

Особенности течения COVID-19 у коморбидных пациентов с ожирением и дисгликемиями

Стронгин Л. Г., Корнева К. Г., Петров А. В., Некрасова Т. А., Мавиа Э. А. А., Беликина Д. В., Малышева Е. С., Мельниченко О. В.

Цель. Изучение особенностей течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у коморбидных пациентов с различной выраженностью нарушений углеводного обмена (НУО), с учетом возможной роли ожирения в акселерации клинико-лабораторных нарушений.

Материал и методы. Наблюдались 137 больных, последовательно поступивших в инфекционный стационар для пациентов с COVID-19; из них были сформированы 3 группы: 1) 42 пациента с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа (СД2), 2) 13 больных с сопутствующим предиабетом, 3) 82 пациента без сопутствующих НУО.

Результаты. Больные с СД2 имели тенденцию к более тяжелому течению заболевания по алгоритму SMRT-CO ($p=0,089$), что ассоциировалось с наибольшей продолжительностью госпитализации ($p=0,038$), самым выраженным ($p=0,011$) и затяжным ($p=0,0001$) снижением сатурации кислорода, максимальным процентом поражения легких в начале ($p=0,094$) и в конце ($p=0,007$) госпитализации, большей нуждаемостью в переводе в отделение реанимации и интенсивной терапии ($p=0,050$), а также наибольшим повышением С-реактивного белка и фибриногена (при том, что гиперкоагуляция и активация системного воспаления отмечались во всех группах наблюдения). Пациенты с предиабетом по показателям тяжести COVID-19 занимали промежуточное положение между лицами с СД2 и больными без НУО; при этом они чаще всего нуждались в назначении биологических препаратов ($p=0,001$). В первой и второй группах имелись большие, по сравнению с контролем, доли лиц с ожирением (61,9%, 53,8% и 30,5%, соответственно, $p=0,003$). Особенностью группы предиабета было наличие сильной корреляционной взаимосвязи между тяжестью вирусного пневмонита по SMRT-CO и наличием ожирения ($R=0,69$, $p=0,009$).

Заключение. У больных с НУО любой выраженности инфекция SARS-CoV-2 протекает тяжелее. При этом лица с манифестным СД2 склонны к наиболее тяжелому течению COVID-19, а пациенты с предиабетом по тяжести заболевания занимают промежуточное положение между ними и больными без НУО.

Ожирение является весомым фактором риска тяжелого течения COVID-19 среди пациентов с начальными НУО (предиабетом), что отчасти опосредовано предшествующей дисфункцией печени на фоне метаболического синдрома. Нарастание провоспалительных сдвигов и гиперкоагуляции взаимосвязано с утяжелением COVID-19 у больных с и без НУО. Наибольшую выраженность и стойкость данные нарушения имели на фоне СД2.

Ключевые слова: диабет, предиабет, ожирение, COVID-19.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, Нижний Новгород, Россия.

Стронгин Л. Г. — д.м.н., профессор кафедры эндокринологии и внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-2645-2729, Корнева К. Г. — к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-3293-4636, Петров А. В. — к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-0884-098X, Некрасова Т. А.* — д.м.н., доцент, профессор кафедры эндокринологии и внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-3184-8931, Мавиа Э. А. А. — аспирант кафедры эндокринологии и внутренних болезней, ORCID: нет, Беликина Д. В. — ассистент кафедры эндокринологии и внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-0333-4092, Малышева Е. С. — к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии и внутренних болезней, ORCID: нет, Мельниченко О. В. — к.м.н., доцент, доцент кафедры факультетской и поликлинической терапии, ORCID: нет.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
tatnecrasova@yandex.ru

АГ — артериальная гипертензия, МС — метаболический синдром, НУО — нарушения углеводного обмена, ОПИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, СД — сахарный диабет, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СРБ — С-реактивный белок, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

Рукопись получена 11.01.2022

Рецензия получена 02.03.2022

Принята к публикации 11.03.2022



Для цитирования: Стронгин Л. Г., Корнева К. Г., Петров А. В., Некрасова Т. А., Мавиа Э. А. А., Беликина Д. В., Малышева Е. С., Мельниченко О. В. Особенности течения COVID-19 у коморбидных пациентов с ожирением и дисгликемиями. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(3):4835. doi:10.15829/1560-4071-2022-4835

Features of COVID-19 course in patients with obesity and dysglycemia

Strongin L. G., Korneva K. G., Petrov A. V., Nekrasova T. A., Mavia E. A. A., Belikina D. V., Malysheva E. S., Melnichenko O. V.

Aim. To study the features of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in patients with different severity of carbohydrate metabolism disorders (CMDs), taking into account the possible role of obesity in the acceleration of clinical and laboratory disorders.

Material and methods. There were 137 consecutive patients admitted to the infectious disease hospital for COVID-19 patients. Three 3 groups were formed: group 1 — 42 patients with concomitant type 2 diabetes (T2D); group 2 — 13 patients with concomitant prediabetes; group 3 — 82 patients without concomitant CMDs.

Results. Patients with T2D tended to have a more severe disease course according to the SMRT-CO algorithm ($p=0,089$), which was associated with the longest hospital stay ($p=0,038$), the most pronounced ($p=0,011$) and prolonged ($p=0,0001$) decrease in oxygen saturation, the maximum percentage of lung injury at the beginning ($p=0,094$) and at the end ($p=0,007$) of hospitalization, the greater need for intensive care unit ($p=0,050$), as well as the highest increase in C-reactive protein and fibrinogen (hypercoagulability and systemic inflammation were noted

in all groups). Patients with prediabetes in terms of COVID-19 severity occupied an intermediate position between those with T2D and without CMDs; at the same time, they most often needed the prescription of biological preparations ($p=0,001$). In the first and second groups, there were larger, compared with the control, proportions of obese people (61,9%, 53,8% and 30,5%, respectively, $p=0,003$). Prediabetes group had a strong correlation between the severity of viral pneumonitis according to SMRT-CO and the presence of obesity ($R=0,69$, $p=0,009$).

Conclusion. In patients with impaired carbohydrate metabolism of any severity, COVID-19 is more severe. At the same time, persons with overt T2D are prone to the most severe COVID-19 course, while patients with prediabetes in terms of disease severity occupy an intermediate position between them and those without CMDs.

Obesity is a strong risk factor for severe COVID-19 among patients with initial CMDs (prediabetes), which is partly mediated by prior liver dysfunction associated with the metabolic syndrome. The increase in proinflammatory changes and hypercoagulability is associated with COVID-19 severity in patients with and without

CMs. These disorders had the greatest severity and persistence in patients with T2D.

Keywords: diabetes, prediabetes, obesity, COVID-19.

Relationships and Activities: none.

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia.

Strongin L. G. ORCID: 0000-0003-2645-2729, Korneva K. G. ORCID: 0000-0003-3293-4636, Petrov A. V. ORCID: 0000-0003-0884-098X, Nekrasova T. A.* ORCID:

0000-0002-3184-8931, Mavia E. A. A. ORCID: none, Belikina D. V. ORCID: 0000-0003-0333-4092, Malysheva E. S. ORCID: none, Melnichenko O. V. ORCID: none.

*Corresponding author: tatnecrasova@yandex.ru

Received: 11.01.2022 **Revision Received:** 02.03.2022 **Accepted:** 11.03.2022

For citation: Strongin L. G., Korneva K. G., Petrov A. V., Nekrasova T. A., Mavia E. A. A., Belikina D. V., Malysheva E. S., Melnichenko O. V. Features of COVID-19 course in patients with obesity and dysglycemia. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(3): 4835. doi:10.15829/1560-4071-2022-4835

Коморбидная патология является одним из наиболее значимых факторов риска тяжелого течения и неблагоприятных исходов новой коронавирусной инфекции (COVID-19). В т.ч. большое значение имеют нарушения углеводного обмена (НУО), включая сахарный диабет (СД) 2 типа (СД2) и транзиторную гипергликемию, а также ожирение.

НУО различной выраженности могут выявляться у значительной части больных с новой коронавирусной инфекцией, даже без СД в анамнезе (по некоторым данным, до 41,7%) [1]. Манифестный СД также широко распространен (порядка 15% случаев), что ассоциируется с более чем двукратным увеличением риска тяжелого течения COVID-19 [2, 3], во многом из-за акселерации провоспалительных, гиперкоагуляционных и полиорганных нарушений [3, 4]. Кроме того, транзиторная и хроническая гипергликемия может способствовать ухудшению иммунной защиты, неэффективности патогенетической терапии COVID-19 (в т.ч. биологической), нарушениям экспрессии ангиотензинпревращающего фермента 2 типа, развитию электролитных нарушений и гиперосмолярных состояний [5-7]. Суммарно, все перечисленные патогенетические механизмы могут лежать в основе самостоятельного негативного влияния дисгликемий на прогноз COVID-19, которое было доказано рядом исследователей [7-10].

Ожирение также является независимым предиктором тяжелого течения и неблагоприятных исходов COVID-19 [11, 12], причем его негативное воздействие на прогноз реализуется во многом в силу сходных патогенетических механизмов, включая провоспалительные сдвиги, нарушения экспрессии ангиотензинпревращающего фермента 2 типа и иммунного ответа, протромботическое действие [12, 13]; дополнительное значение может иметь склонность лиц с ожирением к респираторной дисфункции за счет исходного снижения легочных объемов, работы диафрагмы, газообмена и проходимости бронхов [14].

В силу своей патогенетической общности, ожирение и НУО часто сочетаются, в т.ч. в страте больных COVID-19, что доказано эпидемиологическими исследованиями, включая проведенные в евразийской популяции [15-17].

Вместе с тем ряд важных аспектов, характеризующих течение COVID-19 у больных с НУО и/или ожирением, остается недостаточно изученным. В т.ч. мало данных о клинических и патогенетических особенностях COVID-19 у лиц с разной степенью выраженности НУО (с предиабетом и СД2), а также о возможном вкладе ожирения в течение инфекции SARS-CoV-2 у больных с НУО и без метаболических отклонений.

В связи с этим целью настоящего исследования стало изучение особенностей течения COVID-19 у коморбидных пациентов с различной выраженностью НУО, с учетом возможной роли ожирения в акселерации характерных для них клинико-лабораторных нарушений.

Материал и методы

Проведено открытое сравнительное проспективное исследование, в ходе которого наблюдались 139 больных, последовательно поступивших в инфекционный стационар для оказания помощи пациентам с COVID-19 в период с 18 мая по 13 июля 2020г.

Критериями включения в исследование были: 1) положительный анализ на COVID-19 по мазку из носоглотки и ротоглотки и 2) вирусный пневмонит по результатам компьютерной томографии. Критерием исключения стало наличие СД 1 типа (с учетом существенных патогенетических особенностей развития НУО при данной патологии). Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом медицинского учреждения. Все включенные в него лица дали информированное согласие на участие в исследовании.

В первые дни госпитализации гипергликемия выявлялась у 57 пациентов. Из них двое имели в анамнезе СД 1 типа и были исключены из дальнейшего анализа. 42 пациента из числа оставшихся страдали СД 2 типа (диагноз подтверждался по анамнезу, показателями гликемии в динамике, уровнем гликированного гемоглобина выше верхней границы нормы при поступлении); эти больные составили первую основную группу наблюдения (НУО, СД2). 13 человек имели транзиторную умеренно выраженную гипергликемию в начале госпитализации, и им в ходе дальнейшего наблюдения был поставлен диа-

Таблица 1

**Демографические показатели и распространенность коморбидной патологии
в подгруппах больных COVID-19 с СД2, предиабетом и без НУО**

Показатель	СД2 (n=42)	Предиабет (n=13)	Без НУО (n=82)	p
Ожирение (абс./%)	26 (61,9%)	7 (53,8%)	25 (30,5%)	0,003
Возраст	63,1±11,33	52,9±9,12	54,0±15,52	0,006
Пол (муж) (абс./%)	12 (28,6%)	6 (46,2%)	30 (36,6%)	0,45
ИМТ (кг/м ²)	32,3±5,14	30,8±6,88	29,6±4,81	0,68
Сопровождающие заболевания (абс./%)				
АГ	35 (83,3%)	9 (69,2%)	41 (50%)	0,002
ИБС	17 (40,5%)	1 (7,7%)	18 (21,95%)	0,024
Болезни легких	6 (14,3%)	1 (7,7%)	7 (8,5%)	0,58
Болезни ЖКТ	10 (23,8%)	5 (38,5%)	35 (42,7%)	0,12
Болезни почек	6 (14,3%)	0 (0%)	6 (7,3%)	0,22
Онкологические болезни	0 (0%)	1 (7,7%)	5 (6,1%)	0,24

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, НУО — нарушения углеводного обмена, СД2 — сахарный диабет 2 типа.

гноз предиабета; все они вошли во вторую основную группу (НУО, предиабет). 82 пациента характеризовались устойчивой нормогликемией на протяжении всего стационарного периода, и они составили контрольную группу лиц без признаков НУО.

Данные об основных демографических показателях и о распространенности коморбидной патологии в группах наблюдения представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, больные с COVID-19 и СД2 были ожидаемо старше, наиболее часто страдали ожирением, артериальной гипертензией (АГ) и ишемической болезнью сердца. Среди них 26 человек (61,9%) имели анамнез диабета, а в 16 случаях (38,1%) диагноз СД2 был поставлен впервые (в т.ч. с учетом повышения гликированного гемоглобина, средние значения которого в группе составили $8,1 \pm 1,79\%$). Поздние осложнения СД (диабетическая полинейропатия нижних конечностей и диабетическая нефропатия) отмечались у 17 больных (40,5%). Сахароснижающая терапия пациентам основной группы назначалась согласно общепринятым рекомендациям; при этом инсулинотерапию получали 20 больных (47,6%), инсулинотерапию в сочетании с препаратами сульфонилмочевины — 5 человек (11,9%), только препараты сульфонилмочевины — 15 (35,7%); двум пожилым пациентам с умеренно выраженной гипергликемией по решению лечащего врача сахароснижающая терапия не проводилась (4,8%).

Как показано в таблице 1, пациенты с предиабетом отличались наиболее молодым возрастом (по данному показателю они были близки к контролю), но при этом характеризовались значительной распространенностью ожирения и АГ, что сближало их скорее с группой лиц с сопутствующим СД2. Частая встречаемость ожирения и АГ во второй основной группе представляется закономерной, с учетом того факта, что и предиабет, и АГ, и висцеральное ожире-

ние являются компонентами метаболического синдрома (МС), характерного для данной категории пациентов. Следует отметить, что каждый из больных второй основной группы имел 2 или более компонента МС. При этом ни один из них не получал сахароснижающей терапии до и во время госпитализации; средний по группе показатель гликированного гемоглобина составил $6,1 \pm 1,64\%$.

Дизайн работы предполагал сравнительную оценку исходных клинических и метаболических показателей у пациентов всех групп наблюдения и отслеживание их в динамике на протяжении госпитализации. Также оценивали частоту неблагоприятных исходов, к которым относили лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и/или смерть пациента. Кроме того, внутри каждой из групп наблюдения исследовали взаимосвязи тяжести COVID-19 с наличием ожирения, маркерами системного воспаления, гиперкоагуляцией, показателями функции печени и почек. Данные корреляционного анализа были важны для определения возможной патогенетической роли ожирения в акселерации характерных для COVID-19 и НУО клинико-лабораторных отклонений.

Оценку тяжести вирусного пневмонита проводили по алгоритму SMRT-CO. Объем повреждения легочной ткани оценивали с помощью компьютерной томографии, сатурацию кислорода (SpO_2) — посредством пульсоксиметрии. Стандартными методами исследовали гематологические показатели и маркеры системного воспаления, в т.ч. С-реактивный белок (СРБ). Гликированный гемоглобин определяли на приборе NycocardReaderII, профиль гликемии — с помощью стационарного лабораторного анализатора.

При статистическом анализе применяли пакеты программ Statistica 12.0 и MedCalc. Для сравнения количественных данных в множественных неза-

Таблица 2

**Динамика клинических и метаболических показателей
в подгруппах больных COVID-19 с сопутствующим СД2, предиабетом и без НУО**

Показатель	СД2 (n=42)	Предиабет (n=13)	Без НУО (n=82)	p
SMRT-СО (баллы)	2,5±1,11	2,2±1,14	2,0±1,14	0,089
Койко-день (дни)	17,0±4,71	15,5±4,63	14,8±5,10	0,038
Лечение (абс./%)				
ГКС	18 (42,9%)	7 (53,8%)	20 (24,4%)	0,028
Биологическая терапия	16 (38,1%)	8 (61,5%)	12 (14,6%)	0,001
Антикоагулянты	42 (100%)	13 (100%)	82 (100%)	1,0
Противовирусные	41 (97,6%)	13 (100%)	81 (98,8%)	0,80
Сатурация (%)				
При поступлении	91,4±5,25	93,5±3,10	93,6±3,71	0,011
День нормализации	10,3±7,08	7,7±5,68	4,8±4,58	0,000
КТ (% повреждения легких)				
При поступлении	49,1±15,49	44,1±19,08	42,1±19,13	0,094
При выписке	44,7±20,24	35,5±18,97	32,0±15,93	0,007
Д-димер (мг/л)				
При поступлении	1,2±1,58	0,7±1,19	0,8±1,02	0,049
3-5 день в стационаре	0,8±1,08	0,4±0,57	0,4±0,44	0,002
День нормализации	8,6±6,66	6,8±7,11	4,5±5,86	0,006
Фибриноген (г/л)				
При поступлении	6,0±1,73	5,3±1,90	5,2±1,49	0,054
3-5 день в стационаре	5,0±1,22	4,6±1,56	4,4±1,31	0,015
День нормализации	11,8±5,94	9,4±6,34	7,5±5,69	0,002
АЛТ (Ед/л)				
При поступлении	38,8±23,54	42,5±38,47	40,5±31,12	0,89
3-5 день в стационаре	85,4±77,05	61,5±64,16	57,9±52,49	0,14
День нормализации	10,6±6,83	8,8±7,17	7,8±6,13	0,092
АСТ (Ед/л)				
При поступлении	46,5±37,86	45,2±37,65	49,6±84,53	0,82
3-5 день в стационаре	63,4±54,66	67,0±45,44	48,3±36,38	0,091
День нормализации	9,5±7,03	8,5±6,35	6,3±6,36	0,037
СРБ (мг/л)				
При поступлении	87,3±78,13	51,9±59,92	65,4±64,64	0,14
3-5 день в стационаре	59,7±53,44	31,8±36,56	17,4±18,70	0,000
День нормализации	12,9±6,40	11,2±4,19	9,1±5,22	0,005
Глюкоза (ммоль/л)				
При поступлении	7,8±2,54	5,9±2,39	4,9±0,83	0,000
Креатинин (мкмоль/л)				
При поступлении	103,5±39,01	87,5±27,29	93,4±42,52	0,19
3-5 день в стационаре	116,7±41,42	100,0±34,45	94,7±30,43	0,002
День нормализации	9,5±7,22	6,3±6,45	4,1±5,63	0,000
ОРИТ (абс./%)	13 (30,95%)	1 (7,7%)	12 (14,6%)	0,050
Летальный исход (абс./%)	4 (9,5%)	0 (0%)	6 (7,3%)	0,52

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспаратаминотрансфераза, ГКС — глюкокортикоиды, КТ — компьютерная томография, НУО — нарушение углеводного обмена, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СРБ — С-реактивный белок.

висимых выборках использовали метод Крускала-Уоллиса, для сопоставления качественных данных — метод Хи-квадрат, для оценки корреляционных взаимосвязей — критерий Спирмена. При описании выборок использовали среднее \pm квадратическое отклонение ($M \pm S$). Различия при $p \leq 0,05$ считали достоверными.

Результаты и обсуждение

В таблице 2 представлены основные показатели, характеризующие клинко-патогенетические осо-

бенности COVID-19 и его исходы в трёх группах наблюдения.

Как видно из таблицы, больные с СД2 имели тенденцию к более тяжелому течению заболевания согласно интегральному показателю SMRT-СО ($p=0,089$), что ассоциировалось с наибольшей продолжительностью госпитализации ($p=0,038$), самым выраженным ($p=0,011$) и затяжным ($p=0,0001$) снижением сатурации кислорода, максимальным процентом поражения легких в начале ($p=0,094$) и в конце ($p=0,007$) госпитализации, а также

с большей нуждаемостью в переводе в ОРИТ ($p=0,050$).

Пациенты с предиабетом по характеристикам тяжести четко занимали промежуточное положение между лицами с СД2 и больными без НУО. Хотя их средний возраст был наиболее молодым, именно они чаще всего нуждались в интенсивной патогенетической терапии, включая назначение глюкокортикоидов ($p=0,028$) и биологических препаратов ($p=0,001$), что косвенно подтверждает нарастание тяжести COVID-19 уже при начальных проявлениях НУО.

Можно отметить однонаправленные изменения выраженности НУО и тяжести COVID-19: худшей с клинической точки зрения была группа больных с максимальной выраженностью гликемических нарушений (СД2); среди лиц с минимальными проявлениями НУО (предиабет) прослеживалась тенденция к несколько меньшей тяжести COVID-19; в группе пациентов без НУО средние значения всех изучаемых характеристик тяжести COVID-19 оказались наименьшими. Полученные результаты хорошо согласуются с некоторыми литературными данными относительно ассоциации между выраженностью дисгликемии и неблагоприятным течением COVID-19: например, доказано, что при сочетании COVID-19 и СД2 лица с хорошим гликемическим контролем имеют значительно меньшую смертность, нежели пациенты с неудовлетворительным контролем гликемии (отношение рисков 0,14) [8]. Другими авторами было показано, что и при отсутствии СД2 транзиторная дисгликемия в страте больных COVID-19 может негативно влиять на клинические исходы [10]. Нельзя исключить, что выявленные нами различия в тяжести течения вирусного пневмонита у больных с СД2 и предиабетом во многом могут определяться разной степенью имеющихся у них гликемических нарушений.

На следующем этапе работы мы провели сравнительный анализ динамики лабораторных данных во всех трех группах наблюдения; в центре внимания были параметры, характеризующие функцию печени, почек, воспалительные сдвиги и состояние системы коагуляции. По результатам ряда исследований, эти лабораторные маркеры имеют большое значение при COVID-19, в т.ч. прогностическое [4, 17].

С патогенетической точки зрения, нарушения коагуляции могли играть особую роль в условиях сочетания COVID-19 и СД2, судя по наибольшим значениям содержания Д-димера и фибриногена при поступлении и на 3-5 дни госпитализации, а также по самым длительным срокам нормализации данных показателей в первой основной группе наблюдения (см. таблица 2). Пациенты с предиабетом по степени нарушения параметров коагуляции были ближе к контрольной группе лиц без НУО, хотя нормализа-

ция основных показателей свертывания крови у них происходила заметно медленнее (в первую очередь Д-димера и фибриногена).

Аналогично, на фоне сопутствующего СД2 уровень креатинина на 3-5 день госпитализации и сроки его нормализации были значимо выше, чем в двух других группах сравнения. По-видимому, патогенетическая роль почечных дисфункций возрастает в условиях манифестного СД2, но менее значима при отсутствии или на начальных стадиях НУО.

Состояние печени во всех трех группах наблюдения оценивалось в т.ч. по уровням трансаминаз (аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы). Как видно из таблицы 2, близкие к статистически значимым межгрупповые различия по степени их повышения были отмечены в отношении концентрации аспартатаминотрансферазы на 3-5 день госпитализации ($p=0,091$), которая оказалась особенно высокой среди пациентов с предиабетом и, чуть менее явно, среди больных с СД2. Поскольку именно в первой и второй основных группах наблюдения имелись большие, по сравнению с контролем, доли пациентов с ожирением (61,9%, 53,8% и 30,5% больных, соответственно, $p=0,003$, см. табл. 1), нельзя исключить определенный вклад характерных для ожирения печеночных нарушений (например, жирового гепатоза) в усугубление клинико-лабораторных нарушений в условиях COVID-19.

Выраженные системные воспалительные сдвиги, по-видимому, типичны для всех пациентов с COVID-19, что подтверждается более чем 10-кратным повышением средних уровней СРБ относительно верхней границы нормы, которое отмечалось при поступлении во всех трех группах наблюдения ($p=0,14$). Однако уже на 3-5 день госпитализации становилось очевидным, что степень и скорость нормализации данного маркера системного воспаления были значимо меньше на фоне НУО (наиболее существенные и стойкие провоспалительные сдвиги были характерны для СД2, но и пациенты с предиабетом в этом плане заметно отличались от контроля в худшую сторону (табл. 2)).

На следующем этапе был проведен корреляционный анализ для уточнения возможного вклада в тяжесть вирусного пневмонита таких факторов, как ожирение, нарушения коагуляции, воспалительные сдвиги, почечные и печеночные дисфункции. С этой целью в каждой группе наблюдения оценивались корреляционные взаимосвязи перечисленных факторов с показателем тяжести пневмонита по алгоритму SMRT-CO. В таблице 3 представлены все результаты, которые выявили статистически значимые взаимосвязи хотя бы в одной из групп наблюдения.

Как видно из таблицы 3, особенностью группы предиабета было наличие сильной корреляционной взаимосвязи между тяжестью вирусного пневмонита

Таблица 3

Корреляционные взаимосвязи индекса SMRT-CO с клинико-лабораторными показателями при поступлении в подгруппах больных COVID-19 с СД2, предиабетом и без НУО

Показатель	СД 2, R (p)	Предиабет, R (p)	Без НУО, R (p)
Ожирение	0,19 (0,21)	0,69 (0,009)	0,04 (0,79)
ФГ	0,43 (0,004)	0,56 (0,045)	0,24 (0,029)
АЛТ	0,22 (0,074)	0,55 (0,046)	0,23 (0,034)
СРБ	0,37 (0,001)	0,50 (0,050)	0,46 (0,001)
Креатинин	0,32 (0,035)	0,18 (0,65)	0,23 (0,034)

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, НУО — нарушения углеводного обмена, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СРБ — С-реактивный белок, ФГ — фибриноген.

и наличием ожирения, при том, что в обеих группах сравнения такой корреляционной зависимости выявлено не было. Кроме того, группу предиабета отличала статистически значимая умеренно выраженная прямая корреляция между тяжестью COVID-19 и уровнем аланинаминотрансферазы, в то время как в группах сравнения эта взаимосвязь была слабой (а при СД2 еще и недостоверной). Вероятно, именно для больных COVID-19 с начальными нарушениями НУО патогенетическая значимость висцерального ожирения особенно велика, что отчасти может быть опосредовано предшествующей дисфункцией печени на фоне МС. После манифестации СД2 относительный вклад ожирения в тяжесть заболевания уменьшается, маскируясь мощным негативным влиянием на метаболические и иммунные процессы собственно диабета.

Наши выводы об особой клинико-патогенетической значимости НУО при сочетании COVID-19 и манифестного СД2 хорошо согласуются с некоторыми мнениями экспертов, которые акцентируют необходимость осуществления гликемического контроля как ключевого компонента ведения больных с МС и COVID-19 [12].

Во всех группах имелись однонаправленные умеренные корреляционные взаимосвязи между тяжестью заболевания и СРБ, что в целом подтверждает клинико-патогенетическую значимость провоспалительных сдвигов при COVID-19, вне зависимости от наличия или отсутствия у больных НУО.

Гиперкоагуляция (по уровню фибриногена) также прямо и статистически значимо коррелировала с тяжестью пневмонита во всех группах. В то же время на фоне любых НУО взаимосвязи между гиперфибриногенемией и индексом SMRT-CO были более сильными (что не исключает особой роли тромбогенных нарушений в случае сочетания COVID-19 с СД2 или предиабетом).

Уровень креатинина демонстрировал слабые корреляционные взаимосвязи с показателем SMRT-CO на фоне СД и среди лиц без НУО, но не в группе предиабета (что может быть связано с отсутствием

больных с сопутствующими заболеваниями почек во второй основной группе наблюдения, см. “Материал и методы”).

Заключение

У больных с НУО любой выраженности инфекция SARS-CoV-2 протекает тяжелее. При этом лица с манифестным СД2 склонны к наиболее тяжелому течению COVID-19, с высокими значениями интегрального показателя SMRT-CO, наибольшей длительностью госпитализации, выраженным и затяжным снижением SpO₂, максимальным процентом поражения легких и нуждаемостью в переводе в ОРИТ. Пациенты с предиабетом по тяжести COVID-19 занимают промежуточное положение между лицами с СД2 и больными без НУО, и часто нуждаются в интенсификации патогенетической терапии, включая назначение биологических препаратов.

Ожирение является весомым фактором риска тяжелого течения COVID-19 среди пациентов с начальными НУО (предиабетом), что может быть отчасти опосредовано предшествующей дисфункцией печени на фоне МС. После манифестации СД2 относительный вклад ожирения в тяжесть заболевания уменьшается, маскируясь мощным негативным влиянием выраженных НУО на метаболические и иммунные процессы. Среди больных без НУО ожирение не ассоциировалось со значимым утяжелением вирусного пневмонита по интегральному показателю SMRT-CO.

Наращение провоспалительных сдвигов и гиперкоагуляции взаимосвязано с утяжелением COVID-19 у больных с и без НУО. При этом наибольшую выраженность и стойкость данные нарушения имели на фоне СД2. У больных с предиабетом показатели коагуляции и маркеры системного воспаления в меньшей степени отличались от контроля, но их нормализация оставалась замедленной.

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

Литература/References

1. Markova TN, Lysenko MA, Ivanova AA, et al. Prevalence of carbohydrate metabolism disorders in patients with new coronavirus infection. *Diabetes mellitus*. 2021;24(3):222-30. (In Russ.) Маркова Т.Н., Лысенко М.А., Иванова А.А. и др. Распространенность нарушений углеводного обмена у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. *Сахарный диабет*. 2021;24(3):222-30. doi:10.14341/DM12712.
2. Hussain S, Baxi H, Chand Jamali M, et al. Burden of diabetes mellitus and its impact on COVID-19 patients: A meta-analysis of real-world evidence [published online ahead of print, 2020 Aug 20]. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(6):1595-602. doi:10.1016/j.dsx.2020.08.014.
3. Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(7):6049-57. doi:10.18632/aging.103000.
4. Belikina DV, Malysheva ES, Petrov AV, et al. COVID-19 in patients with diabetes: clinical course, metabolic status, inflammation, and coagulation disorder. *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2020;12(5):6-18. (In Russ.) Беликина Д.В., Малышева Е.С., Петров А.В. и др. COVID-19 при сопутствующем сахарном диабете: особенности клинического течения, метаболизма, воспалительных и коагуляционных нарушений. *Современные технологии в медицине (СТМ)*. 2020;12(5):6-18. doi:10.17691/stm2020.12.5.01.
5. Peleg AY, Weeraratna T, McCarthy JS, et al. Common infections in diabetes: pathogenesis, management and relationship to glycemic control. *Diabetes Metab Res Rev*. 2007;23(1):3-13. doi:10.1002/dmrr.682.
6. Marfella R, Paolisso P, Sardu C, et al. Negative impact of hyperglycaemia on tocilizumab therapy in Covid-19 patients. *Diabetes Metab*. 2020;46(5):403-5. doi:10.1016/j.diabet.2020.05.005.
7. Hasan SS, Kow CS, Bain A, et al. Pharmacotherapeutic considerations for the management of diabetes mellitus among hospitalized COVID-19 patients. *Expert Opin Pharmacother*. 2021;22(2):229-40. doi:10.1080/14656566.2020.1837114.
8. Zhu L, She ZG, 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.
9. 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.
10. Zhu B, Jin S, Wu L, et al. J-shaped association between fasting blood glucose levels and COVID-19 severity in patients without diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;168:108381. doi:10.1016/j.diabres.2020.108381.
11. Cai Q, Chen F, Wang T, et al. Obesity and COVID-19 severity in a designated hospital in Shenzhen, China. *Diabetes Care*. 2020;43(7):1392-8. doi:10.2337/dc20-0576.
12. Bansal R, Gubbi S, Muniyappa R. Metabolic Syndrome and COVID 19: Endocrine-Immune-Vascular Interactions Shapes Clinical Course. *Endocrinology*. 2020;161(10):bqaa112. doi:10.1210/endo/bqaa112.
13. Richard C, Wadowski M, Goruk S, et al. Individuals with obesity and type 2 diabetes have additional immune dysfunction compared with obese individuals who are metabolically healthy. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2017;5(1):e000379. doi:10.1136/bmjdr-2016-000379.
14. Parameswaran K, Todd DC, Soth M. Altered respiratory physiology in obesity. *Can Respir J*. 2006;13(4):203-10. doi:10.1155/2006/834786.
15. Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. International register "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors" (AKTIV SARS-CoV-2): analysis of 1,000 patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4165. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Международный регистр "Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)": анализ 1000 пациентов. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4165. doi:10.15829/1560-4071-2020-4165.
16. Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. International register "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors" (AKTIV) and the register "Analysis of hospitalizations of comorbid patients infected during the second wave of SARS-CoV-2 outbreak" (AKTIV 2). *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(3):4358. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Международный регистр "Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2" (АКТИВ) и регистр "Анализ госпитализаций Коморбидных пациентов Инфицированных в период второй волны SARS-CoV-2" (АКТИВ 2). *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(3):4358. doi:10.15829/1560-4071-2021-4358.
17. Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. International register "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors" (AKTIV SARS-CoV-2): analysis of predictors of short-term adverse outcomes in COVID-19. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4470. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Международный регистр "Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2" (АКТИВ SARS-CoV-2): анализ предикторов неблагоприятных исходов острой стадии новой коронавирусной инфекции. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4470. doi:10.15829/1560-4071-2021-4470.