

# Клинико-лабораторная характеристика пациентов с COVID-19 и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа

Демидова Т. Ю.<sup>1</sup>, Лобанова К. Г.<sup>1</sup>, Переходов С. Н.<sup>2</sup>, Анциферов М. Б.<sup>3</sup>, Ойноткинова О. Ш.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет

им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. Москва; <sup>2</sup>ГБУЗ «ГКБ им. В. П. Демикова

Департамента здравоохранения города Москвы». Москва; <sup>3</sup>ГБУЗ «Эндокринологический диспансер

Департамента здравоохранения города Москвы». Москва, Россия

**Цель.** Оценка взаимосвязи сахарного диабета 2 типа (СД2) с течением и исходами COVID-19 (CoronaVirus Disease 2019, новая коронавирусная инфекция 2019) в зависимости от клинико-лабораторных показателей и сопутствующих заболеваний.

**Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ клинических исходов у 1985 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19, которые были госпитализированы в городскую клиническую больницу имени В. П. Демикова в период с 23.03.2020 по 01.06.2020гг. Впоследствии 232 пациента были исключены из исследования из-за их перевода в другой стационар. В финальный анализ включены 1753 пациента, из которых 311 (17,7%) пациентов имели СД2.

**Результаты.** СД2 был ассоциирован с неблагоприятным исходом COVID-19: летальность без СД2 — 7,4%, с СД2 — 16,1% ( $p < 0,001$ ). Возраст  $> 60$  лет увеличивал летальность пациентов с COVID-19, особенно при сопутствующем СД2: пациенты до 60 лет без СД2 — 2,2%, с СД2 — 5,4% ( $p < 0,05$ ); пациенты  $> 60$  лет без СД2 — 15,6%, с СД2 — 22,1% ( $p < 0,01$ ). Пол не был ассоциирован с летальностью среди пациентов с COVID-19. Среди пациентов без СД2 кривая летальности в зависимости от уровня гликемии носила U-образный характер: 3,7% при гликемии  $< 6,1$  ммоль/л, 1,1% при гликемии в пределах 6,1–7,0 ммоль/л, 10,8% при гликемии  $> 7,0$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ). У пациентов с COVID-19 и СД2 выявлена прямая зависимость между уровнем гликемии и летальностью: при гликемии  $< 6,1$  ммоль/л летальность отмечалась в 8,3% случаев, при гликемии в пределах 6,1–7,0 ммоль/л — в 11,8% случаев, при гликемии  $> 7$  ммоль/л — в 15,6% случаев ( $p < 0,001$ ). Любое сопутствующее заболевание ухудшало исход у пациентов с COVID-19. Самый высокий процент летальности отмечался при наличии хронической обструк-

тивной болезни легких — 46,2% ( $p < 0,001$ ), ишемической болезни сердца — 26,3% ( $p < 0,001$ ), злокачественных образований — 25% ( $p < 0,001$ ). Статистически значимо СД2 увеличивал летальность среди пациентов с хронической обструктивной болезнью легких — 33,3 vs 75% ( $p < 0,05$ ), бронхиальной астмой — 7,1 vs 60% ( $p < 0,001$ ) и злокачественных образований — 12,5 vs 62,5% ( $p < 0,01$ ).

**Заключение.** СД2 ассоциирован с неблагоприятным исходом COVID-19, особенно среди пациентов  $> 60$  лет и высокими показателями гликемии. Любое сопутствующее заболевание ухудшало исход заболевания. Основной причиной смерти от COVID-19 являлось развитие осложнений: острого респираторного дистресс-синдрома, сепсиса, острой почечной недостаточности, тромботических осложнений.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, SARS-CoV-2, COVID-19, летальность.

**Отношения и деятельность:** нет.

ISSN 1728-8800 (Print)

ISSN 2619-0125 (Online)

Поступила 25/11-2020

Рецензия получена 29/11-2020

Принята к публикации 15/12-2020



**Для цитирования:** Демидова Т. Ю., Лобанова К. Г., Переходов С. Н., Анциферов М. Б., Ойноткинова О. Ш. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с COVID-19 и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(1):2750. doi:10.15829/1728-8800-2021-2750

## Clinical and laboratory characteristics of patients with COVID-19 and concomitant type 2 diabetes

Demidova T. Yu.<sup>1</sup>, Lobanova K. G.<sup>1</sup>, Perekhodov S. N.<sup>2</sup>, Antsiferov M. B.<sup>3</sup>, Oynotkinova O. Sh.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University. Moscow; <sup>2</sup>Demikhov City Clinical Hospital. Moscow; <sup>3</sup>Endocrinology Dispensary of the Moscow Healthcare Department. Moscow, Russia

**Aim.** To assess the relationship between type 2 diabetes (T2D) and the course and outcomes of coronavirus disease 2019 (COVID-19), depending on clinical and laboratory parameters and comorbidities.

**Material and methods.** A retrospective analysis of clinical outcomes was carried out in 1985 patients with documented COVID-19 who were admitted to the V. P. Demikhov City Clinical Hospital in the period from

March 23, 2020 to June 01, 2020. Subsequently, 232 patients were excluded due to their transfer to another hospital. The final analysis included 1753 patients, of which 311 (17,7%) patients had T2D.

**Results.** T2D was associated with an unfavorable outcome of COVID-19: mortality with and without — 16,1% and 7,4% ( $p < 0,001$ ). Age  $> 60$  years increased the mortality of patients with COVID-19,

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: miss.sapog@mail.ru

Тел.: +7 (915) 490-76-32

[Демидова Т. Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-6385-540X, Лобанова К. Г. — ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-3656-0312, Переходов С. Н. — д.м.н., профессор, главный врач, ORCID: 0000-0002-6276-2305, Анциферов М. Б. — д.м.н., профессор, главный врач, ORCID: 0000-0002-9944-2997, Ойноткинова О. Ш. — д.м.н., профессор кафедры профилактики внутренних болезней и лучевой медицины лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-9856-8643].

especially with concomitant T2D: patients <60 years of age without T2D — 2,2%, with T2D — 5,4% ( $p<0,05$ ); patients >60 years of age without T2D — 15,6%, with T2D — 22,1% ( $p<0,01$ ). Sex was not associated with mortality among COVID-19 patients. Among patients without T2D, the glycemia-dependent mortality curves were U-shaped: 3,7% with glycemia <6,1 mmol/L, 1,1% with glycemia in the range of 6,1–7,0 mmol/L, 10,8% with glycemia >7,0 mmol/L ( $p<0,001$ ). In patients with COVID-19 and T2D, a direct relationship was found between the level of glycemia and mortality: with glycemia <6,1 mmol/L, mortality rate was 8,3%, while with glycemia in the range of 6,1–7,0 mmol/L — 11,8% and glycemia >7 mmol/L — 15,6% ( $p<0,001$ ). Any comorbidity worsened the outcome in COVID-19 patients. The highest mortality rate was observed in the presence of chronic obstructive pulmonary disease (46,2%;  $p<0,001$ ), coronary artery disease (26,3%;  $p<0,001$ ), cancer 25% ( $p<0,001$ ). T2D significantly increased mortality among patients with chronic obstructive pulmonary disease — 33,3 vs 75% ( $p<0,05$ ), asthma — 7,1 vs 60% ( $p<0,001$ ), and cancer — 12,5 vs 62,5% ( $p<0,01$ ).

**Conclusion.** T2D is associated with unfavorable COVID-19 outcomes, especially among patients >60 years of age and high blood glucose levels. Any concomitant disease worsened the outcome of the disease. The main cause of death from COVID-19 were complications: acute

respiratory distress syndrome, sepsis, acute renal failure, thrombotic events.

**Key words:** type 2 diabetes, SARS-CoV-2, COVID-19, mortality.

**Relationships and Activities:** none.

Demidova T. Yu. ORCID: 0000-0001-6385-540X, Lobanova K. G. \* ORCID: 0000-0002-3656-0312, Perekhodov S. N. ORCID: 0000-0002-6276-2305, Antsiferov M. B. ORCID: 0000-0002-9944-2997, Oynotkinova O. Sh. ORCID: 0000-0002-9856-8643.

\*Corresponding author: miss.sapog@mail.ru

**Received:** 25/11-2020

**Revision Received:** 29/11-2020

**Accepted:** 15/12-2020

**For citation:** Demidova T. Yu., Lobanova K. G., Perekhodov S. N., Antsiferov M. B., Oynotkinova O. Sh. Clinical and laboratory characteristics of patients with COVID-19 and concomitant type 2 diabetes. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(1):2750. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2750

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АПФ-2 — ангиотензинпревращающий фермент-2, БА — бронхиальная астма, ЗО — злокачественные образования, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ — интерлейкин, ИМТ — индекс массы тела, к/д — койко-день, КТ — компьютерная томография, ОЖ — ожирение, ОПН — острая почечная недостаточность, ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром, ОХС — общий холестерин, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СЗ — сопутствующее заболевание, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, COVID-19 — CoRoNaVirus Disease 2019 (коронавирусная инфекция 2019).

## Введение

Новая коронавирусная инфекция 2019 (COVID-19) — заболевание, возникающее в результате инфицирования РНК-содержащим коронавирусом, представляющим собой рекомбинант между неизвестным коронавирусом и коронавирусом летучих мышей [1]. Первая вспышка неизвестной ранее инфекции была зарегистрирована 31 декабря 2019г в городе Ухань (Китай). Несмотря на быстро принятые китайскими властями меры борьбы с распространением COVID-19, уже 13 января 2020г был зарегистрирован первый случай COVID-19 в Таиланде, 16 января 2020г — в Японии, 19 января 2020г — в Корее. К 24 января 2020г было зафиксировано 175 случаев заражения еще в 24 городах мира [2]. 11 марта 2020г Всемирной организацией здравоохранения было принято решение о присвоении COVID-2019 масштаба пандемии [3].

На данный момент установлено, что COVID-19 является высококонтагиозным заболеванием, исходы которого напрямую зависят от наличия или отсутствия сопутствующих заболеваний (СЗ). По данным большинства опубликованных исследований, одним из наиболее часто встречаемых СЗ, отягощающих течение и ухудшающих исход COVID-19, является сахарный диабет 2 типа (СД2) [4–6]. Это объясняется тем, что в условиях хронической гипергликемии нарушается пролиферация, функционирование и хемотаксис основных клеток иммун-

ной системы организма: лимфоцитов, моноцитов, макрофагов, нейтрофилов, что приводит к “цитокиновому шторму” и развитию хронического воспаления [7]. Особенностью воспалительной реакции в условиях гипергликемии является увеличение выработки интерлейкина (ИЛ)-6 на фоне резкого снижения продукции ИЛ-1 и фактора некроза опухоли  $\alpha$ , что определяет неполноценность клеточного иммунного ответа, и предрасполагает к прогрессированию COVID-2019 и развитию осложнений [8, 9].

Имеются данные, что наличие сопутствующего СД2 предрасполагает к увеличению экспрессии гена ангиотензинпревращающего фермента-2 (АПФ-2), который используется вирусом SARS-CoV-2, вызывающим COVID-19, для проникновения в клетки-мишени человека [8]. Однако по результатам исследований, проведенных на лабораторных животных, экспрессия гена АПФ-2 на фоне СД2 увеличивается преимущественно в клетках печени, почек и поджелудочной железы [10, 11]. Экспрессия данного гена в легочной ткани у пациентов с СД2 еще не доказана, несмотря на появляющиеся в литературе предположения о том, что более высокая активность гена АПФ-2 в легких увеличивает восприимчивость, отягощает течение и предрасполагает к развитию осложнений COVID-19 у пациентов с СД2 [12].

Еще одним звеном, ухудшающим течение COVID-19, является нарушение процессов коагуля-

ции. По данным Tang N, et al, среди умерших пациентов, у которых была диагностирована COVID-19, отмечались более высокие уровни D-димера, активированного частичного тромбопластинового времени и продуктов распада фибрина по сравнению с выжившими пациентами, что подтверждает нарушение процессов свертываемости крови при COVID-19 [13]. Пациентам с СД2 также свойственна гиперкоагуляция за счет повышенной экспрессии рецепторов фибриногена и фактора фон Виллебранда на мембране тромбоцитов, а также за счет более высоких уровней sP-селектина, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, которые способствуют гиперактивации тромбоцитов и ускоряют время образования тромбов ввиду более быстрого превращения фибриногена в фибрин [14]. Таким образом, у пациентов с COVID-19 и СД2 резко увеличивается риск развития тромботических осложнений, влияющих на клинические исходы заболевания.

Целью данного исследования являлась оценка взаимосвязи СД2 с течением и исходами COVID-19 в зависимости от клинико-лабораторных показателей и сопутствующих заболеваний.

## Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ данных 1985 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 путем обнаружения нуклеиновых кислот SARS-CoV-2 в мазке и мазках из горла методом полимеразной цепной реакции. Пациенты были госпитализированы в городскую клиническую больницу им. В. П. Демихова в период с 23.03.2020 по 01.06.2020гг. Впоследствии 232 пациента были исключены из исследования, т.к. они были переведены в другой стационар. Сравнительный анализ пациентов с СД1 (n=6) не проводился ввиду отсутствия достаточной выборки для проведения статистического анализа.

В финальный анализ включены 1753 пациента, из которых 311 (17,7%) пациентов имели СД2. Всем паци-

ентам проводился клинико-лабораторный мониторинг вплоть до наступления исхода заболевания: выздоровление или смерть. Всего выписаны 1335 пациентов без СД2 и 261 пациент с СД2. Умерли 157 пациентов: 107 пациентов без СД2 и 50 пациентов с СД2. Дизайн включения пациентов в ретроспективный анализ представлен на рисунке 1.

Статистический анализ выполнялся в программе STATISTICA 10.0. Проверка нормальности распределения количественных признаков проводилась при помощи критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых >50) или критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых <50). Для описания признаков с нормальным распределением использовали среднее значение с указанием 95% доверительного интервала. При описании признаков с распределением, отличным от нормального, использовали медиану с указанием межквартильного диапазона [25-й и 75-й процентиля]. Данные из совокупностей с нормальным распределением сравнивались с помощью t-критерия Стьюдента. Данные из совокупностей с распределением, отличным от нормального, сравнивались по критерию Манна-Уитни. Сравнение качественных данных проводилось при использовании таблиц сопряженности по критерию  $\chi^2$  Пирсона и точному критерию Фишера. Различия расценивались как статистически значимые при  $p < 0,05$ .

Общая летальность рассчитывалась как процентное отношение умерших пациентов к количеству заболевших COVID-19.

## Результаты

Общая летальность пациентов с COVID-19 составила 9,0%. У пациентов с СД2 неблагоприятные исходы отмечались чаще: летальность у пациентов без СД2 составила 7,4%, у пациентов с СД2 — 16,1% ( $p < 0,001$ ).

По результатам сравнительного анализа разницы в продолжительности госпитализации среди выписанных пациентов без СД2 и с СД2 выявлено не было: без СД2 — 11 [9; 14] койко-дней (к/д),

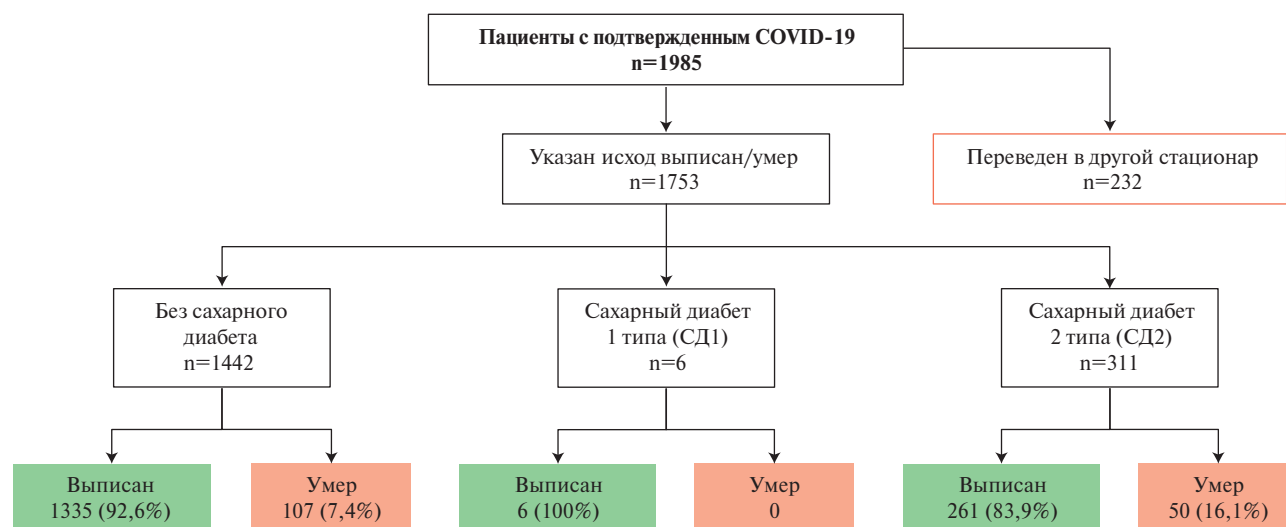


Рис. 1 Дизайн включения пациентов в ретроспективный анализ.

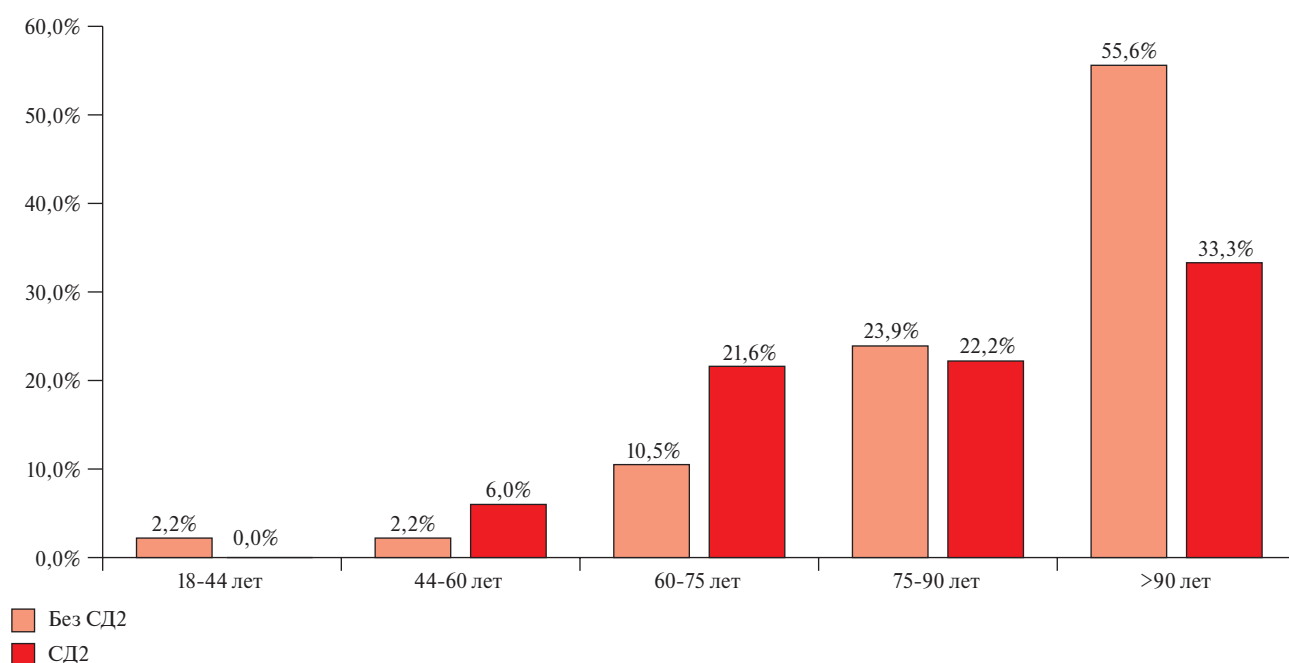


Рис. 2 Летальность в зависимости от возрастных категорий среди пациентов без СД2 и с СД2.

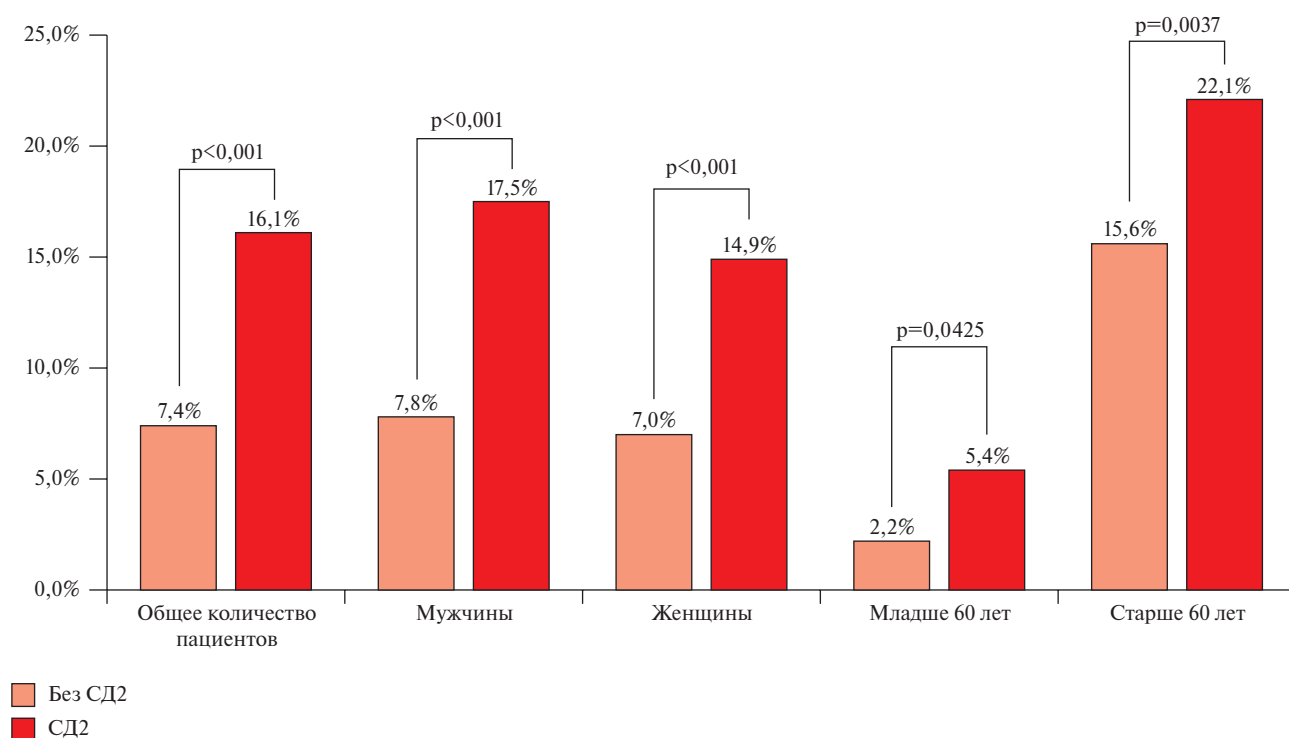


Рис. 3 Летальность пациентов в зависимости от пола и возраста.

с СД2 — 12 [9; 16] к/д, однако продолжительность госпитализации среди умерших пациентов была несколько ниже при наличии сопутствующего СД2: 7,5 [4; 11] к/д — с СД2, 9 [6; 15] к/д — без СД2 ( $p = 0,024$ ).

**Исходы COVID-19 в зависимости от клинической характеристики пациентов.** Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составлял  $57,29 \pm 15,04$  лет. При этом в группе пациентов

с СД2 отмечался более высокий процент летальности: пациенты <60 лет без СД2 — 2,2%, с СД2 — 5,4%, ( $p < 0,05$ ); пациенты >60 лет без СД2 — 15,6%, с СД2 — 22,1% ( $p < 0,01$ ).

По мере увеличения возраста пациентов с COVID-19 увеличивалась летальность как среди пациентов с СД2, так и без СД2 ( $p < 0,001$ ). В группе пациентов без СД2 существенное увеличение летальности (в 4,7 раз) наблюдалось среди пациентов

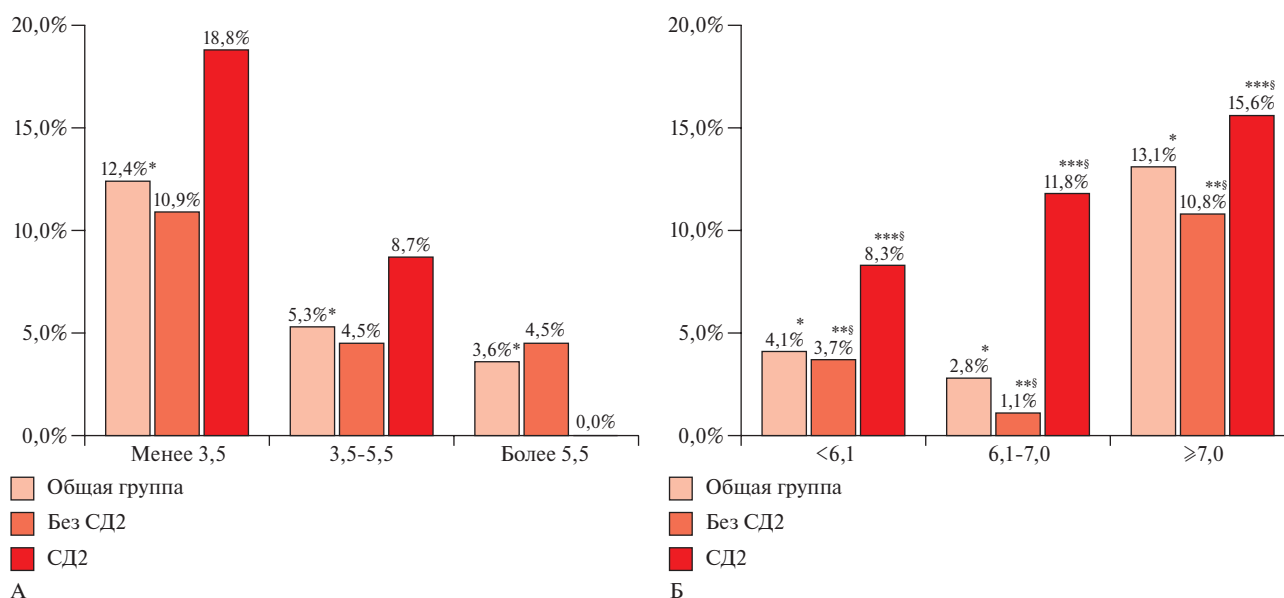


Рис. 4 Летальность в зависимости от уровня метаболических показателей: А — летальность в зависимости от уровня ОХС; Б — летальность в зависимости от уровня гликемии.

Примечание: рисунок А: \* —  $p < 0,05$  при сравнении летальности в зависимости от уровня ОХС для общей группы; рисунок Б: \* —  $p < 0,001$  при сравнении летальности в зависимости от гликемии для общей группы; \*\* —  $p < 0,001$  при сравнении летальности в зависимости от гликемии для группы без СД2; \*\*\* —  $p < 0,001$  при сравнении летальности в зависимости от гликемии для группы с СД2; § —  $p < 0,05$  при сравнении летальности в зависимости от гликемии между группами без СД2 и СД2.

в возрасте 60-75 лет по сравнению с пациентами <60 лет. Отмечалось более чем двукратное увеличение летальности в возрастных категориях 75-90 лет и >90 лет. В отличие от пациентов без СД2, среди пациентов с СД2 значительное увеличение летальности отмечалось в более молодой возрастной категории: увеличение летальности в 6 раз в группе пациентов 44-60 лет по сравнению с пациентами 18-44 лет; увеличение летальности в 3,6 раз в группе пациентов 60-75 лет по сравнению с пациентами 44-60 лет. Среди пациентов 60-90 лет увеличения летальности не отмечалось. Однако возраст >90 лет был ассоциирован с полуторакартным увеличением летальности по сравнению с пациентами в возрасте 60-90 лет. Летальность в зависимости от возрастных категорий представлена на рисунке 2.

В исследование были включены 844 женщины и 904 мужчины. Среди пациентов, не имеющих СД2, пол не влиял на исход COVID-19. Однако в группе пациентов с СД2 летальность среди мужчин была несколько выше, чем среди женщин — 17,5% по сравнению с 14,9%, соответственно; разница статистически незначима. Летальность пациентов в зависимости от возраста и пола представлена на рисунке 3.

При оценке клинических данных пациентов с COVID-19 существенного различия по индексу массы тела (ИМТ) между выписанными и умершими пациентами выявлено не было. Средний ИМТ выписанных пациентов составил 32,9 (30,9; 34,9) кг/м<sup>2</sup>, умерших без СД2 — 30,9 [24,3; 37,0] кг/м<sup>2</sup>, умерших с СД2 — 31,2 [29,4; 31,9] кг/м<sup>2</sup>.

Средний уровень артериального давления (АД) выписанных пациентов составил 120/80 [120; 130/70; 80] мм рт.ст., умерших без СД2 — 122,5/70 [110; 130/68; 80] мм рт.ст., умерших с СД2 — 130/76 [110; 140/71,6; 80,3] мм рт.ст. Несмотря на то, что среди умерших пациентов с сопутствующим СД2 отмечались более высокие значения систолического АД, статистически значимой связи между исходом COVID-19 и показателями АД у пациентов с СД2 выявлено не было.

**Исход COVID-19 в зависимости от метаболических показателей пациентов.** Достоверных различий в уровне общего холестерина (ОХС) между умершими и выписанными пациентами выявлено не было: среднее значение ОХС выписанных пациентов составило 3,9 [3,2; 4,5] ммоль/л, умерших без СД2 — 3,1 [2,8; 4,0] ммоль/л, умерших с СД2 — 3,3 [2,4; 4,5] ммоль/л. При этом летальность пациентов с COVID-19 прогрессивно снижалась по мере увеличения уровня ОХС: при уровне ОХС <3,5 ммоль/л летальность составила 12,4%, при ОХС=3,5-5,5 ммоль/л — летальность 5,3%, при уровне ОХС >5,5 ммоль/л — летальность 3,6%, ( $p < 0,05$ ). Летальность в зависимости от уровня ОХС представлена на рисунке 4 А.

При анализе показателей гликемического контроля было выявлено, что среди пациентов без СД2 кривая летальности в зависимости от уровня гликемии в день поступления носила U-образный характер: 3,7% при гликемии <6,1 ммоль/л, 1,1% при гликемии в пределах 6,1-7,0 ммоль/л, 10,8% при гликемии >7,0 ммоль/л, ( $p < 0,001$ ). У пациентов



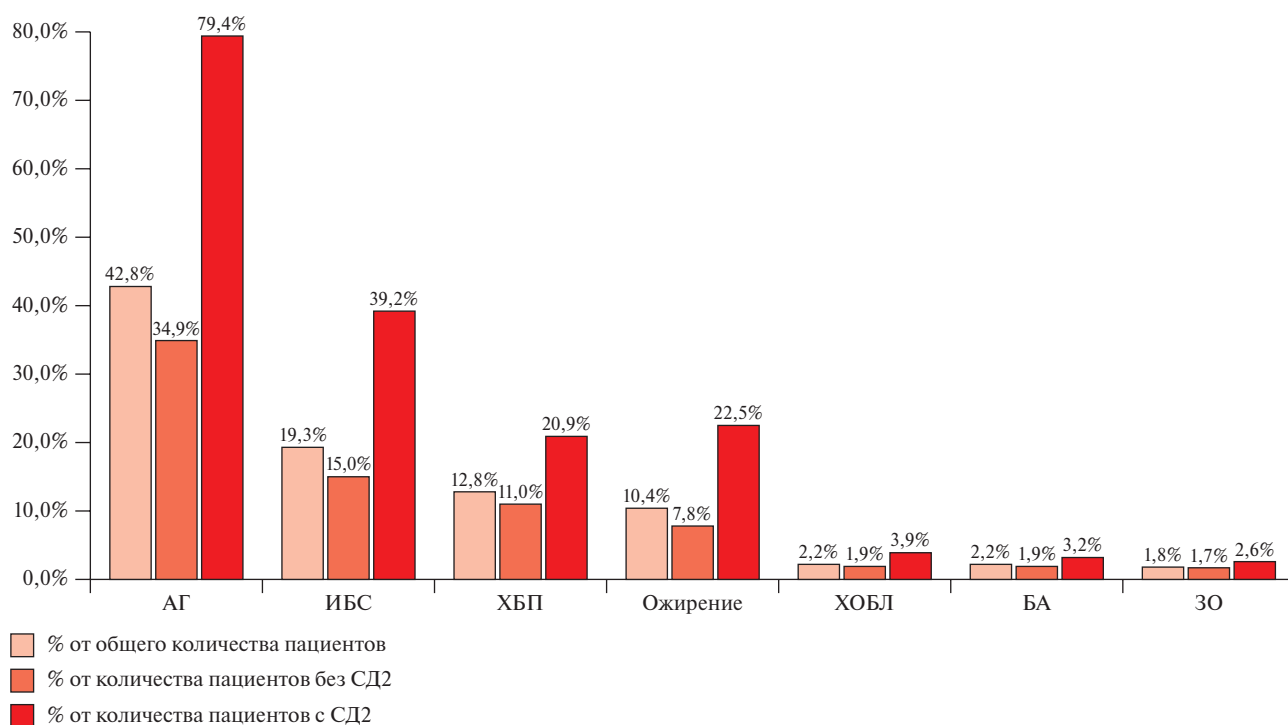


Рис. 5 Частота СЗ среди пациентов с COVID-19.

с COVID-19 и СД2 более высокий уровень глюкозы в крови был ассоциирован с более высоким процентом летальности. Так, в группе пациентов при поступлении с гликемией  $<6,1$  ммоль/л, летальность отмечалась в 8,3% случаев, с гликемией в пределах 6,1–7,0 ммоль/л — в 11,8% случаев, с гликемией  $>7$  ммоль/л — в 15,6% случаев ( $p<0,001$ ). Летальность в зависимости от уровня гликемии представлена на рисунке 4 Б.

**Исход COVID-19 в зависимости от наличия СЗ.** Среди пациентов с COVID-19 65,2% пациентов имели хотя бы одно СЗ. Из общего количества пациентов с СЗ 42,8% пациентов имели артериальную гипертензию (АГ), 19,3% — ишемическую болезнь сердца (ИБС), 17,7% — СД2, 12,8% — хроническую болезнь почек (ХБП), 10,4% — ожирение (ОЖ), 2,2% — хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), 1,8% — злокачественные образования (ЗО). При этом наиболее распространенными заболеваниями среди пациентов с COVID-19 и СД2 являлись: АГ — 79,4%, ИБС — 39,2%, ОЖ — 22,5%, ХБП — 20,9%. Частота СЗ среди пациентов с COVID-19 представлена на рисунке 5.

Летальность пациентов с COVID-19 без сопутствующей патологии составляла 0,5%. Любое СЗ ухудшало исход COVID-19. Так, летальность пациентов с COVID-19 на фоне соматической патологии достигала 13,5%. Самый высокий процент летальности отмечался при наличии ХОБЛ — 46,2% ( $p<0,001$ ), ИБС — 26,3% ( $p<0,001$ ), ЗО — 25% ( $p<0,001$ ), ХБП — 23,2% ( $p<0,001$ ), бронхиальной астмы (БА) — 21,1% ( $p<0,01$ ). Летальность паци-

ентов в зависимости от сопутствующей патологии представлена на рисунке 6.

СД2 был ассоциирован с увеличением процента летальности среди пациентов с COVID-19 и любым другим СЗ. Однако статистическая значимость была подтверждена только в случае, если СД2 сопутствовал ХОБЛ (без СД2 — 33,3%, с СД2 — 75%,  $p=0,016$ ), БА (без СД2 — 7,1%, с СД2 — 60%,  $p<0,001$ ) и ЗО (без СД2 — 12,5%, с СД2 — 62,5%,  $p<0,01$ ). В таблице 1 представлена летальность в зависимости от СД2 и наличия СЗ.

**Исходы в зависимости от степени тяжести COVID-19.** Всем пациентам с COVID-19 проводилась оценка степени поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии (КТ). Легкая степень тяжести (КТ1) выставлялась в случае поражения легочной ткани до 25%, среднетяжелая степень тяжести (КТ2) — в случае поражения 25–50% легочной ткани, тяжелая (КТ3) — при поражении 50–75% легочной ткани, критическая (КТ4) — при поражении  $>75\%$  легочной ткани.

При оценке поражения легочной ткани по данным КТ у 94,4% пациентов с COVID-19 определялись признаки вирусной пневмонии. При этом поражение КТ1 выявлялось у 17,7% пациентов, КТ2 — у 39,3%, КТ3 — у 23,5%, КТ4 — у 2,1% пациентов. У 11,8% пациентов — степень тяжести вирусной пневмонии по данным КТ не была установлена. При анализе летальности в зависимости от степени тяжести вирусной пневмонии по данным КТ группа пациентов с неуточненной степенью поражения паренхимы легких не учитывалась. Таким образом,

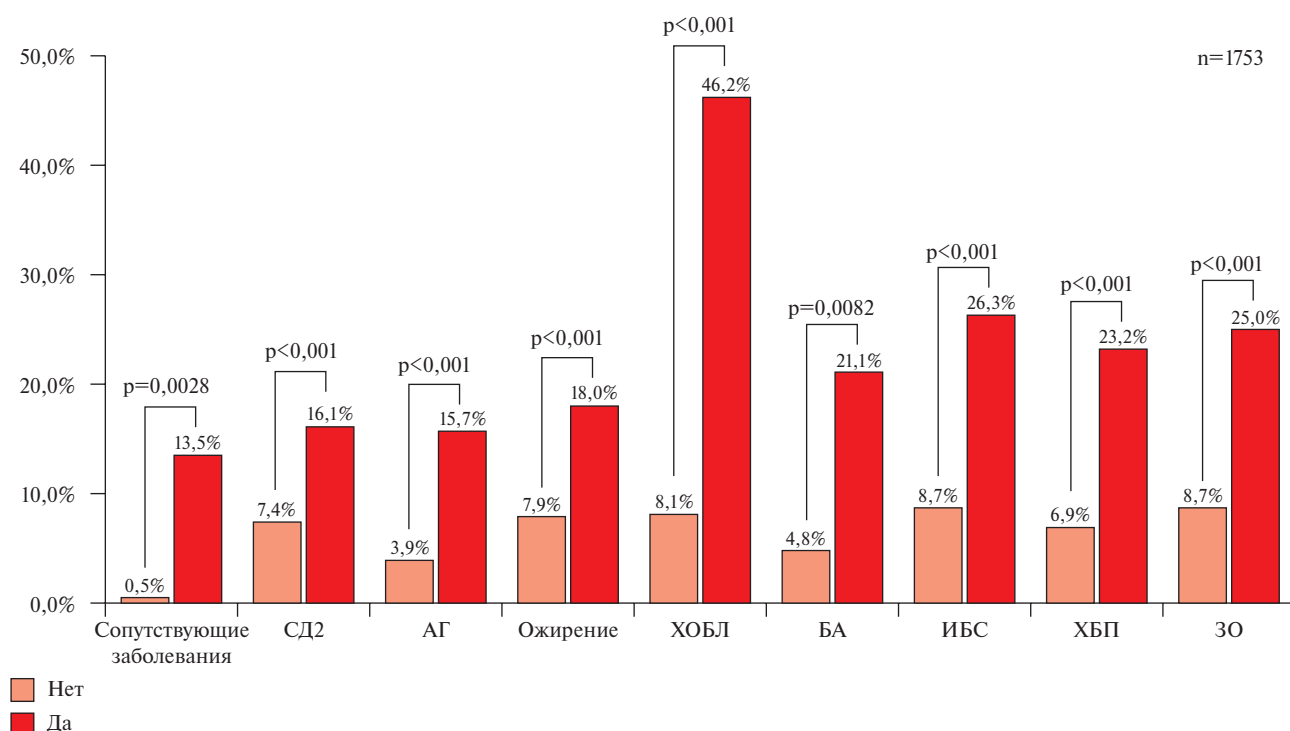


Рис. 6 Летальность пациентов с COVID-19 в зависимости от наличия СЗ.

Таблица 1

Летальность пациентов с COVID-19 в зависимости от наличия СД2 и СЗ

СЗ	АГ		ОЖ		БА		ХБП		ИБС		ХОБЛ		ЗО	
	Без СД2	СД2	Без СД2	СД2	Без СД2	СД2	Без СД2	СД2	Без СД2	СД2	Без СД2	СД2	Без СД2	СД2
АГ	14,3%	18,6%	16,1%	22,6%	7,1%	55,5%	24,2%	26,4%	22,8%	30,2%	31,2%	81,8%	25%	62,5%
ОЖ	16,1%	22,6%	15,0%	22,9%	20%	50%	32%	47,4%	20,7%	39,3%	50%	100%	0%	50%
БА	7,1%	55,5%	20%	50%	7,1%	60,0%	50%	83,3%	20%	66,7%	0%	100%	/	
ХБП	24,2%	26,4%	32%	47,4%	50%	83,3%	22,6%	24,6%	32,8%	30,5%	66,7%	100%	20%	66,7%
ИБС	22,8%	30,2%	20,7%	39,3%	20%	66,7%	32,8%	30,5%	23,6%	31,1%	41,7%	70%	22,2%	50%
ХОБЛ	31,2%	81,8%	50%	100%	0%	100%	66,7%	100%	41,7%	70%	33,3%	75,0%	50%	50%
ЗО	25%	62,5%	0%	50%	/		20%	66,7%	22,2%	50%	50%	50%	12,5%	62,5%

Примечание: ■ — различия расценивались как статистически значимые (p&lt;0,05).

были проанализированы данные 88,2% пациентов с признаками вирусной пневмонии по КТ. Увеличение степени поражения легочной ткани по данным КТ было ассоциировано с более высокой летальностью как среди пациентов без СД2 (p<0,001), так и среди пациентов с СД2 (p<0,001). При этом наличие СД2 сопровождалось большим объемом поражения легочной ткани по данным КТ, а также более высоким процентом летальности (p<0,001). Летальность пациентов с COVID-19 в зависимости от степени тяжести вирусной пневмонии по данным КТ представлена на рисунке 7.

Лица мужского пола имели несколько больший риск развития тяжелой и критической степени течения заболевания. Так, у 48,9% мужчин и 51,1% женщин были установлены КТ1-2, у 57,5% мужчин и 42,5% женщин были диагностированы КТ3-4 (p<0,05).

Возраст не был ассоциирован с тяжестью COVID-19, т.к. доля пациентов с КТ3-4 существенно не отличалась от доли пациентов с КТ1-2 в возрастных категориях <60 лет и >60 лет: доля пациентов <60 лет составляла 59% при КТ1-2 и 54,8% при КТ3-4, доля пациентов >60 лет составляла 41% при КТ1-2 и 45,2% при КТ3-4. Однако среди пациентов >60 лет по сравнению с пациентами <60 лет отмечался более высокий процент летальности как среди пациентов к КТ1-2 (6,1 vs 0,8%), так и среди пациентов с КТ3-4 (24,1 vs 5,3%) (p<0,001). Летальность в различных группах пациентов в зависимости от тяжести COVID-19 по данным КТ представлена на рисунке 8.

В группе пациентов с тяжелой и критической степенью тяжести по данным КТ были выявлены более высокие показатели уровня глюкозы в крови: медиана гликемии при КТ1-2 составила

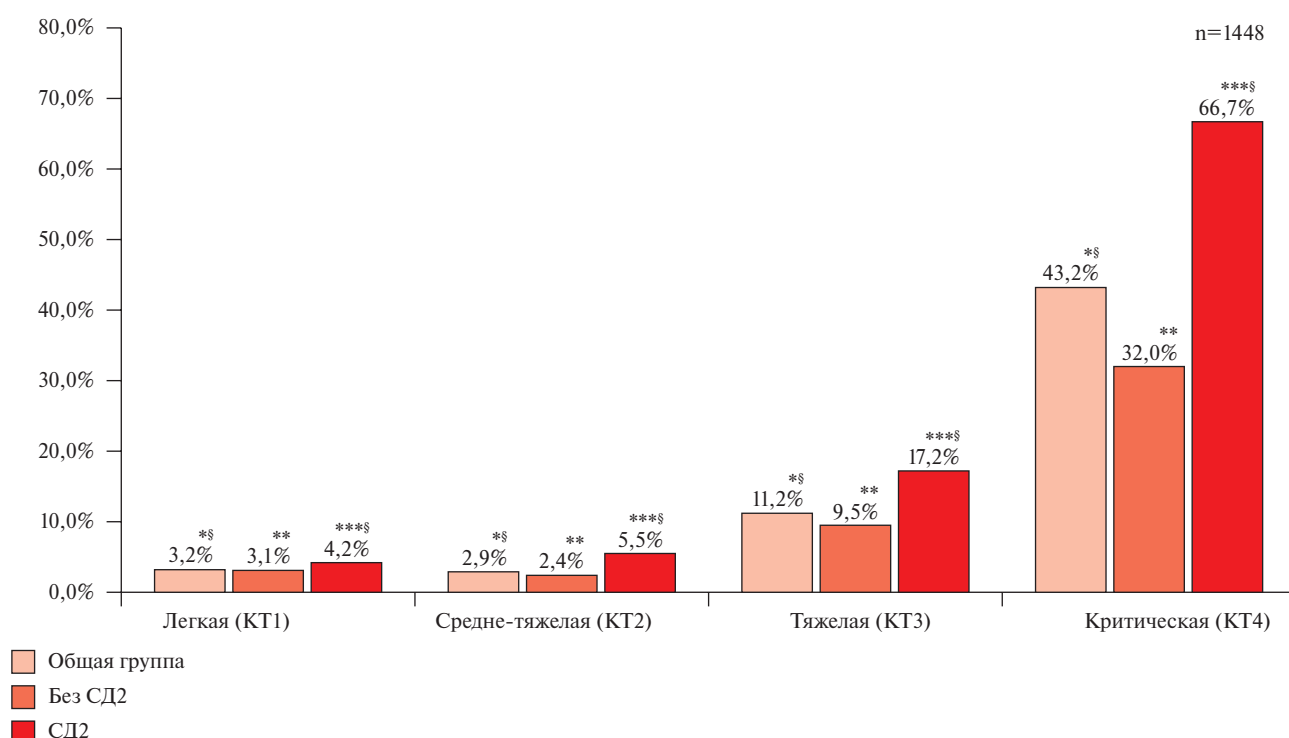


Рис. 7 Летальность пациентов с COVID-19 в зависимости от степени тяжести вирусной пневмонии по данным КТ. Примечание: \* —  $p < 0,001$  при сравнении летальности в зависимости от тяжести КТ для общей группы; \*\* —  $p < 0,001$  при сравнении летальности в зависимости от тяжести КТ для группы без СД2; \*\*\* —  $p < 0,001$  при сравнении летальности в зависимости от тяжести КТ для группы с СД2; § —  $p < 0,001$  при сравнении летальности в зависимости от тяжести КТ между общей группой и группой с СД2.

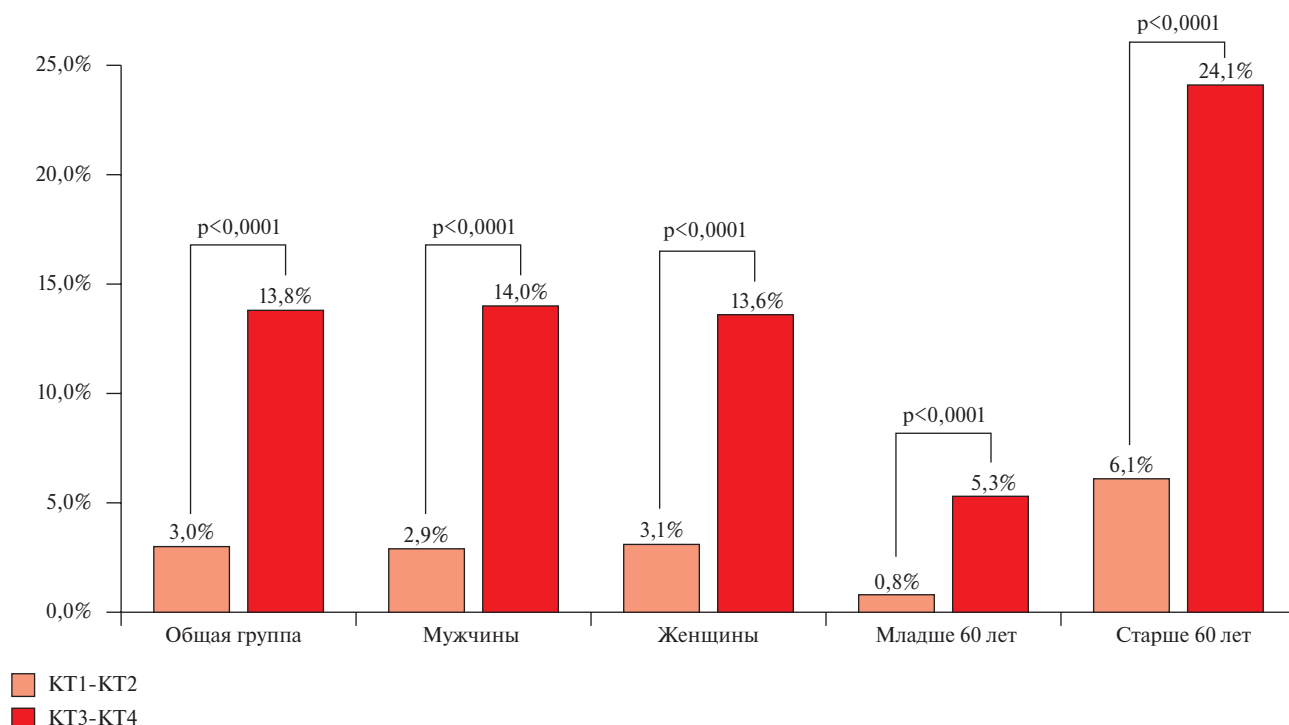


Рис. 8 Летальность различных групп пациентов в зависимости от тяжести COVID-19 по данным КТ.

5,7 ммоль/л [5,1; 7,1], при КТ3-4 — 5,9 ммоль/л [5,2; 7,5] ( $p < 0,05$ ). При поражении  $> 50\%$  легочной ткани отмечалось некоторое снижение уровня ОХС: медиана ОХС при КТ1-2 — 3,9 ммоль/л [3,2; 4,6], при КТ3-4 — 3,5 ммоль/л [3,1; 4,0] ( $p < 0,05$ ).

Среди пациентов с тяжелой и критической степенью тяжести COVID-19 по данным КТ наиболее распространенными СЗ являлись АГ, СД2 и ОЖ, частота которых достигала 41,6, 12 и 11,1%, соответственно. Несмотря на то, что частота ХБП у па-



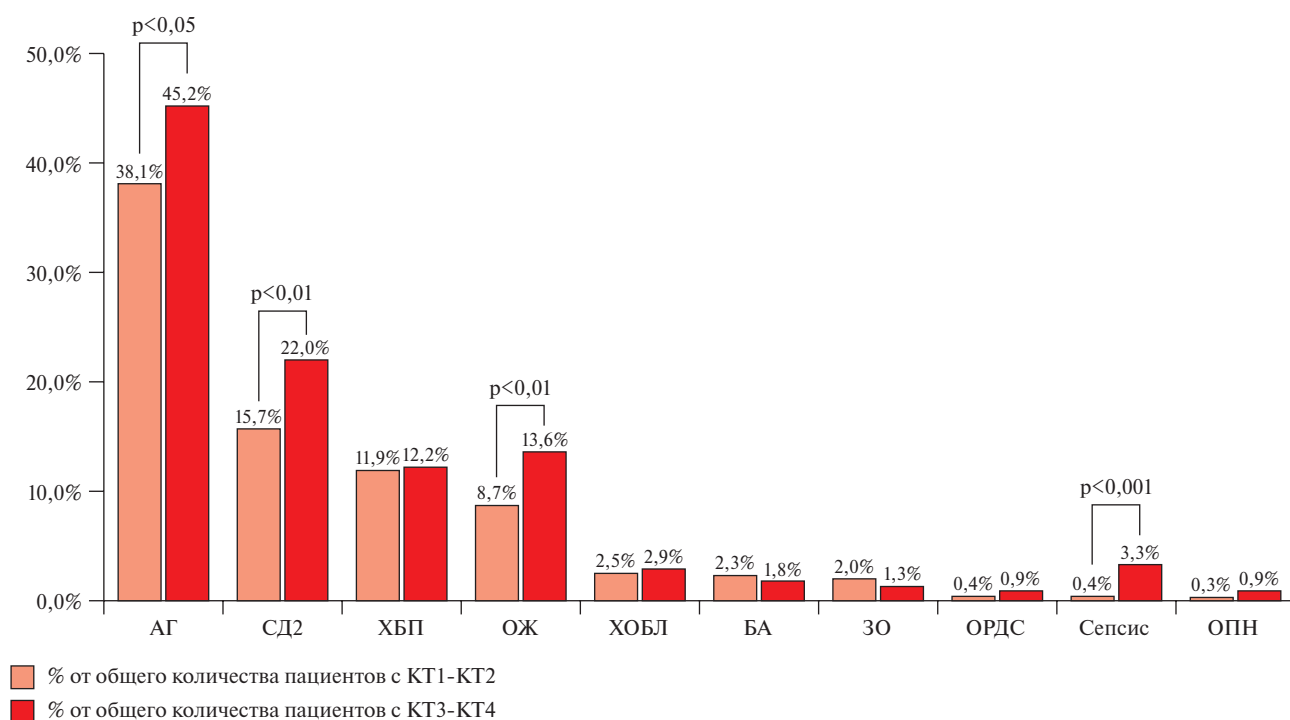


Рис. 9 Частота СЗ и осложнений COVID-19 в зависимости от тяжести COVID-19 по данным КТ.

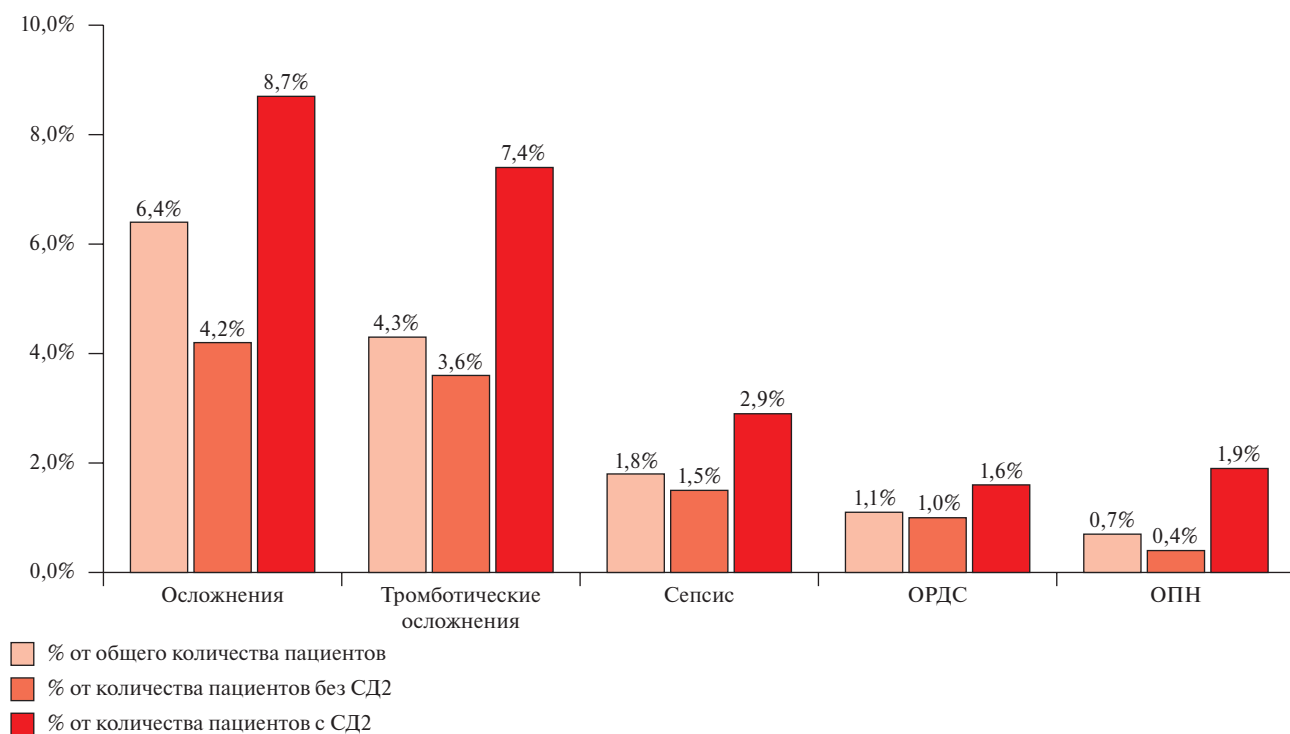


Рис. 10 Частота осложнений COVID-19 среди пациентов, госпитализированных в отделение интенсивной терапии.

циентов с КТ3-4 достигала 18,8% и превосходила таковую для АГ и ОЖ, достоверность увеличения частоты выявления данной патологии среди пациентов с более тяжелым течением COVID-19 не была подтверждена. Распространенность СЗ в зависимости от тяжести COVID-19 по данным КТ представлена на рисунке 9.

Наличие более тяжелой степени поражения легочной ткани по КТ ассоциировалось с более высокой летальностью среди пациентов с такими СЗ, как СД2, АГ, ОЖ, БА, ХБП. Наибольший процент увеличения летальности отмечался при наличии БА (КТ1-2 — 4,3%, КТ3-4 — 62,5%,  $p<0,001$ ), ХБП (КТ1-2 — 6,7%, КТ3-4 — 23,6%,

$p < 0,005$ ) и СД2 (КТ1-2 — 5,1%, КТ3-4 — 23,2%,  $p < 0,001$ ).

#### Основные причины смерти пациентов с COVID-19.

Наиболее частой причиной смерти пациентов, госпитализированных в отделение интенсивной терапии, являлось развитие осложнений. Осложнения COVID-19 развились у 6,4% пациентов. Среди пациентов с СД2 частота осложнений COVID-19 достигала 8,7%. При этом тромботические осложнения (тромбозы, тромбэмболии) развились у 3,6% пациентов без СД2 и у 7,4% пациентов с СД2, развитие острой почечной недостаточности (ОПН) имело место у 0,4% пациентов без СД2 и у 1,9% пациентов с СД2, сепсис у 1,5% пациентов без СД2 и у 2,9% пациентов с СД2, ОРДС у 1,0% пациентов без СД2 и у 1,6% пациентов с СД2. Частота осложнений COVID-19 среди пациентов без СД2 и среди пациентов с СД2 представлена на рисунке 10.

#### Обсуждение

На 01.01.2021 насчитывается >87 млн человек, инфицированных COVID-19, из которых умерли >1,8 млн. Таким образом, общая смертность в мире на момент написания статьи не превышает 2,16%. Однако в разных странах отмечаются выраженные колебания смертности: наибольшая в Йемене — 27,10%, Мексике — 8,79%, Эквадоре — 6,53%. Смертность в России не превышает 1,82% [15]. Аналогичным образом, отмечаются разрозненные данные в отношении летальности пациентов, госпитализированных в лечебные учреждения. Выраженные колебания показателей летальности объясняются, в первую очередь, отличным друг от друга набором факторов, отягощающих течение COVID-19.

Одной из ведущих причин, ухудшающих исход COVID-19, является СД2. Так, наличие сопутствующего СД2 резко увеличивало летальность COVID-19 по данным исследователей из Китая (7,3 vs 2,3%) и США (28,8 vs 6,2%) [5, 16]. По данным мексиканского исследования, летальность пациентов с COVID-19 и СД2 составляла 26% [17]. В ранее опубликованных российских данных летальность пациентов с COVID-19 и СД2 не превышала 15,2% [18]. В настоящем исследовании летальность пациентов с COVID-19 и СД2 составляет 16,1%. При этом летальность пациентов с COVID-19 без сопутствующего СД2 не превышает 7,4%. Таким образом, результаты сопоставимы с ранее опубликованными российскими данными, в 2 раза ниже значений, полученных в США и Мексике и в 2 раза выше результатов китайских исследователей.

Наиболее часто описываемыми немодифицируемыми факторами, ухудшающими исход COVID-19 как без СД2, так и с СД2, являются пожилой возраст и мужской пол [17, 19-22]. При этом большинство исследователей определяет возраст >60 лет как наи-

более уязвимую категорию пациентов в отношении неблагоприятных событий [17, 18, 20-22], что согласуется с настоящими результатами.

Касаемо влияния пола на исходы COVID-19, то по данным Chen T, et al., среди умерших пациентов с COVID-19 мужчин было в 1,3 раза больше по сравнению с выздоровевшими пациентами: 73% vs 55%, соответственно [21]. По данным мексиканского исследования, мужской пол среди умерших пациентов имел место в 65,3% случаев [17]. В случае, если COVID-19 сопутствовал СД2, доля мужчин среди умерших пациентов была в 2 раза выше: 22,0% vs 12,0%, соответственно ( $p = 0,022$ ) [18]. В настоящем исследовании ассоциация мужского пола с более высокой летальностью только среди пациентов с СД2 не достигла статистической значимости. Однако при анализе данных пациентов с разной степенью тяжести COVID-19 по данным КТ было обнаружено, что мужской пол наиболее часто встречался среди пациентов с КТ3-4, что подтверждает ранее опубликованные данные о том, что мужской пол ухудшает исход COVID-19.

По результатам большинства исследований, оценивающих влияние нарушений углеводного обмена на течение и прогноз пациентов с COVID-19, гипергликемия была связана с возникновением нежелательных исходов у пациентов с COVID-19. Так, в исследовании CORONADO (Coronavirus SARS-CoV-2 and Diabetes Outcomes) гипергликемия в день поступления была ассоциирована с неблагоприятным течением COVID-19, а также со смертью на 7 сут. [23]. По данным Zhu L, et al. [24], если пациенты с COVID-19 и СД2 имели показатели гликемии в пределах 3,9-10,0 ммоль/л, то выздоровление отмечалось в 98,9% случаев. В случае если гликемия превышала 10,0 ммоль/л, летальность достигала 11,0%. Аналогично, в английском исследовании смертность пациентов с COVID-19 и СД2 увеличивалась по мере увеличения уровня гликированного гемоглобина, при этом наихудший прогноз отмечался при уровне гликированного гемоглобина >7,6% [22]. В настоящем исследовании отмечалась прямая зависимость между уровнем гликемии и летальностью среди пациентов с COVID-19 и СД2. При этом среди пациентов без СД2 кривая зависимости летальности от показателей гликемии носила U-образный характер: летальность увеличивалась при гликемии <6,1 ммоль/л и >7,0 ммоль/л. Возможно, увеличение летальности на фоне низконормальных и низких значений гликемии среди пациентов с COVID-19 объясняется увеличением синтеза контринсулярных гормонов, активацией симпато-адреналовой системы, повышением реактивности тромбоцитов в условиях гипогликемии, что в совокупности способствует развитию эндотелиальной дисфункции и тромботических осложнений, а так-

же предрасполагает к прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [25].

Еще одним фактором, ухудшающим прогноз пациентов с COVID-19, является наличие СЗ. По данным китайских авторов, среди умерших пациентов наиболее часто встречались АГ и ССЗ [21]. В мексиканском исследовании наиболее неблагоприятными заболеваниями с точки зрения прогноза являлись АГ, ОЖ, СД2, ХБП, ХОБЛ и иммуносупрессивные состояния [17]. В представленном исследовании ХОБЛ, ИБС и ЗО были ассоциированы с наибольшим процентом летальности среди пациентов с COVID-19 — 46,2, 26,3 и 25,0%, соответственно. Сопутствующий СД2 статистически значимо увеличивал летальность пациентов с ХОБЛ, БА и ЗО: летальность составляла 75,0, 60,0 и 62,5%, соответственно. Следовательно, в группу наибольшего риска развития неблагоприятных исходов COVID-19 стоит отнести пациентов с ССЗ, легочными заболеваниями и ЗО, особенно, если таким состояниям сопутствует СД2.

В настоящем исследовании основной причиной смерти пациентов с COVID-19 было развитие осложнений — ОПН, сепсиса, ОРДС, тромботических осложнений. Полученные результаты соотносятся с данными зарубежных исследований, по данным которых основными причинами смерти пациентов с COVID-19 являлись ОРДС, сепсис, ОПН и сердечно-сосудистые осложнения [21, 26, 27].

## Литература/References

1. Avdeev SN, Adamyan LV, Alekseeva EI, et al. Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Ministry of Health of the Russian Federation. Version 7. 03.06.2020. (In Russ.) Авдеев С. Н., Адамян Л. В., Алексеева Е. И. и др. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Министерство здравоохранения Российской Федерации. Версия 7. 03.06.2020г. [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/550/original/%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_%28v9%29.pdf?1603788097](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/550/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v9%29.pdf?1603788097).
2. Li JY, You Z, Wang Q, et al. The epidemic of 2019-novel-coronavirus (2019-nCoV) pneumonia and insights for emerging infectious diseases in the future. *Microbes Infect.* 2020;22(2):80-5. doi:10.1016/j.micinf.2020.02.002.
3. Opening remarks by the Director-General at the COVID-19 Press Briefing March 11, 2020 World Health Organization (March 11, 2020). Date of treatment June 27, 2020. (In Russ.) Вступительное слово Генерального директора на пресс-брифинге по COVID-19 11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (11 марта 2020). Дата обращения 27 июня 2020. <https://www.who.int/ru/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.
4. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):934-43. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994.
5. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239-42. doi:10.1001/jama.2020.2648.
6. 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:10.1002/dmrr.3319.
7. Singh AK, Gupta R, Ghosh A, Misra A. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):303-10. doi:10.1016/j.dsx.2020.04.004.
8. Azar WS, Njeim R, Fares AH, et al. COVID-19 and diabetes mellitus: how one pandemic worsens the other. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020;21(4):451-463. doi:10.1007/s11154-020-09573-6.
9. Maddaloni E, Buzzetti R. Covid-19 and diabetes mellitus: unveiling the interaction of two pandemics. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;31:e33213321. doi:10.1002/dmrr.3321.
10. Wysocki J, Ye M, Soler MJ, et al. ACE and ACE2 activity in diabetic mice. *Diabetes.* 2006;55(7):2132-9. doi:10.2337/db06-0033.
11. Roca-Ho H, Riera M, Palau V, et al. Characterization of ACE and ACE2 Expression within Different Organs of the NOD Mouse. *Int J Mol Sci.* 2017;18(3):563. doi:10.3390/ijms18030563.
12. Rao S, Lau A, So HC. Exploring diseases/traits and blood proteins causally related to expression of ACE2, the putative receptor

**Ограничения исследования.** Определенные ограничения исследования связаны с ретроспективной оценкой медицинской документации пациентов, госпитализированных во все перепрофилированные под COVID-19 отделения ГКБ им В. П. Демидова, в т.ч. реанимационные отделения, в связи с чем представленные данные демонстрируют преимущественно больничную летальность в зависимости от клинико-лабораторной характеристики и сопутствующей патологии пациентов.

## Заключение

Проведенный ретроспективный анализ позволил определить факторы, ассоциированные со смертельными исходами у пациентов с COVID-19 как без СД2, так и с сопутствующим СД2. К этим факторам относятся возраст >60 лет, гипергликемия и гипогликемия, наличие СЗ, развитие осложнений.

Результаты данного ретроспективного анализа согласуются с ранее опубликованными данными, однако необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на оценку исходов в зависимости от клинико-лабораторных показателей, наличия СЗ и осложнений COVID-19.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

- of SARS-CoV-2: a Mendelian randomization analysis highlights tentative relevance of diabetes-related traits. *Diabetes Care*. 2020;43(7):1416-26. doi:10.2337/dc20-0643.
13. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844-7. doi:10.1111/jth.14768.
14. Pretorius L, Thomson GJA, Adams RCM, et al. Platelet activity and hypercoagulation in type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17:141. doi:10.1186/s12933-018-0783-z.
15. Online map of the spread of coronavirus. (In Russ.) Онлайн карта распространения коронавируса. [Электронный ресурс]. URL: <https://coronavirus-monitor.ru/>.
16. Bode B, Garrett V, Messler J, et al. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol*. 2020;14(4):813-21. doi:10.1177/1932296820924469.
17. Parra-Bracamonte GM, Lopez-Villalobos N, Parra-Bracamonte FE. Clinical characteristics and risk factors for mortality of patients with COVID-19 in a large data set from Mexico. *Ann Epidemiol*. 2020;S1047-2797(20)30286-6. doi:10.1016/j.annepidem.2020.08.005.
18. Shestakova MV, Vikulova OK, Isakov MA, Dedov II. Diabetes and COVID-19: analysis of the clinical outcomes according to the data of the Russian Diabetes Registry. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(1):35-46. (In Russ.) Шестакова М.В., Викулова О.К., Исаков М.А., Дедов И.И. Сахарный диабет и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра сахарного диабета Российской Федерации. *Проблемы эндокринологии*. 2020;66(1):35-46. doi:10.14341/probl12458.
19. Zheng Z, Peng F, Xu B, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;81(2):e16-e25. doi:10.1016/j.jinf.2020.04.021.
20. Barron E, Bakhai C, Kar P, et al. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(10):813-22. doi:10.1016/S2213-8587(20)30272-2.
21. Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020;368:m1091. doi:10.1136/bmj.m1091.
22. Holman N, Knighton P, Kar P, et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(10):823-33. doi:10.1016/S2213-8587(20)30271-0.
23. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia*. 2020;63(8):1500-15. doi:10.1007/s00125-020-05180-x.
24. 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(6):1068-77.e3. doi:10.1016/j.cmet.2020.04.021.
25. Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;162:108142. doi:10.1016/j.diabres.2020.108142.
26. Deng Y, Liu W, Liu K, et al. Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 in Wuhan, China: a retrospective study. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(11):1261-7. doi:10.1097/CM9.0000000000000824.
27. Cheng Y, Luo R, Wang K, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*. 2020;97(5):829-38. doi:10.1016/j.kint.2020.03.005.