиабета, n=33	Группа СД2 типа, n=78	p
Мужчины, n/%	11/33,3	40/51,3	0,083
Женщины, n/%	22/66,7	38/48,7	
Возраст, М±SD	65,1±10,0	58,9±11,2	0,007
ИМТ, кг/м ² , Ме [Q ₁ ;Q ₃]	29,7 [27,4; 33,0]	30,3 [27,3; 33,5]	0,887

Ожирение (ИМТ \geq 30 кг/м ²), n/%	15/46,9	40/51,3	0,675
Ожирение I степени, n/%	9/28,1	23/29,5	1,0
Ожирение II степени, n/%	3/9,4	7/9,0	1,0
Ожирение III степени, n/%	3/9,4	10/12,8	0,753
АГ, n/%	4/12,1	10/12,8	1,0
ЛПНП \geq 2,5 ммоль/л, n/%	28/84,9	67/85,9	1,0
ЛПНП, ммоль/л, Me [Q ₁ ;Q ₃]	3,6 [2,9; 4,0]	3,7 [2,9; 3,9]	0,961
КТ 0 степени, n/%	22/66,7	38/48,7	0,083
КТ 1 степени, n/%	7/21,2	28/35,9	0,128
КТ 2 степени, n/%	3/9,1	10/12,8	0,752
КТ 3 степени, n/%	1/3,0	2/2,6	1,0
КТ 1-3 степени, n/%	11/33,3	40/51,3	0,083

Примечание. СД2 – сахарный диабет 2 типа; ИМТ – индекс массы тела; АГ – артериальная гипертензия; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; КТ – компьютерная томография.

Исследуемые группы не различались по полу, распространенности факторов риска развития СД2 типа (ожирению, АГ, дислипидемии), а также по степени поражения легочной ткани по данным КТ ОГК. Однако, больные с впервые выявленным СД2 типа были моложе, чем пациенты с предиабетом.

С целью выявления влияния поражения легких вирусного генеза на вероятность развития СД, проведен анализ среди участников без поражения легких по данным КТ ОГК (КТ 0 степени) (n=150) и больных, имеющих КТ 1-3 степени (n=72) (Таблица 38).

Таблица 38. Сравнение пациентов в зависимости от степени поражения легочной ткани по данным КТ ОГК

Показатель	Без повреждения легких (КТ 0 степени), n=150	Повреждение легких (КТ 1-3 степени), n=72	p
Мужчины, n/%	49/32,7	40/55,6	0,001
Женщины, n/%	101/67,3	32/44,4	
Возраст, Me [Q ₁ ;Q ₃]	59 [48; 70]	59 [51; 65,3]	0,864
НУО, n/%	61/40,7	51/70,8	<0,001
Предиабет, n/%	22/14,7	11/15,3	0,905
СД2 типа, n/%	38/25,3	40/55,6	<0,001
Ожирение (ИМТ \geq 30 кг/м ²), n/%	56/43,1	30/41,7	0,846
АГ, n/%	44/29,3	25/34,7	0,417
ЛПНП \geq 2,5 ммоль/л, n/%	118/78,7	56/77,8	0,880

Примечание. КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки; НУО – нарушения углеводного обмена; СД2 – сахарный диабет 2 типа; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности.

В группе больных, имеющих повреждения легочной ткани, преобладала доля мужчин, а также чаще встречались НУО, преимущественно за счет СД2 типа. Исследуемые группы не различались по распространенности факторов риска развития СД2 типа. При наличии повреждения легочной ткани у больных коронавирусной инфекцией возрастает вероятность развития СД2 типа в дальнейшем в 3,7 раза (95%ДИ: 2,04 – 6,67, $p < 0,001$).

Зависимость развития НУО от степени КТ ОГК описывается следующим уравнением бинарной логистической регрессии (4):

$$p = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\% \quad (4),$$

$$z = -0,23 + 0,54 * X_{КТ},$$

где p – вероятность развития НУО (%), $X_{КТ}$ – степень повреждения легких по данным КТ ОГК (0-4 – КТ0-4 степени).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p = 0,003$). При увеличении степени повреждения легких на одну степень происходит возрастание вероятности развития НУО в отдаленном периоде COVID-19 в 1,7 раза (95% ДИ: 1,18 – 2,48; $p = 0,005$). Общая диагностическая ценность модели составила 63,1%, чувствительность – 45,5%, специфичность – 80,9%.

Таким образом, распространенность впервые диагностированных НУО после перенесенной коронавирусной инфекции составила 14,1% (112 человек), с более частым развитием СД2 типа (9,8%). Больные, у которых в последующем диагностированы НУО, в большей степени имели признаки метаболического синдрома и исходно перенесли коронавирусную инфекцию в более тяжелой форме с развитием вирусной пневмонии, чем пациенты без НУО.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Распространенность СД среди госпитализированных больных с коронавирусной инфекцией в нашем исследовании составила 22,9%. Эти данные согласуются с результатами других исследований [49, 51, 52, 190]. Из числа госпитализированных с СД пациентов 96,1% имели СД2 типа, что также подтверждается результатами многоцентрового ретроспективного исследования в Англии, где у 93,8% поступивших в стационар больных с COVID-19 был СД2 типа [10].

По полученным нами результатам частота смертельных исходов у больных СД и коронавирусной инфекцией составила 16,4%, что превосходит летальность у пациентов без СД в 1,9 раза (8,6%). На долю летальных исходов при СД2 типа приходилось 16,2%. Наличие СД увеличивало шанс летального исхода в 2,1 раза (95%ДИ: 1,65 – 2,63). Исследования различных авторов также показали преобладание летальных исходов среди больных СД. В Канаде среди поступивших в стационар с коронавирусной инфекцией летальный исход составил 24% у пациентов с СД, по сравнению с 15% без диабета, в Дании – 16% с СД и 13% без диабета [191]. Ретроспективный анализ базы данных ФРСД, включивший 322 279 пациентов с СД2 с перенесенным COVID-19, за 2 года наблюдения показал, что летальность пациентов с СД2 типа и COVID-19 составила 17,5% [28]. В исследовании Демидовой Т.Ю. и соавт., летальность пациентов с COVID-19 и сопутствующим СД2 составила 16,1%, а у пациентов без СД2 – 7,4% [40]. Также доля летальных исходов среди больных с СД составил 21,9% в исследовании, проведенном в Мексике [192]. Tian W. и соавт., Kumar A. и соавт. показали, что СД повышает риск развития летального исхода в 2 раза, что согласуется с полученными нами результатами [54, 193]. Кроме того, отличием нашего исследования является проведенный сравнительный анализ летальных исходов у госпитализированных больных с СД и коронавирусной инфекцией в зависимости от типа диабета, «волны» пандемии и гендерного фактора.

Учитывая преобладающее количество больных СД2 типа при коронавирусной инфекции, дальнейший анализ проводился среди данной когорты пациентов, в сравнении с сопоставимые по полу и возрасту больными без СД. По полученным результатам СД2 типа занимал четвертое место в повышении риска летального исхода у больных COVID-19, следуя за ССЗ, ХБП и онкологической патологией, и увеличивал данный риск в 1,7 раза. В исследовании, проведенном в Нью-Дели, Индия (2586 госпитализированных пациентов), СД (ОР 1,3) занимает третье место в структуре сопутствующих заболеваний по значительному влиянию на тяжесть коронавирусной инфекции с необходимостью перевода в ОРИТ, следуя за ХБП и АГ [194]. Аналогичные результаты получены и в исследовании Loza A. и соавт. [192]. При этом СД2 типа приводил к большей летальности в Румынии (ОШ 1,2) [182].

Более тяжелое течение COVID-19 при сопутствующем СД2 типа связана с целым рядом особенностей, которые и приводят к развитию неблагоприятных исходов. В нашем исследовании группа больных СД2 типа характеризовалась высокой распространенностью коморбидной патологии, наибольшее значение из которой в повышении вероятности летального исхода имели ССЗ (ГБ и ХСН) и продвинутые стадии ХБП (ХБП3а и более). По данным других авторов, пациенты с СД также чаще характеризовались наличием сопутствующих заболеваний [195, 196, 197]. Аналогично нашей работе в мета-анализе, включающем 14 исследований, ССЗ, АГ, повреждение почек достоверно связаны с СД у пациентов с COVID-19, по сравнению с пациентами без СД [198]. Наличие перечисленных сопутствующих диабету заболеваний, являющихся независимыми факторами риска госпитализации, подтверждает тяжелое течение коронавирусной инфекции при сочетании этих патологий [199]. По данным Zakerkish M. и соавт., у пациентов с СД и COVID-19 ХБП и острая почечная недостаточность были факторами риска, влияющими на смертельный исход [197]. Также наличие АГ определялось как независимый фактор риска госпитальной смерти у пациентов с СД в исследовании, проведенном в Ухане, Китай, приводящий к возрастанию данного риска в 3,1 раза [200].

Кроме того, в нашем исследовании больные с СД2 типа и COVID-19 сохраняли признаки дыхательной недостаточности и высокий уровень лейкоцитов при динамическом наблюдении к седьмым суткам госпитализации, при поступлении в стационар имели выше значение СРБ и фибриногена, а также отличались большим процентом поражения легочной ткани. Ряд авторов также продемонстрировали преобладание пациентов со сниженной сатурацией кислорода менее 95%, большим объемом поражения легких по данным КТ ОГК при поступлении, и повышенными уровнями маркеров воспалительной реакции у больных с СД, в сравнении с пациентами без диабета: лейкоцитов, нейтрофилов, СРБ, ИЛ-6, сывороточного ферритина и D-димера [13, 93, 201].

По данным нашего исследования, у больные СД2 типа, госпитализированных с коронавирусной инфекцией, наблюдалось более тяжелое течение при поступлении (56,0% против 45,3%, $p=0,002$), преобладание количества переведенных в ОРИТ (27,0% против 18,0%, $p=0,001$), на ИВЛ (19,1% против 10,6%, $p<0,001$) пациентов и повышенная частота летальных исходов (17,8 против 11,6%, $p=0,009$), по сравнению с больными без СД. Наличие СД2 типа по проведенному нами анализу приводило к увеличению вероятности тяжелого течения коронавирусной инфекции в 1,5 раза (95% ДИ: 1,18 – 2,01), перевода в ОРИТ – в 1,7 раза (95% ДИ: 1,22 – 2,32), потребность ИВЛ – в 2,0 раза (95% ДИ: 1,36 – 2,93), смертельного исхода – в 1,7 раза (95% ДИ: 1,13 – 2,42). Наличие СД в анамнезе (ОШ 2,4) являлось предиктором тяжелого течения COVID-19 по результатам исследования, проведенного в Японии [196]. Больные с ранее диагностированным СД2 типа подвергались более высокому риску развития тяжелой формы

коронавирусной инфекции (ОШ 2,2) в когортном ретроспективном исследовании в Швеции [202]. Эти результаты подтверждаются также Floyd J.S. и соавт. [79]. Аналогично, исследования ряда авторов демонстрируют более высокие показатели госпитализации в ОРИТ (в 1,3 – 2,8 раза), потребность в ИВЛ (в 1,5 – 3,3 раза) среди больных СД, по сравнению с участниками без диабета, что подтверждается и нашими данными [195, 197, 198, 203, 204]. По результатам сравнения сопоставимых по полу и возрасту групп больных СД и без диабета выявлено преобладание частоты смертельных исходов у больных СД – 25,0% против 18,2% ($p < 0,001$) [204]. Более высокая частота смерти среди больных СД и коронавирусной инфекцией подтверждается и другими исследователями [197]. По данным Gaba U. и соавт., наблюдается значительный рост летальности среди пациентов с COVID-19 и СД (ОШ 2,5) [198]. Согласно исследованию во Франции (134 209 стационарных пациентов с COVID-19), ИВЛ (ОР 1,4) и смерть (ОР 1,2) чаще встречались у пациентов с СД [190]. С учетом корректировки по возрасту СД все равно оставался значимым фактором, влияющим на смертельный исход (ОШ 1,47) [205].

Таким образом, СД2 типа в структуре сопутствующей патологии при COVID-19 находится на одном из ведущих мест в существенном повышении риска летального исхода. Больные, имеющие СД2 типа, характеризуются повышенными уровнями маркеров воспаления и гиперкоагуляции, более тяжелым течением коронавирусной инфекции, что определяет склонность к развитию неблагоприятного исхода.

На дальнейшем этапе исследовательской работы нами проведен анализ основных прогностических факторов риска летального исхода у больных СД2 типа и COVID-19 с определением «критических точек» развития неблагоприятного исхода. На момент поступления в стационар наибольшее значение в прогнозировании смертельного исхода из анамнестических факторов риска имел стаж диабета ≥ 11 лет (ОШ 5,2), возраст ≥ 66 лет (ОШ 2,9), из клинических – ДАД ≤ 80 мм.рт.ст. (ОШ 2,2), из инструментальных – КТЗ степени и более (ОШ 2,5), ФВ ЛЖ $\leq 55\%$ (ОШ 2,4), из лабораторных параметров – значение СРБ $\geq 90,7$ мг/л (ОШ 5,0), ЛДГ $\geq 302,7$ ЕД/л (ОШ 4,8), СКФ ≤ 58 мл/мин/1,73 м² (ОШ 3,5), ИЛ-6 $\geq 47,9$ пг/мл (ОШ 3,46), лимфопения $\leq 1,3 \cdot 10^9$ /л (ОШ 2,2), D-димер $\geq 394,0$ нг/мл (ОШ 2,0). Значимыми факторами неблагоприятного исхода среди клинико-лабораторных параметров на седьмые сутки госпитализации являлись: наличие дыхательной недостаточности ($SpO_2 \leq 95\%$ - ОШ 13,4), уровень ЛДГ $\geq 384,0$ ЕД/л (ОШ 47,0), D-димера $\geq 524,5$ нг/мл (ОШ 8,1), нейтрофилов $\geq 5,3 \cdot 10^9$ /л (ОШ 7,3), лимфопения $\leq 1,0 \cdot 10^9$ /л (ОШ 6,9), содержание лейкоцитов $\geq 7,5 \cdot 10^9$ /л (ОШ 6,8) и СРБ $\geq 22,3$ мг/л (ОШ 5,2).

В исследовании ряда авторов также показано, что более пожилой возраст (старше 65 лет) у больных СД2 типа и COVID-19 является предиктором неблагоприятного исхода [27, 28, 41, 199]. По данным анализа базы данных ФРСД, длительность СД ≥ 10 лет (ОШ 2,0) приводит к развитию летального исхода, что сопоставимо с результатами нашего исследования [28].

Несколько исследований также подтверждают значимое влияние лимфопении, повышения уровней СРБ, ЛДГ, D-димера, ИЛ-6 на неблагоприятный исход у больных СД2 типа и коронавирусной инфекцией [94, 95, 96, 201]. Однако, в данных исследованиях не выявлены «критические значения» отобранных показателей для прогнозирования летального исхода. Lateef S. и соавт. продемонстрировали, что уровень D-димера >1000 мг/л (ОШ 8,6) был независимым фактором риска для госпитализированных пациентов с COVID-19 и СД, однако остальные параметры не показали значимого влияния и исследование имело небольшую выборку пациентов [199]. В некоторых литературных источниках выделяются предикторы неблагоприятного исхода с определением «критических точек» [28, 98, 99], однако в них представлены не все категории факторов риска, и отсутствует динамический анализ их изменения за время течения инфекционного процесса. Это отличает наше исследование, где проведен анализ комплекса прогностических (анамнестических, клинических, лабораторных, инструментальных) факторов риска неблагоприятных исходов у госпитализированных больных с СД2 типа и коронавирусной инфекцией, а также представлено их динамическое изменение за время пребывания в стационарных условиях.

Интересно, что по данным нашего исследования мужской пол и ИМТ не показали значимого влияния на летальный исход у больных СД2 типа, поступивших в стационар с COVID-19. Тогда как в исследовании Шестаковой М.В. и соавт. выявлена более высокая летальность у мужчин с СД и COVID-19, по сравнению с женщинами [29]. По данным других исследований продемонстрировано, что мужской пол связан с повышением вероятности летального исхода, но без разделения выборки по наличию диабета в отличие от нашего исследования [206, 207]. Однако, в исследованиях Al-Azzam N. и соавт. и Демидовой Т.Ю. и соавт. пол и ИМТ не являлись значимыми факторами летальности [41, 208]. В то же время в нашем исследовании получено преобладание частоты смертельных исходов у женщин с СД2 типа, в отличие от группы без диабета, т.е. наличие СД2 типа у женщин приводило к большей доле летальных исходов, чем у женщин без диабета. Однако, необходимо учитывать, что изначально в группы исследования отбирались участники, сопоставимые по полу и возрасту, поэтому интерпретацию полученных результатов для общей популяции больных COVID-19 с СД2 типа следует проводить с осторожностью.

Анализ показателей углеводного обмена в проведенной нами работе показал, что уровень ГПН при поступлении является прогностическим фактором риска смертельного исхода у больных COVID-19 независимо от наличия или отсутствия СД. Так, ГПН $\geq 8,8$ ммоль/л при поступлении в когорте пациентов с СД2 типа приводила к увеличению шанса смерти в 1,7 раза (95%ДИ: 1,01 – 3,0, $p=0,044$), тогда как у больных без СД получено значение ГПН $\geq 6,1$ ммоль/л, повышающее развитие смертельного исхода в 1,9 раза (95%ДИ: 1,06 – 3,35, $p=0,029$). На седьмые

сутки госпитализации отобранное значение ГПН $\geq 8,9$ ммоль/л у больных СД2 типа повышает вероятность смерти в 2,5 раза (95%ДИ: 1,43 – 4,29, $p=0,001$), у больных без СД – при ГПН $\geq 5,7$ ммоль/л шанс смерти возрастает в 4,4 раза (95%ДИ: 2,23 – 8,82, $p<0,001$). Также мы продемонстрировали, что ГПН у пациентов без СД способствует большему воспалительному сдвигу, чем у больных с СД2 типа, за счет наличия корреляционных связей с маркерами воспаления, коагулопатии и дыхательной недостаточности. В исследовании Bhatti J.M. и соавт. уровень ГПН $>11,1$ ммоль/л и случайный уровень глюкозы в крови $>13,9$ ммоль/л прогнозирует неблагоприятный исход у больных СД [209]. По данным анализа взаимосвязи между факторами риска показано, что гипергликемия $> 10,0$ ммоль/л является независимым предиктором неблагоприятного исхода для госпитализированных пациентов с COVID-19 и СД (ОШ 9,5) [199]. Кроме того, декомпенсация углеводного обмена при СД связана с плохими клиническими исходами, а гипергликемия независимо от наличия диабета приводит к неблагоприятным прогнозам COVID-19 [15, 195, 204]. Значение ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л оказалось независимым фактором риска смертности от COVID-19, несмотря на наличие (ОР 10,6) или отсутствия СД в анамнезе (ОР 3,9) [120]. Значение ГПН более 11,1 ммоль/л у пациентов без диабета ассоциировано с повышенным риском неблагоприятного исхода (ОР 11,6), по сравнению с ГПН менее 7,0 ммоль/л [210]. Однако, в нашем исследовании получены более низкие прогностические точки для показателя ГПН в группе без СД, что определяет необходимость контроля уровня гликемии в данной когорте больных.

Таким образом, гипергликемия является прогностически неблагоприятным фактором, приводящим к усугублению системного воспаления и более тяжелому течению COVID-19, независимо от наличия или отсутствия СД.

Проведенный на дальнейшем этапе нашего исследования анализ среди госпитализированных пациентов с COVID-19, не имеющих в анамнезе СД, выявил высокую распространенность НУО (41,7%), которые диагностированы по показателю HbA1c. Полученные результаты подтверждаются другими литературными источниками [103, 104, 211]. Мы также показали, что процент выявления НУО по уровню гликированного гемоглобина выше, чем по ГПН. Вероятно, это связано с завышенным значением HbA1c в острый период инфекционного процесса в результате распознавания не только процесса гликозилирования гемоглобина, но и гликозилированных спайков вируса, из-за его проникновения в эритроциты через V_{and3}-рецепторы [212, 213]. Поэтому более чувствительным маркером оценки углеводного обмена в острый период инфекции является уровень ГПН. При этом нормализация гипергликемии на седьмые сутки госпитализации после разрешения инфекционного процесса свидетельствует о транзиторном её характере и позволяет предположить диабетогенные свойства вируса SARS-CoV-2.

Кроме того, мы выявили, что у больных COVID-19, не имеющих в анамнезе СД, уровень $HbA1c \geq 5,8\%$ приводит к более тяжелому течению инфекционного процесса (ОШ 4,5; 95%ДИ: 1,64 – 12,5, $p=0,003$). В исследовании Floyd J.S. и соавт. фактором риска тяжелой формы COVID-19 являлся уровень $HbA1c \geq 9\%$ (ОШ 2,6), однако исследование проведено среди больных СД [79]. Проспективное исследование в Англии выявило, что у больных СД2 типа смертность, связанная с COVID-19, значительно выше при $HbA1c 7,6\%$ и более (ОР 1,2) [27]. В свою очередь, анализ сравнения хронической дисгликемии с предиабетом и ранее недиагностированным СД ассоциировались с повышенным риском дыхательной недостаточности, вызванной SARS-CoV-2 [214]. Более высокий уровень $HbA1c (\geq 7\%)$ тесно связан с тяжелым прогрессированием COVID-19 независимо от наличия СД [215]. По данным Fukushima T. и соавт. показано, что предиабет также приводит к критическими исходами при COVID-19, как и СД [104]. Повышение уровня $HbA1c$ связано с ухудшением дыхательной недостаточности и возрастанием маркеров воспалительной реакции в нашем исследовании. Это также подтверждается результатами других авторов [216, 217]. Шестакова М.В. и соавт. приводят данные о том, что уровень $HbA1c$ вне зависимости от наличия СД может рассматриваться как прогностический фактор в отношении тяжести новой коронавирусной инфекции. Авторы также декларируют, что повышенный уровень $HbA1c (\geq 6,5\%)$, впервые выявленный в остром периоде инфекции, особенно при сочетании с нормогликемией не может являться диагностическим критерием СД [212], что также подтверждается нашими результатами.

Результаты нашего исследования показали, что распространенность НУО после перенесенного COVID-19 составила 14,1%, причем 9,8% – это пациенты с впервые выявленным СД2 типа, с предиабетом – 4,2%. СД1 типа (0,1%) имела небольшая доля больных. По полученным данным, участники с НУО в нашем исследовании были старше, у них чаще наблюдалось наличие ожирения (49,6% против 34,1%, $p=0,027$), дислипидемии (87,5% против 69,1%, $p=0,001$), а также вирусной пневмонии (КТ1-4 степени) (45,5% против 19,1%, $p<0,001$), в сравнении с группой без НУО. По данным Keerthi B.Y. и соавт., спустя 3 мес после перенесенной коронавирусной инфекции у 10,3% больных развился предиабет, у 13,8% – впервые выявленный СД, на частоту возникновения которого влияли более высокие значения ИМТ, проводимая оксигенотерапия и длительный прием ГКС [126]. В мета-анализе Sathish T. и соавт. продемонстрировали, что в 14,4% случаев после перенесенного COVID-19 развивается впервые выявленный СД [36]. В исследовании, проведенном в США, пациенты с COVID-19 имели повышенный риск развития СД в дальнейшем (ОР 1,4), который зависел от возраста (старше 65 лет), наличия ожирения ($ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$), тяжести острой инфекции, особенно при необходимости госпитализации в стационар и лечения в ОРИТ [125]. Мета-анализ, с включением около 47,1 млн. участников, показал повышение риска развития СД, преимущественно 2 типа, у

больных COVID-19 на 64%, по сравнению с группой без COVID-19 [218]. В исследовании Арутюнова Г. П. и соавт. доля впервые диагностированного СД2 типа в постковидном периоде составила 1,4% через 3 мес. и 0,7% через 6 мес. наблюдения. В то время, как через 3 мес. наблюдения распространенность впервые диагностированных случаев СД1 типа составила 0,04%, следовательно после COVID-19 в большинстве случаев развивается СД2 типа [37].

Таким образом, больные, у которых в последующем диагностированы НУО, в большей степени имели признаки метаболического синдрома и тяжелую форму перенесенной коронавирусной инфекцией с развитием вирусной пневмонии.

Повышенная вероятность развития НУО в постковидном периоде у больных, которые исходно перенесли коронавирусную инфекцию с поражением легочной ткани, по результатам нашего исследования, могут быть объяснены следующими фактами. Учитывая развитие «цитокинового шторма» при тяжелой степени коронавирусной инфекции, при котором секретируются провоспалительные маркеры, повреждающие не только легочную паренхиму, но и клетки поджелудочной железы, в том числе и β -клетку, происходит снижение её функции, что приводит к гипергликемии [13, 219, 220]. В исследованиях ряда авторов также показана взаимосвязь тяжести перенесенного COVID-19 с развитием НУО и СД в отдаленном периоде [23, 123]. Принимая во внимание большую долю больных с СД2 типа среди впервые диагностированных НУО в постковидном периоде, предполагается, что коронавирусная инфекция помимо повреждения β -клеток, воздействует и на механизмы, лежащие в основе снижения чувствительности тканей к инсулину, приводящие к развитию инсулинорезистентности и гипергликемии за счет секреции провоспалительных цитокинов в рамках вирусной атаки [221].

Несмотря на высокую распространенность ожирения в исследуемой нами выборке больных коронавирусной инфекцией – 38,8%, а также преобладание пациентов с ожирением в группе больных СД2 типа (57,3% против 24,8%, $p < 0,001$), не получено значимого влияния ИМТ $\geq 30,0$ кг/м² на развитие смертельного исхода как у больных с СД2 типа ($p = 0,997$), так и у пациентов без диабета ($p = 0,392$). В нашем исследовании ожирение повышало вероятность тяжелого течения COVID-19 в группе без диабета (ОШ 1,97), однако не влияло на тяжесть коронавирусной инфекции у больных СД2 типа ($p = 0,263$). Частота выявления ожирения среди больных COVID-19 по данным других исследований составила от 35,3 до 41,7% [6, 128]. Также по результатам исследования Zhao X и соавт. показано, что ожирение приводит к тяжелой форме COVID-19, но не влияет на смертность. Однако, наличие ИМТ ≥ 35 кг/м² в данном исследовании выступает в качестве предиктора смертельного исхода при COVID-19 [42].

С другой стороны, в мета-анализе, проведенном Huang Y. и соавт., наличие ожирения у больных коронавирусной инфекцией связано с увеличением вероятности неблагоприятных

исходов [134]. Пациенты, имеющие ожирение, подвергались более высокому риску развития тяжелой формы COVID-19 (ОШ 2,3) в когортном ретроспективном исследовании в Швеции [202]. Однако, в приведенных данных литературы не было деления пациентов на группы в зависимости от СД. Тогда как значимыми предикторами риска летального исхода согласно анализу ФРСД являлся показатель ИМТ ≥ 30 кг/м² (ОШ 1,3) [28]. Также ряд авторов доказывают, что при увеличении ИМТ происходит возрастание вероятности развития тяжелого течения, госпитализации в ОРИТ и перевода на ИВЛ, а также смертельного исхода у пациентов с COVID-19, имеющих ожирение [131, 133]. Согласно результатам нашего исследования ожирение приводило к увеличению шанса тяжелого течения COVID-19 в 1,7 раза, но не влияло на частоту перевода в ОРИТ ($p=0,353$), потребность в ИВЛ ($p=0,697$), смертельных исходов ($p=0,477$) независимо от степени ожирения и гендерного фактора. Аналогично, в исследовании Шестаковой М.В. и соавт. отсутствовало статистически значимое влияние ожирения (ИМТ ≥ 30 кг/м²) на шанс развития смертельного исхода при COVID-19 [29].

Таким образом, у госпитализированных пациентов с COVID-19 наличие ожирения, диагностированное как ИМТ $\geq 30,0$ кг/м², не показало значимого влияния на повышение вероятности летального исхода независимо от наличия или отсутствия СД, степени ожирения и гендерного фактора, но увеличивало риск тяжелого течения заболевания в 1,7 раза. Следовательно, показатель ИМТ обладает низкой прогностической значимостью как у пациентов с СД2 типа, так и без диабета.

На дальнейшем этапе нашего исследования проводился анализ воздействия абдоминального ожирения, диагностированного по ОТ, на неблагоприятные исходы COVID-19. У мужчин не получено статистически значимых результатов влияния ОТ на неблагоприятный прогноз как в общей группе, так и у больных СД2 типа. Однако, в когорте женщин показано, что ОТ ≥ 101 см значимо повышала исходы в общей группе, а в группе СД2 типа отобранное значение ОТ ≥ 103 см у женщин приводило к возрастанию вероятности тяжелого течения и перевода в ОРИТ. Поэтому данные «критические точки» выбраны для дальнейшего анализа без деления по гендерному фактору. Мы выявили, что наличие ОТ ≥ 101 см у пациентов с коронавирусной инфекцией приводило к возрастанию шанса тяжелого течения инфекции в 4,0 раза, перевода в ОРИТ в 5,8 раза, потребности в ИВЛ в 4,3 раза, летального исхода в 4,9 раза. В мета-анализе пяти исследований показано, что висцеральное ожирение связано с тяжелым исходом COVID-19 (сОШ 1,9) [222]. Petersen А. и соавт. выявили, что повышение окружности верхней части живота на каждый дополнительный сантиметр приводит к возрастанию вероятности лечения в ОРИТ и ИВЛ [223]. При этом в данных работах не указываются «критические значения» ОТ. В исследовании Khalangot М. и соавт. продемонстрировано отсутствие влияния ожирения на смертельный исход, но ОТ более 105 см увеличивала смертность в 8,9 раз [30]. Однако, в данной

статье не проводился анализ среди больных СД. Тогда как в нашем исследовании отобрано значение ОТ для больных СД2 типа – ≥ 103 см, влияющая на вероятность тяжелого течения COVID-19 (ОШ 8,5) и перевод в ОРИТ (ОШ 6,2). Полученный более высокий уровень ОТ для больных СД2 типа (103 см), по сравнению с общей группой (101 см), возможно связан с исходно более тяжелым соматическим статусом у больных СД2 типа с преобладанием компонентов метаболического синдрома (ожирения, АГ, дисгликемии), т.е. больные СД2 типа более адаптированы к висцеральному ожирению и метаболическим сдвигам ему свойственным, чем больные без СД. Кроме того, в нашем исследовании выявлено, что ОТ коррелировала с маркерами воспалительной реакции в большей степени, чем показатель ИМТ.

Таким образом, абдоминальное ожирение (ОТ ≥ 101 см в общей группе и ≥ 103 см у больных СД2 типа) является наиболее значимым фактором прогнозирования неблагоприятного исхода при коронавирусной инфекции, по сравнению с ожирением, диагностированным на основании ИМТ.

В проведенном нами анализе по влиянию исходной ССТ на развитие неблагоприятных исходов при коронавирусной инфекции получено, что применение ИТ до госпитализации приводило к увеличению шанса летального исхода в 5,9 раза (95%ДИ: 2,53-13,7, $p < 0,001$). Это объясняется тем, что больные, получавшие инсулин, характеризовались более выраженной воспалительной реакцией, а также имели тяжелый соматический статус и худший гликемический контроль. Полученные результаты согласуются и с исследованием, проведенным в Нью-Йорке, США, где также показано повышение риска смерти (ОР 1,9) при использовании инсулина до госпитализации. При этом пациенты на ИТ характеризовались большей долей коморбидной патологии и декомпенсацией углеводного обмена с уровнем HbA1c $> 8,1\%$ [172]. В исследовании ФРСД, аналогично нашим данным, ИТ являлась значимым предиктором риска летального исхода (ОШ 1,6) [28]. Floyd J.S. и соавт. показали, что лечение инсулином связано с тяжелой формой COVID-19 (ОШ 2,7) [79].

В свою очередь, мы продемонстрировали снижение вероятности смертельного исхода в 7,7 раза (95%ДИ: 0,03-0,55, $p = 0,001$) при использовании метформина до госпитализации по поводу COVID-19. Аналогичные результаты по положительному влиянию метформина на исходы коронавирусной инфекции получены и в ходе двух больших мета-анализов [31, 153].

В нашем исследовании ПСМ не повышали шанс смертельного исхода COVID-19 (ОШ=0,90; 95%ДИ: 0,26-3,17, $p = 1,0$). Применение иНГЛТ-2 (ОШ=0,76; 95%ДИ: 0,17-3,43, $p = 1,0$), иДПП-4 (ОШ=0,96; 95%ДИ: 0,27-3,34, $p = 1,0$) до госпитализации также не влияло на летальный исход. По данным Nguyen N.N и соавт. среди проанализированных 3 061 584 участников, ПСМ также не влияли на исход коронавирусной инфекции, однако, в отличие от полученных нами результатов, иНГЛТ-2 связаны со снижением риска смерти, а иДПП-4 повышают вероятность

неблагоприятного исхода [31]. В то же время в исследовании Мокрышевой Н.Г. и соавт. значимым предиктором риска летального исхода являлись ПСМ (ОШ 1,5), а терапия иНГЛТ-2 и иДПП-4 оказывала положительное влияние на исходы коронавирусной инфекции [28].

Таким образом, по результатам нашего исследования значимое влияние на исходы COVID-19 оказывала ИТ, повышающая шанс смерти в 5,9 раза, и применение метформина, снижающее вероятность летального исхода в 7,7 раза. Использование до госпитализации ПСМ, иНГЛТ-2, иДПП-4 не показало значимого влияния на прогнозируемый исход при коронавирусной инфекции.

На дальнейшем этапе работы мы оценили особенности применения ИТ у госпитализированных больных СД2 типа и коронавирусной инфекцией, исходно не получавших инсулин. У больных СД2 типа, госпитализированных с коронавирусной инфекцией, требовался перевод на ИТ в условиях стационара в 73,3%, в связи с развитием декомпенсации углеводного обмена. В исследовании Llanera D.K. и соавт. примерно каждому десятому пациенту, поступившему в больницу с СД и COVID-19, потребовалась инфузия инсулина (9,8%), однако 27,4% больных получали ИТ исходно [10]. Wander P.L. и соавт. показали возрастание шанса лечения инсулином на 40% при инфицировании вирусом SARS-CoV-2 [224]. При этом наиболее частой схемой назначения ИТ в нашем исследовании являлся базис-болюсный режим. При выписке также сохранялась высокая потребность в инсулине (18,8%), преимущественно за счет ИКД, который назначался совместно с другими ССП. Это свидетельствует о уменьшении выраженности возникшей гипергликемии после разрешения инфекционного процесса, что подтверждает влияние SARS-CoV-2 на углеводный обмен с развитием инсулинорезистентности и повреждением β -клеток поджелудочной железы [73, 85, 88]. У больных COVID-19 в критическом состоянии отмечается более низкое содержание генов сигнального пути инсулина/инсулиноподобного фактора роста-1 в различных органах и тканях, в том числе в печени, жировой ткани и клетках поджелудочной железы, что приводит к развитию инсулинорезистентности [225]. В свою очередь, инсулин усиливает действие Na^+/H^+ обменника (NHE-1), повышение которого отмечено у больных коронавирусной инфекцией, наряду со снижением соотношения глюкозного транспортера типа 1 к NHE-1 у больных в тяжелом состоянии, что приводит к развитию неблагоприятного исхода [226, 227, 228]. Также больные СД2 типа на ИТ имеют более высокие уровни провоспалительных цитокинов, способствующие ещё большему воспалительному сдвигу и развитию «цитокинового шторма» [229]. Такая высокая потребность в ИТ у больных с COVID-19 и СД2 типа подтверждает прямое повреждение β -клеток SARS-CoV-2, требующей назначения инсулина в острый период коронавирусной инфекции [76]. Однако, данное повреждение носит обратимый характер [230], что подтверждается и в нашем исследовании, так как на момент выписки ИТ требуется только 18,8% больных.

Также, нами продемонстрировано, что больные, нуждающиеся в ИТ в условиях стационара, имели более тяжелое течение инфекционного процесса, с высокой частотой перевода в ОРИТ и худшим гликемическим контролем, который требовал коррекции с использованием инсулина, тогда как пероральные ССП назначались в более позднем периоде. Аналогичные данные о более тяжелом течении коронавирусной инфекции у больных, которые получали инсулина в стационаре, получены и в других исследованиях [32, 169, 231, 232].

Интересно, что по полученным нами результатам, гипергликемия при коронавирусной инфекции у больных с СД2 типа, без ИТ амбулаторно, требовала назначения инсулина в стационаре в 46,7% случаев даже у больных, в лечении которых не использовались ГКС. Это подтверждает данные о прямом влиянии SARS-CoV-2 на развитие гипергликемии в острый период коронавирусной инфекции, независимо за счет усугубления инсулинорезистентности или за счет повреждения β -клеток. Следовательно, потребность перевода на ИТ у госпитализированных пациентов с СД2 типа и COVID-19, независимо от назначения ГКС, является фактором более тяжелого течения инфекционного процесса и может быть маркером плохого прогноза [32], что обуславливает необходимость усиленного гликемического контроля у данной когорты пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, СД занимает одно из ведущих мест по распространенности среди коморбидной патологии у госпитализированных пациентов с коронавирусной инфекцией, и приводит к повышению риска развития неблагоприятного исхода COVID-19. При этом большая доля больных СД имеют именно СД2 типа, что объясняется патогенетическими сходствами возникающих нарушений как при диабете, так и инфицировании вирусом SARS-CoV-2. Больные с СД2 типа относятся к одной из уязвимых популяций пациентов при коронавирусной инфекции, имеют целый ряд отличительных клинических и патофизиологических особенностей, которые способствуют более тяжелому течению инфекционного процесса, переводу в ОРИТ, потребности в ИВЛ и летальному исходу.

В нашем исследовании впервые определен комплекс прогностических факторов риска неблагоприятных исходов, включающий анамнестические, клинические, лабораторные и инструментальные параметры, у госпитализированных пациентов с СД2 типа и коронавирусной инфекцией в Российской популяции больных с выявлением «критических значений» данных показателей и их оценкой в динамике. Оценка выявленных предикторов летального исхода коронавирусной инфекции у больных СД2 типа при поступлении в стационар и в динамике (на седьмые сутки) необходима для своевременной интенсификации и персонализации проводимого лечения, что предотвратит неблагоприятный прогноз.

Также нам удалось показать, что не только декомпенсация углеводного обмена при СД2 типа, но и гипергликемия у больных с COVID-19, не имеющих в анамнезе СД, способствуют повышению вероятности неблагоприятного исхода. Поэтому необходимо проводить тщательный мониторинг и компенсацию гликемии у больных коронавирусной инфекцией независимо от наличия СД.

В проведенной нами научной работе показана высокая распространенность НУО при госпитализации по поводу COVID-19 и в отдаленном периоде, что определяет потребность в своевременном выявлении СД и предиабета как на остром, так и постковидном этапах.

В исследовании получены данные о положительном влиянии метформина на уменьшение шанса летального исхода, однако неблагоприятной роли инсулина, применяемого до госпитализации. Нами доказано, что исходная ИТ обуславливает риск неблагоприятного течения коронавирусной инфекции за счет более тяжелого соматического статуса больных с СД2 типа, получавших инсулин. В свою очередь, выявлена высокая потребность перевода на ИТ в условиях стационара пациентов, не получавших инсулин, которая носит, как правило, временный характер, и обуславливает персонализированный подход в выборе ССТ в данной когорте пациентов в период госпитализации.

Дополнительно, мы доказали роль именно абдоминального ожирения, рассчитанного по ОТ, а не ожирения, диагностированного по ИМТ, в формировании риска неблагоприятного исхода для Российской популяции больных COVID-19 независимо от наличия СД, и определили «критическое значение» данного параметра в прогнозировании тяжелых исходов, что требует широкого внедрения профилактических программ по борьбе с ожирением, в том числе и с позиции профилактики тяжелых исходов коронавирусной инфекции.

ВЫВОДЫ

1. Среди госпитализированных пациентов с коронавирусной инфекцией 22,9% пациентов с СД (96,1% – это пациенты с СД2 типа). Летальность у больных СД в 1,9 раза выше (ОШ 2,1), чем у пациентов без СД, частота летальных случаев в группе больных СД была выше независимо от типа СД, гендерного фактора и от периода наблюдения («первой» и «второй» волны пандемии). СД2 типа занимает четвертое место после ССЗ, ХБП и онкологической патологии в существенном (ОШ 1,7) повышении риска летального исхода у больных COVID-19.

2. В группе больных СД2 типа выявлена высокая распространенность коморбидной патологии, оказывающей вклад в утяжеление течения коронавирусной инфекции, наибольшее значение из которой имели ССЗ (ГБ и ХСН) и продвинутые стадии ХБП (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²). Больные СД2 типа характеризовались более тяжелым течением коронавирусной инфекции, большим процентом поражения легочной ткани, высоким провоспалительным статусом при поступлении и на седьмые сутки, имели выше риск перевода в ОРИТ и летального исхода, в сравнении с пациентами без СД.

3. У больных СД2 типа и COVID-19 при поступлении в стационар наибольшее значение в прогнозировании летального исхода из анамнестических факторов риска имели стаж диабета ≥ 11 лет (ОШ 5,2), возраст ≥ 66 лет (ОШ 2,9), из клинических – уровень ДАД ≤ 80 мм.рт.ст. (ОШ 2,2), из инструментальных – КТЗ степени и более (ОШ 2,5), показатель ФВ ЛЖ $\leq 55\%$ (ОШ 2,4), из лабораторных параметров – значения СРБ $\geq 90,7$ мг/л (ОШ 5,0), ЛДГ $\geq 302,7$ ЕД/л (ОШ 4,8), СКФ ≤ 58 мл/мин/1,73 м² (ОШ 3,5), ИЛ-6 $\geq 47,9$ пг/мл (ОШ 3,46), лимфопения $\leq 1,3 \cdot 10^9$ /л (ОШ 2,2), концентрация D-димера $\geq 394,0$ нг/мл (ОШ 2,0), на седьмые сутки – наличие дыхательной недостаточности (SpO₂ $\leq 95\%$ – ОШ 13,4), уровни ЛДГ $\geq 384,0$ ЕД/л (ОШ 47,0), D-димера $\geq 524,5$ нг/мл (ОШ 8,1), нейтрофилов $\geq 5,3 \cdot 10^9$ /л (ОШ 7,3), лимфопения $\leq 1,0 \cdot 10^9$ /л (ОШ 6,9), содержание лейкоцитов $\geq 7,5 \cdot 10^9$ /л (ОШ 6,8) и СРБ $\geq 22,3$ мг/л (ОШ 5,2).

Прогностическая модель оценки риска смертельного исхода у больных СД2 типа и COVID-19 с помощью метода бинарной логистической регрессии включала наиболее значимые факторы повышения вероятности летального исхода: наличие ХБПС3а (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²), стаж СД2 типа ≥ 11 лет, SpO₂ $\leq 95\%$ и уровень ЛДГ $\geq 302,7$ ЕД/л при поступлении.

4. Уровень ГПН при поступлении является прогностическим фактором риска смертельного исхода у больных COVID-19 независимо от наличия или отсутствия СД (у больных СД2 типа ГПН $\geq 8,8$ ммоль/л при поступлении увеличивала шанс смерти в 1,7 раза, ГПН $\geq 6,1$ ммоль/л у больных без СД – в 1,9 раза). Показатель HbA1c $\geq 5,8\%$ у пациентов с COVID-19 без СД ассоциирован с более тяжелым течением инфекционного процесса, а нормализация

гипергликемии после разрешения инфекционного процесса у больных без СД свидетельствует о транзиторном её характере.

5. Ожирение ($\text{ИМТ} \geq 30,0 \text{ кг/м}^2$) у госпитализированных пациентов с COVID-19 не влияло на вероятность летального исхода вне зависимости от наличия или отсутствия СД, но увеличивало риск тяжелого течения заболевания в 1,7 раза. Абдоминальное ожирение с $\text{ОТ} \geq 101$ см у госпитализированных пациентов с COVID-19 повышало риск тяжелого течения инфекции в 4,0 раза, летального исхода в 4,9 раза. У больных СД2 типа отобрано более высокое значение $\text{ОТ} = 103$ см, при котором выше шанс развития тяжелого течения COVID-19 в 8,5 раза, вероятность перевода в ОРИТ в 6,2 раза.

6. ИТ до госпитализации повышала шанс летального исхода при COVID-19 в 5,9 раза, что обусловлено тяжелым исходным соматическим статусом и худшим гликемическим контролем пациентов на ИТ. Применение метформина исходно снижало шанс смерти в 7,7 раза. Терапия ПСМ, иНГЛТ-2 и иДПП-4 до госпитализации не оказывала влияние на увеличение риска смертельного исхода при COVID-19.

7. Гипергликемия при коронавирусной инфекции у больных с СД2 типа без ИТ исходно способствовала переводу на ИТ в стационаре в 73,3%, в 46,7% случаев у пациентов, не получающих ГКС, что свидетельствует о прямом влиянии SARS-CoV-2 на развитие гипергликемии в острый период коронавирусной инфекции. При выписке сохранялась потребность в продолжении ИТ у 18,8% пациентов, особенно в группе, получающих в период госпитализации ГКС (26,0%).

8. Распространенность впервые диагностированных НУО после перенесенной коронавирусной инфекции (1-6 мес.) составила 14,1%, преимущественно за счет развития СД2 типа (9,8%), на формирование НУО в постковидном периоде влияет наличие компонентов метаболического синдрома (ожирения и дислипидемии) и тяжесть перенесенной коронавирусной инфекции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Учитывая, что больные СД2 типа и COVID-19 при поступлении в стационар имеют более тяжелое течение коронавирусной инфекции, в сравнении с пациентами без СД, необходим пересмотр показаний для госпитализации больных СД2 типа: наличие ГБ, ХСН, ХБПС3а (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²), стажа диабета ≥ 11 лет, возраста ≥ 66 лет, уровня ДАД ≤ 80 мм.рт.ст. необходимо расценивать как показания для госпитализации, а пациентам с СД2 типа со стажем ≥ 11 лет и/или ХБП 3а и более целесообразно проведение специфической профилактики вируснейтрализующими моноклональными антителами.

Пациентам с СД2 типа и коронавирусной инфекцией, имеющим при госпитализации ХБПС3а (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²), стаж СД2 типа ≥ 11 лет, SpO₂ $\leq 95\%$ и уровень ЛДГ $\geq 302,7$ ЕД/л необходимо многокомпонентное лечение коронавирусной инфекции с момента госпитализации, включая ГИБТ, а снижение SpO₂ $\leq 95\%$, выявление значений ЛДГ $\geq 384,0$ ЕД/л, D-димера $\geq 524,5$ нг/мл, нейтрофилов $\geq 5,3 \cdot 10^9$ /л, лейкоцитов $\geq 7,5 \cdot 10^9$ /л, лимфоцитов $\leq 1,0 \cdot 10^9$ /л или СРБ $\geq 22,3$ мг/л на седьмые сутки госпитализации у больных СД2 типа является показанием для повторной ГИБТ.

В критерии для назначения ГИБТ при госпитализации в стационар необходимо включить уровень ГПН при поступлении $\geq 8,8$ ммоль/л у больных СД2 типа и ГПН $\geq 6,1$ ммоль/л у пациентов без СД.

Больным коронавирусной инфекцией необходимо проводить измерение ОТ, и значение ≥ 101 см расценивать как фактор риска летального исхода и оптимизировать терапию COVID-19. Более широкое назначение метформина пациентам с СД2 типа позволит профилактировать развитие тяжелого течения коронавирусной инфекции.

Пациентам после перенесенной коронавирусной инфекции через 3 и 6 мес. необходимо исследовать уровень HbA1c и/или провести пероральный глюкозотолерантный тест для диагностики НУО. Организация профилактических осмотров населения после перенесенной коронавирусной инфекции по примеру павильонов «Здоровая Москва» позволяет своевременно диагностировать НУО в отдаленном периоде COVID-19.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Полученные результаты исследования позволяют определить перспективы дальнейшей разработки темы:

- необходим более детальный анализ влияния применяемой в стационарных условиях ССТ на исходы COVID-19;
- проведение проспективных исследований, оценивающих особенности течения коронавирусной инфекции у больных СД2 типа с абдоминальным ожирением;
- дальнейшее изучение факторов, прогнозирующих развитие НУО после перенесенного COVID-19.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АЛТ – аланинаминотрансфераза

арГПП-1 – агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1

АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания

АСТ – аспаратаминотрансфераза

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГБ – гипертоническая болезнь

ГКБ №52 ДЗМ – Городская клиническая больница №52 Департамента Здравоохранения

г. Москвы

ГКС – глюкокортикостероиды

ГПН – глюкоза плазмы натощак

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДКА – диабетический кетоацидоз

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа

ИКД – инсулин короткого действия

ИЛ-6 – интерлейкин-6

ИМТ – индекс массы тела

иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа

ИСД – инсулин средней продолжительности действия

ИТ – инсулинотерапия

КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

НГЛТ-2 – натрий-глюкозный котранспортер 2 типа

НУО – нарушения углеводного обмена

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОР – относительный риск

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ОТ – окружность талии

ОШ – отношение шансов

- ПСМ** – производные сульфонилмочевины
- РИ** – референсный интервал
- РФ** – Российская Федерация
- СД** – сахарный диабет
- САД** – систолическое артериальное давление
- СКФ** – скорость клубочковой фильтрации
- сОШ** – скорректированное отношение шансов
- СРБ** – С-реактивный белок
- ССЗ** – сердечно-сосудистые заболевания
- ССП** – сахароснижающие препараты
- ССТ** – сахароснижающая терапия
- ФВ ЛЖ** – фракция выброса левого желудочка
- ФРСД** – Федеральный регистр сахарного диабета
- ХБП** – хроническая болезнь почек
- ХСН** – хроническая сердечная недостаточность
- ЧДД** – частота дыхательных движений
- ЧСС** – частота сердечных сокращений
- АСЕ2** – ангиотензинпревращающий фермент 2 типа
- COVID-19** – CoronaVirus Disease 2019, коронавирусная инфекция 2019г.
- НbA1c** – гликированный гемоглобин
- НОМА-IR** – индекс инсулинорезистентности (homeostasis model assessment of insulin resistance)
- NT-proBNP** – N-концевой натрийуретический пропептид
- SpO₂** – насыщение крови кислородом
- TMPRSS2** – трансмембранная сериновая протеаза 2 типа

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 11 March 2020 [Internet]. – 2020. – URL: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
2. World Health Organization. Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet]. – 2023. – URL: <https://covid19.who.int/table>
3. World Health Organization. Media briefing on COVID-19 and global health issues [Internet]. – 2023. – URL: <https://www.youtube.com/watch?v=B0oBevft4bs>
4. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Situation report, 51. Geneva: WHO; 11 Mar 2020 [Internet]. – 2020. – URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331475>
5. Pallarès, N. Characteristics and Outcomes by Ceiling of Care of Subjects Hospitalized with COVID-19 During Four Waves of the Pandemic in a Metropolitan Area: A Multicenter Cohort Study/ N. Pallarès, C. Tebé, G. Abelenda-Alonso [et al.]// *Infect Dis Ther.* – 2023. – V. 12 (1). – P. 273-289.
6. Richardson, S. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area/ S. Richardson, J.S. Hirsch, M. Narasimhan [et al.]// *JAMA.* – 2020. – V. 323(20). – P. 2052–2059.
7. Singh, A.K. Prevalence of co-morbidities and their association with mortality in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis / A.K. Singh, C.L. Gillies, R. Singh [et al.] // *Diabetes Obes Metab.* – 2020. – Vol. 22 (10). – P. 1915-1924.
8. Kastora, S. Impact of diabetes on COVID-19 mortality and hospital outcomes from a global perspective: An umbrella systematic review and meta-analysis / S. Kastora, M. Patel, B. Carter [et al.] // *Endocrinol Diabetes Metab.* – 2022. – V. 5 (3).
9. McGurnaghan, S.J. Public Health Scotland COVID-19 Health Protection Study Group; Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. Risks of and risk factors for COVID-19 disease in people with diabetes: a cohort study of the total population of Scotland / S.J. McGurnaghan, A. Weir, J. Bishop [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2021. – V. 9 (2) – P. 82-93.
10. Llanera, D.K. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients in a Regional Population With Diabetes Mellitus: The ACCREDIT Study / D.K. Llanera, R. Wilmington, H. Shoo [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2022. – V. 12. – 777130.
11. Rawshani, A. Severe COVID-19 in people with type 1 and type 2 diabetes in Sweden: A nationwide retrospective cohort study / A. Rawshani, E.A. Kjölhede, A. Rawshani [et al.] // *Lancet Reg Health Eur.* – 2021. – V. 4 – P. 100-105.

12. Kristófi, R. Patients with type 1 and type 2 diabetes hospitalized with COVID-19 in comparison with influenza: mortality and cardiorenal complications assessed by nationwide Swedish registry data / R. Kristófi, J. Bodegard, V. Ritsinger [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* – 2022. – V. 21(1) – P. 282.
13. Guo, W. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19 / W. Guo, M. Li, Y. Dong [et al.] // *Diabetes Metab Res Rev.* – 2020. – V.36 (7) – P. 3319.
14. Zhang, Y. The clinical characteristics and outcomes of patients with diabetes and secondary hyperglycaemia with coronavirus disease 2019: A single-centre, retrospective, observational study in Wuhan / Y. Zhang, H. Li, J. Zhang [et al.] // *Diabetes Obes Metab.* – 2020. – V. 22 (8) – P. 1443-1454.
15. Zhu, L. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes / L. Zhu, Z.G. She, X. Cheng [et al.] // *Cell Metab.* – 2020. – V. 31 (6) – P. 1068-1077.
16. Mulchandani, R. Deciphering the COVID-19 cytokine storm: Systematic review and meta-analysis / R. Mulchandani, T. Lyngdoh, A.K. Kakkar // *Eur J Clin Invest.* – 2021. – V. 51 (1) - e13429.
17. Muus, C. Single-cell meta-analysis of SARS-CoV-2 entry genes across tissues and demographics / C. Muus, M.D. Luecken, G. Eraslan [et al.] // *Nat Med.* – 2021. – V.27 (3) – P. 546-559.
18. Liu, F. ACE2 Expression in Pancreas May Cause Pancreatic Damage After SARS-CoV-2 Infection / F. Liu, X. Long, B. Zhang [et al.] // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2020. – V. 18 (9) – P. 2128-2130.
19. Walls, A.C. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein / A.C. Walls, Y.J. Park, M.A. Tortorici [et al.] // *Cell.* – 2020. – V.181 (2) – P. 281-292.
20. Wrapp, D. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation / D. Wrapp, N. Wang, K.S. Corbett [et al.] // *Science.* – 2020. – V. 367 (6483) – P. 1260-1263.
21. Tian, Y. Site-Specific Glycosylation Patterns of the SARS-CoV-2 Spike Protein Derived From Recombinant Protein and Viral WA1 and D614G Strains / Y. Tian, L.M. Parsons, E. Jankowska [et al.] // *Front Chem.* – 2021. – V. 9 – 767448.
22. Zhang, J. Synergistic effect of elevated glucose levels with SARS-CoV-2 spike protein induced NOX-dependent ROS production in endothelial cells / J. Zhang, L. He, R. Huang [et al.] // *Mol Biol Rep.* – 2023. – V. 50 (7) – P. 6039-6047.
23. Kamal, M. Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations / M. Kamal, M. Abo Omirah, A. Hussein [et al.] // *Int J Clin Pract.* – 2021. – V. 75 (3) - e13746.

24. Almuraikhy, S. Interleukin-6 induces impairment in human subcutaneous adipogenesis in obesity-associated insulin resistance / S. Almuraikhy, W. Kafienah, M. Bashah [et al.] // *Diabetologia*. – 2016. – V. 59 (11) – P. 2406-2416.
25. Dou, L. miR-200s contribute to interleukin-6 (IL-6)-induced insulin resistance in hepatocytes / L. Dou, T. Zhao, L. Wang [et al.] // *J Biol Chem*. – 2013. – V. 288 (31) – P. 22596-22606.
26. Hernández-Morales, M.D.R. Frecuencia de características clínicas y factores asociados con mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 en Puebla, México [Frequency of clinical characteristics and factors associated with mortality in patients hospitalized for COVID-19 in Puebla, Mexico] / M.D.R. Hernández-Morales, S. Maldonado-Castañeda, E. Mancilla-Hernández [et al.] // *Rev Alerg Mex*. – 2023. – V. 69 (2) – P. 67-71.
27. Holman, N. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study / N. Holman, P. Knighton, P. Kar [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol*. – 2020. – V. 8 (10) – P. 823-833.
28. Мокрышева, Н.Г. Анализ рисков летальности 337 991 пациента с сахарным диабетом, перенесшего COVID-19, за период 2020–2022 гг.: всероссийское ретроспективное исследование / Н.Г. Мокрышева, М.В. Шестакова, О.К. Викулова [и др.] // *Сахарный диабет*. – 2022. – Т. 25 (5) – С. 404-417.
29. Шестакова, М.В. Сахарный диабет и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра сахарного диабета российской федерации / М.В. Шестакова, О.К. Викулова, М.А. Исаков, И.И. Дедов // *Проблемы Эндокринологии*. – 2020. – Т. 66 (1) – С. 35-46.
30. Khalangot, M. Relationship between hyperglycemia, waist circumference, and the course of COVID-19: Mortality risk assessment / M. Khalangot, N. Sheichenko, V. Gurianov [et al.] // *Exp Biol Med (Maywood)*. – 2022. – V. 247 (3) – P. 200-206.
31. Nguyen, N.N. Preadmission use of antidiabetic medications and mortality among patients with COVID-19 having type 2 diabetes: A meta-analysis / N.N. Nguyen, D.S. Ho, H.S. Nguyen [et al.] // *Metabolism*. – 2022. – V.131 – P. 155196.
32. Riahi, S. Insulin Use, Diabetes Control, and Outcomes in Patients with COVID-19 / S. Riahi, L.R.S. Sombra, K.B. Lo [et al.] // *Endocr Res*. – 2021. – V. 46 (2) – P. 45-50.
33. Дедов, И.И. Контроль гликемии и выбор антигипергликемической терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и COVID-19: консенсусное решение совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов / И.И. Дедов, Н.Г. Мокрышева, М.В. Шестакова [и др.] // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №1. — С. 27-49.
34. Bornstein, S.R. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19 / S. R. Bornstein, F. Rubino, K. Khunti [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol*. – 2020. – V. 8 (6) – P. 546-550.

35. Manique, I. Does the Hyperglycemia Impact on COVID-19 Outcomes Depend upon the Presence of Diabetes?-An Observational Study / I. Manique, A. Abegão Matias, B. Bouça [et al.] // *Metabolites*. – 2022. – V. 12 (11) – P. 1116.
36. Sathish, T. Proportion of newly diagnosed diabetes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis / T. Sathish, N. Kapoor, Y. Cao [et al.] // *Diabetes Obes Metab*. – 2021. – V. 23 (3) – P. 870-874.
37. Арутюнов, Г.П. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра “Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARSCoV-2)”. Предварительные данные (6 месяцев наблюдения) / Г.П. Арутюнов, Е.И. Тарловская, А.Г. Арутюнов и др. // *Российский кардиологический журнал*. – 2021. – Т. 26 (10) – С. 86-98.
38. Zhang, T. Risk for newly diagnosed diabetes after COVID-19: a systematic review and meta-analysis / T. Zhang, Q. Mei, Z. Zhang [et al.] // *BMC Med*. – 2022. – V. 20 (1) – P. 444.
39. Lu, J.Y. Incidence of new-onset in-hospital and persistent diabetes in COVID-19 patients: comparison with influenza / J.Y. Lu, J. Wilson, W. Hou [et al.] // *EBioMedicine*. – 2023. – V. 90 – P. 104487.
40. Демидова, Т.Ю. Клиническая характеристика пациентов с COVID-19 в зависимости от получаемой терапии и наличия сахарного диабета 2 типа / Т.Ю. Демидова, К.Г. Лобанова, С.Н. Переходов, М.Б. Анциферов // *Сахарный диабет*. – 2021. – V. 24 (3) – С. 231-242.
41. Al-Azzam, N. Factors contributing to poor COVID-19 outcomes in diabetic patients: Findings from a single-center cohort study / N. Al-Azzam, S. Al-Azzam, B. Khassawneh [et al.] // *PLoS One*. – 2023. – V.18 (8) – e0290946.
42. Zhao, X. Obesity Increases the Severity and Mortality of Influenza and COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis / X. Zhao, X. Gang, G. He [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2020. – V. 11. – 595109.
43. Mphekgwana, P.M. Retrospective Analysis of the Outcome of Hospitalized COVID-19 Patients with Coexisting Metabolic Syndrome and HIV Using Multinomial Logistic Regression / P.M. Mphekgwana, M.E. Sono-Setati, T.V. Mokgophi [et al.] // *Int J Environ Res Public Health*. – 2023. – V. 20 (10). – 5799.
44. Tong, L. Association between body-mass index, patient characteristics, and obesity-related comorbidities among COVID-19 patients: A prospective cohort study / L. Tong, M. Khani, Q. Lu [et al.] // *Obes Res Clin Pract*. – 2023. – V. 17 (1). – P. 47-57.
45. Tomazini, B.M. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX

Randomized Clinical Trial / B.M. Tomazini, I.S. Maia, A.B. Cavalcanti [et al.] // JAMA. – 2020. – V. 324 (13). – P. 1307-1316.

46. Knox, D.B. Effect of COVID 19 pneumonia on hyperglycemia: Is it different from non COVID pneumonia? / D.B. Knox, E.L. Hirshberg, J. Orme [et al.] // Diabetes Metab Syndr. – 2022. – V. 16(2). – P. 102407.

47. Amiri, P. Prediction of mortality risk and duration of hospitalization of COVID-19 patients with chronic comorbidities based on machine learning algorithms / P. Amiri, M. Montazeri, F. Ghasemian [et al.] // Digit Health. – 2023. – V. 9.

48. Al Hour, H.N. Clinical Characteristics and Prognosis of COVID-19 patients in Syria: A cross-sectional multicenter study / H.N. Al Hour, H. Al-Tarcheh, E. Zahra [et al.] // Ann Med Surg (Lond). – 2022. – V. 78 – P. 816.

49. Schmitt, V.H. Diabetes Mellitus and Its Association with Adverse In-Hospital Outcomes in Patients with COVID-19-A Nationwide Study / V.H. Schmitt, L. Hobohm, I. Sagoschen [et al.] // Viruses. – 2023. – V. 15 (8) – P. 1627.

50. Çekmen, N. Evaluation of coronavirus diseases (COVID-19) in terms of epidemiological and clinical features, comorbidities, diagnostic methods, treatment, and mortality / N. Çekmen, Z. Ersoy, Y.I. Günay [et al.] // J Educ Health Promot. – 2022. – V. 11 – P. 236.

51. Kania, M. Diabetes as a risk factor of death in hospitalized COVID-19 patients - an analysis of a National Hospitalization Database from Poland, 2020 / M. Kania, B. Koń, K. Kamiński [et al.] // Front Endocrinol (Lausanne). – 2023. – V.14 – P. 1161637.

52. Alegría-Baños, J.A. Sociodemographic, clinical and laboratory characteristics and risk factors for mortality of hospitalized COVID-19 patients at alternate care site: a Latin American experience / J.A. Alegría-Baños, M.A. Rosas-Alvarado, J.C. Jiménez-López [et al.] // Ann Med. – 2023. – V. 55 (1) – P. 2224049.

53. Huang, M. Clinical Characteristics and Predictors of Disease Progression in Severe Patients with COVID-19 Infection in Jiangsu Province, China: A Descriptive Study / M. Huang, Y. Yang, F. Shang [et al.] // Am J Med Sci. – 2020. – V. 360 (2) – P. 120-128.

54. Kumar, A. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis / A. Kumar, A. Arora, P. Sharma [et al.] // Diabetes Metab Syndr. – 2020. – V. 14 (4) – P. 535-545.

55. Nojiri, S. Mortality Prediction of COVID-19 in Hospitalized Patients Using the 2020 Diagnosis Procedure Combination Administrative Database of Japan / S. Nojiri, Y. Irie, R. Kanamori [et al.] // Intern Med. – 2023. – V. 62 (2) – P. 201-213.

56. Endeshaw, Y. Advanced age, comorbidity and the risk of mortality in COVID-19 infection / Y. Endeshaw, K. Campbell // J Natl Med Assoc. – 2022. – V. 114 (5) – P. 512-517.

57. Lami, F. Risk Factors of COVID-19 Critical Outcomes in the Eastern Mediterranean Region: Multicountry Retrospective Study / F. Lami, M. Elfadul, H. Rashak [et al.] // *JMIR Public Health Surveill.* – 2022. – V. 8 (3) – e32831.
58. Koyyada, R. Prevalence and Impact of Preexisting Comorbidities on Overall Clinical Outcomes of Hospitalized COVID-19 Patients / R. Koyyada, B. Nagalla, A. Tummala [et al.] // *Biomed Res Int.* – 2022. – V. 2022 – 2349890.
59. Ghilari, Y.E.D. Joint Effect of Diabetes Mellitus and Hypertension on COVID-19 in-Hospital Mortality Stratified by Age Group and Other Comorbidities: A Cohort Retrospective Study Using Hospital-Based Data in Sleman, Yogyakarta / Y.E.D. Ghilari, A. Iskandar, B.S. Wiratama [et al.] // *Healthcare (Basel).* – 2022. – V. 10 (10) – P. 2103.
60. Yang, J. Network meta-analysis of deaths from various underlying diseases after COVID-19 infection / J. Yang, M. Li, R. Zhang // *Front Public Health.* – 2022. – V. 10 – 959073.
61. Singh, P. Impact of comorbidity on patients with COVID-19 in India: A nationwide analysis / P. Singh, Y. Bhaskar, P. Verma [et al.] // *Front Public Health.* – 2023. – V. 10 – 1027312.
62. Tendulkar, P. Descriptive Epidemiology of COVID-19 Deaths during the First Wave of Pandemic in India: A Single-center Experience / P. Tendulkar, P. Pandey, P.K. Panda [et al.] // *Indian J Crit Care Med.* – 2022. – V. 26 (1) – P. 71-75.
63. de Araújo, M.F.M. Individual and mutual effects of diabetes, hypertension, and obesity on acute respiratory distress syndrome mortality rates in clinical patients: a multicentre study / M.F.M. de Araújo, F.P.M. Monteiro, T.M. de Araújo [et al.] // *Front Public Health.* – 2023. – V. 11 – 1219271.
64. Keller, K. Predisposing factors for admission to intensive care units of patients with COVID-19 infection-Results of the German nationwide inpatient sample / K. Keller, I.T. Farmakis, L. Valerio [et al.] // *Front Public Health.* – 2023. – V. 11 – 1113793.
65. Vardavas, C.I. Prognostic factors for mortality, intensive care unit and hospital admission due to SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis of cohort studies in Europe / C.I. Vardavas, A.G. Mathioudakis, K. Nikitara [et al.] // *Eur Respir Rev.* – 2022. – V. 31 (166) – 220098.
66. Edqvist, J. Severe COVID-19 Infection in Type 1 and Type 2 Diabetes During the First Three Waves in Sweden / J. Edqvist, C. Lundberg, K. Andreasson [et al.] // *Diabetes Care.* – 2023. – V. 46 (3) – P. 570-578.
67. Vergara, P. Role of comorbidities on the mortality in patients with SARS-CoV-2 infection: an Italian cohort study / P. Vergara, L. Rossi, A. Biagi [et al.] // *Minerva Med.* – 2023. – V. 114 (2) – P. 185-190.
68. Salinas-Aguirre, J.E. Clinical characteristics and comorbidities associated with mortality in patients with COVID-19 in Coahuila (Mexico) / J.E. Salinas-Aguirre, C. Sánchez-García, R. Rodríguez-Sanchez [et al.] // *Rev Clin Esp (Barc).* – 2022. – V. 222 (5) – P. 288-292.

69. Merga, B.T. Association of Pre-Existing Comorbidities with Disease Severity Among COVID-19 Patients in Eastern Ethiopia / B.T. Merga, G.M Ayana, T.B Raru [et al.] // *Infect Drug Resist.* – 2022. – V. 15 – P. 2825-2834.
70. Kılınç, G. Evaluation of Patients Treated in Intensive Care Due to COVID-19: A Retrospective Study / G. Kılınç, A.A. Atasoy // *Infect Chemother.* – 2022. – V. 54 (2) – P. 328-339.
71. Kusumawati, M. The effect of diabetes mellitus on COVID-19 mortality among patients in a tertiary-level hospital in Bandung, Indonesia / M. Kusumawati, R.C. Koesoemadinata, Z.H. Fatma [et al.] // *PLoS One.* – 2023. – V. 18 (6) – e0286797.
72. Lamers, M.M. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes / M.M. Lamers, J. Beumer, J. van der Vaart [et al.] // *Science.* – 2020. – V. 369 (6499) – P. 50-54.
73. Fignani, D. SARS-CoV-2 Receptor Angiotensin I-Converting Enzyme Type 2 (ACE2) Is Expressed in Human Pancreatic β -Cells and in the Human Pancreas Microvasculature / D. Fignani, G. Licata, N. Brusco [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2020. – V. 11 – 596898.
74. Zhang, P. Lymphocytes regulate expression of the SARS-CoV-2 cell entry factor ACE2 in the pancreas of T2DM patients / P. Zhang, C.B. Zheng, X.Y. Liu [et al.] // *Diabet Med.* – 2023. – V. 40 (10) – e15106.
75. Yan, Y. Clinical characteristics and outcomes of patients with severe covid-19 with diabetes / Y. Yan, Y. Yang, F. Wang [et al.] // *BMJ Open Diabetes Res Care.* – 2020. – V. 8 (1) – e001343.
76. Wu, C.T. SARS-CoV-2 infects human pancreatic β cells and elicits β cell impairment / C.T. Wu, P.V. Lidsky, Y. Xiao [et al.] // *Cell Metab.* – 2021. – V. 33 (8) – P. 1565-1576.
77. Field, B.C.T. A UK nationwide study of adults admitted to hospital with diabetic ketoacidosis or hyperosmolar hyperglycaemic state and COVID-19 / B.C.T. Field, Y. Ruan, K.A. Várnai [et al.] // *Diabetes Obes Metab.* – 2023. – V. 25 (7) – P. 2012-2022.
78. Ramos-Yataco, A. New-Onset and Persistent Insulin-Dependent Diabetes in Patients With COVID-19: A Peruvian Experience / A. Ramos-Yataco, E.A. Salcedo Davila, K. Meza [et al.] // *Cureus.* – 2022. – V. 14 (7) – e27272.
79. Floyd, J.S. Association Between Diabetes Severity and Risks of COVID-19 Infection and Outcomes / J.S. Floyd, R.L. Walker, J.L. Kuntz [et al.] // *J Gen Intern Med.* – 2023. – V. 38 (6) – P. 1484-1492.
80. Min, J.Y. Baseline haemoglobin A1c and the risk of COVID-19 hospitalization among patients with diabetes in the INSIGHT Clinical Research Network / J.Y. Min, N. Williams, W. Simmons [et al.] // *Diabet Med.* – 2022. – V. 39 (5) – e14815.

81. He, X. COVID-19 induces new-onset insulin resistance and lipid metabolic dysregulation via regulation of secreted metabolic factors / X. He, C. Liu, J. Peng [et al.] // *Signal Transduct Target Ther.* – 2021. – V. 6 (1) – P. 427.
82. Montefusco, L. Acute and long-term disruption of glycometabolic control after SARS-CoV-2 infection / L. Montefusco, M. Ben Nasr, F. D'Addio [et al.] // *Nat Metab.* – 2021. – V. 3 (6) – P. 774-785.
83. Chen, M. COVID-19 May Increase the Risk of Insulin Resistance in Adult Patients Without Diabetes: A 6-Month Prospective Study / M. Chen, B. Zhu, D. Chen [et al.] // *Endocr Pract.* – 2021. – V. 27 (8) – P. 834-841.
84. Milivojević, V. Metabolic Associated Fatty Liver Disease (MAFLD) and COVID-19 Infection: An Independent Predictor of Poor Disease Outcome? / V. Milivojević, J. Bogdanović, I. Babić [et al.] // *Medicina (Kaunas).* – 2023. – V. 59 (8) – P. 1438.
85. Reiterer, M. Hyperglycemia in acute COVID-19 is characterized by insulin resistance and adipose tissue infectivity by SARS-CoV-2 / M. Reiterer, M. Rajan, N. Gómez-Banoy [et al.] // *Cell Metab.* – 2021. – V. 33 (11) – P. 2174-2188.
86. Minata, M. Diabetes Mellitus May Exacerbate Liver Injury in Patients with COVID-19: A Single-Center, Observational, Retrospective Study / M. Minata, K.H. Harada, T. Yamaguchi [et al.] // *Diabetes Ther.* – 2022. – V. 13 (11-12) – P. 1847-1860.
87. Беликина, Д.В. COVID-19 и сахарный диабет: особенности нарушений гемокоагуляции и метаболизма при сочетанной патологии/ Д.В. Беликина, Т.А. Некрасова, Е.С. Малышева [и др.]. // *Медицинский альманах.* – 2021. – № 4 (69). – С. 27-33.
88. Peralta Amaro, A.L. Importance of Insulin Resistance in the COVID-19 Era: A Retrospective Analysis of a Single Center in Mexico / A.L. Peralta Amaro, J.C. Ramírez Ventura, L.R. Bañuelos García [et al.] // *Cureus.* – 2022. – V. 14 (9) – e29542.
89. Balakrishnan, A. Interleukin-6 determines protein stabilization of DNA methyltransferases and alters DNA promoter methylation of genes associated with insulin signaling and angiogenesis / A. Balakrishnan, K.P. Guruprasad, K. Satyamoorthy, M.B. Joshi // *Lab Invest.* – 2018. – V. 98 (9). – P. 1143-1158.
90. Ashktorab, H. High Prevalence of Diabetes Among Hospitalized COVID-19 Minority Patients: Data from a Single Tertiary Hospital / H. Ashktorab, G. Oskrochi, S.R. Challa [et al.] // *J Racial Ethn Health Disparities.* – 2023.
91. Llauradó, G. The association between macrovascular complications and intensive care admission, invasive mechanical ventilation, and mortality in people with diabetes hospitalized for coronavirus disease-2019 (COVID-19) / G. Llauradó, B. Vlachos, M. Wargny [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* – 2022. – V. 21 (1) – P. 216.

92. Heald, A.H. Mortality in People with Type 2 Diabetes Following SARS-CoV-2 Infection: A Population Level Analysis of Potential Risk Factors / A.H. Heald, D.A. Jenkins, R. Williams [et al.] // *Diabetes Ther.* – 2022. – V. 13 (5) – P. 1037-1051.
93. Sun, Y. Differences in the Clinical and Hematological Characteristics of COVID-19 Patients with and without Type 2 Diabetes / Y. Sun, R. Zhao, Z. Hu [et al.] // *J Diabetes Res.* – 2020. – 2020. – 1038585.
94. Dhar, S.K. Inflammation and hypercoagulopathy are predominant risk factors of severity in COVID-19 patients with diabetes mellitus: Summary of a meta-analysis / S.K. Dhar, K. Sachdeva, M. Das // *Diabetes Metab Syndr.* – 2021. – V. 15 (2). – P. 639-641.
95. Gorjão, R. Poor prognosis indicators of type-2 diabetic COVID-19 patients / R. Gorjão, SM. Hirabara, LN. Masi [et al.] // *Braz J Med Biol Res.* – 2022. – V. 55. – e11819.
96. Aziz, F. The Covid-In Diabetes In Austria. Biomarkers Predictive for In-Hospital Mortality in Patients with Diabetes Mellitus and Prediabetes Hospitalized for COVID-19 in Austria: An Analysis of COVID-19 in Diabetes Registry / F. Aziz, H. Stöcher, A. Bräuer [et al.] // *Viruses.* – 2022. – V. 14 (6). – P. 1285.
97. Kabootari, M. Clinical features, risk factors and a prediction model for in-hospital mortality among diabetic patients infected with COVID-19: data from a referral centre in Iran/ M. Kabootari, R. Habibi Tirtashi, M. Hasheminia [et al.] // *Public Health.* – 2022. – V. 202. – P. 84-92.
98. Novida, H. Factors associated with disease severity of COVID 19 in patients with type 2 diabetes mellitus / H. Novida, S.A. Soelistyo, C. Cahyani [et al.] // *Biomed Rep.* – 2022. – V. 18 (1). – P. 8.
99. Infante, M. Admission eGFR predicts in-hospital mortality independently of admission glycemia and C-peptide in patients with type 2 diabetes mellitus and COVID-19 / M. Infante, M. Pieri, S. Lupisella [et al.] // *Curr Med Res Opin.* – 2023. – V. 39 (4). – P. 505-516.
100. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.// *Diabetes Care.* – 2003– V. 26 (1). – P.5–20.
101. Sharma, J. Clinical and epidemiological study of stress hyperglycemia among medical intensive care unit patients in Central India / J. Sharma, S. Chittawar, R.S. Maniram [et al.] // *Indian J Endocrinol Metab.* – 2017. – V. 21 (1).
102. MacIntyre, E.J. Stress hyperglycemia and newly diagnosed diabetes in 2124 patients hospitalized with pneumonia / E.J. MacIntyre, S.R. Majumdar, J.M. Gamble [et al.] // *Am J Med.* – 2012. – V. 125 (10). – P.17-23.
103. Ilias, I. Clinical Study of Hyperglycemia and SARS-CoV-2 Infection in Intensive Care Unit Patients / I. Ilias, E. Jahaj, S. Kokkoris [et al.] // *In Vivo.* – 2020. – V. 34 (5). – P. 3029-3032.

104. Fukushima, T. Japan COVID-19 Task Force. Clinical significance of prediabetes, undiagnosed diabetes and diagnosed diabetes on critical outcomes in COVID-19: Integrative analysis from the Japan COVID-19 task force / T. Fukushima, S. Chubachi, H. Namkoong [et al.] // *Diabetes Obes Metab.* – 2023. – V. 25 (1). – P. 144-155.
105. Allard, R. Diabetes and the severity of pandemic influenza A (H1N1) infection / R. Allard, P. Leclerc, C. Tremblay, T.N. Tannenbaum // *Diabetes Care.* – 2010. – V. 33 (7). – P. 1491-1493.
106. Menon, S. The epidemiology of tuberculosis-associated hyperglycemia in individuals newly screened for type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis / S. Menon, R. Rossi, A. Dusabimana [et al.] // *BMC Infect Dis.* – 2020. – V. 20 (1). – P. 937.
107. Schuetz, P. Effect of hyperglycaemia on inflammatory and stress responses and clinical outcome of pneumonia in non-critical-care inpatients: results from an observational cohort study / P. Schuetz, N. Friedli, E. Grolimund [et al.] // *Diabetologia.* – 2014. – V. 57 (2). – P. 275-284.
108. Bonyek-Silva, I. Prediabetes Induces More Severe Acute COVID-19 Associated With IL-6 Production Without Worsening Long-Term Symptoms / I. Bonyek-Silva, T. Cerqueira-Silva, S. Nunes [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2022. – V. 13. – 896378.
109. Lepper, P.M. Serum glucose levels for predicting death in patients admitted to hospital for community acquired pneumonia: prospective cohort study / P.M. Lepper, S. Ott, E. Nüesch [et al.] // *BMJ.* – 2012. – V. 344. – P. 3397.
110. Akirov, A. Outcomes of hyperglycemia in patients with and without diabetes hospitalized for infectious diseases / A. Akirov A, T. Diker-Cohen, H. Masri-Iraqi [et al.] // *Diabetes Metab Res Rev.* – 2018. – V. 34 (7). – P. 3027.
111. Bode, B. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States / B. Bode, V. Garrett, J. Messler [et al.] // *J Diabetes Sci Technol.* – 2020. – V. 14 (4). – P. 813-821.
112. Le, V.T. Hyperglycemia in Severe and Critical COVID-19 Patients: Risk Factors and Outcomes / V.T. Le, Q.H. Ha, M.T. Tran [et al.] // *Cureus.* – 2022. – V. 14 (8). – e27611.
113. Boyuk, B. COVID-19 pneumonia in patients with impaired fasting glucose, newly diagnosed diabetes and pre-existing diabetes: a tertiary center experience / B. Boyuk B, S. Akin, N. Aladag [et al.] // *J Investig Med.* – 2022. – V. 70 (7). – P. 1481-1487.
114. Cohen, S. Chronic stress, glucocorticoid receptor resistance, inflammation, and disease risk / S. Cohen, D. Janicki-Deverts, W.J. Doyle [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2012. – V. 109 (16). – P. 5995-9.
115. Pretty, C. Impact of glucocorticoids on insulin resistance in the critically ill / C. Pretty, J.G. Chase, J. Lin [et al.] // *Comput Methods Programs Biomed.* – 2011. – V. 102 (2). – P. 172-80.

116. Калмыкова, З.А. Изучение секреции β -клеток у пациентов с COVID-19 в динамике / З. А. Калмыкова, И. В. Кононенко, М. В. Шестакова [и др.] // *Фундаментальная и клиническая диабетология в 21 веке: от теории к практике* : Сборник тезисов конференции по лечению и диагностике сахарного диабета, Москва, 07–08 сентября 2022 года. 2022. – С. 59-60.
117. Sane, A.H. New Onset of Diabetes Mellitus and Associated Factors among COVID-19 Patients in COVID-19 Care Centers, Addis Ababa, Ethiopia 2022 / A.H. Sane, M.S. Mekonnen, M.G. Tsegaw [et al.] // *J Diabetes Res.* – 2022. – V. 2022. – 9652940.
118. Lombardi, A. In-Hospital Hyperglycemia Is Associated With Worse Outcomes in Patients Admitted With COVID-19 / A. Lombardi, S. Agarwal, C. Schechter [et al.] // *Diabetes Care.* – 2022. – V. 45 (11). – P. 2683-2688.
119. Uchihara, M. Impact of newly diagnosed diabetes on coronavirus disease 2019 severity and hyperglycemia / M. Uchihara, R. Bouchi, N. Kodani [et al.] // *J Diabetes Investig.* – 2022. – V. 13 (6). – P. 1086-1093.
120. Chai, C. Effect of elevated fasting blood glucose level on the 1-year mortality and sequelae in hospitalized COVID-19 patients: A bidirectional cohort study / C. Chai, K. Chen, S. Li [et al.] // *J Med Virol.* – 2022. – V. 94 (7). – P. 3240-3250.
121. Yoroidaka, A. HbA1c measurement may save COVID-19 inpatients from overlooked diabetes / A. Yoroidaka, S. Kurita, T. Kita // *J Diabetes Investig.* – 2022. – V. 13 (11). – P. 1925-1933.
122. Nesan, G.S.C.Q. 3-Month Symptom-Based Ambidirectional Follow-up Study Among Recovered COVID-19 Patients from a Tertiary Care Hospital Using Telehealth in Chennai, India / G.S.C.Q. Nesan, D. Keerthana, R. Yamini [et al.] // *Inquiry.* – 2021. – V. 58. – 469580211060165.
123. Xu, A.Y. Patients with prediabetes are at greater risk of developing diabetes 5 months postacute SARS-CoV-2 infection: a retrospective cohort study / A.Y. Xu, S.H. Wang, T.Q. Duong // *BMJ Open Diabetes Res Care.* – 2023. – V.11 (3). – e003257.
124. Yoo, S.G. Impact of Cytomegalovirus Disease on New-Onset Type 2 Diabetes Mellitus: Population-Based Matched Case-Control Cohort Study / S.G. Yoo, K.D. Han, K.H. Lee [et al.] // *Diabetes Metab J.* – 2019. – V. 43 (6). – P. 815-829.
125. Paneni, F. Increased risk of incident diabetes in patients with long COVID / F. Paneni, C. Patrono // *Eur Heart J.* – 2022. – V. 43 (22). – P. 2094-2095.
126. Keerthi, B.Y. New onset diabetes mellitus in post-COVID-19 patients / B.Y. Keerthi, G. Sushmita, E.A. Khan [et al.] // *J Family Med Prim Care.* – 2022. – V. 11 (10). – P. 5961-5968.
127. Arfijanto, M.V. Duration of SARS-CoV-2 RNA Shedding Is Significantly Influenced by Disease Severity, Bilateral Pulmonary Infiltrates, Antibiotic Treatment, and Diabetic Status: Consideration for Isolation Period / M.V. Arfijanto, T.P. Asmarawati, B. Bramantono [et al.] // *Pathophysiology.* – 2023. – V. 30 (2). – P. 186-198.

128. Petrilli, C.M. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study / C.M. Petrilli, S.A. Jones, J. Yang [et al.] // *BMJ*. – 2020. – V. 369. – m1966.
129. Burn, E. The natural history of symptomatic COVID-19 during the first wave in Catalonia / E. Burn, C. Tebé, S. Fernandez-Bertolin [et al.] // *Nat Commun*. – 2021. – V. 12 (1). – P. 777.
130. Gao, F. Obesity Is a Risk Factor for Greater COVID-19 Severity / F. Gao, K.I. Zheng, X.B. Wang [et al.] // *Diabetes Care*. – 2020. – V. 43 (7). – P. 72-74.
131. Popkin, B.M. Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships / B.M. Popkin, S. Du, W.D. Green [et al.] // *Obes Rev*. – 2020. – V. 21 (11). – e13128.
132. Santos, V.B.D. Adult patients admitted to a tertiary hospital for COVID-19 and risk factors associated with severity: a retrospective cohort study / V.B.D. Santos, A.T. Stein, S.L.S. Barilli [et al.] // *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. – 2022. – V. 64. – P. 20.
133. Czernichow, S. Obesity doubles mortality in patients hospitalized for SARS-CoV-2 in Paris hospitals, France: a cohort study on 5,795 patients / S. Czernichow S, N. Beeker, C. Rives-Lange [et al.] // *Obesity (Silver Spring)*. – 2020. – V. 28. – P. 2282-2289.
134. Huang, Y. Obesity in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis / Y. Huang, Y. Lu, Y.M. Huang [et al.] // *Metabolism*. – 2020. – V. 113. – 154378.
135. Fox, C.S. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study / C.S. Fox, J.M. Massaro, U. Hoffmann [et al.] // *Circulation*. – 2007. – V. 116 (1). – P. 39-48.
136. Rabkin, S.W. The relationship between epicardial fat and indices of obesity and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis / S.W. Rabkin // *Metab Syndr Relat Disord*. – 2014. – V. 12 (1). – P. 31-42.
137. Pou, K.M. Visceral and subcutaneous adipose tissue volumes are cross-sectionally related to markers of inflammation and oxidative stress: the Framingham Heart Study / K.M. Pou, J.M. Massaro, U. Hoffmann [et al.] // *Circulation*. – 2007. – V. 116 (11). – P. 1234-1241.
138. Alberti, K.G. The metabolic syndrome - a new worldwide definition / K.G. Alberti, P. Zimmet, J. Shaw; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group // *Lancet*. – 2005. – V. 366(9491). – P. 1059-1062.
139. Farb, M.G. Arteriolar function in visceral adipose tissue is impaired in human obesity / M.G. Farb, L. Ganley-Leal, M. Mott [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2012. – V. 32 (2). – P. 467-473.
140. Joyner, J.M. Glucocorticoid receptors in human preadipocytes: regional and gender differences / J.M. Joyner, L.J. Hutley, D.P. Cameron // *J Endocrinol*. – 2000. – V. 166 (1). – P. 145-152.

141. Tsunekawa, K. Association between accumulation of visceral fat and the combination of $\beta 3$ adrenergic receptor Trp64Arg, $\beta 2$ adrenergic receptor Arg16Gly and uncoupling protein 1 -3826A>G polymorphisms detected by Smart Amplification Process 2 / K. Tsunekawa, Y. Yanagawa, T. Aoki [et al.] // *Endocr J.* – 2011. – V. 58 (12). – P. 1079-86.
142. Kralova Lesna, I. Characterisation and comparison of adipose tissue macrophages from human subcutaneous, visceral and perivascular adipose tissue / I. Kralova Lesna, A. Kralova, S. Cejkova [et al.] // *J Transl Med.* – 2016. – V. 14 (1). – P. 208.
143. Favre, G. Visceral fat is associated to the severity of COVID-19 / G. Favre, K. Legueult, C. Pradier [et al.] // *Metabolism.* – 2021. – V. 115. – 154440.
144. Misumi, I. Obesity Expands a Distinct Population of T Cells in Adipose Tissue and Increases Vulnerability to Infection / I. Misumi, J. Starmer, T. Uchimura [et al.] // *Cell Rep.* – 2019. – V. 27 (2). – P. 514-524.
145. Rutting, S. Obesity alters the topographical distribution of ventilation and the regional response to bronchoconstriction / S. Rutting, S. Mahadev, K.O. Tonga [et al.] // *J Appl Physiol* (1985). – 2020. – V. 128 (1). – P. 168-177.
146. Movahed, M.R. Obesity is strongly and independently associated with a higher prevalence of pulmonary embolism / M.R. Movahed, R. Khoubyari, M. Hashemzadeh [et al.] // *Respir Investig.* – 2019. – V. 57 (4). – P. 376-379.
147. Zhou, F. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, R. Du [et al.] // *Lancet.* – 2020. – V. 395 (10229). – P. 1054-1062.
148. Ma, Z. Metformin is associated with favorable outcomes in patients with COVID-19 and type 2 diabetes mellitus / Z. Ma, N. Patel, P. Vemparala. // *Sci Rep.* – 2022. – V. 12 (1). – P. 5553.
149. Bramante, C.T. COVID-OUT Study Team. Outpatient treatment of COVID-19 and incidence of post-COVID-19 condition over 10 months (COVID-OUT): a multicentre, randomised, quadruple-blind, parallel-group, phase 3 trial / C.T. Bramante, J.B. Buse, D.M. Liebovitz [et al.] // *Lancet Infect Dis.* – 2023. – V. 23 (10). – P. 1119-1129.
150. Yang, W. The effect of metformin on mortality and severity in COVID-19 patients with diabetes mellitus / W. Yang, X. Sun, J. Zhang [et al.] // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2021. – V. 178. – 108977.
151. Petrelli, F. Metformin and Covid-19: a systematic review of systematic reviews with meta-analysis / F. Petrelli, I. Grappasonni, C.T.T. Nguyen [et al.] // *Acta Biomed.* – 2023. – V. 94 (S3). – e2023138.

152. Bailey, C.J. Diabetes, Metformin and the Clinical Course of Covid-19: Outcomes, Mechanisms and Suggestions on the Therapeutic Use of Metformin / C.J. Bailey, M. Gwilt // *Front Pharmacol.* – 2022. – V. 13. – 784459.
153. Ganesh, A. Does metformin affect outcomes in COVID-19 patients with new or pre-existing diabetes mellitus? A systematic review and meta-analysis / A. Ganesh, M.D. Randall // *Br J Clin Pharmacol.* – 2022. – V. 88 (6). – P. 2642-2656.
154. Li, Y. Metformin in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis / Y. Li, X. Yang, P. Yan [et al.] // *Front Med (Lausanne).* – 2021. – V. 8. – 704666.
155. Saygili, E.S. Preadmission usage of metformin and mortality in COVID-19 patients including the post-discharge period / E.S. Saygili, E. Karakiliç, E. Mert [et al.] // *Ir J Med Sci.* – 2022. – V. 191 (2). – P. 569-575.
156. Schaller, M.A. Ex vivo SARS-CoV-2 infection of human lung reveals heterogeneous host defense and therapeutic responses / M.A. Schaller, Y. Sharma, Z. Dupee [et al.] // *JCI Insight.* – 2021. – V. 6 (18). – e148003.
157. Xian, H. Metformin inhibition of mitochondrial ATP and DNA synthesis abrogates NLRP3 inflammasome activation and pulmonary inflammation / H. Xian, Y. Liu, A. Rundberg Nilsson [et al.] // *Immunity.* – 2021. – V. 54 (7). – P. 1463-1477.
158. Cory, T.J. Metformin Suppresses Monocyte Immunometabolic Activation by SARS-CoV-2 Spike Protein Subunit 1 / T.J. Cory, R.S. Emmons, J.R. Yarbrow [et al.] // *Front Immunol.* – 2021. – V. 12. – 733921.
159. Parthasarathy, H. Metformin suppresses SARS-CoV-2 in cell culture / H. Parthasarathy, D. Tandel, A.H. Siddiqui, K.H. Harshan // *Virus Res.* – 2023. – V. 323. – 199010.
160. Hivert, M.F. Lifestyle and Metformin Ameliorate Insulin Sensitivity Independently of the Genetic Burden of Established Insulin Resistance Variants in Diabetes Prevention Program Participants / M.F. Hivert, C.A. Christophi, P.W. Franks [et al.] // *Diabetes.* – 2016. – V. 65 (2). – P. 520-526.
161. Zhu, Z. Association of Glucose-Lowering Drugs With Outcomes in Patients With Diabetes Before Hospitalization for COVID-19: A Systematic Review and Network Meta-analysis / Z. Zhu, Q. Zeng, Q. Liu [et al.] // *JAMA Netw Open.* – 2022. – V. 5 (12). – e2244652.
162. Kosiborod, M.N. Dapagliflozin in patients with cardiometabolic risk factors hospitalised with COVID-19 (DARE-19): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial / M.N. Kosiborod, R. Esterline, R.H.M. Furtado [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2021. – V. 9 (9). – P. 586-594.
163. Li, X.T. Abnormal apelin-ACE2 and SGLT2 signaling contribute to adverse cardiorenal injury in patients with COVID-19 / X.T. Li, M.W. Zhang, Z.Z. Zhang [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2021. – V. 336. – P. 123-129.

164. Kahkoska, A.R. N3C Consortium. Association Between Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Use and COVID-19 Outcomes / A.R. Kahkoska, T.J. Abrahamsen, G.C. Alexander [et al.] // *Diabetes Care*. – 2021. – V. 44 (7). – P. 1564-1572.
165. Hariyanto, T.I. Pre-admission glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1RA) and mortality from coronavirus disease 2019 (Covid-19): A systematic review, meta-analysis, and meta-regression / T.I. Hariyanto, D. Intan, J.E. Hananto [et al.] // *Diabetes Res Clin Pract*. – 2021. – V. 179. – 109031.
166. Akinosoglou, K. COVID-19 Outcomes and Diabetes Mellitus: A Comprehensive Multicenter Prospective Cohort Study / K. Akinosoglou, G. Schinas, E. Bletsas [et al.] // *Microorganisms*. – 2023. – V. 11 (6). – P. 14-16.
167. Erol, R.S. Does DPP-4 inhibitor treatment affect the clinical outcomes of COVID-19 in type 2 diabetes mellitus patients? / R.S. Erol, E.C. Sen, F.Y. Ozturk [et al.] // *North Clin Istanbul*. – 2022. – V. 9 (3). – P. 207-214.
168. Foresta, A. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors, Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists, and Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and COVID-19 Outcomes / A. Foresta, L. Ojeda-Fernandez, G. Macaluso [et al.] // *Clin Ther*. – 2023. – V. 45 (4). – P. 115-126.
169. Boye, K.S. Risk Factors Associated with COVID-19 Hospitalization and Mortality: A Large Claims-Based Analysis Among People with Type 2 Diabetes Mellitus in the United States / K.S. Boye, E. Tokar Erdemir, N. Zimmerman [et al.] // *Diabetes Ther*. – 2021. – V. 12 (8). – P. 2223-2239.
170. Luk, A.O.Y. Glucose-lowering drugs and outcome from COVID-19 among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-wide analysis in Hong Kong / A.O.Y. Luk, T.C.F. Yip, X. Zhang [et al.] // *BMJ Open*. – 2021. – V. 11 (10). – e052310.
171. Yang, Y. Insulin Treatment May Increase Adverse Outcomes in Patients With COVID-19 and Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis / Y. Yang, Z. Cai, J. Zhang // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2021. – V.12. – 696087.
172. Assaad, M. Insulin use in type II diabetic patients: a predictive of mortality in covid-19 infection / M. Assaad, N. Hekmat-Joo, J. Hosry [et al.] // *Diabetol Metab Syndr*. – 2022. – V. 14 (1). – P. 85.
173. Ouchi, D. Antidiabetic treatment and COVID-19 Outcomes: A population-based cohort study in primary health care in Catalonia during the first wave of the pandemic / D. Ouchi, C. Vilaplana-Carnerero, V. de Dios [et al.] // *Prim Care Diabetes*. – 2022. – V. 16 (6). – P. 753-759.
174. Czupryniak, L. The management of type 2 diabetes before, during and after Covid-19 infection: what is the evidence? / L. Czupryniak, D. Dicker, R. Lehmann, Prázný M [et al.] // *Cardiovasc Diabetol*. – 2021. – V. 20 (1). – P. 198.

175. Дедов, И.И. «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом». Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск // И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.Ю. Майоров и др. // Сахарный диабет. – 2021. – Т. 24 (№1S1). – С. 1-148.
176. Van den Berghe, G. Intensive insulin therapy in critically ill patients / G. Van den Berghe, P. Wouters, F. Weekers [et al.] // N Engl J Med. – 2001. – V. 345 (19). – P. 1359-1367.
177. Rayman, G. National Health Service. National Diabetes Inpatient Audit 2017. – 2017. – URL: <https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/national-diabetes-inpatient-audit/national-diabetes-inpatient-audit-nadia-2017>
178. Finfer, S. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients / Finfer S., Chittock D. R., Su S. Y., NICE-SUGAR Study Investigators // N. Engl. J. Med. – 2009.- V. 360 (13). – P.1283-1297.
179. Sterne, J.A.C. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group; Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis./ J.A.C. Sterne, S. Murthy, J.V. Diaz [et al.]// JAMA. – 2020. – V. 324 (13). – P. 1330-1341.
180. Rayman, G. Dexamethasone therapy in COVID-19 patients: implications and guidance for the management of blood glucose in people with and without diabetes / G. Rayman, A.N. Lumb, B. Kennon [et al.] // Diabet Med. – 2021. – V. 38 (1). – e14378.
181. Soto, A. Mortality and associated risk factors in patients hospitalized due to COVID-19 in a Peruvian reference hospital / A. Soto, D.M. Quiñones-Laveriano, J. Azañero [et al.] // PLoS One. – 2022. – V. 17 (3). – e0264789.
182. Bubenek-Turconi, Ş.I. Clinical characteristics and factors associated with ICU mortality during the first year of the SARS-Cov-2 pandemic in Romania: A prospective, cohort, multicentre study of 9000 patients / Ş.I. Bubenek-Turconi, S. Andrei, L. Văleanu [et al.] // Eur J Anaesthesiol. – 2023. – V. 40 (1). – P. 4-12.
183. Дедов, И.И. Ожирение. Клинические рекомендации / И.И. Дедов, Н.Г. Мокрышева, Г.А. Мельниченко и др. // Consilium Medicum. – 2021. – V. 23 (4). – С. 311–325.
184. WHO Consultation on Obesity (1997: Geneva, Switzerland), World Health Organization. Division of Noncommunicable Diseases & World Health Organization. Programme of Nutrition, Family and Reproductive Health. (1998)./ Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO Consultation on Obesity, Geneva, 3-5 June 1997. – 1997. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/63854>

185. Дедов, И.И. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические рекомендации. Министерство Здравоохранения Российской Федерации/ И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.Ю. Майоров [и др.]. – 2019. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/290_1.
186. Бобкова, И.Н. Хроническая болезнь почек. Клинические рекомендации. Министерство Здравоохранения Российской Федерации./ И.Н. Бобкова, А.В. Ватазин, О.Н. Ветчинникова [и др.] – 2021. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/469_2
187. Авдеев, С.Н. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Министерство здравоохранения Российской Федерации. Версия 7./ С.Н. Авдеев, Л.В. Адамян, Е.И. Алексеева [и др.] – 03.06.2020. URL:https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_MR_COVID-19_v7.pdf
188. Авдеев, С.Н. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Министерство здравоохранения Российской Федерации. Версия 15./ С.Н. Авдеев, Л.В. Адамян, Е.И. Алексеева [и др.] – 22.02.2022. URL:https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf
189. Worthley, M.I. The deleterious effects of hyperglycemia on platelet function in diabetic patients with acute coronary syndromes mediation by superoxide production, resolution with intensive insulin administration / M.I. Worthley, A.S. Holmes, S.R. Willoughby [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2007. – V. 49 (3). – P. 304-310.
190. Bailly, L. Obesity, diabetes, hypertension and severe outcomes among inpatients with coronavirus disease 2019: a nationwide study / L. Bailly, R. Fabre, J. Courjon [et al.] // *Clin Microbiol Infect.* – 2022. – V. 28 (1). – P. 114-123.
191. Bogler, O. Association Between Diabetes and Mortality Among Adult Patients Hospitalized With COVID-19: A Cohort Study of Hospitalized Adults in Ontario, Canada, and Copenhagen, Denmark / O. Bogler, A. Raissi, M. Colacci [et al.] // *Can J Diabetes.* – 2023. – V. 47 (4). – P. 352-358.
192. Loza, A. Two-year follow-up of the COVID-19 pandemic in Mexico / A. Loza, R.M. Wong-Chew, M.E. Jiménez-Corona [et al.] // *Front Public Health.* – 2023. – V.10. – 1050673.
193. Tian, W. Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis / W. Tian, W. Jiang, J. Yao [et al.] // *J Med Virol.* – 2020. – V. 92 (10). – P. 1875-1883.
194. Rana, R. Association of underlying comorbidities and progression of COVID-19 infection amongst 2586 patients hospitalised in the National Capital Region of India: a retrospective

cohort study / R. Rana, V. Ranjan, N. Kumar [et al.] // *Mol Cell Biochem.* – 2023. – V. 478 (1). – P. 149-160.

195. Alkhomeiri, A. COVID-19 Case Management Outcomes Amongst Diabetes and Hypertensive Patients in the United Arab Emirates: A Prospective Study / A. Alkhomeiri, S. Al Zaabi, J. Lakshmanan [et al.] // *Int J Environ Res Public Health.* – 2022. – V. 19 (23). – 15967.

196. Yakushiji, Y. Impact of diabetes and Krebs von den Lungen-6 on coronavirus disease 2019 severity: A single-center study from Japan / Y. Yakushiji, K. Motoyama, M. Fukuda [et al.] // *J Diabetes Investig.* – 2022. – V. 13 (7). – P. 1277-1285.

197. Zakerkish, M. Assessment of Mortality Rate, Need for ICU Admission and Ventilation in COVID-19 Patients with Diabetes Mellitus / M. Zakerkish, M.S. Fooladi, H.B. Shahbazian [et al.] // *Qatar Med J.* – 2022. – V. 2022 (1) – P. 9.

198. Gaba, U. Risk factors and outcomes associated with diabetes mellitus in COVID-19 patients: a meta-analytic synthesis of observational studies / U. Gaba, M. Altamish, M. Azharuddin [et al.] // *J Diabetes Metab Disord.* – 2022. – V. 21 (2). – P. 1395-1405.

199. Lateef Ibrahim, S. Investigation of Risk Factors for Hospitalization of COVID-19 Patients with Diabetes in Najaf, Iraq / S. Lateef Ibrahim, A.J. Alkhakany, Z. Falih Mizil // *Arch Razi Inst.* – 2022. – V. 77 (5). – P. 1639-1645.

200. Shi, Q. Clinical Characteristics and Risk Factors for Mortality of COVID-19 Patients With Diabetes in Wuhan, China: A Two-Center, Retrospective Study / Q. Shi, X. Zhang, F. Jiang [et al.] // *Diabetes Care.* – 2020. – V. 43 (7). – P. 1382-1391.

201. Беликина, Д.В. COVID-19 и сахарный диабет: особенности течения, исходы, роль воспалительных и гликемических нарушений/ Д.В. Беликина, Т.А. Некрасова, Е.С. Малышева [и др.]. // *Медицинский альманах.* – 2021 – № 2 (67). – С. 33-40.

202. Nordvall, D. Co-morbidity associated with development of severe COVID-19 before vaccine availability: a retrospective cohort study in the first pandemic year among the middle-aged and elderly in Jönköping county, Sweden / D. Nordvall, D. Drobin, T. Timpka [et al.] // *BMC Infect Dis.* – 2023. – V. 23 (1). – P. 156.

203. Jimbo, M. Risk analysis of COVID-19 hospitalization and critical care by race and region in the United States: a cohort study / M. Jimbo, S. Saito, T. Uematsu [et al.] // *BMC Public Health.* – 2023. – V. 23 (1). – P. 1489.

204. Long, H. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality in patients with COVID-19 / H. Long, J. Li, R. Li [et al.] // *Epidemiol Infect.* – 2022. – V. 150. – P. 106.

205. Henkens, M.T.H.M. Age is the main determinant of COVID-19 related in-hospital mortality with minimal impact of pre-existing comorbidities, a retrospective cohort study / M.T.H.M. Henkens, A.G. Raafs, J.A.J. Verdonchot [et al.] // *BMC Geriatr.* – 2022. – V. 22 (1). – P. 184.

206. Parohan, M. Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies / M. Parohan, S. Yaghoubi, A. Seraji [et al.] // *Aging Male*. – 2020. – V. 23 (5). – P. 1416-1424.
207. Palaiodimos, L. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York / L. Palaiodimos, D.G. Kokkinidis, W. Li [et al.] // *Metabolism*. – 2020. – V. 108. – 154262.
208. Демидова, Т.Ю. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с COVID-19 и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа / Т. Ю. Демидова, К.Г. Лобанова, С.Н. Переходов [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2021. – Т. 20 (№1). – С. 47-58.
209. Bhatti, J.M. Association between glycemic control and the outcome in hospitalized patients with COVID-19 / J.M. Bhatti, S.A. Raza, M.O. Shahid [et al.] // *Endocrine*. – 2022. – V. 77 (2). – P. 213-220.
210. Liu, S.P. Hyperglycemia is a strong predictor of poor prognosis in COVID-19 / S.P. Liu, Q. Zhang, W. Wang [et al.] // *Diabetes Res Clin Pract*. – 2020. – V. 167. – 108338.
211. Zhang, J. Impaired Fasting Glucose and Diabetes Are Related to Higher Risks of Complications and Mortality Among Patients With Coronavirus Disease 2019 / J. Zhang, W. Kong, P. Xia [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2020. – V. 11. – P. 525.
212. Шестакова, М.В. Повышенный уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) у больных с COVID-19 является маркером тяжести течения инфекции, но не индикатором предшествующего сахарного диабета/ М.В. Шестакова, И.В. Кононенко, З.А. Калмыкова [и др.] // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №6. — С. 504-513.
213. Cosic, I. RRM Prediction of Erythrocyte Band3Protein as Alternative Receptor for SARS-CoV-2 Virus./ I. Cosic, D. Cosic, I. Loncarevic// *Appl Sci*. – 2020. – V.10 (4053). – P.1-9.
214. Rysz, S. Chronic dysglycemia and risk of SARS-CoV-2 associated respiratory failure in hospitalized patients / S. Rysz, M. Jonsson Fagerlund, C. Rimes-Stigare [et al.] // *Acta Anaesthesiol Scand*. – 2022. – V. 66 (1). – P. 48-55.
215. Numaguchi, R. Glycated hemoglobin level on admission associated with progression to severe disease in hospitalized patients with non-severe coronavirus disease 2019 / R. Numaguchi, M. Kurajoh, Y. Hiura [et al.] // *J Diabetes Investig*. – 2022. – V. 13 (10). – P. 1779-1787.
216. Wang, Z. Glycosylated hemoglobin is associated with systemic inflammation, hypercoagulability, and prognosis of COVID-19 patients / Z. Wang, Z. Du, F. Zhu // *Diabetes Res Clin Pract*. – 2020. – V. 164. – 108214.

217. Кононенко, И.В. Нарушения углеводного обмена, ассоциированные с COVID-19 / И. В. Кононенко, М. В. Шестакова, З. А. Калмыкова [и др.] // Инновационные технологии в эндокринологии : Сборник тезисов IV (XXVII) Национального конгресса эндокринологов с международным участием, Москва, 22–25 сентября 2021 года. – 2021. – С. 100.
218. Lai, H. of incident diabetes after COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis / H. Lai, M. Yang, M. Sun [et al.] // *Metabolism*. – 2022. – V. 137. – 155330.
219. Zhou, Y. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients / Y. Zhou, B. Fu, X. Zheng [et al.] // *National Science Review* – 2020. – V. 7 (6) – P. 998–1002.
220. Zhou, W. Clinical Features of COVID-19 Patients with Diabetes and Secondary Hyperglycemia / W. Zhou, S. Ye, W. Wang [et al.] // *J Diabetes Res*. – 2020. – V. 2020. – 3918723.
221. Pal, R. COVID-19 and diabetes mellitus: An unholy interaction of two pandemics / R. Pal, SK. Bhadada // *Diabetes Metab Syndr*. – 2020. – V. 14 (4). – P. 513-517.
222. Pranata, R. Visceral adiposity, subcutaneous adiposity, and severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): Systematic review and meta-analysis / R. Pranata, MA. Lim, I. Huang [et al.] // *Clin Nutr ESPEN*. – 2021. – V. 43. – P. 163-168.
223. Petersen, A. The role of visceral adiposity in the severity of COVID-19: Highlights from a unicenter cross-sectional pilot study in Germany / A. Petersen, K. Bressemer, J. Albrecht [et al.] // *Metabolism*. – 2020. – V. 110. – 154317.
224. Wander, P.L. SARS-CoV-2 infection is associated with higher odds of insulin treatment but not with hemoglobin A1c at 120 days in U.S. Veterans with new-onset diabetes / P.L. Wander, E. Lowy, A. Korpak [et al.] // *Diabet Epidemiol Manag*. – 2023. – V. 11. – 100151.
225. Shin, J. SARS-CoV-2 infection impairs the insulin/IGF signaling pathway in the lung, liver, adipose tissue, and pancreatic cells via IRF1 / J. Shin, S. Toyoda, S. Nishitani [et al.] // *Metabolism*. – 2022. – V. 133. – 155236.
226. Mustroph, J. Decreased GLUT1/NHE1 RNA expression in whole blood predicts disease severity in patients with COVID-19 / J. Mustroph, J. Hupf, F. Hanses [et al.] // *ESC Heart Fail*. – 2021. – V. 8 (1). – P. 309-316.
227. Sauvage, M. Insulin stimulates NHE1 activity by sequential activation of phosphatidylinositol 3-kinase and protein kinase C zeta in human erythrocytes / M. Sauvage, P. Mazière, H. Fathallah [et al.] // *Eur J Biochem*. – 2000. – V. 267 (4). – P. 955-962
228. Klisic, J. Insulin activates Na(+)/H(+) exchanger 3: biphasic response and glucocorticoid dependence / J. Klisic, M.C. Hu, V. Nief [et al.] // *Am J Physiol Renal Physiol*. – 2002. – V. 283 (3). – P. 532-539.

229. Mavridis, G. Inflammatory cytokines in insulin-treated patients with type 2 diabetes / G. Mavridis, E. Souliou, E. Diza [et al.] // *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* – 2008. – V. 18 (7). – P. 471-476.
230. Салухов, В.В. Влияние НУО на ранние и отдаленные клинические исходы у пациентов с COVID-19 по данным регистров АКТИВ и АКТИВ 2 / В.В. Салухов, Г.П. Арутюнов, Е.И. Тарловская [и др.] // *Проблемы Эндокринологии.* – 2023. – Т. 69 (№ 1). – С. 36-49.
231. Бубнова, О.П. Влияние сахароснижающей терапии на клинические исходы пациентов с вирусной пневмонией и сахарным диабетом 2 типа/ О.П. Бубнова, Т.Ю. Демидова, К. Г. Лобанова // *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* – 2021. – Т. 10 (№ 3). – С. 95-96.
232. Беликина, Д.В. Инсулинотерапия у больных сахарным диабетом и COVID-19 и ее взаимосвязь с факторами риска неблагоприятных исходов/ Д.В. Беликина, Л.Г. Стронгин, Т.А. Некрасова [и др.] // *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* – 2021. – Т. 10 (№ 3). – С. 8–14.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Международный опросник для определения физической активности (International questionnaire on physical activity (IPAQ))

Вопрос	Ответ	Баллы
1. Сколько раз в неделю Вы занимались интенсивной физической нагрузкой?	___ дней	= число дней
2. Сколько обычно длится Ваша интенсивная физическая нагрузка?	до 10 мин 10-20 мин 20-40 мин 40-60 мин 1 час и более	0 1 3 5 7
3. Сколько раз в неделю Вы занимаетесь неинтенсивной физической нагрузкой?	___ дней	= число дней
4. Какова обычная продолжительность Вашей неинтенсивной физической нагрузки в течение дня?	до 20 мин 20-40 мин 40-60 мин 60-90 мин 1,5 час и более	0 1 3 5 7
5. Сколько дней в неделю Вы ходите пешком?	___ дней	= число дней
6. Какова обычная продолжительность Ваших пеших прогулок в течение дня?	до 20 мин 20-40 мин 40-60 мин 60-90 мин 1,5 час и более	0 1 3 5 7
7. Сколько обычно часов Вы проводите в сидячем положении?	8 часов и более 7-8 часов 6-7 часов 5-6 часов 4-5 часов 3-4 часа 3-1 час менее 1 часа	0 1 2 3 4 5 6 7

Суммирование количества баллов определяет наличие признаков гиподинамии у пациента.

Интерпретация результатов

Возраст, лет	Сумма баллов
18-39	<21
40-65	<14
Старше 65	<7