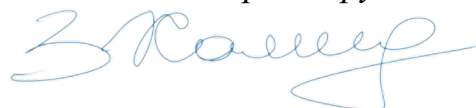


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



Хамидуллина Земфира Закиевна

**Течение и исходы COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и
впервые выявленной гипергликемией**

3.1.19. Эндокринология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент
Авзалетдинова Диана Шамилевна

Уфа – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1 Течение и исходы COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом.....	14
1.2 Особенности патофизиологии COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом.....	16
1.2.1 Пути проникновения вируса SARS-CoV-2.....	16
1.2.2 Каскад реакций цитокинового шторма.....	20
1.2.3 Влияние гипергликемии на патогенез COVID-19.....	24
1.3 Прогнозирование течения и исходов COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом.....	27
1.4 Потенциальные механизмы развития гипергликемии на фоне COVID-19..	29
1.4.1 COVID-19 и впервые выявленный сахарный диабет.....	29
1.4.2 Стрессовая гипергликемия в остром периоде COVID-19.....	32
1.4.3 Стероид-индуцированная гипергликемия в остром периоде COVID-19...	35
1.4.4 Вирусные инфекции и впервые возникший сахарный диабет.....	37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	43
2.1 Изучаемая популяция и дизайн исследования.....	43
2.2 Методы исследования.....	47
2.2.1 Общеклинические методы обследования и определение специфических воспалительных маркеров.....	47
2.2.2 Диагностика инфицирования вирусом SARS-CoV-2 с помощью полимеразной цепной реакции.....	48
2.2.3 Компьютерная томография органов грудной клетки.....	49
2.2.4 Методы исследования отдаленных результатов.....	49
2.3 Методы статистического анализа данных.....	50
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	53
3.1 Результаты исследования в острую фазу COVID-19.....	53

3.1.1 Клиническая характеристика госпитализированных пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией.....	53
3.1.2 Клинико-лабораторная характеристика и сравнение групп госпитализированных пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией и сахарным диабетом 2 типа и без сахарного диабета.....	56
3.1.3 Госпитальная смертность пациентов с сахарным диабетом 2 типа от COVID-19.....	61
3.1.4 Анализ госпитальной смертности пациентов с сахарным диабетом 2 типа от COVID-19 с применением метода сопоставления показателей склонности (Propensity score matching analysis).....	70
3.1.5 Клинико-лабораторная характеристика и сравнение групп госпитализированных пациентов с COVID-19 с нормогликемией, впервые выявленной гипергликемией и сахарным диабетом 2 типа.....	73
3.1.6 Анализ госпитальной смертности пациентов с COVID-19 и впервые выявленной гипергликемией.....	80
3.2 Результаты динамического наблюдения через 12 месяцев после госпитализации с COVID-19.....	89
3.3 Состояние углеводного обмена в отдаленном постковидном периоде.....	91
3.4 Прогностическая модель развития сахарного диабета после COVID-19....	99
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ.....	102
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	111
ВЫВОДЫ.....	113
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	115
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	116
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	120

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Сахарный диабет (СД) является известным фактором, утяжеляющим течение новой коронавирусной инфекции (НКИ), и играет ключевую роль в определении её исходов. Среди умерших от коронавирусной инфекции 2019-nCoV, согласно ранним сообщениям из Китая, выявлена значительная доля пациентов с сахарным диабетом [115, 148, 205].

COVID-19 (COronaVirus Disease 2019) и СД – взаимоотягощающие заболевания. СД ухудшает прогноз и повышает степень тяжести инфекционного процесса, на фоне преобладающей эндотелиальной дисфункции, нарушений в иммунной системе и хронической гиперцитокинемии. В свою очередь, коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2 – Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2) способствует повышению уровня с развитием острых гипергликемических состояний [6, 7, 78, 100].

Пропорционально динамичному распространению и глобализации коронавирусной инфекции, появлялись убедительные данные, подтверждающие, что пациенты с НКИ и СД чаще госпитализируются в отделения интенсивной терапии и нуждаются в респираторной поддержке, имеют более высокие показатели смертности по сравнению с пациентами без СД [7, 10, 14, 49, 51, 70, 75, 76, 101, 117, 135, 176, 187, 190, 199].

В ходе пандемий разработан ряд моделей прогнозирования тяжелых проявлений и смертности из-за COVID-19 для обоснования решений о защите и определении приоритетности вакцинации. Точная стратификация риска лиц с COVID-19 позволяет выделить соответствующие ресурсы, такие как госпитализация, поступление в отделение интенсивной терапии, респираторная поддержка и противовирусная терапия [175].

Однако в группе риска оказались не только пациенты с установленным ранее до инфицирования SARS-CoV-2 диагнозом СД. Вскоре после начала пандемии появились сообщения об увеличении числа случаев впервые возникшего диабета [105, 160, 163]. Гипотезы, лежащие в основе развития нового диагноза у людей с COVID-19: нарушение утилизации глюкозы, снижение секреции инсулина, развитие стрессовой гипергликемии, не диагностированный СД перед поступлением и стероид-индуцированный диабет, требуют дальнейшего изучения. Прогрессирование нарушений в механизмах углеводного обмена могло произойти на фоне социального дистанцирования и самоизоляции, что сопровождалось снижением физической активности и психогенными нарушениями питания, и как следствие увеличением веса. Исследования показали, что пациенты с впервые диагностированным диабетом имеют более высокие уровни маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок (СРБ), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и лейкоциты [160].

Пациенты с впервые выявленной гипергликемией (ВВГ) на фоне COVID-19 требуют последующего наблюдения, чтобы определить. Действительно ли имеет место манифестация СД.

На сегодняшний день количество данных о долгосрочном наблюдении за пациентами, у которых впервые диагностированы нарушения углеводного обмена на фоне COVID-19, ограничено [93, 161, 172, 177].

Актуальность представленной диссертационной работы заключается в долгосрочном наблюдении исходов новой коронавирусной инфекции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) и ВВГ, а также оценке ее влияния на углеводный обмен в отдаленном постковидном периоде.

Степень разработанности темы исследования

Сахарный диабет и гипергликемия являются отягчающими факторами течения коронавирусной инфекции, что подтверждается многочисленными исследованиями [5, 51, 72, 75, 117, 156]. Повышенный риск тяжелых исходов новой

коронавирусной инфекции у пациентов с диабетом подчеркивает необходимость эффективных прогностических инструментов.

Изучение предикторов и факторов, определяющих неблагоприятные исходы новой коронавирусной инфекции в раннем остром периоде и позднем постковидном периоде в группе пациентов с нарушениями углеводного обмена, является актуальным для определения тактики лечения и профилактики осложнений.

Согласно имеющимся данным, в качестве предикторов тяжелого течения новой коронавирусной инфекции выделяют показатели СРБ, прокальцитонина, интерлейкина-6 (ИЛ-6), Д-димера, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатинина, альбумина, ферритина, аланинаминотрансферазы (АЛТ), гомоцистеина, аспаратаминотрансферазы (АСТ), нейтрофилов, лимфоцитов и тромбоцитов [81, 82].

Ограничено количество долгосрочных наблюдений за пациентами с ВВГ в острый период COVID-19 с последующей реклассификацией состояния углеводного обмена в отдаленном постковидном периоде. Продолжительность, имеющихся исследований по данной проблеме, составляет в среднем 4-12 месяцев [62, 151].

Известно, что к факторам риска развития нарушений углеводного обмена в постковидном периоде относят возраст, пол, течение новой коронавирусной инфекции и активность системного воспалительного процесса [123, 173, 229].

Однако, несмотря на наличие исследований, на сегодня отсутствует четкий алгоритм прогнозирования как неблагоприятных исходов новой коронавирусной инфекции при СД, так и риска развития СД в постковидном периоде.

Таким образом, на данный момент существует необходимость в разработке алгоритма для установления рисков развития стойких нарушений углеводного обмена в постковидном периоде.

Цель и задачи исследования

Цель исследования – оценить предикторы неблагоприятного течения и исхода COVID-19 у госпитализированных пациентов с сахарным диабетом 2 типа и с впервые выявленной гипергликемией, а также нарушений углеводного обмена в постковидном периоде у пациентов с впервые выявленной гипергликемией в остром периоде COVID-19.

Задачи исследования:

1. Изучить клинические и лабораторно-инструментальные особенности COVID-19 у госпитализированных пациентов с сахарным диабетом 2 типа.
2. Оценить госпитальную летальность и факторы риска летальности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и COVID-19 и у пациентов с впервые выявленной гипергликемией и COVID-19.
3. Определить риски смерти и сердечно-сосудистых событий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и с впервые выявленной гипергликемией в течение 12 месяцев наблюдения после госпитализации с COVID-19.
4. Оценить состояние углеводного обмена у пациентов с впервые выявленной гипергликемией и нормогликемией в остром периоде COVID-19 в отдаленном постковидном периоде.
5. Установить факторы риска нарушений углеводного обмена в постковидном периоде у пациентов с впервые выявленной гипергликемией в остром периоде COVID-19.

Научная новизна

Впервые на большой выборке пациентов с СД2 проанализирован широкий спектр показателей и определены факторы, ассоциированные с летальным исходом у пациентов с СД2, госпитализированных по поводу COVID-19. Впервые проведена сравнительная оценка чувствительности и специфичности каждого фактора, определяющего степень тяжести инфекции у пациентов с СД2.

Установлены предикторы неблагоприятного исхода COVID-19 у пациентов с впервые выявленной гипергликемией в остром периоде заболевания. Определены пороговые значения уровня глюкозы в венозной плазме в острый период COVID-19 индекса массы тела, ассоциированные с повышенным риском развития СД2 в постковидном периоде. Установлена частота сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев наблюдения после выписки из госпиталя у пациентов, перенесших первую волну COVID-19.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы заключается в выявлении значимых предикторов летальности у пациентов с СД2 и ВВГ, госпитализированных по поводу COVID-19, а также развития СД2 и предиабета в отдаленном постковидном периоде у пациентов с ВВГ в острой фазе коронавирусной инфекции. В клинических условиях на большой выборке пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией охарактеризован клинический и лабораторно-инструментальный профиль пациентов с СД2 и без СД, что расширяет мировую базу данных о новой коронавирусной инфекции.

На основании результатов исследования определены предикторы неблагоприятного исхода COVID-19 у пациентов с установленным ранее СД2, у лиц с впервые выявленной гипергликемией в остром периоде COVID-19, установлены отношения шансов и «точки отсечения» для каждого из них.

Результаты работ могут быть использованы для совершенствования алгоритмов диагностики, лечения и амбулаторного наблюдения пациентов с НКИ с предсуществующим СД2, для профилактики сердечно-сосудистых событий в постковидном периоде.

Проведенный анализ динамики состояния углеводного обмена после перенесенного COVID-19 у лиц с ВВГ в остром периоде заболевания позволяет выделить группу пациентов с повышенным риском НУО в постковидном периоде, и как следствие, выбрать оптимальную тактику ведения и наблюдения.

Методология и методы исследования

Теоретической основой научно-исследовательской работы является обзор современной отечественной и зарубежной литературы.

В ходе исследования применялся комплексный методологический подход с использованием общеклинических, инструментальных, лабораторных и специальных методов исследования.

В исследование включены 2465 пациентов, соответствующие критериям включения и исключения, с диагнозом «COVID-19, осложненная вирусной пневмонией», госпитализированных в Клинику федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России), функционировавшую как госпиталь для пациентов с COVID-19 в соответствии с приказом Минздрава России №198н от 19.03.2020 года. Способ формирования выборки пациентов с COVID-19: сплошной. Проведено ретроспективное и проспективное сравнительное исследование факторов, влияющих на течение и исходы коронавирусной инфекции.

Положения, выносимые на защиту

1. Госпитализированные пациенты с COVID-19 и СД2 характеризуются клиническими и лабораторно-инструментальными особенностями, свидетельствующими о более тяжелом течении заболевания по сравнению с пациентами без диабета.

2. Показатели внутрибольничной смертности у пациентов с СД2 значительно выше, чем у пациентов без диабета, а у пациентов с ВВГ выше, чем при нормогликемии.

3. Наиболее значимыми предикторами смертности у пациентов с СД2 являются индекс коморбидности Чарлсона, показатели СРБ, гликемии и

нейтрофилов. Наиболее значимыми предикторами смертности у пациентов с ВВГ являются индекс коморбидности Чарлсона, площадь поражения легких по данным компьютерной томографии (КТ), показатель ЛДГ.

4. У пациентов с СД2 в течение 12 месяцев после госпитализации с COVID-19 по сравнению с пациентами без предшествующего СД выше частота смерти, инсультов и госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний. Пациенты с ВВГ по сравнению с пациентами с нормогликемией чаще госпитализируются по поводу сердечно-сосудистых заболеваний.

5. У пациентов с ВВГ в остром периоде COVID-19 повышается риск нарушений углеводного обмена (впервые выявленного СД2 и предиабета) в постковидном периоде. Факторами риска нарушений углеводного обмена у пациентов с ВВГ являются гипергликемия, а также избыточная масса тела.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация по поставленной цели, задачам и полученным результатам соответствует паспорту научной специальности 3.1.19. Эндокринология:

п. 4. Развитие представлений об этиологии и патогенезе заболеваний эндокринной системы, метаболических заболеваний и состояний на основе системного анализа фундаментальных и прикладных исследований.

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.

п. 7. Разработка методов профилактики, выявления и эпидемиологии эндокринных заболеваний, системы диспансерного наблюдения за больными, страдающими эндокринными заболеваниями.

п. 8. Системы сбора, обработки и анализа статистических данных; регистры больных с заболеваниями эндокринной системы; фармакоэкономические аспекты медицинской помощи.

п. 9. Системы интеллектуального анализа данных для мониторинга и совершенствования научно-исследовательских процессов, современные информационные технологии в оптимизации диагностики, лечения и профилактики эндокринных заболеваний.

Степень достоверности и апробация результатов

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные автором диссертации, основаны на изучении первичной документации большого числа (N=2504) госпитализированных пациентов с COVID-19, с СД2 и без СД2, значительном объеме клинического материала, длительном периоде наблюдения за пациентами в отдаленном постковидном периоде в течение более 3,5 лет, адекватной статистической обработке полученных данных.

Результаты работы представлены и обсуждены на: Всероссийской конференции с международным участием «Коморбидность: междисциплинарный подход» (Барнаул, 2022); конференции по лечению и диагностике сахарного диабета «Фундаментальная и клиническая диабетология в 21 веке: от теории к практике (Москва, 2022); международном научно-исследовательском конкурсе «Научный импульс – 2022» (Петрозаводск, 2022); XI международном конкурсе научно-исследовательских работ (Уфа, 2023); международной научно-практической конференции «Modern science: problems, ideas, trends» (Прага, Чехия, онлайн-формат, 2023); международной Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 2024); VIII Межрегиональной научно-практической конференции «Сахарный диабет и другие аспекты современной эндокринологии» (Нижний Новгород, 2024); международной научно-практической конференции «Эндокринология 21 века: современные тенденции диагностики и лечения» (Уфа, 2024).

Апробация диссертации состоялась 8 октября 2024 года на заседании проблемной комиссии «Внутренние болезни» ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (протокол №56).

Внедрение результатов исследования в практику

Основные положения диссертации внедрены в учебный процесс кафедры эндокринологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, при изучении дисциплины «Эндокринология» студентам по специальности 31.05.01 Лечебное дело и ординаторам по направлению подготовки 31.08.53 Эндокринология.

Результаты диссертационной работы внедрены в лечебный процесс эндокринологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Башкортостан Городская клиническая больница №21 г. Уфа.

Личный вклад автора

Автор лично участвовала во всех этапах исследования: определение направления и темы диссертационной работы, разработка дизайна исследования, а также практической реализации поставленных задач. Автором самостоятельно осуществлен поиск литературы по теме диссертационной работы, базируясь на анализе которой определены цель и задачи исследования. Исследователь лично изучила медицинскую документацию, создала базу данных, провела работу с пациентами и организовала процесс определения гликированного гемоглобина в отдаленном постковидном периоде, выполнила статистический анализ и обобщение данных, подготовила публикации по теме исследования, получила свидетельство о государственной регистрации базы данных, подготовила рукопись диссертации.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 11 работ, в том числе 2 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 статья в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, 1 иная публикация по результатам исследования, 1 база данных, 6 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 145 страницах, состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы. Библиография включает 233 источника литературы (отечественных – 61, зарубежных – 172). Иллюстративный материал состоит из 38 таблиц и 14 рисунков.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Течение и исходы COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом

С появлением очагов заражения вирусом коронавируса 2 тяжелого острого респираторного синдрома стало очевидно, что сахарный диабет играет ключевую роль в определении исходов при COVID-19.

Ранние сообщения из Уханя (Китай) приводили значительную долю пациентов с сахарным диабетом среди умерших от коронавирусной инфекции [92, 208]. По предварительным оценкам Национальной комиссии здравоохранения Китая, 75% умерших от COVID-19 страдали от диабета и сердечно-сосудистых заболеваний [208].

Научное сообщество выдвинуло гипотезу о двунаправленной связи между COVID-19 и диабетом [5, 14, 100, 103]: сахарный диабет является фактором риска худших исходов от COVID-19, но в то же время COVID-19 оказался предиктором впервые диагностированного диабета и/или развития острых гипергликемических состояний.

Первый отчет, предполагающий независимое влияние СД на смертность, связанную с COVID-19, был основан на базе английских данных OpenSAFELY. Авторами Williamson E. J. и др. были проанализированы электронные записи первичной медико-санитарной помощи 17 278 392 взрослых, в том числе 10 926 записей смертельных исходов на фоне COVID-19 [103]. Согласно результатам относительный риск (ОР) летального исхода у пациентов с СД и с уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) <7,5% составил 1,31 с 95% доверительным интервалом (ДИ) [1,24; 1,37], а для пациентов с СД и с уровнем HbA1c ≥7,5% составил 1,95 [1,83; 2,08] [103].

В последующем более крупном исследовании Barron E. и др. [76], охватившем почти все население Англии, впервые проанализированы

относительные и абсолютные риски госпитальной смертности от COVID-19 у пациентов с разными типами СД. По полученным данным выявлено, что на долю пациентов с сахарным диабетом приходится треть госпитальной смертности при коронавирусной инфекции. При этом в структуре летальности на долю пациентов с сахарным диабетом 2 типа приходилось 31,4% (N=7434) случая, с сахарным диабетом 1 типа (СД1) – 1,5% (N=364) и 0,3% (N=69) – с другими типами диабета. Для пациентов СД1, СД2 и без СД было рассчитано отношение шансов (ОШ) летального исхода при стационарном лечении COVID-19, при этом учитывались такие факторы как возраст, пол, этническая принадлежность, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания [4]. Таким образом, у пациентов с СД1 ОШ летального исхода составило 2,86 [2,58; 3,18], для пациентов с СД2 – 1,80 [1,75; 1,86], что было выше ОШ пациентов без СД в анамнезе. Повышенный высокий риск летального исхода наблюдался у пациентов с некомпенсированным течением СД и с $HbA1c \geq 10\%$ в отличие от пациентов с $HbA1c$ в диапазоне 6,5-7,0%: отношение рисков составили 2,23 [1,50; 3,30] при диабете 1 типа и 1,61 [1,47; 1,77] при диабете 2 типа [76].

Аналогичные результаты были получены другими исследователями Holman N. и др. из Англии [187]. У пациентов СД2 с уровнем $HbA1c$ 7,6% и более, смертность, связанная с COVID-19, была значительно выше, чем у лиц с уровнем $HbA1c$ 6,5-7,0%. Риск увеличивался с повышением уровня $HbA1c$: уровни ОР 1,22 [1,15; 1,30] при $p < 0,0001$ для $HbA1c$ 7,6-8,9% и 1,36 [1,24; 1,50] при $p < 0,0001$ для $HbA1c$ с 9,0-9,9%. При этом низкий уровень $HbA1c$ менее 6,5% также ассоциировался со значительным повышением смертности, связанной с COVID-19 [187].

Другое ретроспективное исследование авторов Zhu L. и др. [75] с участием 952 человек с сахарным диабетом 2 типа (общая когорта 7337) в Китае также показало, что пациенты с хорошо контролируемым уровнем гликемии (гликемия поддерживалась в диапазоне от 3,9 ммоль/л до 10,0 ммоль/л) имели более низкую госпитальную смертность, чем лица с плохо контролируемой гликемией ($>10,0$ ммоль/л; скорректированная ОР 0,14 [0,04; 0,60]) [75].

В когортном исследовании McGurnaghan S. J. и соавт. [190], охватившем первую волну пандемии в Шотландии, проанализировали все население страны для сравнительной оценки совокупного риска смертельного исхода от НКИ у пациентов с диабетом и без диабета. По результатам исследования выявлено, что летальность у пациентов СД была в три раза выше по сравнению с пациентами без СД: 0,3% против 0,1%. При этом при диабете 1 типа ОШ составило 2,39 [1,82; 3,16], $p < 0,0001$ и 1,36 [1,28; 1,47], $p < 0,0001$ при диабете 2 типа [190].

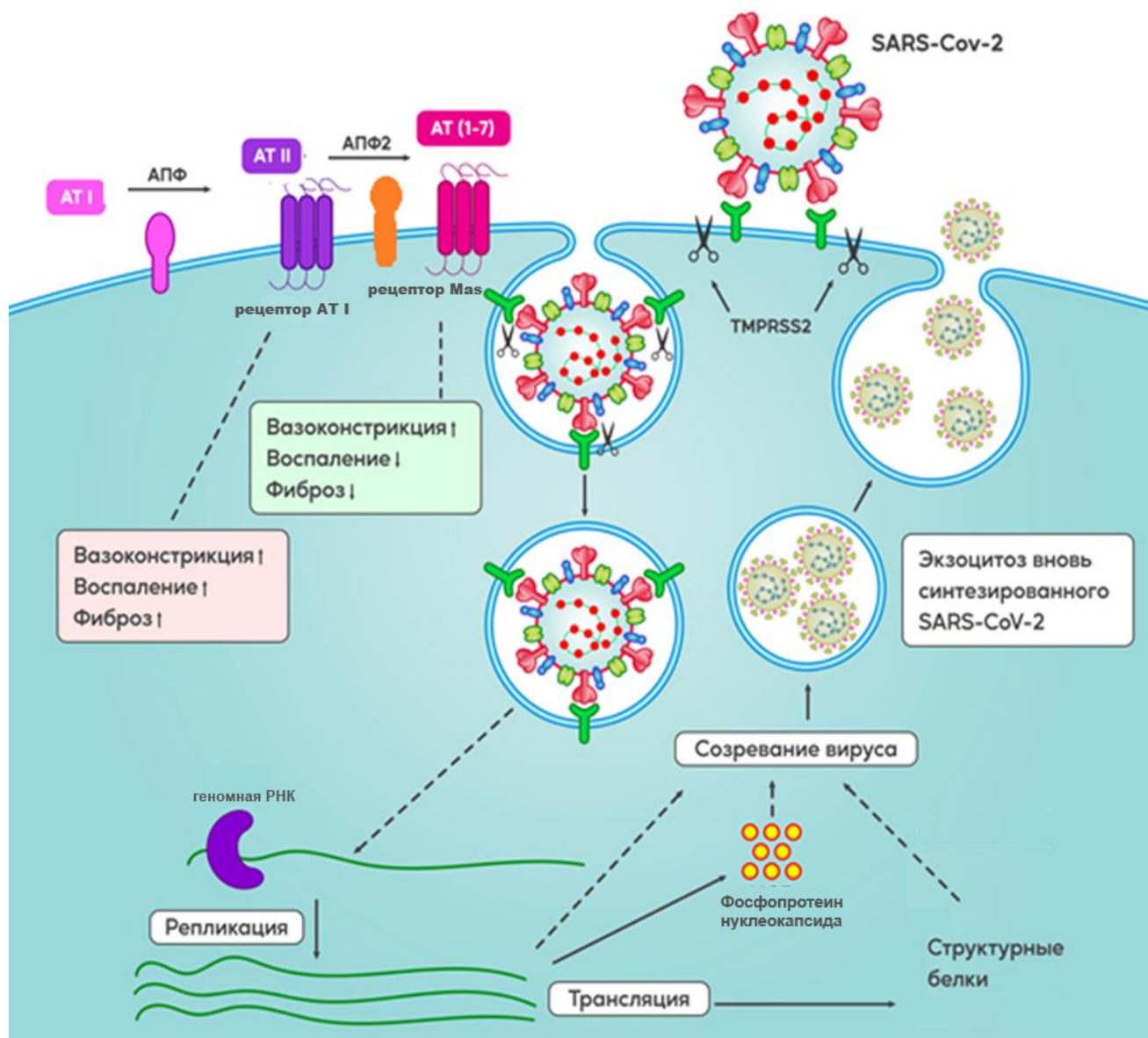
При анализе данных общенационального реестра в Швеции наблюдались схожие результаты. В данном исследовании авторы Rawshani A. и др. оценивали риски госпитализации и летальных исходов у пациентов сахарным диабетом (СД1 и СД2) и COVID-19. После поправки на возраст и пол у пациентов СД1 и СД2 сохранялся высокий риск смертности в исходе стационарного лечения коронавирусной инфекции: относительный риск составил 2,90 [1,54; 5,47] и 2,19 [2,03; 2,36] соответственно при $p < 0,0001$ [199]. У пациентов с СД2 риск госпитализаций с COVID-19 был на 40% выше (ОР составил 1,40 [1,34; 1,47]) по сравнению с пациентами без СД [199].

1.2 Особенности патофизиологии COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом

1.2.1 Пути проникновения вируса SARS-CoV-2

Проникновение вируса в клетку происходит через входные ворота с участием собственных структурных белков [191]. Наименования данных структурных белков связаны с их локализацией или формой: S (от англ. spike), E (от англ. envelope), M (от англ. membrane) и N (от англ. nucleocapsid) [5, 191]. Структурный белок (S) на поверхности SARS-CoV-2, так называемый спайковый белок или

«шип» (от англ. spike), необходим для проникновения в клетку хозяина [211]. Данный белок состоит из нескольких функциональных единиц – эктодомена, трансмембранного и короткого цитоплазматического доменов. Эктодомен в свою очередь состоит из 2 субъединиц. К ним относится рецептор-связывающая субъединица S1, которая содержит два независимых домена: N-терминальный домен (от англ. N-terminal domain – NTD) и C-терминальный домен (от англ. C-domain – CTD) и субъединица S2 [191]. В независимом домене CTD субъединицы S1 содержатся рецептор-связывающий домен (receptor-binding domain – RBD), который взаимодействует с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (АПФ 2), и участки для действия протеолитических ферментов [191, 207]. Таким образом, одним из рецепторов для проникновения в клетки-мишени является АПФ 2 [5, 42, 192, 206, 207, 210]. Инвазия вируса в клетку происходит в несколько этапов. Вирусная агрессия начинается со связывания N-терминального конца вирусной субъединицы S1 с АПФ2, после чего происходит протеолиз («прайминг») вирусного эктодомена под воздействием протеолитических ферментов, связанных с мембраной клетки-мишени (трансмембранной сериновой протеазы 2 (TMPRSS2), плазмина [12], трипсина, фурина, катепсинов, человеческой трипсиноподобной протеазы), что способствует большему слиянию вируса и клетки-мишени [210]. Благодаря ко-экспрессии некоторых из вышеперечисленных трансмембранных ферментов, на поверхности клетки происходит успешное внедрение вируса в клетку путем экзоцитоза хозяина и высвобождение его нуклеокапсидного белка N в цитозольное пространство [191]. Вирусный геном подчиняет процессы транскрипции клетки-хозяина, запуская синтез собственных белков, поскольку в клетке-хозяина нет белков необходимых для его репликации. После репликации вирусного генома, начинается синтез структурных белков и сборка вириона. Рибонуклеиновая кислота (РНК) упаковывается внутри нуклеокапсида, и далее вирионы высвобождаются из клетки путем экзоцитоза, нацеленные инфицировать другие клетки (Рисунок 1) [5, 191, 192, 207, 230].



Примечание: AT I – ангиотензин I, AT II – ангиотензин II, AT (1-7) – ангиотензин (1-7), АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, АПФ2 – ангиотензинпревращающий фермент 2, TMPRSS2 – трансмембранная сериновая протеаза

Рисунок 1 – Иллюстрация взаимодействия SARS-CoV-2 с рецепторами на поверхности клетки-мишени с последующей инвазией (адаптировано Артыкбаева Г.М. и соавт., 2023 [5])

Фермент АПФ2 относится к классу гидролаз, катализирует реакцию превращения ангиотензина II в ангиотензин 1-7 (AT 1-7), представлен на поверхности многих клеток организма человека, включая пневмоциты II, энтероциты, эндотелиоциты, кардиомиоциты, клетки проксимальных канальцев почек, клетки печени, поджелудочной железы и яичек [5, 30, 191]. AT 1-7 обладает вазодилатирующей активностью, повышает проницаемость сосудов, оказывает

антиромботический эффект, противовоспалительное действие за счет уменьшения инфильтрации лимфоцитами и нейтрофилами и снижения синтеза провоспалительных цитокинов, предотвращает развитие фиброза [79]. Однако коронавирус 2 типа может снижать экспрессию АПФ2, что приводит к накоплению ангиотензина 2, усиливая его вазоконстрикторные эффекты, и наоборот, к ослаблению протективных эффектов ангиотензина 1-7 [5]. Согласно данным, экспрессия АПФ2 у пациентов с сахарным диабетом выше, чем у пациентов без диабета [128]. Некоторые исследователи предполагали, что пациенты принимающие препараты из группы ингибиторов АПФ (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРАП), являются более уязвимыми перед SARS-CoV-2 [131]. Однако есть противоречивые результаты, где не выявлено связи между терапией иАПФ и БРАП и риском заражения SARS-CoV-2 [95, 185].

Другим известным рецептором для проникновения SARS-CoV-2 в клетки-мишени является гликопротеин CD147, который известен так же, как индуктор металлопротеиназы внеклеточного матрикса (EMMPRN) или базигин [5, 25, 84, 195]. Матриксные металлопротеиназы (ММП) представляют собой группу ферментов, которые отвечают за деградацию внеклеточного матрикса (коллагена, эластина, фибронектина, гликозаминогликанов) и ремоделирования тканей. В основе нормальной физиологии внеклеточного матрикса лежит баланс между активностью ММП и механизмами их подавления. У мембранного мультилигандного белка CD147 во внеклеточной области в двух иммуноглобулиновых структурах есть сайты гликозилирования [153]. Таким образом, хроническая гипергликемия, лиганды RAGE «(англ. Receptor for advanced glycation end products - рецепторы конечных продуктов гликирования) способствуют повышенной экспрессии и активации CD147, что приводит к активации ферментов внеклеточных ММП» (Нурбаева К.С., 2024) [5, 23, 42, 84, 195, 215].

Рецепторы CD147/EMMPRN представлены на поверхности клеток ряда систем органов (эпителиальных, эндотелиальных и других клеток), в том числе и на поверхности пневмоцитов II типа, секретирующих сурфактант [5].

Гиперактивация CD147 на фоне повышенного уровня гликемии, активирующая ферменты металлопротеиназ, приводит к разрушению внеклеточного матрикса, что облегчает проникновение вируса в организм через входные ворота инфекции – дыхательные пути [5]. Кроме того, CD147 участвует в синтезе гиалуроната, который оказывает провоспалительное действие и имеет важное значение в развитии COVID-19-ассоциированной пневмонии [5, 25, 84].

1.2.2 Каскад реакций цитокинового шторма

В элиминации вируса из организма и выздоровлении пациента ключевую роль играет скоординированная ответная реакция врожденного и приобретенного иммунитета [220]. Несбалансированная иммунная реакция может привести к «цитокиновому шторму», что является основной причиной неблагоприятных исходов у пациентов с COVID-19 [107]. «Цитокиновый шторм» — это иммунопатологическая реакция организма человека, которая характеризуется гиперцитокинемией и развитием системных жизнеугрожающих состояний [36]. «Цитокиновый шторм» имеет много различных синонимов, которые характеризуют его патогенез: синдром цитокинового шторма, синдром высвобождения цитокинов, синдром системного воспалительного ответа, гиперцитокинемия, синдром активации макрофагов. При нормальной физиологии чрезмерное высвобождение провоспалительных цитокинов сдерживается рядом ингибирующих белков. Массивный нерегулируемый выброс цитокинов при новой коронавирусной инфекции обусловлен тем, что помимо классических «M1-макрофагов, в продукции цитокинов участвуют миелоидные клетки (эозинофилы, базофилы, тучные клетки, нейтрофилы), лимфоидные клетки, хондроциты, гепатоциты, эпителиоциты слизистых оболочек, клетки кожи, клетки микроглии, миоциты и другие клетки» (Чжан Чэнь, 2024), подвергшиеся деструкции вследствие вирусной инвазии или воспаления [36, 112, 214]. У многих пациентов с

COVID-19 наблюдается лимфопения – снижение количества Т-клеток памяти, цитотоксических Т-клеток, регуляторных Т- и В-лимфоцитов, естественных киллеров (NK-клетки) [85, 183]. Лимфопения при COVID-19 развивается на фоне непосредственного инфицирования Т-лимфоцитов SARS-CoV-2. Коронавирус не может размножаться в Т-лимфоцитах, поэтому он оказывает цитопатический эффект [220]. Также гиперпродукция ингибиторных цитокинов инфицированными легочными клетками приводит к апоптозу Т-клеток, блокируется их пролиферация и рециркуляция [144, 223].

Вторжение вируса в клетку-мишень вызывает ее повреждение и инициирует местные иммунные реакции. Пораженные клетки запускают процесс пироптоза – клеточной гибели с последующим выходом в межклеточное пространство содержимого клетки, то есть большого количества молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением (DAMP – damage-associated molecular pattern) [36, 193]. Выделенная в межклеточное пространство РНК SARS-CoV-2 так же выявляется различными патоген-распознающими рецепторами (Pattern recognition receptors (PRRs), такими как Toll-подобный рецептор 3 (TLR3), «внутриклеточный RIG-I-подобный рецептор (retinoic acid-inducible gene-I-like receptors, RLRs, ферментом хеликаза), MDA5 (melanoma differentiation-associated protein 5) и NOD-подобный рецептор (nucleotide-binding oligomerization domain containing)» [12, 21, 108, 191, 221, 232].

Активированные патогенными паттернами (PAMPs – pathogen-associated molecular patterns) Toll-подобные рецепторы TLR, экспрессирующиеся чаще всего на поверхности эпителиальных клеток, моноцитов, макрофагов, дендритных клеток, нейтрофилов и NK-клеток, обеспечивают активацию ядерного транскрипционного фактора каппа В (NF-κB - nuclear factor kappa), что приводит к синтезу цитокинов с провоспалительной активностью [30, 65, 219]. Когда РНК коронавируса связывается с внутриклеточным RIG-I-подобным рецептором, происходит активизация регуляторных факторов интерферона 3 и 7 (IRF3 и IRF7), которые способствуют синтезу цитокинов, активирующих Т- и В-лимфоциты, интерферона, способного ингибировать репликацию SARS-CoV-2 в зараженной

клетке [108, 197]. Недавно было замечено, что MDA5 чрезмерно экспрессируются у пациентов с бессимптомными и слабо выраженными симптомами, а также, что уровень интерферона I значительно повышен в клетках носоглотки у бессимптомных пациентов [197]. Этот результат указывает на защитную роль MDA5, включающую повышающую регуляцию интерферона I типа для защиты пациента от возможного серьезного повреждения тканей, вызванного SARS-CoV-2. Таким образом, MDA5 является преобладающим сенсором, ответственным за активацию интерферона [197, 223]. Нуклеокапсидный белок вируса в свою очередь ингибирует секрецию интерферона, блокируя фосфорилирование регуляторного фактора 3 и подавляя нерецепторную тирозинкиназу 2 (TYK2) и преобразователь сигнала и активатор транскрипции 2 (STAT2) [191].

Связывание и распознавание паттерна SARS-CoV-2 NOD-подобным рецептором приводит к сборке комплекса инфламмосомы NLRP3 [233]. Биохимическим назначением инфламмосомы является запуск фермента каспазы 1, которая индуцирует созревание ИЛ-1 β и ИЛ-18, а также активация пироптоза. Запуск этапа праймирования – транскрипция и трансляция гена NLRP3 (англ. NLR family pyrin domain containing 3 – нуклеотидсвязывающий домен, богатый лейцином) в ядре увеличивает синтез трех основных компонентов инфламмосомы NLRP3. В состав инфламмосомы входит цитозольный NOD-подобный рецептор, распознающий паттерны на поверхности патогенов, апоптоз-ассоциированный шпик-подобный белок (speck от англ. пятнышко), содержащий домен привлечения каспазы (ASC) и каспаза-1 – протеолитический фермент, расщепляющий про-ИЛ-1 β и про-ИЛ-18 в их активные формы – интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β) и интерлейкин-18 (ИЛ-18). Причем неструктурные белки Nsp1 и Nsp13 коронавируса 2 типа подавляют активацию ИЛ-1 β , опосредованную каспазой 1, а избыточная экспрессия Nsp6 инициирует пироптоз [32].

Таким образом, цитокиновый шторм на уровне инфицированных клеток и различных рецептор-лиганд взаимодействий начинается локально и затем приобретает системный характер, благодаря циркуляции цитокинов по всему организму через кровотоки.

ИЛ-1 β увеличивает экспрессию адгезивных молекул и хемокинов на поверхности эндотелия сосудов, способствуя рекрутированию нейтрофилов в очаг воспаления [36]. В целом экстравазация лейкоцитов (нейтрофилов) регулируется фоновой цитокиновой средой: цитокины, высвобождаемые при начальном иммунном ответе, вызывают расширение сосудов и снижают электрический заряд вдоль поверхности сосуда, так же замедляется кровоток, что способствует межмолекулярному связыванию [107]. Например, ФНО α увеличивает проницаемость сосудов и активирует эндотелий сосудов, повышая «молекулы межклеточной адгезии-1 (ICAM – Vascular cell adhesion molecule 1) и адгезии сосудистого эндотелия 1го типа (VCAM – Vascular cell adhesion molecule 1), экспрессии фактора фон Виллебранда» [12], факторов свертывания крови [13, 36, 219]. ИЛ-8 обеспечивает экспрессию молекул межклеточной адгезии – интегринов, на поверхности нейтрофилов, что приводит к формированию плотного контакта с эндотелием – усиливает «прилипание» нейтрофилов к эндотелиальным клеткам, что способствует дальнейшему продвижению нейтрофилов в очаг инфекции по хемотаксическому градиенту [36].

В свою очередь, «активация и повреждение эндотелиальных клеток приводит к развитию эндоваскулита, продукции активных форм кислорода и NO, гепараназы, эндотелина, отеку и нарушению функции тканей и органов, острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС)» [36, 109, 110].

В зоне воспаления нейтрофилы формируют лейкоцитарный вал. Нейтрофилы фагоцитируют опсонированные патогены посредством активных форм кислорода и высвобождения антимикробных гранул, продуцируют цитокины, образуют эктосомы. «Стареющие» нейтрофилы участвуют в формировании внеклеточных нейтрофильных ловушек. Внеклеточные нейтрофильные ловушки представляют собой содержимое нейтрофилов (гистоны, ДНК, активные формы кислорода, ферменты) и препятствуют дальнейшему распространению инфекции [36].

Формирование внеклеточных нейтрофильных ловушек, сопровождающееся массовым выбросом гистонов и сериновых протеиназ, оказывающих повреждающее действие на стенки сосудов, а также повышение фактора фон

Виллебранда, тканевого тромбопластина и других факторов коагуляции способствует развитию тромбоза сосудов и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) [110].

Нейтрофилы за счет синтеза ИЛ-6 способствуют миграции моноцитов и других медиаторов в очаг воспаления, где моноциты в последующем дифференцируются в макрофаги. Макрофаги в свою очередь синтезируют ИЛ-1, ФНО α , гранулоцитарный макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), ИЛ-6 и другие провоспалительные соединения. Происходит поляризация макрофагов на 2 фенотипические группы – провоспалительные М1 и противовоспалительные М2. Смещение баланса М1/М2, повышение М1 может привести к более выраженной деструкции тканей [36].

Прогрессирование синдрома активации макрофагов и прогрессирующей цитокинемии может привести к полиорганной недостаточности и к летальному исходу [108].

1.2.3 Влияние гипергликемии на патогенезе COVID-19

Пациенты с сахарным диабетом подвержены к более тяжелому течению COVID-19, что связано предсуществующей дисфункцией иммунной системы [59, 145]. При сахарном диабете изменения в иммунной системе проявляются в повышении уровня цитокинов и хемокинов, таких как ФНО α , ИЛ-6, ИЛ-8 [164, 222], а также лейкоцитов, С-реактивного белка, сывороточного амилоида а, фибриногена, в усилении процессов тканевого фиброза и апоптоза [120]. При этом уровень противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 у лиц с СД, наоборот, снижается. Возможно поэтому по результатам исследований в остром периоде НКИ у пациентов с СД уровни медиаторов воспаления (ИЛ-6, ферритина, СРБ и Д-димера) значительно выше по сравнению с пациентами без диабета [117].

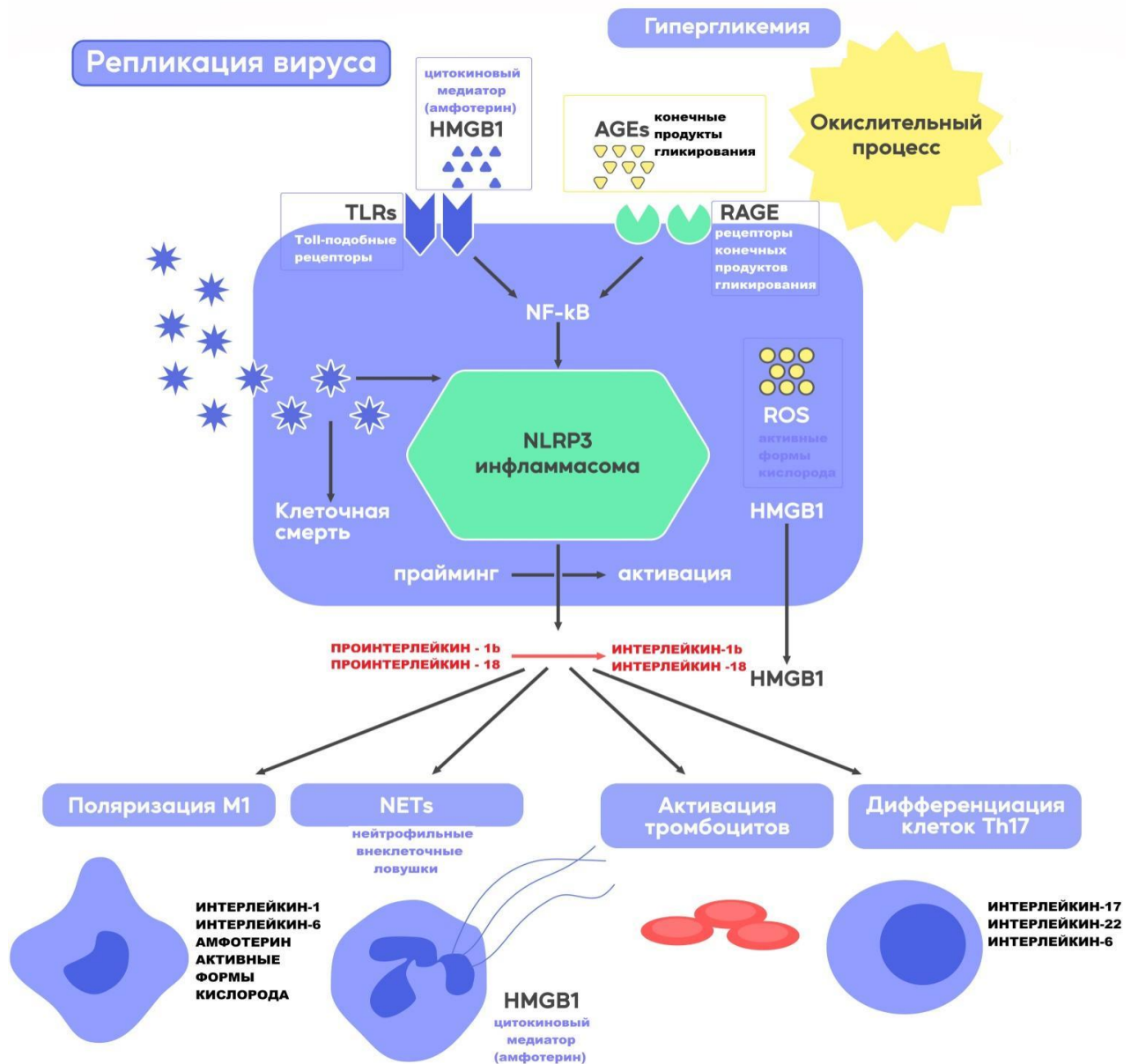
Массивный пироптоз альвеолярных клеток, опосредованный коронавирусом, усугубляется на фоне гипергликемии. При уровне гликемии, превышающем нормальные значения, происходит неферментативное гликозилирование белков и липидов. Отмечено, что гликозилирование может изменить активность АПФ2, способствуя повышению уровня ангиотензина II, усилению взаимодействия его с рецептором AT1R, повышение уровня эндотелина-1, снижение активности Vcl-2 и усиление взаимодействия продуктов гликирования с пневмоцитами II типа. Эти процессы усиливают бронхоконстрикцию, апоптоз легочных клеток, проницаемость легких и снижению уровня тромбомодулина [141].

Содержание конечных продуктов гликирования (AGEs) при некомпенсированной гипергликемии и окислительном стрессе, а также по мере старения, увеличивается. В свою очередь это способствует повышению экспрессии рецепторов конечных продуктов гликирования (RAGE) и активируют циркулирующие иммунные клетки [138, 203]. Согласно данным, в легких RAGE экспрессируется в основном на пневмоцитах I типа (95-98% всех альвеолярных клеток) [178], реже – на мембранах пневмоцитов II типа [8].

Помимо конечных продуктов гликирования RAGE связывает различные классы лигандов в зависимости от заряда и мультимерного состояния и классифицируется как рецептор распознавания паттернов.

RAGE активируется патогеном (паттерном) на поверхности SARS-CoV-2 и провоспалительным цитокиновым медиатором (амфотерином) HMGB1 (англ. high-mobility group protein B1), секретируемым иммунными клетками, в большей степени моноцитами и нейтрофилами, а также пассивно высвобождающимися умирающими клетками в качестве DAMPs [180, 228]. После связывания своего лиганда, RAGE запускает сигнальный каскад посредством активации фактора транскрипции NF-κB, а также окислительного стресса и воспалительных реакций. NF-κB активирует транскрипцию компонентов инфламмосомы NLRP3, затем происходит сборка данного комплекса [73, 113]. Таким образом, гипергликемия опосредованно через сигнальный путь RAGE вносит вклад в прайминг и активацию инфламмосомы NLRP3 (Рисунок 2). И наоборот, установлено, что активация

инфламмосомы NLRP3 влияет на толерантность к глюкозе и чувствительность к инсулину инсулинзависимых клеток у пациентов без предсуществующего диабета [45].



Примечание: NF- κ B — фактор транскрипции, активирует транскрипцию компонентов инфламмосомы NLRP3, M1 — провоспалительная фенотипическая группа макрофагов, Th17 — субпопуляция Т-лимфоцитов, продуцирующая интерлейкин-17

Рисунок 2 – Роль гипергликемии и экспрессии рецепторов конечных продуктов гликирования на поверхности клеток-мишеней в инфицировании SARS-CoV-2 (адаптировано Артыкбаева Г.М. и др., 2020 [5]).

В результате активации фермента каспазы-1 комплекса NLRP3 образуются ИЛ-1 β и ИЛ-18 с последующим развитием иммунопатологического процесса в виде

синдрома активации макрофагов [9, 43, 126, 140, 144, 215, 221, 228]. Активация тромбоцитов амфотерином, на фоне эндотелиальной дисфункции, характерной для пациентов с СД, увеличивает риски ДВС-синдрома. Гипергликемия усугубляет активацию нейтрофилов медиаторами активированных тромбоцитов и способствует формированию внеклеточных нейтрофильных ловушек [5, 126, 157, 171]. ДНК, входящая в состав ВНЛ и попавшая таким образом в кровь, является триггером образования тромбина. К тому же, ДНК формирует устойчивые комплексы с фибрином и тем самым препятствует плазмин-опосредованной деградации фибрина. Особенно выраженное высвобождение внеклеточных нейтрофильных ловушек наблюдается у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [158], что повышает риск образования тромбов в капиллярах. Данный факт усугубляется тем, что амфотерин способствует повышению проницаемости сосудов [203], что ведет развитию ОРДС и неблагоприятному исходу [124, 178, 200, 228]. Внеклеточные нейтрофильные ловушки, в свою очередь, являются источниками амфотерина.

1.3 Прогнозирование течения и исходов COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом

«Во время пандемии были созданы прогностические модели тяжелых проявлений и смертности от COVID-19, что позволяет оптимально распределять ресурсы здравоохранения и определять пациентов, нуждающихся в стационарном лечении, в переводе в отделения интенсивной терапии, респираторной поддержке и осуществлять выбор необходимых препаратов из арсенала противовирусной терапии» [20].

Недавний систематический обзор Miller J. L. и соавт. выделил две модели, как наиболее многообещающие и хорошо проверенные [175]. В первом обзоре Clift A.K. и др. применяли базу данных Qresearch, включающую 1205 врачей общей

практики с 8,25 миллионами взрослых в возрасте 19-100 лет в Англии, и использовал клинические данные, полученные от людей пандемии, для изучения рисков смертности, связанной с COVID-19. Окончательные алгоритмы риска включали возраст, этническую принадлежность, депривацию, ИМТ и ряд сопутствующих заболеваний, и показали хорошие результаты. Скорректированные ОР смертности, связанной с COVID-19, для женщин и мужчин с СД1, составили 4,02 [2,07; 7,82] и 5,84 [3,97; 8,60] соответственно, а для женщин и мужчин с СД2 – 6,29 [4,08; 9,70] и 4,74 [3,34; 6,71] соответственно [149].

Второе исследование проводилось Международным консорциумом по тяжелым респираторным и новым инфекциям (ISARIC) Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 260 больницах по всей Англии, Шотландии и Уэльсу [189]. Были проанализированы данные 35 463 пациентов в период с 6 февраля 2020 года по 20 мая 2020 года. Смертность составила 32,2% (11 426 пациентов). Исследователями были выявлены прогностически значимые предикторы летального исхода: возраст, пол, количество сопутствующих заболеваний, частота дыхания, периферическое насыщение кислородом, шкала комы Глазго, уровень мочевины и СРБ. Данные предикторы были преобразованы в прогностический индекс для создания шкалы смертности 4С (где 4С означает Coronavirus Clinical Characterisation Consortium – «Консорциум Клинической Характеристики Коронавируса») с диапазоном баллов от 0 до 21. Валидация шкалы была проведена в когорте проверки, куда вошли 22 361 пациента, включенные в период 21 мая 2020 года по 29 июня 2020 года. Прогностическая модель продемонстрировала высокую распознаваемость смертности с отличной калибровкой [189].

В систематическом обзоре Li R. и соавт., в котором было включено 29 874 938 человек из 60 стран с диагнозом SARS-CoV-2, было продемонстрировано, что распространенность СД среди пациентов с новой коронавирусной инфекцией составила 14,7% [12,5;16,9] [133]. Среди госпитализированных пациентов с нетяжелым течением COVID-19 распространенность диабета составила 11,9% [10,2; 13,7], у тяжелых пациентов с COVID-19 – 28,9% [27,0; 30,8], а у умерших пациентов с COVID-19 – 34,6% [32,8;

36,5]. Таким образом, по данным метаанализа, распространенность диабета увеличивается по мере увеличения тяжести COVID-19 [133].

На основании данных систематических обзоров можно сделать вывод, что пациенты с СД и COVID-19 чаще нуждались в госпитализации и имели более высокий риск смертности. Однако данные о влиянии СД все ещё фрагментарны, сильно различаются в литературе и практически отсутствуют для многих регионов мира [51, 119, 145, 174, 217].

1.4 Потенциальные механизмы развития гипергликемии на фоне COVID-19

1.4.1 COVID-19 и впервые выявленный сахарный диабет

В России и в мире наблюдается непрерывный рост распространенности СД после перенесенной новой коронавирусной инфекции [2, 34, 89].

С начала НКИ воспринималась в основном как острая вспышка инфекции, в результате которой погибло более 7 миллионов человек во всем мире [34, 48, 104]. Однако после пандемии COVID-19 оставил еще миллионы людей с различными хроническими, системными и часто инвалидизирующими состояниями, в том числе и с нарушениями углеводного обмена.

На фоне коронавирусной инфекции гипергликемия может развиваться впервые, носить временный характер (симптоматическая транзиторная, стресс-индуцированная, стероид-индуцированная гипергликемия) [150] или постоянный (впервые выявленный сахарный диабет) [188]. Впервые выявленная гипергликемия может являться результатом декомпенсации ранее не диагностированного СД [173]. В проведенном ранее клиническом исследовании Yang J-K и др. у госпитализированных пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 в остром периоде СД

устанавливался более чем в 50% случаев. Через 3 года наблюдения в постковидном периоде диагноз сахарный диабет подтвердился только у 5% пациентов [80].

По мере распространения пандемии COVID-19, отмечается увеличение заболеваемости СД [71, 105, 156, 163]. Метаанализ 8 исследований сообщил, что более чем у 14% госпитализированных с COVID-19 пациентов [176], был впервые выявлен диабет.

По имеющимся публикациям, довольно широко варьирующая доля пациентов (от 10 до 60%) в остром периоде новой коронавирусной инфекции получает диагноз впервые выявленной гипергликемии. В постковидный период нарушение углеводного обмена может нивелироваться, либо развиться в сахарный диабет, при этом причины и патогенез данного состояния требует дальнейшего изучения [26, 53, 135, 160, 177].

В крупном исследовании, проведенном в Англии исследователями Ауоубкхани D. и др., с участием 47 780 пациентов, выявлено развитие сахарного диабета в постковидном периоде у 4,9% лиц в среднем через 140 дней наблюдения [172].

В когорте из 551 пациента, госпитализированных с COVID-19 в Академический центр Фатенефрателли-Сакко (Италия), СД2 был выявлен у 151 (27%), причем 65 пациентам из 151 СД2 был поставлен впервые. У 253 из 551 пациентов (46%) во время госпитализации было отмечено повышение уровня гликемии выше нормальных значений. Среди пациентов с впервые выявленной гипергликемией в остром периоде COVID-19 в течение последующих 6 месяцев наблюдения у 2% выявлен сахарный диабет, у 35% - «стойкая гипергликемия» (предиабет), у остальных 635 пациентов наступила ремиссия – показатели гликемии не превышали нормальные значения [69].

S. J. Cromer и соавт. (2022) провели ретроспективный анализ на основании электронных медицинских карт 1902 пациентов, поступивших с COVID-19 в одну из крупнейших больниц Бостона (США) в период с 1 марта 2020 года по 27 сентября 2020 года. По результатам исследования, СД был установлен в анамнезе у 31,2%, а у 13% - возник впервые. При медиане наблюдения 323 дней [205; 385] у

36 (56,3%) из 64 выживших пациентов диагноз впервые возникший диабет, установленный в остром периоде COVID-19, имел постоянный характер, а у 26 (40,6%) лиц отменен, либо реклассифицирован как предиабет [161].

Группой авторов [14] проведен анализ многоцентровых неинтервенционных регистров АКТИВ и АКТИВ 2 реальной клинической практики, которые включали в себя в общей сложности 9364 пациентов, перенесших COVID-19 в период с 29 июня 2020 года по 29 ноября 2020 года и с 1 января 2020 года по 30 марта 2021 года, соответственно. Были сформированы 3 группы исследования: пациенты без нарушений углеводного обмена, куда вошли 6606 человек (70,55); пациенты с ВВГ (включая новые случаи гипергликемии и предсуществующий недиагностированный СД2) – 1073 человек (11,6%); пациенты с СД2 – 1611 человек (17,3%). У пациентов с ВВГ в постковидном периоде через 12 месяцев сахарный диабет 2 типа установлен у 1,7% лиц [14].

Учеными из Индии M.S. Kuchay и соавт. (2020) опубликованы три клинических случая развития диабетического кетоацидоза (ДКА) во время острого периода НКИ у пациентов, у которых сахарный диабет ранее не был диагностирован. Клиническое наблюдение велось до 14 недель, проведенные исследования включали в том числе определение антител к декарбоксилазе-65 глутаминовой кислоты (GAD-65) – их уровни были в пределах референсных значений. В период стационарного лечения пациентам проводили инсулинотерапию и после выписки пациенты продолжали вводить инсулин амбулаторно. В динамике амбулаторного наблюдения на 6-й неделе в связи со снижением потребности в инсулине пациенты были переведены на пероральные формы сахароснижающих препаратов (метформин 1000 мг или метформин 500 мг/ ситаглиптин 50 мг). Уровень гликемии до 14 недель наблюдения оставался в пределах целевых значений [201]. Несмотря на то, что впервые возникший острый диабет с ДКА обычно указывает на сахарный диабет 1 типа, полученные данные свидетельствуют о том, что у этих пациентов была транзиторная инсулинопения.

В течение 30 дней наблюдения у пациентов с впервые возникшим СД отмечается увеличение частоты госпитализаций в отделение интенсивной терапии

и летального исхода почти в 2 раза по сравнению с пациентами с ранее существовавшим СД [7, 187, 210]. Также исследования показали, что лица с впервые диагностированным диабетом имеют более высокие уровни маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок, скорость оседания эритроцитов и количество лейкоцитов [160]. Такие показатели, как нейтрофилы, Д-димеры и маркеры воспаления значительно выше у людей с гипергликемией, чем у лиц с нормальным уровнем гликемии [142].

Патогенез развития нарушений углеводного обмена, в частности, развития впервые выявленного СД у пациентов с НКИ недостаточно изучен. Теоретически можно предположить, что развитию НУО способствуют множество факторов, которые связаны между собой: снижение чувствительности к инсулину, снижение его секреции, стрессовая гипергликемия, стероид-индуцированный диабет, наличие ранее невыявленного до госпитализации латентно протекающего сахарного диабета. Декомпенсация предсуществующего нарушения углеводного обмена могла прогрессировать на фоне изменения образа жизни, связанной с самоизоляцией: снижение физической активности и нарушения питания на фоне стресса. К тому же в период самоизоляции, амбулаторная служба по неинфекционным заболеваниям снизилась.

К факторам риска развития нарушений углеводного обмена в постковидном периоде также относят пол, возраст, тяжесть вирусной инфекции [123, 154, 173, 229].

1.4.2 Стрессовая гипергликемия в остром периоде COVID-19

По данным литературы, стрессовая гипергликемия довольно часто встречается у пациентов в остром состоянии и рассматривается как маркер тяжести заболевания [162].

Систематический анализ 15 исследований, проведенный Capes S. E. и соавт., продемонстрировал достоверное повышение риска госпитальной смертности у пациентов со стрессовой гипергликемией после инфаркта миокарда [204]. У пациентов без предсуществующего СД риск госпитальной смертности с показателями гликемии в диапазоне 6,1 – 8,2 ммоль/л был в 3,9 раз [2,9; 5,4] выше, нежели у пациентов с нормогликемией в остром периоде и без ранее установленного СД в анамнезе [61, 204].

Проведенный E. Olagiu и др. (2018) систематический обзор 43 исследований, включивших более полумиллиона пациентов, показал положительную ассоциацию стрессовой гипергликемии со смертностью и длительностью пребывания в отделении интенсивной терапии, более продолжительным пребыванием в стационаре и необходимостью ИВЛ [61, 66].

Есть ряд исследований, целью которой является поиск ответа на вопрос, является ли стрессовая гипергликемия в остром периоде преходящей или указывает на впервые возникший диабет. Однако они немногочисленны и не имеют унифицированной системы стратификации гипергликемии в остром периоде [176].

Группой авторов Y. A. Ali Abdelhamid и соавт. (2016) проведен метаанализ четырех когортных исследований, посвященных данной проблеме, в который были включены 2923 в общей сложности пациента отделения интенсивной терапии с развитием стрессовой гипергликемии. В данных 3 исследованиях нижний порог стрессовой гипергликемии был определен как $\geq 7,8$ ммоль/л, а в одной – как $\geq 11,1$ ммоль/л. В ходе наблюдения у 131 (4,5%) пациентов выявлены случаи манифестации сахарного диабета, а у 221 (7,6%) лиц – предиабета. Выводом данного исследования является то, что стрессовая гипергликемия при поступлении в отделение интенсивной терапии связана с повышенным риском развития СД [205].

A. Norhammar и соавт. (2002) выполнили проспективное исследование с включением пациентов, госпитализированных по поводу инфаркта миокарда (N=181), у которого не было СД в анамнезе, но наблюдалась гипергликемия с уровнем глюкозы $\geq 11,1$ ммоль/л в остром периоде [61, 134]. При выписке из

стационара и через 3 месяца в данной группе пациентов проведен пероральный глюкозотолерантный тест с 75 г глюкозы. Средняя концентрация глюкозы в крови через 2 часа после нагрузки составила 9,2 ммоль/л при выписке из больницы и 9,0 ммоль/л через 3 месяца. У 58 из 164 (35% [28; 43]) и 36 из 144 (25% [18; 32]) был установлен сахарный диабет, который исследователи определили как ранее неустановленный СД [134].

Стрессовое повышение уровня гликемии на фоне вирусной агрессии – так же известный факт. Например, во время вспышки SARS-CoV-2 у пациентов, не получающих терапию глюкокортикоидами, наблюдалось повышение уровня гликемии и регистрировались случаи впервые выявленного диабета. Причем гипергликемия при поступлении была связана с повышенной смертностью [80]. Во время острых состояний, в том числе при вирусной агрессии, в организме повышается синтез и секреция контринсулярных гормонов, таких как глюкокортикоиды, катехоламины, гормон роста и другие. В синергии с провоспалительными цитокинами, в частности исходно повышенных у пациентов с избыточным накоплением висцерального жира, контринсулярные гормоны воздействуют на различные звенья обмена веществ [165, 213]. Таким образом, активизируется липолиз, увеличивается уровень свободных жирных кислот, снижается утилизация глюкозы инсулинозависимыми тканями, подавляется секреция инсулина, в то же время усиливаются процессы глюконеогенеза и гликогенолиза в печени, повышая уровень гликемии [67, 204]. При COVID-19 стрессовая гипергликемия может быть еще более тяжелой из-за цитокинового шторма. Системная воспалительная реакция поддерживает избыточный уровень цитокинов и гормонов стресса, при этом блокируется инсулинозависимый транспортер глюкозы 4 (ГЛЮТ-4) [67]. В свою очередь, повышение жирных кислот на фоне усиленного липолиза поддерживает и стимулирует системную воспалительную реакцию, замыкая порочный круг.

В исследовании В.В. Салухова и соавт. (2022), среди госпитализированных лиц с COVID-19 была выделена отдельная группа пациентов со стрессовой гипергликемией, что составило 7% в общей когорте. При последующем

наблюдении через 6 месяцев в данной группе не наблюдалось нарушений углеводного обмена, в отличие от группы со стероид-индуцированной гипергликемией, где у 3% впервые выявлен СД [33].

1.4.3 Стероид-индуцированная гипергликемия в остром периоде COVID-19

«Предшествующие исследования до пандемии новой короновиральной инфекции отмечают высокую распространенность стероид-индуцированной гипергликемии» (Нурбаева К.С., 2024) у лиц без ранее установленного сахарного диабета среди госпитализированных пациентов, что составляет порядка 53-70% [87, 224].

Интересный вывод был сделан в австралийском исследовании с участием 80 госпитализированных людей без СД: у 70% испытуемых как минимум однократно уровень гликемии достигал или превышал 10 ммоль/л [132]. Согласно метаанализу 13 исследований группой авторов Х.Х. Liu и соавт., у 32,3% пациентов без предсуществующего СД в анамнезе после терапии глюкокортикоидами отмечается стероид-индуцированная гипергликемия, а у 18,6% - сахарный диабет [143].

При тяжелом течении COVID-19 доказана эффективность терапии глюкокортикостероидами (ГКС), что было продемонстрировано в результатах широкомасштабного рандомизированного исследования RECOVERY [181]: «Дексаметазон снизил смертность на одну треть у пациентов на инвазивной искусственной вентиляции легких (29,0% против 40,7%, ОР 0,65 [0,51; 0,82]; $p < 0,001$), на одну пятую – у пациентов на неинвазивной вентиляции легких (21,5% против 25,0%, ОР 0,80 [0,70; 0,92], $p = 0,002$), но не снизил смертность у пациентов без респираторной поддержки при рандомизации (17,0% против 13,2%, ОР 1,22 [0,93; 1,61], $p = 0,14$)».

Фармакологическое действие глюкокортикоидов проявляется через геномные или негеномные механизмы. Геномные эффекты реализуются через

супрессию транскрипции ядерного фактора каппа В, активатора белка 1, регуляторного фактора интерферона-3, что в свою очередь приводит к снижению образования провоспалительных цитокинов «интерлейкина-1, интерлейкина-2, интерлейкина-6, интерлейкина-8, ФНО α , интерферона-гамма (ИФН- γ), циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF – vascular endothelial growth factor)» [12] и простагландинов [18, 83]. А также активацией синтеза противовоспалительных цитокинов ИЛ-10, ингибитора ядерного фактора NF- κ B и липокортина-1. Негеномные эффекты многочисленны и к ним относятся: ингибирование адгезии нейтрофилов к эндотелиальным клеткам, снижение количества лимфоцитов, макрофагов, моноцитов, эозинофилов и базофилов, пролиферация фибробластов, фагоцитоза и презентации антигенов макрофагами, продукции цитокинов, образования производных арахидоновой кислоты.

Масштабное использование глюкокортикостероидов привело к риску утраты гликемического контроля у пациентов с СД и стало причиной развития впервые выявленных гипергликемий в остром периоде COVID-19 [116]. Согласно экспертному консенсуальному заявлению по использованию кортикостероидов у критических пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией [88, 148]: «... терапия глюкокортикостероидами короткими курсами в низких и средних дозах ($\leq 0,5-1$ мг/кг в день метилпреднизолона или эквивалента) улучшает исходы, но увеличивает риск гипергликемии ...». Механизм так же, как и при стресс-индуцированной гипергликемии, обусловлен в первую очередь контринсулярными эффектами глюкокортикостероидов, но в данном случае эффектами их синтетических аналогов: активация липолиза с последующим повышением уровня свободных жирных кислот, развитие инсулинорезистентности, дисфункции β -клеток, стимуляция глюконеогенеза и гликогенолиза в печени [67, 136].

Однако исследований, посвященных стероид-индуцированной гипергликемии в остром периоде COVID-19, крайне мало.

В исследовании коллектива авторов под руководством В. В. Салухова, у госпитализированных пациентов с COVID-19 изучалась когорта из 280 пациентов, у которых 67% (N=188) в стационаре выявились нарушения углеводного обмена.

Наблюдение проводилось в период стационарного лечения и через 6 месяцев после выписки. Исследователями было выделено 3 группы: группа с установленным диагнозом СД2, куда вошли 56 (20%) пациентов, группа со стероид-индуцированной гипергликемией – 95 (34%) пациентов, группа со стрессовой гипергликемией – 20 (7%) пациентов, с недиагностированным ранее СД – 17 (6%) пациентов. Стероид-индуцированная гипергликемия в остром периоде была установлена на основании уровня гликемии натощак в диапазоне 7,1-8,86 ммоль/л на фоне применения глюкокортикостероидов и при уровне HbA_{1c} <6,5%. Далее, в постковидном периоде через 6 месяцев, проводилась верификация углеводного обмена у 41% пациентов со стероид-индуцированной гипергликемией и со стрессовой гипергликемией: у 3% впервые выявлен СД, причем только среди пациентов со стероид-индуцированной гипергликемией [33].

Стероид-индуцированная гипергликемия в условиях стационарного лечения корректируется гипогликемическими препаратами. Например, максимальное повышение уровня гликемии при лечении метилпреднизолоном установлено через 4-6 часов после его приема, поэтому для коррекции гипергликемии наиболее подходящим вариантом по продолжительности своего действия является инсулин НПХ (Нейтральный протамин Хагедорна – препарат инсулина, который содержит белок протамин для продления его действия) [121, 142, 198, 225]. Продолжительность гликемического эффекта у дексаметазона длится до 48 часов, поэтому для контроля гипергликемии рекомендованы инсулины длительного действия (инсулин гларгин или инсулин детемир) [170].

1.4.4 Вирусные инфекции и впервые возникший сахарный диабет

Рост числа сообщений о впервые выявленном диабете у лиц с COVID-19 привел к гипотезе о том, что SARS-CoV-2 оказывает непосредственное цитотоксическое действие на β -клетки островков поджелудочной железы. Ранее

установлено, что вирусные инфекции могут оказывать прямое или косвенное влияние на поджелудочную железу. Определено цитопатическое действие на клетки поджелудочной железы у таких вирусов, как вирус иммунодефицита человека, свинка, корь, цитомегаловирус, вирус простого герпеса и вирус гепатита [179]. Метаанализ 24 исследований случай-контроль показал, что энтеровирусная инфекция в значительной степени ассоциирована с развитием аутоиммунной деструкции клеток островков Лангерганса и 10-кратным увеличением риска развития СД 1 (ОШ 3,7 [2,1; 6,8]) [231]. Другой метаанализ [137] 34 исследований показал, что риск развития СД2 при вирусной инфекции гепатита С значительно повышен по сравнению с неинфицированными контрольными субъектами как в ретроспективных (ОШ 1,68 [1,15; 2,20]), так и в проспективных (ОШ 1,67 [1,28; 2,06]) исследованиях. Также наблюдался повышенный риск у пациентов, инфицированных вирусом гепатита В по сравнению с контрольной группой (ОШ 1,80 [1,20; 1,40]) [137]. Исследования островковых клеток человека показали, что вирусы Коксаки В вызывают функциональные нарушения или гибель β -клеток [155].

Ряд исследований указывают на связь между SARS-CoV-2 и нарушением углеводного обмена [14, 78, 188]. Развитие острой гипергликемии при коронавирусной инфекции может быть связано с наличием тропных к SARS-CoV-2 рецепторов АПФ2 на поверхности островковых клеток поджелудочной железы [68, 78, 79, 95]. Анализ данных с помощью секвенирования РНК (база данных GTEch) и секвенирования РНК отдельных клеток поджелудочной железы (база данных NCBI-GEO) продемонстрировал, что поджелудочная железа, в частности экзокринный отдел (ацинарные и протоковые клетки), имеют высокую экспрессию АПФ2 [68].

Однако плотность представленности рецепторов АПФ2 на поверхности β -клеток, позволяющем оказывать SARS-CoV-2 прямое цитопатическое действие, остается предметом дискуссии в силу противоречивости данных [129]. Исследователи I. Kusmartseva и соавт. (2020) в экспериментальной работе проанализировали наборы данных scRNA-seq поджелудочной железы и

продемонстрировали преимущественную экспрессию АПФ2 на поверхности эпителия протоков и эндотелиоцитов микрососудистого русла поджелудочной железы, в то время как мРНК АПФ2 на поверхности клеток островков Лангерганса обнаруживалась в низких концентрациях. Таким образом, авторы пришли к выводу, что «заражение эндокринных клеток поджелудочной железы SARS-CoV-2 через АПФ2 является маловероятным вариантом развития НУО во время COVID-19» (Чжан Чэнь, 2024) [129].

Согласно теории прямого цитопатического действия коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома 2, β -клетка подвергается деструкции – запрограммированному пироптозу, что в зависимости от масштаба пораженных клеток может привести к инсулинопении. Провоспалительные цитокины и другие компоненты системной воспалительной реакции, спровоцированные SARS-CoV-2, могут также непосредственно вызывать воспаление и повреждение β -клеток поджелудочной железы [164].

Дегенеративные изменения островков Лангерганса были отмечены при вскрытии у трех пациентов, умерших от COVID-19 [65]. На поражение экзокринной части указывают данные о повышении уровня амилазы и липазы у пациентов с легкой формой НКИ в 1,85% случаях и в 17% у пациентов с тяжелой формой НКИ [65]. При этом в данном исследовании у пациентов наблюдались симптомы острого панкреатита, а при визуализации поджелудочной железы методом компьютерной томографии отмечались изменения в поджелудочной железе, в виде увеличения или расширения её протоков без острого некроза.

В исследование S. H. Shaharuddin и соавт. (2021) разработан новый метод получения предшественников поджелудочной железы из человеческих индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (iPSC – induced pluripotent stem cells), которые могут быть дифференцированы в эндокринные (островковые β -клетки) и экзокринные (ацинарные и протоковые) клетки. Установлено, что SARS-CoV-2 способен проникать и вызывать инфекцию полученных культур поджелудочной железы. Транскриптомный анализ инфицированных культур поджелудочной железы подтвердил, что SARS-CoV-2 захватывает рибосомный

аппарат в этих клетках. В β -клетках культуры iPSC наблюдалась низкая экспрессия АПФ2 [114].

Коллективом исследователей С. Т. Wu и соавт. (2021) был проведен большой экспериментальной исследовательской работы по анализу тропности SARS-CoV-2 к β -клеткам [194]. Были оценены уровни экспрессии АПФ2, мембрано-связанной сериновой протеазы 2, нейролипина 1, рецептора трансферрина и фурина в трех ранее опубликованных наборах данных секвенирования РНК отдельных клеток (RNA-seq), чтобы оценить их экспрессию в β -клетках и α -клетках. Выявлена низкая экспрессия транскриптов АПФ2 и мембрано-связанной сериновой протеазы 2 и высокая экспрессия транскриптов других факторов входа SARS-CoV-2: нейролипина 1, рецептора трансферрина 1 и фурина. При оценке экспрессии методом окрашивания, в образцах аутопсии поджелудочной железы от 5 доноров, не являющихся носителем COVID-19, с отрицательным результатом теста ПЦР: обнаружена достоверная экспрессия белков нейролипина 1 и рецептора трансферрина 1 только в β -клетках, при отсутствии в α -клетках. Предварительная инкубация антител против нейролипина 1 и рецептора трансферрина 1 с иммунизирующими пептидами подтвердила специфичность результата. Далее островки Лангерганса, выделенные у здоровых доноров, были *ex vivo* заражены SARS-CoV-2, где было отмечено преимущественное инфицирование β -клеток. Также, учитывая селективно высокую экспрессию нейролипина 1 в β -клетках, было проведено его ингибирование селективным агонистом (EG00229) *in vitro*, что действительно снизило эффекты SARS-CoV-2. Данный результат ещё раз подтвердил критическую роль белка нейролипина 1 в повышенном тропизме SARS-CoV-2 к панкреатическим β -клеткам. Затем исследователи изучили образцы аутопсии поджелудочной железы от 9 пациентов, умерших от тяжелых осложнений, связанных с COVID-19, и выявили, что поджелудочная железа у 7 из 9 этих пациентов имела вирусную позитивность SARS-CoV-2, измеренную с помощью ОТ-ПЦР. При сравнительном анализе экспрессии АПФ2 на поверхности β -клеток у пациентов с коронавирусной инфекцией и без нее не выявлено статистически значимых различий, уровень экспрессии АПФ у пациентов с

COVID-19 оставался низким, при этом уровень нейролипина 1 у них повышался. С целью оценки влияния SARS-CoV-2 на функцию β -клеток поджелудочной железы, исследователи количественно оценили содержание инсулина и секрецию инсулина, стимулированную глюкозой, в инфицированных островках. Наблюдалось снижение содержания инсулина в островках, инфицированных SARS-CoV-2. Также было продемонстрировано, что SARS-CoV-2 может напрямую вызывать гибель β -клеток, через сигнальный путь JNK-MAPK [194].

Оценка инсулинорезистентности и гиперстимуляции β -клеток после COVID-19 в работе Montefusco L. и др. [69] продемонстрировала, что «... у пациентов с COVID-19 средние уровни инсулина натощак, проинсулина, С-пептида, индексы HOMA-B и HOMA-IR были значительно выше по сравнению со здоровыми контрольными лицами. Интересно, что у пациентов с COVID-19 наблюдались значительно более высокие значения AUC для инсулина и С-пептида в ответ на тест с аргинином по сравнению со здоровыми контрольными лицами. Кроме того, у пациентов, выздоровевших от COVID-19, также наблюдались значительно более высокие уровни инсулина натощак, С-пептида, HOMA-B и HOMA-IR по сравнению со здоровыми контрольными лицами ...» [61, 55, 68]. Полученные данные продемонстрировали, что провоспалительная среда, инициированная цитокиновым штормом, а также характеризующаяся повышенным уровнем контринсулярных гормонов, вызывает резистентность к инсулину и дисфункцию β -клеток, как показано для диабета 2 типа [68].

Таким образом, влияние SARS-CoV-2 на β -клетки является доказанным фактом, но до конца неизученным.

Распространенность гипергликемии и впервые возникшего диабета на фоне НКИ являются новыми открытиями и представляют большой интерес во всем мире. Исследователей интересует, имеет ли впервые возникший диабет в остром периоде COVID-19 постоянный характер или транзиторный, поскольку данные о долгосрочном наблюдении за пациентами, у которых впервые диагностирован СД, ограничены. Поэтому состояние углеводного обмена в постковидном периоде должно быть оценено согласно международным клиническим рекомендациям по

диагностике НУО – на основании уровня глюкозы натощак, перорального глюкозотолерантного теста или HbA1c [90].

Учитывая высокую распространенность гипергликемий на фоне COVID-19, является актуальным и важным изучение влияния SARS-CoV-2 на состояние углеводного обмена не только в остром периоде для своевременной диагностики и снижения рисков глюкозотоксичности, для улучшения прогноза пациентов и снижения нагрузки на здравоохранение.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Изучаемая популяция и дизайн исследования

Диссертационная работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России) (ректор – академик РАН Павлов В.Н.) на кафедре эндокринологии (заведующая кафедрой – д.м.н., профессор Моругова Т.В.).

Научная работа выполнена в соответствии с «Хельсинской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации» (от 1694 г., пересмотр от 2013 г.), «Правилами клинической практики в Российской Федерации» и приказа Минздрава РФ №200н от 01.04.2016 г., регламентирующими этические принципы медицинских исследований с участием человека. Протокол и дизайн исследования одобрены Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (заседание №2 от 28 февраля 2024 года), председатель – д.м.н., профессор Хасанов А.Г.).

Первый этап исследования проводился ретроспективно на базе Инфекционного госпиталя клиники ФГБОУ ВО Башкирского государственного медицинского университета Минздрава России. Проанализировано 2504 историй болезни пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19 с 16 апреля 2020 года по 31 января 2021 года, во время первой волны COVID-19 (Альфа).

Отбор пациентов проводился с учетом критериев включения и исключения. Общим критерием включения в исследование являлась госпитализация в специализированное отделение для лечения COVID-19 с «диагнозом COVID-19. При этом диагноз COVID-19 подтверждался на основании идентификации РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот» [20] и/

или наличия клинических проявлений в сочетании с характерными изменениями в легких по данным компьютерной томографии согласно действующим на момент госпитализации регламентирующим документам [38, 39, 40].

Критериями исключения в исследование были возраст младше 18 лет, беременность, лактация.

Контрольная группа (пациенты без нарушения углеводного обмена в анамнезе)

Критерии включения в контрольную группу:

1. Отсутствие нарушений углеводного обмена в анамнезе.

Критерии исключения для контрольной группы:

1. Наличие лабораторных признаков нарушений углеводного обмена в анамнезе (гипергликемия, повышение HbA1c)
2. Наличие лабораторных признаков нарушений углеводного обмена (гипергликемия) в острый период COVID-19.

Сахарный диабет 2 типа

Критерии включения в группу сравнения:

1. Установленный ранее диагноз сахарного диабета 2 типа.

Критерии исключения для группы сравнения:

1. Другие типы СД (СД1, гестационный СД и т.д.), кроме СД2.
2. Предиабет (нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), нарушение гликемии натощак (НГН)).

Впервые выявленная гипергликемия

Критерии включения в группу сравнения:

1. Повышение уровня гликемии $\geq 6,1$ ммоль/л в венозной плазме натощак в острый период COVID-19.

Критерии исключения для группы сравнения:

1. Нарушение углеводного обмена в анамнезе (СД любого типа, предиабет – НТГ, НГН).

По результатам оценки данных анамнеза, клинико-лабораторных обследований и согласно критериям включения и исключения сформированы 3 группы исследования:

I группа – контрольная – пациенты без нарушения углеводного обмена.

II группа – группа сравнения – пациенты с впервые выявленной гипергликемией во время стационарного лечения острой фазы COVID-19.

III группа – группа сравнения – пациенты с установленным ранее диагнозом сахарный диабет 2 типа.

Всего 39 пациентов были исключены на основании вышеизложенных критериев.

Для оценки роли липидного обмена в исходах стационарного лечения и постковидного периода, проведен поиск показателей общего холестерина, определенных до госпитализации по поводу COVID-19, поскольку в остром периоде COVID-19 в стационаре показатели липидного спектра не определялись.

Второй этап исследования – проспективный, отслеживались случаи повторных госпитализаций, сердечно-сосудистых событий и смерти в течение 12 месяцев после выписки из Инфекционного госпиталя, а также у пациентов с нормогликемией и впервые выявленной гипергликемией в остром периоде COVID-19 после завершения стационарного лечения, в постковидный период до 1 августа 2024 года отслеживались случаи установки диагноза СД2, НТГ, НГН. С целью динамического наблюдения использовалась единая государственная информационная система в сфере здравоохранения. Пациентам, у которых не проверяли состояние углеводного обмена в постковидном периоде, которые не обращались в медицинские учреждения, не проходили диспансеризацию и профилактические медицинские осмотры, были совершены телефонные визиты. Также пациентов с ВВГ в период с 1 мая 2024 года по 1 августа 2024 года приглашали на определение уровня гликированного гемоглобина.

Дизайн исследования представлен на рисунке 3.

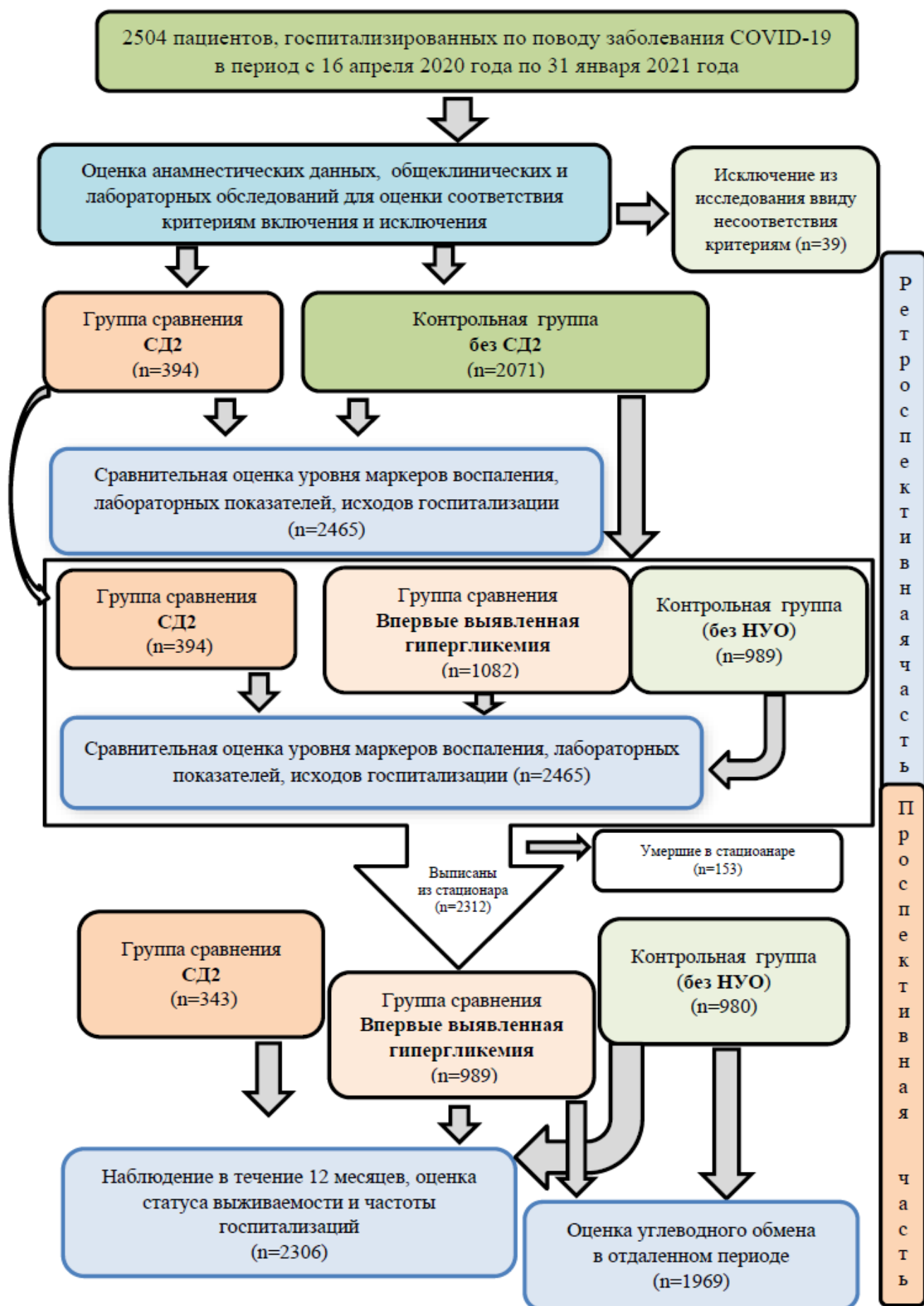


Рисунок 3 – Дизайн исследования

2.2 Методы исследования

2.2.1 Общеклинические методы обследования и определение специфических воспалительных маркеров

У пациентов при поступлении в Инфекционный госпиталь COVID-19 согласно действующим алгоритмам [38, 39, 40] проведен подробный сбор жалоб и анамнеза [14], физикальное обследование с установлением степени тяжести (оценка видимых слизистых оболочек верхних дыхательных путей, аускультацию и перкуссию легких, пальпацию лимфатических узлов, оценка уровня сознания, измерение температуры тела, артериального давления, частоты сердечных сокращений и дыхания, сатурации кислорода, роста и веса). Оценку клинического состояния проводили с учетом протокола NEWS и временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 [38, 39, 40].

Степень дыхательной недостаточности (ДН) при госпитализации определяли согласно классификации по уровню газометрических показателей: ДН 0 степени – уровень сатурации $SpO_2 > 95\%$, ДН I степени – уровень сатурации $SpO_2 90-97\%$, ДН III степени – уровень сатурации $SpO_2 75-89\%$ [1].

Лабораторное обследование включало общий (клинический) и биохимический анализ крови, коагулограмму, анализ специфических воспалительных маркеров (интерлейкина-6, ферритина, СРБ, прокальцитонина). Расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕПІ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration): $СКФ (мл/мин/1,73м^2) = 142 \times \min(S_{кр}/k, 1)^\alpha \times \max(S_{кр}/k, 1)^{-1.200} \times 0.9938^{\text{Возраст}} \times 1.012$ (где $S_{кр}$ = стандартизированный сывороточный креатинин в мг/дл, $k = 0,7$ (для женщин) или $0,9$ (для мужчин), $\alpha = -0,241$ (женщина) или $-0,302$ (мужчина), $\min(S_{кр}/k, 1)$ — минимум $S_{кр}/k$ или $1,0$, $\max(S_{кр}/k, 1)$ — это максимум $S_{кр}/k$ или $1,0$; возраст (лет) [159].

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле:

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{масса тела (кг)}}{\text{рост (м}^2\text{)}}$$

Индекс коморбидности Чарлсона (CCI – Charlson Comorbidity Index) высчитывали с учетом следующих параметров: «возраст, инфаркт миокарда, застойная сердечная недостаточность, заболевания периферических сосудов, цереброваскулярные заболевания, деменция, хронические заболевания легких, ревматологические заболевания, язвенная болезнь, заболевания печени, сахарный диабет, гемиплегия, СПИД, заболевание почек, злокачественное новообразование, лейкоз, лимфома» [30]. К каждому клиническому состоянию присваивались баллы (1-6 баллов), которые в конечном итоге суммировались [86].

2.2.2 Диагностика инфицирования вирусом SARS-CoV-2 с помощью полимеразной цепной реакции

Этиологическая диагностика «SARS-CoV-2 проводилась методом обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР) при помощи иммунохимического анализатора «Abbot Architect i2000» (Abbott, США) и набора реагентов для выявления РНК SARS-CoV-2 (ООО «ДНК-Технология ТС», Россия). Материалом исследования были мазки из носо- и ротоглотки, помещенные в одну пробирку с целью увеличения концентрации вируса. Забор материала проводился стерильным тампоном, который после взятия материала помещался в стерильную пластиковую пробирку с транспортной средой.

Взятие диагностического материала осуществлялось в соответствии с требованиями и правилами к работе с материалами, потенциально инфицированными возбудителями II группы» [39, 40].

2.2.3 Компьютерная томография органов грудной клетки

Для визуализации органов грудной клетки использовалась система комбинированной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии/ компьютерной томографии (ОФЭКТ/КТ) «Discovery NM/CT 670», производства Соединенных Штатов Америки.

Соответственно анатомическому строению легких, определяли объем поражения легочной ткани (рентгенологический симптом «матового стекла» в левой верхней, левой нижней, правой верхней, правой средней, правой нижней долях) [39, 40, 96].

2.2.4 Методы исследования отдаленных результатов

После завершения стационарного лечения по поводу новой коронавирусной инфекции в инфекционном госпитале Клиники БГМУ продолжалось наблюдение за пациентами в динамике. Через 12 месяцев в единой информационной системе – в республиканской медицинской информационно-аналитической системе Республики Башкортостан проведен сбор информации о случаях развития инфаркта миокарда (ОИМ), острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и заболеваний, не относящихся к ССЗ, смерти.

В течение постковидного периода, после выписки из стационара и до 1 августа 2024 года продолжалось отслеживание случаев установки диагноза, связанного с нарушением углеводного обмена – СД2, НТГ, НГН. У пациентов с ВВГ были проведены телефонные визиты и определение уровня гликированного гемоглобина в период с 1 мая 2024 года по 1 августа 2024 года.

Исследование уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) в постковидном периоде проводили иммунотурбидиметрическим методом с использованием набора реагентов «Гликогемоглобин латекс» (АО «Вектор-Бест», Россия).

Клинический диагноз СД2, НТГ, НГН устанавливался по концентрации глюкозы в плазме крови натощак, спустя 2 часа после проведения ПГТТ, либо по уровню HbA1c (Всемирная организация здравоохранения, 1999-2013 гг.) [2].

2.3 Методы статистического анализа данных

В программе Microsoft Excel 2010 была сформирована база данных, куда вносились данные общеклинических, лабораторно-инструментальных методов исследования при госпитализации и данные о конечных точках при наблюдении в динамике. Для статистического анализа полученных данных использовалась программа MedCalc 20.215 (MedCalc Software Ltd, Бельгия). С целью выбора адекватных методов статистической обработки (параметрических/непараметрических) все вариационные ряды проверены на предмет соответствия нормальному распределению с применением критерия Колмогорова-Смирнова [24]. Поскольку распределение данных было ассиметричным и не соответствовало нормальному, то для описания количественных данных использовали медиану (Me) и межквартильный размах [Q1; Q3]. Парное сравнение ряда количественных данных из независимых выборок проводили непараметрическим методом Манна-Уитни, а для сравнения трех групп использовали тест Краскела-Уоллиса, где критерием наличия статистически значимых различий сравниваемых данных было $p < 0,05$ [13, 24].

Категориальные переменные представлены в виде абсолютных чисел и соответствующих им частот n (%), их различия между группами оценивались по критерию Хи-квадрат χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность или точного критерия Фишера для четырехпольных таблиц [19].

Взаимосвязь количественных признаков анализировалась с использованием коэффициента корреляции Спирмена (r) с p -значением и 95% ДИ для r . Для анализа связи качественных признаков рассчитывался показатель отношения шансов (ОШ, в английской литературе - Odds Ratio (OR) и его 95% доверительный интервала (ДИ, в английской литературе - Confidence Interval (CI). Значение ОШ $>1,0$ расценивали как положительную ассоциацию показателя с изучаемым признаком («фактор предрасположенности»). При проверке гипотез критический уровень значимости считали $p < 0,05$ [1313].

«Прогностические модели сконструированы с использованием метода многофакторного логистического регрессионного анализа с построением ROC-кривых (англ. receiver operating characteristic – рабочая характеристика приемника) с определением чувствительности и специфичности изучаемых предикторов» [31]. Количественная оценка данных ROC-анализа проведена при помощи показателя AUC (англ. area under ROC curve – площадь под ROC-кривой). Площадь под ROC-кривой, соответствующая диапазону 0,9-1,0 свидетельствует об отличном качестве модели, 0,8-0,9 – очень хорошем, 0,7-0,8 – хорошем, от 0,6 до 0,7 – среднем, от 0,5 до 0,6 – неудовлетворительном [13, 19, 24, 46].

Для выявления факторов риска внутрибольничной смертности у больных СД2 использовали многомерную логистическую регрессию, коэффициенты которой оценивали методом максимального правдоподобия. Сначала для каждой переменной строилась одномерная регрессионная модель и выбирались коэффициенты менее $p < 0,05$. Для лучшей интерпретации результатов моделирования на основе расчета отношений шансов значимые предикторы риска были предварительно бинаризованы, то есть преобразованы в номинальные переменные по принципу $>/<$ порога отсечения. Пороговая точка для каждого признака была найдена на основе ROC-анализа. Качество логистической регрессии контролировалось на основе коэффициента детерминации Макфаддена (R^2MF) и значимости уравнения регрессии в целом (критерий отношения правдоподобия (LR).

«Для эквивалентности распределения по выбранным ключевым характеристикам групп сравнения и устранения систематической ошибки отбора использовали метод сопоставления показателей соответствия (Propensity Score Matching, PSM)» [22, 41].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Результаты исследования в острую фазу COVID-19

3.1.1 Клиническая характеристика госпитализированных пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией

Проведен анализ клинической картины и коморбидной патологии на момент госпитализации у включенных в исследование пациентов с COVID-19 (N=2465), данные представлены в таблицах 1-5.

Таблица 1 – Распределение пациентов по полу, возрасту, ИМТ и длительности госпитализации

Показатели	Me [Q1; Q3] или n (%)
Количество пациентов	2465 (100%)
Пол, М/Ж	1059/1406 (43%/57%)
Возраст, лет	59 [48; 67]
Койко-дни	11 [9; 13]
Продолжительность заболевания, дней	18 [15; 22]
Выписаны/ умерли в стационаре	2312/ 153 (93,8%/ 6,2%)
Индекс массы тела, кг/м ²	28 [25,0; 31,8]

В общей группе пациентов преобладали представители женского пола, медиана возраста составила 59 лет [48; 67], что согласуется с данными других исследователей [58], стационарное лечение в среднем длилось 11 дней [9; 13]. Для 153 пациентов стационарное лечение завершилось летальным исходом (6,2%). Медиана индекса массы тела исследуемых составила 28 кг/м² [25,0; 31,8] (Таблица

1). У большинства пациентов – 1546 (75%), ИМТ был выше 25 кг/м², то есть большинство имели избыточный вес или ожирение.

При госпитализации слабость, кашель, ломота в теле, одышка при физической нагрузке и одышка в покое были самыми распространенными жалобами. Также пациентов беспокоила головная боль, исчезновение запахов (аносмия) и вкуса, снижение аппетита, тошнота, боль в грудной клетке, диарея, потливость, головокружение, озноб, заложенность носа, насморк, боль в горле, бессонница, запоры, что согласуется с результатами других наблюдений [35, 99, 166, 202]. Некоторые пациенты (0,7%) не могли активно предъявлять жалобы из-за тяжести состояния (Таблица 2).

Таблица 2 - Жалобы и клинические симптомы при госпитализации

Жалобы	Количество пациентов n (%)
Слабость	2338 (95,8%)
Кашель	2099 (86%)
Ломота в теле	1673 (68,6%)
Одышка при нагрузке	904 (37%)
Одышка в покое	835 (34,2%)
Заложенность в грудной клетке	580 (23,8%)
Головная боль	244 (10,0%)
Аносмия	237 (9,7%)
Снижение аппетита	162 (7,9%)
Тошнота	131 (6,4%)
Боль в грудной клетке	145 (5,9%)
Диарея	103 (4,2%)
Снижение вкуса	103 (4,2%)
Потливость	84 (3,4%)
Головокружение	66 (3,2%)
Озноб	57 (2,8%)
Заложенность носа	52 (2,6%)
Насморк	34 (1,7%)
Боль в горле	30 (1,5%)
Бессонница	13 (0,6%)
Запоры	5 (0,4%)
Не предъявляют из-за тяжести состояния	18 (0,7%)

Согласно данным анамнеза догоспитального этапа течения заболевания температура тела в среднем повышалась до 38,3⁰С [38,0; 39,0]. Пациенты поступали в госпиталь чаще в состоянии средней степени тяжести – 2075 (87,7%) и с дыхательной недостаточностью первой степени – 1536 (65,3%). По данным компьютерной томографии медиана площади поражения легких составила 40% [28; 52]. Некоторые пациенты нуждались в респираторной поддержке: 4,9% ИВЛ и 1,8% в НИВЛ [50]. В среднем медиана продолжительности ИВЛ составила 5 дней [2; 11] (Таблица 3).

Таблица 3 - Респираторные показатели при поступлении

Показатели	Me [Q1; Q3] или n (%)
Температура тела, ⁰ С	38,3 [38,0; 39,0]
% поражения легких (по КТ)	40 [28;52]
<i>Степени тяжести:</i>	
Легкой степени тяжести	9 (0,4%)
Средней степени тяжести	2075 (87,7%)
Тяжелой степени тяжести	279 (11,8%)
Крайне тяжелой степени тяжести	3 (0,1%)
<i>Дыхательная недостаточность:</i>	
ДН 0 степени	307 (13,0%)
ДН 1 степени	1536 (65,3%)
ДН 2 степени	330 (14,0%)
ДН 3 степени	180 (7,7%)
Дни вентиляции	5 [2;11]
Неинвазивная вентиляция легких	2350/43 (98,2%/1,8%)
Интубация	2273/116 (95,1%/4,9%)

У многих пациентов в анамнезе отмечались сопутствующие патологии, поэтому был рассчитан индекс коморбидности Чарлсона (CCI). Медиана CCI составила 2 балла [1;3]. Самыми распространенными сопутствующими заболеваниями были артериальная гипертензия (42,8%), ожирение (29,8%), СД2 (16%), ишемическая болезнь сердца (ИБС) (11,7%), хроническая сердечная

недостаточность (ХСН) (10,5%), хроническая болезнь почек (ХБП) (4,1%), а также инфаркты (3,9%) и инсульты (2,7%) в анамнезе (Таблица 4).

Таблица 4 – Распространённость сопутствующей патологии в исследуемой группе

Сопутствующие заболевания	n (%)
Артериальная гипертензия	1032 (42,8%)
Ожирение	732 (29,8%)
Сахарный диабет 2 типа	394 (16%)
Ишемическая болезнь сердца	283 (11,7%)
Сердечная недостаточность	252 (10,5%)
Хроническая болезнь почек	98 (4,1%)
ПИКС (инфаркты в анамнезе)	95 (3,9%)
ПОНМК (инсульты в анамнезе)	66 (2,7%)
ХОБЛ	79 (3,3%)

3.1.2 Клинико-лабораторная характеристика и сравнение групп госпитализированных пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией и сахарным диабетом 2 типа и без сахарного диабета

Исходные характеристики и лабораторные показатели 2465 госпитализированных пациентов на момент поступления представлены в таблицах 5-6. Медиана возраста исследуемой популяции составила 59 лет [48; 67]. В группе СД2 медиана возраста была больше – 66 лет [60; 72], чем в группе без диабета (контрольная COVID-19) — 57 [46; 66] лет ($p < 0,0001$). Общая когорта составила 1059 мужчин (43,0%) и 1406 женщин (57,0%): в группе СД2 - 131 мужчин (33,2%) и 263 (66,8%) женщин, а также 928 мужчин (44,8%) и 1143 (55,2%) женщин в контрольной группе COVID-19 ($p < 0,0001$). Распространенность установленного СД при поступлении в стационар составила 16,8%, а СД2 - 16% у пациентов с лабораторно подтвержденным COVID-19, что коррелирует с предыдущими публикациями [92, 103, 208].

Таблица 5 – Клинико-анамнестическая сравнительная характеристика пациентов с COVID-19 и без СД и с СД2

Параметры	СД(-), N=2071	СД2(+), N=394	p
	Me [Q1; Q3] или n (%)		
Пол, мужчины/женщины	928 (44,8%) / 1143 (55,2%)	131 (33,2%) / 263 (66,8%)	<0,0001
Возраст, лет	57 [46; 66]	66 [60; 72]	<0,0001
Длительность госпитализации, койко-дни	11 [9; 13]	11 [9; 14,0]	0,0033
Продолжительность заболевания, дни	18 [15; 22]	18 [14; 23]	0,1889
Продолжительность болезни до госпитализации, дни	7 [5; 10]	7 [6; 10]	0,9112
Исход стационарного лечения, выписались/умерли	1969 (95,1%)/ 102 (4,9%)	343 (87,1%)/ 51 (12,9%)	<0,0001
<i>Жалобы при госпитализации:</i>			
слабость	2010 (98,1%)	328 (83,5%)	<0,0001
кашель	1818 (88,8%)	281 (71,5%)	<0,0001
ломота в теле	1468 (71,7%)	205 (52,2%)	<0,0001
одышка при нагрузке	763 (37,3%)	141 (35,9%)	0,6447
одышка в покое	700 (34,2%)	135 (34,4%)	0,9939
заложенность в грудной клетке	493 (24,1%)	87 (22,1%)	0,4468
температура тела, °C	38,4 [38; 39]	38,0 [38; 39]	0,0314
<i>Тяжесть состояния:</i>			
Легкой степени тяжести	9 (0,05%)	0	<0,0001
Средней степени тяжести	1804 (88,9%)	271 (80,7%)	<0,0001
Тяжелой степени тяжести	214 (10,6%)	65 (19,3%)	<0,0001
Крайне тяжелой степени тяжести	3 (0,15%)	0	<0,0001
<i>Дыхательная недостаточность:</i>			
ДН 0 степени	288 (14,3%)	19 (5,7%)	<0,0001
ДН 1 степени	1326 (65,7%)	210 (62,7%)	<0,0001
ДН 2 степени	271 (13,4%)	59 (17,6%)	<0,0001
ДН 3 степени	133 (6,6%)	47 (14%)	<0,0001
<i>Исследования в госпитале</i>			
Индекс массы тела, кг/м ²	27,7 [24,8; 31,2]	30,5 [26,7; 34,6]	<0,0001
Поражение легких (по КТ, %)	40 [25; 52]	40 [28; 56]	0,0014
Неинвазивная вентиляция легких	28 (1,37%)	15 (4,45%)	0,0002
Интубация	81 (3,9%)	35 (10,4%)	<0,0001
Продолжительность вентиляции, дни	5 [2; 11]	6 [2,5; 10,5]	0,7702
<i>Сопутствующие заболевания</i>			
Артериальная гипертензия	763 (36,8%)	269 (68,3%)	<0,0001

Продолжение Таблицы 5

Параметры	СД(-), N=2071	СД2(+), N=394	p
	Me [Q1; Q3] или n (%)		
Ожирение	581 (28,1%)	151 (38,3%)	<0,0001
Ишемическая болезнь сердца	193 (9,3%)	90 (22,8%)	<0,0001
Сердечная недостаточность	175 (8,5%)	77 (19,5%)	<0,0001
Хроническая болезнь почек	43 (2,1%)	55 (14,0%)	<0,0001
ПИКС (инфаркты в анамнезе)	58 (2,8%)	37 (9,4%)	<0,0001
ПОНМК (инсульты в анамнезе)	46 (2,2%)	20 (5,1%)	0,0003
ХОБЛ	72 (3,5%)	7 (1,8%)	0,2294
Индекс коморбидности Чарлсона, баллы	1 [0; 3]	4 [3; 5]	<0,0001

Примечание: ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ПОНМК – последствия острого нарушения кровообращения, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

Пациенты без диабета чаще жаловались по сравнению с пациентами с СД2 на слабость (98,1% против 83,5%), кашель (88,7% против 71,5%) и ломоту в теле (71,7% против 52,2%).

Пациенты с СД2 относительно чаще поступали в тяжелом состоянии (19,3% против 10,6% при $p < 0,0001$) и с более выраженной дыхательной недостаточностью 2 и 3 степени (17,6% против 13,4% и 14,0% против 6,6% при $p < 0,0001$) по сравнению с контрольной группой. Медиана доли поражения легких в группе СД2 составила 40% [28; 56], а в контрольной группе - 40% [25; 52] ($p = 0,0014$). Также больных СД2 чаще переводили на НИВЛ и ИВЛ: 4,45% против 1,37% ($p = 0,0002$) и 10,4% против 3,9% ($p < 0,0001$), соответственно. При этом ИВЛ в обеих группах выполнялась чаще, чем НИВЛ. Продолжительность вентиляции легких в исследуемых группах статистически не различалась. Медиана пребывания в стационаре в группе с СД2 составила 11 дней [9; 14] по сравнению с 11 дней [9; 13] в контрольной группе ($p = 0,00033$), а медианы продолжительности болезни до госпитализации не различались и составили 7 [6; 10] и 7 [5; 10] дней соответственно ($p = 0,9112$).

Ранее существовавшая артериальная гипертензия (68,3% против 36,8%, $p < 0,0001$), ожирение (38,3% против 28,1%, $p < 0,0001$), ишемическая болезнь сердца (22,8% против 9,3%, $p < 0,0001$), хроническая сердечная недостаточность (19,5%

против 8,5%, $p < 0,0001$), инфаркт миокарда (9,4% против 2,8% при $p < 0,0001$), и острое нарушение мозгового кровообращения (5,1% против 2,2% при $p = 0,0003$), а также хроническая болезнь почек (14,0% против 2,1%, $p < 0,0001$) чаще встречались в группе СД2 по сравнению с группой без диабета.

Индекс коморбидности Чарлсона был выше у больных СД2 по сравнению с пациентами без СД: 4 балла [3; 5] против 1 балла [0; 3] ($p < 0,0001$).

Таблица 6 – Сравнительный анализ лабораторных показателей пациентов с COVID-19 без СД и с СД2

Параметры	СД(-), N=2071	СД2(+), N=394	p
	Me [Q1; Q3]		
Гематокрит, %	39,6 [36,7; 42,5]	38,7 [35,5; 42,2]	0,0033
Гемоглобин, г/л	133 [123; 142]	130 [120; 140]	0,0092
Нейтрофилы, $\cdot 10^9/\text{л}$	4,01 [2,6; 7,0]	4,3 [2,97; 7,2]	0,0252
Лимфоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	1,11 [0,8; 1,6]	1,08 [0,8; 1,5]	0,1315
Моноциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,34 [0,18; 0,56]	0,35 [0,2; 0,55]	0,7548
Тромбоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	195 [153; 258]	191 [149,5; 248]	0,3908
СОЭ, мм/ч	30 [19; 42]	35 [24; 47]	$< 0,0001$
С-реактивный белок, мг/л	24 [0,0; 57,5]	42 [14; 79,6]	$< 0,0001$
Прокальцитонин, нг/л	0,09 [0,05; 0,17]	0,14 [0,07; 0,31]	$< 0,0001$
Общий белок, г/л	65,8 [60,2; 71,6]	66,6 [63,2; 72,03]	0,1789
Альбумин, г/л	40,9 [38,1; 43,7]	40,4 [37,2; 42,9]	0,0136
Общий билирубин, мкмоль/л	8,1 [6,2; 11,5]	8,06 [6,0; 11,5]	0,6535
АСТ, Ед/л	28,6 [21,6; 41,2]	27,4 [20,9; 40,2]	0,1025
АЛТ, Ед/л	29,4 [19,8; 46,5]	28,2 [20,4; 41,7]	0,1552
ЛДГ, Ед/л	364 [293; 463]	385,5 [303; 483]	0,0604
Железо, мкмоль/л	8,7 [5,0; 14,9]	7,7 [4,6; 12,2]	0,0011
Ферритин, нг/мл	370,2 [185,4; 500]	381,7 [215; 500]	0,5761
Глюкоза, ммоль/л	5,5 [4,6; 6,9]	9,4 [6,7; 13,73]	$< 0,0001$
Лактат, ммоль/л	3,1 [2,4; 4,1]	3,0 [2,2; 4,1]	0,1254
КФК, Ед/л	108 [61; 218]	113,0 [67; 227]	0,2450
Щелочная фосфатаза, Ед/л	165,1 [135,6; 203,2]	172,1 [140,6; 212,2]	0,1023
Мочевина, ммоль/л	5,4 [4,3; 6,8]	6,9 [5,2; 9,1]	$< 0,0001$
СКФ, мл/мин/м ²	71 [60; 81,5]	62 [50; 73]	$< 0,0001$
Д-димер, нг/мл	224 [0; 433]	314 [146,3; 583,3]	$< 0,0001$
МНО	1,02 [0,96; 1,11]	1,05 [0,97; 1,15]	0,0007
Протромбиновое время, сек	13,8 [13,0; 14,9]	14,0 [13,1; 14,9]	0,2381
Натрий, ммоль/л	143 [141; 144]	142 [140; 144]	$< 0,0001$
Калий, ммоль/л	4,2 [3,9; 4,4]	4,3 [3,9; 4,6]	0,0006

Продолжение Таблицы 6

Параметры	СД(-), N=2071	СД2(+), N=394	p
	Me [Q1; Q3]		
Интерлейкин-6, пг/мл	6,1 [1,2; 24,9]	8,1 [1,7; 27,3]	0,1848
Примечание: СОЭ - скорость оседания эритроцитов, АСТ - аспартатаминотрансфераза, АЛТ - аланинаминотрансфераза, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, КФК – креатинфосфокиназа, СКФ - скорость клубочковой фильтрации, МНО - международное нормализованное отношение			

Тест Манна-Уитни выявил существенные различия СКФ в исследуемых группах: в группе с СД2 СКФ составила 62 мл/мин/1,73 м², а в группе без диабета – 71 мл/мин/1,73м² (p <0,0001) при поступлении. Уровень мочевины в группе СД2 был достоверно выше, чем в группе контроля: 6,9 ммоль/л против 5,4 ммоль/л (p <0,0001). Уровень венозной гликемии плазмы натощак (ГПН) в группе СД2 также был ожидаемо выше: 9,4 ммоль/л против 5,5 ммоль/л (p <0,0001). Медианное значение СРБ в группе СД2 составило 42 мг/л, а в группе без диабета — значительно ниже — 24 мг/л (p <0,0001). Сравнение медианы альбумина показало достоверные различия между исследуемыми группами: 40,4 г/л [39,7; 41,0] при СД2 против 40,9 г/л [40,6; 41,2] в контроле, p = 0,0136.

Тенденция к более выраженному цитокиновому ответу наблюдалась у больных СД2 по сравнению с больными без сахарного диабета: уровень интерлейкина-6 составил 8,1 пг/мл [1,7; 27,3] против 6,1 пг/мл [1,2; 24,9] соответственно (p = 0,1848). Прокальцитонин, по данным анализа Манна-Уитни, был достоверно выше у пациентов с СД2, т. е. 0,14 нг/л, по сравнению с лицами без СД2, т. е. 0,09 нг/л (p <0,0001).

Таким образом, при сравнении пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией с СД2 и без СД, у пациентов с СД2 наблюдается несоответствующая тяжести течения менее выраженная клиническая картина. В то время как по результатам клинико-лабораторных исследований отмечается более выраженная дыхательная недостаточность, гиперцитокиновый ответ, снижение функции почек.

3.1.3 Госпитальная смертность пациентов с сахарным диабетом 2 типа от COVID-19

Общая стационарная летальность составила 6,2% и была почти в три раза выше у больных СД2 по сравнению с пациентами без диабета: 12,94% против 4,93% ($p < 0,0001$). Учитывая высокую смертность в нашей исследуемой когорте и исходя из данных других исследований, была проведена оценка предикторов летального исхода внутри группы СД2.

Пациенты с летальным исходом COVID-19 в группе СД2 были старше выживших – 71 лет [66,3; 78,5] против 65 лет [59; 71], ($p < 0,0001$). Гендерных различий в данной группе выживших и умерших не выявлено. Медиана индекса массы тела умерших статистически значимо выше: составила 32,7 [28,9;38] против 30,4 [26,6;34,1], $p=0,0382$ (Таблица 7).

Таблица 7 – Клинико-anamнестическая характеристика пациентов с СД2

Параметры	Выжившие СД2, N=343	Умершие СД2, N=51	p
	Me [Q1; Q3] или n (%)		
Пол, мужчины/женщины	115 (33,53%) / 228 (66,47%)	16 (31,37%) / 35 (68,63%)	0,8843
Возраст, лет	65 [59; 71]	71 [66,3; 78,5]	<0,0001
Длительность диабета, месяцы	45 [17; 83]	60 [39,8; 85,8]	0,1318
Длительность госпитализации, койко-дни	11 [9; 14]	10 [5; 16]	0,1219
Продолжительность заболевания, дни	18 [14; 23]	11 [4; 20]	<0,0001
Продолжительность болезни до госпитализации, дни	7 [6; 10]	5 [4; 8]	0,005
Индекс массы тела, кг/м ²	30,4 [26,6;34,1]	32,7 [28,9;38]	0,0382

Предъявляемы жалобы при поступлении имели одинаковый характер распространенности, и температура тела так же не различалась (достигала до 38,0⁰C [38,0;39,0] у выживших и 38,3⁰C [38,0;39,0] у умерших, $p=0,8571$).

Состояние при поступлении у 75% пациентов с летальным исходом было отмечено как тяжелое против 18,2% пациентов с положительным исходом стационарного лечения ($p < 0,0001$), так же они чаще поступали с дыхательной недостаточностью 3 степени (62,5% против 7,5%, $p < 0,0001$). Поэтому пациентам в группе умерших гораздо чаще проводили вентиляцию легких: НИВЛ (11 (28,9%) против 4 (1,3%), $p < 0,0001$) и ИВЛ (30 (81,1%) против 5 (1,7%), $p < 0,0001$) (Таблица 8).

Таблица 8 – Клинические данные пациентов с СД2 и с COVID-19

Параметры	Выжившие СД2, N=343	Умершие СД2, N=51	p
	Me [Q1; Q3] или n (%)		
<i>Степени тяжести состояния:</i>			
Средней степени тяжести	261 (88,2%)	10 (25%)	< 0,0001
Тяжелой степени тяжести	35 (18,2%)	30 (75%)	< 0,0001
<i>Дыхательная недостаточность:</i>			
ДН0	18 (6,1%)	1 (2,5%)	< 0,0001
ДН1	200 (67,8%)	10 (25,0%)	< 0,0001
ДН2	55 (18,6%)	4 (10,0%)	< 0,0001
ДН3	22 (7,5%)	25 (62,5%)	< 0,0001
% поражения легких (по КТ)	40 % [28;56]	49 % [36;64]	0,0614
pO ₂	96 [94;97]	90 [82,3;96]	0,0001
Дни вентиляции	4 [0;7]	6 [3;11]	0,2627
Неинвазивная вентиляция легких	4 (1,3%)	11 (28,9%)	< 0,0001
Интубация	5 (1,7%)	30 (81,1%)	< 0,0001

Пациенты с летальным исходом отличались высоким индексом коморбидности Чарлсона: 6 баллов [5;7] против 4 баллов [3;5], $p < 0,0001$. Отмечается статистически значимое превалирование распространенности ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, ПИКС в анамнезе, хронической болезни почек у лиц с неблагоприятным исходом (Таблица 9).

Таблица 9 – Распространённость сопутствующей патологии в исследуемой группе

Параметры	Выжившие СД2, N=343	Умершие СД2, N=51	p
	n (%)		
Артериальная гипертензия	233 (77,4%)	36 (87,8%)	0,1865
Ишемическая болезнь сердца	73 (24,3%)	17 (41,5%)	0,0309
Ожирение	131 (38,8%)	20 (39%)	0,9271
Сердечная недостаточность	62 (20,6%)	15 (36,6%)	0,0357
Хроническая болезнь почек	43 (14,3%)	12 (30,0%)	0,0209
ПИКС (инфаркты в анамнезе)	28 (9,3%)	9 (21,95%)	0,0294
ПОНМК (инсульты в анамнезе)	16 (5,3%)	4 (10%)	0,4085
ХОБЛ	5 (1,7%)	2 (5%)	0,4204

Примечание: ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ПОНМК – последствия острого нарушения кровообращения, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

Для получения прогностической модели возникновения летального исхода при тяжелом течении COVID-19 у пациентов с СД2 был проведен поиск лабораторных параметров, достоверно различающихся между группами умерших в стационаре и выписанных больных (Таблица 10).

Таблица 10 – Исходные лабораторные показатели пациентов с СД2 и с COVID-19

Параметры	Выжившие СД2, N=343	Умершие СД2, N=51	p
	Me [Q1; Q3]		
Гематокрит, %	38,6 [35,5; 42,1]	39,2 [35,5; 43,1]	0,3616
Гемоглобин, г/л	130 [119; 140]	134 [120,8; 147,3]	0,3187
Нейтрофилы, *10 ⁹ /л	4,2 [2,9; 6,8]	8,4 [3,97; 14,5]	<0,0001
Лимфоциты, *10 ⁹ /л	1,11 [0,8; 1,54]	0,92 [0,67; 1,2]	0,0369
Моноциты, *10 ⁹ /л	0,329 [0,2; 0,56]	0,398 [0,26; 0,51]	0,3435
Тромбоциты, *10 ⁹ /л	195 [153; 251,8]	164 [142; 207]	0,0241
СОЭ, мм/ч	30 [23; 46]	39 [25; 50,5]	0,2729
СРБ, мг/л	38,6 [12,0; 77,1]	75,5 [28,23; 89,4]	0,0011
Общий белок, г/л	68 [65,1; 75,7]	61,9 [54,5; 66,4]	<0,0001
Альбумин, г/л	40,6 [37,9; 43,2]	38 [35; 41,2]	0,0028
Общий билирубин, мкмоль/л	7,9 [6,0; 11,2]	9,2 [6,6; 12,7]	0,1566
Общий холестерин, ммоль/л	5,1 [4,4; 5,98]	4,2 [3,4; 5,0]	0,0049

Продолжение Таблицы 10

Параметры	Выжившие СД2, N=343	Умершие СД2, N=51	p
	Me [Q1; Q3]		
АСТ, Ед/л	28,6 [19,9; 37,9]	40,95 [25,4; 52,4]	<0,0001
АЛТ, Ед/л	28,4 [19,9; 41,4]	26,9 [22,6; 42,2]	0,5463
ЛДГ, Ед/л	382,5 [299; 462]	558 [358,8; 819]	<0,0001
КФК, Ед/л	104,5 [68; 215]	174 [62,5; 488,5]	0,0305
Щелочная фосфатаза, Ед/л	172,3 [141,3; 211,7]	160,5 [23,5; 227,6]	0,3686
Мочевина, ммоль/л	6,7 [5,1; 8,8]	9,3 [5,9; 13]	0,0001
СКФ, мл/мин/м ²	63 [52; 73]	52 [34,5; 68]	0,0004
Натрий, ммоль/л	142 [140; 144]	141 [136; 142,9]	0,0095
Калий, ммоль/л	4,3 [4,0; 4,5]	4,2 [3,8; 4,7]	0,9431
Железо, мкмоль/л	7,8 [4,8; 12,1]	5,9 [3,6; 12,9]	0,2599
Ферритин, нг/мл	354,2 [202,7; 500]	500 [411,5; 500]	0,0213
Глюкоза, ммоль/л	6,18 [6,1; 6,3]	9,46 [8,82; 10,30]	<0,0001
Лактат, ммоль/л	3,1 [2,3; 4,1]	2,55 [1,6; 3,3]	0,0519
Прокальцитонин, нг/л	0,13 [0,07; 0,1]	0,67 [0,13; 1,9]	0,0001
ИЛ-6, пг/мл	7,3 [1,57; 25,19]	27,06 [6,14; 200,65]	0,0056
Д-димер, нг/мл	303 [141; 548]	513 [186,8; 1396,3]	0,0514
МНО	1,04 [0,97; 1,14]	1,06 [0,97; 1,23]	0,3243
Протромбиновое время, сек	13,9 [13,0; 14,9]	14,4 [13,2; 16,6]	0,1500
АЧТВ	31,4 [28,7; 35,7]	33,1 [29,03; 36,6]	0,2597
Фибриноген	4,3 [3,8; 5,0]	4,6 [3,8; 5,2]	0,6386
РФМК	8,0 [6,0; 12]	7,5 [5,5; 11]	0,4001

Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, АСТ – аспаратаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, КФК – креатинфосфокиназа, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ИЛ-6 – интерлейкин-6, МНО – международное нормализованное отношение, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы

Далее для построения прогностической модели возникновения летального исхода при тяжелом течении COVID-19 у пациентов с СД2 мы использовали те факторы риска, которые достоверно различались между группами умерших в стационаре и выписанных больных, а именно возраст, СС1, показатели мочевины, СКФ, АСТ, альбумина, СРБ, креатинфосфокиназы (КФК), ЛДГ, прокальцитонина, ИЛ-6, ферритина, глюкозы, нейтрофилов, лимфоцитов, тромбоцитов и Д-димера, сопутствующие состояния, такие как ИБС и ХСН. Частота инфарктов миокарда в анамнезе и ХБП различались между выжившими и умершими пациентами ($p=0,0294$ и $p=0,0413$ соответственно), но эти заболевания не были включены в

универсальную модель, поскольку данные уже использовались при расчете индекса коморбидности Чарлсона [152].

В результате одномерного логистического регрессионного анализа было выявлено, что на уровне $p < 0,05$ возраст, состояние пациента, низкий уровень альбумина, СКФ и тромбоцитов, высокий уровень мочевины, КФК, СРБ, нейтрофилов, ферритина, глюкозы, прокальцитонина и индекса коморбидности Чарлсона были связаны с госпитальной смертностью (Таблица 11).

Таблица 11 - Результаты одномерного логистического регрессионного анализа факторов, ассоциированных с госпитальной смертностью

Параметр	Коэфф.	Стандартная ошибка	ОШ	95% ДИ	p
Возраст, лет	0,08274	0,01721	1,0863	[1,0502; 1,1235]	<0,0001
Индекс коморбидности Чарлсона	0,5838	0,1010	1,7929	[1,4710; 2,1852]	<0,0001
Сердечная недостаточность (%)	0,7993	0,3542	2,2239	[1,1108; 4,4525]	0,0286
ИБС (%)	0,7940	0,3443	2,2123	[1,1265; 4,3447]	0,0211
Состояние тяжести	3,1078	0,4071	22,3714	[10,0730; 49,6856]	<0,0001
% поражения легких (по КТ)	0,01773	0,009409	1,0179	[0,9993; 1,0368]	0,0573
Альбумин, г/л	-0,1302	0,03904	0,8779	[0,8133; 0,9478]	0,0007
Мочевина, ммоль/л	0,1298	0,03238	1,1386	[1,0686; 1,2132]	<0,0001
Общий холестерин, ммоль/л	-0,6345	0,2361	0,5302	[0,3338; 0,8422]	0,0028
АСТ, Ед/л	0,009345	0,009345	1,0094	[1,0021; 1,0168]	0,0097
КФК, Ед/л	0,0005438	0,0002345	1,0005	[1,0001; 1,0010]	0,0166
ЛДГ, Ед/л	0,004091	0,0008068	1,0041	[1,0502; 1,1235]	< 0,0001
С-реактивный белок, мг/л	0,006406	0,002832	1,0064	[1,0009; 1,0120]	0,0240

Продолжение Таблицы 11

Параметр	Коэфф.	Стандартная ошибка	ОШ	95% ДИ	p
Ферритин, нг/мл	0,003462	0,001653	1,0035	[1,0002; 1,0067]	0,0305
Прокальцитонин, нг/л	0,1351	0,05738	1,1447	[1,0229; 1,2809]	0,0206
СКФ, мл/мин/м ²	- 0,03742	0,008832	0,9633	[0,9647; 0,9801]	<0,0001
Глюкоза, ммоль/л	0,07416	0,02393	1,0770	[1,0276; 1,1287]	0,0019
Интерлейкин-6, пг/мл	0,004229	0,002185	1,004	[0,9999; 1,0085]	0,0418
Лимфоциты, *10 ⁹ /л	-0,2654	0,3029	0,7669	[0,4236; 1,3886]	0,3605
Нейтрофилы, *10 ⁹ /л	0,1110	0,03249	1,1174	[1,0485; 1,1909]	0,0001
Тромбоциты, *10 ⁹ /л	- 0,005266	0,002511	0,9947	[0,9899; 0,9997]	0,0248
Натрий, ммоль/л	-0,01322	0,01385	0,9869	[0,9604; 1,0140]	0,3738

Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов, АСТ – аспаратаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, КФК – креатинфосфокиназа, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, МНО – международное нормализованное отношение, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, РФМК - растворимые фибрин-мономерные комплексы, ИБС – ишемическая болезнь сердца

Коэффициент ранговой корреляции Спирмена госпитальной смертности пациентов СД2 от возраста составил $r = 0,122$ ($p = 0,0211$), от индекса коморбидности Чарлсона - $r = 0,326$ ($p < 0,0001$), уровня нейтрофилов - $r = 0,234$ ($p < 0,0001$), СРБ - $r = 0,166$ ($p = 0,0010$).

В многомерной логистической регрессии статистически значимыми предикторами госпитальной смертности при $p < 0,05$ были индекс коморбидности Чарлсона, СРБ, глюкоза и нейтрофилы. Для лучшей интерпретации результатов и расчета отношений шансов значения этих предикторов были бинаризованы в виде фиктивных переменных, где порогом разделения служили точки отсечения, найденные при построении ROC-кривых для каждого из рассматриваемых предикторов (Таблица 12).

Таблица 12 – Результаты ROC-анализа факторов риска госпитальной смертности у пациентов с COVID-19 и СД2

Предикторы	Точки отсечения	Чувствительность/ специфичность, %	P
CCI	> 4	80,0/62,8	<0,0001
Глюкоза венозной крови	> 8,82 ммоль/л	74,0/48,6	0,0112
Нейтрофилы	> 6,05*10 ⁹ /л	67,5/71,2	<0,0001
СРБ	> 66 мг/л	61,2/67,8	0,0007
Примечание: CCI – индекс коморбидности Чарлсона, СРБ – С-реактивный белок			

Площадь под ROC-кривой (показатель AUC Me [95% ДИ] для индекса коморбидности Чарлсона составила 0,786 [0,738; 0,829] (p<0,0001), для абсолютного количества нейтрофилов - 0,708 [0,656; 0,756] (p<0,0001), для СРБ – 0,644 [0,594; 0,692] (p=0,0007) и для глюкозы венозной плазмы натощак – 0,616 [0,565; 0,665] (p=0,0112) (Рисунок 4).

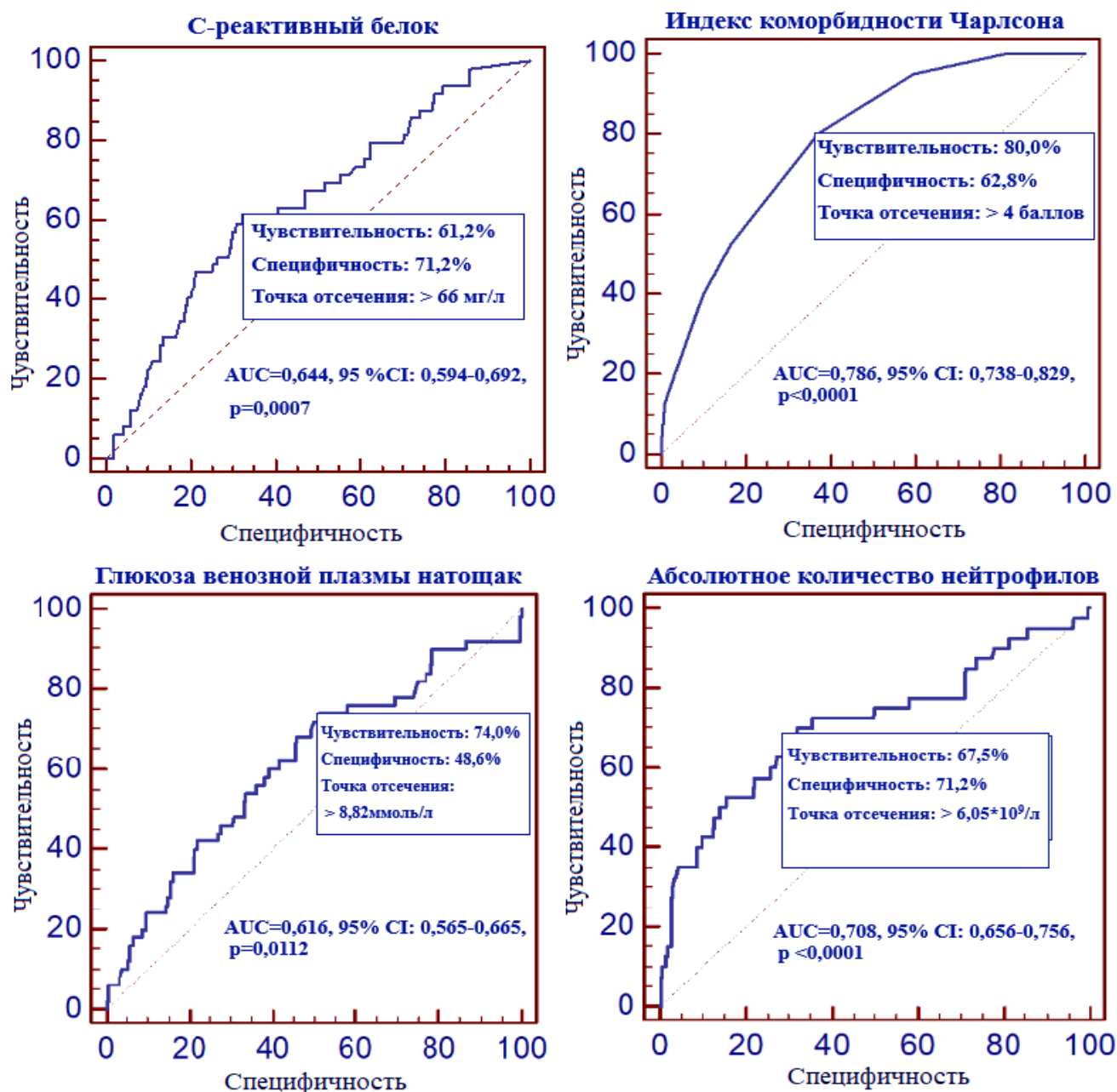


Рисунок 4 – Результаты ROC-анализа факторов риска летального исхода у пациентов с COVID-19 и СД2

Для каждого отдельного предиктора госпитальной смерти произведен расчет показателей ОШ, а также их 95%-ых доверительных интервалов, для чего применялся метод многофакторной логистической регрессии с бинаризацией факторов риска ($R^2_{MF} = 0,2457$, LR=59,48, $p > 0,001$) (Таблица 13). Сконструирована модель с максимальной прогностической способностью, включающая все 4 установленных предиктора, где чувствительность составила 79,49%, специфичность 84,32% (Рисунок 5).

Таблица 13 - Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа госпитальной летальности

Предикторы	β -коэффициент \pm SE	ОШ	95% ДИ ОШ	Значение p для β
Индекс коморбидности Чарлсона	1,9148 \pm 0,4375	6,79	4,38-10,51	<0,0001
Глюкоза	0,9643 \pm 0,4469	2,62	1,68-4,10	0,0310
Нейтрофилы	1,5141 \pm 0,3918	4,55	3,07-6,73	0,0001
С-реактивный белок	0,8945 \pm 0,3842	2,45	1,67-3,59	0,0199

Примечание: SE – стандартная ошибка; β - бета-коэффициент (коэффициент регрессии); ОШ - отношение шансов

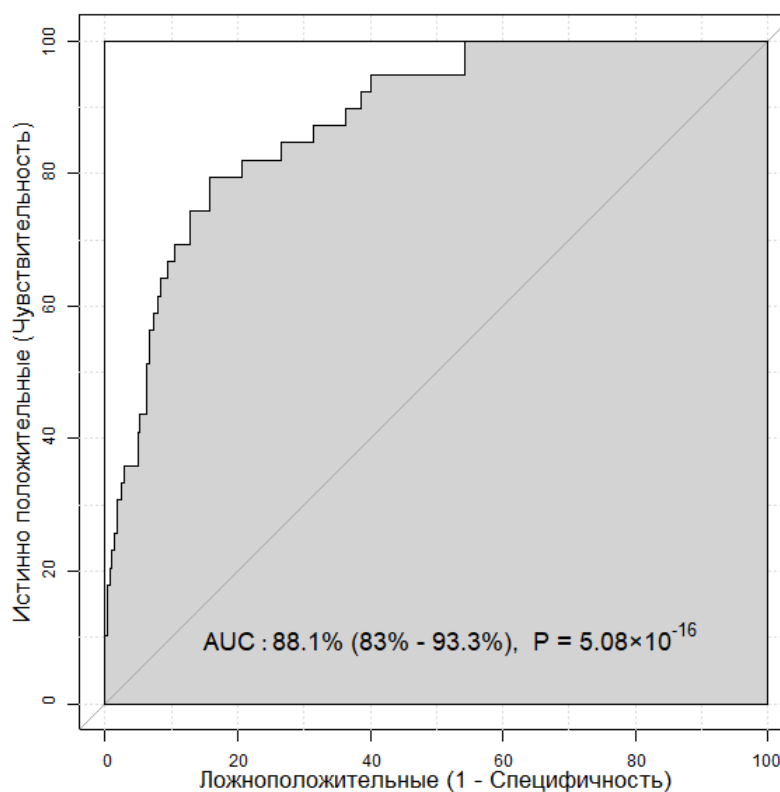


Рисунок 5 – ROC-кривая прогностической способности модели госпитальной смерти пациентов с COVID-19 и СД2

Для стратификации риска внутрибольничной смерти в зависимости от тяжести сахарного диабета 2 типа пациенты СД2 были разделены на 2 подгруппы в зависимости исходя из уровня глюкозы в крови при госпитализации с COVID-19: >10 ммоль/л (N = 172) и ≤10 ммоль/л (N = 209).

Использование уровня глюкозы в крови для анализа подгрупп было основано на выводах других исследователей, показывающих, что хорошо контролируемый уровень глюкозы в крови с поддержанием гликемической вариабельности между 3,9 и 10,0 ммоль/л связан со значительным снижением сложных неблагоприятных исходов и смерти [3, 148]. В каждой подгруппе определялся уровень госпитальной смертности, который затем сравнивался с соответствующей (сбалансированной) контрольной группой (N = 381).

В результате уровень госпитальной смертности в подгруппе с умеренным СД2 (уровень глюкозы ≤ 10 ммоль/л) составил 9,57% (20 случаев), что достоверно отличалось от уровня смертности в сбалансированной контрольной группе ($\chi^2=4,591$, $p = 0,033$). В подгруппе тяжелого СД2 (с уровнем глюкозы >10 ммоль/л) госпитальная летальность была еще выше, чем в сбалансированной контрольной группе – 29,65% (31 случай), $p < 0,001$ ($\chi^2 = 24,488$). Кроме того, в подгруппе тяжелого СД2 (с уровнем глюкозы >10 ммоль/л) смертность была значимо выше, чем в подгруппе с умеренным СД2 (уровень глюкозы ≤ 10 ммоль/л), $p=0,018$, ($\chi^2 = 5,64$) [152].

Эти результаты подтверждают, что пациенты с СД с неудовлетворительным контролем гликемии подвержены более высокой активности «цитокинового шторма» и риску неблагоприятного исхода вирусной инфекции [20, 52].

3.1.4 Анализ госпитальной смертности пациентов с сахарным диабетом 2 типа от COVID-19 с применением метода сопоставления показателей склонности (Propensity score matching analysis)

Группы пациентов с СД2 и без СД были неоднородны по возрасту, полу, артериальной гипертензии, ИБС, ХБП и т. д. (см. таблицу 5), потому была проведена процедура сопоставления показателей склонности (псевдорандомизации) для устранения смещения в различиях в двух группах.

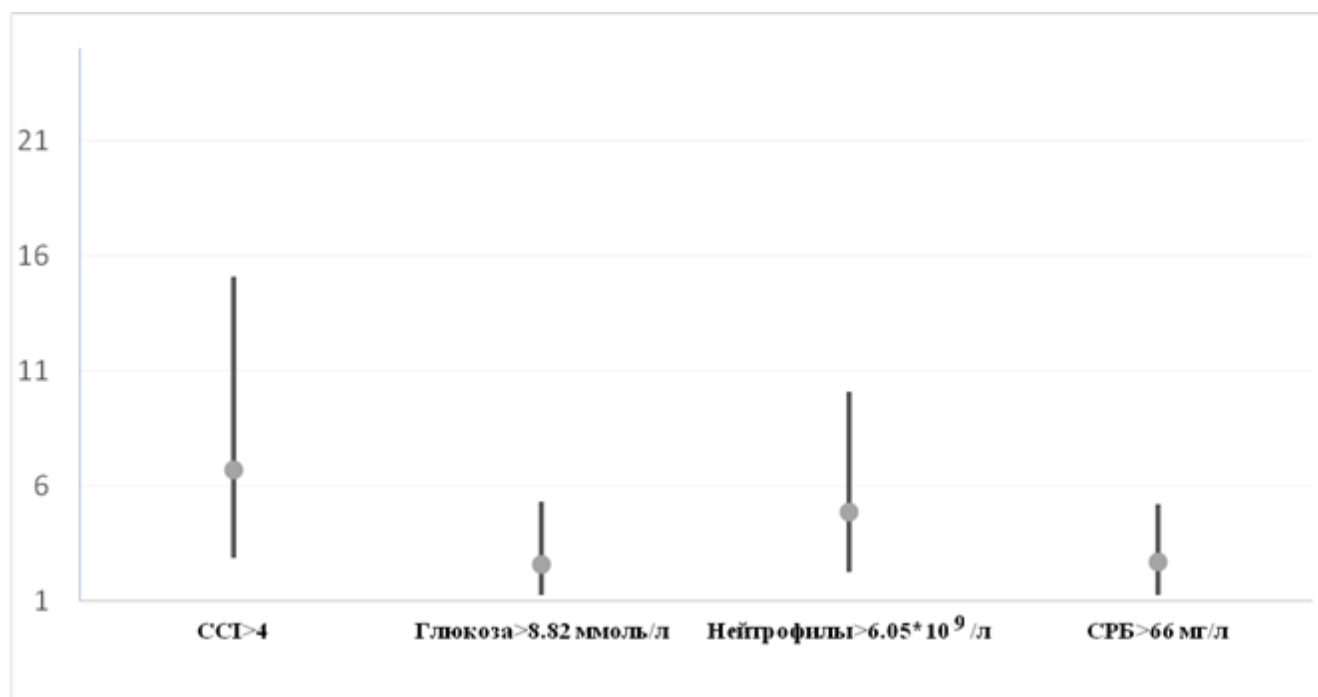
Вначале в качестве потенциальных конфаундеров (факторов, влияющих на результаты исследования) были отобраны показатели, статистически значимо различающиеся ($p < 0,05$) в группах СД2 и без СД: пол (м/ж), возраст (годы), артериальная гипертензия (да/нет), хроническая болезнь почек (да/нет), ишемическая болезнь сердца (да/нет), инфаркт миокарда (ИМ) в прошлом (да/нет), застойная сердечная недостаточность (да/нет), инсульт (да/нет), ожирение (да/нет) и индекс коморбидности Чарлсона. Однако при построении многомерной логистической регрессии, где в качестве регрессоров рассматривались кандидаты в конфаундеры, статистически значимыми оказались только пол (м/ж), возраст (годы) и артериальная гипертензия (да/нет) (Таблица 14, Рисунок 6).

Таблица 14 - Результаты оценки логит-модели для оценки надежности искажающих факторов

Конфаундер	β -коэффициент \pm SE	p
Intercept	-4,7252 \pm 0,3348	<0,0001
Пол	-0,344 \pm 0,1246	0,0057
Возраст, лет	0,0377 \pm 0,0053	<0,0001
Артериальная гипертензия	1,4422 \pm 0,141	<0,0001
Примечания: SE – стандартная ошибка; β - бета-коэффициент (коэффициент регрессии)		

Во многом это связано с тем, что ХБП, ИБС, ИМ, инсульт, ожирение и индекс коморбидности Чарлсона тесно связаны с возрастом пациента и наличием артериальной гипертензии.

После выявления надежных конфаундеров была проведена процедура PSM, которая позволила сформировать две сбалансированные группы по частоте и распределению переменных: группа СД2 осталась прежней по числу пациентов ($N = 394$), а контрольная группа сократилась до 381. Коэффициенты вариации для значений конфаундеров возраста и расстояния (ответственных за наличие Intercept в логит-модели) до и после рандомизации составили 0,514/1,067 и 0,938/1,002 соответственно. Это означает, что после псевдорандомизации коэффициент вариации стал сбалансированным и близким к 1. Переменные пол и артериальная гипертензия в сбалансированных группах стали равными по частоте.



Примечание: ССИ – Индекс коморбидности Чарлсона, СРБ – С-реактивный белок

Рисунок 6 - Forest plot отношения шансов (ОШ) госпитальной летальности для пациентов с COVID-19 и СД2

После PSM разница в смертности между группами сбалансированного контроля и СД2 оставалась значительной: в группе сбалансированного контроля 362 выживших и 19 умерших (4,99%); а в группе СД2 - 343 и 51 (12,9%), с $\chi^2 = 16,108$ ($p < 0,0001$) (Таблица 15) [152].

Таблица 15 – Госпитальная летальность после PSM

Госпитальная летальность n (%)	Всего (N=2465)	COVID-19 без СД (N=2071)	COVID-19 + СД2 (N=394)	COVID-19 без СД PSM (N=381)	p ₁	p ₂
Смерть	153 (6,2)	102 (4,9)	51 (12,94)	19 (4,99)	< 0,0001	< 0,0001

Примечание: p₁ – достоверность различий между группами без СД и с СД2, p₂ - достоверность различий между группами без СД и с СД2 после псевдорандомизации

Выборка после процедуры псевдорандомизации получилась достаточной и репрезентативной. Учитывая, что возраст является хорошо известным предиктором тяжелого течения и высокой летальности при НКИ, для уточнения

роли уровня лабораторных показателей при поступлении в развитии летального исхода было важным сбалансировать исследуемые группы по возрасту, а также по половому составу и частоте основных сопутствующих заболеваний [58].

3.1.5 Клинико-лабораторная характеристика и сравнение групп госпитализированных пациентов с COVID-19 с нормогликемией, впервые выявленной гипергликемией и сахарным диабетом 2 типа

Проведена сравнительная характеристика клинико-антропометрических и лабораторно-инструментальных параметров у пациентов с нормогликемией (НГ), с впервые выявленной гипергликемией и с сахарным диабетом 2 типа. Первоочередная оценка различий между тремя группами проведена при помощи критерия Краскела-Уоллиса, далее применялся критерий Манна-Уитни для попарного сравнения пациентов с НГ с пациентами ВВГ (1) и СД2 (2). Полученные данные представлены в таблице 16. Пациенты с ВВГ были старше НГ. В гендерной структуре значимых различий не выявлено. Медиана ИМТ во всех исследуемых группах выше нормальных значений, при этом наблюдаются достоверно значимые различия между группами: у лиц с СД2 - 30,5 кг/м² [26,7; 34,6], что согласуется с данными других исследователей [12], ВВГ - 28,1 кг/м² [25,2; 31,9] и НГ - 27,2 кг/м² [24,5; 30,5], $p < 0,0001$. Индекс коморбидности Чарлсона был выше в группе с ВВГ и СД2 по сравнению с НГ: 4 балла [3; 5] и 2 балла [1; 3] против 1 балла [; 2] соответственно, $p < 0,0001$. Также у пациентов с гипергликемией наблюдалось достоверное повышение госпитальной смертности по сравнению с пациентами с НГ.

Таблица 16 – Распределение больных по полу, возрасту, ИМТ, ССІ и длительности госпитализации

Параметры	НГ, N=989	ВВГ, N=1082	СД2, N=394	p ₁	p ₂	p
	Me [Q1; Q3] или n (%)					
Пол, Мужчины (57%)	407 (41,15%)	521 (48,15%)	131 (33,25%)	-	-	0,2422
Женщины (43%)	582 (58,85%)	561 (51,85%)	263 (66,75%)	-	-	
Возраст, лет	54 [43; 63]	59 [50; 68]	66 [60; 72]	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Индекс массы тела, кг/м ²	27,2 [24,5; 30,5]	28,1 [25,2; 31,9]	30,5 [26,7; 34,6]	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Индекс коморбидности Чарлсона, баллы	1 [0; 2]	2 [1; 3]	4 [3; 5]	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Длительность госпитализации, койко-дни	11 [9; 13]	11 [9; 14]	11 [9; 14]	<0,0001	0,0027	<0,0001
Длительность заболевания, дни	18 [15; 21]	19 [15; 22]	18 [14; 23]	0,0001	0,1160	0,0002
Длительность болезни до госпитализации, дни	7 [5; 10]	7 [5; 10]	7 [6; 10]	0,2212	0,9112	0,3056
Исход стационарного лечения: выписались умерли	980 (99,09%) 9 (0,91%)	989 (91,4%) 93 (8,6%)	343 (87,06%) 51 (12,94%)	- -	- -	<0,0001

Примечание: p₁ – между НГ и ВВГ, p₂ – между НГ и СД2, p – Краскел-Уоллис

Пациенты ВВГ и СД2 чаще предъявляли жалобы на одышку в покое, а пациенты с нормогликемией – на отсутствие обоняния, на снижение вкуса, на слабость (Таблица 17).

Таблица 17 - Распространенность жалоб при госпитализации

Параметры	НГ, N=989	ВВГ, N=1082	СД2, N=394	p ₁	p ₂	p
	Me [Q1; Q3] или n (%)					
слабость	963 (98,3%)	1047 (98,0%)	328 (83,5%)	-	-	<0,0001
кашель	851 (86,8%)	967 (90,5%)	281 (71,5%)	-	-	<0,0001
одышка при нагрузке	389 (39,7%)	374 (35,0%)	141 (35,9%)	-	-	0,0709
одышка в покое	286 (29,2%)	414 (38,8%)	135 (34,4%)	-	-	0,0028
аносмия	126 (12,8%)	85 (7,94%)	26 (8,14%)	-	-	0,0001
снижение вкуса	57 (5,8%)	36 (3,3%)	10 (2,9%)	-	-	<0,0001
повышение температуры тела до, °С	38,2 [38; 39]	38,5 [38; 39]	38,0 [38; 39]	0,0001	0,6232	<0,0001

Примечание: p₁ – между НГ и ВВГ, p₂ – между НГ и СД 2, p – Краскел-Уоллис

При поступлении состояние тяжелой степени и выраженной дыхательной недостаточности 2 и 3 степени отмечается чаще всего у пациентов с гипергликемией, установленной впервые и с СД2 в анамнезе (Таблица 18).

Таблица 18 – Тяжесть состояния и респираторные показатели

Параметры	НГ, N=989	ВВГ, N=1082	СД2, N=394	p
	n (%)			
<i>Степени тяжести состояния</i>				
Легкой степени тяжести	8 (0,82%)	1 (0,09%)	0	<0,0001
Средней степени тяжести	928 (95,5%)	876 (82,8%)	271 (80,7%)	
Тяжелой степени тяжести	36 (3,7%)	178 (16,8%)	65 (19,3%)	<0,0001
Крайне тяжелой степени тяжести	0	3 (0,28%)	0	
<i>Дыхательная недостаточность</i>				
ДН 0 степени 307 (13,0%)	175 (18,2%)	113 (10,7%)	19 (5,7%)	<0,0001

Продолжение Таблицы 18

Параметры	НГ, N=989	ВВГ, N=1082	СД2, N=394	p
	n (%)			
ДН 1 степени 1536 (65,3%)	684 (70,9%)	642 (60,9%)	210 (62,7%)	<0,0001
ДН 2 степени 330 (14,0%)	92 (9,5%)	179 (16,98%)	59 (17,6%)	
ДН 3 степени 180 (7,7%)	13 (1,3%)	120 (11,4%)	47 (14,0%)	

По данным результатов КТ ОГК площадь поражения паренхимы легких у пациентов с нормогликемией ниже, чем у пациентов с гипергликемией (Таблица 19), однако между пациентами с ВВГ и СД2 различий не выявлено (40 [28; 56] против 40 [28; 56], $p = 0,5095$). Поэтому лица с впервые выявленной гипергликемией и СД2 гораздо чаще нуждались в респираторной поддержке (неинвазивной и искусственной вентиляции легких) и имели более тяжелое течение коронавирусной инфекции (Таблица 19).

Таблица 19 - Поражение легких и респираторная поддержка

Параметры	НГ, N=989	ВВГ, N=1082	СД2, N=394	p ₁	p ₂	p
	Me [Q1; Q3] или n (%)					
Поражение легких (по КТ, %)	36 [24; 48]	40 [28; 56]	40 [28; 56]	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Неинвазивная вентиляция легких, n (%)	3 (0,3%)	25 (2,3%)	15 (4,45%)	-	-	<0,0001
Интубация, n (%)	6 (0,6%)	75 (7,02%)	35 (10,4%)	-	-	<0,0001
Продолжительность вентиляции, дни	5 [2; 11]	6 [2,5; 10,5]	6 [2,5; 10,5]	-	-	0,7702
Примечание: p ₁ – между НГ и ВВГ, p ₂ – между НГ и СД 2, p – Краскел-Уоллис						

Среди сопутствующих заболеваний чаще всего были отмечены такие заболевания, как артериальная гипертензия, ожирение, ИБС, ХСН, ХБП, ПИКС, ПОНМК (Таблица 20). В первую очередь, довольно высокая их распространенность отмечается у пациентов с СД2, а также у пациентов с ВВГ по

сравнению с пациентами НГ [54]. По данным других исследований, вышеперечисленные сопутствующие заболевания связаны с максимальным количеством осложнений у пациентов, инфицированных COVID-19 [176, 208, 220, 130].

Таблица 20 - Распространённость сопутствующих заболеваний

Параметры, n (%)	НГ, N=989	ВВГ, N=1082	СД2, N=394	p
	n (%)			
Артериальная гипертензия	289 (29,3%)	474 (43,9%)	269 (68,3%)	<0,0001
Ожирение	232 (23,6%)	349 (32,3%)	151 (38,3%)	<0,0001
Ишемическая болезнь сердца	59 (5,97%)	134 (12,4%)	90 (22,8%)	<0,0001
Сердечная недостаточность	56 (5,7%)	119 (11,02%)	77 (19,5%)	<0,0001
Хроническая болезнь почек	17 (1,7%)	26 (2,4%)	55 (14,0%)	<0,0001
ПИКС (инфаркты в анамнезе)	13 (1,3%)	45 (4,2%)	37 (10,8%)	<0,0001
ПОНМК (инсульты в анамнезе)	9 (0,9%)	37 (3,98%)	20 (5,1%)	<0,0001
ХОБЛ	29 (2,9%)	43 (2,06 %)	7 (1,8%)	0,8940

Примечание: ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ПОНМК – последствия острого нарушения кровообращения, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

Наряду с высокой частотой коморбидности, у пациентов с гипергликемией отмечаются признаками высокой инфекционно-воспалительной активности заболевания и повреждения ряда органов и систем организма (Таблица 21). На что указывают повышения медианы белков «острой фазы», внутриклеточных ферментов, нейтрофилов, факторов коагуляции, ИЛ-6, снижения лимфоцитов, СКФ.

Таблица 21 - Показатели лабораторных анализов

Лабораторные параметры	НГ, N=989	ВВГ, N=1082	СД2, N=394	p ₁	p ₂	p _{Ht}
	Me [Q1; Q3]					
Гематокрит, %	39,4 [36,5; 42,5]	39,7 [36,8; 42,5]	38,7 [35,5; 42,2]	0,7673	0,0081	0,0129
Гемоглобин, г/л	133 [123; 142]	133 [123; 142]	130 [120;140]	0,9579	0,0165	0,0335

Продолжение Таблицы 21

Лабораторные параметры	НГ, N=989	ВВГ, N=1082	СД2, N=394	p ₁	p ₂	pHt
	Me [Q1; Q3]					
Нейтрофилы, *10 ⁹ /л	3,7 [2,31; 6,05]	4,47 [2,79; 8,04]	4,3 [2,97; 7,2]	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Моноциты, *10 ⁹ /л	0,36 [0,18; 0,57]	0,33 [0,18; 0,54]	0,35 [0,2; 0,55]	0,5139	0,9657	0,7498
Лимфоциты, *10 ⁹ /л	1,21 [0,91; 1,68]	1,01 [0,72; 1,47]	1,08 [0,8; 1,5]	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Базофилы, *10 ⁹ /л	0,017 [0,008; 0,039]	0,015 [0,007; 0,0325]	0,016 [0,007; 0,032]	0,0072	0,2275	0,0252
Эозинофилы, *10 ⁹ /л	0,016 [0,006; 0,049]	0,012 [0,005; 0,031]	0,014 [0,007; 0,028]	0,0006	0,1071	0,0252
Тромбоциты, *10 ⁹ /л	198 [156; 258]	194 [149; 258]	191 [149,5; 248]	0,1366	0,1745	0,2263
СОЭ, мм/ч	28 [18; 40]	31 [20; 44]	35 [24; 47]	0,0002	<0,0001	<0,0001
Общий белок, г/л	69,9 [63,9; 73,6]	64,7 [59,2; 71,2]	66,6 [63,2; 72,03]	0,0025	0,2792	0,0041
Альбумин, г/л	41,3 [38,7; 43,9]	40,6 [37,6; 43,5]	40,4 [37,2; 42,9]	0,0002	0,0002	0,0001
Креатинин, мкмоль/л	89,2 [80; 99,3]	90,9 [81; 104]	91,7 [80,2; 107,9]	0,0029	0,0015	0,0010
Мочевина, ммоль/л	4,98 [4,08; 6,13]	5,84 [4,6; 7,43]	6,9 [5,2; 9,1]	<0,0001	<0,0001	<0,0001
СКФ, мл/мин/м ²	73 [62; 84]	69 [58; 79]	62 [50; 73]	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Общий билирубин, мкмоль/л	8,3 [6,4; 11,7]	8,0 [6,0; 11,2]	8,06 [6,0; 11,5]	0,0059	0,1552	0,0207
ЩФ, Ед/л	165,1 [134,9; 197,7]	165,1 [136; 207,4]	172,1 [140,6; 212,2]	0,1175	0,0325	0,0761
АСТ, Ед/л	26,4 [20,9; 38,1]	30,3 [23; 44,2]	27,4 [20,9; 40,2]	<0,0001	0,4912	<0,0001
АЛТ, Ед/л	27 [18,3; 42,15]	32,2 [21,6; 50,5]	28,2 [20,4; 41,7]	<0,0001	0,1612	<0,0001
КФК, Ед/л	101,5 [60; 198,5]	112 [63; 236,25]	113 [67; 227]	0,0170	0,0458	0,0280
ЛДГ, Ед/л	340 [277; 430]	395 [319; 515,7]	386 [303; 483]	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Глюкоза, ммоль/л	4,76 [4,23; 5,3]	6,8 [5,9; 8,0]	9,4 [6,7; 13,7]	<0,0001	<0,0001	<0,0001

Продолжение Таблицы 21

Лабораторные параметры	НГ, N=989	ВВГ, N=1082	СД2, N=394	p ₁	p ₂	pHt
	Me [Q1; Q3]					
Лактат, ммоль/л	3,0 [2,4; 4,0]	3,2 [2,5; 4,1]	3,0 [2,2; 4,1]	0,1336	0,3264	0,1059
Натрий, ммоль/л	143 [142; 145]	143 [141; 144]	142 [140; 144]	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Калий, ммоль/л	4,2 [3,9; 4,5]	4,1 [3,8; 4,4]	4,3 [3,95; 4,6]	0,0022	0,0279	<0,0001
Железо, мкмоль/л	8,9 [5,2; 14,98]	8,4 [4,8; 14,7]	7,7 [4,6; 12,2]	0,0852	0,0003	0,0012
СРБ, мг/л	18 [0; 48]	30 [7,9; 62]	42 [14; 79,6]	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Прокальцитонин, нг/л	0,08 [0,05; 0,14]	0,12 [0,07; 0,029]	0,14 [0,07; 0,31]	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Ферритин, нг/мл	328,37 [159,2; 500]	420,15 [219,7; 500]	381,7 [215,1; 500]	<0,0001	0,0229	0,0001
ИЛ-6, пг/мл	5,04 [1,11; 21,79]	7,86 [1,2; 28,04]	8,08 [1,7; 27,35]	0,0439	0,0369	0,0529
Д-димер, нг/мл	199 [0; 381]	253 [0; 488,5]	314 [146,3; 583,3]	0,0001	<0,0001	<0,0001
МНО	1,02 [0,96; 1,1]	1,02 [0,95; 1,11]	1,05 [0,97; 1,15]	0,0741	0,0001	0,0006
Протромбиновое время, сек	13,8 [13,1; 14,7]	13,8 [13,0; 15,0]	14 [13,1; 14,9]	0,2928	0,1279	0,2821
АЧТВ	32,6 [29,6; 37,9]	33,3 [28,9; 38,7]	32,5 [28,8; 35,9]	0,4412	0,5537	0,0957
Фибриноген	3,0 [2,4; 4,0]	3,2 [2,5; 4,1]	4,49 [3,8; 5,07]	0,1336	0,0771	0,1339
РФМК	3,77 [3,04; 5,15]	4,5 [3,67; 5,35]	8,0 [6,0; 11]	0,0503	0,4563	0,0227
Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ЩФ – щелочная фосфатаза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, КФК- креатинфосфокиназа, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, СРБ- С-реактивный белок, ИЛ-6 – интерлейкин-6, МНО – международное нормализованное отношение, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы, p ₁ – между НГ и ВВГ, p ₂ – между НГ и СД2, р – Краскел-Уоллис						

По результатам сравнительного анализа групп ВВГ и СД2 с контрольной группой выявлено достоверное увеличение СРБ, нейтрофилов, СОЭ, мочевины,

креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы, Д-димера не только у пациентов СД2, но и у пациентов с гипергликемией.

При сравнительной оценке показателей свертывания крови значимые различия отмечены только в показателе Д-димера, что свидетельствует о большей выраженности и длительности коагулопатий у больных с гипергликемией.

3.1.6 Анализ госпитальной смертности пациентов с COVID-19 и впервые выявленной гипергликемией

Проведено изучение выживаемости и предикторов летальности у пациентов с впервые выявленной гипергликемией и COVID-19 в период стационарного лечения.

Согласно анализу Каплана-Майера медиана выживаемости пациентов составила 37 дней (Рисунок 7), через 14 дней стационарного лечения выживаемость составила 93,9%, а через 28 дней - снизилась до 66,4%.

Стационарная летальность у пациентов с ВВГ была более чем в 9 раз выше по сравнению с пациентами с НГ: 8,6% против 0,91% ($p < 0,0001$). Учитывая высокую смертность в нашей исследуемой когорте и исходя из данных других исследований, была проведена оценка предикторов летального исхода внутри группы с ВВГ. Пациенты с летальным исходом COVID-19 в группе с ВВГ были старше выживших – 70 лет [60,1; 77,3] против 59 лет [49; 67], ($p < 0,0001$).

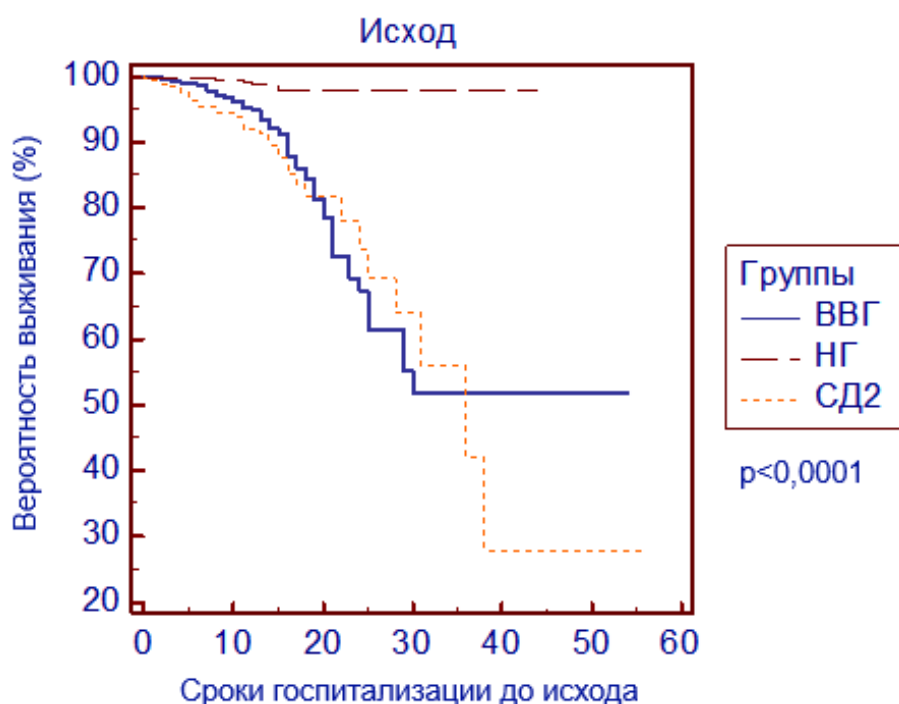


Рисунок 7 - Выживаемость пациентов с SARS-CoV-2 пневмонией в зависимости от состояния углеводного обмена

Среди умерших чаще встречались пациенты мужского пола, $p=0,0058$ (Таблица 22).

Таблица 22 - Распределение пациентов с COVID-19 и ВВГ по полу, возрасту, ИМТ и длительности госпитализации

Параметры	Выжившие с ВВГ, N=989 Me [Q1; Q3] или n (%)	Умершие с ВВГ, N=93 Me [Q1; Q3] или n (%)	p
Пол, мужчины/женщины	463 (46,8%) / 526 (53,2%)	58 (62,4%) / 35 (37,6%)	0,0058
Возраст, лет	59 [49; 67]	70 [60,1; 77,3]	<0,0001
Длительность госпитализации, койко-дни	11 [9; 14]	12 [7; 17,8]	0,4292
Продолжительность заболевания, дни	19 [16; 22]	19 [13,8; 24,3]	0,8150
Продолжительность болезни до госпитализации, дни	7 [6; 10]	7 [4; 9]	0,0340
Индекс массы тела, кг/м ²	28,04 [25,3;31,9]	28,4 [24,9;31,9]	0,6963

Предъявляемы жалобы при поступлении имели одинаковый характер распространенности, и температура тела так же не различалась (до 38,5⁰С [38,0;39,0] у выживших и 38,2⁰С [38,0;39,0] у умерших, $p=0,2427$).

Состояние при поступлении у 81,3% пациентов с летальным исходом было отмечено как тяжелое против 10,8% пациентов с положительным исходом стационарного лечения ($p < 0,0001$), так же они чаще поступали с дыхательной недостаточностью 3 степени (74,7% против 5,3%, $p < 0,0001$). Поэтому пациентам в группе умерших гораздо чаще проводили вентиляцию легких: НИВЛ (17 (21,5%) против 8 (0,8%), $p < 0,0001$) и ИВЛ (66 (82,5%) против 9 (0,9%), $p < 0,0001$) (Таблица 23).

Пациенты с летальным исходом отличались высоким индексом коморбидности Чарлсона: 2 балла [1; 3] против 4 баллов [2; 5], $p < 0,0001$.

Таблица 23 – Клинические данные пациентов с COVID-19 и ВВГ при поступлении

Параметры	Выжившие с ВВГ, N=989 Me [Q1; Q3] или n (%)	Умершие с ВВГ, N=93, Me [Q1; Q3] или n (%)	p
<i>Степени тяжести состояния:</i>			
Легкой степени тяжести	1 (0,1%)	0	< 0,0001
Средней степени тяжести	861 (89,04%)	15 (16,5%)	< 0,0001
Тяжелой степени тяжести	104 (10,8%)	74 (81,3%)	< 0,0001
Крайне тяжелой степени	1 (0,1%)	2 (2,2%)	< 0,0001
<i>Дыхательная недостаточность:</i>			
ДН0	113 (11,7%)	0	< 0,0001
ДН1	632 (65,6%)	11 (12,1%)	< 0,0001
ДН2	167 (17,3%)	12 (13,2%)	< 0,0001
ДН3	52 (5,4%)	68 (74,7%)	< 0,0001
% поражения легких (КТ)	40 % [28; 52]	51% [36; 68]	< 0,0001
Дни вентиляции	3 [0; 7,5]	5 [3; 11,8]	0,0799
Неинвазивная вентиляция легких	8 (0,8%)	17 (21,5%)	< 0,0001
Интубация	9 (0,9%)	66 (82,5%)	< 0,0001

В структуре сопутствующей патологии у пациентов с летальным исходом статистически значимо чаще встречались такие заболевания, как АГ, ИБС, ХСН, ПИКС, ХБП в анамнезе с у пациентов (Таблица 24).

Таблица 24 – Распространённость сопутствующей патологии в исследуемых группах

Параметры	Выжившие с ВВГ, N=989 n (%)	Умершие с ВВГ, N=93 n (%)	p
Артериальная гипертензия	421(42,6%)	53 (57,6%)	0,0078
Ишемическая болезнь сердца	103 (10,4%)	31 (33,7%)	<0,0001
Ожирение	319 (32,3%)	30 (32,2%)	0,9123
Сердечная недостаточность	97 (9,8%)	22 (23,9%)	0,0001
Хроническая болезнь почек	19 (1,9%)	7 (7,6%)	0,0023
ПИКС (инфаркты в анамнезе)	35 (3,5%)	10 (10,9%)	0,0020
ПОНМК (инсульты в анамнезе)	32 (3,2%)	5 (5,4%)	0,4215
ХОБЛ	37 (3,7%)	6 (6,5%)	0,3058

Примечание: ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ПОНМК – последствия острого нарушения кровообращения, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

Согласно результатам клинического анализа крови, представленным в таблице, у больных с тяжелой степенью пневмонии COVID-19 и с ВВГ возраст, ССІ, уровень мочевины, СКФ), показатели АСТ, альбумина, СРБ, КФК, ЛДГ, прокальцитонина, ИЛ-6, ферритина, глюкозы, нейтрофилов, лимфоцитов, тромбоцитов и Д-димеры достоверно различались между группами умерших в стационаре и выписанных лиц (Таблица 25).

Таблица 25 - Исходные лабораторные показатели пациентов с ВВГ и COVID-19

Параметры	Выжившие с ВВГ, N=989 Me [Q1; Q3]	Умершие с ВВГ, N=93 Me [Q1; Q3]	p
Гематокрит, %	39,7 [36,8; 42,5]	39,3 [35,3; 42,95]	0,3060
Гемоглобин, г/л	133 [124; 142]	131 [115,5; 144]	0,1584
Нейтрофилы, *10 ⁹ /л	4,4 [2,7; 7,5]	8,1 [4,1; 12,8]	<0,0001
Лимфоциты, *10 ⁹ /л	1,04 [0,7; 1,5]	0,8[0,54; 1,3]	0,0010
Моноциты, *10 ⁹ /л	0,321 [0,18; 0,54]	0,365 [0,196; 0,61]	0,2735

Продолжение Таблицы 25

Параметры	Выжившие с ВВГ, N=989 Me [Q1; Q3]	Умершие с ВВГ, N=93 Me [Q1; Q3]	p
Тромбоциты, *10 ⁹ /л	197 [152,3; 262]	164 [112,5; 205]	0,0241
СОЭ, мм/ч	30 [23; 43]	40,5 [27,5; 50]	0,0001
С-реактивный белок, мг/л	27 [6; 60]	67,7 [36; 85,7]	<0,0001
Общий белок, г/л	66,6 [62; 72,5]	60,1 [56,3; 64,9]	<0,0001
Альбумин, г/л	41 [37,9; 43,6]	36,9 [32,3; 39,7]	<0,0001
Общий билирубин, мкмоль/л	7,95 [6,1; 11,0]	9,0 [5,8; 13,1]	0,2356
АСТ, Ед/л	29,7 [22,4; 42]	46,8 [30,1; 73,1]	<0,0001
АЛТ, Ед/л	31,3 [21,4; 49,9]	40,3 [28,3; 61,9]	0,0018
Лактатдегидрогеназа, Ед/л	383 [309; 472]	642,5 [499; 1010]	<0,0001
Креатинфосфокиназа, Ед/л	109 [62; 226,5]	172 [84; 410,5]	0,0011
Щелочная фосфатаза, Ед/л	164,2 [135,5; 205,2]	178,6 [146; 248]	0,0052
Мочевина, ммоль/л	5,7 [4,5; 7,1]	8,9 [6,7; 12,4]	<0,0001
СКФ, мл/мин/м ²	70 [59; 80]	56 [43,3; 71,8]	<0,0001
Натрий, ммоль/л	143 [141; 144]	142 [140; 144,8]	0,5436
Калий, ммоль/л	4,1 [3,9; 4,4]	4,1 [3,7; 4,5]	0,6815
Железо, мкмоль/л	8,6 [5,0; 14,9]	7,3 [3,6; 13,2]	0,0582
Ферритин, нг/мл	418,2 [215,7; 500]	469 [338,4; 504,8]	0,0194
Глюкоза, ммоль/л	6,8 [5,9; 7,9]	6,9 [5,6; 9,1]	0,1795
Лактат, ммоль/л	3,2 [2,4; 4,1]	3,3 [2,7; 4,3]	0,1765
Д-димер, нг/мл	240 [0; 444]	754,5 [271; 2047]	<0,0001
МНО	1,02 [0,95; 1,11]	1,11 [1,01; 1,27]	<0,0001
Протромбиновое время, сек	13,8 [13,0; 14,8]	14,9 [13,7; 16,8]	<0,0001
АЧТВ	32,6 [24,4; 37,3]	34,1 [30,03; 40,3]	0,4424
Фибриноген	4,7 [3,6; 5,4]	4,5 [3,8; 5,3]	0,3743
РФМК	11,0 [7,5; 12]	10 [6,5; 12]	0,4597
Прокальцитонин, нг/л	0,1 [0,06; 0,17]	0,38 [0,2; 1,44]	<0,0001
Интерлейкин-6, пг/мл	6,1 [1,03; 24]	62,2 [10,9; 147,2]	<0,0001

Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов, АСТ – аспаратаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, МНО – международное нормализованное отношение, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы

Для определения независимых предикторов летального исхода у пациентов с ВВГ проведен однофакторный регрессионный анализ, в результате которого было выявлено, что на уровне $p < 0,05$ возраст, состояние пациента, низкий уровень

альбумина, СКФ и тромбоцитов, высокий уровень мочевины, КФК, СРБ, нейтрофилов, ферритина, глюкозы, прокальцитонина и индекса коморбидности Чарлсона были связаны с госпитальной смертностью (Таблица 26).

Таблица 26 – Результаты одномерного логистического регрессионного анализа факторов риска летального исхода у пациентов с ВВГ и COVID-19-ассоциированной пневмонией

Параметр	Коэфф.	Стандартная ошибка	Отношение шансов	95% ДИ	p
Возраст, лет	0,07168	0,009738	1,0743	[1,0540; 1,0950]	<0,0001
Индекс коморбидности Чарлсона	0,4855	0,05864	1,6250	[1,4486; 1,8229]	< 0,0001
% поражения легких (по КТ)	0,03370	0,006345	1,0343	[1,0215; 1,0472]	<0,0001
Нейтрофилы, *10 ⁹ /л	0,1375	0,02061	1,1474	[1,1019; 1,1947]	<0,0001
Лимфоциты, *10 ⁹ /л	0,09528	0,05934	1,1000	[0,9792; 1,2356]	0,0766
СОЭ, мм/ч	0,01745	0,006342	1,0176	[1,0050; 1,0303]	0,0021
СРБ, мг/л	0,02812	0,003875	1,0285	[1,0207; 1,0364]	<0,0001
Общий белок, г/л	-0,1042	0,02257	0,9011	[0,8621; 1,0364]	<0,0001
Альбумин, г/л	-0,1720	0,02391	0,8420	[0,8034; 0,8823]	<0,0001
АСТ, Ед/л	0,005339	0,001572	1,0054	[1,0023; 1,0085]	0,0002
АЛТ, Ед/л	0,002226	0,001172	1,0022	[0,9999; 1,0045]	0,0827
ЛДГ, Ед/л	0,003381	0,0004157	1,0034	[1,0026; 1,0042]	<0,0001
КФК, Ед/л	0,0002169	0,0001265	1,0002	[1,0000; 1,0005]	0,1107
Щелочная фосфатаза, Ед/л	0,002927	0,0008688	1,0029	[1,0012; 1,0046]	0,0014
Мочевина, ммоль/л	0,006587	0,004410	1,0066	[0,9979; 1,0153]	0,1274
Креатинин, мкмоль/л	0,01421	0,003305	1,0143	[1,0078; 1,0209]	<0,0001

Продолжение Таблицы 26

Параметр	Коэфф.	Стандартная ошибка	Отношение шансов	95% ДИ	p
СКФ, мл/мин/м ²	-0,04273	0,006723	0,9582	[0,9456; 0,9709]	< 0,0001
Ферритин, нг/мл	0,001749	0,0007309	1,0018	[1,0003; 1,0032]	0,0187
Д-димер, нг/мл	0,0004747	0,00007192	1,0005	[1,0003; 1,0006]	< 0,0001
МНО	0,009932	0,02409	1,0100	[0,9634; 1,0588]	0,7096
Протромбиновое время, сек	0,06157	0,01380	1,0635	[1,0351; 1,0927]	< 0,0001
Прокальцитонин, нг/л	0,6015	0,1845	1,8249	[1,2712; 2,6197]	< 0,0001
Интерлейкин-6, пг/мл	0,01007	0,001825	1,0101	[1,0065; 1,0137]	< 0,0001
Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ - С- реактивный белок, АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, КФК- креатинфосфокиназа, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, МНО – международное нормализованное отношение					

В многомерной логистической регрессии статистически значимыми предикторами госпитальной смертности при $p < 0,05$ с поправкой на возраст и пол были индекс коморбидности Чарлсона, площадь поражения легких и лактатдегидрогеназа. Для лучшей интерпретации результатов и расчета отношений шансов значения этих предикторов были бинаризованы в виде фиктивных переменных, где порогом разделения служили точки отсечения, найденные при построении ROC-кривых для каждого из рассматриваемых предикторов (Таблица 27, Рисунок 8).

Таблица 27 – Результаты ROC-анализа факторов риска госпитальной смертности у пациентов с COVID-19 и ВВГ

Предикторы	Точки отсечения	Чувствительность/ специфичность, %	p
Индекс коморбидности Чарлсона	> 3	52,2/84,6	<0,0001
Площадь поражения легких на КТ (%)	44	61,9/61,5	<0,0001
Лактатдегидрогеназа, Ед/л	495	76,7/78,4	<0,0001

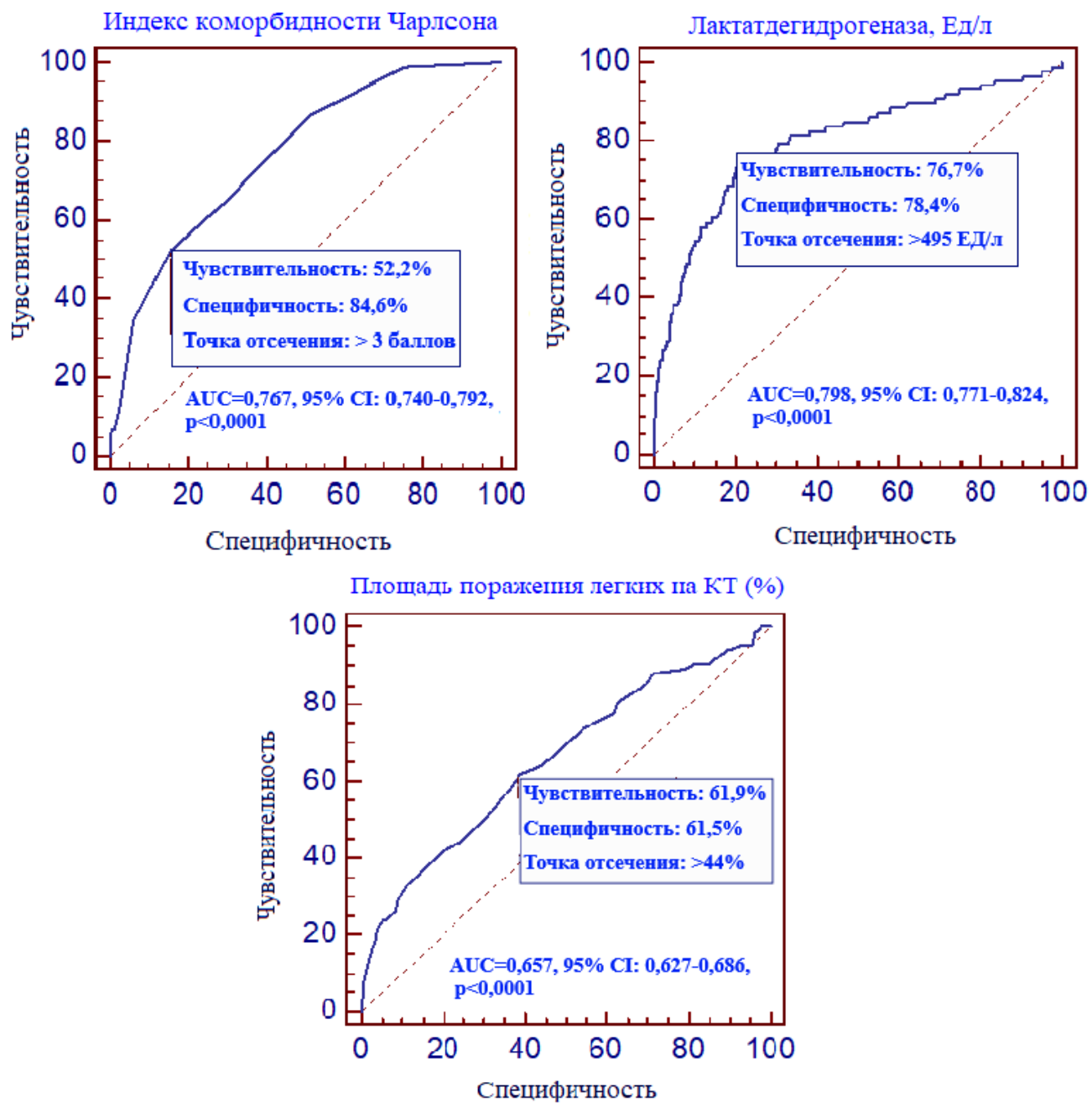


Рисунок 8 - ROC-кривые летального исхода для показателя индекса коморбидности Чарлсона (CCI), лактатдегидрогеназы и площади поражения легких у пациентов с COVID-19 и ВВГ

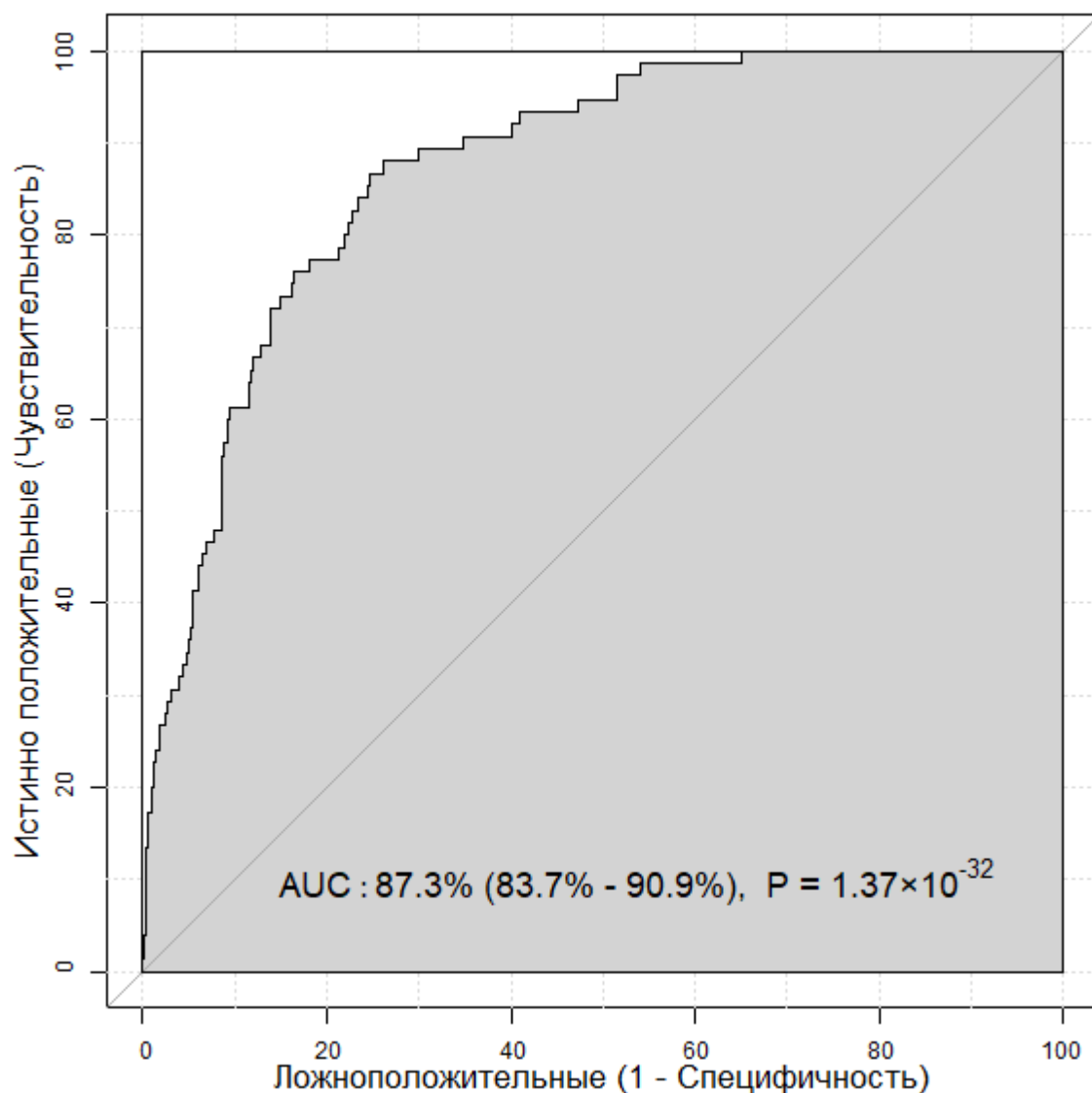


Рисунок 9 - ROC-кривые прогностической способности модели с включением всех 3 предикторов в отношении летального исхода госпитализации по поводу COVID-19 пациентов с ВВГ

Сконструирована модель с максимальной прогностической способностью, включающая все 3 установленных предиктора, где чувствительность составила 86,67%, специфичность – 75,31% (Рисунок 9).

Согласно полученным данным, наиболее значимыми маркерами-предикторами тяжелого течения COVID-19 у пациентов с ВВГ в остром периоде являются индекс коморбидности Чарлсона > 3 баллов, площадь поражения легких на КТ больше 44% и уровень ЛДГ выше 495 Ед/л.

3.2 Результаты динамического наблюдения через 12 месяцев после госпитализации с COVID-19

В течение 12-месячного наблюдения некоторым пациентам потребовалась повторная госпитализация. Причинами повторной госпитализации были сердечно-сосудистые заболевания и заболевания, не относящиеся к ССЗ. В структуре ССЗ при госпитализации чаще всего встречались такие диагнозы, как цереброваскулярные болезни (24,3%), гипертоническая болезнь (13,8%), нарушения сердечного ритма (17,4%, в том числе фибрилляция предсердий - 5,8%), стенокардия (10,1%), ИБС (7,4%), кардиомиопатии (6,9%), инсульты (5,3%), острые миокардиты (2,1%), инфаркт миокарда (1,6%), тромбозы (1,6%). У 54 наблюдаемых пациентов (2,4%) в течение года после COVID-19 наступила смерть.

Медиана возраста умерших через год наблюдения была старше медианы возраста выживших (67,5 лет [61; 76] против 58 лет [57; 58] лет), $p < 0,0001$. Как и ожидалось, пациенты с СД2 сравнительно чаще пациентов без СД2 госпитализировались по поводу как несердечно-сосудистых заболеваний (в 31,49% и 2,39% случаев, соответственно, $p_1 = 0,005$), так и по поводу сердечно-сосудистых заболеваний (46 случаев (13,41%) против 197 (10,01%), $p_1 = 0,009$), в том числе с такими неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями как инсульты (7 случаев (2,04%) против 5 случаев (0,25%), $p_1 < 0,0001$).

Для оценки неблагоприятных сердечно-сосудистых событий была использована комбинированная точка MACE (major adverse cardiac events), которая объединяла случаи инсультов, инфарктов миокарда и смерти. Частота MACE в исследуемой когорте была выше у пациентов с СД2.

Для устранения смещения по возрасту, полу, АГ, ХБП, ИБС и т.д. был проведен PSM для балансировки групп (Таблица 28).

Таблица 28 – Конечные точки в течение 12 месяцев наблюдения пациентов с СД2 и без СД после госпитализации по поводу COVID-19

Параметры N (%)	Всего (N=2312)	COVID- 19 без СД (N=1969)	COVID- 19 + СД2 (N=343)	COVID- 19 без СД PSM (N=362)	P ₁	P ₂
Госпитализации по причинам, кроме ССЗ	667 (28,82%)	559 (2,39%)	108 (31,49%)	70 (19,34%)	0,005	<0,001
Госпитализации по ССЗ	243 (10,51%)	197 (10,01%)	46 (13,41%)	37 (10,22%)	0,009	0,189
Кровотечения	4 (0,17%)	3 (0,15%)	1 (0,29%)	1 (0,28%)	0,973*	0,503
Инфаркт миокарда	3 (0,13%)	2 (0,10%)	1 (0,29%)	2 (0,55%)	0,853*	0,963
Инсульт	12 (0,52%)	5 (0,25%)	7 (2,04%)	1 (0,28%)	<0,0001*	0,028
ТЭЛА	3 (0,1%)	3 (0,15%)	0	1 (0,28%)	0,854*	0,979
Смерть	54 (2,4%)	41 (2,1%)	13 (4,4%)	11 (3,04%)	0,026	0,733
Комбинированная точка (инсульт+инфаркт миокард +смерть)	69 (2,98%)	48 (2,44%)	21 (6,1%)	14 (3,87%)	<0,001	0,229
Примечание: ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания, ТЭЛА - тромбоэмболия лёгочной артерии; *уровень значимости критерия Хи-квадрат с поправкой Йетса; p ₁ – достоверность различий между группами без СД (N=1969) и с СД2 (N=343), p ₂ - достоверность различий между группами без СД после балансировки (N=362) и с СД2 (N=343) после псевдорандомизации						

В результате различия в частоте госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, смерти, комбинированной точки нивелировались, но разница в частоте госпитализаций по другим причинам ($p_2 < 0,001$) и по частоте инсультов осталась статистически значимой ($p_2 = 0,028$) [152].

Анализ конечных точек проведен так же между группами с нормогликемией, впервые выявленной гипергликемией и СД2 (Таблица 29).

Таблица 29 - Конечные точки в течение 12 месяцев наблюдения пациентов с СД2, ВВГ и НГ после госпитализации по поводу COVID-19

Параметры n (%)	Всего (N=2312)	НГ (N=980)	ВВГ (N=989)	СД2 (N=343)	p
Госпитализации по причинам, кроме ССЗ	667 (28,82%)	276 (28,2%)	283 (28,6%)	108 (31,49%)	0,0273
Госпитализации по ССЗ	243 (10,51%)	79 (8,1%)	118 (11,93%)	46 (13,41%)	0,0001
Кровотечения	4 (0,17%)	2 (0,2%)	1 (0,1%)	1 (0,29%)	0,8812*
Инфаркт миокарда	3 (0,13%)	1 (0,1%)	1 (0,1%)	1 (0,29%)	0,4472*
Инсульт	12 (0,52%)	2 (0,2%)	3 (0,3%)	7 (2,04%)	0,0003*
ТЭЛА	3 (0,1%)	1 (0,1%)	2 (0,2%)	0	0,9358*
Смерть	54 (2,4%)	21 (2,1%)	20 (2,02%)	13 (4,4%)	0,0971
Комбинированная точка (инсульт+инфаркт миокард +смерть)	69 (2,98%)	24 (2,4%)	24 (2,4%)	21 (6,1%)	0,2321
Примечание: ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания, ТЭЛА - тромбоэмболия лёгочной артерии; *уровень значимости критерия Хи-квадрат с поправкой Йетса					

Сравнение трех групп продемонстрировало что пациенты с ВВГ и СД2 достоверно чаще пациентов без нарушения углеводного обмена (НГ) госпитализировались с сердечно-сосудистыми заболеваниями (46 случаев (13,41%) в группе СД2 и 118 (11,93%) - ВВГ против 79 (8,1%), $p=0,0001$). Инсульты так же чаще развивались у пациентов с НУО: у с СД2 – 2,04% и у с ВВГ – 0,3% против 0,2% с НГ, $p=0,0003$.

3.3 Состояние углеводного обмена в отдаленном постковидном периоде

Ретроспективно проанализировано историй болезни более 2 тыс пациентов, госпитализированных с диагнозом COVID-19. В 49,4% случаях наблюдалась впервые выявленная гипергликемия.

Наблюдение за состоянием углеводного обмена у пациентов в постковидном периоде длилось до 1 августа 2024 года, медиана продолжительности наблюдения составила Me [95% ДИ] 526 [350-597] дней.

В течение наблюдения за пациентами после выписки из стационара нарушения углеводного обмена выявлены в 5,5% случаев. Среди выявленных в динамике нарушений углеводного обмена встречались такие диагнозы, как впервые выявленный СД2 и предиабет (НТГ и НГН). Диагноз сахарный диабет в общей группе за 3 года наблюдения установлен у 61 пациентов (3,1%), а предиабет – у 47 (2,4%) пациентов (Рисунок 10).

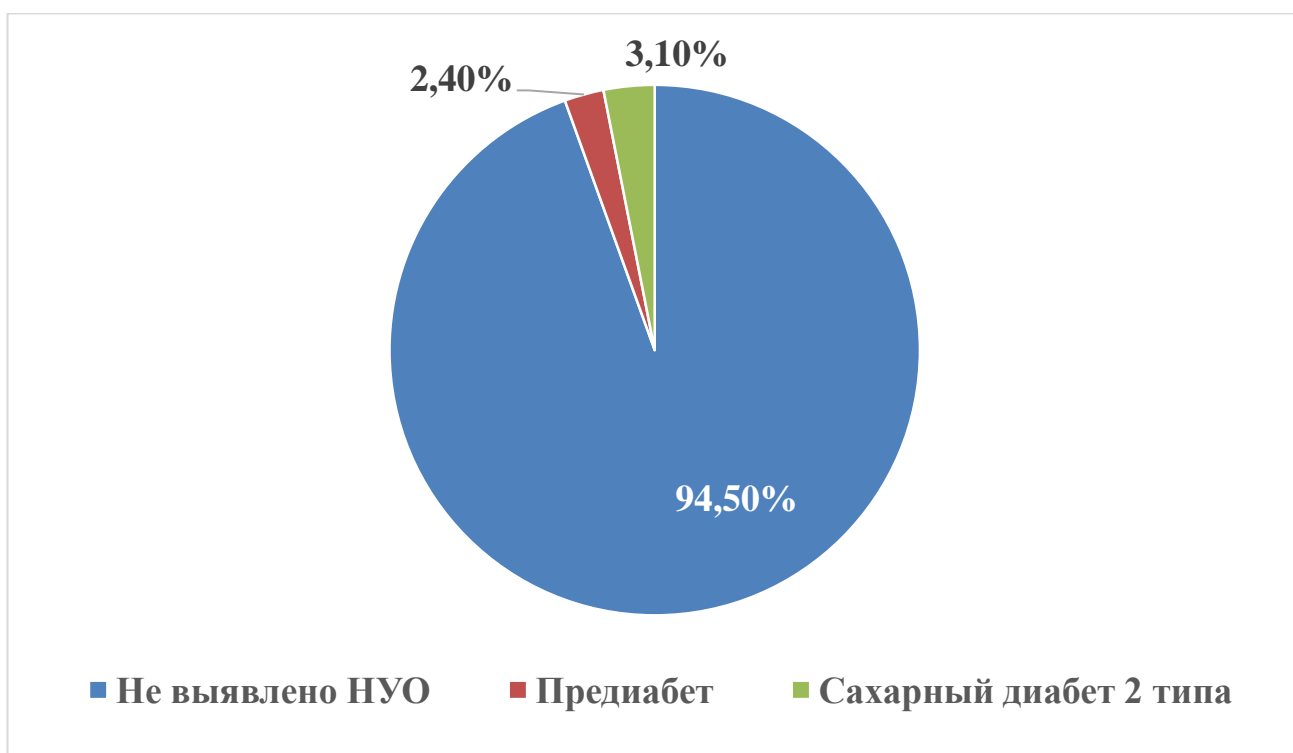


Рисунок 10 – Состояние углеводного обмена в постковидном периоде

«Выявлено, что в группе пациентов с ВВГ, при последующем наблюдении в постковидном периоде, в 3 раза чаще устанавливались такие диагнозы, как СД2 и предиабет, чем в группе с НГ», $p < 0,0001$, что согласуется с данными других авторов [14] (Рисунок 11, Таблица 30).

Таблица 30 - Состояние углеводного обмена в динамике в постковидном периоде

Параметры	НГ, N=980 n (%)	ВВГ, N=989 n (%)	Всего	p
Нет НУО	953	908	1861 (94,5%)	<0,0001
Предиабет	15 (1,53%)	32 (3,24%)	47 (2,4%)	
СД2	12 (1,22%)	49 (4,95%)	61 (3,1%)	
Всего	980	989	1969	

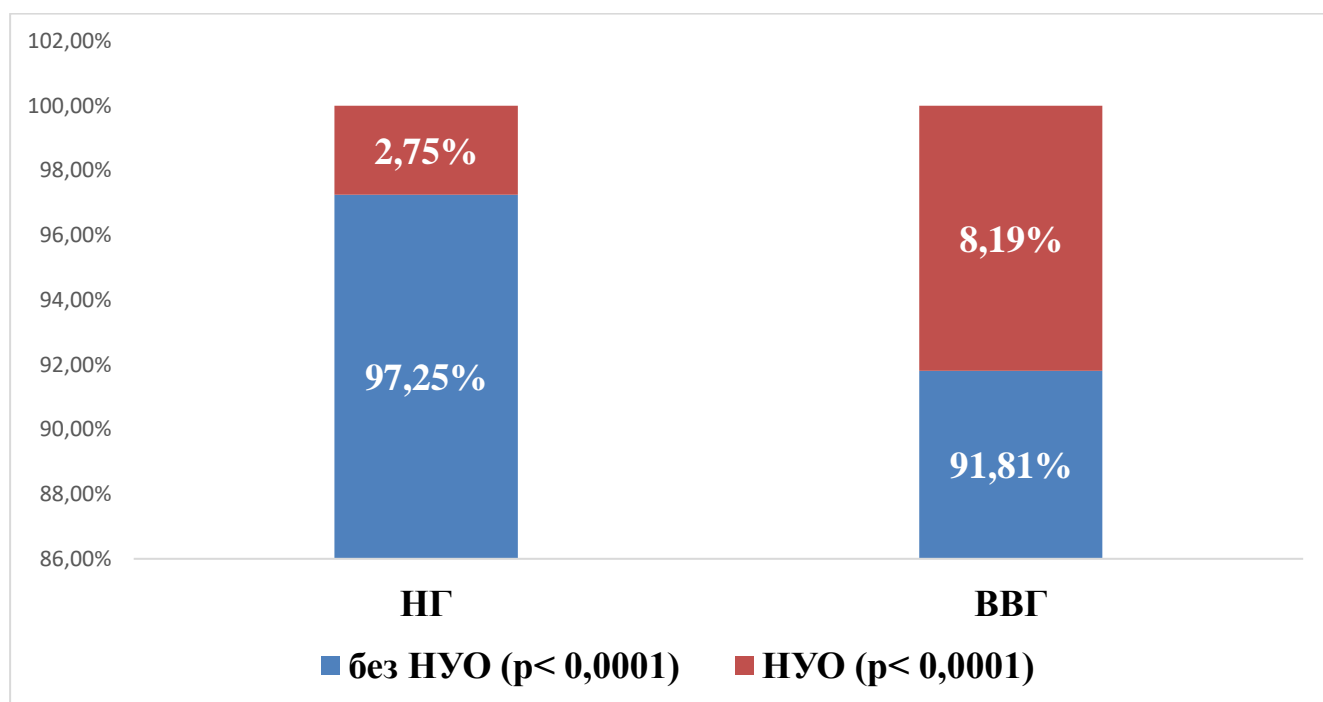


Рисунок 11 – Частота выявления нарушений углеводного обмена в постковидном периоде

Для более точной оценки влияния первого случая коронавирусной инфекции на состояние углеводного обмена проведен анализ НУО у пациентов без повторных случаев НКИ (Таблица 31).

Таблица 31 - Дифференциация случаев выявления НУО по срокам

Сроки установления НУО	НГ, N=980 n (%)	ВВГ, N=989 n (%)	Всего	p
Нет НУО	953 (97,25%)	908 (91,81%)	1861 (94,5%)	< 0,0001
До повторного НКИ, либо не было повторной НКИ	24 (2,45%)	71 (7,18%)	95 (4,8%)	
После повторной НКИ	3 (0,3%)	10 (1,01%)	13 (0,7%)	
Всего	980	989	1969	

В дальнейшее исследование включены 1908 пациента, где наблюдались 95 (4,8%) лиц, у которых НУО развились до повторного заражения НКИ, либо повторного заражения не было, и 1861 (94,5%) без НУО.

Между группами не выявлено гендерных различий, медиана возраста пациентов в группе НУО была старше – 61 лет [52; 67,8] против 56 лет [45; 64], $p=0,0005$. Смертность в исследуемых группах статистически значимо не различалась в течение 3х лет наблюдения (Таблица 32).

Таблица 32 - Характеристика пациентов с выявленными в постковидном периоде нарушениями углеводного обмена

Параметры	Пациенты без НУО Me [Q1; Q3] или n (%)	Пациенты с НУО Me [Q1; Q3] или n (%)	p
N (%)	1861 (95,1%)	95 (4,9%)	
Пол, мужчины/женщины	819 (44,0%) / 1042 (56,0%)	39 (41,1%) / 56 (58,9%)	0,6453
Возраст, лет	56 [45; 64]	61 [52; 67,8]	0,0005
Гликированный гемоглобин, %	5,42 [5,17; 5,65]	6,5 [6,2; 6,8]	<0,0001
Индекс коморбидности Чарлсона, баллы	1 [0; 2]	2 [1; 3]	0,0048
Смерть	67 (3,6%)	1 (0,93%)	0,2268

Для выявления факторов риска развития НУО в постковидном периоде среди пациентов с установленными в постковидном периоде диагнозами СД2 и предиабет проведен сравнительный анализ исходных клинико-anamнестических и лабораторно-инструментальных параметров в остром периоде НКИ (Таблица 33).

Таблица 33 - Исходные данные пациентов во время острого периода COVID-19

Параметры	Пациенты без НУО, N=1861 Me [Q1; Q3] или n (%)	НУО, N=95 Me [Q1; Q3] или n (%)	p
Индекс массы тела, кг/м ²	27,5 [24,7; 31,03]	29,9 [25,8; 33,1]	0,0004
Поражение легких (по КТ, %)	36 [25; 50]	40 [30; 56]	0,0101

Продолжение Таблицы 33

Параметры	Пациенты без НУО, N=1861 Me [Q1; Q3] или n (%)	НУО, N=95 Me [Q1; Q3] или n (%)	p
<i>Сопутствующие заболевания</i>			
Артериальная гипертензия, n (%)	648 (34,9%)	50 (52,6%)	0,0006
Ожирение, n (%)	497 (26,8%)	45 (47,4%)	<0,0001
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	145 (7,8%)	9 (12,6%)	0,1346
Сердечная недостаточность, n (%)	140(7,5%)	12 (9,5%)	0,6198
Хроническая болезнь почек, n (%)	34 (1,8%)	2 (2,1%)	0,8448
ПИКС (инфаркты в анамнезе), n (%)	44 (2,4%)	2 (2,1%)	0,8556
ПОНМК (инсульты в анамнезе) (%)	36 (1,9%)	3 (3,2%)	0,6509
<i>Лабораторные параметры</i>			
Нейтрофилы, *10 ⁹ /л	3,8 [2,47; 6,62]	4,65 [2,97; 7,88]	0,0136
Лимфоциты, *10 ⁹ /л	1,12 [0,81; 1,58]	1,28 [0,9; 1,71]	0,0593
СОЭ, мм/ч	29 [19; 41]	33 [22; 45]	0,0848
С- реактивный белок, мг/л	22 [0; 54,6]	26 [0,35; 59,3]	0,2337
Прокальцитонин, нг/л	0,08 [0,05; 0,14]	0,09 [0,06; 0,22]	0,3801
Креатинин, мкмоль/л	89,7 [80,4; 100,2]	89,4 [80,5; 101,5]	0,7558
Альбумин, г/л	41,1 [38,3; 43,7]	40,9 [38,5; 43,8]	0,6795
АСТ, Ед/л	28 [21,4; 39,7]	34,9 [21,3; 57,8]	0,0077
АЛТ, Ед/л	28,7 [19,5; 45,7]	34,9 [21,3; 57,8]	0,0145
Ферритин, нг/мл	351,2 [178,9; 500]	418,2 [284,5; 500]	0,1596
Глюкоза, ммоль/л	5,4 [4,5; 6,7]	6,78 [5,3; 8,5]	<0,0001
Креатинфосфокиназа, Ед/л	105 [60; 210,25]	114 [65; 220,25]	0,5362
Щелочная фосфатаза, Ед/л	164,1 [134,9; 200,1]	172,2 [144,7; 209,8]	0,0992
Лактатдегидрогеназа, Ед/л	358 [289; 449]	365,5 [304; 492]	0,1271
Мочевина, ммоль/л	5,28 [4,3; 6,6]	5,67 [4,6; 7,3]	0,0243
Д-димер, нг/мл	218 [0; 410]	221 [0; 462]	0,7057
МНО	1,02 [0,95; 1,1]	1,02 [0,96; 1,09]	0,2695
Протромбиновое время, сек	13,8 [13,0; 14,8]	13,9 [13,1; 14,6]	0,5483
Интерлейкин-6, пг/мл	5,35 [1,05; 22,16]	4,82 [1,1; 26,6]	0,7681
Примечание: ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ПОНМК – последствия острого нарушения кровообращения, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, АСТ – аспаратаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, МНО – международное нормализованное отношение			

В ходе сравнительного анализа непараметрическим методом Манна-Уитни выявлены различия между пациентами группы без НУО и с НУО в постковидном периоде. У пациентов с НУО медиана возраста, ИМТ, индекса коморбидности Чарлсона, распространенность артериальной гипертензии и ожирения были ожидаемо выше. В лабораторных параметрах наблюдалось достоверное превышение медианы значений нейтрофилов, АСТ, АЛТ, глюкозы и мочевины у пациентов с НУО по сравнению с пациентами без НУО в постковидном периоде. Для расчета шансов развития нарушений углеводного обмена после перенесенной коронавирусной инфекции был проведен однофакторный логистический регрессионный анализ статистически значимо различающихся параметров (Таблица 34).

Таблица 34 – Результаты однофакторного логистического регрессионного анализа факторов развития НУО в постковидном периоде

Параметр	Коэфф.	Стандартная ошибка	Отношение шансов	95% ДИ	p
Возраст, лет	0,02729	0,007390	1,0277	[1,0129; 1,0427]	0,0002
Индекс коморбидности Чарлсона	0,1245	0,05779	1,1325	[1,0113; 1,2684]	0,0370
Артериальная гипертензия, n (%)	0,7729	0,1990	2,1660	[1,4664; 3,1995]	0,0001
Ожирение, n (%)	0,9311	0,1996	2,5372	[1,7158; 3,7519]	< 0,0001
Индекс массы тела, кг/м ²	0,06927	0,01748	1,0717	[1,0356; 1,1091]	0,0001
% поражения легких (по КТ)	0,01672	0,005492	1,0169	[1,0060; 1,0279]	0,0023
Мочевина, ммоль/л	0,0001930	0,008183	1,0002	[0,9843; 1,0164]	0,9814
Глюкоза, ммоль/л	0,2333	0,03859	1,2628	[1,1708; 1,3620]	< 0,0001
Нейтрофилы, *10 ⁹ /л	0,03339	0,01986	1,0340	[0,9945; 1,0750]	0,1190

Продолжение Таблицы 34

Параметр	Коэфф.	Стандартная ошибка	Отношение шансов	95% ДИ	p
АСТ, Ед/л	0,001188	0,001806	1,0012	[0,9977; 1,0047]	0,5437
АЛТ, Ед/л	0,002532	0,001232	1,0025	[1,0001; 1,0050]	0,0659

Примечание: АСТ – аспаратаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза

Для получения объективного вывода полученные достоверные параметры были включены в регрессионную модель многофакторного анализа, где в качестве независимых предикторов нарушения углеводного обмена определены следующие показатели: возраст, уровень глюкозы венозной плазмы при госпитализации, наличие артериальной гипертензии в анамнезе (Таблица 35).

Таблица 35 - Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа нарушений углеводного обмена в постковидном периоде

Предикторы	β -коэффициент \pm SE	ОШ	95% ДИ ОШ	Значение p для β
Возраст	0,03612 \pm 0,01787	1,04	1,00-1,07	0,0432
Глюкоза	0,9643 \pm 0,4469	1,27	1,16-1,4	<0,0001
Артериальная гипертензия	0,5412 \pm 0,2474	1,72	1,06-2,8	0,0287

Примечания: SE – стандартная ошибка; β - бета-коэффициент (коэффициент регрессии); ОШ - отношение шансов

Для определения факторов риска развития нарушений углеводного обмена у пациентов с ВВГ и НГ проведен так же сравнительный анализ предполагаемых предикторов (Таблица 36) [26].

Таблица 36 - Анализ предикторов нарушений углеводного обмена в постковидном периоде у пациентов с НГ и ВВГ

Состояние УО	Без НУО	НУО	p
	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]	
Возраст, лет			
НГ	54 [43,8;63]	61 [51,7,8;666]	0,0262
ВВГ	59 [48;67]	61 [53;67,8]	0,1435
Индекс коморбидности Чарлсона			

Продолжение Таблицы 36

Состояние УО	Без НУО	НУО	p
	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]	
НГ	1 [0;2]	2 [1,3;3]	0,0228
ВВГ	1 [0;3]	2 [1;3]	0,4543
Индекс массы тела, кг/м ²			
НГ	27,1 [24,3;30,5]	31,5 [26,3;36,98]	0,0856
ВВГ	27,8 [25,2;31,7]	30,4 [26;33]	0,0074
Объем поражения легких, % (по КТ)			
НГ	36 [24;48]	36 [31;49]	0,4332
ВВГ	40 [28;52]	40 [30;56]	0,4381
Аланинаминотрансфераза, Ед/л			
НГ	26,9 [18,3;41,7]	30,4 [19,3;47,95]	0,3660
ВВГ	31,1 [21,4;49,5]	35,9 [21,3;60,2]	0,1542
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л			
НГ	26,2 [20,7;37,6]	30,4 [22,6;41,98]	0,2218
ВВГ	29,7 [22,4;42,9]	29,6 [23,3;44,6]	0,6759
С-реактивный белок, мг/л			
НГ	18 [0;45,8]	36 [22;61,5]	0,0385
ВВГ	27,2 [6;60]	25,1 [0;57]	0,7201
Абсолютное количество лимфоцитов (*10 ⁹ /л)			
НГ	1,21 [0,91;1,67]	1,25 [0,86;1,73]	0,9867
ВВГ	1,03 [0,74;1,45]	1,26 [0,9;1,7]	0,0039
Абсолютное количество нейтрофилов (*10 ⁹ /л)			
НГ	3,69 [2,3;5,89]	5,18 [3,8;7,73]	0,0542
ВВГ	4,3 [2,7;7,39]	4,6 [3,3;7,99]	0,2883
Скорость оседания эритроцитов (мм/ч)			
НГ	28 [18;40]	40 [33,3;46,8]	0,0170
ВВГ	30 [20;42]	30 [20;45]	0,9726
Глюкоза венозной плазмы натощак, ммоль/л			
НГ	4,75 [4,2;5,3]	4,78 [4,6;5,6]	0,3571
ВВГ	6,7 [5,9;7,8]	7,1 [6,4;9,3]	0,0032
Креатинин, мкмоль/л			
НГ	88,8 [80;99,2]	89,65 [75,1;109,3]	0,7826
ВВГ	90,4 [80,7;102,4]	85,2 [75,15;106,15]	0,3475
Мочевина, ммоль/л			
НГ	4,98 [4,08;6,08]	5,8 [5,14;8,26]	0,0470
ВВГ	5,68 [4,52;7,07]	5,68 [4,8;7,3]	0,6645
Д-димер, нг/мл			
НГ	192 [0;375]	426,5 [0;1084]	0,1398
ВВГ	242 [0;446]	267,5 [154;487,5]	0,4150

Таким образом, в группе с НГ статистически значимо различались возраст, индекс коморбидности Чарлсона, СОЭ, С-реактивный белок. Индекс массы тела и глюкоза венозной плазмы выше у пациентов с ВВГ и НУО (30,4 кг/м² [26;33] против 27,8 кг/м² [25,2;31,7] при $p=0,0074$ и 7,1 ммоль/л [6,4;9,3] против 6,7 ммоль/л [5,9;7,8], $p=0,0032$) по сравнению с пациентами с ВВГ и без развития НУО в постковидном периоде.

3.4 Прогностическая модель развития сахарного диабета после COVID-19

Для получения прогностической модели развития нарушений углеводного обмена после перенесенной коронавирусной инфекции в качестве предикторов были использованы показатели, которые показали достоверные отличия в группах пациентов с нормогликемией и впервые выявленной гипергликемией (возраст, СОЭ, индекс коморбидности Чарлсона, С-реактивный белок в группе НГ и ИМТ и глюкоза - в группе ВВГ).

У пациентов с нормогликемией независимыми предикторами оказались возраст > 62 лет, СОЭ > 35 мм/ч, индекс коморбидности Чарлсона > 1 и С-реактивный белок > 30 мг/л (Таблица 37, Рисунок 12).

Таблица 37 – Результаты ROC-анализа предикторов развития нарушений углеводного обмена у пациентов с нормогликемией после COVID-19

Предикторы	Точка отсечения	Чувствительность/ специфичность, %	p
Возраст	> 62 лет	63,6/74,4	0,0144
Скорость оседания эритроцитов	> 35 мм/ч	77,8/68,1	0,0002
Индекс коморбидности Чарлсона	> 1 балла	72,7/62,8	0,045
С-реактивный белок	> 30 мг/л	72,7/64,7	0,0027

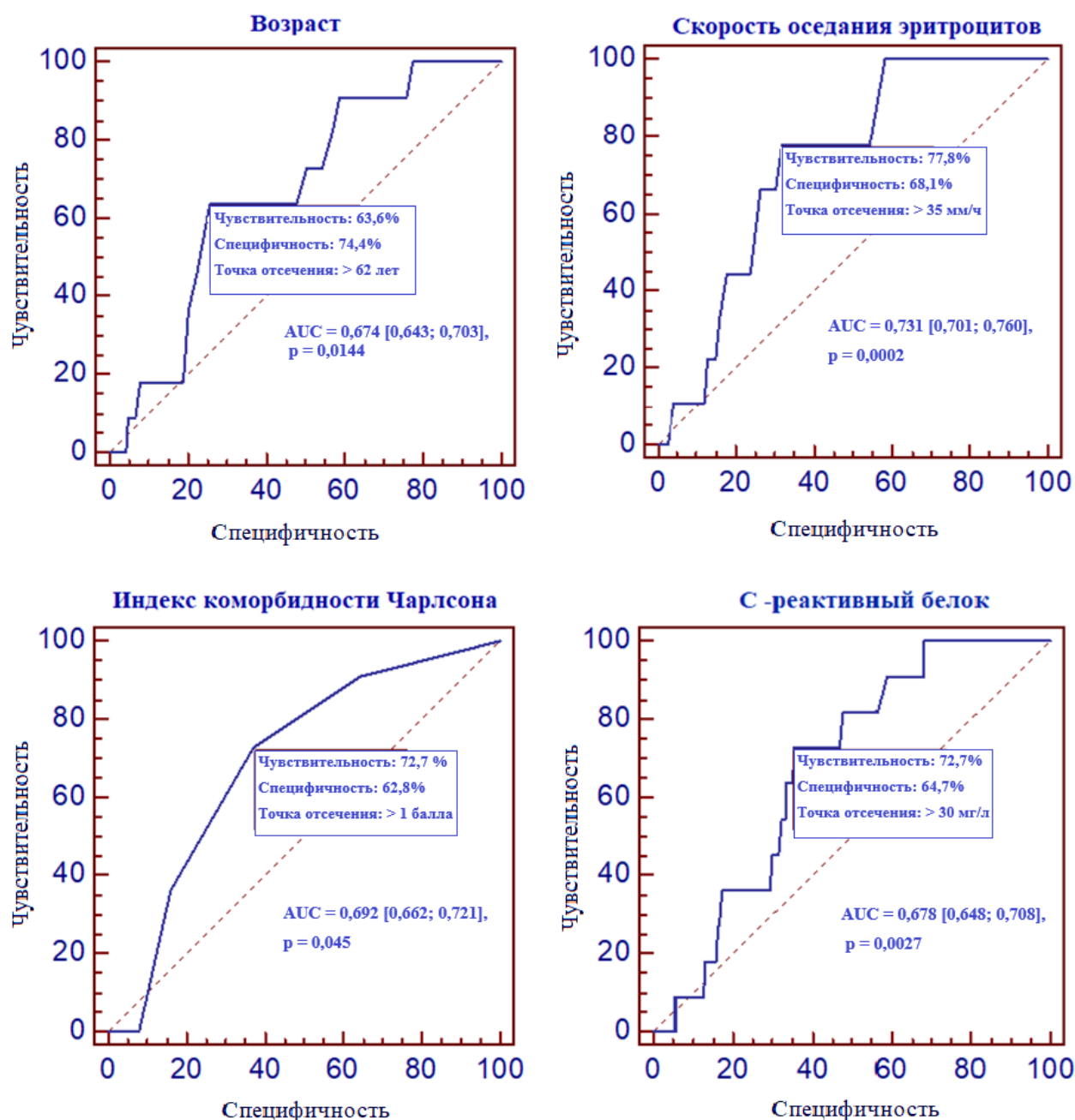


Рисунок 12 – ROC-кривые риска НУО в постковидном периоде у пациентов с нормогликемией в остром периоде COVID-19 в зависимости от возраста, скорости оседания эритроцитов, индекса коморбидности Чарлсона, С-реактивного белка

Независимыми предикторами НУО в постковидном периоде оказались уровень глюкозы венозной плазмы натощак выше 8,6 ммоль/л при госпитализации и индекс массы тела больше 29,2 кг/м² (Таблица 38, Рисунок 13). Сконструирована модель с максимальной прогностической способностью, включающая оба предиктора, где чувствительность составила 43,04%, специфичность – 79,37% (Рисунок 14).

Таблица 38 – Результаты ROC-анализа предикторов развития нарушений углеводного обмена у пациентов с ВВГ после COVID-19

Предикторы	Точка отсечения	Чувствительность/ специфичность, %	p
Глюкоза	> 8,6 ммоль/л	32,4/ 86,6	0,0048
Индекс массы тела	> 29,22 кг/м ²	60,0/ 59,4	0,0082

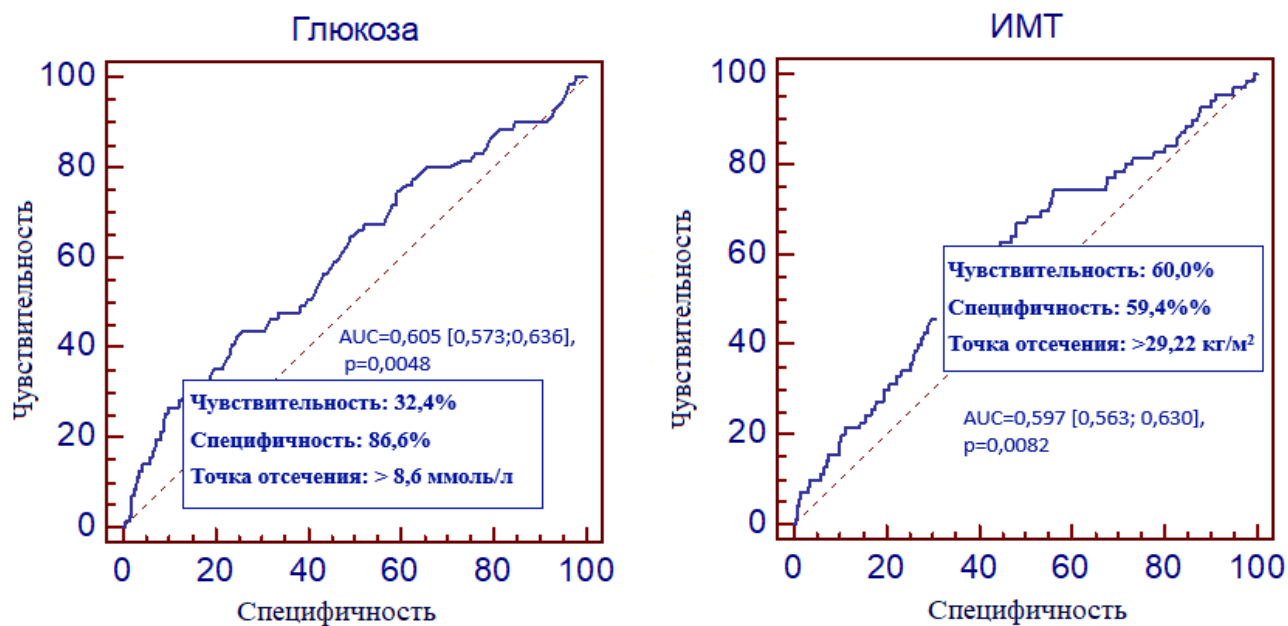


Рисунок 13 - ROC-кривые для уровня глюкозы венозной плазмы и ИМТ

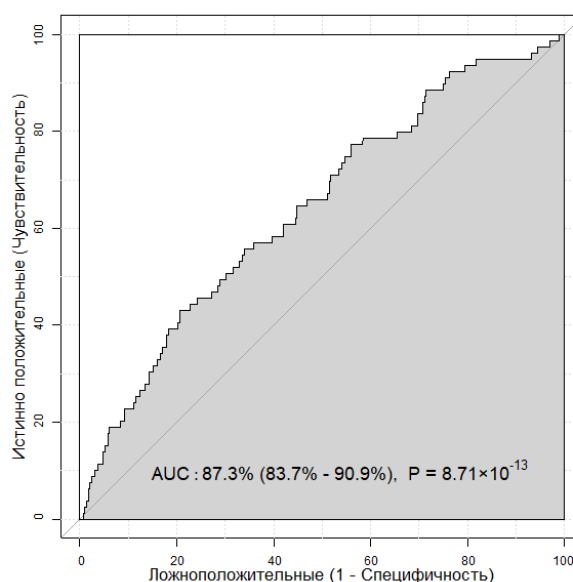


Рисунок 14 – ROC-кривая развития НУО в отдаленном постковидном периоде у пациентов с ВВГ при госпитализации для прогностической модели с включением двух предикторов

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании у 2465 госпитализированных пациентов с COVID-19 были проанализированы данные анамнеза, клинического статуса, результаты лабораторных и инструментальных методов исследования, произведен поиск и определение предикторов тяжелого течения и летальных исходов в остром периоде НКИ, а также проанализированы конечные точки в отдаленном постковидном периоде: факт установления диагноза сахарный диабет или предиабет, смерти, сердечно-сосудистых событий и госпитализаций.

Из-за увеличения распространенности диабета с возрастом, пациенты с СД2, инфицированные SARS-CoV-2, были старше, чем те, у кого не было диабета, как и ожидалось. Возраст остается значимым предиктором смерти при тяжелом и сопутствующем COVID-19 [10, 20, 28, 33, 47, 64, 91, 125, 167, 227]. Пациенты с СД2 предъявляли жалобы реже по сравнению с пациентами без СД. Возможно, это связано с тем, что в группе с СД2 преобладали пациенты пожилого и старческого возраста, у которых может наблюдаться атипичная картина заболевания и симптомы НКИ могут быть относительно легкими и не соответствовать тяжести заболевания и серьезности прогноза [39]. Пациенты с СД2 чаще поступали в тяжелом состоянии и с более тяжелыми симптомами COVID-19. Кроме того, пациенты с СД2 характеризовались более выраженной дыхательной недостаточностью и потребностью в кислороде и вентиляции легких (НИВЛ и ИВЛ) по сравнению с пациентами без диабета. Полученные результаты согласуются с результатами других исследователей [145, 174, 186]. Это можно объяснить изменениями в иммунной и ренин-ангиотензин-альдостероновой системах, а также воспалением, окислительным стрессом и эндотелиальной дисфункцией при диабете, которые могут усилить реакцию, вызванную SARS-CoV-2, запустив один или несколько клеточных процессов, приводящих к тромбозу легочных артерий, повышенной проницаемости сосудов и/или цитокиновому шторму, и в итоге к дыхательной недостаточности [25, 226].

По данным настоящего исследования [152], индекс коморбидности Чарлсона у пациентов с СД2 был в четыре раза выше, чем у пациентов без СД. Ранее существовавшая в анамнезе артериальная гипертензия, ожирение, ХБП, ИБС, ХСН, ИМ, ОНМК достоверно чаще встречались в группе СД2 по сравнению с группой без диабета, что также подтверждают предыдущие исследования [4, 11, 94, 101].

У лиц с СД2 часто наблюдалась некоторая степень хронического воспаления. Что может предрасполагать их к цитокиновым штормам и фатальному COVID-19. У пациентов с СД2 был значительно повышен прокальцитонин и СРБ по сравнению с лицами без диабета, а также нейтрофилы и СОЭ. Кроме того, наши результаты совпали с другими предыдущими исследованиями и показали, что у пациентов с COVID-19 и СД2 значения Д-димера были выше, чем у тех, у кого не было СД, что, вероятно, указывает на повышенную активацию системы гемостаза. Гиперактивация каскада коагуляции при коронавирусной инфекции на фоне уже существующего протромботического гиперкоагуляционного состояния у пациентов с СД2 повышает риск тромбоэмболий и смерти [49, 101].

Снижение функции почек, характеризующееся повышением уровня креатинина, мочевины и снижением сывороточного альбумина, СКФ, было связано со значительно повышенным риском внутрибольничной смерти при СД2, осложненном COVID-19 [15, 27, 37, 50, 152]. Эти результаты подтверждаются другими исследованиями, оценивающими COVID-19 у пациентов с СД2 [169]. Ряд исследований демонстрируют развитие острой почечной недостаточности на фоне НКИ, которая часто приводит к летальному исходу, и является показателем выживаемости при коронавирусной инфекции [51, 56]. Было показано, что у пациентов с тяжелым СД2 наблюдались высокие показатели частоты госпитализаций, осложнений и смерти при COVID-19 [75].

СД2 коррелировал с худшими исходами COVID-19: у пациентов с СД2 госпитальная смертность была почти в три раза выше, чем у пациентов без СД, что согласуется с выводами других исследователей [4, 63, 92, 117, 186, 187, 189, 190, 208]. Согласно «Временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (версия 18

от 26.10.2023 г.)», к группам риска тяжелого респираторного течения острых респираторных инфекций у взрослых, в том числе гриппа и COVID-19, относятся лица с нарушениями обмена веществ (сахарный диабет, ожирение 2-3 степени и др.). Пациенты с СД, ожирением имеют высокий риск тяжелого течения заболевания и являются факторами риска его прогрессии [12]. У пациентов с СД течение вирусной инфекции может осложняться развитием тяжелой пневмонии и сепсиса, полиорганной недостаточностью и летальным исходом. Несмотря на наличие исследований, направленных на поиски предикторов неблагоприятных исходов COVID-19 у пациентов с СД2, в действующих клинических рекомендациях нет алгоритма стратификации пациентов с СД2 по риску летального исхода. В связи с этим в настоящей работе проведен поиск маркеров риска госпитальной смерти у пациентов с COVID-19 и СД2 и определены их точки отсечения.

«Сравнительный анализ лабораторных показателей умерших пациентов с СД2 показал значимые различия по сравнению с выжившими. Так у пациентов с летальным исходом наблюдается снижение альбумина в крови» (Чжан Чэнь, 2024) наряду со снижением СКФ более чем в 1,5 раза и с повышением уровня мочевины. Установленное повышение уровня внутриклеточных ферментов, таких как креатинфосфокиназа и АСТ, свидетельствуют о полиорганном поражении, вызванной коронавирусной инфекцией [168] и/ или лекарственной токсичностью [106].

Снижение абсолютного числа лимфоцитов и увеличение абсолютного числа нейтрофилов в группе умерших больных СД2 по сравнению с выписанными больными СД2 связаны с прогрессирующим синдромом активации макрофагов. Несмотря на продолжающуюся антикоагулянтную терапию, у пациентов с летальным исходом наблюдались выраженные признаки активации системы гемостаза, характеризующиеся повышением Д-димера, тромбоцитопенией и худшим контролем коагулопатии в этой группе.

Принимая во внимание диспропорции в возрасте, артериальной гипертензии, ХБП и т.д. в группах пациентов с СД2 и без СД, была проведена процедура

псевдорандомизации (PSM) для устранения этого смещения. В результате разница в смертности оставалась весьма значимой ($p < 0,0001$), что позволяет считать СД2 независимым предиктором летального исхода.

Для стратификации риска внутрибольничной смерти в зависимости от тяжести диабета, пациенты с СД2 были разделены на две подгруппы согласно уровню глюкозы в крови при поступлении в стационар с COVID-19 с пороговым значением 10 ммоль/л, согласно исследованиям А.В. Андреевой и соавт. (2021) и L. Zhu и соавт. (2020) [3, 75]. Эти предыдущие исследователи обнаружили, что хорошо контролируемый уровень глюкозы в крови в диапазоне от 3,9 до 10,0 ммоль/л связан со значительным снижением неблагоприятных исходов и смерти [3, 75]. В нашем исследовании умеренный СД2 с уровнем глюкозы ,10 ммоль/л имел более низкую госпитальную летальность, чем тяжелый ($p=0,033$ и $p < 0,001$ соответственно). Что подтверждает корреляцию тяжести СД2 и частоты госпитальных осложнений.

Предсуществующие дисфункции в иммунной системе и фоновое перманентное воспаление, обусловленное хронической некомпенсированной гипергликемией, являются отягчающим фактором тяжелого течения COVID-19, приводящим к более выраженной системной воспалительной реакции, гиперцитокинемии и повышению белков острой фазы [107]. В свою очередь, гиперцитокинемия и терапия глюкокортикостероидами активизируют глюконеогенез, снижают чувствительность к инсулину, приводят к дисфункции β -клеток поджелудочной железы. Установлено, что SARS-CoV-2 может оказывать прямой цитопатический эффект и способствовать повышению уровня глюкозы в крови. Более частый контроль уровня гликемии необходим для своевременного выявления гипергликемии и ее последующей коррекции. Поскольку у пациентов с впервые выявленной гипергликемией в остром периоде НКИ, как и при СД2, наблюдается развитие системного воспаления с включением в патогенез ряда общих маркеров, которые играют роль предикторов тяжелого течения обоих заболеваний [92, 216]. При сравнительном анализе групп НГ, ВВГ и СД2 выявлено достоверное увеличение СРБ не только у пациентов СД2, но и у пациентов с

гипергликемией. Другой маркер воспаления – прокальцитонин, так же свидетельствует о системной воспалительной реакции у лиц с гипергликемией. Увеличение уровня ферритина характеризует тяжесть воспалительного процесса и является показателем клеточного повреждения в организме, что обуславливает неблагоприятный прогноз течения COVID-19. F. Zhou и соавт. (2020), показали, что риск госпитальной смертности был выше среди пациентов с уровнем ферритина > 300 нг/мл по сравнению с пациентами с уровнем ферритина ≤ 299 нг/мл (ОШ составило 9,10 [2,04; 40,58] при $p=0,0038$ [92]. По результатам нашего исследования, медиана ферритина превышала референсные значения, и в группе пациентов с впервые выявленной гипергликемией была выше всего по сравнению с контрольной группой (420,15 нг/мл [219,7; 500] против 328,37 нг/мл [159,2; 500], $p<0,0001$).

Известно, что уже предсуществующие изменения в функции печени [148], нарушения коагуляции [212] и эндотелиальная дисфункция [102, 124] у пациентов с СД являются усугубляющими тяжесть течения НКИ факторами. АЛТ является чувствительным маркером поражения печени при обеих патологиях. При COVID-19 даже небольшое повышение АЛТ считается предиктором тяжелого течения этой инфекции [82]. Повышение АЛТ в группе с ВВГ может быть связано ухудшением углеводного обмена при нарушении функции печени у ранее здоровых пациентов без повышения гликемии в анамнезе.

Снижение функция почек при коронавирусной инфекции является следствием и причиной неблагоприятного исхода [98, 146]. Функциональное состояние почек у исследуемых пациентов характеризовалась снижением согласно медиане СКФ, особенно у пациентов с ВВГ и СД2.

Существенный вклад в неблагоприятное течение НКИ вносит коагулопатия, что характеризуется гиперкоагуляцией, повышая риски сосудистых тромбозов [7, 57, 74, 212]. В нашем исследовании значимые различия среди пациентов с НГ, ВВГ и СД2 были выявлены в уровне Д-димера, что свидетельствует о большей выраженности и длительности коагулопатий у больных с гипергликемией.

Наряду с пациентами с СД2, у пациентов с ВВГ наблюдается высокая стационарная смертность, что составляет 8,6%. Умершие пациенты с ВВГ были старше. Это может быть связано с тем, что при старении в дыхательной системе происходят морфологические и функциональные изменения: уменьшение количества реснитчатого эпителия и слизи, снижение силы дыхательных мышц и функции легких, ухудшение гуморальной регуляции дыхания [29]. Наши результаты, полученные в ходе одномерного анализа, подтвердили, что низкий уровень альбумина, СКФ и тромбоцитов, высокий уровень мочевины, КФК, СРБ, нейтрофилов, ферритина, глюкозы, прокальцитонина, а также высокий индекс коморбидности Чарлсона были связаны с госпитальной летальностью [37, 58, 81]. Однако, статистически достоверную значимость в качестве независимых предикторов госпитальной смертности подтвердили только индекс коморбидности Чарлсона, площадь поражения легких и лактатдегидрогеназа.

Анализ конечных точек в постковидном периоде через 12 месяцев выявило статистически значимые различия между пациентами с СД2 и без него в частоте госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний ($p_1=0,009$), госпитализаций по другим причинам ($p_1=0,005$), инсультов ($p_1<0,0001$), смерти ($p_1=0,026$) и MACE ($p_1<0,001$). Полученные результаты согласуются с другими исследованиями, где так же отмечается повышение частоты инсультов и смертности в постковидном периоде [9, 79, 172, 194, 229]. После псевдорандомизации разница уменьшилась при инсульте ($p_2=0,028$), но увеличилась при госпитализациях по причинам, кроме ССЗ ($p_2<0,001$). А вот различия в частоте госпитализаций по причине ССЗ и MACE нивелировалась. Показатели частоты госпитализаций по поводу ССЗ, MACE и смерти в обеих группах стали примерно одинаковыми.

«Механизмы цереброваскулярных проявлений у людей с COVID-19, вероятно, многофакторны. Они могут быть связаны с обычными механизмами инсульта, при этом COVID-19 выступает в качестве триггера. С другой стороны, они могут быть напрямую вызваны инфекцией SARS-CoV-2 через специфические патофизиологические механизмы, приводящие как к ишемическому, так и к

геморрагическому инсульту» (Ковальчук В.В., 2021). Одним из связующих звеньев между COVID-19 и высокой частотой инсультов в постковидном периоде у пациентов с СД2 является значительное увеличение частоты фибрилляций предсердий после COVID-19 [97, 110, 150], а СД2 является значимым фактором риска возникновения фибрилляции предсердий [182]. Кардиопатическое действие непосредственно SARS-CoV-2 связано с дисфункцией рецепторов АПФ2, повреждающим действием провоспалительных цитокинов, ухудшением микроциркуляции и транспорта кислорода в кардиомиоциты, а также наблюдается токсическое воздействие некоторых препаратов при лечении COVID-19 [172]. Также вклад в развитии ишемических инсультов и церебральных венозных тромбозов вносят гиперкоагуляция и церебральный васкулит вследствие непосредственного повреждения эндотелия сосудов мозга вирусом SARS-CoV-2 и гиперцитокинемии [77, 139, 218]. Крупномасштабное исследование [229] по оценке долгосрочных рисков развития сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших COVID-19, продемонстрировало, что в течение года после заболевания риски развития инсульта вырастают на 52%, инфаркта – на 63%, тромбозов - в 2-3 раза.

Результаты других исследователей и полученные в ходе настоящего исследования свидетельствуют о значительном риске сердечно-сосудистых заболеваний у лиц, переживших острую форму COVID-19, в течение года после заболевания. Поэтому нужно тщательное и длительное наблюдение за пациентами, перенесшими коронавирусную инфекцию, особенно в популяции пациентов с сахарным диабетом. Повышение информированности населения о необходимости своевременной оценки возможных последствий инфекции в отдаленном периоде у пациентов, перенесших COVID-19 и особенно у пациентов с СД2, является важной и одной из приоритетных задач.

Установлено, что вирус SARS-CoV-2 оказывает цитопатическое влияние на β -клетки островков Лангерганса. По данным исследований, впервые выявленная гипергликемия (ВВГ) в условиях стационара диагностируется у 10–60% пациентов, а у 14% пациентов с COVID-19 – сахарный диабет впервые выявленный. Более

того, у 5% пациентов, выздоровевших от острой респираторной вирусной инфекции (SARS-CoV), СД может манифестировать даже через 3 года [5, 80].

На сегодняшний день количество данных о долгосрочном наблюдении за пациентами, у которых впервые диагностирован СД или ВВГ на фоне COVID-19, ограничено. Актуальная реклассификация степени нарушения углеводного обмена.

В нашей исследуемой когорте пациентов с новой коронавирусной инфекцией ВВГ установлена почти в половине случаев. Оценка частоты диагностированных нарушений углеводного обмена в постковидном периоде в группе с НГ и ВВГ выявила СД2 у 3,1% лиц (N=61), а предиабет – у 2,4 % (N=47).

Несмотря на высокую частоту НУО как в остром периоде НКИ, так и в постковидном периоде, отсутствуют четкие алгоритмы ведения пациентов с COVID-19 с точки зрения профилактики и ранней диагностики СД и предиабета.

В представленном исследовании установлено, что независимыми предикторами выявления НУО в постковидном периоде у пациентов с ВВГ в остром периоде COVID-19 являются индекс массы тела и уровень гликемии, что согласуется с результатами других исследователей [12, 14]. В том числе, рандомизированном исследовании COVID-OUT по изучению предикторов впервые выявленного сахарного диабета 2 типа после заражения SARS-CoV-2, лица с впервые выявленным СД2 имели более высокий исходный ИМТ (ОР 1,08 [1,03;1,13]) [62]. Жировая ткань — еще один метаболический орган с высоким уровнем АПФ2, который может проявлять тропизм к SARS-CoV-2. Ожирение и старение также увеличивают массу висцерального и абдоминального жира, что приводит к гипертрофии адипоцитов, которая вызывает воспаление низкого уровня и инсулинорезистентность [55, 111, 147]. Жировая ткань является источником воспалительных адипокинов и цитокинов, которые модулируют гликемию и чувствительность к инсулину; воспалительные агенты СД2, включая ФНО- α , ИЛ-6, моноцитарный хемотаксический фактор-1 (MCP-1) и ангиотензин, повышены у пациентов с COVID-19 в критическом состоянии [12, 21, 55, 220].

По данным федерального регистра сахарного диабета [44], по состоянию на 1 января 2021 год выявлено 297 575 пациентов с впервые выявленным СД, что

составляет 0,26%, а на 2022 год – 277 573 пациентов (0,25%). Общее количество пациентов с СД2 на 2021 год составляет 4 477 879 (3,96%) пациентов, на 2022 год – 4 581 990 (4,09%). В настоящем исследовании установлено, что у пациентов с нормогликемией через год после коронавирусной инфекции СД2 выявился у 0,5% лиц, а у пациентов ВВГ – у 4,7%, что выше общестатистической цифры 0,26-0,25%.

В представленном исследовании проведен комплексный анализ клинических, лабораторно-инструментальных особенностей COVID-19 у госпитализированных пациентов с СД2 и впервые выявленной гипергликемией, установлены предикторы летального исхода в данных группах пациентов. Выполнен проспективный анализ вероятности неблагоприятных событий в постковидном периоде (смерть, госпитализация, инсульты, инфаркты, ТЭЛА, комбинированная точка) и нарушений углеводного обмена (СД2, предиабет), обозначены факторы риска и их отрезные точки.

Полученные данные могут быть использованы для выявления группы лиц высокого риска нарушений углеводного обмена в постковидном периоде с целью проведения профилактики их развития.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция является тяжелым бременем для здравоохранения и для общества в целом. Особенно уязвимыми являются пациенты более старшего возраста и с сопутствующими заболеваниями. В частности, пациенты с СД2 особенно тяжело переносят COVID-19 и нуждаются в большем объеме терапевтического лечения: чаще нуждаются в переводе в отделения интенсивной терапии, в НИВЛ и ИВЛ и характеризуются высокой частотой летальных исходов. Что обусловлено более выраженной системной воспалительной реакцией у пациентов с СД2 по сравнению с пациентами без предсуществующего СД. «Повышение уровня гликемии в остром периоде COVID-19 выше нормальных значений также является риском высокой госпитальной летальности» [14], что согласуется с данными предыдущих исследований [26]. Поэтому для пациентов с СД2 и ВВГ были определены предикторы смертности с установлением точек отсечения. Предикторами смертности у пациентов с СД2 и COVID-19 являются индекс коморбидности Чарлсона > 4, СРБ > 66 мг/л, гликемия > 8,82 ммоль/л и нейтрофилы > $6,05 \times 10^9$ /л; у пациентов с ВВГ и COVID-19 - индекс коморбидности Чарлсона > 3, площадь поражения легких (по КТ) более 44%, ЛДГ > 495 Ед/л.

Отдаленный постковидный период требует пристального внимания, поскольку риск сердечно-сосудистых событий на фоне эндотелиальных дисфункций и коагулопатий вызванной цитокиновым штормом остается высоким. Выявлено, что в течение 12 мес. наблюдения после госпитализации с COVID-19, у пациентов с СД2 по сравнению с пациентами без предсуществующего диабета, была выше частота инсультов и госпитализаций по причинам кроме сердечно-сосудистых заболеваний (2,04% против 0,28%, $p=0,028$ и 31,49% против 19,34%, $p < 0,001$ соответственно). У пациентов с ВВГ частота госпитализаций по сердечно-сосудистым заболеваниям была выше, чем у пациентов с нормогликемией (11,93 % против 8,1%, $p=0,0001$, соответственно).

Повышение гликемии в остром периоде «COVID-19 является своего рода индикатором высокого риска развития СД2 и предиабета в постковидном периоде, то есть, несмотря на то, что гипергликемия могла развиваться по различным причинам (деструкция или дисфункция β -клеток, обусловленная SARS-CoV-2, системной воспалительной реакцией или ГКС)» [4], и иметь сочетанный характер нарушений метаболизма углеводов, необходимо проводить тщательный мониторинг УО: помимо определения уровня глюкозы натощак при диспансерном наблюдении проводить пациентам с ВВГ исследование уровня HbA1c или ПГГТ с 75 гр. глюкозы, ежедневный самоконтроль гликемии глюкометром или системами непрерывного мониторинга глюкозы. Это оправдано тем, что в нашем исследовании, на довольно большой выборке, у пациентов с ВВГ, развившейся в острой фазе COVID-19, частота выявления НУО в отдаленном постковидном периоде в 3 раза выше, по сравнению с группой пациентов с нормогликемией, и включает СД2 (4,95% и 1,22%, $p < 0,0001$, соответственно) и предиабет (3,24% и 1,53%, $p < 0,0001$, соответственно). Факторами риска нарушений углеводного обмена в отдалённом постковидном периоде у пациентов с ВВГ в острой фазе COVID-19 являются гипергликемия $> 8,6$ ммоль/л и ИМТ $> 29,22$ кг/м² при госпитализации.

Исследование долгосрочных эффектов НКИ и поиск прогностических маркеров является актуальной задачей здравоохранения с целью минимизации постковидных осложнений и инвалидизаций.

ВЫВОДЫ

1. Особенности COVID-19 у госпитализированных пациентов с СД2 являются более старший возраст, высокая частота сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения, большая степень дыхательной недостаточности, потребность в НИВЛ и ИВЛ, выраженная системная воспалительная реакция по сравнению с пациентами без предсуществующего диабета.
2. Летальность у госпитализированных пациентов с COVID-19 и СД2 выше, чем у пациентов без диабета, а у пациентов с COVID-19 и ВВГ выше, чем у пациентов с нормогликемией. Предикторами смертности у пациентов с СД2 и COVID-19 являются индекс коморбидности Чарлсона > 4 , СРБ > 66 мг/л, гликемия $> 8,82$ ммоль/л и нейтрофилы $> 6,05 \times 10^9$ /л; у пациентов с ВВГ и COVID-19 – индекс коморбидности Чарлсона > 3 , площадь поражения легких (по КТ) более 44%, ЛДГ > 495 Ед/л.
3. В течение 12 мес. Наблюдения после госпитализации с COVID-19, у пациентов с СД2 по сравнению с пациентами без предсуществующего диабета, была выше частота инсультов и госпитализаций по причинам кроме сердечно-сосудистых заболеваний (2,04% против 0,28%, $p_2=0,028$ и 31,49% против 19,34%, $p_2 < 0,001$ соответственно). У пациентов с ВВГ частота госпитализаций по сердечно-сосудистым заболеваниям была выше, чем у пациентов с нормогликемией (11,93% против 8,1%, $p=0,0001$, соответственно).
4. В группе пациентов с ВВГ в острой фазе COVID-19 частота выявления нарушений углеводного обмена в отдаленном постковидном периоде в 3 раза выше, по сравнению с группой пациентов с нормогликемией, и включает СД2 (4,95% и 1,22%, $p < 0,0001$, соответственно) и предиабет (3,24% и 1,53%, $p < 0,0001$, соответственно).

5. Факторами риска нарушений углеводного обмена в отдаленном постковидном периоде у пациентов с ВВГ в острой фазе COVID-19 являются гипергликемия $> 8,6$ ммоль/л и ИМТ $> 29,22$ кг/м² при госпитализации.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией и СД2 рекомендуется оценивать риск госпитальной летальности как высокий при показателях индекса коморбидности Чарлсона >4 , СРБ > 66 мг/л, глюкоза плазмы крови $>8,82$ ммоль/л и нейтрофилов $> 6,05 \times 10^9$ /л при поступлении в стационар для принятия терапевтических решений.
2. Рекомендуется активное наблюдение пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, в отдаленном постковидном периоде, с целью оценки углеводного обмена и своевременной диагностики СД2 и предиабета. В группе риска нарушений углеводного обмена в постковидном периоде находятся пациенты с ВВГ более 8,6 ммоль/л и ИМТ более 29,22 кг/м² в остром периоде COVID-19.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АТ I – ангиотензин 1

АТ II – ангиотензин 2

АТ 1-7 – ангиотензин 1-7

АПФ2 – ангиотензинпревращающий фермент 2

АСТ – аспаратаминотрансфераза

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина

ВВГ – впервые выявленная гипергликемия

ГКС – глюкокортикостероиды

ДВС – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания

ДИ – доверительный интервал

ДКА – диабетический кетоацидоз

ДН – дыхательная недостаточность

иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИЛ – интерлейкин

ИМ – инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

КТ – компьютерная томография

КФК – креатинфосфокиназа

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ММП – матриксные металлопротеиназы

НГ – нормогликемия

НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких

НКИ – новая коронавирусная инфекция

НТГ – нарушение толерантности к глюкозе

НУО – нарушения углеводного обмена

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОР – отношение рисков

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ОШ – отношение шансов

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РНК – рибонуклеиновая кислота

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СД – сахарный диабет

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ХБП – хроническая болезнь почек

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

AUC – (англ. Area under ROC curve) – площадь под кривой

β – бета-коэффициент регрессии

CCI (англ. Charlson Comorbidity Index) – индекс коморбидности Чарлсона

COVID-19 – COronaVIrus Disease 2019 – коронавирусная болезнь 2019

DAMPs (англ. damage-associated molecular patterns) – молекулярные паттерны, связанные с повреждением

EMMPRIN (англ. extracellular matrix metalloproteinase inducer) – внеклеточная металлопротеиназа матрикса

HbA_{1c} – гликированный гемоглобин

HMGB1 (англ. high-mobility group protein B1) – белок группы высокой подвижности B1

ICAM-1 (англ. Inter-Cellular Adhesion Molecule 1) – молекула межклеточной адгезии 1

IRF 3 (англ. Interferon Regulatory Factor 3) – регуляторный фактор интерферона 3

IRF 7 (англ. Interferon Regulatory Factor 7) – регуляторный фактор интерферона 7

LR (англ. likelihood ratio) – критерий отношения шансов

MACE (англ. major adverse cardiac events) – тяжелые сердечно-сосудистые события

MDA5 (англ. melanoma differentiation-associated protein 5) – белок 5, ассоциированный с дифференцировкой меланомы

NF-κB (англ. nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) – ядерный фактор каппа активированных В-клеток

NO – монооксид азота

NOD-подобный рецептор (англ. nucleotide-binding oligomerization domain containing receptor) – нуклеотидсвязанный, содержащий домен олигомеризации рецептор

p – вероятность нулевой гипотезы

p₁ – вероятность нулевой гипотезы до псевдорандомизации

p₂ – вероятность нулевой гипотезы после псевдорандомизации

PAMPs (англ. pathogen-associated molecular patterns) – молекулярные паттерны, связанные с патогеном

PRRs (англ. pattern recognition receptors) – рецепторы распознавания паттернов

PSM (англ. Propensity Score Matching) – сопоставление показателей соответствия

R²MF – коэффициент детерминации Макфаддена

RAGE (англ. receptor for advanced glycation end products) – рецептор конечных продуктов гликирования

RLRs (англ. retinoic acid-inducible gene-I-like receptors) – рецепторы, индуцируемые ретиноевой кислотой гена I

ROC (англ. receiver operating characteristic) – рабочая характеристика приемника

SARS-CoV-2 (англ. Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2) – коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2

SE (англ. standart error) – стандартная ошибка

TLR3 (англ. Toll-like receptor 3) – толл-подобный рецептор 3

TMPRSS2 (англ. transmembrane protease. Serine 2) – мембрано-связанная сериновая протеаза 2

VCAM-1 (англ. Vascular cell adhesion molecule 1) – васкулярная молекула клеточной адгезии 1

VEGF – (англ. vascular endothelial growth factor) – фактор роста эндотелия сосудов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев, С. Н. Острая дыхательная недостаточность: основные подходы к диагностике и терапии / С. Н. Авдеев // Практическая пульмонология. – 2005. – № 4. – С. 25–29.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 11-й выпуск / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова // Сахарный диабет. – 2023. – Т. 26. – № 2S. – С. 1-157.
3. Андреева, А. В. Особенности ведения пациентов с сахарным диабетом и COVID-19 / А. В. Андреева, Т. Н. Маркова, М. В. Анфищев // Doctor.Ru. – 2021. – № 20. – С. 11–20.
4. Анчутина, А.А. Прогностические факторы риска неблагоприятных исходов у госпитализированных больных сахарным диабетом 2 типа и новой коронавирусной инфекцией : 3.1.19 «Эндокринология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Анчутина Анастасия Алексеевна ; ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2024. – 175 с.
5. Артыкбаева, Г. М. Взаимосвязь тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного вирусом SARS-CoV-2, и сахарного диабета (обзор литературы) / Г. М. Артыкбаева, Т. С. Саатов // Сахарный диабет. – 2023. – Т. 26. – № 1. – С. 66-74.
6. Бабенко, А. Ю. Сахарный диабет и COVID-19. Современные подходы к проблеме / А. Ю. Бабенко, М. Ю. Лаевская // Вестник терапевта. – 2021. – № 3 (50). – С. 15-29.
7. Беликина, Д.В. Сахарный диабет 2 типа у госпитализированных больных COVID-19: особенности клинико-метаболического статуса и управления гликемией : 3.1.19 «Эндокринология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Беликина Дарья Викторовна ; ФГБОУ ВО

«Приволжский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Нижний Новгород, 2023. – 161 с.

8. Бобкова, Н. В. Баланс двух ветвей РАС может препятствовать тяжелому течению COVID-19 / Н. В. Бобкова // Биологические мембраны. – 2021. – Т. 38, № 1. – С. 3-19.

9. Болевич, С. Б. Комплексный механизм развития COVID-19 / С. Б. Болевич, С. С. Болевич // Сеченовский вестник. – 2020. – Т. 11. – № 2. – С. 50-61.

10. Бровко, М.Ю. Факторы риска неблагоприятного течения, лечение и прогноз COVID-ассоциированной пневмонии у госпитализированных пациентов : 3.1.18 "Внутренние болезни" : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Бровко Михаил Юрьевич ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). - Москва, 2023. – 221 с.

11. Бубнова, М. Г. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания: от эпидемиологии до реабилитации / М. Г. Бубнова, Д. М. Аронов // Пульмонология. – 2020. – Т. 30. – № 5. – С. 688–699.

12. Ванина, Д.Д. Предикторы сердечно-сосудистого ремоделирования и тяжести течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у пациентов с разным индексом массы тела : 3.1.20. «Кардиология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Ванина Дарья Дмитриевна; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). - Москва, 2023. – 150 с.

13. Введение в статистический анализ медицинских данных: учебное пособие для аспирантов / Д. Н. Бегун, Е. Л. Борщук, А. К. Екимов [и др.]. – Оренбург: Оренбургская медицинская академия, 2014. – 118 с.

14. Влияние нарушений углеводного обмена 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.

15. Влияние сахарного диабета 2 типа на течение и исход коронавирусной инфекции/ З. З. Хамидуллина, Д. Ш. Авзалетдинова, Т. В. Моругова [и др.] // Фундаментальная и клиническая диабетология в 21 веке: от теории к практике: сборник тезисов конференции по лечению и диагностике сахарного диабета. – М., 2022. – С. 120.
16. Воробьева, Н.В. Нейтрофильные внеклеточные ловушки: новые аспекты/ Н.В. Воробьева // Вестник Московского университета. - Серия 16. Биология. – 2020. – Т.75. - №4. – С. 210-225.
17. Воспаление – фундаментальный патологический процесс: лекция 2 (клеточные реакции)/ С.Н. Серебренникова, И. Ж. Семинский, Е.В. Гузовская, Л.О. Гуцол // Байкальский медицинский журнал. – 2023. – Т.2. - №2. – С. 65-76.
18. Геномные и негеномные эффекты глюкокортикоидов / Н. М. Тодосенко, Ю. А. Королева, О. Г. Хазиахматова [и др.] // Гены и клетки. – 2017. – 2017. – Т. 12. - №1. – С. 27-33.
19. Голева, О. П. Медицинская статистика в общественном здоровье и здравоохранении: учебное пособие для студентов / О. П. Голева, Г. В. Федорова, Д. В. Щербаков. – Омск, 2018. – 365 с.
20. Гумеров, Р.М. Прогнозирование неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов, госпитализированных с COVID-ассоциированной пневмонией с помощью кардиоваскулярных биомаркеров : 3.1.20 «Кардиология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Гумеров Руслан Мансурович ; ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Уфа, 2022. – 135 с.
21. Демидова, Т. Ю. Ожирение и COVID-19: фатальная связь / Т. Ю. Демидова, Е.И. Волкова, Е.Ю. Грицкевич // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 9. - №1. – С. 60-69.
22. Доказательная медицина: возможность использования метода подбора больных по индексу соответствия (PSM) для устранения систематической ошибки отбора в ретроспективных нейрохирургических исследованиях / А. В. Москалев, В.

С. Гладких, А. А. Альшевская [и др.] // Вопросы нейрохирургии имени Н. Н. Бурденко. – 2018. – Т. 82. – № 1. – С. 52-58.

23. Екушева, Е.В. Неврологические осложнения COVID-19 и постковидный синдром : монография / Е. В. Екушева, В.В. Ковальчук, И.А. Щукин. – Москва : ООО «АСТ 345», 2022, - 104 с. – ISBN 978-5-6041430-8-7. – Текст : непосредственный

24. Жильцов, И. В. Основы медицинской статистики. Дизайн биомедицинских исследований: практическое руководство / И. В. Жильцов, В. М. Семенов, С. К. Зенькова. – Витебск: ВГМУ, 2014. – 154 с.

25. Зарубин, Е. А. Патогенез и морфологические изменения в легких при COVID-19 / Е. А. Зарубин, Е. А. Коган // Архив патологии. – 2021. – Т. 83. – № 6. – С. 54-59.

26. Калмыкова, З.А. Нарушения углеводного обмена, ассоциированные с COVID-19: результаты динамического наблюдения : 3.1.19. «Эндокринология». – диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук– Калмыкова Зилия Асхатовна. – ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2022. – 114 с

27. Киселева, А. В. Патология почек у пациентов с COVID-19 / А. В. Киселева, А. В. Лескова, В. В. Скворцов // Лечащий врач. – 2022. – № 9 (25). – С. 19-23.

28. 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.

29. Кобылянский, В. И. Морфофункциональные изменения в проводящих и респираторных отделах бронхолегочной системы при COVID-19 (аналитический обзор) / В. И. Кобылянский // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. – 2021. – № 2 (37). – С. 69-77.

30. Конторщиков, А.С. Клинико-морфологические особенности течения новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 в остром периоде заболевания, в ранней и поздней реконвалесценции : 3.2.2 «Патологическая анатомия» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Конторщиков Андрей Сергеевич; Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского». – Москва, 2024. – 175с.

31. Многофакторный анализ в клинической медицине / М. Я. Ядгаров, Л. Б. Берикашвили, К. К. Каданцева [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2021. – № 5. – С. 64–70.

32. Модуляция инфламмосомы NLRP3 белком оболочки SARS-CoV-2 / М. Ялчинкая, В. Лю, М. Н. Ислам [и др.] // Научная статья. – 2021. – № 11. – С. 1-12.

33. Нарушения углеводного обмена и их исходы в отдаленном периоде у госпитализированных пациентов с COVID-19 / В. В. Салухов, А. А. Минаков, Т. Г. Шарыпова [и др.] // Сахарный диабет. – 2022. – Т. 25. – № 5. – С. 468-476.

34. Некаева, Е.С. Клиническое значение показателей гемостаза и эндотелиальной дисфункции у пациентов, перенёсших новую коронавирусную инфекцию (Covid-19) в первую волну : 3.1.18. «Внутренние болезни» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Некаева Екатерина Сергеевна; ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации). - Нижний Новгород, 2022. – 150с.

35. Орлова, О.С. Клиническая характеристика пациентов в период Long-COVID и оптимизация лечения, основанная на использовании гипербарической оксигенации и кислородно-гелиевых респираторных смесей : 3.1.18 «Внутренние болезни» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Орлова Ольга Сергеевна ; ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна». – Москва, 2023. – 162 с.

36. Потапнев, М. П. Цитокиновый шторм: причины и последствия / М. П. Потапнев // Иммунология. – 2021. – Т. 42. – № 2. – С. 175-188.

37. Предикторы летального исхода при тяжелом течении коронавирусной инфекции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / З. З. Хамидуллина, И. Р. Нагаев, А. Г. Бобрик [и др.] // Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение. – 2022. – Т. 11. – № 3 (40). – С. 15-26.

38. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.03.2020 №198н (ред. от 02.04.2020) «О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19» – Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru/documents/9746.html> (Дата обращения: 10.09.2024).

39. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID–19): временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Версия 7 от 03.06.2020. – М., 2020. – 250 с.

40. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID–19): временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Версия 8 от 03.09.2020. – М., 2020. – 227 с.

41. Псевдорандомизация (propensity score matching) как современный статистический метод устранения систематических различий сравниваемых групп при анализе количественных исходов в обсервационных исследованиях / А. М. Гржибовский, С. В. Иванов, М. А. Горбатова, А. А. Дюсупов // Экология человека. – 2016. – № 7. – С. 51–60.

42. Роль ренин-ангиотензиновой системы и ангиотензинпревращающего фермента 2 типа в развитии и течении вирусной инфекции COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом / О. К. Викулова, З. Т. Зураева, Л. В. Никанкина, М. В. Шестакова // Сахарный диабет. – 2020. – Т. 23. – № 3. – С. 242-249.

43. SARS-CoV-2: что позволило вирусу вызвать длительную пандемию? / Д. В. Печуров, А. А. Романова, О. А. Савватеева [и др.] // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2023. – № 7 (11). – С. 742-750.
44. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, О. К. Викулова [и др.] // Сахарный диабет. – 2023. – Т. 26. – № 2. – С. 104-123.
45. Сигнальные пути гибели β -клеток при сахарном диабете 2 типа: роль врожденного иммунитета / З. А. Калмыкова, И. В. Кононенко, О. М. Смирнова, М. В. Шестакова // Сахарный диабет. – 2020. – Т. 23. – № 2. – С. 174-184.
46. Статистические методы в медицине и здравоохранении: учебное пособие / Н. Х. Шарафутдинова, Э. Ф. Киреева, И. Е. Николаева [и др.]. – Уфа: ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 2018. – 131 с.
47. Стронгин, Л.Г. Особенности течения COVID-19 у коморбидных пациентов с ожирением и дисгликемиями / Л. Г. Стронгин, К. Г. Корнева, А. В. Петров [и др.]. // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27. - №3. – С. 32 – 38.
48. Счетчик пандемии коронавируса COVID-19 / Worldometer. – <https://www.worldometers.info/coronavirus> (Дата обращения: 12.04.2024).
49. Течение коронавирусной инфекции (COVID-19) на фоне сахарного диабета / Т. В. Моругова, Ф. Б. Шамигулов, С. А. Чакрян [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2020. – Т. 15. – № 3 (87). – С. 27-30.
50. Течение коронавирусной инфекции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / З. З. Хамидуллина, Д. Ш. Авзалетдинова, Т. В. Моругова [и др.] // FOCUS Эндокринология. – 2024. – № 1 (5). – С. 14–19.
51. Факторы риска летального исхода у больных сахарным диабетом 2 типа и новой коронавирусной инфекцией / Т. Н. Маркова, А. А. Пономарева, И. В. Самсонова [и др.] // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2022. – Т. 11. – № 1. – С. 8-16.

52. Фролов, М. Ю. Оценка экономического эффекта биологической терапии у пациентов с тяжелым течением НКИ и развитием цитокинового шторма / М. Ю. Фролов, А. С. Саласюк, В. А. Рогов // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакотерапия. – 2020. – Т. 13. – № 4. – С. 377-387.

53. Характер нарушений углеводного обмена у пациентов, получавших лечение по поводу пневмонии, вызванной SARS-CoV-2 / А. А. Кононова, А. А. Сурхаева, А. А. Минаков, В. В. Салухов // Известия Российской военно-медицинской академии. – 2022. – Т. 41. – № S2. – С. 215-221.

54. Хамидуллина, З.З. Прогнозирование летальных исходов у пациентов с COVID-19 и сахарным диабетом 2 типа. / З.З. Хамидуллина, Д.Ш. Авзалетдинова, Т.В. Моругова – Текст: -непосредственный // Современная наука: проблемы, идеи, тенденции: материалы Международной (заочной) научно-практической конференции, Прага, Чехия, 20 февраля 2023 года / Научно-издательский центр "Мир науки"; под общей редакцией А.И. Вострецова. - Нефтекамск, 2023. - С. 133-143

55. Хасанова, К. Б. Прогнозирование риска развития сахарного диабета 2 типа у лиц с различными нарушениями углеводного обмена : 3.1.19 «Эндокринология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Хасанова Камиля Булатовна ; ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Казань, 2023. – 130 с.

56. Частота, факторы риска и прогностическое значение острого повреждения почек у больных с COVID19: ретроспективное когортное исследование / Н. В. Чеботарева, С. А. Бернс, А. Л. Мясников [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2021. – Т. 30. – № 1. – С. 30-35.

57. Шатохин, Ю. В. Нарушение гемостаза при коронавирусной инфекции / Ю. В. Шатохин, И. В. Снежко, Е. В. Рябикина // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2021. – № 2 (2). – С. 6-15.

58. Шведов, И.И. Сердечно-сосудистые предикторы тяжелого течения, неблагоприятных исходов и отдаленных осложнений острой коронавирусной

инфекции SARS-CoV-2 (COVID-19): 3.1.20 «Кардиология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Шведов Илья Игоревич ; ФГАОУ ВО Первый ИГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). – Москва, 2024. – 134 с.

59. Шестакова, М. В. Сахарный диабет в условиях вирусной пандемии COVID-19: особенности течения и лечения / М. В. Шестакова, Н. Г. Мокрышева, И. И. Дедов // Сахарный диабет. – 2020. – Т. 23. – № 2. – С. 132-139.

60. Шкурников, М. Ю. Роль генотипа главного комплекса гистосовместимости класса 1 и профиля микроРНК в патогенезе тяжелой и крайне-тяжелой форм COVID-19 : 3.3.3 «Патологическая физиология» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Шкурников Максим Юрьевич ; ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека». – Иркутск, 2023. – 216 с.

61. Эндокринные нарушения на фоне COVID-19 и при постковидном синдроме / А. В. Климчук, В. А. Белоглазова, И. А. Яцков, Я. В. Дворянчиков Я. В. // Ожирение и метаболизм. - 2022. – Т. 19. - №2. – С. 206-212.

62. 1289-P: Predictors of New-Onset Type 2 diabetes after infection with COVID-19 in the COVID-OUT randomized trial / J. M. Nicklas, E. J. L. Wirtz, T. A. Murray [et al.] // Diabetes. – 2023. – Vol. 72. – № 1. – doi: 10.2337/db23-1289-P.

63. 6-Month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study / C. Huang, L. Huang, Y. Wang [et al.] // Lancet. – 2021. – Vol. 397. – P. 220–232.

64. A longitudinal study on the mental health of general population during the COVID-19 epidemic in China / C. Wang, R. Pan, X. Wan [et al.] // Brain Behav. Immun. – 2020. – Vol. 87. – P. 40–48.

65. A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies / X. H. Yao, T. Y. Li, Z. C. He [et al.] // Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi. – 2020. – Vol. 49. – P. 411–417.

66. A systematic scoping review on the consequences of stress-related hyperglycaemia / E. Olariu, N. Pooley, A. Danel [et al.] // *PLoS One*. – 2018. – Vol. 13. – P. e0194952.
67. Accili, D. Can COVID-19 cause diabetes? / D. Accili // *Nat. Metab.* – 2021. – Vol. 3. – P. 123–125.
68. 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. – Vol. 18. – P. 2128–2130.e2.
69. 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. – Vol. 3. – № 6. – P. 774–785.
70. Acute complications and mortality in hospitalized patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis / N. Potere, E. Valeriani, M. Candeloro [et al.] // *Crit. Care.* – 2020. – Vol. 24. – P. 389.
71. Al-Aly, Z. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID19 / Z. Al-Aly, Y. Xie, B. Bowe // *Nature*. – 2021. – Vol. 594. – P. 259–264.
72. Altmann, D. M. Decoding the unknowns in long COVID / D. M. Altmann, R. J. Boyton // *BMJ*. – 2021. – Vol. 372. – P. n132.
73. Andersson, U. High-mobility group box 1 protein (HMGB1) operates as an alarmin outside as well as inside cells / U. Andersson, H. Yang, H. Harris // *Semin. Immunol.* – 2018. – Vol. 38. – № 11. – P. 40-48.
74. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy / N. Tang, H. Bai, X. Chen [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2020. – Vol. 18. – № 5. – P. 1094-1099.
75. 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. – Vol. 31. – № 6. – P. 1068-1077.e3.
76. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study / E. Barron, C. Bakhai, P. Kar [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2020. – Vol. 8. – № 10. – P. 813–822.

77. Atkinson, J. R. Protective humoral immunity in the central nervous system requires peripheral CD19 dependent Germinal center formation following coronavirus encephalomyelitis / J. R. Atkinson, C. C. Bergmann // *J. Virol.* – 2017. – Vol. 91. – № 23. – P. e01352–17.
78. Atkinson, M. A. Distinguishing the real from the hyperglycaemia: does COVID-19 induce diabetes? / M. A. Atkinson, A. C. Powers // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2021. – Vol. 9. – P. 328–329.
79. Batlle, D. ACE2 and Diabetes: ACE of ACEs? / D. Batlle, M. J. Soler, M. Ye // *Diabetes.* – 2010. – Vol. 59. – № 12. – P. 2994-2996.
80. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes / J.-K. Yang, S.-S. Lin, X.-J. Ji, L.-M. Guo // *Acta Diabetol.* – 2010. – Vol. 47. – № 3. – P. 193-199.
81. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis / P. Malik, U. Patel, D. Mehta [et al.] // *BMJ Evid. Bas. Med.* – 2021. – Vol. 26. – № 3. – P. 107-108.
82. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression / G. Ponti, M. Maccaferri, C. Ruini [et al.] // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* – 2020. – Vol. 57. – № 6. – P. 389–399.
83. Cain, D. Immune regulation by glucocorticoids / D. Cain, J. Cidlowski // *Nat Rev Immunol.* – 2017. – Vol. 17. – P. 233-247.
84. CD147 is a novel interaction partner of integrin $\alpha M\beta 2$ mediating leukocyte and platelet adhesion / D. Heinzmann, M. Noethel, S. von Ungern-Sternberg [et al.] // *Biomolecules.* – 2020. – Vol. 10. – № 4. – P. 541.
85. Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia / F. Wang, J. Nie, H. Wang [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 221. – P. 1762–1769.
86. Charlson Comorbidity Index: A critical review of clinimetric properties / M. E. Charlson, D. Carrozzino, J. Guidi, C. Patierno // *Psychother. Psychosom.* – 2022. – Vol. 91. – № 1. – P. 8-35.

87. Cheung, N. W. Steroid-induced hyperglycaemia in hospitalised patients: does it matter? / N. W. Cheung // *Diabetologia*. – 2016. – Vol. 59. – P. 2507–2509.
88. Chinese clinical guidance for COVID-19 pneumonia diagnosis and treatment / China National Health Commission. – Seventh Edition. – 2020. – Режим доступа: <http://kjfy.meetingchina.org/msite/news/show/cn/3337.html> (Дата обращения: 10.09.2024).
89. Choi, J. H. 1394-P: Risk for newly diagnosed type 2 diabetes mellitus after SARS-CoV-2 infection among Korean adults—A nationwide matched cohort study / J. H. Choi, K. Song // *Diabetes*. – 2023. – Vol. 72. – doi: 10.2337/db23-1394-P.
90. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2020 / American Diabetes Association // *Diabetes Care*. – 2020. – Vol. 43. – № 1. – P. S14–S31.
91. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China / Z. N. Guan, H. Yu, W. Liang [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382. – P. 1708–1720.
92. 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. – Vol. 395. – № 10229. – P. 1054–1062.
93. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395. – P. 497–506.
94. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis / W. J. Guan, W. H. Liang, Y. Zhao [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2020. – Vol. 55. – № 5. – P. 2000547.
95. Continuation versus discontinuation of renin–angiotensin system inhibitors in patients admitted to hospital with COVID-19: a prospective, randomised, open-label trial / J. B. Cohen, T. C. Hanff, P. William [et al.] // *Lancet Respir. Med.* – 2021. – Vol. 9. – № 3. – P. 275–284.
96. CO-RADS: A categorical CT assessment scheme for patients suspected of having COVID-19—definition and evaluation / M. Prokop, W. Van Everdingen, T. Van Rees Vellinga [et al.] // *Radiology*. – 2020. – Vol. 296. – № 2. – P. E97–E104.

97. Coronavirus disease and the cardiovascular system: a narrative review of the mechanisms of injury and management implications / M. V. Brizneda, A. Bansal, V. Jain [et al.] // *Cardiovasc. Diagn. Ther.* – 2021. – Vol. 11. – № 3. – P. 939–953.
98. Coronavirus-nephropathy: Renal involvement in COVID-19 / R. Valizadeh, A. Baradaran, A. Mirzazadeh, L. V. K. Bhaskar // *J. Renal. Inj. Prev.* – 2020. – Vol. 9. – № 2. – P. e18.
99. Correlation between olfactory severity ratings based on olfactory function test scores and self-reported severity rating of olfactory loss / J. Seok, Y. J. Shim, C. S. Rhee, J. W. Kim // *Acta Otolaryngol.* – 2017. – Vol. 137. – № 7. – P. 750–754.
100. Covid-19 and diabetes: a complex bidirectional relationship / H. Muniangi-Muhitu, E. Akalestou, V. Salem [et al.] // *Front. Endocrinol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 582936.
101. COVID-19 and diabetes: Association intensify risk factors for morbidity and mortality / P. Sharma, T. Behl, N. Sharma [et al.] // *Biomed. Pharmacother.* – 2022. – Vol. 151. – P. 113089.
102. COVID-19 and the endothelium / F. Jung, A. Krüger-Genge, R. P. Franke [et al.] // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* – 2020. – Vol. 75. – № 1. – P. 7-11.
103. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes / M. Apicella, M. C. Campopiano, M. Mantuano [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2020. – Vol. 8. – № 9. – P. 782–792.
104. COVID-19 Epidemiological Update / World Health Organization. – 2024. – Режим доступа: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-epidemiological-update---24-december-2024> (Дата обращения: 25.12.2024)
105. COVID-19, hyperglycemia, and new-onset diabetes / K. Khunti, S. Del Prato, C. Mathieu [et al.] // *Diabetes Care.* – 2021. – Vol. 44. – № 12. – P. 2645–2655.
106. COVID-19: Abnormal liver function tests / Q. Cai, D. Huang, H. Yu [et al.] // *J. Hepatol.* – 2020. – Vol. 73. – P. 566–574.
107. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression / P. Mehta, D. F. McAuley, M. Brown [et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395. – P. 1033–1034.

108. COVID-19: immunology and treatment options / S. Felsentein, J. A. Herbert, P. S. McNamara, C. M. Hedrich // *Clin. Immunol.* – 2020. – Vol. 215. – P. 108448.
109. COVID-19: the vasculature unleashed / L.-A. Teuwen, V. Geldhof, A. Pasut, P. Carmeliet // *Nat. Rev. Immunol.* – 2020. – Vol. 20. – P. 389-391.
110. COVID-19-associated coagulopathy: an exacerbated immunothrombosis response / F. Jayarangaiah, P. T. Kariyanna, X. Chen [et al.] // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* – 2020. – Vol. 26. – P. 1-11.
111. COVID-19–induced new-onset diabetes: trends and technologies / A. A. Metwally, P. Mehta, B. S. Johnson [et al.] // *Diabetes.* – 2021. – Vol. 70. – № 12. – P. 2733–2744.
112. Cytokine storm intervention in the early stages of COVID-19 pneumonia / X. Sun, T. Wang, D. Cai [et al.] // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2020. – Vol. 53. – P. 38-42.
113. De Francesco, E. M. COVID-19 and diabetes: the importance of controlling RAGE / E. M. De Francesco, V. Vella, A. Belfiore // *Front. Endocrinol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 526.
114. Deleterious effects of SARS-CoV-2 infection on human pancreatic cells / S. H. Shaharuddin, V. Wang, R. S. Santos [et al.] // *Front. Cell Infect. Microbiol.* – 2021. – Vol. 11. – P. 678482.
115. Deng, S. Q. Characteristics of and public health responses to the coronavirus disease 2019 outbreak in China / S. Q. Deng, H. J. Peng // *J. Clin. Med.* – 2020. – Vol. 9. – № 2. – P. 575.
116. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 / P. Horby, W. S. Lim, J. R. Emberson [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2021. – Vol. 384. – № 8. – P. 693-704.
117. Diabetes and metabolic syndrome as risk factors for COVID-19 / M. Marhl, V. Grubelnik, M. Magdič, R. Markovič // *Diabetes Metab. Syndr.* – 2020. – Vol. 14. – № 4. – P. 671-677.
118. 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. – Vol. 36. – № 7. – P. e3319.

119. Did the COVID-19 lockdown affect the incidence of pediatric type 1 diabetes in Germany? / S. R. Tittel, J. Rosenbauer, C. Kamrath [et al.] // *Diabetes Care*. – 2020. – Vol. 43. – P. e172–e173.
120. Donath, M. Y. Type 2 diabetes as an inflammatory disease / M. Y. Donath, S. E. Shoelson // *Nat. Rev. Immunol.* – 2011. – Vol. 11. – № 2. – P. 98-107.
121. Donner, T. Insulin — pharmacology, therapeutic regimens, and principles of intensive insulin therapy / T. Donner, S. Sarkar // *Endotext* / K. R. Feingold, B. Anawalt, A. Boyce [et al.]. – South Dartmouth (MA): MDText.com, 2019. – P. 15.
122. Emerging role of high mobility group box-1 in thrombosis-related diseases / H. Wu, R. Li, L.-G. Pei [et al.] // *Cell Physiol. Biochem.* – 2018. – Vol. 47. – № 4. – P. 1319-1337.
123. Endocrine follow-up during post-acute Covid-19: practical recommendations based on available clinical evidence / R. Pal, A. Joshi, S. K. Bhadada [et al.] // *Endocr. Pract.* – 2022. – Vol. 28. – № 4. – P. 425-432.
124. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 / Z. Varga, A. J. Flammer, P. Steiger [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395. – № 10234. – P. 1417-1418.
125. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study / N. Chen, M. Zhou, X. Dong [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395. – P. 507–513.
126. Epithelial HMGB1 delays skin wound healing and drives tumor initiation by priming neutrophils for NET formation / E. Hoste, C. Maueröder, L. van Hove [et al.] // *Cell Rep.* – 2019. – Vol. 29. – № 9. – P. 2689-2701.e4.
127. Expert consensus on the use of corticosteroid in patients with 2019-nCoV pneumonia / J. P. Zhao, Y. Hu, R. H. Du [et al.] // *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. – 2020. – Vol. 43. – № 3. – P. E007.
128. Expression of ACE2, the SARS-CoV-2 receptor, in lung tissue of patients with type 2 diabetes / S. R. A. Wijnant, M. Jacobs, H. P. Van Eeckhoutte [et al.] // *Diabetes*. – 2020. – Vol. 69. – № 12. – P. 2691-2699.

129. Expression of SARS-CoV-2 entry factors in the pancreas of normal organ donors and individuals with COVID19 / I. Kusmartseva, W. Wu, F. Syed [et al.] // *Cell Metab.* – 2020. – Vol. 32. – P. 1041–1051.e6.
130. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY / E. J. Williamson, A. J. Walker, K. Bhaskaran [et al.] // *Nature.* – 2020. – Vol. 584. – № 7821. – P. 430–436.
131. Fang, L. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? / L. Fang, G. Karakiulakis, M. Roth // *Lancet Respir. Med.* – 2020. – Vol. 8. – № 4. – P. e21.
132. Fong, A. C. The high incidence of steroid-induced hyperglycaemia in hospital / A. C. Fong, N. W. Cheung // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2013. – Vol. 99. – P. 277–280.
133. Global diabetes prevalence in COVID-19 patients and contribution to COVID-19- related severity and mortality: A systematic review and meta-analysis / R. Li, M. Shen, Q. Yang [et al.] // *Diabetes Care.* – 2023. – Vol. 46. – № 4. – P. 890-897.
134. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study / A. Norhammar, A. Tenerz, G. Nilsson [et al.] // *Lancet.* – 2002. – Vol. 359. – P. 2140–2144.
135. 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. – Vol. 14. – P. 813–821.
136. Hamdy, O. Early observation and mitigation of challenges in diabetes management of COVID-19 patients in critical care units / O. Hamdy, R. A. Gabbay // *Diabetes Care.* – 2020. – Vol. 43. – № 8. – P. e81-e82.
137. Hepatitis C infection and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis / D. L. White, V. Ratziu, H. B. El-Serag // *J Hepatol.* – 2008. – Vol. 49. - № 5. – P. 831 – 844.
138. Hudson, B. I. Targeting RAGE signaling in inflammatory disease / B. I. Hudson, M. E. Lippman // *Annu. Rev. Med.* – 2018. – Vol. 69. – № 1. – P. 349-364.

139. Human coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? / M. Desforges, A. L. Coupanec, P. Dubeau [et al.] // *Viruses*. – 2019. – Vol. 12. – № 1. – P. 14.
140. Hyperactivated RAGE in Comorbidities as a risk factor for severe COVID-19—the role of RAGE-RAS crosstalk / S. Chiappalupi, L. Salvadori, R. Donato [et al.] // *Biomolecules*. – 2021. – Vol. 11. – № 6. – P. 876.
141. Hyperglycemia and angiotensin-converting enzyme 2 in pulmonary function in the context of SARS-CoV-2 infection / J. R. Vargas-Rodriguez, I. Garza-Veloz, V. Flores-Morales [et al.] // *Front. Med. (Lausanne)*. – 2022. – Vol. 8. – P. 758414.
142. Hyperglycemia at hospital admission is associated with severity of the prognosis in patients hospitalized for COVID19: the Pisa COVID-19 study / A. Coppelli, R. Giannarelli, M. Aragona [et al.] // *Diabetes Care*. – 2020. – Vol. 43. – P. 2345–2348.
143. Hyperglycemia induced by glucocorticoids in nondiabetic patients: a meta-analysis / X. X. Liu, X. M. Zhu, Q. Miao [et al.] // *Ann. Nutr. Metab.* – 2014. – Vol. 65. – P. 324–332.
144. Interleukin-10 determines viral clearance or persistence in vivo / D. G. Brooks, M. J. Trifilo, K. H. Edelmann [et al.] // *Nat. Med.* – 2006. – Vol. 12. – P. 1301–1309.
145. Khunti, K. Diabetes and the COVID-19 pandemic / K. Khunti, J. Valabhji, S. Misra // *Diabetologia*. – 2023. – Vol. 66. – P. 255–266.
146. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19 / Y. Cheng, R. Luo, K. Wang [et al.] // *Kidney Int.* – 2020. – Vol. 5. – № 97. – P. 829–838.
147. Lastra, G. Perivascular adipose tissue, inflammation and insulin resistance: Link to vascular dysfunction and cardiovascular disease / G. Lastra, C. Manrique // *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* – 2015. – Vol. 22. – P. 19–26.
148. Liver impairment in COVID-19 patients: A retrospective analysis of 115 cases from a single centre in Wuhan city, China / Y. Zhang, L. Zheng, L. Liu [et al.] // *Liver Int.* – 2020. – Vol. 40. – № 9. – P. 2095–2103.

149. Living risk prediction algorithm (QCOVID) for risk of hospital admission and mortality from coronavirus 19 in adults: national derivation and validation cohort study / A. K. Clift, C. A. C. Coupland, R. H. Keogh [et al.] // *BMJ*. – 2020. – Vol. 371. – P. m3731.
150. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19 / Y. Xie, E. Xu, B. Bowe [et al.] // *Nat. Med.* – 2022. – Vol. 28. – P. 583–590.
151. Long-term effects of COVID-19 in diabetic and non-diabetic patients / R. W. Alberca, Y. Á. L. Ramos, N. Z. Pereira [et al.] // *Front. Public Heal.* – 2022. – Vol. 10. – P. 963834.
152. Long-term outcomes of COVID-19 in hospitalized type 2 diabetes mellitus patients / Z. Khamidullina, D. Avzaletdinova, D. Gareeva [et al.] // *Biomedicines*. – 2024. – Vol. 12. – P. 467.
153. Mahmoud, A. High glucose and advanced glycation end products induce CD147-mediated MMP activity in human adipocytes / A. Mahmoud, M. Ali // *Cells*. – 2021. – Vol. 10. – P. 2098.
154. Mean HbA1c, HbA1c variability, and mortality in people with diabetes aged 70 years and older: a retrospective cohort study / A. Forbes, T. Murrells, H. Mulnier [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2018. – Vol. 6. – № 6. – P. 476-486.
155. Mechanisms of coxsackievirus-induced damage to human pancreatic beta-cells / M. Roivainen, S. Rasilainen, P. Ylipaasto [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. – Vol. 85. – P. 432–440.
156. Multiorgan impairment in low-risk individuals with long COVID / A. Dennis, M. Wamil, S. Kapur [et al.] // *medRxiv*. – 2020. – doi: 10.1101/2020.10.14.20212555.
157. Neutrophil extracellular traps are a source of extracellular HMGB1 in lupus nephritis: associations with clinical and histopathological features / L. P. Whittall-García, J. Torres-Ruiz, A. Zentella-Dehesa [et al.] // *Lupus*. – 2019. – Vol. 28. – № 13. – P. 1549-1557.
158. Neutrophil extracellular traps in COVID-19 / Y. Zuo, S. Yalavarthi, H. Shi [et al.] // *JCI Insight*. – 2020. – Vol. 43. – № 7. – P. 1408-1415.

159. New creatinine- and cystatin C–based equations to estimate GFR without race / L. A. Inker, N. D. Eneanya, J. Coresh [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2021. – Vol. 385. – P. 1737-1749.
160. Newly diagnosed diabetes is associated with a higher risk of mortality than known diabetes in hospitalized patients with COVID-19 / H. Li, S. Tian, T. Chen [et al.] // *Diabetes Obes. Metab.* – 2020. – Vol. 22. – № 10. – P. 1897–1906.
161. Newly diagnosed diabetes vs. pre-existing diabetes upon admission for COVID-19: Associated factors, short-term outcomes, and long-term glycemetic phenotypes / S. J. Cromer, C. Colling, D. Schatoff [et al.] // *J. Diabetes Complicat.* – 2022. – Vol. 36. – № 4. – P. 108145.
162. New-Onset diabetes after acute and critical illness: a systematic review / C. J. Jivanji, V. M. Asrani, J. A. Windsor, M. S. Petrov // *Mayo Clin. Proc.* – 2017. – Vol. 92. – № 5. – P. 762-773.
163. New-onset diabetes in Covid-19 / F. Rubino, S. A. Amiel, P. Zimmet [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 383. – № 8. – P. 789–790.
164. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X / J. C. Pickup, M. B. Mattock, G. D. Chusney, D. Burt // *Diabetologia.* – 1997. – Vol. 40. – № 11. – P. 1286-1292.
165. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables / E. Ahlqvist, P. Storm, A. Karajamaki [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2018. – Vol. 6. – P. 361–369.
166. Obiefuna, S. Neuroanatomy nucleus gustatory / S. Obiefuna, C. Donohoe. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020. – 115 p.
167. Onder, G. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy / G. Onder, G. Rezza, S. Brusaferro // *JAMA.* – 2020. – Vol. 323. – № 18. – P. 1775-1776.
168. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome / Z. Xu, L. Shi, Y. Wang [et al.] // *Lancet Respir. Med.* – 2020. – Vol. 8. – P. 420–422.

169. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: The CORONADO study / B. Cariou, S. Hadjadj, M. Wargny [et al.] // *Diabetologia*. – 2020. – Vol. 63. – P. 1500–1515.

170. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS / J. K. Yang, Y. Feng, M. Y. Yuan [et al.] // *Diabet. Med.* – 2006. – Vol. 23. – P. 623–628.

171. Platelet-derived HMGB1 is a critical mediator of thrombosis / S. Vogel, R. Bodenstein, Q. Chen [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2015. – Vol. 125. – № 12. – P. 4638-4654.

172. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with COVID-19: retrospective cohort study / D. Ayoubkhani, K. Khunti, V. Nafilyan [et al.] // *BMJ*. – 2021. – Vol. 372. – P. n693.

173. PostCOVID syndrome, inflammation, and diabetes / A. A. Rizvi, A. Kathuria, W. Al Mahmeed [et al.] // *J. Diabetes Complications*. – 2022. – Vol. 36. – № 11. – P. 108336.

174. 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. – Vol. 8. – № 6. – P. 546-550.

175. Prediction models for severe manifestations and mortality due to COVID-19: a systematic review / J. L. Miller, M. Tada, M. Goto [et al.] // *Acad. Emerg. Med.* – 2022. – Vol. 29. – № 2. – P. 206–216.

176. Prevalence of comorbidities 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.

177. 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. – Vol. 23. – № 3. – P. 870-874.

178. RAGE is a nucleic acid receptor that promotes inflammatory responses to DNA / C. M. Sirois, T. Jin, A. L. Miller [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2013. – Vol. 210. – № 11. – P. 2447-2463.

179. Rawla, P. Review of infectious etiology of acute pancreatitis / P. Rawla, S. S. Bandaru, A. R. Vellipuram // *Gastroenterol. Res.* – 2017. – Vol. 10. – P. 153–158.
180. Receptor for advanced glycation end-products is a marker of type I cell injury in acute lung injury / T. Uchida, M. Shirasawa, L. B. Ware [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 173. – № 9. – P. 1008-1015.
181. RECOVERY (Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY) trial Low-cost dexamethasone reduces death by up to one third in hospitalised patients with severe respiratory complications of COVID-19. 2020.
182. Reddy, R. K. Type 2 diabetes and atrial fibrillation: evaluating causal and pleiotropic pathways using Mendelian randomization / R. K. Reddy, M. Ardissino, F. S. Ng // *J. Am. Heart Assoc.* – 2023. – Vol. 5. – P. e030298.
183. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) / B. Diao, C. Wang, Y. Tan [et al.] // *Infect. Dis. (except HIV/AIDS)*. – 2020. – doi: 10.1101/2020.02.18.20024364.
184. Reliability of COVID-19 data: An evaluation and reflection / A. R. Miller, S. Charepoo, E. Yan [et al.] // *PLoS ONE*. – 2022. – Vol. 17. – № 11. – P. e0251470.
185. Renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors and risk of Covid-19 / H. R. Reynolds, S. Adhikari, C. Pulgarin [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382. – № 25. – P. 2441-2448.
186. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China / C. Wu, X. Chen, Y. Cai [et al.] // *JAMA Intern. Med.* – 2020. – Vol. 180. – P. 934–943.
187. Risk factors for COVID19-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. – Vol. 8. – № 10. – P. 823–833.
188. Risk of incident diabetes after COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis / H. Lai, M. Yang, M. Sun [et al.] // *Metabolism*. – 2022. – Vol. 137. – P. 155330.
189. Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC WHO clinical characterisation protocol: development and validation of the 4C

mortality score / S. R. Knight, A. Ho, R. Pius [et al.] // *BMJ*. – 2020. – Vol. 370. – P. m3339.

190. 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. – Vol. 9. – № 2. – P. 82–93.

191. Role of structural and non-structural proteins and therapeutic targets of SARS-CoV-2 for COVID-19 / R. Yadav, J. K. Chaudhary, N. Jain [et al.] // *Cells*. – 2021. – Vol. 10. – № 4. – P. 821.

192. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor / M. Hoffmann, H. Kleine-Weber, S. Schroeder [et al.] // *Cell*. – 2020. – Vol. 181. – P. 271–280.

193. SARS-CoV-2 induces "cytokine storm" hyperinflammatory responses in RA patients through pyroptosis / Q. Zheng, R. Lin, Y. Chen [et al.] // *Front. Immunol.* – 2022. – Vol. 13. – P. 1058884.

194. SARS-CoV-2 infects human pancreatic B cells and elicits B cell impairment / C. T. Wu, P. V. Lidsky, Y. Xiao [et al.] // *Cell Metab.* – 2021. – Vol. 33. – P. 1565–1576.e5.

195. SARSCoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein / K. Wang, W. Chen, Y. S. Zhou [et al.] // *bioRxiv*. – 2020. – doi: 10.1101/2020.03.14.988345.

196. SARS-CoV2 receptor angiotensin I-converting enzyme type 2 (ACE2) is expressed in human pancreatic b-cells and in the human pancreas microvasculature / D. Fignani, G. Licata, N. Brusco [et al.] // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. – 2020. – Vol. 11. – P. 596898.

197. SARS-CoV-2 sensing by RIG-I and MDA5 links epithelial infection to macrophage inflammation / L. G. Thorne, A. K. Reuschl, L. Zuliani-Alvarez [et al.] // *EMBO J.* – 2021. – Vol. 40. – № 15. – P. e107826.

198. Seggelke, S. A. Pilot study of using neutral protamine Hagedorn insulin to counteract the effect of methylprednisolone in hospitalized patients with diabetes / S. A. Seggelke, J. Gibbs, B. Draznin // *J. Hosp. Med.* – 2011. – Vol. 6. – № 3. – P. 175-176.

199. Severe COVID-19 in people with type 1 and type 2 diabetes in Sweden: a nationwide retrospective cohort study / A. Rawshani, E. A. Kjolhede, A. Rawshani [et al.] // *Lancet Reg. Health Eur.* – 2021. – Vol. 4. – P. 100105.
200. Shared features of endothelial dysfunction between sepsis and its preceding risk factors (aging and chronic disease) / J. Bermejo-Martin, M. Martín-Fernandez, C. López-Mestanza [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2018. – Vol. 7. – № 11. – P. 400.
201. Short term follow-up of patients presenting with acute onset diabetes and diabetic ketoacidosis during an episode of COVID-19 / M. S. Kuchay, P. K. Reddy, S. Gagneja [et al.] // *Diabetes Metab. Syndr.* – 2020. – Vol. 14. – P. 2039–2041.
202. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19 / S. T. Moein, S. M. R. Hashemian, B. Mansourafshar [et al.] // *Int. Forum Allergy Rhinol.* – 2020. – Vol. 10. – № 8. – P. 944–950.
203. Soluble RAGE attenuates AngII-induced endothelial hyperpermeability by disrupting HMGB1-mediated crosstalk between AT1R and RAGE / J. Jeong, J. Lee, J. Lim [et al.] // *Exp. Mol. Med.* – 2019. – Vol. 51. – № 9. – P. 1-15.
204. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview / S. E. Capes, D. Hunt, K. Malmberg, H. C. Gerstein // *Lancet.* – 2000. – Vol. 355. – P. 773–778.
205. Stress hyperglycaemia in critically ill patients and the subsequent risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis / Y. A. Abdelhamid, P. Kar, M. E. Finnis [et al.] // *Crit. Care.* – 2016. – Vol. 20. – P. 301.
206. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2 / R. Yan, Y. Zhang, Y. Li [et al.] // *Science.* – 2020. – Vol. 367. – № 6485. – P. 1444–1448.
207. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2 / J. Shang, G. Ye, K. Shi [et al.] // *Nature.* – 2020. – Vol. 581. – № 7807. – P. 221-224.
208. Sun, K. Early epidemiological analysis of the coronavirus disease 2019 outbreak based on crowdsourced data: a population-level observational study / K. Sun, J. Chen, C. Viboud // *Lancet.* – 2020. – Vol. 2. – № 4. – P. e201-e208.

209. Suresh, R. Pattern recognition receptors in innate immunity, host defense, and immunopathology / R. Suresh, D. M. Mosser // *Adv. Physiol. Educ.* – 2013. – Vol. 37. – № 4. – P. 284-291.
210. Systemic analysis of tissue cells potentially vulnerable to Sars-Cov-2 infection by the protein-validated Single-Cell Rna Profiling of Ace2, Tmprss2 and furin proteases / L. Zhou, Z. Niu, X. Jiang [et al.] // *SSRN Electron J.* – 2020. – doi: 10.2139/ssrn.3589839.
211. The coronavirus spike protein is a class I virus fusion protein: structural and functional characterization of the fusion core complex / B. J. Bosch, R. van der Zee, C. A. de Haan [et al.] // *J. Virol.* – 2003. – Vol. 77. – № 16. – P. 8801–8811.
212. The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management / M. Y. Abou-Ismael, A. Diamond, S. Kapoor [et al.] // *Thromb. Res.* – 2020. – Vol. 194. – P. 101-115.
213. The impact of obesity on severe disease and mortality in people with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis / S. Seidu, C. Gillies, F. Zaccardi [et al.] // *Endocrinol. Diabetes Metab.* – 2020. – Vol. 4. – № 1. – P. e00176.
214. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status / Y.-R. Guo, Q.-D. Cao, Z.-S. Hong [et al.] // *Mil. Med. Res.* – 2020. – Vol. 7. – № 1. – P. 11.
215. The remarkable roles of the Receptor for Advanced Glycation End products (RAGE) and its soluble isoforms in COVID-19: The importance of RAGE pathway in the lung injuries / M. Salehi, S. Amiri, D. Ilghari [et al.] // *Indian J. Clin. Biochem.* – 2023. – Vol. 38. – P. 159–171.
216. The role of inflammation in diabetes: current concepts and future perspectives / S. Tsalamandris, A. S. Antonopoulos, E. Oikonomou [et al.] // *Eur. Cardiol.* – 2019. – Vol. 14. – № 1. – P. 50-59.
217. The SARS-CoV-2 pandemic is associated with increased severity of presentation of childhood onset type 1 diabetes mellitus: a multi-centre study of the first COVID-19 wave / S. M. McGlacken-Byrne, S. E. V. Drew, K. Turner [et al.] // *Diabet. Med.* – 2021. – Vol. 38. – P. e14640.

218. The SARS-CoV-2 spike protein alters barrier function in 2D static and 3D microfluidic in-vitro models of the human blood-brain barrier / T. P. Buzhdygan, B. J. DeOre, A. Baldwin-Leclair [et al.] // *Neurobiol. Dis.* – 2020. – Vol. 146. – P. 105131.
219. The signal pathways and treatment of cytokine storm in COVID-19 / L. Yang, X. Xie, Z. Tu [et al.] // *Signal Transduct. Target Ther.* – 2021. – Vol. 6. – № 1. – P. 255.
220. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention / M. Z. Tay, C. M. Poh, L. Rènìa [et al.] // *Nat. Rev. Immunol.* – 2020. – Vol. 20. – № 6. – P. 363-374.
221. TLR2 senses the SARS-CoV-2 envelope protein to produce inflammatory cytokines / M. Zheng, R. Karki, E. P. Williams [et al.] // *Nat. Immunol.* – 2021. – Vol. 22. – № 7. – P. 829-838.
222. Tumour necrosis factor-alpha plasma level in patients with type 1 diabetes mellitus and its association with glycaemic control and cardiovascular risk factors / M. Lechleitner, T. Koch, M. Herold [et al.] // *J. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 248. – № 1. – P. 67-76.
223. Type I interferons directly regulate Lymphocyte recirculation and cause transient blood lymphopenia / E. Kamphuis, T. Junt, Z. Waibler [et al.] // *Blood.* – 2006. – Vol. 108. – P. 3253–3261.
224. Use of glucocorticoids in patients with acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis and trial sequential analysis / Y. Zayed, M. Barbarawi, E. Ismail [et al.] // *J. Intensive Care.* – 2020. – Vol. 8. – P. 43.
225. Wang, C. C. L. Practical approach to management of inpatient hyperglycemia in select patient populations / C. C. L. Wang, B. Draznin // *Hosp. Pract.* – 2013. – Vol. 41. – № 2. – P. 45-53.
226. Why is COVID-19 more severe in patients with diabetes? The role of angiotensin-converting enzyme 2, endothelial dysfunction and the immunoinflammatory system / J. Roberts, A. L. Pritchard, A. T. Treweeke [et al.] // *Front. Cardiovasc. Med.* – 2021. – Vol. 7. – P. 629933.

227. Wu, Z. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention / Z. Wu, J. M. McGoogan // *JAMA*. – 2020. – Vol. 323. – № 13. – P. 1239-1242.
228. Wulandari, S. The role of HMGB1 in COVID-19-induced cytokine storm and its potential therapeutic targets: A review / S. Wulandari, Hartono, T. Wibawa // *Immunology*. – 2023. – Vol. 169. – № 2. – P. 117-131.
229. Xie, Y. Risks and burdens of incident diabetes in long COVID: a cohort study / Y. Xie, Z. Al-Aly // *Lancet Diabetes Endocrinol*. – 2022. – Vol. 10. – № 5. – P. 311-321.
230. Yang, N. Targeting the endocytic pathway and autophagy process as a novel therapeutic strategy in COVID-19 / N. Yang, H. M. Shen // *Int. J. Biol. Sci.* – 2020. – Vol. 16. – № 10. – P. 1724–1731.
231. Yeung, W. C. Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of observational molecular studies / W. C. Yeung, W. D. Rawlinson, M. E. Craig // *BMJ*. – 2011. – Vol. 342. – P. d35.
232. Yoo, J. S. Sensing viral invasion by RIG-I like receptors / J. S. Yoo, H. Kato, T. Fujita // *Curr. Opin. Microbiol.* – 2014. – Vol. 20. – P. 131-138.
233. Zhao, N. The NLRP3 inflammasome and COVID-19: Activation, pathogenesis and therapeutic strategies / N. Zhao, B. Di, L. L. Xu // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2021. – Vol. 61. – P. 2-15.