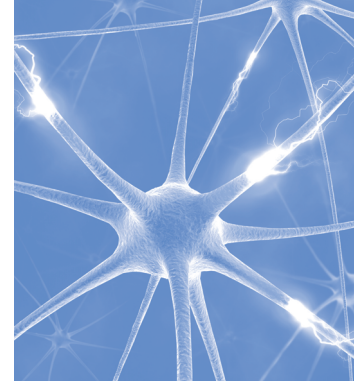


Факторы риска летального исхода у больных сахарным диабетом 2 типа и новой коронавирусной инфекцией



Маркова Т.Н.^{1, 2},
Пономарева А.А.²,
Самсонова И.В.²,
Кичигин В.А.³,
Арефьева Н.А.²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127473, г. Москва, Российская Федерация

² Государственное бюджетное учреждение «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы», 123182, г. Москва, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», 428015, г. Чебоксары, Российская Федерация

Сахарный диабет (СД) – одна из наиболее часто встречающихся патологий, утяжеляющих течение COVID-19 и приводящих к летальному исходу. В связи с этим важно выявить факторы, которые помогут прогнозировать особенности течения и риск смерти у больных СД 2-го типа (СД2) и COVID-19.

Цель – оценить особенности течения и прогностические факторы риска клинических исходов у больных новой коронавирусной инфекцией и СД2 в анамнезе.

Материал и методы. Проведено ретроспективное исследование данных госпитализированных в ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ» пациентов с подтвержденным методом полимеразной цепной реакции диагнозом COVID-19 и поражением легочной ткани по данным компьютерной томографии (КТ) в первую ($n=1460$) и вторую волну ($n=1754$) пандемии. Пациентов из первой волны пандемии делили на 2 группы: 1-ю группу составили пациенты с СД2 в анамнезе ($n=303$), а 2-ю – без СД ($n=1144$). Далее из группы без СД методом псевдорандомизации отбирали пациентов, сопоставимых по полу и возрасту группе с СД2 ($n=415$). В этих группах оценивали наличие сопутствующей патологии, клинико-лабораторные показатели и степень поражения легких по данным КТ при поступлении и на 7-е сутки.

Результаты и обсуждение. Распространенность СД2 у больных COVID-19 составила 19,5%. Доля летальных исходов у больных СД2 преобладала по сравнению с пациентами без СД: 18,8 vs 10,8% в первую волну ($p<0,001$) и 16,1 vs 6,9% во вторую волну пандемии ($p<0,001$). Определена более высокая распространенность сопутствующих заболеваний в группе СД2 по сравнению с группой без СД: по наличию артериальной гипертензии (АГ) (87,5 vs 60,2%, $p<0,001$), ишемической болезни сердца (ИБС) (32,7 vs 17,4%, $p<0,001$), хронической сердечной недостаточности (ХСН) (29,4 vs 12,3%, $p<0,001$), ожирения (55,1 vs 20,2%, $p<0,001$), хронической болезни почек С3а (52,2 vs 39,8%, $p=0,001$). Тяжелое течение COVID-19 в группе СД2 преобладало – 60,1 vs 47,0% ($p=0,001$), как и количество переведенных в реанимацию пациентов (29,4 vs 18,8%, $p=0,001$).

Частота летальных исходов в группе СД2 по сравнению с группой без СД в 1,5 раза выше (18,8 vs 12,5%, $p=0,021$). Гендерных различий по показателю смертности в группе больных СД2 не выявлено (50,9% мужчин и 49,1% женщин, $p=0,286$). При поступлении у больных СД2 были более выражены проявления, отражающие тяжесть течения COVID-19: снижение SpO_2 , повышение маркеров воспаления (лейкоциты, С-реактивный белок, фибриноген), более низкие показатели скорости клубочковой фильтрации и фракции выброса левого желудочка.

В группе СД2 наличие АГ увеличивало риск смертельного исхода в 9,9 раза [95% доверительный интервал (ДИ) 1,33–73,85, $p=0,003$]. В группе без СД АГ повышала риск летального исхода в 3,6 раза (95% ДИ 1,7–7,6, $p<0,001$). В этой группе наличие ХСН статистически значимо увеличивало риск смерти в 2,5 раза (95% ДИ 1,21–5,15, $p=0,021$), ИБС – в 2,4 раза (95% ДИ 1,28–4,69, $p=0,01$), мужской пол – в 1,9 раза (95% ДИ 1,07–3,5, $p=0,027$), тогда как в группе больных СД2 по данным факторам риска достоверных результатов не получено. Ожирение не влияло на летальный исход в обеих группах.

Ключевые слова:

COVID-19; сахарный диабет; факторы риска; летальный исход; маркеры воспаления; пандемия

В группе СД2 при более низких показателях уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (302,7 vs 329,5 ед/л), D-димера (394 vs 471,5 нг/мл), интерлейкина-6 (ИЛ-6) (47,9 vs 52,3 пг/мл), а также в более молодом возрасте (66 лет vs 71 года) выше риск развития летального исхода, чем в группе контроля. Глюкоза плазмы натощак >6,3 ммоль/л – достоверный фактор риска летального исхода у больных без СД2.

Заключение. СД2 – значимый фактор риска летального исхода у больных COVID-19. Наличие АГ, более молодой возраст (66 лет vs 71 года), а также более низкие показатели маркеров воспаления (ЛДГ, ИЛ-6) и коагуляции (D-димер) у больных СД2 по сравнению с пациентами без СД приводят к развитию смертельного исхода. Эти параметры служат факторами оценки риска прогнозируемого исхода.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Маркова Т.Н., Пономарева А.А., Самсонова И.В., Кичигин В.А., Арефьева Н.А. Факторы риска летального исхода у больных сахарным диабетом 2 типа и новой коронавирусной инфекцией // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2022. Т. 11, № 1. С. 8–16. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2022-11-1-8-16>

Статья поступила в редакцию 27.12.2021. **Принята в печать** 21.02.2022.

Risk factors for fatal outcome in patients with type 2 diabetes mellitus and a new coronavirus infection

Markova T.N.^{1,2},
Ponomareva A.A.²,
Samsonova I.V.²,
Kichigin V.A.³, Arefieva N.A.²

¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 127473, Moscow, Russian Federation

² City Hospital No. 52, 123182, Moscow, Russian Federation

³ I.N. Ulyanov Chuvash State University, 428015, Cheboksary, Russian Federation

Diabetes mellitus (DM) is one of the most common pathologies that aggravates the course of COVID-19 (COronaVIrus Disease 2019) and leads to a fatal outcome. Therefore, it is important to identify factors that can predict the features of development and risk in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and COVID-19.

The aim – to evaluate the features of the course and prognostic risk factors of clinical outcomes in patients with a new coronavirus infection and T2DM.

Material and methods. A retrospective study of patients hospitalized in the City Clinical Hospital 52 with a polymerase chain reaction (PCR) confirmed diagnosis of COVID-19 and lung tissue damage according to computed tomography (CT) data in the «first» ($n=1460$) and «second wave» ($n=1754$) of the pandemic was conducted. The participants from the «first wave» of the pandemic were divided into two groups: the first one consisted of patients with established T2DM ($n=303$), and the second – people without diabetes ($n=1144$). Then from the group of patients without diabetes, patients comparable in gender and age to the group with T2DM ($n=415$) were selected by propensity score matching. In these groups, the presence of concomitant pathology, clinical and laboratory parameters and the degree of lung damage were assessed according to CT data at admission and on the seventh day.

Results and discussion. The prevalence of T2DM among patients with COVID-19 was 19.5%. The proportion of deaths in patients with T2DM prevailed compared to patients without diabetes: 18.8 vs 10.8% in the «first wave» ($p<0.001$) and 16.1 vs 6.9% in the «second wave» ($p<0.001$). There was a higher prevalence of concomitant diseases in the T2DM group compared to the group without DM: by the presence of arterial hypertension (AH) (87.5 vs 60.2%, $p<0.001$), coronary heart disease (CHD) (32.7 vs 17.4%, $p<0.001$), chronic heart failure (CHF) (29.4 vs 12.3%, $p<0.001$), obesity (55.1 vs 20.2%, $p<0.001$), chronic kidney disease (CKD) C 3a (52.2 vs 39.8%, $p=0.001$). The severe course of COVID-19 in the T2DM group prevailed – 60.1 vs 47.0% ($p=0.001$), as well as the number of patients transferred to the intensive care unit (29.4 vs 18.8%, $p=0.001$). The frequency of fatal outcomes in the T2DM group, compared with the group without DM, is 1.5 times higher (18.8 vs 12.5%, $p=0.021$). There were no gender differences in mortality in the group of patients with T2DM (50.9% of men and 49.1% of women, $p=0.286$). Upon admission, patients with T2DM had brighter disease manifestations reflecting the severity of COVID-19: reduced SpO₂, higher markers of inflammation (leukocytes, C-reactive protein, fibrinogen), lower glomerular filtration rate (GFR) and left ventricular ejection fraction (LVEF).

In the T2DM group, the presence of AH increased the risk of death by 9.9 times [95% confidence interval (CI) 1.33–73.85, $p=0.003$]. In the group without DM, hypertension increased the risk of death

Keywords:

COVID 19; diabetes mellitus; risk factors; fatal outcome; markers of inflammation; pandemic

by 3,6 times (95% CI 1.7–7.6, $p < 0.001$). In this group the presence of CHF significantly increased the risk of death by 2.5 times (95% CI 1.21–5.15, $p = 0.021$), CHD – by 2.4 times (95% CI 1.28–4.69, $p = 0.01$), male sex – by 1.9 times (95% CI 1.07–3.5, $p = 0.027$), whereas in the group of patients with T2DM no reliable results were obtained for these risk factors. Obesity didn't affect the fatal outcome in both groups.

In the T2DM group, with lower levels of lactate dehydrogenase (LDH) (302.7 vs 329.5 U/l), D-dimer (394 vs 471.5 ng/ml), interleukin-6 (IL-6) (47.9 vs 52.3 pg/ml), as well as at a younger age (66 years vs 71 years), the risk of death is higher than in the control group. Fasting plasma glucose > 6.3 mmol/l is a significant risk factor for death in patients without T2DM.

Conclusion. T2DM is a significant risk factor for death in patients with COVID-19. The presence of AH, younger age (66 years vs 71 years), as well as lower indicators of markers of inflammation (LDH, IL-6) and coagulation (D-dimer) in patients with T2DM, compared with patients without diabetes, lead to the development of a fatal outcome. These parameters can serve as risk assessment factors for the predicted outcome.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Markova T.N., Ponomareva A.A., Samsonova I.V., Kichigin V.A., Arefieva N.A. Risk factors for fatal outcome in patients with type 2 diabetes mellitus and a new coronavirus infection. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye* [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2022; 11 (1): 8–16. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2022-11-1-8-16> (in Russian)

Received 27.12.2021. **Accepted** 21.02.2022.

Распространенность сахарного диабета (СД) у больных новой коронавирусной инфекцией достаточно высока: по данным различных исследований, она варьирует от 13 до 33,8% [1–3]. СД считают одной из наиболее часто встречающихся патологий, утяжеляющих течение COVID-19. Так, по данным исследования, проведенного в США, из 5700 госпитализированных пациентов более четверти имели СД, характеризовались тяжелым течением COVID-19 с большей потребностью в лечении в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и необходимостью искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [3]. Помимо высокой встречаемости, СД повышает риск развития летального исхода в 2 раза наряду с такими заболеваниями, как артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), цереброваскулярные заболевания и хроническая болезнь почек (ХБП) [1]. Смертность больных СД и COVID-19 увеличивается, по данным различных исследований, от 2 до 4 раз, в отличие от пациентов без СД [2, 4].

Доказано, что у больных СД 2-го типа (СД2) на фоне COVID-19 по сравнению с пациентами без СД отмечают более высокие показатели провоспалительных маркеров, таких как лактатдегидрогеназа (ЛДГ), С-реактивный белок (СРБ), сывороточный ферритин, интерлейкин-6 (ИЛ-6), D-димер, наблюдаются более выраженная лимфопения и лейкоцитоз [2, 5, 6]. Эти данные свидетельствуют о тяжелом течении коронавирусной инфекции в популяции больных СД2, с более агрессивным течением воспалительного «цитокинового шторма», что приводит к неблагоприятному прогнозу.

Таким образом, с научной и практической точки зрения очень актуально выявить наиболее значимые факторы, которые могут прогнозировать особенности течения и риск летального исхода у больных СД2 и COVID-19.

Цель исследования – оценить особенности течения и прогностические факторы риска клинических исходов у больных новой коронавирусной инфекцией и СД2 в анамнезе.

Материал и методы

На базе ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ» проведено ретроспективное сравнительное исследование данных пациентов старше 18 лет, госпитализированных в стационар с подтвержденным полимеразной цепной реакцией диагнозом COVID-19 и имеющих поражение легочной ткани по данным компьютерной томографии (КТ). Временные рамки набора пациентов – апрель и октябрь 2020 г., условно разделенные на первую ($n=1460$) и вторую волну ($n=1754$) пандемии новой коронавирусной инфекции. В исследуемых выборках провели анализ доли смертельных исходов у больных СД2 и пациентов без СД в анамнезе. Оценку прогностических факторов риска клинических исходов провели у пациентов, госпитализированных в первую волну. Участников разделили на 2 группы: 1-ю группу составили пациенты, имеющие СД2 в анамнезе ($n=303$), а 2-ю – пациенты без СД ($n=1144$). Далее из группы без СД методом псевдорандомизации отобраны пациенты, сопоставимые по полу и возрасту с группой СД2 ($n=415$). В этих группах оценивали следующие параметры: наличие сопутствующей патологии [АГ, ИБС, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), ХБП, патологии органов дыхания, онкологических заболеваний, ожирения (индекс массы тела ≥ 30 кг/м²)], клинико-лабораторные показатели в динамике – при поступлении и на 7-е сутки госпитализации [сатурация, уровень лейкоцитов, лимфоцитов, глюкозы плазмы натощак (ГПН), СРБ, ЛДГ, фибриногена, D-димера], содержание ИЛ-6 и степень поражения легких по данным КТ исследовали при поступлении в стационар. ГПН определяли глюкозооксидазным методом, а уровни лейкоцитов, лимфоцитов, СРБ, ЛДГ, фибриногена, D-димера в крови получали по стандартной методике, ИЛ-6 – иммунохемилюминесцентным методом. Для пациентов с ХСН оценивали фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) по результатам эхокардиографии, а для больных с ХБП рассчитана скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI (англ. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

В группе СД2 дополнительно проанализировали получаемую до госпитализации в стационар сахароснижающую терапию и длительность СД. Степень тяжести COVID-19 и степень поражения легочной ткани по данным КТ оценивали согласно актуальным Временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции, версия 6 [7]. Все пациенты получали лечение COVID-19 по стандартному протоколу, изложенному в вышеуказанных рекомендациях.

Статистический анализ базы данных осуществлен в программе IBM SPSS Statistics (26-я версия) и Microsoft Office Excel 2017 (Microsoft Corp., США). Количественные показатели представлены в виде медианы 25-го и 75-го квартилей [Me (Q25; Q75)], а категориальные показатели – как процент (абсолютные значения). Оценка различий качественных показателей выполнена при использовании критерия χ^2 Пирсона. Различия количественных показателей рассчитаны с помощью U-критерия Манна–Уитни. Для оценки прогностических факторов риска летального исхода использовали метод отношения шансов для категориальных и количественных показателей. С помощью анализа ROC-кривых для количественных показателей получены точки отсечения cut-off с наилучшим сочетанием чувствительности и специфичности. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Распространенность СД2 у госпитализированных пациентов в ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ» в первую волну ($n=1460$) составила 20,8% ($n=303$), при этом доля мужчин – 44,6% ($n=135$), женщин – 55,5% ($n=168$). Медиана возраста 66 [58–74] лет. Аналогичные данные по распространенности СД получены и в период второй волны пандемии ($n=1754$): 18,4% (323 пациента) имели СД2 в анамнезе, из них мужчин – 53,6% ($n=173$), женщин – 46,4% ($n=150$). Медиана возраста 67 [61–73] лет. Общая смертность в первую волну составила 12,7% ($n=186$), а во вторую волну – 8,7% ($n=152$) ($p < 0,001$). Доля летальных исходов у больных СД2 преобладала по сравнению с пациентами без СД в оба периода наблюдения: 18,8% ($n=57$) vs 10,8% ($n=124$) в первую волну ($p < 0,001$) и 16,1% ($n=52$) vs 6,9% ($n=98$) во вторую волну пандемии ($p < 0,001$). Таким образом, первая и вторая волны пандемии COVID-19 не различались по частоте СД2 и летальным исходам.

При анализе основных параметров в сравниваемых группах наблюдения получены следующие результаты. Группы сопоставимы по полу ($p=0,843$) и возрасту ($p=0,853$). Отмечалась более высокая распространенность сопутствующих заболеваний в группе СД2 по сравнению с группой без СД: по наличию АГ (87,5 vs 60,2%, $p < 0,001$), ИБС (32,7 vs 17,4%, $p < 0,001$), ХСН (29,4 vs 12,3%, $p < 0,001$), ожирения (55,1 vs 20,2%, $p < 0,001$). Почти у всех пациентов в исследуемых группах диагностирована ХБП (91,1 vs 94,7%, $p=0,058$), однако снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² преобладало в группе СД2 (52,2 vs 39,8%, $p=0,001$). По патологии органов дыхания (8,9 vs 9,2%, $p=0,91$) и онкологическим заболеваниям (10,6 vs 12,1%, $p=0,546$) сравниваемые группы статистически не различались.

Среднетяжелое течение COVID-19 преобладало в группе без СД – 39,9 vs 53,0%, тогда как тяжелое течение с большей

частотой встречалось в группе СД2 – 60,1 vs 47,0% ($p=0,001$). По данным КТ участники распределялись следующим образом: КТ-1 стадия с одинаковой частотой зарегистрирована в обеих группах (7,3 vs 11,6%, $p=0,055$), КТ-2 – более чем у половины пациентов без СД (47,5 vs 56,6%, $p=0,016$), КТ-3 и 4 наиболее часто отмечались у больных СД2 (37,3 vs 28,0%, $p=0,008$, и 7,9 vs 3,9%, $p=0,019$, соответственно).

Кроме того, отмечено статистически значимое преобладание количества переведенных в ОРИТ пациентов в группе СД2 (29,4 vs 18,8%, $p=0,001$), как и доля больных, нуждающихся в ИВЛ (20,8 vs 11,3%, $p=0,001$). Из всех пациентов, переведенных в ОРИТ, в 1-й группе потребовалась ИВЛ 70,8% ($n=63$), а во 2-й – 60,3% ($n=47$) ($p=0,001$). Частота летальных исходов в группе СД2 по сравнению с группой без СД в 1,5 раза выше (18,8 vs 12,5%, $p=0,021$). При этом гендерных различий по смертности в группе больных СД2 не выявлено (50,9% мужчин и 49,1% женщин, $p=0,286$). Однако у женщин с СД2 летальность выше, чем без СД (49,1 vs 40,4%, $p=0,027$), а у мужчин – сопоставима (50,9 vs 59,6%, $p=0,255$). У мужчин, больных СД, летальность выше, чем у женщин (59,6% мужчин vs 40,4% женщин, $p=0,027$).

Характеристика исследуемых групп по количественным параметрам представлена в таблице.

В группе больных СД2 отмечен закономерно более высокий показатель индекса массы тела (ИМТ) и, соответственно, массы тела, чем в группе без СД, ГПН. При поступлении у больных СД2 зарегистрированы более выраженные проявления, отражающие тяжесть течения COVID-19: сниженную SpO₂, выше маркеры воспаления (лейкоциты, СРБ, фибриноген). Кроме того, в 1-й группе выявлены более низкие показатели СКФ и ФВ ЛЖ. Однако, несмотря на полученные данные о более тяжелом течении COVID-19 у больных СД2, по длительности госпитализации исследуемые группы не различались.

Медиана длительности СД составила 10 [5–15] лет, при этом 55,6% пациентов болели СД2 более 10 лет. По типу сахароснижающей терапии, проводимой до госпитализации, участников распределили следующим образом: терапию метформином получали 53,3% (113 пациентов), инсулинотерапию – 31,6% (67 пациентов), препараты сульфонилмочевины – 29,3% (62 пациента), препараты группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа – 8,0% (17 пациентов), а лечение инкретинами получали 9,9%, из них ингибиторы дипептидилпептидазы-4 – 9,4% (20 пациентов), агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 – 0,5% (1 пациент). Терапию тиазолидиндиолами и ингибиторами α -глюкозидаз в группе СД2 больные не получали.

Дальнейшую оценку прогностических факторов риска летального исхода проводили среди числа умерших пациентов в исследуемых группах (рис. 1–4).

В группе СД2 наличие АГ увеличивало риск смертельного исхода в 9,9 раза [95% доверительный интервал (ДИ) 1,33–73,85, $p=0,003$]. Мужской пол, наличие ИБС, ХСН, ожирения и длительность диабета более 11 лет повышали риск смерти, однако для данных показателей получены статистически незначимые результаты (см. рис. 1). Выделение степени ожирения как фактора риска также не показало достоверных результатов: ИМТ 30,0–34,9 кг/м² (отношение шансов 0,78; 95% ДИ 0,41–1,5, $p=0,461$), 35,0–39,9 кг/м² (отношение шан-

Характеристика количественных показателей для групп с сахарным диабетом 2-го типа и без сахарного диабета, Me [Q1–Q3]

Показатель	Группа СД2 (n=303)	Группа без СД (n=415)	p
Возраст, годы	66 [58–74]	65 [57–75]	0,853
ИМТ, кг/м ²	32,27 [28,42–37,95]	28,08 [24,86–32,87]	<0,001*
Масса тела, кг	90 [79–105]	81,5 [70–95]	<0,001*
Длительность госпитализации, койко-дни	10 [8–13]	9 [7–12]	0,322
SpO ₂ , %	94 [92–96]	95 [93–97]	0,008*
– при поступлении	96 [93–97]	96 [94–98]	<0,001*
– на 7-е сутки			
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	58 [39,5–73]	65 [49–76]	<0,001*
ФВ ЛЖ, %	55 [52–60]	60 [55–62,25]	0,017*
ГПН, ммоль/л	8,3 [6,5–11,6]	5,9 [5,4–6,7]	<0,001*
– при поступлении	7,8 [5,9–10,9]	5,4 [4,9–6,1]	<0,001*
– на 7-е сутки			
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	6,3 [4,9–8,1]	5,6 [4,4–7,7]	0,002*
– при поступлении	6,0 [4,7–8,3]	5,6 [4,4–7,55]	0,024*
– на 7-е сутки			
Лимфоциты, ×10 ⁹ /л	1,2 [0,8–2,0]	1,3 [0,8–2,0]	0,536
– при поступлении	1,2 [0,75–1,75]	1,2 [0,8–1,7]	0,271
– на 7-е сутки			
СРБ, мг/л	81,4 [27,4–137,7]	42,1 [19,2–99,7]	<0,001*
– при поступлении			
– на 7-е сутки	20,2 [7,1–60,4]	16,2 [6,8–43,0]	0,131
ЛДГ, ед/л	307,3 [252,4–396,1]	293,1 [237,7–383,7]	0,086
– при поступлении	333,6 [249,0–450,5]	312 [241,7–423,0]	0,099
– на 7-е сутки			
Фибриноген, г/л	6,9 [5,9–7,97]	6,3 [5,4–7,3]	<0,001*
– при поступлении	5,2 [4,1–6,6]	4,95 [3,9–6,3]	0,172
– на 7-е сутки			
D-димер, нг/мл	364,0 [250,0–591,8]	350,0 [216,0–658,0]	0,526
– при поступлении	445,0 [267,0–698,0]	400,0 [232,0–752,0]	0,565
– на 7-е сутки			
ИЛ-6, пг/мл	40,95 [20,4–80,8]	35,2 [21,2–61,4]	0,538

Примечание. * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$). Расшифровка аббревиатур дана в тексте.

сов 1,3; 95% ДИ 0,66–2,65, $p=0,435$), $>40,0$ кг/м² (отношение шансов 1,7; 95% ДИ 0,85–3,52, $p=0,161$).

В группе без СД, как и в 1-й группе, АГ повышала риск летального исхода в 3,6 раза (95% ДИ 1,7–7,6, $p < 0,001$). В отличие от больных СД2, в данной группе наличие ХСН статистически значимо увеличивало риск смерти в 2,5 раза (95% ДИ 1,21–5,15, $p=0,021$), ИБС – в 2,4 раза (95% ДИ 1,28–4,69, $p=0,01$), у мужчин риск смертельного исхода был выше в 1,9 раза (95% ДИ 1,07–3,5, $p=0,027$). Аналогично группе СД2, у пациентов без СД наличие ожирения имело тенденцию к увеличению риска летального исхода, однако без статистической значимости ($p=0,2$) (см. рис. 2), как и разделение по степеням ожирения – ожирение I степени ($p=0,631$), II степени ($p=0,804$), III степени ($p=1,0$).

Для клинико-лабораторных показателей в группе СД2 отобраны следующие критические точки: у пациентов старше 66 лет риск летального исхода возрастает в 3,4 раза (95% ДИ 1,8–6,4, $p < 0,001$), снижение сатурации $<95\%$ повышает риск смерти в 2 раза (95% ДИ 1,09–3,66, $p=0,023$), лимфопения $<1,3 \times 10^9$ /л увеличивает риск летального исхода в 2,5 раза (95% ДИ 1,35–4,67, $p=0,003$), при содержании СРБ в крови $>90,7$ мг/л риск смертельного исхода возрастает в 4,5 раза (95% ДИ 2,38–8,61, $p < 0,001$), при уровне ЛДГ $>302,7$ ед/л данный риск повышается в 4,8 раза (95% ДИ 2,35–9,65, $p < 0,001$), снижение СКФ <58 мл/мин/1,73 м² увеличивает риск летального исхода в 3,1 раза (95% ДИ 1,67–5,78, $p < 0,001$). Для отобранных значений уровня лейкоцитов, ГПН, фибриногена, D-димера,

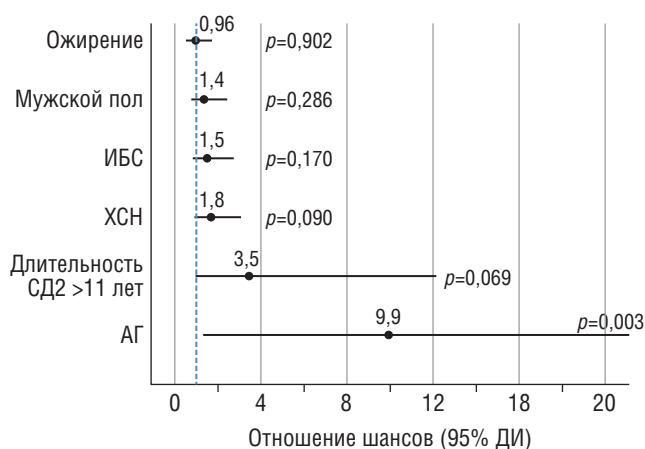


Рис. 1. Анализ анамнестических факторов риска летального исхода в группе больных сахарным диабетом 2-го типа
 Здесь и на рис. 2–4: расшифровка аббревиатур дана в тексте.

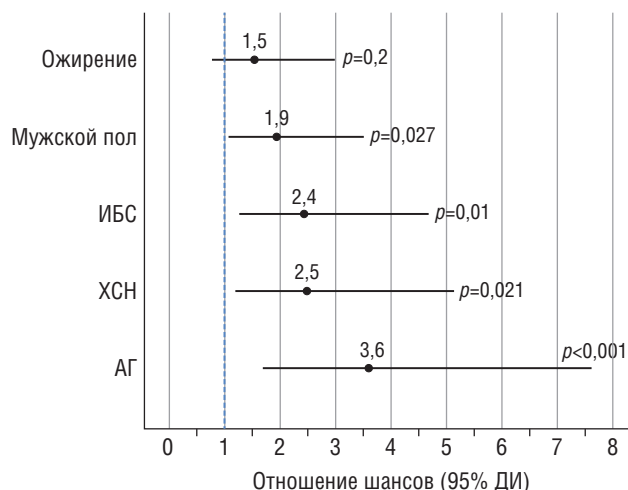


Рис. 2. Анализ анамнестических факторов риска летального исхода в группе пациентов без сахарного диабета

ИЛ-6, а также ФВ ЛЖ получены статистически незначимые результаты повышения риска летального исхода в группе СД2 (см. рис. 3).

Во 2-й группе получены более высокие значения критических точек для возраста, уровня ЛДГ, D-димера, ИЛ-6. Так, возраст старше 71 года у пациентов без СД увеличивает риск смерти в 3,8 раза (95% ДИ 2,08–7,05, $p<0,001$), уровень ЛДГ $>329,5$ ед/л повышает риск летального исхода в 2,7 раза (95% ДИ 1,49–4,9, $p=0,001$), а содержание в крови D-димера $>471,5$ нг/мл – в 7,1 раза (95% ДИ 2,96–16,78, $p<0,001$), показатель ИЛ-6 $>52,3$ пг/мл увеличивает риск смертельного исхода в 3,9 раза (95% ДИ 1,1–13,82, $p=0,042$). Аналогичные

точки отсечения в группе без СД имеют показатели лейкоцитов и лимфоцитов. При значении лейкоцитов $>6,5 \times 10^9$ /л риск смерти возрастает в 2,4 раза (95% ДИ 1,33–4,32, $p=0,003$), при лимфопении $<1,3 \times 10^9$ /л – в 2,6 раза (95% ДИ 1,37–4,77, $p=0,003$). Для сатурации, уровня ГПН и СРБ отмечаются более низкие показатели точек cut-off в группе без СД в сравнении с больными СД2. Сатурация $\leq 94\%$ увеличивает риск смерти в 4 раза (95% ДИ 2,11–7,71, $p<0,001$), уровень ГПН $>6,3$ ммоль/л статистически значимо повышает риск летального исхода у пациентов без СД в 2 раза (95% ДИ 1,11–3,76, $p=0,02$), при содержании СРБ в крови $>69,1$ мг/л данный риск возрастает почти в 5 раз (95% ДИ 2,65–9,34, $p<0,001$). При

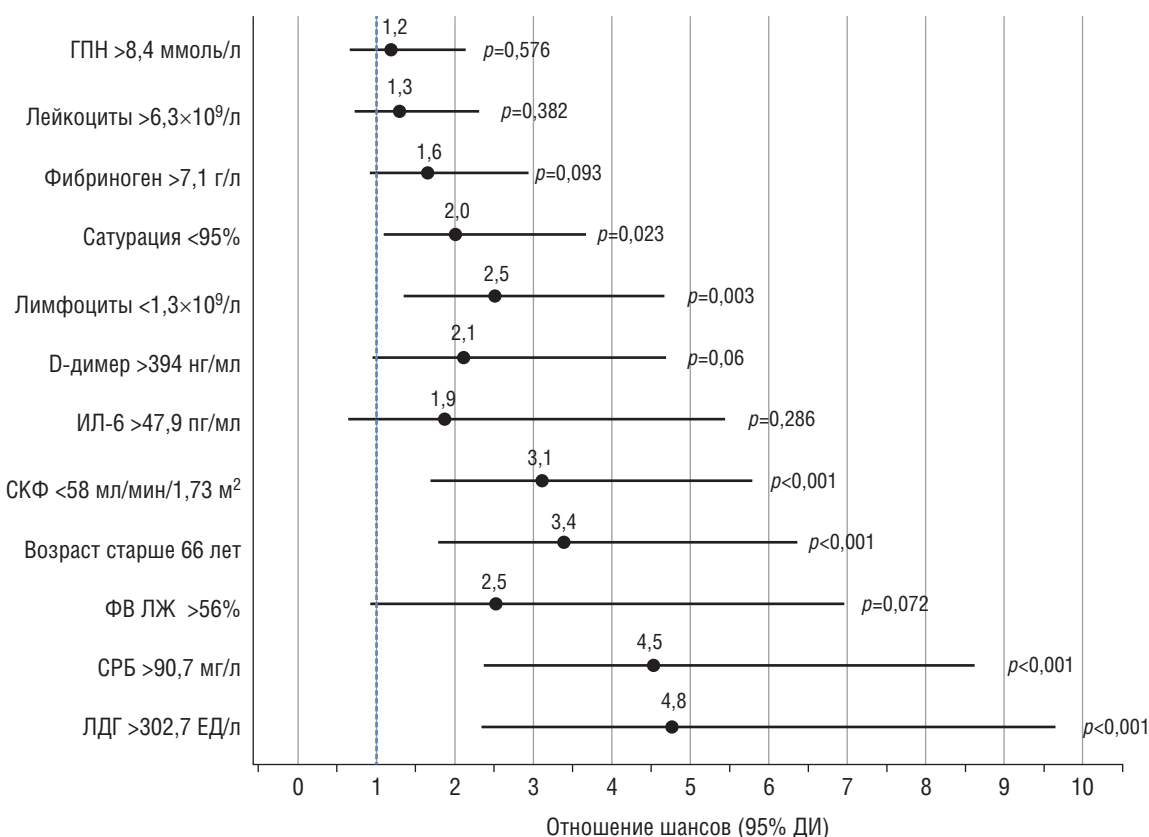


Рис. 3. Анализ клинико-лабораторных факторов риска летального исхода в группе больных сахарным диабетом 2-го типа

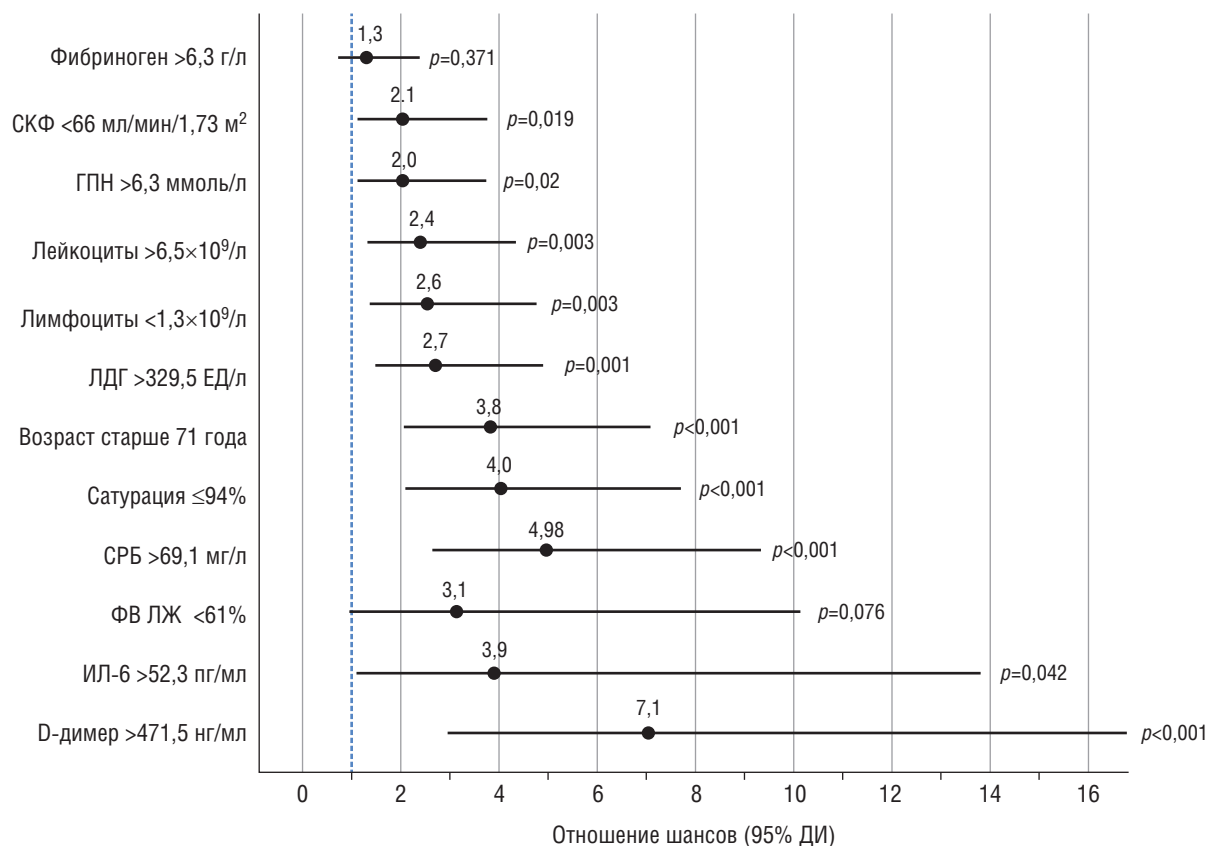


Рис. 4. Анализ клинико-лабораторных факторов риска летального исхода в группе пациентов без сахарного диабета

СКФ <66 мл/мин/1,73 м² риск летального исхода во 2-й группе повышается в 2,1 раза (95% ДИ 1,12–3,77, $p=0,019$). Для уровня фибриногена >6,3 г/л и ФВ ЛЖ <61% в исследуемой группе, как и у больных СД2, получены статистически не значимые результаты (см. рис. 4).

Таким образом, в группе СД2 при более низких показателях уровня ЛДГ, D-димера, ИЛ-6, а также в более молодом возрасте (66 лет vs 71 года) больше риск развития летального исхода, чем в группе контроля. Обращает на себя внимание, что ГПН >6,3 ммоль/л – достоверный фактор риска летального исхода у больных без СД2 в анамнезе.

Обсуждение

По результатам данного исследования, распространенность СД2 у больных новой коронавирусной инфекцией в период первой и второй волны пандемии составила 19,5%, что сопоставимо с результатами других исследований [1]. В оба периода наблюдения доля смертельных исходов у больных СД2 и COVID-19 преобладала по сравнению с пациентами без СД. Данные метаанализа, проведенного А. Kuitag и соавт. с включением около 16 003 пациентов, показывают, что СД повышает смертность при COVID-19 в 1,9 раза [8]. В нашем исследовании у пациентов с СД2 частота летальных исхода в 1,5 раза выше, чем в группе без СД (18,8 vs 12,5%, $p=0,021$).

В исследовании М.В. Шестаковой и соавт. выявлено, что показатель летальности у мужчин с СД и COVID-19 в 2 раза выше, чем у женщин [9]. Однако в настоящем исследовании не выявлено гендерных различий по смертности в группе СД2, но данная тенденция имелась. Следовательно, мужской пол

был выбран как прогностический фактор риска летального исхода для последующего анализа, однако статистическую значимость он получил в группе без СД: повышал риск смерти в 1,9 раза ($p=0,027$). Результаты различных исследований также демонстрируют, что мужской пол связан с увеличением риска смертности при COVID-19 в 1,5–2,7 раза, но не разделяют исследуемые выборки по наличию СД, в отличие от данного исследования [10, 11]. В то же время в популяции женщин смертность преобладала в группе СД2 по сравнению с группой без СД, т.е. женщины с СД2 умирали чаще. Эти данные следует с осторожностью интерпретировать в общей популяции больных СД2 и COVID-19, так как изначально отбирали участников, сопоставимых по полу и возрасту в исследуемых группах.

В настоящем исследовании исходно у больных СД2 и COVID-19 зарегистрирована высокая частота сопутствующих заболеваний. Однако дальнейший анализ показал, что среди ассоциированной патологии, такой как ИБС, ХСН, ожирение, именно наличие АГ статистически значимо повышало риск развития летального исхода у данной категории больных в 9,9 раза ($p=0,003$). Это подтверждается и данными, полученными в ходе двуцентрового ретроспективного исследования в Ухане (Китай), где показано, что АГ – независимый фактор риска госпитальной смерти пациентов с СД и повышает данный риск в 3,1 раза [12].

Интересно, что, по данным настоящего исследования, ожирение не повышало риск смерти как в группе СД2, так и в группе контроля независимо от степени ожирения. Это, с одной стороны, подтверждается результатами исследования X. Zhao и соавт., где показано, что ожирение усугубляет тяжелый исход

COVID-19, но не оказывает статистически значимого влияния на смертность. Однако ИМТ ≥ 35 кг/м² служит значимым предиктором и тяжелого исхода, и смертности от COVID-19 в данном исследовании [13]. С другой стороны, в метаанализе, проведенном Y. Huang и соавт. с включением около 45 650 участников, наличие ожирения увеличивало риск госпитализации, поступление в ОРИТ и потребность в ИВЛ, а также повышало риск смертельного исхода в 1,5 раза [14].

W. Guo и соавт., а также Y. Sun и соавт. показали, что у пациентов с СД уровни сывороточных биомаркеров, связанных с воспалением, таких как ИЛ-6, СРБ, сывороточный ферритин и D-димер, были значительно выше по сравнению с пациентами без СД [5, 15]. В настоящем исследовании получены аналогичные данные. У больных СД2 и COVID-19 выявлены более высокие уровни лейкоцитов как при поступлении, так и на 7-е сутки госпитализации, содержание СРБ и фибриногена в крови при поступлении в стационар. Кроме того, были определены критические точки клинико-лабораторных показателей, которые служат предвестниками летального исхода у больных СД2 и COVID-19. Дальнейший анализ данных показателей и их сравнение в 2 группах выявили следующее: в более раннем возрасте (66 лет vs 71 года), а также при более высоком уровне сатурации (95 vs 94%), но при низких показателях маркеров воспаления (ЛДГ $>302,7$ vs $329,5$ ед/л, ИЛ-6 $>47,9$ vs $52,3$ пг/мл) и коагуляции (D-димер >394 vs $471,5$ нг/мл) у больных СД2 выше риск развития летального исхода, чем в группе контроля.

Особое внимание необходимо уделить прогностически неблагоприятному уровню гликемии у пациентов без СД. Уровень ГПН $>6,3$ ммоль/л у больных COVID-19, но без СД в анамнезе, уже считают фактором, увеличивающим риск смертельного

исхода в 2 раза. Неоднократно показано, что стрессовая гипергликемия при новой коронавирусной инфекции в отсутствие СД усугубляет течение инфекции [6]. По результатам исследования S.P. Liu и соавт., повышение ГПН $>11,1$ ммоль/л у пациентов без СД по сравнению с ГПН $<7,0$ ммоль/л связано с плохим клиническим прогнозом и увеличивает риск поступления в ОРИТ почти в 12 раз [16]. Поэтому необходимо контролировать и корректировать уровень гликемии не только у больных СД2 и COVID-19, но и у пациентов без СД.

Выводы

1. Распространенность СД2 у госпитализированных больных в период первой и второй волны пандемии COVID-19 составила 19,5%.
2. Смертность больных СД2 в 1,5 раза выше по сравнению с пациентами без СД, при этом не выявлено гендерных различий по доле летальных исходов в группе СД2.
3. У больных СД2 выявлена высокая распространенность ассоциированных заболеваний, таких как АГ, ИБС, ХСН, ХБП С3 стадии, ожирение, а кроме того, более высокие показатели воспалительного процесса (лейкоциты, СРБ, фибриноген) и более низкие значения ФВ ЛЖ.
4. У больных СД в более раннем возрасте (66 лет vs 71 года), а также при более высоком уровне сатурации (95 vs 94%), низких показателях маркеров воспаления (ЛДГ $>302,7$ vs $329,5$ ед/л, ИЛ-6 $>47,9$ vs $52,3$ пг/мл) и коагуляции (D-димер >394 vs $471,5$ нг/мл) выше риск развития летального исхода, чем в группе контроля.
5. ГПН $>6,3$ ммоль/л у больных COVID-19 без СД в анамнезе повышает риск развития смертельного исхода в 2 раза.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Маркова Татьяна Николаевна (Tat'yana N. Markova) – доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, заведующий отделением эндокринологии ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», Москва, Российская Федерация

E-mail: markovatn18@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-7911-2424>

Пономарева Анастасия Алексеевна (Anastasia A. Ponomareva)* – врач-эндокринолог отделения эндокринологии ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», Москва, Российская Федерация

E-mail: anastasia.ponomarivova@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-6202-8821>

Самсонова Инна Владимировна (Inna V. Samsonova) – кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», Москва, Российская Федерация

E-mail: innasamsonova@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-1228-1765>

Кичигин Вадим Александрович (Vadim A. Kichigin) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской и госпитальной терапии ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова», Чебоксары, Российская Федерация

E-mail: vadim-kichigin@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-9161-2066>

Арефьева Нина Александровна (Nina A. Arefieva) – врач клинической лабораторной диагностики ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», Москва, Российская Федерация

E-mail: ninaref@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-2600-8433>

* Автор для корреспонденции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tian W., Jiang W., Yao J. et al. Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis // *J. Med. Virol.* 2020. Vol. 92, N 10. P. 1875–1883. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.26050>
2. Zhu L., She Z.G., Cheng X. et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes // *Cell Metab.* 2020. Vol. 31. P. 1068–1077.e3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.04.021>
3. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M. et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York city area // *JAMA.* 2020. Vol. 323, N 20. P. 2052–2059. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
4. Zhang Y., Cui Y., Shen M. et al. Association of diabetes mellitus with disease severity and prognosis in COVID-19: A retrospective cohort study // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020. Vol. 165. P. 108227. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108227>
5. Guo W., Li M., Dong Y. et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19 // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2020. P. e3319. DOI: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3319>
6. Zhang Y., Li H., Zhang J. et al. The clinical characteristics and outcomes of patients with diabetes and secondary hyperglycaemia with coronavirus disease 2019: A single-centre, retrospective, observational study in Wuhan // *Diabetes Obes. Metab.* 2020. Vol. 22, N 8. P. 1443–1454. DOI: <https://doi.org/10.1111/dom.14086>
7. Камкин Е.Г., Костенко Н.А., Каракулина Е.В. и др. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Министерство здравоохранения Российской Федерации. Версия 6. 28.04.2020. [Электронный ресурс]. URL: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/116/original/28042020_MR_COVID-19_v6.pdf
8. Kumar A., Arora A., Sharma P. et al. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis // *Diabetes Metab. Syndr.* 2020. Vol. 14, N 4. P. 535–545. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.044>
9. Шестакова М.В., Викулова О.К., Исаков М.А. и др. Сахарный диабет и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра сахарного диабета Российской Федерации // *Проблемы эндокринологии.* 2020. Т. 66, № 1. С. 35–46. DOI: <https://doi.org/10.14341/probl12458>
10. Parohan M., Yaghoubi S., Seraji A. et al. Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies // *Aging Male.* 2020. Vol. 23, N 5. P. 1416–1424. DOI: <https://doi.org/10.1080/13685538.2020.1774748>
11. Palaiodimos L., Kokkinidis D.G., Li W. et al. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York // *Metabolism.* 2020. Vol. 108. P. 154262. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154262>
12. Shi Q., Zhang X., Jiang F. et al. Clinical characteristics and risk factors for mortality of COVID-19 patients with diabetes in Wuhan, China: a two-center, retrospective study // *Diabetes Care.* 2020. Vol. 43, N 7. 1382–1391. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc20-0598>
13. Zhao X., Gang X., He G. et al. Obesity increases the severity and mortality of influenza and COVID-19: A systematic review and meta-analysis // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2020. Vol. 11. P. 595109. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.595109>
14. Huang Y., Lu Y., Huang Y.M. et al. Obesity in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism.* 2020. Vol. 113. P. 154378. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154378>
15. Sun Y., Zhao R., Hu Z. et al. Differences in the clinical and hematological characteristics of COVID-19 patients with and without type 2 diabetes // *J. Diabetes Res.* 2020. Vol. 2020. P. 1038585. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/1038585>
16. Liu S.P., Zhang Q., Wang W. et al. Hyperglycemia is a strong predictor of poor prognosis in COVID-19 // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020. Vol. 167. P. 108338. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108338>

REFERENCES

1. Tian W., Jiang W., Yao J., et al. Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2020; 92 (10): 1875–83. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.26050>
2. Zhu L., She Z.G., Cheng X., et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. *Cell Metab.* 2020; 31: 1068–77.e3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.04.021>
3. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M., et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York city area. *JAMA.* 2020; 323 (20): 2052–9. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
4. Zhang Y., Cui Y., Shen M., et al. Association of diabetes mellitus with disease severity and prognosis in COVID-19: A retrospective cohort study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020; 165: 108227. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108227>
5. Guo W., Li M., Dong Y., et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020; e3319. DOI: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3319>
6. Zhang Y., Li H., Zhang J., et al. The clinical characteristics and outcomes of patients with diabetes and secondary hyperglycaemia with coronavirus disease 2019: A single-centre, retrospective, observational study in Wuhan. *Diabetes Obes Metab.* 2020; 22 (8): 1443–54. DOI: <https://doi.org/10.1111/dom.14086>
7. Kamkin E.G., Kostenko N.A., Karaculina E.V., et al. Temporary guidelines. The prevention, diagnosis and treatment of the new coronavirus infection (COVID-19). Ministry of Health of the Russian Federation. Version 6; 28.04.2020. URL: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/116/original/28042020_MR_COVID-19_v6.pdf (in Russian)
8. Kumar A., Arora A., Sharma P., et al. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr.* 2020; 14 (4): 535–45. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.044>
9. Shestakova M.V., Vikulova O.K., Isakov M.A., Dedov I.I. Diabetes and COVID-19: analysis of the clinical outcomes according to the data of the Russian Diabetes Registry. *Problemy endocrinologii [Problems of Endocrinology]*. 2020; 66 (1): 35–46. DOI: <https://doi.org/10.14341/probl12458> (in Russian)
10. Parohan M., Yaghoubi S., Seraji A., et al. Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Aging Male.* 2020; 23 (5): 1416–24. DOI: <https://doi.org/10.1080/13685538.2020.1774748>
11. Palaiodimos L., Kokkinidis D.G., Li W., et al. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabolism.* 2020; 108: 154262. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154262>
12. Shi Q., Zhang X., Jiang F., et al. Clinical characteristics and risk factors for mortality of COVID-19 patients with diabetes in Wuhan, China: A two-center, retrospective study. *Diabetes Care.* 2020; 43 (7): 1382–1391. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc20-0598>
13. Zhao X., Gang X., He G., et al. Obesity increases the severity and mortality of influenza and COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020; 11: 595109. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.595109>
14. Huang Y., Lu Y., Huang Y.M., et al. Obesity in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism.* 2020; 113: 154378. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154378>
15. Sun Y., Zhao R., Hu Z., et al. Differences in the clinical and hematological characteristics of COVID-19 patients with and without type 2 diabetes. *J Diabetes Res.* 2020; 2020: 1038585. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/1038585>
16. Liu S.P., Zhang Q., Wang W., et al. Hyperglycemia is a strong predictor of poor prognosis in COVID-19. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020; 167: 108338. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108338>