

**АНЧУТИНА Анастасия Алексеевна**

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

3.1.19. Эндокринология (медицинские науки)

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России).

**Научный руководитель:**

**Маркова Татьяна Николаевна**, доктор медицинских наук, доцент

**Официальные оппоненты:**

**Петунина Нина Александровна**, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, заведующий кафедрой эндокринологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

**Галстян Гагик Радикович**, доктор медицинских наук, профессор, ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, руководитель Экспертного центра, заведующий отделением диабетической стопы, главный научный сотрудник

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Защита состоится «19» июня 2024 года в 10:00 часов на заседании Диссертационного совета 21.3.054.06 на базе ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125445, г. Москва, ул. Беломорская д. 19/38 и на сайте <http://www.rmapo.ru>.

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г.

Ученый секретарь  
Диссертационного совета

Самсонова Любовь Николаевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы диссертации

Одно из ведущих мест в структуре коморбидной патологии у госпитализированных пациентов с коронавирусной инфекцией занимает сахарный диабет (СД) с распространенностью от 13,0 до 33,8% преимущественно за счет СД2 типа [Richardson S., 2020; Zhu L., 2020; Pallarès N., 2023]. Известно, что СД способствует более тяжелому течению CoronaVirus Disease 2019 (COVID-19) с повышением риска развития летального исхода [Kumar A., 2020; Kastora S., 2022]. Больные СД2 типа и COVID-19 имеют более высокие провоспалительные показатели, такие как уровень лейкоцитов, нейтрофилов, С-реактивного белка (СРБ), Д-димера, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), сывороточного ферритина, интерлейкина-6 (ИЛ-6), характеризуются значительной лимфопенией, в сравнении с пациентами без диабета [Guo W., 2020; Kristófi R., 2022]. Это приводит к неблагоприятному исходу за счет развития более выраженного воспалительного «цитокинового шторма» [Mulchandani R., 2021]. В то же время представленные мировые и отечественные исследования отражают выборочные предикторы тяжелого исхода у больных СД2 типа в общей популяции без указания «критических значений» отобранных показателей и оценки их динамических изменений [Holman N., 2020; Мокрышева Н.Г., 2022; Hernández-Morales M.D.R., 2023].

Дискутабельным является вопрос о влиянии ожирения на течение коронавирусной инфекции. С одной стороны, имеются исследования, показывающие повышение риска смерти при возрастании индекса массы тела (ИМТ) [Holman N., 2020; Мокрышева Н.Г., 2022]. С другой стороны, исследования Khalangot M. и соавт. и Al-Azzam N. и соавт. выявили отсутствие роли ожирения (ИМТ  $\geq 30,0$  кг/м<sup>2</sup>) в повышении шанса смертельного исхода [Khalangot M., 2021; Al-Azzam N., 2023].

Немаловажное значение на исходы COVID-19 имеет влияние сахароснижающей терапии для компенсации углеводных сдвигов у больных COVID-19 как с СД2 типа, так и у лиц без диабета [Nguyen N.N., 2022]. Для поддержания целевых показателей гликемии у больных СД2 типа при среднетяжелом и тяжелом течении инфекции, требующей госпитализации в стационар, возрастает необходимость в применении инсулинотерапии, ввиду развития в большинстве случаев выраженной гипергликемии [Bornstein S.R., 2020; Дедов И.И., 2022]. 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 [Manique I., 2022].

Таким образом, больные СД2 типа имеют более тяжелое течение коронавирусной инфекции, поэтому является актуальным выявление комплекса прогностических факторов риска неблагоприятных исходов, включающего анамнестические, клинические, лабораторные и инструментальные параметры, у госпитализированных пациентов с СД2 типа и COVID-19 в Российской

популяции с выявлением «критических значений» данных показателей и их динамической оценкой для 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 [Zhang Y., 2020; Zhu L., 2020; Holman N., 2020; Демидова Т.Ю., 2021; Мокрышева Н.Г., 2022; Hernández-Morales M.D.R., 2023]. Кроме того, неоднозначно влияние абдоминального ожирения, в сравнении с ожирением, диагностированным по ИМТ, у госпитализированных больных с СД2 типа на исходы COVID-19 [Zhao X., 2020; Мокрышева Н.Г., 2022; Khalangot M., 2021; Mphokgwana P.M., 2023; Al-Azzam N., 2023; Tong L., 2023]. Также существующие исследования не указывают потребность в назначении инсулинотерапии на фоне инфекционного процесса, вызванного вирусом SARS-CoV-2, у госпитализированных больных с СД2 типа [Tomazini V.M., 2020; Knox D.B., 2022].

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 нарушений углеводного обмена (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 сахароснижающей терапии 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 продвинутое стадии хронической болезни почек (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 инсулинотерапию 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 инсулинотерапии 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  $\geq 103$  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, позволяют 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  $\geq 11$  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 ( $ИМТ \geq 30,0 \text{ кг/м}^2$ ) 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 инсулинотерапию до госпитализации, имеют более высокий шанс летального исхода при COVID-19, а применение метформина на догоспитальном этапе снижает вероятность смерти. Большинство пациентов нуждаются в инсулинотерапии 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.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

В соответствии с поставленной целью и задачами проведено исследование, состоящее из трех основных этапов. Первый этап работы осуществлялся на базе ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ» среди госпитализированных в стационары больницы пациентов с апреля 2020г. по февраль 2022г. (n=3428), имеющих ПЦР-положительный результат исследования мазка из носо- и ротоглотки на вирус SARS-CoV-2, вирусное поражение легких по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) и возраст старше 18 лет. Критерии невключения на данном этапе: тяжелая онкологическая патология с продвинутыми стадиями метастазирования (T4N3M1), пациенты, имеющие трансплантированные органы и получающие заместительную почечную терапию, наличие первичных иммунодефицитных состояний.

«Первую волну» пандемии COVID-19 (апрель 2020г.) составили 1460 человек, «вторую волну» (октябрь 2020г.) – 1754 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.) отобраны 382 участника с СД2 типа (158 мужчин и 224 женщины, медиана возраста 65 [58; 74] лет), составивших основную группу исследования. В контрольную группу включен 501 пациент (220 мужчин и 281 женщина, медиана возраста 63 [55; 74] года) из числа участников без СД в анамнезе в те же периоды наблюдения, сопоставимых по полу (p=0,448) и возрасту основной группе (p=0,181).

На первом этапе исследования проводилась оценка анамнестических параметров (наличие сопутствующей патологии, сахароснижающая терапия и стаж диабета у больных СД2 типа), длительности госпитализации, неблагоприятных исходов (тяжести течения, перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), летального исхода), клинических данных (ИМТ, ОТ, артериальное давление, SpO<sub>2</sub>), лабораторных показателей при поступлении и на седьмые сутки госпитализации.

Второй этап исследования также осуществлялся на базе ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ» и заключался в проведении анализа распространенности НУО и оценки их влияния на неблагоприятный исход среди госпитализированных в стационар пациентов с диагнозом коронавирусной инфекции среднетяжелого и тяжелого

течения без СД в анамнезе (n=72 – 43 мужчины и 29 женщин, медиана возраста – 55 [46; 60] лет). Критериями невключения на данном этапе являлись: хроническая сердечная недостаточность III стадии (ХСН), ХБП стадии С4-5, онкологические заболевания, терапия ГКС и диабетогенными препаратами. Определение HbA1c (РИ 4,2-6,2%) в данной группе проводилось методом иммуноингибирования на автоматическом биохимическом анализаторе AU680 Beckman Coulter (США).

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. до включения в исследование, в возрасте от 31 до 85 лет, проходивших обследование в павильоне «Здоровая Москва» (n=796 – 292 мужчины и 504 женщины, средний возраст –  $56,4 \pm 15,6$  лет). На третьем этапе работы исследовался уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), HbA1c, при значении которого от 6,0 до 6,4% диагностировался предиабет,  $\geq 6,5\%$  – СД.

Степень тяжести COVID-19, степень поражения легких, протоколы лечения оценивались согласно актуальным на момент исследования временным методическим рекомендациям (Рисунок 1).



**Рисунок 1. Дизайн исследования**  
**Статистический анализ**

Статистический анализ проводился в программах Microsoft Office Excel 2017 и IBM SPSS Statistics 26 версия. Сопоставимость групп по полу и возрасту выполнена псевдорандомизацией методом Propensity score matching. Количественные показатели представлялись медианами, первым и третьим квартилями [Me (Q25; Q75)]. Категориальные показатели – как абсолютные и

относительные частоты (n, %). Качественные показатели сравнивались при помощи критерия  $\chi^2$ -Пирсона или точного критерия Фишера, для многопольной таблицы сопряженности проводился post-hoc анализ с помощью критерия  $\chi^2$ -Пирсона. Различия количественных показателей выполнялись с помощью U-критерия Манна-Уитни. Три и более группы сравнивались критерием Краскела-Уоллиса. Для связанных совокупностей применялся тест МакНемара. Для прогнозирования неблагоприятного исхода и определения «точек отсечения» количественных показателей использовался метод анализа ROC-кривых. Сравнение относительных показателей проводилось с помощью метода отношения шансов (ОШ). Для корреляционного анализа использовался критерий Спирмена. Получение прогностической модели риска летального исхода проводилось с использованием построения уравнения бинарной логистической регрессии. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

### 1. Анализ анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных факторов риска неблагоприятных исходов у больных СД2 типа, госпитализированных 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,  $p < 0,001$ ). Следовательно, СД2 типа составляет 96,1% от всех больных СД.

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 против 22,6%, n=7,  $p = 0,327$ ). Частота летальных исходов не зависела от гендерного фактора: 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. 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» ( $p < 0,001$ ).

Изучено влияние коморбидной патологии и гендерного фактора на вероятность развития летального исхода в общей группе больных (n=883): наличие СД2 типа повышало шанс в 1,7 раза (95%ДИ: 1,13 – 2,42,  $p = 0,009$ ), гипертонической болезни (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,  $p = 0,001$ ), ишемической болезни сердца (ИБС) – в 2,1 раза (95%ДИ: 1,37 – 3,10,  $p < 0,001$ ), ХБПС3а (СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) – 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  $\geq 30,0$  кг/м<sup>2</sup>) (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.

В дальнейшем проводился сравнительный анализ основной группы исследования (больные СД2 типа,  $n = 382$ ) с группой контроля (пациенты без диабета,  $n = 501$ ). Стаж диабета в основной группе составил 10 [4; 15] лет.

Выявлена более высокая распространенность сопутствующих заболеваний в группе больных СД2 типа (ГБ, ИБС, ХСН), ХБПС3а и более, ожирения, по сравнению с группой без СД. По патологии органов дыхания и онкологическим заболеваниям сравниваемые группы сопоставимы (Таблица 1).

**Таблица 1.** 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 <sup>2</sup> )	219/ 57,3%	124/ 24,8%	<0,001
Хроническая болезнь почек С3а и более (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	202/ 52,9%	188/ 37,5%	<0,001
Патология органов дыхания	31/ 8,1%	44/ 8,8%	0,725
Онкологические заболевания	48/ 12,6%	57/ 11,4%	0,579

У 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,  $p = 0,013$ ), ХБПС3а и более – в 3,2 раза (95%ДИ: 1,79 – 5,85,  $p < 0,001$ ), тогда как 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.

Больные с СД2 типа и COVID-19 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) (Таблица 2).

**Таблица 2.** Сравнение групп исследования по клинико-лабораторным показателям

Показатель	Основная группа, $n = 382$	Группа контроля, $n = 501$	p
	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]	
ГПН при поступлении, ммоль/л	8,7 [6,6; 12,2]	5,9 [5,4; 6,7]	<0,001

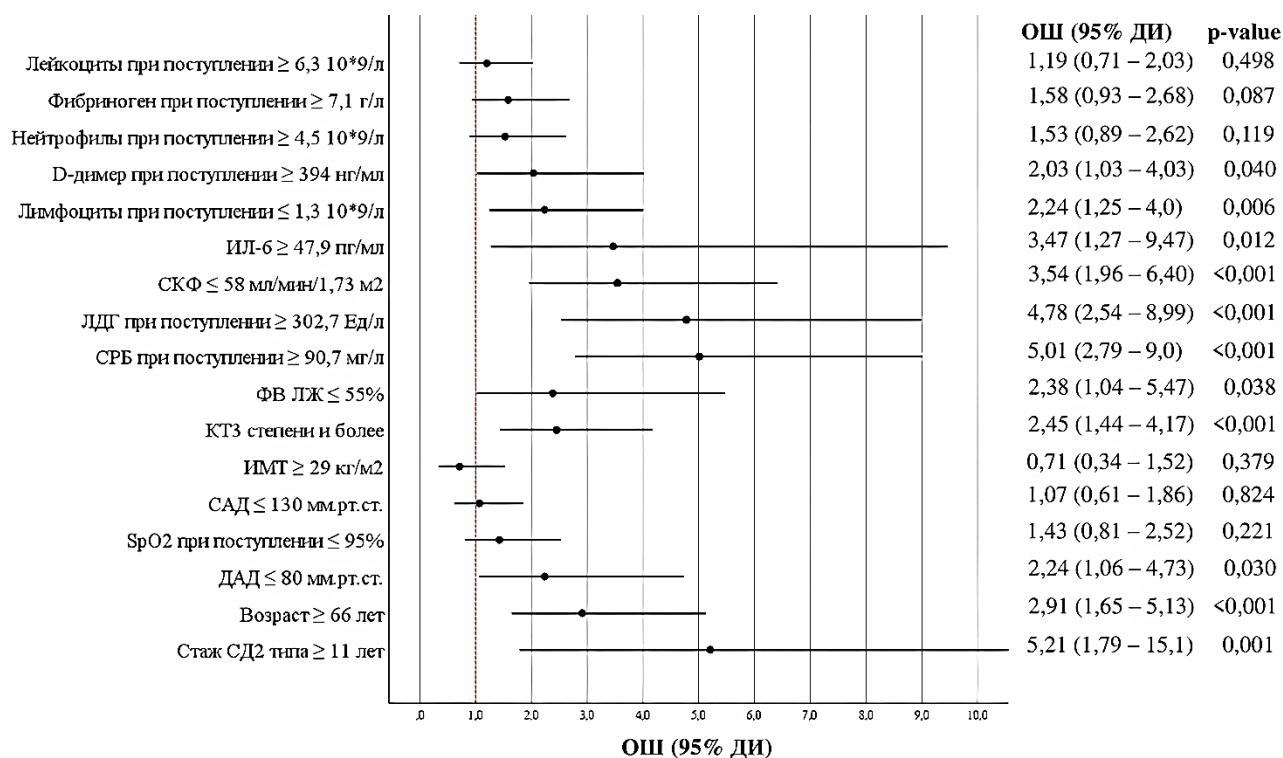
ГПН на седьмые сутки, ммоль/л	8,2 [6,2; 11,2]	5,4 [4,9; 6,3]	<0,001
Лейкоциты при поступлении, $10^9$ /л	6,2 [4,8; 7,9]	5,6 [4,4; 7,6]	0,003
Лейкоциты на седьмые сутки, $10^9$ /л	6,3 [5,0; 8,7]	5,8 [4,5; 8,2]	0,003
Нейтрофилы при поступлении, $10^9$ /л	4,2 [3,0; 5,6]	3,6 [2,6; 5,1]	<0,001
Нейтрофилы 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
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

Число участников с КТ2 степени наблюдалось выше в группе без СД (46,9% против 53,7%,  $p=0,044$ ), тогда как у больных СД2 типа КТ3 степени встречалась чаще (31,7% против 25,5%,  $p=0,045$ ). По КТ1 степени (15,2% против 16,8%,  $p=0,526$ ) и КТ4 степени (6,3% против 4,0%,  $p=0,121$ ) группы исследования не имели различий.

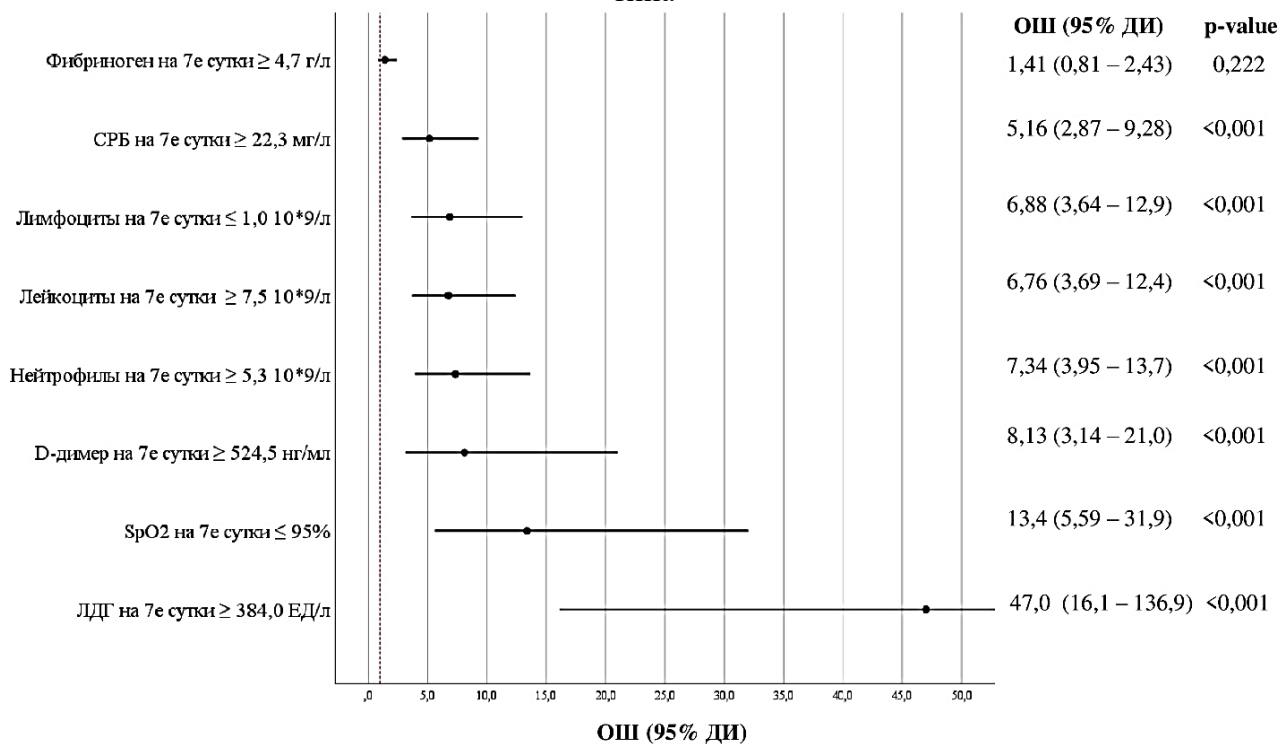
Больные СД2 типа госпитализировались в более тяжелом состоянии (тяжелое течение при поступлении имели 56,0% больных СД2 типа против 45,3% в группе без СД,  $p=0,002$ ), в большем проценте случаев переводились в ОРИТ (27,0% против 18,0%,  $p=0,001$ ), нуждались в ИВЛ (19,1% против 10,6%,  $p<0,001$ ) и имели летальный исход (17,8% против 11,6%,  $p=0,009$ ). 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 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,  $p=0,009$ ).

Наибольшее значение в прогнозировании летального исхода у больных СД2 типа ( $n=382$ ) и COVID-19 при поступлении в стационар из анамнестических факторов риска имел стаж диабета  $\geq 11$  лет, возраст  $\geq 66$  лет, из клинических – уровень диастолического артериального давления (ДАД)  $\leq 80$  мм.рт.ст., из инструментальных – КТ3 степени и более, фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ)  $\leq 55\%$ , и лабораторных факторов – содержание СРБ  $\geq 90,7$  мг/л, ЛДГ  $\geq 302,7$  ЕД/л, СКФ  $\leq 58$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, уровень ИЛ-6  $\geq 47,9$  пг/мл, лимфопения  $\leq 1,3 \cdot 10^9$ /л, концентрация D-димера  $\geq 394,0$  нг/мл (Рисунок 2).

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 ( $SpO_2 \leq 95\%$ ), гиперкоагуляции (D-димер  $\geq 524,5$  нг/мл), уровень нейтрофилов  $\geq 5,3 \cdot 10^9$ /л, лейкоцитов  $\geq 7,5 \cdot 10^9$ /л, лимфопения  $\leq 1,0 \cdot 10^9$ /л и СРБ  $\geq 22,3$  мг/л (Рисунок 3).



**Рисунок 2.** Анализ клинико-anamнестических и лабораторно-инструментальных факторов риска летального исхода COVID-19 при поступлении в стационар у больных СД2 типа



**Рисунок 3.** Анализ клинико-лабораторных факторов риска летального исхода COVID-19 на седьмые сутки у 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 отобраны стаж СД2 типа и наличие ХБПС3а и более. Полученная модель статистически значима ( $p < 0,001$ ) и описывается уравнением (1):

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

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

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

Чувствительность модели ( $Se$ ) – 78,6%, специфичность ( $Sp$ ) – 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 (2):

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

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

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

Общая диагностическая ценность модели составляет 63,5%,  $Se$  – 70,6%,  $Sp$  – 60,9%,

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),  $p=0,145$ , а значение в точке cut-off составило 8,8 ммоль/л ( $Se$  – 60,6%,  $Sp$  – 53,1%). ГПН  $\geq 8,8$  ммоль/л при поступлении увеличивала шанс смерти у больных СД2 типа в 1,7 раза (95%ДИ: 1,01 – 3,0,  $p=0,044$ ).

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%. ГПН  $\geq 6,1$  ммоль/л в 1,9 раза увеличивала вероятность летального исхода (95%ДИ: 1,06 – 3,35,  $p=0,029$ ).

При поступлении в стационар у больных СД2 типа и коронавирусной инфекцией выявлена прямая корреляционная связь ГПН с уровнями лейкоцитов ( $\rho=0,129$ ;  $p=0,012$ ) и нейтрофилов ( $\rho=0,128$ ;  $p=0,013$ ), у больных без диабета для ГПН получены статистически значимые корреляционные связи с уровнем  $SpO_2$  ( $\rho=-0,120$ ;  $p=0,009$ ), маркерами воспаления – содержанием лейкоцитов ( $\rho=0,142$ ;  $p=0,002$ ), лимфоцитов ( $\rho=-0,110$ ;  $p=0,015$ ), нейтрофилов ( $\rho=0,192$ ;  $p<0,001$ ), 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 ( $\rho=0,126$ ;  $p=0,043$ ),

Дальнейший этап исследования состоял в оценке распространенности НУО у больных коронавирусной инфекцией, не имеющих в анамнезе СД ( $n=72$ ), у которых в том числе проводилось определение HbA1c. Распространенность НУО, диагностированных по уровню HbA1c, выявлена у 41,7% (30 пациентов). При поступлении у 29,2% зафиксирован уровень ГПН  $\geq 6,1$  ммоль/л, тогда как значение ГПН  $< 6,1$  ммоль/л имели 70,8%, т.е. распространенность НУО по уровню HbA1c была выше, чем по данным ГПН (41,7% против 29,2%,  $p=0,006$ ).

Из 72 участников отобраны 54 пациента, у которых проводилось изучение основных параметров. Выборка разделялась на первую группу с  $HbA1c \geq 6,0\%$  ( $n=23$ ) и вторую (контрольную) групп –  $HbA1c < 6,0\%$  ( $n=31$ ). ГПН  $\geq 6,1$  ммоль/л при поступлении (39,1% и 12,9%,  $p=0,051$ ), а также постпрандиальная гликемия  $\geq 7,8$  ммоль/л (47,8% и 3,2%,  $p<0,001$ ) отмечались в большем числе случаев в основной группе, по сравнению с группой контроля. 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.

При построении модели прогнозирования тяжелого течения COVID-19 в зависимости от уровня  $HbA1c$  в общей группе исследования ( $n=72$ ) согласно анализу ROC-кривых отобрано значение 5,8%,  $AUC=0,682\pm 0,064$  (95%ДИ: 0,56 – 0,81),  $p=0,008$ ,  $Se$  – 76,9% и  $Sp$  – 57,6%. Уровень  $HbA1c \geq 5,8\%$  ассоциирован с тяжелым течением COVID-19 (ОШ=4,5; 95%ДИ: 1,64 – 12,5,  $p=0,003$ ). Прогнозирование вероятности перевода в ОРИТ у пациентов без СД в зависимости от уровня  $HbA1c$  не показало статистически значимых результатов:  $AUC=0,512\pm 0,147$  (95%ДИ: 0,22 – 0,80),  $p=0,929$ .

## **2. Влияние ожирения, диагностированного по ИМТ, и абдоминального ожирения, рассчитанного по ОТ, на развитие неблагоприятных исходов у пациентов с коронавирусной инфекцией с СД2 типа и без такового**

Ожирение ( $ИМТ \geq 30,0$  кг/м<sup>2</sup>) не влияло 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,  $p=0,392$ ). Поэтому в дальнейшем проводилось подробное изучение и сравнение пациентов с ожирением ( $ИМТ \geq 30,0$  кг/м<sup>2</sup>,  $n=185$ ) и без ожирения ( $ИМТ < 30,0$  кг/м<sup>2</sup>,  $n=182$ ). У больных с ожирением отмечалось более тяжелое течение инфекции – 55,1% против 41,8% ( $p=0,010$ ), и, соответственно, ожирение, диагностированное как  $ИМТ \geq 30,0$  кг/м<sup>2</sup>, приводило к повышению шанса 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%,  $p=0,477$ ).

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 ( $n=100$ ). Изучение взаимосвязи тяжести течения COVID-19 от значения 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%.

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 ( $n=56$ ). Частота неблагоприятных исходов преобладала в группе больных, имеющих абдоминальное ожирение: тяжелого течения COVID-19 (52,3% против 21,4%,  $p=0,001$ ), лечения в ОРИТ (36,4% против 8,9%,  $p=0,001$ ), потребности в ИВЛ (25,0% против 7,1%,  $p=0,022$ ), летального исхода (27,3% против 7,1%,  $p=0,012$ ). Наличие  $OT \geq 101$  см у пациентов с COVID-19 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%ДИ: 1,27 – 14,8), наступления смертельного исхода – в 4,9 раза (95%ДИ: 1,45 – 16,42).

При прогнозировании тяжелого течения COVID-19 у больных СД2 типа ( $n=57$ ) отобрано более высокое значение  $OT$  – 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%,  $Sp$  – 71,4%, модель статистически значима ( $p=0,001$ ).  $OT \geq 103$  см у больных СД2 типа приводило 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 влияло на потребность в ИВЛ ( $OШ=3,15$ ; 95%ДИ: 0,72 – 13,7,  $p=0,167$ ) и летальный исход ( $OШ=3,79$ ; 95%ДИ: 0,89 – 16,2,  $p=0,093$ ).

### **3. Оценка влияния исходной сахароснижающей терапии и особенностей компенсации углеводного обмена на течение коронавирусной инфекции у больных СД2 типа**

Проведено сравнение групп пациентов, получавших исходно инсулин, метформин и комбинацию метформина с другими пероральными сахароснижающими препаратами по клинико-лабораторным показателям (Таблица 3). Пациенты, получающие исходно инсулинотерапию, имели более старший возраст, в данной группе преобладала доля сопутствующих заболеваний: ИБС, ХСН, ХБПСЗа и более, отличались большей длительностью СД, повышенным уровнем ГПН как при поступлении, так и на седьмые сутки госпитализации. Доля пациентов, имеющих КТ4 степени на момент поступления, преобладала у больных на инсулинотерапии, как и количество переведенных в ОРИТ пациентов и частота смертельных исходов. Применение инсулинотерапии до госпитализации повышало шанс 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,  $p=0,001$ ) (Таблица 3).

**Таблица 3.** Сравнение групп пациентов, получавших исходно инсулин, метформин и комбинацию метформина с другими пероральными сахароснижающими препаратами по клинико-лабораторным показателям

Параметры	Инсулинотерапия n=62	Метформин n=81	Метформин + ПССП n=73	p
Мужской пол, n/%	26/ 41,9%	37/ 45,7%	22/ 30,1%	0,127

Женский пол, n/%	36/ 58,1%	44/ 54,3%	51/ 69,9%	
Гипертоническая болезнь, n/%	58/ 93,6%	66/ 81,5%	66/ 90,4%	0,065
Ишемическая болезнь сердца, n/%	33/ 53,2%	11/ 13,6%	15/ 20,6%	<0,001, p <sub>1-2</sub> <0,001, p <sub>1-3</sub> <0,001
Хроническая сердечная недостаточность, n/%	23/ 37,1%	13/ 16,1%	17/ 23,3%	0,014, p <sub>1-2</sub> =0,012
Хроническая болезнь почек С3а и более, n/%	45/ 72,6%	29/ 35,8%	33/ 45,2%	<0,001, p <sub>1-2</sub> <0,001, p <sub>1-3</sub> =0,002
КТ4 степени, n/%	7/ 11,3%	1/ 1,1%	4/ 5,5%	0,035, p <sub>1-2</sub> =0,029
Среднетяжелое течение, n/%	22/ 35,5%	38/46,9%	39/ 53,4%	0,110
Тяжелое течение, n/%	40/ 64,5%	43/ 53,1%	34/ 46,6%	
Лечение в ОРИТ, n/%	25/ 40,3%	11/ 13,6%	18/ 24,7%	0,001, p <sub>1-2</sub> =0,001
Потребность в ИВЛ, n/%	16/ 25,8%	9/ 11,1%	13/ 17,8%	0,073
Летальный исход, n/%	18/ 29,0%	2/ 2,5%	8/ 11,0%	<0,001, p <sub>1-2</sub> <0,001, p <sub>1-3</sub> =0,012, p <sub>2-3</sub> =0,033
Возраст, лет, Me [Q1; Q3]	67 [57,25; 74]	60 [55; 68]	64 [56; 71]	0,012, p <sub>1-2</sub> =0,009
Стаж диабета, лет, Me [Q1; Q3]	14,5 [10; 20]	4 [1,8; 9,3]	10 [4,5; 13,5]	<0,001, p <sub>1-2</sub> <0,001, p <sub>2-3</sub> =0,013
ГПН при поступлении, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	10,3 [6,9; 12,7]	7,7 [6,5;10,2]	9,9 [7,9;15,6]	0,002, p <sub>2-3</sub> =0,002
ГПН на седьмые сутки, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	9,9 [7,3; 13,7]	6,8 [5,7; 8,8]	9,5 [7,2;12,0]	<0,001, p <sub>1-2</sub> <0,001 p <sub>2-3</sub> <0,001

Применение других групп сахароснижающих препаратов до госпитализации: препаратов сульфонилмочевины (ОШ=0,90; 95%ДИ: 0,26 – 3,17, p=1,0), ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) (ОШ=0,76; 95%ДИ: 0,17 – 3,43, p=1,0), ингибиторов дипептидилпептидазы 4 типа (иДПП-4) (ОШ=0,96; 95%ДИ: 0,27 – 3,34, p=1,0) не влияло на смертельный исход при COVID-19.

В условиях стационара из 86 госпитализированных пациентов, исходно не получавших инсулин, 73,3% (63 больным) назначена инсулинотерапия в связи с повышением уровня ГПН  $\geq 10,0$  ммоль/л и/или гликемии  $\geq 13,0$  ммоль/л в любой точке. Только инсулинотерапию получали 38,4% (33 пациента), инсулин в комбинации с другими сахароснижающими препаратами – 34,9% (30 пациентов). При выписке (n=80) инсулинотерапия рекомендована 18,8% (15 человек). Всем пациентам при выписке инсулин назначался в комбинации с другими пероральными сахароснижающими препаратами. Больным СД2 типа, получающим ГКС в стационаре, инсулинотерапия назначалась 87,5% (49

человек) пациентам, в группе без лечения ГКС – 46,7% пациентам (14 человек,  $p < 0,001$ ), что свидетельствует о прямом влиянии SARS-CoV-2 на развитие гипергликемии в острый период коронавирусной инфекции. Нуждались в продолжении инсулинотерапии при выписке 26,0% пациентов на терапии ГКС, тогда как пациенты без лечения ГКС – в 6,7% случаев ( $p = 0,070$ ).

Для изучения влияния COVID-19 на развитие НУО в отдаленном периоде проводился анализ 796 обследованных пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию от 1 до 6 мес. назад. 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).

Пациенты с впервые диагностированными НУО ( $n = 112$ ) и без таковых ( $n = 110$ ) были сопоставимы по полу (мужчин – 46,4% и 33,6%, женщин – 53,6% и 66,4%, соответственно,  $p = 0,052$ ). Участники без НУО моложе – средний возраст  $60,7 \pm 11,2$  года в первой и  $55,8 \pm 15,2$  года во второй группе ( $p = 0,007$ ). В группе с НУО преобладало число больных, имевших ожирение ( $ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$ ) – 49,6% (55 человек) против 34,1% (31 человек),  $p = 0,027$  и 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]  $\text{кг/м}^2$  против 27,6 [25,1; 31,5]  $\text{кг/м}^2$ ,  $p < 0,001$  и ЛПНП – 3,7 [2,9; 3,9] ммоль/л против 3,1 [2,2; 4,1] ммоль/л,  $p = 0,010$ , соответственно. Пациенты с НУО чаще переносили коронавирусную инфекцию с развитием вирусной пневмонии (КТ1-4 степени), чем больные без НУО (45,5% против 19,1%,  $p < 0,001$ ).

### **Заключение**

В диссертационной работе 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.

Продемонстрировано, что не только декомпенсация углеводного обмена при СД2 типа, но и гипергликемия у больных с COVID-19 без СД, способствуют повышению вероятности неблагоприятного исхода, а высокая распространенность НУО при госпитализации по поводу COVID-19 и в отдаленном периоде определяет потребность в своевременном выявлении СД и предиабета как на остром, так и постковидном этапах.

Получены данные о положительном влиянии метформина на уменьшение шанса летального исхода, однако неблагоприятной роли инсулина, применяемого до госпитализации, которая объясняется тяжелым исходным соматическим статусом больных СД2 типа. Выявлена высокая потребность перевода на инсулинотерапию в условиях стационара пациентов, не получавших инсулин.

Доказана 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.

### 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 м<sup>2</sup>). 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  $\geq 11$  лет (ОШ 5,2), возраст  $\geq 66$  лет (ОШ 2,9), из клинических – уровень ДАД  $\leq 80$  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  $\leq 58$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (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 ( $SpO_2 \leq 95\%$  – 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 м<sup>2</sup>), стаж СД2 типа  $\geq 11$  лет,  $SpO_2 \leq 95\%$  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 транзитном 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  $\text{ОТ} \geq 101 \text{ см}$  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  $\text{ОТ} - 103 \text{ см}$ , при котором выше шанс развития тяжелого течения COVID-19 в 8,5 раза, вероятность перевода в ОРИТ в 6,2 раза.

6. Инсулиноterapia 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 инсулинотерапии. Применение метформина исходно снижало шанс смерти в 7,7 раза. Терапия препаратами сульфонилмочевины, 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 инсулинотерапии исходно способствовала переводу на инсулинотерапию 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 инсулинотерапии 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 ( $\text{СКФ} < 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ ), стажа диабета  $\geq 11$  лет, возраста  $\geq 66$  лет, уровня ДАД  $\leq 80 \text{ мм.рт.ст.}$  необходимо расценивать как показания для госпитализации, а пациентам с СД2 типа со стажем  $\geq 11$  лет и/или ХБПС3а и более целесообразно проведение специфической профилактики вируснейтрализующими моноклональными антителами.

Пациентам с СД2 типа и коронавирусной инфекцией, имеющим при госпитализации ХБПС3а ( $\text{СКФ} < 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ ), стаж СД2 типа  $\geq 11$  лет,  $\text{SpO}_2 \leq 95\%$  и уровень ЛДГ  $\geq 302,7 \text{ ЕД/л}$  необходимо многокомпонентное

лечение коронавирусной инфекции с момента госпитализации, включая генно-инженерную биологическую терапию (ГИБТ), а снижение  $SpO_2 \leq 95\%$ , 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  $\geq 101$  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 сахароснижающей терапии 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 опубликованных работ по теме диссертации:**

1. Пономарева А.А. Распространенность нарушений углеводного обмена у пациентов с новой коронавирусной инфекцией / Т.Н. Маркова, М.А. Лысенко, А.А. Иванова, Е.С. Павлова, А.А. Пономарева, В.В. Чибисова, Т.К. Исаев, Д.О. Сиявкин, А.М. Мкртумян // Сахарный диабет. – 2021. – Т. 24. – №3. – С. 222-230. 9/1 с. ИФ – 2,390.

2. Пономарева А.А. Прогностические факторы риска клинических исходов пациентов с сахарным диабетом 2 типа и новой коронавирусной инфекцией / А.А. Пономарева // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2021. – Т. 10. – № 3. – С. 106–108. 3/3 с. ИФ – 0,520

3. Efficiency of glucocorticosteroids in combination with biological therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and new coronavirus infection / Anastasia A.

Ponomareva, Tatyana N. Markova, Inna V. Samsonova // Endocrine Abstracts. ESE Young Endocrinologists and Scientists (EYES) Annual Meeting 2021. – 2021. – 75 D17.

4. Пономарева А.А. Анализ клинических и терапевтических факторов, влияющих на исходы новой коронавирусной инфекции у больных сахарным диабетом 2 типа / Т.Н. Маркова, М.А. Лысенко, А.А. Пономарева, И.В. Самсонова // *Фундаментальная и клиническая диабетология в 21 веке: от теории к практике: Сборник тезисов конференции по лечению и диагностике сахарного диабета*, Москва, 23–24 сентября 2021 г. – 2021. – С. 64.

5. The role of source hypoglycemic therapy and associated diseases in patients with type 2 diabetes mellitus and COVID-19/ Tatyana N. Markova, Anastasia A. Ponomareva // ABSTRACT ONLY. Diabetes Research and Clinical Practice (DRCP). Abstracts from the IDF Virtual Congress 2021, 06 December 2021 - 11 December 2021. – VOLUME 186, SUPPLEMENT 1, 109316, APRIL 01, 2022.

**6. Пономарева А.А. Факторы риска летального исхода у больных сахарным диабетом 2 типа и новой коронавирусной инфекцией / Т.Н. Маркова, А.А. Пономарева, И.В. Самсонова, В.А. Кичигин, Н.А. Арефьева // *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. – 2022. – Т. 11. – №1. – С. 8-16. 9/1,8 с. ИФ – 0,520.**

7. Анчутина А.А. Анализ предшествующей сахароснижающей терапии у госпитализированных пациентов с сахарным диабетом 2 типа и COVID-19: влияние на исход/ А.А. Анчутина, Т.Н. Маркова // *Мультидисциплинарный больной: сборник тезисов V Терапевтического форума Всероссийской конференции молодых терапевтов*, Санкт-Петербург, 26-27 мая 2022 года /Российское научное медицинское общество терапевтов. – С. 30.

8. Анчутина А.А. Глюкоза плазмы натощак как фактор риска неблагоприятного исхода у госпитализированных пациентов с COVID-19 / Т. Н. Маркова, А. А. Анчутина, М. А. Лысенко // *Сахарный диабет и ожирение - неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века: сборник тезисов IX (XXVIII) Национального диабетологического конгресса с международным участием*, Москва, 05–08 сентября 2022 г. – 2022. – С. 131.

9. Анчутина А.А. Анализ влияния показателей индекса массы тела и окружности талии на исходы коронавирусной инфекции / А. А. Анчутина, А. А. Бодранец, Т. Н. Маркова // *Сахарный диабет и ожирение - неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века: сборник тезисов IX (XXVIII) Национального диабетологического конгресса с международным участием*, Москва, 05–08 сентября 2022 г. – 2022. – С. 22.

10. Анчутина А.А. Оценка влияния инициации терапии агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 на исходы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, госпитализированных с коронавирусной инфекцией / Т. Н. Маркова, М. С. Стас, А. А. Анчутина, В.В. Чибисова // *Сахарный диабет и ожирение - неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века: сборник*

тезисов IX (XXVIII) Национального диабетологического конгресса с международным участием, Москва, 05–08 сентября 2022 г. – 2022. – С. 132.

11. Анчутина А.А. Иерархия факторов риска летального исхода у больных сахарным диабетом 2 типа, госпитализированных с коронавирусной инфекцией/ А.А. Анчутина, Т.Н. Маркова // Эндокринология – вызовы 21 века. Тезисы, секция молодых ученых. Российская конференция с международным участием, Москва, 27-28 октября 2022г. – 2022. – С.1

12. Анчутина А.А. Влияние ожирения на исходы COVID-19 у госпитализированных пациентов / Т.Н. Маркова, А.А. Анчутина, А.А. Бодранец // Альманах клинической медицины. – 2022. - Т.50. – №8. – С. 471–480. 10/3,3 с. ИФ – 0,838.

13. Анчутина А.А. Распространенность нарушений углеводного обмена у пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции/ Т.Н. Маркова, А. А. Анчутина, В.Ю. Гариб, Т.О. Ялочкина// Здоровье мегаполиса. – 2022. – Т.3. – №4. – С. 32-41. 10/2,5 с. ИФ – 0,754.

14. Анчутина А.А. Анализ потребности перевода на инсулинотерапию у госпитализированных больных сахарным диабетом 2 типа и COVID-19 / Т. Н. Маркова, А. А. Анчутина, М. С. Стас, М. М. Меджидова // Фундаментальная и клиническая диабетология в 21 веке: от теории к практике: Сборник тезисов III Конференции по лечению и диагностике сахарного диабета, Москва, 25–26 мая 2023 г. – 2023. – С. 57.

15. Анчутина А.А. Особенности компенсации углеводного обмена у больных сахарным диабетом 2 типа, госпитализированных с коронавирусной инфекцией/ Т.Н. Маркова, А.А. Анчутина, М.С. Стас, М.М. Меджидова // Фарматека. – 2023. – Т.30. - №12. – С. 72-82. 11/2,8 с. ИФ – 0,457.

#### Список сокращений

ГБ – гипертоническая болезнь	НУО – нарушение углеводного обмена
ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия	ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
ГКС – глюкокортикостероиды	ОТ – окружность талии
ГПН – глюкозы плазмы натощак	ОШ – отношения шансов
ДАД – диастолическое артериальное давление	СД – сахарный диабет
ИБС – ишемическая болезнь сердца	СРБ – С-реактивный белок
иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа	ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ИЛ-6 – интерлейкин-6	ХБП – хроническая болезнь почек
ИМТ – индекс массы тела	ХСН – хроническая сердечная недостаточность
иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа	COVID-19 – CoronaVirus Disease 2019
КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки	НbA1c – гликированный гемоглобин
ЛДГ – лактатдегидрогеназа	SpO <sub>2</sub> – сатурация кислорода
ЛПНП - липопротеины низкой плотности	Se – чувствительность
	Sp – специфичность