

М.А. Ефремова

**ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА
COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ**

*Научные руководители: д-р мед. наук, проф. А.П. Шепелькевич,
канд. мед. наук, ассист. Ю.В. Дыдышко*

Кафедра эндокринологии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

M.A. Yefremava

**PREDICTORS OF FATAL COVID-19 OUTCOME
IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS**

*Tutors: professor A.P. Shepelkevich,
assistant Y.V. Dydyshko*

Department of Endocrinology

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. В исследовании проанализированы клинико-лабораторные параметры, которые могут быть использованы для прогнозирования неблагоприятного исхода Covid-19 у пациентов с сахарным диабетом.

Ключевые слова: Covid-19, сахарный диабет, гипергликемия, гематологические показатели

Resume. The study evaluated clinical and laboratory parameters that can be used to predict adverse outcome of Covid-19 in patients with diabetes mellitus.

Keywords: Covid-19, diabetes mellitus, hyperglycemia, hematological parameters.

Актуальность. Эксперты Всемирной организации здравоохранения в качестве одной из приоритетных проблем современной медицины выделяют хронические неинфекционные заболевания. Медико-социальная значимость проблемы сахарного диабета (СД) определяется увеличением числа пациентов с СД и развитием хронических осложнений, ассоциированных с потерей трудоспособности, ростом инвалидности и смертности, в том числе у пациентов молодого возраста [3]. В настоящее время существуют убедительные данные, подтверждающие связь неблагоприятного прогноза течения Covid-19 у пациентов как с впервые возникшей гипергликемией, так и с ранее установленным СД по сравнению с людьми с нормогликемией [4]. Согласно общепринятым критериям диагностики СД для верификации диагноза может быть использован параметр случайной гликемии, пороговым для которого является значение уровня глюкозы 11,1 ммоль/л и выше (согласно рекомендациям эндокринологических обществ Российской Федерации, Великобритании, США, Японии, Австралии) [1]. Результаты исследований демонстрируют, что пациенты с гипергликемией нуждались в большем количестве медицинских вмешательств, имели полиорганные повреждения, что могло обусловить более высокую смертность [5]. В то же время, своевременная диагностика и адекватная коррекция гипергликемии улучшали прогнозы течения Covid-19 [7].

Цель: выявить клинико-лабораторные параметры, являющиеся предикторами неблагоприятного исхода и тяжелого течения Covid-19 у пациентов с сахарным диабетом и гипергликемией.

Задачи: 1. Установить и оценить клинико-лабораторные параметры, которые могут быть использованы для прогнозирования неблагоприятного исхода заболевания. 2. Выделить протективные в отношении исхода заболевания клинические и/или лабораторные показатели. 3. Исследовать влияние степени, длительности и компенсации гипергликемии на исход заболевания.

Материал и методы. Проанализированы данные первичной медицинской документации 152 пациентов с СД и Covid-19, тяжесть состояния которых обусловила лечение в условиях отделения интенсивной терапии и реанимации (ОИТР) инфекционного стационара г. Минска в период с июня 2020 по март 2022 года. Инфекция Covid-19 была подтверждена положительным ПЦР-тестом и данными лабораторно-инструментальных исследований. Пациенты были разделены на подгруппы с учетом исхода госпитализации (благоприятный либо неблагоприятный исход), далее был выполнен анализ клинико-лабораторных показателей в указанных подгруппах. Параметрами для анализа служили длительность пребывания в отделении интенсивной терапии и реанимации), факт назначения тоцилизумаба, гипергликемия (уровень повышения и длительность). Также оценивались такие лабораторные маркеры, как уровень С-реактивного белка, Д-димеров, ЛДГ, прокальцитонина, общего белка, мочевины, общего билирубина, креатинина, лимфоцитов, лейкоцитов и тромбоцитов. Показатели общего анализа крови, биохимического анализа крови, коагулограммы оценивались в первые сутки пребывания в отделении. Количественные показатели представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха, категориальные переменные представлены в виде процентов и частот в группах. Количественные переменные сравнивались с применением критерия Манна-Уитни, категориальные – с помощью критерия Хи-квадрат или точного критерия Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистический анализ выполнен с использованием статистического пакета R 4.0.3 (библиотеки dplyr, gtsummary).

Результаты и их обсуждение. Согласно данным Университета Джонса Хопкинса (Балтимор, США), количество заболевших инфекцией Covid-19 в Республике Беларусь на начало мая 2022 года составило 983 тысяч, из которых почти 7 тысяч имели летальный исход [8]. С учетом критериев включения в исследование были добавлены данные 152 пациентов: 87 (42,8%) мужчин и 87 (57,2%) женщин. Клинико-anamnestические параметры участников представлены ниже (таблица 1).

Табл. 1. Клинические параметры обследованных пациентов в зависимости от исхода заболевания

Показатели	Неблагоприятный исход	Благоприятный исход	Статистическая значимость различий, p
Возраст, лет	68,0 (60,0; 76,2)	61,0 (55,0; 68,0)	0,003
Группа крови, %	Первая O(I) 27,2 Все, кроме O(I) 72,8	Первая O(I) 34,1 Все, кроме O(I) 65,9	$\chi^2 = 0,89$; $p=0,466$
Количество дней в ОИТР, дни	8,0 (5,25; 12,8)	18,0 (12,0; 29,0)	$< 0,001$
Назначение тоцилизумаба, %	52,7	51,2	$\chi^2 = 0,35$; $p=0,480$

Выявлены статистически значимые различия в среднем возрасте в зависимости от исхода заболевания: 68,0 (60,0; 76,2) лет у пациентов с неблагоприятным исходом против 61,0 (55,0; 68,0) лет у пациентов с благоприятным исходом ($p=0,003$), что свидетельствует о более старшем возрасте среди пациентов с неблагоприятным исходом (рисунок 1).



Рис. 1 – Распределение пациентов по возрастным группам в зависимости от уровня летальности

При благоприятном исходе чаще встречается первая группа крови O(I), что соответствует приведенным в мировой литературе данным о возможной протективности O(I) по отношению к тяжелому течению Covid-19 [2] (таблица 2).

Табл. 2. Лабораторные параметры, связанные с гликемией

Показатели	Неблагоприятный исход	Благоприятный исход	Статистическая значимость различий, p
Максимальный зафиксированный уровень глюкозы, ммоль/л	16,8 (13,33; 22,6)	15,3 (12,69; 17,7)	0,043
Частота гипергликемии (> 10,0 ммоль/л, % от всех измерений гликемии)	40,0	20,0	0,005
Частота гипогликемий (< 4,00 ммоль/л, % от всех измерений гликемии)	17,3	12,2	0,456
Ранее диагностированный СД, % в подгруппе	12,7	41,5	<0,001

Частота гипергликемии в первой группе составила 40%, что свидетельствует о необходимости более тщательного гликемического контроля в отделении интенсивной терапии и реанимации. Наличие эпизодов гипогликемии (показатели глюкозы менее 4,0 ммоль/л) требует более тщательного подбора дозы инсулина. Среди пациентов с неблагоприятным исходом определена высокая доля лиц с

впервые выявленным сахарным диабетом (87,3%).

Начиная с 6-х суток пребывания в ОИТР у пациентов с неблагоприятным исходом отмечена тенденция к стойкой гипергликемии (рисунок 2).

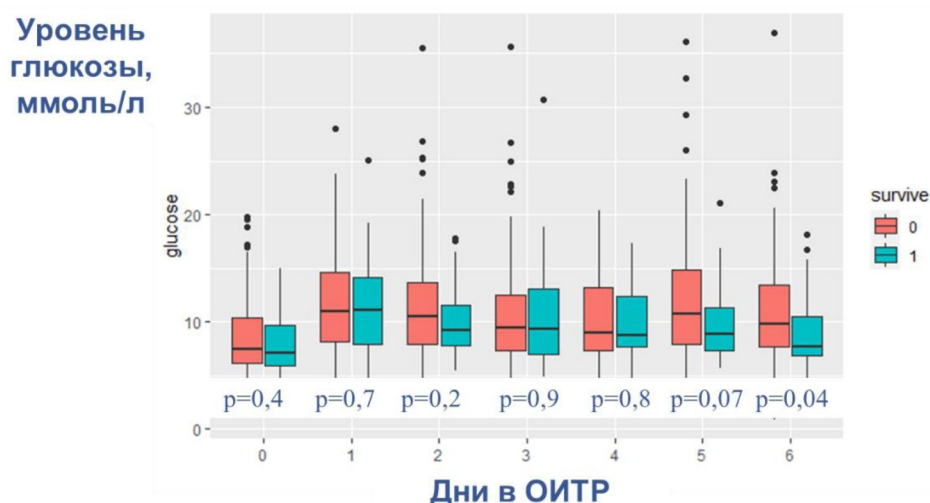


Рис. 2 – Уровень глюкозы с первого по седьмой день у пациентов с благоприятным (1) и неблагоприятным (0) исходом.

Пациенты с тяжелым течением Covid-19 и последующим летальным исходом характеризуются большим уровнем лейкоцитов, более высоким уровнем ЛДГ, С-реактивного белка, мочевины, а также большей выраженностью лимфопении (таблица 3).

Табл. 3. Лабораторные параметры обследованных пациентов (2-й день нахождения в ОИТР)

Показатели	Неблагоприятный исход	Благоприятный исход	Статистическая значимость различий, p
Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	9,0 (6,2; 12,4)	7,4 (5,37; 10,1)	0,043
Лимфоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,50 (0,28; 0,80)	0,80 (0,60; 1,00)	< 0,001
Тромбоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	225,0 (167,0; 279,0)	245,5 (177,75; 286,0)	0,328
Мочевина, ммоль/л	8,00 (6,01; 11,90)	6,50 (5,15; 8,40)	0,009
ЛДГ, Ед/л	878,80 (735,18; 1184,20)	802,80 (624,18; 1000,30)	0,039
СРБ, мг/л	95,70 (38,09; 144,60)	46,40 (13,19; 143,80)	0,136
Прокальцитонин, нг/мл	0,20 (0,11; 0,40)	0,20 (0,11; 0,60)	> 0,9
Д-димеры, нг/мл	512,5 (337,5; 953,5)	485,0 (284,0; 1002,0)	0,578
Фибриноген, г/л	6,60 (5,39; 7,70)	6,20 (5,37; 7,30)	0,538

Выявлена схожесть с аналогичными исследованиями: у пациентов с сахарным диабетом и Covid-19 отмечаются более высокие уровни СОЭ, прокальцитонина, СРБ, ЛДГ, нейтрофилов, более выраженная лимфопения, что свидетельствует о более выраженном воспалительном процессе. В качестве биомаркера процесса коагулопатии оценивался уровень Д-димеров, он также был выше в группе пациентов с СД [6].

Выводы:

1. Выявлены статистически значимые различия в возрасте у пациентов с неблагоприятным исходом 68,0 vs. 61,0 ($p=0,003$), что свидетельствует о старшем возрасте как маркере неблагоприятного исхода.

2. Среди пациентов с неблагоприятным исходом определена высокая доля лиц с впервые выявленным сахарным диабетом (87,3%), что подтверждает необходимость скринингового определения гликемии при госпитализации у пациентов с Covid-19.

3. С 6-х суток пребывания в ОИТР у пациентов с неблагоприятным исходом отмечена тенденция к стойкой гипергликемии, что утверждает данный параметр в качестве прогностического в отношении исхода.

4. Пациенты с тяжелым течением Covid-19 и гипергликемией характеризуются большим уровнем лейкоцитов, более высоким уровнем ЛДГ, С-реактивного белка, мочевины, а также большей выраженностью лимфопении.

Литература

1. Контроль гликемии и выбор антигипергликемической терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и COVID-19: консенсусное решение совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов / И.И. Дедов, Н.Г. Мокрышева, М.В. Шестакова [и др.]// Сахарный диабет. – 2022. – № 1. – С. 27-49.

2. Gérard, C. COVID-19 and ABO blood group: another viewpoint / C. Gérard, G. Maggipinto, J. Minon // Br J Haematol. – 2020. – №2(190). – P.93-94.

3. Endocrine and metabolic link to coronavirus infection / S. R Bornstein, R. Dalan, D. Hopkins [et al.]// Nat. Rev. Endocrinol. – 2020. – № 16(6). – P. 297-298.

4. Li, B. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China / B. Li, J. Yang, F. Zhao // Clin Res Cardiol. – 2020. – №109(5). – P. 531–538.

5. Puig-Domingo M. COVID-19 and endocrine diseases. A statement from the European Society of Endocrinology / M. Puig-Domingo, M. Marazuela, A. Giustina // Endocrine. – 2020. – №1(68). – P. 2-

6. Ustun, G. U. Association between Hb A 1c and Severity of COVID-19 Patients / G. U. Ustun, A. Keskin, R. Aci // Hemoglobin. – 2021. – №1(5). – P. 124-128.

7. Wu, Z. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China / Z. Wu, J. M. McGoogan // JAMA. – 2020. – №323(13). – P. 1239-1242.

8. ВОЗ. Вспышка коронавирусной инфекции COVID-19 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. (дата обращения: 18.05.2022).