



# Течение коронавирусной инфекции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Хамидуллина З. Ш., Авзалетдинова Д. Ш., Моругова Т. В., Загидуллин Н. Ш., Гареева Д. Ф.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Уфа ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Пандемия коронавирусной инфекции (COVID-19) по сей день остается актуальной темой для изучения. Согласно исследованиям, смертность у пациентов с COVID-19 и сахарным диабетом (СД) в анамнезе в 2-3 раза выше, чем у пациентов без СД.

**Цель исследования:** провести анализ течения коронавирусной инфекции у пациентов с СД2.

**Материал и методы:** Проведено проспективное наблюдение 381 пациента с СД2 и COVID-19 отделения интенсивной терапии за 2020-2021 гг. Сформированы 2 группы: I группа (группа сравнения) – пациенты с летальным исходом, II группа (группа контроля) – пациенты, выписавшиеся из стационара с улучшением состояния. Проведена оценка изменения в динамике клинико-лабораторных показателей при поступлении и перед выпиской в обеих группах.

**Результаты и обсуждение:** Пациенты с летальным исходом чаще поступали в тяжелом состоянии (75% против 12,7% при  $p < 0,0001$ ). Достоверно чаще ломота (92,5% против 69,58%,  $p = 0,0044$ ), одышка при нагрузке (92,5% против 75,17%,  $p = 0,0245$ ), ДН 3 степени (62,5%,  $p < 0,0001$ ), потребность в неинвазивной вентиляции легких (28,95% против 1,39%,  $p < 0,0001$ ), искусственной вентиляции легких (81,1% против 1,75% ( $p < 0,0001$ )) были отмечены в I группе. В группе сравнения индекс коморбидности Чарлсона был выше: 6,0 [5,0;7,0] против 4 [4; 4], при  $p < 0,0001$ . В группе выписавшихся с улучшением пациентов чаще принимали метформин и препараты сульфонилмочевины, в группе умерших – чаще находились на инсулинотерапии. В динамике уровни внутриклеточных ферментов, таких как щелочная фосфатаза, креатинфосфокиназа, лактатдегидрогеназа в группе с неблагоприятным исходом достоверно увеличивались, в противоположность группе с положительным исходом. Так же при смертельном исходе наблюдается ухудшение функции почек, лабораторно характеризующаяся повышением уровня креатинина и мочевины, снижением СКФ и альбумина крови. Несмотря на проводимую антикоагулянтную терапию, у пациентов с летальным исходом отмечены выраженные признаки активации системы гемостаза, которые характеризуются повышением МНО, пролонгированием протромбинового времени и АЧТВ и тромбоцитопенией.

**Заключение.** Риск смертельного исхода коронавирусной инфекции при СД с возрастом увеличивается. СД2 – коморбидное заболевание, и при присоединении коронавирусной инфекции развиваются острые полиорганные нарушения. Коронавирус-инфицированные коагулопатии у пациентов СД2 и COVID-19 с летальным исходом характеризуются плохой управляемостью и низкой эффективностью антикоагулянтной терапии.

**Ключевые слова:** коронавирусная инфекция; сахарный диабет; предикторы; клинико-лабораторные показатели; летальный исход.

**Для цитирования:** Хамидуллина З. Ш., Авзалетдинова Д. Ш., Моругова Т. В., Загидуллин Н. Ш., Гареева Д. Ф. Течение коронавирусной инфекции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *FOCUS Эндокринология*. 2024; 1(5): 14–19. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-1-02



## Course of coronavirus infection in patients with type 2 diabetes mellitus

Khamidullina Z. Sh., Avzaletdinova D. Sh., Morugova T. V., Zagidullin N. Sh., Gareeva D. F.

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

The coronavirus infection (COVID-19) pandemic remains a hot topic of study to this day. According to studies, mortality in patients with COVID-19 and a history of diabetes mellitus (DM) is 2-3 times higher than in patients without DM.

**The purpose of the study** is to analyze the course of coronavirus infection in patients with T2DM.

**Material and methods:** A prospective observation of 381 patients with T2DM and COVID-19 in the intensive care unit was carried out in 2020-2021. 2 groups were formed: Group I (comparison group) – patients with a fatal outcome, Group II (control group) – patients discharged from the hospital with an improvement in their condition. An assessment was made of changes in the dynamics of clinical and laboratory parameters upon admission and before discharge in both groups.

**Results and discussion:** Patients with a fatal outcome were more often admitted in a serious condition (75% vs. 12.7% at  $p \leq 0.0001$ ). Significantly more often than aches (92.5% vs. 69.58%,  $p = 0.0044$ ), shortness of breath on exertion (92.5% vs. 75.17%,  $p = 0.0245$ ), grade 3 DN (62.5%,  $p < 0.0001$ ), the need for non-invasive lung ventilation (28.95% versus 1.39%,  $p < 0.0001$ ) artificial lung ventilation (81.1% versus 1.75% ( $p < 0.0001$ )) was noted in group I. In the comparison group, the Charlson comorbidity index was higher: 6.0 [5.0;7.0] versus 4 [4; 4], at  $p < 0.0001$ . In the group of patients who were discharged with improvement, they more often took metformin and sulfonylureas, in the group of patients who died, they were more often on insulin therapy. In dynamics, the levels of intracellular enzymes such as alkaline phosphatase, creatine phosphokinase, lactate dehydrogenase in the group with an unfavorable outcome significantly increased, in contrast to the group with a positive outcome. Also, in a fatal outcome, there is a

deterioration in kidney function, laboratory characterized by an increase in the level of creatinine and urea, a decrease in the glomerular filtration rate and blood albumin. Despite the ongoing anticoagulant therapy, patients with a fatal outcome showed pronounced signs of activation of the hemostasis system, which are characterized by an increase in INR, prolongation of prothrombin time and aPTT, and thrombocytopenia.

**Conclusion.** The risk of death from coronavirus infection in people with diabetes increases with age. DM 2 is a comorbid disease and acute multiple organ disorders develop with the addition of a coronavirus infection. Coronavirus-induced coagulopathy in patients with DM2 and COVID-19 with a fatal outcome is characterized by poor controllability and low efficacy of anticoagulant therapy.

**Keywords:** coronavirus infection; diabetes; predictors; clinical and laboratory indicators; death.

**For citation:** Khamidullina Z. Sh., Avzaletdinova D. Sh., Morugova T. V., Zagidullin N. Sh., Gareeva D. F. Course of coronavirus infection in patients with type 2 diabetes mellitus. *FOCUS Endocrinology*. 2024; 1(5): 14–19. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-1-02

## Введение

Пандемия коронавирусной инфекции (COVID-19), возникшая в конце 2019 года и вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2), по сей день остается острой и до конца неизученной проблемой. По официальным данным, по состоянию на 12 марта 2023 года во всем мире зарегистрировано более 760 миллионов подтвержденных случаев COVID-19 и более 6,8 миллионов смертей [1]. SARS-CoV-2 обладает высокой контагиозностью и вызывает осложнения в виде двусторонней COVID-19-специфичной пневмонии, в том числе с развитием острого респираторного дистресс-синдрома, тромбозов, острой дыхательной и полиорганной недостаточности и смерти [2–4]. Сахарный диабет (СД) является серьезным фактором риска неблагоприятных исходов COVID-19. У пациентов с СД вероятность госпитализации и смерти в результате заражения COVID-19 значительно выше, чем у людей без диабета. Результаты накопившихся за годы пандемии исследований показали, что пациенты с COVID-19 и СД в большей степени нуждаются в проведении неинвазивной кислородотерапии, в лечении в отделении интенсивной терапии, проведении искусственной вентиляции легких по сравнению с больными без СД в анамнезе [5–7].

Мета-анализ исследований, сообщающих о характеристиках пациентов в зависимости от тяжести COVID-19, показал, что диабет приводит к 2–3-кратному увеличению частоты неблагоприятных исходов заболевания [8,9].

Таким образом, анализ течения коронавирусной инфекции у пациентов с диабетом является актуальной темой для изучения.

## Цель исследования

Провести сравнительный анализ течения коронавирусной инфекции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

## Материал и методы

Исследование проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации, получившими одобрение комиссии по этике Башкирского государственного медицинского университета (№ 11, 2020).

Выполнено проспективное наблюдение 381 пациента с сахарным диабетом 2 типа, госпитализирован-

ных в отделение интенсивной терапии Клиники БГМУ с подтвержденным диагнозом COVID-19 за период с января 2020 года по январь 2021 года.

В зависимости от исхода заболевания пациенты разделены на 2 группы: I группа (группа сравнения) — 51 пациент (13,4%) с летальным исходом, II группа (группа контроля) — 330 пациентов (86,6%), выписавшихся из стационара с улучшением состояния ( $p < 0,0001$ ).

Критериями включения в исследование была госпитализация в отделение интенсивной терапии для лечения COVID-19 с диагнозом COVID-19, подтвержденным биологически (с помощью ПЦР-теста на SARS-CoV-2) и/или клинически/рентгенологически (компьютерная томография (КТ) грудной клетки) и СД2 в анамнезе. Критериями исключения из исследования были другие типы СД (СД 1, гестационный СД и т.д.), кроме СД 2 и нарушения толерантности к глюкозе.

В этих группах оценивались такие клинико-лабораторные показатели при поступлении и перед выпиской (или самые крайние результаты в случае летального исхода), как глюкоза плазмы натощак (ГПН), лактат, С-реактивный белок (СРБ), креатинин, мочевины, альбумин, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), креатининфосфокиназа, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), щелочная фосфатаза, калий, натрий, Д-димер, МНО, протромбиновое время, АЧТВ, РФМК, фибриноген, тромбоциты, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), лимфоциты, нейтрофилы, лейкоциты, эритроциты, гемоглобин, гематокрит. Для всех пациентов рассчитана скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study).

База данных представлена в MS Excel. Статистический анализ проводился в программе MedCalc. Для анализа вида распределений применялся критерий Колмогорова-Смирнова. Количественные данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала [25; 75], массовой доли (%). Описание качественных показателей представлено в виде абсолютной и относительной частоты  $n$  (%). Различия в независимых непрерывных переменных между двумя группами были проверены на статистическую значимость с использованием  $t$ -критерия Стьюдента для независимых выборок или  $U$ -критерия Манна-Уитни в зависимости от распределения данных. Для зависимых непрерывных переменных использовали критерий Уилкоксона. Различия в категориальных переменных были проверены

на статистическую значимость с использованием  $\chi^2$  или точного критерия Фишера для таблиц  $2 \times 2$ . Уровень значимости для всех проверяемых гипотез  $p < 0,05$ .

## Результаты

Исход стационарного лечения в 13,4% случаях был летальным,  $p < 0,0001$ . Пациенты с неблагоприятным исходом стационарного лечения коронавирусной инфекции были достоверно старше пациентов, выписавшихся из стационара с улучшением состояния: 71 [69; 74] лет, а в контрольной группе – 65 [64; 67] лет ( $p < 0,0001$ ). Сравнимые группы были не сопоставимы по полу –  $p = 0,9068$ , таблица 1.

**Таблица 1.**

**Распределение пациентов по группам и по полу**

	Благоприятный исход лечения	Госпитальная смерть	
Женщины	220 (66,67%)	35 (68,63%)	255 (66,9%)
Мужчины	110 (33,33%)	16 (31,37%)	126 (33,1%)
	330 (86,6%)	51 (13,4%)	381

Пациенты с летальным исходом сравнительно чаще поступали в тяжелом состоянии (75% против 12,7% при  $p < 0,0001$ ). При поступлении пациенты жаловались в основном на слабость, ломоту, одышку в покое или при физической нагрузке. Достоверно чаще ломота и одышка при нагрузке была выражена у пациентов с неблагоприятным исходом: 92,5% против 69,58% при  $p = 0,0044$  и 92,5% против 75,17% при  $p = 0,0245$  соответственно.

У пациентов с положительным исходом лечения чаще всего отмечалась дыхательная недостаточность 1 степени (67,96%), а у пациентов, умерших в исходе стационарного лечения, – ДН 3 степени (62,5%),  $p < 0,0001$ . Медиана процента поражения легких в группе сравнения составила 49% [40;60], а в контрольной группе – 40% [40;44] при  $p = 0,0660$ .

К неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ) и искусственной вентиляции легких (ИВЛ) пациенты группы сравнения подключались чаще: 28,95% против 1,39% ( $p < 0,0001$ ) и 81,1% против 1,75% ( $p < 0,0001$ ) соответственно.

Медиана койко-дней статистически не различалась: в группе сравнения составила 10,5 [6; 14] дней, в контрольной группе – 12 [11; 12] дней при  $p = 0,1094$ , а общая продолжительность заболевания, с учетом количества дней с появления первых симптомов и до го-

спитализации, составила 13 [12; 15] и 15 [14; 15] дней соответственно при  $p = 0,0204$ .

Индекс коморбидности Чарлсона был выше у пациентов со смертельным исходом по сравнению с пациентами контрольной группы: 6,0 [5,0;7,0] против 4 [4; 4], при  $p < 0,0001$ .

Достоверно чаще у пациентов с летальным исходом при поступлении в анамнезе фиксировалась хроническая болезнь почек (30% против 13,99% при  $p = 0,0183$ ). Другие наиболее часто встречающиеся состояния у пациентов с СД2 не нашли статистически значимых различий в исследуемых группах (таблица 2).

При сравнительном анализе сахароснижающей терапии получены ожидаемые результаты: пациенты с летальным исходом в основном получали инсулин внутривенно – 57% ( $p < 0,0001$ ), что вероятно связано с большей тяжестью течения коронавирусной инфекции.

Также выявлено, что пациенты с положительным исходом достоверно чаще получали метформин (29,1% против 4,8% при  $p = 0,0336$ ) и препараты сульфонилмочевины (37,4% против 4,85 при  $p = 0,0006$ ) (рисунок 1).

Проведено исследование динамики показателей лабораторных исследований при поступлении и в исходе лечения у исследуемых пациентов с использованием парного теста Вилкоксона.

Скорость клубочковой фильтрации в группе с летальным исходом снижалась, а в контрольной группе к концу лечения повышалась: с 51,5 [38,17;58,97] мл/мин/1,73м<sup>2</sup> до 31 [26,03;42,97] мл/мин/1,73м<sup>2</sup> ( $p = 0,0188$ ) и с 63 [61;66] мл/мин/1,73м<sup>2</sup> до 67 [63;69,17] мл/мин/1,73м<sup>2</sup> ( $p < 0,0001$ ) соответственно.

Уровень креатинина достоверно повышался в группе с летальным исходом – с 108,45 [95,51;124,19] мкмоль/л до 147,5 [124,59;174,59] мкмоль/л,  $p = 0,0033$ , а в контрольной группе снижался: с 91,5 [89,18;96] мкмоль/л до 87,9 [85,19;91,96] мкмоль/л,  $p < 0,0001$ .

Уровень альбумина в группе с летальным исходом снизился ниже нормальных значений – с 38,8 г/л [36,97;40,54] до 30,55 г/л [28,99;32,80], ( $p < 0,0001$ ).

Уровень калия в группе пациентов с летальным исходом достоверно повышался с 4,2 [3,97;4,5] до 4,66 [4,29;5,0],  $p = 0,0033$ , в группе выживших пациентов калий снизился с 4,3 [4,2;4,34] до 4,2 [4,1;4,3], однако нет достоверного снижения –  $p = 0,7445$ .

Уровень мочевины достоверно повышался в группе пациентов с летальным исходом с 9,61 [7,94;11,93]

**Таблица 2.**

**Структура сопутствующих состояний в исследуемых группах.**

Сопутствующие состояния	Благоприятный исход лечения (п/%)	Госпитальная смерть (п/%)	Уровень значимости, p
Артериальная гипертензия	227 (79,37%)	35 (87,5%)	0,3174
Ишемическая болезнь сердца	70 (24,48%)	16 (40%)	0,0581
Хроническая сердечная недостаточность	59 (20,63%)	14 (35%)	0,0658
Хроническая болезнь почек	40 (13,99%)	12 (30%)	0,0183
Постинфарктный кардиосклероз	27 (9,44%)	8 (20%)	0,0805
Последствия острого нарушения мозгового кровообращения	16 (5,59%)	4 (10%)	0,4618
Ожирение	17 (5,94%)	1 (2,5%)	0,6005

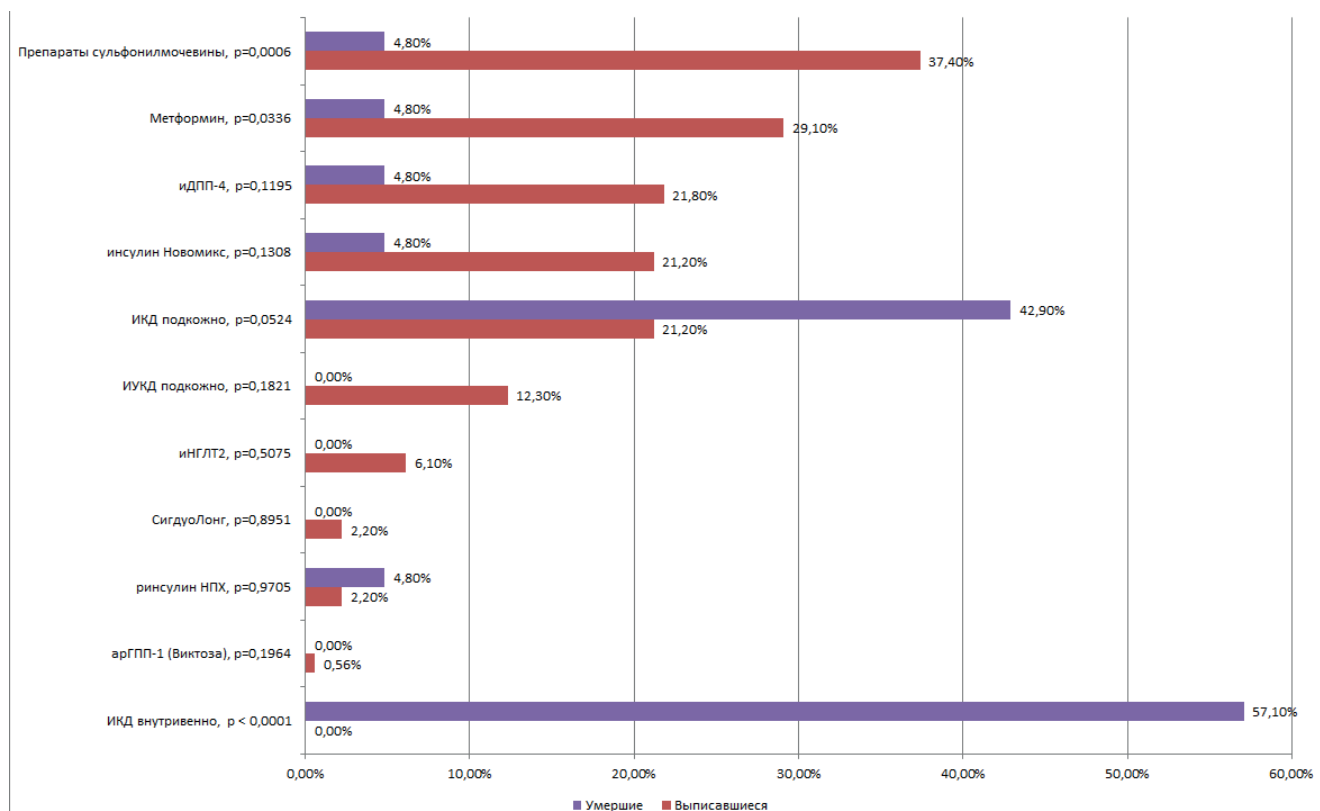


Рисунок 1. Структура сахароснижающей терапии

ммоль/л до 13,48 [12,01;18,74] ммоль/л,  $p < 0,0001$ , а в группе пациентов с положительным исходом лечения статистически незначимо снизился с 7,01 [6,65;7,42] ммоль/л до 6,92 [6,69;7,42] ммоль/л,  $p = 0,4577$ .

В группе пациентов с летальным исходом и в контрольной группе медиана АЛТ характеризуется повышением с 26,3 [22,83;31,58] Ед/л до 44,8 [34,88;54,63] Ед/л,  $p = 0,0001$  и с 27,75 [25,9;29,5] Ед/л до 37,4 [33,19;39,9] Ед/л,  $p < 0,0001$  соответственно.

Медиана АСТ у умерших пациентов повысилась с 39,8 [27,35;44,97] Ед/л до 50,3 [38,96;71,27] Ед/л,  $p = 0,0136$ . Напротив, в контрольной группе с благоприятным исходом стационарного лечения медиана АСТ снизилась с 26,45 [24,61;28,4] Ед/л до 21,45 [19,65;23,5] Ед/л при достоверно значимом  $p < 0,0001$ .

Уровни внутриклеточных ферментов, таких как щелочная фосфатаза, креатинфосфокиназа, лактатдегидрогеназа, в группе с летальным исходом повышались с 141,1 [134,49;172,85] Ед/л до 163,7 [145,91;213,91] Ед/л ( $p = 0,0163$ ), с 183 [104,08;282,14] Ед/л до 380 [161,81;643,04] Ед/л ( $p = 0,0390$ ) и с 539 [444,96;681,52] Ед/л до 900 [728; 1124,02] Ед/л ( $p = 0,0001$ ) соответственно. В то время как в группе с положительным исходом данные показатели, наоборот, снижались: щелочная фосфатаза снизилась с 169,35 [160,66;177,29] Ед/л до 155,5 [148,83;165,56] Ед/л ( $p < 0,0001$ ), креатинфосфокиназа — с 107 [95,77;138,62] Ед/л до 47 [42;54] Ед/л ( $p < 0,0001$ ) и лактатдегидрогеназа — с 389 [358,05;414,89] Ед/л до 358 [342,05;376] Ед/л ( $p = 0,0003$ ).

Уровни глюкозы плазмы натощак, натрия, лактата статистически значимо за период стационарного лечения не изменились.

С-реактивный белок снижался у всех исследуемых пациентов: достоверно с 45 [36;51] мг/л до 4,5 [1,91;6,2] мг/л ( $p < 0,0001$ ) у выписавшихся с улучшением и статистически незначимо с 78,45 [71,28; 83,87] мг/л до 56,15 [25,64; 74,52] мг/л ( $p = 0,0534$ ) у умерших.

Уровни Д-димера к концу лечения достоверно повысились в группе умерших (с 267 [141;515,27] нг/мл до 713 [204,86;1398,6] нг/мл при  $p = 0,0109$ ) и в группе выживших, но в данном случае без статистической достоверности (с 282 [231;342,88] нг/мл до 319 [253;353,79] нг/мл при  $p = 0,7130$ ).

Протромбиновое время у пациентов с летальным исходом достоверно увеличилось с 14,4 сек [13,72;15,48] до 16 сек [14,97;17,1] ( $p = 0,0038$ ), а у пациентов с положительным исходом — наоборот, сократилось с 14,0 сек [13,8;14,3] до 13,6 сек [13,4;13,8] ( $p = 0,0009$ ). Аналогично показатель МНО увеличился в группе умерших (1,07 [1,02;1,14] до 1,22 [1,15;1,35] при  $p = 0,0010$ ) и уменьшился в группе выписавшихся с улучшением (1,06 [1,03;1,06] до 1,02 [1,00;1,04] при  $p = 0,0002$ ). Показатели фибриногена и РФМК к концу лечения снижались и в случае смерти (с 4,6 [4,37;4,91] г/л до 3,6 [2,93;4,03] г/л при  $p = 0,0012$  и с 9,0 [6,5;12,0] мг/дл до 5,75 [4,18;8,46] мг/дл  $p = 0,0239$  соответственно), и при выздоровлении (с 4,3 [4,2;4,65] г/л до 3,0 [2,69;3,2] г/л при  $p < 0,0001$  и с 8,0 [6,67;10,3] мг/дл до 7,0 [4,5;7,83] мг/дл при  $p = 0,1540$ ).

Наблюдается увеличение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) у пациентов перед наступлением летального исхода: с 31,75 сек [29,51;33,23] до 37,85 сек [31,4;51,4] ( $p = 0,0008$ ), а у пациентов с благополучным исходом значимых



изменений АЧТВ в динамике не наблюдается (с 30,6 сек [29,35;32,05] до 30,5 сек [27,65;32,09] ( $p = 0,1200$ )).

Количество тромбоцитов у пациентов с выздоровлением перед выпиской повысилось с  $197 \cdot 10^9/\text{л}$  [188;211] до  $256,5 \cdot 10^9/\text{л}$  [249;270] при  $p < 0,0001$ , а у пациентов с летальным исходом наблюдается статистически незначимое снижение с  $168,5 \cdot 10^9/\text{л}$  [144,18;191,82] до  $155,5 \cdot 10^9/\text{л}$  [121,55;177,63] при  $p = 0,0758$ .

Выявлено достоверное снижение СОЭ у пациентов с выздоровлением и статистически незначимое снижение у умерших пациентов: с 36 [32,48;38] мм/ч до 25 [23;28,52] мм/ч при  $p < 0,0001$  и с 38 [26,52;46,24] мм/ч до 34 [26,52;38,72] мм/ч при  $p = 0,3462$  соответственно. Абсолютное количество лейкоцитов и нейтрофилов в исследуемых группах в динамике увеличилось: с  $6,1 \cdot 10^9/\text{л}$  [5,7;6,59] до  $8,95 \cdot 10^9/\text{л}$  [8,26;9,4] и с  $4,34 \cdot 10^9/\text{л}$  [3,89;4,69] до  $6,19 \cdot 10^9/\text{л}$  [5,59;6,58] при  $p < 0,0001$  при положительном исходе и с  $9,52 \cdot 10^9/\text{л}$  [7,31;12,27] до  $12,0 \cdot 10^9/\text{л}$  [10,84;18,73] при  $p = 0,0044$  и с  $7,08 \cdot 10^9/\text{л}$  [4,79;11,12] до  $11,15 \cdot 10^9/\text{л}$  [8,54;18,5] при  $p = 0,0071$  соответственно. Абсолютное количество лимфоцитов достоверно повысилось с  $1,14 \cdot 10^9/\text{л}$  [1,05;1,21] до  $1,69 \cdot 10^9/\text{л}$  [1,59;1,79] при  $p < 0,0001$  у выписавшихся с улучшением, и, напротив, снизилось у умерших: с  $0,97 \cdot 10^9/\text{л}$  [0,76;1,13] до  $0,72 \cdot 10^9/\text{л}$  [0,53;0,94] при  $p = 0,0422$ .

В группе пациентов с положительным исходом лечения уровни гемоглобина, гематокрита, эритроцитов к концу лечения снижались: с 128,5 [126;130] г/л до 125 [124;127,63] г/л ( $p = 0,0066$ ), с 38,3% [37,7;38,8] до 37,6% [37;38,16] ( $p = 0,0116$ ) и с  $4,52 \cdot 10^{12}/\text{л}$  [4,46;4,6] до  $4,45 \cdot 10^{12}/\text{л}$  [4,37;4,52] ( $p = 0,0295$ ) соответственно. В группе с летальным исходом аналогично уровни гемоглобина, гематокрита и эритроцитов снижались: с 133,5 [124;139] г/л до 120,5 [112;130,6] г/л ( $p = 0,0009$ ), с 39,6% [37,94;41,29] до 36,55% [34,44;39,3] ( $p = 0,0180$ ) и с  $4,42 \cdot 10^{12}/\text{л}$  [4,25;4,98] до  $4,22 \cdot 10^{12}/\text{л}$  [3,89;4,48] ( $p = 0,0025$ ) соответственно.

## Обсуждение

Чем старше пациенты с сахарным диабетом 2 типа, тем выше риск летальных исходов при тяжелом и коморбидном течении COVID-19. Согласно полученным результатам, пациенты в группе с летальным исходом были старше пациентов с благополучным исходом стационарного лечения. Это объясняется тем, что с возрастом происходит ремоделирование иммунной системы, снижаются функции иммунных клеток [10]. Имеются данные, что на фоне возрастных нарушений ответа интерферона 1-го типа (ИФН) некоторые неструктурные белки SARS-CoV-2 подавляют ответ ИФН типа 1, что приводит к подавлению ответа CD8<sup>+</sup> Т-клеток на вирусную инфекцию [11,12].

Высокий индекс коморбидности также определяет тяжесть состояния пациентов и летальный исход лечения. Индекс коморбидности Чарлсона был выше у пациентов со смертельным исходом по сравнению с пациентами контрольной группы: 6,0 [5,0;7,0] против 4 [4; 4], при  $p < 0,0001$ .

Данные анализа сахароснижающей терапии согласуются с другими результатами исследований: пациенты на инсулинотерапии имели более высокий риск летального исхода, однако нужно учитывать, что в этой группе находятся пациенты с большей тяжестью заболевания и коморбидностью. Так же подтверждается значимо более низкая летальность у пациентов СД2, получающих терапию метформином. Согласно литературе, протективное влияние метформина объясняется его способностью фосфорилировать и изменять конформационные свойства АПФ2-рецептор вируса SARS-CoV-2, снижая, таким образом, связывание с коронавирусом. Данные исследований по изучению влияния препаратов сульфонилмочевины на исход коронавирусной инфекции противоречивы. В настоящем исследовании прием препаратов СМ не был связан с риском неблагоприятного исхода [13].

Как известно, у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 течение заболевания сопровождается каскадом патологических процессов, связанных с активацией системной воспалительной реакции, что проявляется в виде повышения содержания СРБ, внутриклеточных ферментов в плазме крови, активации системы гемостаза [14,15,16].

В обеих исследуемых группах выявлено повышение аланинаминотрансферазы в динамике, что говорит о повреждении гепатоцитов, вызванном либо естественным течением коронавирусной инфекции [16], либо гепатотоксичностью лекарственных препаратов [18].

Уровни внутриклеточных ферментов, таких как щелочная фосфатаза, креатинфосфокиназа, лактатдегидрогеназа, аспартатаминотрансфераза, в группе с летальным исходом достоверно увеличивались, в то время как в группе с положительным исходом уровни ферментов к концу лечения снижались. Что свидетельствует о прогрессировании острых полиорганных нарушений, приводящих к смертельному исходу [19,20].

Снижение функции почек в динамике, которое характеризуется повышением уровня креатинина и мочевины, снижением скорости клубочковой фильтрации и альбумина крови, достоверно повышает риск госпитальной смерти при СД2 типа, осложненном коронавирусной инфекцией [21].

Несмотря на проводимую антикоагулянтную терапию, у пациентов с летальным исходом отмечены выраженные признаки активации системы гемостаза, которые характеризуются повышением МНО, пролонгированием протромбинового времени и АЧТВ и тромбоцитопенией [22,23].

Проведенный анализ важен не только с научной, но и с клинической точки зрения, так как установление предикторов, ассоциированных с неблагоприятными исходами COVID-19 при сахарном диабете 2 типа, позволит заблаговременно определить пациентов с высоким риском развития осложнений, требующих повышенного внимания и проведения более активных диагностических и лечебных мероприятий.

## Выводы

1. Риск смертельного исхода коронавирусной инфекции при сахарном диабете с возрастом увеличивается.
2. Сахарный диабет 2 типа — коморбидное заболевание, и при присоединении коронавирусной инфекции развиваются острые полиорганные нарушения, в том числе острая почечная недостаточность или печеночная недостаточность с летальным исходом, характеризующиеся изменениями уровня креатинина, СКФ, мочевины, протеинурии, АЛТ, АСТ, ЛДГ.
3. Коронавирус-индцированные коагулопатии у пациентов СД2 и COVID-19 с летальным исходом характеризуются плохой управляемостью и низкой эффективностью антикоагулянтной терапии.

## Литература/References

1. World Health Organization. COVID-19 Weekly Epidemiological Update Edition 134, published 16 March 2023// WHO. Geneva. 2023.
2. Бойцов С. А., Погосова Н. В., Палеев Ф. Н. и др. Клиническая картина и факторы, ассоциированные с неблагоприятными исходами у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Кардиология. 2021;61(2):4–14. doi:10.18087/cardio. 2021.2. n1532.
3. Zoppini G, Fedeli U, Schievano E, Dauriz M, Targher G, Bonora E, et al. Mortality from infectious diseases in diabetes//Nutrition, Metabolism, Cardiovascular Diseases: NMCD. 2018; Vol.28. 444–50.
4. 2.AI-Baadani AM, Elzein FE, Alhemyadi SA, Khan OA, Albenmoussa AH, Idrees MM. Characteristics and outcome of viral pneumonia caused by influenza and Middle East respiratory syndrome-coronavirus infections: A 4-year experience from a tertiary care center//Ann Thorac Med. 2019. Vol. 14, N 8. P. 179–85.
5. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, Mingrone G, Hopkins D, Birkenfeld AL, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19// Lancet Diabetes Endocrinol 2020; Vol. 8, N 6. P. 546–50.
6. Хамидуллина З. З., Нараев И. Р., Бобрик А. Г., Авзалетдинова Д. Ш., Моругова Т. В., Загидуллин Н. Ш., Гареева Д. Ф. Предикторы летального исхода при тяжелом течении коронавирусной инфекции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2022. Т. 11, № 3. С. 15–26. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2022-11-3-15-26>
7. Т. В. Моругова, Ф. Б. Шамигулов, С. А. Чакрян [и др.]. New coronavirus infection (COVID-19) in type 2 diabetes patients // Медицинский вестник Башкортостана. – 2020. – Т. 15. – № 3(87). – С. 27–30.
8. Roncon L, Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G. Diabetic patients with COVID-19 infection are at higher risk of ICU admission and poor short-term outcome. J Clin Virol 2020;127:104354., Fadini GP, Morieri ML, Longato E, Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2// J Endocrinol Invest. 2020. Vol. 127, N 43. P. 867–9.
9. Loris Roncon, Marco Zuin, Gianluca Rigatelli, Giovanni Zuliani, Diabetic patients with COVID-19 infection are at higher risk of ICU admission and poor short-term outcome// Journal of Clinical Virology. 2020. Volume 127, N 104354. P. 1386–6532.
10. Pawelec G. Age and immunity: what is “immunosenescence”? //Exp. Gerontol. 2018. Vol.105. P. 4–9.
11. Fung SY, Yuen KS, Ye ZW, Chan CP, Jin DY. A tug-of-war between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and host antiviral defence: lessons from other pathogenic viruses// Emerg. Microbes Infect. 2020. Vol. 9. P. 558–570
12. Chen Y, Klein SL, Garibaldi BT, Li H, Wu C, Osevala NM, et al. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention// Ageing Res Rev. 2021.Vol. 65. N 101205.
13. Мокрышева Н. Г., Шестакова М. В., Викулова О. К., Елфимова А. Р., Исаков М. А., Гинс Н. А., Девяткин А. А., Дедов И. И. Анализ рисков летальности 337 991 пациента с сахарным диабетом, перенесшего COVID-19, за период 2020–2022 гг.: всероссийское ретроспективное исследование // Сахарный диабет. – 2022. – Т. 25. – № 5. – С. 404–417. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12954>
14. Henry B.M., de Oliveira M. H.S., Benoit S. et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis// Clin. Chem. Lab. Med. 2020. Vol. 58, № 7. P. 1021–1028.
15. Luo X, Zhou W, Yan X, et al. Prognostic Value of C-Reactive Protein in Patients with Coronavirus 2019// Clin Infect Dis. 2020. Vol. 71, N 16. P. 2174–2179.
16. Cosentino F, Moscatt V, Marino A, et al. Clinical characteristics and predictors of death among hospitalized patients infected with SARS-CoV-2 in Sicily, Italy: A retrospective observational study// Biomed Rep. 2022. Vol. 16, N 5. P. 34.
17. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome// Lancet Respir Med. 2020. Vol. 8, N 4. P. 420–422.
18. Cai Q, Huang D, Yu H, Zhu Z, Xia Z, Su Y, Li Z, Zhou G, Gou J, Qu J, Sun Y, Liu Y, He Q, Chen J, Liu L, Xu L. COVID-19: Abnormal liver function tests// J Hepatol. 2020. Vol. 73, N 3. P. 566–574.
19. Hartl L, Haslinger K, Angerer M, Jachs M, Simbrunner B, Bauer DJM, Semmler G, Scheiner B, Eigenbauer E, Strassl R, Breuer M, Kimberger O, Laxar D, Trauner M, Mandorfer M, Reiberger T. Age-adjusted mortality and predictive value of liver chemistries in a Viennese cohort of COVID-19 patients// Liver Int. 2022. Vol. 42, N 6. P. 1297–1307
20. Han Y, Zhang H., Mu S. et al. Lactate dehydrogenase, a risk factor of severe COVID-19 patients: a retrospective and observational study// Aging. 2020. Vol. 12, № 12. P. 11245–11258.
21. Bertrand Cariou et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study// Diabetologia. 2020. Vol. 63. P. 1500–1515.
22. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study// Lancet. 2020. Vol. 395. P. 507–513.
23. Guan W.J., Ni Z. Y., Hu Y., Liang W. H., Ou C. Q., He J. X. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China// N Engl J Med. 2020. Vol. 382. P. 1708–1720.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

\*Хамидуллина Земфира Закеевна, ассистент кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: [khamidullina.zemfira@mail.ru](mailto:khamidullina.zemfira@mail.ru); ORCID ID 0000–0001–9156–743X.

Авзалетдинова Диана Шамильевна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: [hyppocrat@mail.ru](mailto:hyppocrat@mail.ru); ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1590-6433>.

Моругова Татьяна Вячеславовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: [tmorugova@yandex.ru](mailto:tmorugova@yandex.ru); ORCID: 0000-0001-7405-486X.

Загидуллин Науфаль Шамильевич, д.м.н., профессор, директор НИИ кардиологии, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: [znaufal@mail.ru](mailto:znaufal@mail.ru), ORCID ID 0000–0003–2386–6707.

Гареева Диана Фирдавиевна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: [d.f.gareeva@mail.ru](mailto:d.f.gareeva@mail.ru), ORCID ID 0000–0002–1874–8661.

\*Автор, ответственный за контакт с редакцией.

Рукопись получена 13.12.2024. Рецензия получена 20.01.2024. Принята к публикации 10.02.2024.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

\* Zemfira Z. Khamidullina, Assistant at the Department of Endocrinology of the Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: [khamidullina.zemfira@mail.ru](mailto:khamidullina.zemfira@mail.ru); ORCID ID 0000–0001–9156–743X;

Diana Sh. Avzaletdinova, Can. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Endocrinology of the Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1590-6433>

Tatyana V. Morugova, Doc. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology of the Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID: 0000-0001-7405-486X

Naufal Sh. Zagidullin, Doc. Sci. (Med.), Professor, Director of the Research Institute of Cardiology, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases of the Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID ID 0000–0003–2386–6707

Diana F. Gareeva, Can. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases of the Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID ID 0000–0002–1874–8661.

\*Corresponding author:

Received: 13.12.2024. Revision Received: 20.01.2024. Accepted: 10.02.2024.