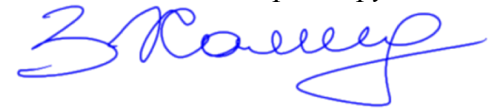


На правах рукописи



Хамидуллина Земфира Закиевна

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

3.1.19. Эндокринология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва-2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Авзалетдинова Диана Шамилевна

Официальные оппоненты:

Демидова Татьяна Юльевна - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт клинической медицины, кафедра эндокринологии, заведующий кафедрой

Стронгин Леонид Григорьевич - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра эндокринологии и внутренних болезней, профессор кафедры

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «28» апреля 2025 года в 14:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.33 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной научной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте Первого МГМУ им. И.М. Сеченова www.sechenov.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2025 года

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат медицинских наук

Мартиросян Нарине Степановна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 [Sun K. et al., 2020; Zhou F. et al., 2020].

COVID-19 (COronaVirus Disease 2019) и СД – взаимоотягощающие заболевания: СД ухудшает прогноз и повышает степень тяжести инфекционного процесса, на фоне предсуществующей 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 гликемии с развитием острых гипергликемических состояний [Apicella M. et al., 2020; Muniangi-Muhitu H. et al., 2020].

Последующие многочисленные данные из различных стран подтвердили, что пациенты с COVID-19 и СД в большей степени нуждаются в госпитализации в отделения интенсивной терапии, в респираторной поддержке и характеризуются более высокой летальностью по сравнению с пациентами без СД [Маркова Т.Н. и др., 2022; Стронгин Л.Г. и др., 2022; Салухов В.В. и др., 2023; Barron E. et al., 2020; Bornstein S.R. et al., 2020; Holman N. et al., 2020].

Вскоре после начала пандемии появились сообщения об увеличении числа случаев впервые возникшего диабета [Khunti K. et al., 2021; Li H. et al., 2020; Rubino F. et al., 2020]. Точные механизмы, лежащие в основе развития нового диагноза у людей с COVID-19, неизвестны, вероятно, что за это отвечает ряд сложных, взаимосвязанных процессов, включая нарушения утилизации глюкозы, секреции инсулина, стрессовую гипергликемию, не выявленный СД перед поступлением и стероид-индуцированный диабет. Прогрессирование нарушений углеводного обмена могло произойти на фоне социального дистанцирования, самоизоляции, снижения физической активности, психогенных нарушений питания и увеличения веса. Исследования показали, что пациенты с впервые диагностированным СД имеют более высокие уровни маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок (СРБ), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и лейкоциты [Li H. et al., 2020].

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 (НУО) на фоне COVID-19,

ограничено [Ayoubkhani D. et al., 2021; Huang C. et al., 2021; Cromer S.J. et al., 2022]. Актуальность этого исследования заключается в долгосрочном наблюдении исходов коронавирусной инфекции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) и оценке ее влияния на углеводный обмен.

Степень разработанности темы исследования

Сахарный диабет и гипергликемия являются отягчающими факторами течения НКИ, что подтверждается многочисленными исследованиями [Muniangi-Muhitu H. et al., 2020]. Изучение предикторов неблагоприятных исходов НКИ в остром и постковидном периоде в группе пациентов с НУО является актуальным для определения тактики лечения и профилактики осложнений [Miller A.R. et al., 2022]. Согласно имеющимся в литературе данным, маркерами-предикторами тяжелого течения COVID-19 являются СРБ, D-димер, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), прокальцитонин, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), количество лимфоцитов и тромбоцитов [Malik P., 2020]. По данным Ponti G. и соавт. (2020), помимо указанных показателей прогностически ценными оказываются значения альбумина, креатинина, ферритина, интерлейкина-6 (ИЛ-6), гомоцистеина [Ponti G. et al., 2020].

Ограничено количество долгосрочных наблюдений за пациентами с ВВГ в острый период COVID-19 с последующей верификацией НУО. Имеющиеся исследования имеют продолжительность наблюдения 4-12 мес [Al-Aly Z. et al., 2021; Huang C. et al., 2021]. Известно, что к факторам риска развития НУО в постковидном периоде относят возраст, пол, активность воспаления, тяжесть вирусной инфекции, наличие показаний к госпитализации в отделение общей практики или интенсивной терапии [Pal R. et al., 2022; Rizvi A.A. et al., 2022; Xie Y. et al., 2022].

Однако, несмотря на наличие исследований, на сегодня отсутствует четкий алгоритм прогнозирования как неблагоприятных исходов НКИ при СД, так и риска развития СД 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 и 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 их них.

Результаты работы 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 у пациентов с СД2 и ВВГ.

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 предсуществующего 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, 5, 7, 8, 9.

Степень достоверности и апробация результатов

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные автором в диссертации, основаны на изучении первичной документации большого числа (N=2504) госпитализированных пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией, с СД2 и без СД, 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 работы внедрены в учебный процесс кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России и в клиническую практику эндокринологического

отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Башкортостан Городская клиническая больница №21 г. Уфа.

Личный вклад автора

Автор участвовала во всех этапах исследования: выбора направления научной работы, разработке дизайна исследования, а также практической реализации поставленных задач. Автор самостоятельно провела поиск и анализ литературы по теме научно-квалификационной работы, на основании чего были сформулированы цель и задачи исследования. Были лично выполнены анализ медицинской документации, создана база данных, проведена работа с пациентами и организация проведения исследования гликированного гемоглобина (HbA1c) в отдаленном постковидном периоде, статистическая обработка и обобщение данных, подготовлены публикации по теме исследования, получено свидетельство о государственной регистрации базы данных, а также написана сама диссертационная работа.

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 (61 отечественных и 172 зарубежных). Диссертация иллюстрирована 38 таблицами и 14 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Первый этап исследования – ретроспективный, проводился на базе Инфекционного госпиталя Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Проанализировано 2504 историй болезни пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19 с 16 апреля 2020 г. по 31 января 2021 г., во время первой волны COVID-19 (Альфа). Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

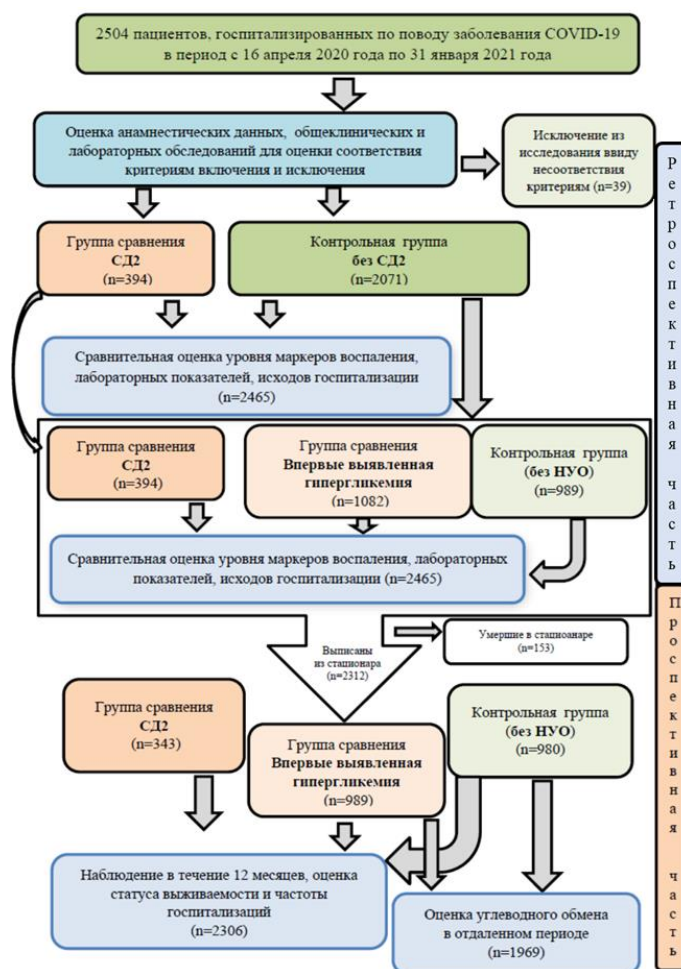


Рисунок 1 - Описание дизайна исследования с графической схемой

Общими критериями включения в исследование были: наличие информированного согласия и госпитализация в специализированное отделение для лечения COVID-19 с диагнозом COVID-19, подтвержденным биологически (с помощью ПЦР-теста на SARS-CoV-2) и/или клинически/рентгенологически (КТ грудной клетки), а исключения – беременность, лактация и возраст младше 18 лет. Основанием для включения в контрольную группу было отсутствие нарушений углеводного обмена в анамнезе, а критерием исключения - наличие лабораторных признаков НУО в анамнезе (гипергликемия, повышение HbA1c) и в остром периоде COVID-19 (гипергликемия). Критерием для включения в основную группу (пациенты с СД2) был установленный ранее диагноз СД2, а исключения - другие типы СД (СД1, гестационный СД и т. д.), кроме СД2, и предиабет (нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), нарушение гликемии натощак (НГН)). В основную группу с ВВГ критерием включения являлась гликемия плазмы венозной крови натощак $\geq 6,1$ ммоль/л в острый период COVID-19 и критерием исключения - НУО в анамнезе (СД любого типа, предиабет - НТГ, НГН). Таким образом, на основании критериев включения/исключения были исключены 39 человек и сформированы 3 группы пациентов: нормогликемия (НГ), СД2, ВВГ.

Второй этап исследования – проспективный, наблюдение за пациентами после выписки из стационара, проводилось в Единой цифровой платформе — Республиканской медицинской информационно-аналитической системе Республики Башкортостан «РМИАС», а также проводились телефонные визиты. В системе «РМИАС» проведен поиск показателей общего холестерина, определенных до госпитализации по поводу COVID-19, отслеживались случаи госпитализаций, сердечно-сосудистых событий и смерти, установки диагноза СД2, НТГ, НГН.

Методы исследования в стационаре (ретроспективная часть)

Пациентам с COVID-19 проводили общеклиническое обследование: сбор жалоб и анамнеза, осмотр, измерение антропометрических параметров (рост, вес, расчет индекса массы тела (ИМТ), оценка жизненных показателей (систолическое и диастолическое артериальное давление, частота сердечных сокращений и дыхания, сатурация кислорода), клинического статуса (оценка степени тяжести, дыхательной недостаточности (ДН) [Авдеев С.Н., 2005; Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19 (версия №5 от 08.04.2020 г., версия №6 от 27.04.2020 г., версия №7 от 03.06.2020 г., версия №8 от 03.09.2020 г., версия №9 от 26.10.2020 г.)]. Вычисляли индекс коморбидности Чарлсона (CCI - Charlson Comorbidity Index) с учетом возраста и имеющихся заболеваний [Charlson M.E. et al., 2022].

Лабораторное обследование включало общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, коагулограмму, анализ специфических воспалительных маркеров (ИЛ-6, ферритина, СРБ, прокальцитонина), расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration [Muniangi-Muhitu H. et al., 2020]). Этиологическая лабораторная диагностика SARS-CoV-2 проводилась при помощи иммунохимического анализатора Abbott Architect i2000 (Abbott, США) и набора реагентов для выявления РНК SARS-CoV-2 методом обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции (ПЦР) от ООО «ДНК-Технология ТС» (Россия). Для выявления COVID-19 были исследованы мазки из носо- и ротоглотки. КТ органов грудной клетки проводили с помощью системы комбинированной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией Discovery NM/CT 670 (GE, США), оценивали объем поражения легочной ткани (рентгенологический симптом «матового стекла») [Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19 (версия №5 от 08.04.2020г., версия №6 от 27.04.2020 г., версия №7 от 03.06.2020 г., версия №8 от 03.09.2020 г., версия №9 от 26.10.2020 г.); Prokop M. et al., 2020].

Методы исследования отдаленных результатов (проспективная часть)

По прошествии 1 года после госпитализации по поводу COVID-19, был осуществлен анализ конечных точек: неблагоприятные сердечно-сосудистые события (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда (ИМ), острое нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), сердечно-сосудистая госпитализация), смерть от любых причин, госпитализация по причине заболеваний, не относящихся к сердечно-сосудистым.

Клинический диагноз СД2, НТГ, НГН определялся согласно диагностическим критериям Всемирной организации здравоохранения (1999-2013 гг.) по концентрации глюкозы в плазме венозной крови натощак, спустя 2 часа после проведения перорального глюкозотолерантного теста, либо по уровню HbA1c, определенного с помощью иммунотурбидиметрического метода, сертифицированного в соответствии с Международной Федерацией клинической химии и лабораторной медицины (IFCC - International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) и нормализованного до контрольных значений (набор реагентов «Гликогемоглобин латекс», АО «Вектор-Бест», Россия) [<https://doi.org/10.14341/DM13042>].

Методы статистического анализа данных

Данные первичной документации внесены в таблицу в программе Microsoft Excel 2010. Обработка и статистический анализ полученных данных проводился с применением программы MedCalc 20.215. Для проверки гипотезы о нормальности распределения использован критерий Колмогорова-Смирнова. Поскольку распределение большинства изученных признаков отличалось от нормального, применены методы непараметрической статистики: данные представлены как медиана (*Me*) и межквартильный разброс [Q1; Q3]; две независимые группы числовых признаков сравнивались с помощью критерия Манна-Уитни, три и более - методом Краскела-Уоллиса с определением Н-критерия ($p < 0,05$). 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. Для оценки факторов риска госпитальной смертности в остром периоде и НУО в постковидном периоде применен одно- и многофакторный логистический регрессионный анализ. Оценка показателя статистической значимости (критерия p) проводилась с расчетом отношения шансов (ОШ) и его 95% ДИ с целью анализа связи качественных признаков. Для оценки информативности изученных показателей проведен ROC-анализ (ROC – receiver operating characteristic), рассчитана площадь под кривой (AUC – area under ROC curve), чувствительность и специфичность выбранной модели. Статистически достоверными считали различия при

$p < 0,05$. Для эквивалентности распределения по выбранным ключевым характеристикам групп сравнения и устранения систематической ошибки отбора использовали метод сопоставления показателей соответствия (Propensity Score Matching, PSM).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Клинико-лабораторная характеристика госпитализированных пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией и СД2

Распространённость установленного СД при поступлении в стационар составила 16,8%, СД2 - 16%. Пациенты с СД2 и без СД отличались по полу, возрасту, ИМТ (Таблица 1), большинству сопутствующих заболеваний. Основные жалобы в группе СД2 выявлялись реже, чем в группе без СД: слабость (83,5% против 98,1%), кашель (71,5% против 88,8%) и ломота в теле (52,2% против 71,7%), $p < 0,0001$, а температура тела была ниже ($38,0^{\circ}\text{C}$ [38; 39] против $38,4^{\circ}\text{C}$ [38; 39]), $p = 0,0314$.

Таблица 1 - Клинико-anamнестическая сравнительная характеристика пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией без СД и с СД2

Параметры, Me [Q1; Q3] или n (%)	СД(-), N=2071	СД2(+), N=394	p
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, дни	11 [9; 13]	11 [9; 14]	0,0033
Исход, выписались/умерли	1969 (95,1) / 102 (4,9)	343 (87,1) / 51 (12,9)	<0,0001
Индекс массы тела, $\text{кг}/\text{м}^2$	27,7 [24,8; 31,2]	30,5 [26,7; 34,6]	<0,0001

Пациенты с СД2 относительно чаще поступали в тяжелом состоянии (19,3% против 10,6%) и с ДН 2 и 3 степени (17,6% против 13,4% и 14% против 6,6% соответственно) по сравнению с группой без СД ($p < 0,0001$), имели больший объем поражения легочной ткани по КТ (40% [28; 56] против 40% [25; 52], $p = 0,0014$), чаще нуждались в неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ) (4,45% против 1,37%, $p = 0,0002$) и искусственной вентиляции легких (ИВЛ) (10,4% против 3,9%, $p < 0,0001$). Пациенты с СД2 дольше находились в стационаре, имели больше коморбидных состояний по сравнению с пациентами без СД: АГ (68,3% против 36,8%), ожирение (38,3% против 28,1%), ИБС (22,8% против 9,3%), ХСН (19,5% против 8,5%), ХБП (14,0% против 2,1%), ИМ (9,4% против 2,8%) при $p < 0,0001$, ОНМК (5,1% против 2,2%, $p = 0,0003$), и больший ССИ (4 [3; 5] против 1 [0; 3], $p < 0,0001$). Тест Манна-Уитни выявил различия лабораторных показателей: медиана СКФ ($62 \text{ мл}/\text{мин}/\text{м}^2$ [50; 73] против $71 \text{ мл}/\text{мин}/\text{м}^2$

[60; 81,5], $p < 0,0001$) и показатель альбумина (40,4 г/л [37,2; 42,9] против 40,9 г/л [38,1; 43,7], $p = 0,0136$) в группе СД2 были ниже, а уровень мочевины выше (6,9 ммоль/л [5,2; 9,1] против 5,4 ммоль/л [4,3; 6,8], $p < 0,0001$), чем в группе без СД. Уровень глюкозы плазмы натощак в группе СД2 ожидаемо был выше: 9,4 ммоль/л [6,7; 13,73] против 5,5 ммоль/л [4,6; 6,9], $p < 0,0001$. У больных СД2 по сравнению с больными без СД наблюдалась более выраженная тенденция к воспалению и цитокиновому ответу, что отражалось в более высоких показателях нейтрофилов ($4,3 \cdot 10^9$ /л [2,97; 7,2] против $4,01 \cdot 10^9$ /л [2,6; 7,0], $p = 0,0252$), СОЭ (35 мм/час [24; 47] против 30 мм/ч [19; 42], $p < 0,0001$, СРБ (42 мг/мл [14; 79,6] против 24 мг/мл [0,0; 57,5], $p < 0,0001$, прокальцитонина (0,14 нг/мл [0,07; 0,31] против 0,09 нг/мл [0,05; 0,17], $p < 0,0001$).

Госпитальная смертность пациентов с СД2 от COVID-19

У больных СД2 стационарная летальность была выше по сравнению с пациентами без диабета: 12,94% против 4,93% ($p < 0,0001$). Пациенты с летальным исходом COVID-19 в группе СД2 были старше выживших (71 лет [66,3; 78,5] против 65 лет [59; 71], $p < 0,0001$) и имели больший ИМТ ($32,7 \text{ кг/м}^2$ [28,9; 38,0] против $30,4 \text{ кг/м}^2$ [26,6; 34,1], $p = 0,0382$). Различий в длительности СД2 (45 мес [17; 83] против 60 мес [39,8; 85,8], $p = 0,1318$) и гендерных различий между группами выживших (115 (33,53%) мужчин, 228 (66,47%) женщин) и умерших (16 (31,37%) мужчин, 35 (68,63%) женщин) не выявлено. Жалобы при поступлении встречались с одинаковой частотой, температура тела не различалась у выживших и умерших. Состояние при поступлении у 75% пациентов с летальным исходом было тяжелое против 18,2% пациентов с положительным исходом стационарного лечения, они чаще поступали с ДН 3 степени (62,5% против 7,5%), $p < 0,0001$. Выжившие пациенты поступали чаще в состоянии средней степени тяжести (88,2% против 25%), с ДН 1 (67,8% против 25%) и ДН 2 степени (18,6% против 10%) при $p < 0,0001$. Уровень сатурации pO_2 умерших был ниже (90% [82,3; 96] против 96% [94; 97], $p = 0,0001$), а площадь поражения легких не отличалась (49% [36; 64] против 40 % [28; 56], $p = 0,0614$). Пациентам в группе умерших чаще проводили НИВЛ (28,9% против 1,3%, $p < 0,0001$) и ИВЛ (81,1% против 1,7%, $p < 0,0001$). Пациенты с летальным исходом отличались высоким ССИ (6 баллов [5; 7] против 4 баллов [3; 5], $p < 0,0001$), частотой ИБС (41,5% против 24,3%, $p = 0,0309$), сердечной недостаточности (СН) (36,6% против 20,6%, $p = 0,0357$), постинфарктного кардиосклероза (ПИКС) (21,95% против 9,3%, $p = 0,0294$), ХБП (30,0% и 14,3%, соответственно, $p = 0,0209$). 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 2). Показатели, достоверно различающиеся между группами умерших в стационаре и выписанных больных, включались в одномерный логистический регрессионный анализ,

который выявил, что ряд из них были связаны с госпитальной смертностью на уровне $p < 0,05$. В многомерной логистической регрессии статистически значимыми предикторами госпитальной смертности при $p < 0,05$ были ССИ, глюкоза, нейтрофилы и СРБ (Таблица 3).

Таблица 2 - Исходные лабораторные показатели пациентов с СД2 и с COVID-19

Параметры, Ме [Q1; Q3]	Выжившие СД2, N=343	Умершие СД2, N=51	p
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
Тромбоциты, *10 ⁹ /л	195 [153; 251,8]	164 [142; 207]	0,0241
С-реактивный белок, 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
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л	28,6 [19,9; 37,9]	40,95 [25,4; 52,4]	<0,0001
Лактатдегидрогеназа, Ед/л	382,5 [299; 462]	558 [358,8; 819]	<0,0001
Креатинфосфокиназа, Ед/л	104,5 [68; 215]	174 [62,5; 488,5]	0,0305
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
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
Д-димер, нг/мл	303 [141; 548]	513 [186,8; 1396,3]	0,0514
Прокальцитонин, нг/л	0,13 [0,07; 0,1]	0,67 [0,13; 1,9]	0,0001
Интерлейкин-6, пг/мл	7,3 [1,57; 25,19]	27,06 [6,14; 200,65]	0,0056

Таблица 3 - Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа госпитальной летальности пациентов с СД2 и COVID-19

Предикторы	β -коэффициент \pm SE	ОШ	95% ДИ	Значение p для β
ССИ	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

Примечания: ССИ – индекс коморбидности Чарлсона; SE – стандартная ошибка; β - бета-коэффициент регрессии; ОШ - отношение шансов.

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 предикторов (Рисунок 2). При помощи многомерного логистического регрессионного анализа с бинаризацией факторов риска рассчитаны ОШ и 95% ДИ для каждого предиктора риска госпитальной смерти ($R^2_{MF} = 0,2457$, $LR=59,48$, $p>0,001$) (Таблица 3, Рисунок 3). Сконструирована модель с максимальной прогностической способностью, включающая все 4 установленных предиктора, где чувствительность составила 79,49%, специфичность 84,32%, $p=5,08 \times 10^{-16}$ (Рисунок 4).

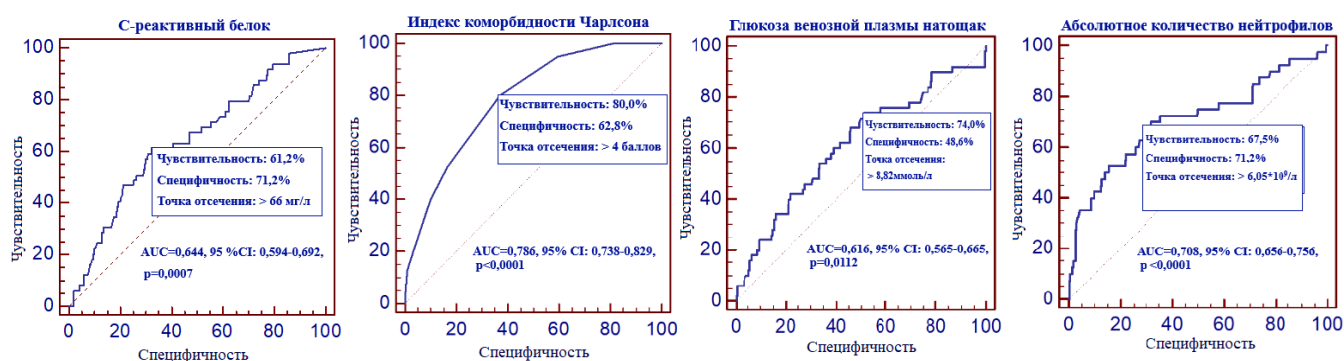


Рисунок 2 - Результаты ROC-анализа факторов риска госпитальной смертности у пациентов с COVID-19 и СД2

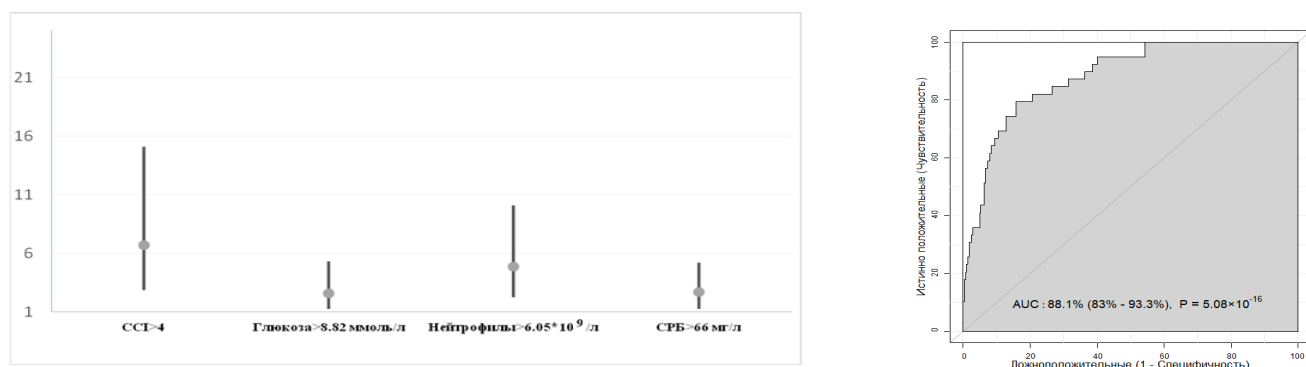


Рисунок 3 - Forest plot отношения шансов летального исхода в стационаре для пациентов с COVID-19 и СД2.

Примечание: ССИ – индекс коморбидности Чарлсона.

Рисунок 4 – ROC-кривая прогностической способности модели госпитальной смерти пациентов с COVID-19 и СД2.

Анализ госпитальной смертности пациентов с СД2 от COVID-19 с применением метода PSM

Группы пациентов с СД2 и без СД были неоднородны, потому была проведена процедура PSM для устранения различий в двух группах. В качестве потенциальных

конфаундеров были отобраны показатели, различающиеся ($p < 0,05$) в группах СД2 и без СД: пол, возраст, АГ, ХБП, ИБС, ИМ и инсульт в анамнезе, застойная СН, ожирение и ССІ. При построении многомерной логистической регрессии, статистически значимыми оказались только пол, возраст и АГ (Таблица 4).

Таблица 4 - 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 регрессии.

После выявления надежных конфаундеров была проведена процедура PSM, которая позволила сформировать две сбалансированные группы по частоте и распределению переменных: группа СД2 (N = 394) и группа без СД (N=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, т.е. стали сбалансированными и близкими к 1. Переменные пол и АГ в сбалансированных группах стали равными по частоте. После PSM разница в смертности между группами сбалансированного контроля и СД2 оставалась значительной: в группе сбалансированного контроля 362 выживших и 19 умерших (4,99%); в группе СД2 343 и 51 (12,9%), с $\chi^2 = 16,108$ ($p < 0,0001$). Для стратификации риска внутрибольничной смерти в зависимости от уровня гликемии, пациенты с СД2 были разделены на две подгруппы исходя из уровня глюкозы крови при госпитализации с COVID-19: >10 ммоль/л (N = 172) и ≤ 10 ммоль/л (N = 209). Уровень госпитальной смертности в подгруппе СД2 с уровнем глюкозы ≤ 10 ммоль/л составил 9,57% (20 случаев), что значительно отличалось от уровня смертности в группе СД2 с уровнем глюкозы >10 ммоль/л, где он был выше - 29,65% (31 случай), $p = 0,018$ ($\chi^2 = 5,64$).

Анализ госпитальной смертности пациентов с COVID-19 и ВВГ

При оценке методом Каплана-Майера, медиана выживаемости пациентов составила 37 дней, 14- и 28-дневная госпитальная выживаемость – 93,9% и 66,4%, соответственно (Рисунок 5). У пациентов с ВВГ наблюдалось достоверное повышение госпитальной смертности по сравнению с пациентами с НГ (8,6% против 0,91%, соответственно, $p < 0,0001$).

Пациенты с летальным исходом COVID-19 в группе ВВГ были старше выживших (70 лет [60,1; 77,3] против 59 лет [49; 67], $p < 0,0001$), в гендерной структуре среди умерших

преобладали мужчины - 58 (62,4%), среди выживших было 463 мужчин (46,8%) и 526 женщин (53,2%), $p=0,0058$. ИМТ в группе выживших и умерших не различался: $28,04 \text{ кг/м}^2$ [25,3;31,9] против $28,4 \text{ кг/м}^2$ [24,9;31,9], $p=0,6963$.

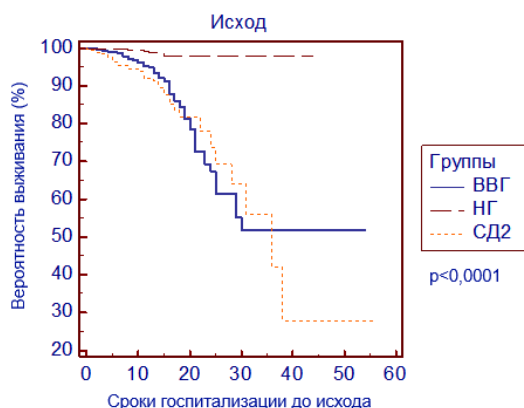


Рисунок 5 - Выживаемость пациентов с SARS-CoV-2 пневмонией в зависимости состояния углеводного обмена

Пациенты с летальным исходом чаще поступали в тяжелом состоянии (81,3% и 10,8%), с ДН 3 степени (74,7% и 5,4%), им чаще проводили НИВЛ (21,5% и 0,8%) и ИВЛ (82,5% и 0,9%, соответственно) по сравнению с выжившими ($p < 0,0001$). Пациенты с летальным исходом имели более высокий ССИ (2 балла [1; 3] и 4 баллов [2; 5], $p < 0,0001$), частоту АГ (57,6% и 42,6%, $p=0,0078$), ИБС 33,7% и 10,4%, $p < 0,0001$), СН (23,9% и 9,8%, $p=0,0001$), ПИКС (10,9% и 3,5%, $p=0,0020$), ХБП (7,6% и 1,9%, $p=0,0023$, соответственно). Умершие в стационаре и выписанные пациенты с ВВГ различались по лабораторным данным при поступлении (Таблица 5).

Таблица 5 - Исходные лабораторные показатели пациентов с ВВГ и COVID-19

Параметры, Ме [Q1; Q3]	Выжившие с ВВГ, N=989	Умершие с ВВГ, N=93	p
Нейтрофилы, $\cdot 10^9/\text{л}$	4,4 [2,7; 7,5]	8,1 [4,1; 12,8]	$<0,0001$
Лимфоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	1,04 [0,7; 1,5]	0,8 [0,54; 1,3]	0,0010
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]	$<0,0001$
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л	29,7 [22,4; 42]	46,8 [30,1; 73,1]	$<0,0001$
Аланинаминотрансфераза, 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

Продолжение Таблицы 5

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
Ферритин, нг/мл	418,2 [215,7; 500]	469 [338,4; 504,8]	0,0194
Д-димер, нг/мл	240 [0; 444]	754,5 [271; 2047]	<0,0001
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

В результате одномерного логистического регрессионного анализа было выявлено, что ряд показателей на уровне $p < 0,05$ были связаны с госпитальной смертностью. В многомерной логистической регрессии статистически значимыми предикторами госпитальной смертности при $p < 0,05$ с поправкой на возраст и пол были ССИ, площадь поражения легких и ЛДГ. Для расчета ОШ, 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. Сконструирована модель с максимальной прогностической способностью, включающая все 3 установленных предиктора, где чувствительность составила 86,67%, специфичность – 75,31%, $p = 1,37 \times 10^{-32}$ (Рисунок 6).

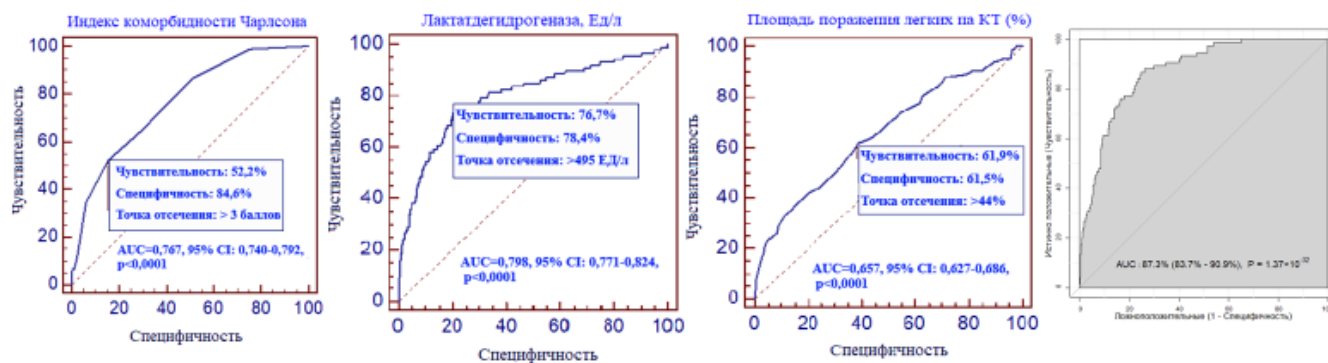


Рисунок 6 - ROC-кривые прогностической способности отдельных предикторов в отношении летального исхода госпитализации по поводу COVID-19 пациентов с ВВГ, а также модели с включением всех 3 предикторов

Результаты наблюдения через 12 месяцев после госпитализации с COVID-19

В течение 12-месячного наблюдения некоторым пациентам потребовалась повторная госпитализация по причине сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и не ССЗ. В структуре ССЗ при госпитализации чаще всего встречались цереброваскулярные заболевания (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%), ИМ (1,6%), тромбозы (1,6%). У 54 (2,4%) в течение года после COVID-19 наступила смерть. Медиана возраста умерших через год наблюдения была старше, чем у выживших (67,5 лет [61; 76] против 58 лет [57; 58] лет), $p < 0,0001$. Пациенты с СД2 чаще пациентов без СД госпитализировались по поводу не ССЗ ($p_1=0,005$) и ССЗ ($p_1=0,009$), в том числе с инсультами ($p_1 < 0,0001$) (Таблица 6). Частота комбинированной точки MACE (major adverse cardiac events), которая объединяла случаи инсультов, ИМ и смерти, была выше в группе пациентов с СД2. Для устранения смещения по возрасту, полу, АГ, ХБП, ИБС и т. д. был выполнен анализ PSM. В результате различия в частоте госпитализаций по поводу ССЗ, смерти, MACE нивелировались, но разница в частоте госпитализаций по другим причинам ($p_2 < 0,001$) и по частоте инсультов осталась статистически значимой ($p_2 = 0,028$), Таблица 6.

Таблица 6 - Конечные точки в течение 12 месяцев наблюдения 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 (не ССЗ)	667 (28,82)	559 (2,39)	108 (31,49)	70 (19,34)	0,005	<0,001
Госпитализации (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
MACE	69 (2,98)	48 (2,44)	21 (6,1)	14 (3,87)	<0,001	0,229

Примечания: ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания, ТЭЛА - тромбоэмболия лёгочной артерии, MACE – комбинированная точка (инсульт+инфаркт миокарда+смерть); 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).

Анализ конечных точек проведен также между группами с НГ, ВВГ и СД2. При аналогичном сравнении групп НГ, ВВГ и СД2 у пациентов с СД2 и ВВГ госпитализации по поводу ССЗ были достоверно чаще, чем у пациентов с НГ: 46 (13,41%) и 118 (11,93%) против 79 (8,1%) соответственно при $p=0,0001$.

Состояние углеводного обмена в отдаленном постковидном периоде

В 49,4% случаях в период госпитализации с COVID-19 отмечалась ВВГ. Наблюдение за состоянием углеводного обмена у пациентов в постковидном периоде длилось до 1 августа 2024 года, медиана и 95% ДИ продолжительности наблюдения составили 526 [350-597] дней. В течение наблюдения за пациентами после выписки из стационара НУО выявлены в 5,5% случаев: СД2 – 3,1%, предиабет – 2,4% (Рисунок 7). В группе пациентов с ВВГ в острой фазе COVID-19 частота выявления НУО в течение периода наблюдения выше, по сравнению с группой пациентов с НГ, $p < 0,0001$ (Рисунок 8). В структуре НОУ у пациентов с НГ в 1,53% случаях зарегистрирован диагноз предиабет и в 1,22% - СД2, у пациентов с ВВГ – 3,24% и 4,95% соответственно, $p < 0,0001$.

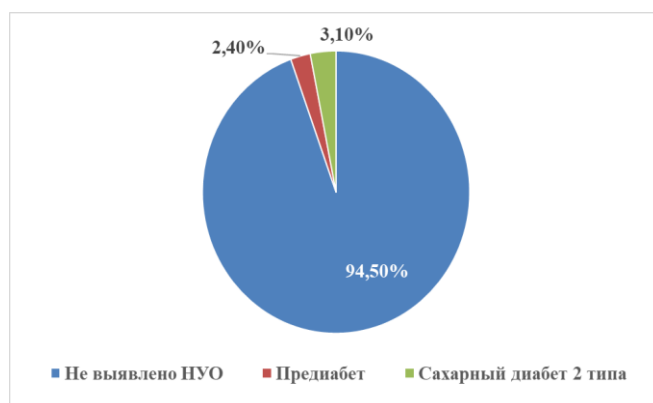


Рисунок 7 – Состояние УО в постковидном периоде

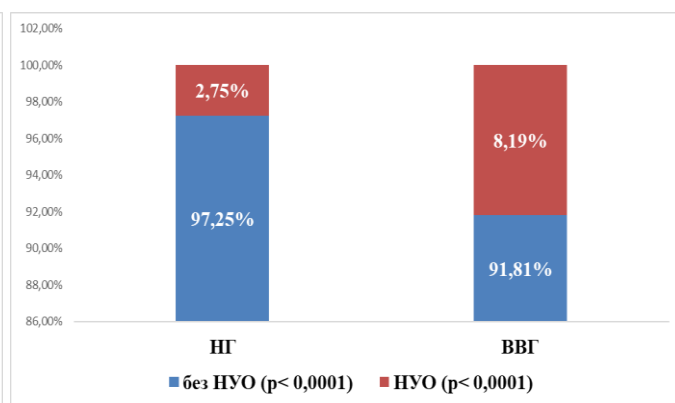


Рисунок 8 – Частота выявления НУО в постковидном периоде

Проведен анализ НУО у пациентов без повторных случаев НКИ ($n=95$). Между группами с НУО и без НУО не выявлено гендерных различий (в группе без НУО 819 (44%) мужчин и 1042 (56%) женщин, в группе с НОУ – 39 (41,1%) и 56 (58,9%) соответственно, $p=0,6453$), медиана возраста пациентов в группе НУО была старше – 61 год против 56 лет, $p=0,0005$. Смертность в исследуемых группах не различалась в течение периода наблюдения: в группе без НУО – 67 случаев (3,6%), с НУО – 1 (0,93%), $p=0,2268$. Индекс коморбидности Чарлсона был выше в группе с НУО – 2 балла [1; 3] против 1 балла [0; 2], $p=0,0048$.

Для выявления факторов риска развития НУО в постковидном периоде у пациентов изучены исходные клинико-anamnestические и лабораторно-инструментальные параметры в остром периоде COVID-19 (Таблица 7). Для расчета риска развития НУО после перенесенной коронавирусной инфекции, был проведен однофакторный логистический регрессионный анализ статистически значимо различающихся параметров.

Таблица 7 - Исходные данные пациентов во время острого периода COVID-19

Параметры, Ме [Q1; Q3] или n (%)	НУО(-) в постковидном периоде, N=1861	НУО(+) в постковидном периоде, N=95	p
Индекс массы тела, кг/м ²	27,5 [24,7; 31,03]	29,9 [25,8; 33,1]	0,0004
Поражение легких (%)	36 [25; 50]	40 [30; 56]	0,0101
АГ, n (%)	648 (34,9%)	50 (52,6%)	0,0006
Ожирение, n (%)	497 (26,8%)	45 (47,4%)	<0,0001
Нейтрофилы, *10 ⁹ /л	3,8 [2,47; 6,62]	4,65 [2,97; 7,88]	0,0136
АЛТ, Ед/л	28,7 [19,5; 45,7]	34,9 [21,3; 57,8]	0,0145
Глюкоза, ммоль/л	5,4 [4,5; 6,7]	6,78 [5,3; 8,5]	<0,0001
Мочевина, ммоль/л	5,28 [4,3; 6,6]	5,67 [4,6; 7,3]	0,0243

Примечание: НУО – нарушение углеводного обмена, АГ – артериальная гипертензия.

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 АГ в анамнезе (Таблица 8).

Таблица 8 - 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
АГ	0,5412 \pm 0,2474	1,72	1,06-2,8	0,0287

Примечания: SE – стандартная ошибка; β - бета-коэффициент регрессии; ОШ - отношение шансов, АГ – артериальная гипертензия.

Для определения факторов риска развития НУО у пациентов с ВВГ проведен сравнительный анализ предполагаемых предикторов. У пациентов с ВВГ в остром периоде и стойкими НУО в отдаленном периоде, по сравнению с пациентами с ВВГ без развития НУО в постковидном периоде, выше ИМТ (30,4 кг/м² [26;33] против 27,8 кг/м² [25,2;31,7], p=0,0074) и глюкоза венозной плазмы (7,1 ммоль/л [6,4;9,3] против 6,7 ммоль/л [5,9;7,8], p=0,0032). В результате проведенного анализа показателей, которые достоверно различались в группе пациентов с ВВГ, были установлены независимые предикторы развития НУО для пациентов с ВВГ в острый период COVID-19: уровень глюкозы венозной плазмы натощак >8,6 ммоль/л

при госпитализации и ИМТ > 29,2 кг/м² (Рисунок 9). Сконструирована модель с максимальной прогностической способностью, включающая оба предиктора, где чувствительность составила 43,04%, специфичность – 79,37%, $p=8,71 \times 10^{-13}$ (Рисунок 9).

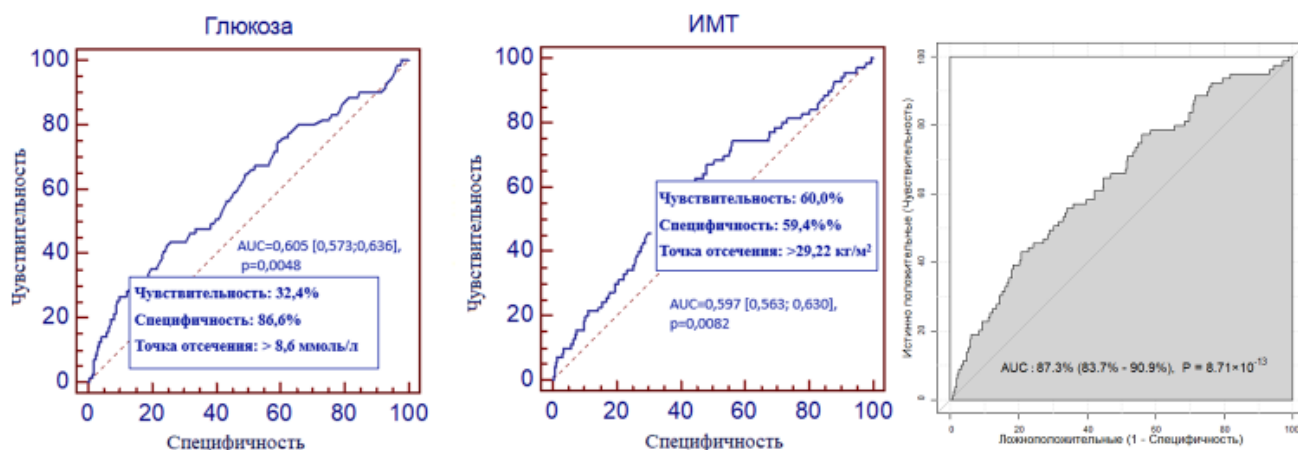


Рисунок 9 - ROC-кривые прогностической способности отдельных предикторов риска НУО в постковидном периоде у пациентов с ВВГ в остром периоде COVID-19, а также модели с включением всех 2 предикторов

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 предшествующего 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 предшествующего 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 с 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 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.

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, глюкозы 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 отдалённом 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Течение коронавирусной инфекции (COVID-19) на фоне сахарного диабета / Т. В. Моругова, Ф. Б. Шамигулов, С. А. Чакрян, Ш. В. Тимербулатов, Д. Ш. Авзалетдинова, И. В. Моругова, **З. З. Хамидуллина** // Медицинский вестник Башкортостана. - 2020. - Т. 15. - № 3 (87). - С. 27-30.

2. Течение и исходы коронавирусной инфекции у пациентов с сахарным диабетом / **З. З. Хамидуллина**, Д. Ш. Авзалетдинова, Т. В. Моругова, Н. Ш. Загидуллин, Д. Ф. Гареева // Scientist (Russia). - 2022. - № 3 (21): Коморбидность: междисциплинарный подход: тезисы Всероссийской конференции с международным участием, 23-24 мая 2022 г., г. Барнаул. – С. 47-49.

3. Предикторы летального исхода при тяжелом течении коронавирусной инфекции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / **З. З. Хамидуллина**, И. Р. Нагаев, А. Г. Бобрик, Д.Ш. Авзалетдинова, Т.В. Моругова, Н.Ш. Загидуллин// **Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение.** - 2022. - Т. 11. - № 3 (40). - С. 15-26.

4. Влияние сахарного диабета 2 типа на течение и исход коронавирусной инфекции / **З. З. Хамидуллина**, Д. Ш. Авзалетдинова, Т. В. Моругова, Д. Ф. Гареева, Н. Ш. Загидуллин //

Фундаментальная и клиническая диабетология в 21 веке: от теории к практике: сборник тезисов конференции по лечению и диагностике сахарного диабета. – М., 2022. – С. 120.

5. Прогнозирование летальных исходов у пациентов с новой коронавирусной инфекцией и сахарным диабетом 2 типа / **З. З. Хамидуллина**, Д. Ш. Авзалетдинова, Т. В. Моругова, И. Р. Нагаев, А. Г. Бобрик // Научный импульс – 2022: сборник статей II Международного научно-исследовательского конкурса. - Петрозаводск, 2022. - С. 73-84.

6. Особенности течения коронавирусной инфекции у пациентов сахарным диабетом 2 типа / **З. З. Хамидуллина**, Д. Ш. Авзалетдинова, Т. В. Моругова, Н. Ш. Загидуллин, Д. Ф. Гареева, К.Р. Хамидуллин // Фундаментальные и прикладные научные исследования: сборник трудов по материалам XI Международного конкурса научно-исследовательских работ. - Уфа, 2023. - С. 139-147.

7. 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 // Современная наука: проблемы, идеи, тенденции: материалы Международной (заочной) научно-практической конференции, 20 февраля 2023 г., г. Прага (Чехия) / под общ. ред. А.И. Вострецова. – Нефтекамск: НИЦ "Мир науки" (ИП Вострецов Александр Ильич), 2023. – С. 133-143.

8. Long-term outcomes of COVID-19 in hospitalized type 2 diabetes mellitus patients / **Z. Khamidullina**, D. Avzaletdinova, D. Gareeva, T. Morugova, I. Lakman, K. Kopp, L. Fiedler, L.J. Motloch, N. Zagidullin // **Biomedicines**. – 2024. - № 12. – P. 467. doi.org/10.3390/biomedicines12020467 [Scopus]

9. Течение коронавирусной инфекции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / **З. З. Хамидуллина**, Д. Ш. Авзалетдинова, Т. В. Моругова, Н. Ш. Загидуллин, Д. Ф. Гареева // **FOCUS Эндокринология**. – 2024. – Т. 1. - № 5. – С. 14–19. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-1-02

10. Хамидуллина, З. З. Влияние нарушений углеводного обмена на течение и клинические исходы у пациентов с COVID-19 / **З. З. Хамидуллина** // Сборник тезисов XIX Международной (XXVIII Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (21 марта 2024 г., Москва). – М.: РНИМУ им. Н.И. Пирогова, 2024. — С. 171.

11. **Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2024623745**. Пациенты с нормогликемией и нарушениями углеводного обмена в острый период COVID-19, нуждающиеся в диспансеризации в постковидном периоде. / **З.З. Хамидуллина**, Д.Ш. Авзалетдинова, Т.В. Моругова, Н.Ш. Загидуллин – 2024623212, заявл. 24.07.2024, **опубл. 26.08.2024. Бюл. № 9**.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия	СРБ – С-реактивный белок
АЛТ – аланиновая аминотрансфераза	ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
АСТ – аспаргиновая аминотрансфераза	ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
ВВГ - впервые выявленная гипергликемия	ХБП – хроническая болезнь почек
ДИ – доверительный интервал	AUC – (англ. area under ROC curve) – площадь под кривой
ДН – дыхательная недостаточность	β – бета-коэффициент регрессии
ИБС – ишемическая болезнь сердца	CCI (англ. Charlson Comorbidity Index) - индекс коморбидности Чарлсона
ИВЛ – искусственная вентиляция легких	COVID-19 - COronaVirus Disease 2019 – коронавирусная болезнь 2019
ИЛ – интерлейкин	HbA1c – гликированный гемоглобин
ИМ – инфаркт миокарда	LR (англ. likelihood ratio) – критерий отношения правдоподобия
ИМТ – индекс массы тела	MACE (англ. major adverse cardiac events) – тяжелые сердечно-сосудистые события
КТ – компьютерная томография	p – вероятность нулевой гипотезы
КФК - креатинфосфокиназа	p_1 – вероятность нулевой гипотезы до псевдорандомизации
ЛДГ – лактатдегидрогеназа	p_2 - вероятность нулевой гипотезы после псевдорандомизации
НГ - нормогликемия	PSM (англ. Propensity Score Matching) – сопоставление показателей соответствия
НГН – нарушенная гликемия натощак	R^2_{MF} – коэффициент детерминации Макфаддена
НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких	ROC (англ. receiver operating characteristic) – рабочая характеристика приемника
НКИ – новая коронавирусная инфекция	SARS-Cov-2 (англ. Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2) - коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2
НУО – нарушения углеводного обмена	SE (англ. standart error) – стандартная ошибка
НТГ - нарушение толерантности к глюкозе	
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения	
ОШ – отношение шансов	
ПЦР – полимеразная цепная реакция	
РНК – рибонуклеиновая кислота	
СКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации	
СД – сахарный диабет	
СД2 – сахарный диабет 2 типа	
СН – сердечная недостаточность	
СОЭ – скорость оседания эритроцитов	