

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛУЧАЕМОЙ ТЕРАПИИ И НАЛИЧИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА



© Т.Ю. Демидова¹, К.Г. Лобанова^{1*}, С.Н. Переходов², М.Б. Анциферов³

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва

²ГКБ имени В.П. Демидова, Москва

³Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы, Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Сахарный диабет 2 типа (СД2) является независимым фактором риска развития неблагоприятных клинических исходов у пациентов с COVID-19. На данный момент накоплено недостаточно данных, оценивающих эффективность и безопасность использования лекарственных препаратов для лечения COVID-19, особенно у пациентов с СД2.

ЦЕЛЬ. Целью исследования являлось выявление ассоциативной связи между используемыми лекарственными препаратами и клиническими исходами пациентов с COVID-19 и СД2.

МЕТОДЫ. Проведен ретроспективный анализ клинических исходов 1753 пациентов с ПЦР-положительным COVID-19, которые были госпитализированы в перепрофилированные отделения многопрофильной городской клинической больницы им В.П. Демидова в период с 23.03.2020 по 01.06.2020 гг.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Общее количество пациентов — 1753, из которых 311 (17,7%) — пациенты с СД2. Терапию по поводу COVID-19 получали 92,6% пациентов. При этом 91,4% пациентов получали антибиотики (АБ), 61,5% — бронхолитики, 56,6% — инъекционные антикоагулянты (АК), 45,2% — гидроксихлорохин, 6,3% — противовирусные препараты (ПВП), 5,4% — пероральные АК, 4,6% — глюкокортикостероиды (ГКС), 1,9% — тоцилизумаб. Снижение риска смерти пациентов с COVID-19 отмечалось на фоне терапии АБ (OR 0,07; 95% ДИ 0,05–0,11; $p < 0,05$), бронхолитиками (OR 0,12; 95% ДИ 0,08–0,18; $p < 0,05$) и инъекционными АК (OR 0,47; 95% ДИ 0,34–0,67; $p < 0,05$). При этом среди пациентов с СД2 по сравнению с пациентами без СД2 отмечалось более выраженное снижение риска смерти на фоне терапии инъекционными АК: среди пациентов с СД2 риск смерти снижался в 2,6 раза (OR 0,39; 95% ДИ 0,21–0,73; $p < 0,05$), среди пациентов без СД2 — в 2,1 раза (OR 0,47; 95% ДИ 0,31–0,71; $p < 0,05$). Терапия ПВП ассоциировалась с увеличением шансов смерти как среди пациентов без СД2 (OR 2,64; 95% ДИ 1,44–4,86; $p < 0,05$), так и среди пациентов с СД2 (OR 4,98; 95% ДИ 2,11–11,75; $p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Значимое снижение риска смерти среди пациентов с COVID-19 отмечалось на фоне терапии АБ, бронхолитиками, инъекционными АК. Увеличение риска смерти отмечалось на фоне терапии ПВП.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19; сахарный диабет 2 типа; гидроксихлорохин; антибактериальная терапия; противовирусная терапия; тоцилизумаб; антикоагулянтная терапия; летальность

CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH COVID-19 DEPENDING ON THE TREATMENT RECEIVED AND THE PRESENCE OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS

© Tatiana Y. Demidova¹, Kristina G. Lobanova^{1*}, Sergey N. Perekhodov², Michail B. Antsiferov³

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

²Demikhov City Clinical Hospital, Moscow, Russia

³Endocrinological Dispensary of the Moscow City Health Department, Moscow, Russia

BACKGROUND. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is an independent risk factor for adverse clinical outcomes in patients with Covid-19. There is currently insufficient data evaluating the efficacy and safety of drugs for the treatment of COVID-19, especially in patients with T2DM.

AIM. The aim of study was to identify an associative relationship between the drugs used and the clinical outcomes of patients with Covid-19 and T2DM.

MATERIALS AND METHODS. A retrospective analysis of the clinical outcomes of 1753 patients with COVID-19 who were hospitalized to the redesignated departments of multidisciplinary city clinical hospital in the period from 23.03.2020 to 01.06.2020.

RESULTS. The total number of patients is 1,753, of which 311 (17.7%) are patients with DM2. 92.6% of patients received treatment for COVID-19. At the same time, 91.4% of patients received antibiotics (a/b), 61.5% — bronchodilators, 56.6% — injectable anticoagulants (a/c), 45.2% — hydroxychloroquine, 6.3% — antiviral drugs, 5.4% — oral a/c, 4.6% — glucocorticosteroids (GCS), 1.9% — Tocilizumab.



Decrease of risk of death among patients with COVID-19 was as the therapy of a/b (OR 0.07, 95% CI 0.05–0.11, $p<0.05$), bronchodilators (OR 0.12, 95% CI 0.08–0.18, $p<0.05$) and injection a/c (OR 0.47, 95% CI 0.34–0.67, $p<0.05$). At the same time, among patients with DM2, compared with patients without DM2, there was a more pronounced reduction in the risk of death during injectable a/c therapy: among patients with DM2, the risk of death decreased by 2.6 times (OR 0.39, 95% CI 0.21–0.73, $p<0.05$), among patients without DM2 — by 2.1 times (OR 0.47, 95% CI 0.31–0.71, $p<0.05$). Antiviral drugs was associated with an increased chance of death among patients without DM2 (OR 2.64, 95% CI 1.44–4.86, $p<0.05$) and among patients with DM2 (OR 4.98, 95% CI 2.11–11.75, $p<0.05$).

CONCLUSION. A significant decrease of the risk of death among patients with COVID-19 was as the therapy of a/b, bronchodilators, and injectable a/c. An increase of the risk of death was observed during therapy with antiviral drugs.

KEYWORDS: COVID-19; type 2 diabetes mellitus; hydroxychloroquine; antibacterial therapy; antiviral therapy; tocilizumab; anticoagulant therapy; mortality

ОБОСНОВАНИЕ

Коронавирусная инфекция 2019 (COVID-19) — инфекционное заболевание, возникающее в результате инфицирования вирусным агентом SARS-CoV-2 и характеризующееся поражением дыхательных путей: верхних дыхательных путей (ВДП) при легком течении заболевания и развитием интерстициальной пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) при тяжелом течении заболевания [1].

Клиническое развитие интерстициальной пневмонии при COVID-19 протекает в три фазы. Первая фаза, или фаза ранней инфекции, возникает после трансмиссии вирусных агентов в эпителиоциты ВДП и пневмоциты 2 типа [2, 3]. Данная фаза характеризуется неконтролируемой репликацией вирусных частиц на фоне задержки интерферонового ответа. Продолжительность данной фазы, как правило, не превышает 5 сут [4]. Клинически фаза ранней инфекции проявляется лихорадкой, миалгией, сухим кашлем, болью в горле, головной болью, слабостью [3]. Вторая фаза, или легочная, характеризуется прямым цитопатическим действием вируса SARS-CoV-2 на пневмоциты 2 типа и эндотелиоциты легочных сосудов, что способствует повреждению альвеолярной базальной мембраны и активации апоптоза клеток-мишеней [4]. Также особенностью второй фазы является активация врожденного иммунитета, что приводит к гиперпродукции оксида азота, трансформирующего фактора роста- β , интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) моноцитами, макрофагами и нейтрофилами, инфильтрирующими легочную ткань [4, 5]. Гиперпродукция биологически активных пептидов способствует вазодилатации, повышенной проницаемости легочных сосудов, микрососудистой гиперкоагуляции. Тромбоз легочных сосудов приводит к увеличению мертвого пространства дыхательных путей, что клинически проявляется симптомами гипоксии: одышкой, тахипноэ, тахикардией. Так как легочная фаза характеризуется неадекватной активацией врожденного иммунитета, то по мере синтеза биологически активных пептидов увеличивается трансмиссия вирусных агентов через аэрогеоматический барьер, развивается виремия [5]. Заболевание переходит в третью фазу, или фазу гипервоспаления. Фаза гипервоспаления, как правило, возникает на 9–12-й день после появления первых клинических симптомов и характеризуется системной гиперпродукцией цитокинов: ИЛ-6, ИЛ-1, ИЛ-8, ИЛ-17, ФНО- α [4]. В результате «цитокинового шторма» развиваются системная эндотели-

альная дисфункция, микрососудистая гиперкоагуляция. Клинически данная фаза проявляется развитием ОРДС, септического шока, полиорганной недостаточности, диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, вторичных бактериальных инфекций [3].

Учитывая особенности клинического течения COVID-19, лечение пациентов с данным заболеванием должно включать не только симптоматическую терапию и терапию, направленную на предупреждение трансмиссии и репликации вирусных агентов в клетках-мишенях, но и иммуносупрессивную, противовоспалительную, антикоагулянтную, антибактериальную терапию. На данный момент накоплено недостаточно данных, оценивающих эффективность и безопасность использования лекарственных препаратов для лечения COVID-19, особенно у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2).

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью исследования являлось выявление ассоциативной связи между используемыми лекарственными препаратами и клиническими исходами пациентов с COVID-19 и СД2.

МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Все пациенты, включенные в исследование, были госпитализированы в перепрофилированные отделения многопрофильной городской клинической больницы (ГКБ) им В.П. Демикова.

Время исследования. В анализируемую группу вошли пациенты, госпитализированные в период с 23.03.2020 по 01.06.2020 гг. (во время первой волны коронавирусной инфекции).

Исследуемые популяции (одна или несколько)

Проведен ретроспективный анализ данных медицинской документации 1753 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 путем обнаружения вирусного агента SARS-CoV2 в мазках из зева методом полимеразной цепной реакции. Все пациенты были разделены на 2 группы: без сопутствующего СД2 и с наличием СД2. Отличительной особенностью проведенного исследования являлась оценка клинических исходов «выписан/умер» у пациентов с тяжелыми клиническими проявлениями заболевания, которым требовалось стационарное лечение.

Критерии включения. Подтвержденный диагноз COVID-19 путем обнаружения вирусного агента SARS-CoV2 в мазках из зева методом полимеразной цепной реакции; госпитализация в перепрофилированные отделения многопрофильной городской клинической больницы им В.П. Демикова в период с 23.03.2020 по 01.06.2020 гг. (во время первой волны коронавирусной инфекции).

Критерии исключения: наличие сопутствующего СД 1 типа.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции (или нескольких выборок из нескольких изучаемых популяций)

Анализируемая группа была сформирована методом сплошной выборки: все пациенты, госпитализированные в ГКБ им. В.П. Демикова во время первой волны коронавирусной инфекции с подтвержденным диагнозом COVID-19, были включены в ретроспективный анализ.

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое наблюдательное ретроспективное исследование пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19, которые были госпитализированы в перепрофилированные отделения ГКБ им. В.П. Демикова. Всем пациентам, госпитализированным по поводу COVID-19, проводился клинико-лабораторный мониторинг вплоть до достижения клинического исхода заболевания: выздоровление или смерть. Пациенты, включенные в ретроспективный анализ, были разделены на 2 группы: с наличием сопутствующего СД2 и без СД2. Проводилась сравнительная оценка клинических исходов пациентов без СД2 и с СД2 в зависимости от получаемой лекарственной терапии.

Описание медицинского вмешательства

Все пациенты, госпитализированные в многопрофильную ГКБ им. В.П. Демикова ДЗ г. Москвы по поводу COVID-19, получали лечение по поводу основного (COVID-19) и сопутствующих заболеваний (СД2, АГ, дислипидемии и т.д.). На фоне лечения проводился клинико-лабораторный мониторинг вплоть до наступления исхода заболевания: выздоровление или смерть.

Методы

Проведен анализ медицинских карт пациентов, госпитализированных в ГКБ им. В.П. Демикова во время первой волны коронавирусной инфекции. Алгоритм диагностики сопутствующих заболеваний основан на анализе данных медицинской документации. Информация о получаемой терапии и клинических исходах пациентов также получена из медицинских карт пациентов.

Статистический анализ

Статистический анализ выполнялся в программе STATISTICA 10.0. Проверка нормальности распределения количественных признаков проводилась при помощи критерия Колмогорова–Смирнова ($n > 50$) или критерия Шапиро–Уилка ($n < 50$). Для описания признаков с нормальным распределением использовали среднее значение с указанием 95% доверительного интервала (ДИ). При описании признаков с ненормальным распределением использовали медиану с указанием меж-

квартильного диапазона [25-й и 75-й процентиля]. Данные из совокупностей с нормальным распределением сравнивались с помощью t-критерия Стьюдента. Данные из совокупностей с ненормальным распределением сравнивались по критерию Манна–Уитни. Сравнение качественных данных проводилось при использовании таблиц сопряженности по критерию χ^2 Пирсона и точному критерию Фишера. Различия расценивались как статистически значимые при $p < 0,05$. Частота выявления клинических исходов «выздоровление» или «смерть» в зависимости от наличия/отсутствия признака оценивалась на основании определения отношения шансов (OR). Для оценки значимости OR рассчитывались границы 95% ДИ. Статистическая значимость оценивалась как достоверная при $p < 0,05$. Общая летальность рассчитывалась как процентное отношение умерших пациентов к количеству заболевших COVID-19.

Этическая экспертиза

Проверка протокола исследования этическим комитетом не осуществлялась ввиду того, что ретроспективный анализ проводился на основании данных медицинской документации, существовавшей до начала исследовательского проекта, следовательно, какая-либо возможность идентификации испытуемых была исключена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общее количество пациентов — 1753, из которых 909 пациентов (51,85%) — мужчины, 844 пациента (48,15%) — женщины. Средний возраст пациентов, включенных в ретроспективный анализ, составил $57,29 \pm 15,04$ года. Медиана индекса массы тела (ИМТ) для пациентов без СД2 составила $30,9 [24,3; 37,0]$ кг/м², для пациентов с СД2 — $31,2 [29,4; 31,9]$ кг/м². Признаки поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии, соответствующие критериям COVID-19, были выявлены у 1655 (94,4%) пациентов. При этом поражение легочной ткани до 25% отмечалось в 17,7% случаев ($n=310$); от 25 до 50% — в 39,3% случаев ($n=689$); от 50 до 75% — в 23,5% случаев ($n=412$); более 75% — в 2,1% случаев ($n=37$). У 17,5% пациентов ($n=206$) степень поражения легочной ткани не уточнялась. Среди пациентов с COVID-2019 у 1143 (65,2%) отмечалось хотя бы одно сопутствующее заболевание. Из общего количества пациентов с COVID-2019 42,8% пациентов имели артериальную гипертензию, 19,3% — ишемическую болезнь сердца, 17,7% — СД2, 12,8% — хроническую болезнь почек, 10,4% — ожирение, 2,2% — хроническую обструктивную болезнь легких, 2,2% — бронхиальную астму, 1,8% — злокачественные образования.

Всего выписаны 1596 пациентов (91,0%): 1335 пациентов без СД2 (76,1%) и 261 пациент с СД2 (14,9%); умерли 157 пациентов (7,9%): 107 пациентов без СД2 (6,1%) и 50 пациентов с СД2 (2,8%). Летальность пациентов без СД2 составила 7,4%. В случае если COVID-19 сопутствовал СД2, летальность достигала 16,1%. Средний возраст умерших пациентов, включенных в исследование, составил $70,8 (68,1; 73,5)$ года — без СД2 и $70,9 (68,2; 73,7)$ года — при СД2. Летальность среди мужчин без СД2 составила 7,8%, с СД2 — 17,5%. Летальность среди женщин без СД2 не превышала 7,0% и составляла 14,9% при наличии

сопутствующего СД2. Длительность госпитализации умерших пациентов без СД2 в среднем составляла 9 [6; 15] койко-дней, умерших пациентов с СД2 — 7,5 [4; 11] койко-дней. Таким образом, наличие СД2 существенно увеличивало риск смерти у пациентов с COVID-19. Общая характеристика пациентов представлена в табл.1.

По результатам ретроспективного анализа данных медицинской документации в общей выборке было выявлено, что у 120 пациентов (6,84%) на фоне COVID-19 развилась реактивная гипергликемия, которая ассоциировалась с более высоким процентом летальности. Так, при гликемии натощак менее 6,1 ммоль/л летальность составляла 4,1%, при гликемии более 7,0 ммоль/л — 10,8%. При этом среди пациентов с СД2, которые имели гликемию натощак более 7,0 ммоль/л, летальность достигала 15,6%, что значительно выше летальности пациентов с реактивной гипергликемией (10,8%), $p < 0,001$. Таким образом, неблагоприятные клинические исходы COVID-19 коррелируют с уровнем гликемии пациентов. Это определяет необходимость постоянного мониторинга уровня глюкозы в крови на фоне проводимого лечения не только среди групп с установленным диагнозом СД2, но и среди пациентов, не имеющих углеводных нарушений.

При оценке влияния воспалительного ответа на клинические исходы пациентов с COVID-19 было выявлено, что лейкоцитоз, лимфопения и повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) в дебюте заболевания были ассоциированы с большим процентом летальности, особенно среди пациентов с СД2. Летальность пациентов при уровне лейкоцитов $4-10 \times 10^9$: 4,4% — без СД2 и 11,3% — на фоне СД2; при уровне лейкоцитов более 10×10^9 : 17,5% — без СД2 и 21% — на фоне СД2, разница статистически незначима. Летальность при уровне лимфоцитов 17–38%: 5,6% — без СД2 и 8,2% — на фоне СД2, при уровне лимфоцитов менее 17%: 14,6% — без СД2 и 32,7% — на фоне СД2, $p < 0,005$. Летальность при уровне СРБ менее 0,5 мг/л: 0% — без СД2 и 16,7% — на фоне СД2, при уровне СРБ более 0,5 мг/л: 6,4% — без СД2 и 14,2% — на фоне СД2, разница статистически незначима. Полученные данные указывают на то, что пациенты с СД2 имеют более высокий риск тяжелого течения и неблагоприятных клинических исходов COVID-19 ввиду более выраженной амплитуды воспалительного ответа (повышение СРБ на фоне лейкоцитоза и лимфопении) по сравнению с пациентами, не имеющими СД2.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов с COVID-19

Признак	Число исходов		Летальность, %		p
	выздоровление ¹	смерть ¹	без СД2 ²	СД2 ²	
Пациенты, n=1753	91,0% (1596 из 1753)	9,0% (157 из 1753)	7,4% (107 из 1442)	16,1% (50 из 311)	$p_2=0,000001$
пол: мужской	90,8% (825 из 909)	9,2% (84 из 909)	7,8% (60 из 772)	17,5% (24 из 137)	$p_2=0,000283$
пол: женский	91,4% (771 из 844)	8,6% (73 из 844)	7,0% (47 из 670)	14,9% (26 из 174)	$p_2=0,000918$
Возраст, лет	56 (55,2; 56,7)	70,7 (68,6; 72,7)	70,8 (68,1; 73,5)	70,9 (68,2; 73,7)	$p_1=0$
Длительность госпитализации, сут	11 [9; 15]	8 [5; 15]	9 [6; 15]	7,5 [4; 11]	$p_1=0$ $p_2=0,024490$
ИМТ, кг/м ²	32,9 (30,9; 34,9)	31,2 [24,7; 37,0]	30,9 [24,3; 37,0]	31,2 [29,4; 31,9]	
АД сист., мм рт.ст.	120 [120; 130]	130 [110; 132]	122,5 [110; 130]	130 [110; 140]	
АД диаст., мм рт.ст.	80 [70; 80]	72 [68; 80]	70 [68; 80]	76,0 (71,6; 80,3)	
рСКФ (СКД-EPI), мл/мин/1,73 м ²	70,2 [57,5; 83,0]	49,5 (45,0; 54,0)	50,4 (44,6; 56,1)	47,8 (40,6; 54,9)	$p_1=0$
Гемоглобин, г/л	141 [130; 151]	131,0 [111,0; 142,0]	128 [111; 146]	133,5 [119,5; 141,5]	
Холестерин общий, ммоль/л	3,9 [3,2; 4,5]	3,2 [2,6; 4,1]	3,1 [2,8; 4,0]	3,3 [2,4; 4,5]	
Курение	88,7% (55 из 62)	11,3% (7 из 62)	9,1% (5 из 55)	28,6% (2 из 7)	

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; АД сист. — систолическое артериальное давление; АД диаст. — диастолическое артериальное давление; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации. p_1 — уровень значимости между группами выздоровевших и умерших пациентов; p_2 — уровень значимости между группами умерших пациентов без СД2 и с СД2. Наблюдаемые различия оценивались как статистически значимые при $p < 0,05$; при $p \geq 0,05$ уровень значимости не указывался.

При анализе показателей коагуляции у пациентов с COVID-19 было отмечено, что более высокий процент летальности отмечался при повышении уровня D-димера и снижении активированного частичного тромбoplastинного времени (АЧТВ), особенно у пациентов с СД2. Летальность при повышении уровня D-димера отмечалась в 8,0% случаев у пациентов без СД2 и в 28,6% случаев среди пациентов с СД2, разница статистически незначима ввиду недостаточности имеющихся данных.

Летальность на фоне снижения АЧТВ достигала 10,3% у пациентов без СД2, 27,3% — при СД2, разница статистически незначима. Таким образом, сопутствующий СД2 ухудшал исходы пациентов с нарушениями процессов свертываемости крови, которые возникали на фоне COVID-19. Летальность пациентов с COVID-19 в зависимости от показателей гликемии, маркеров воспалительного ответа и параметров коагуляции представлена в табл. 2.

Таблица 2. Летальность пациентов с COVID-19 в зависимости от показателей гликемии, маркеров воспалительного ответа и параметров коагуляции

Признак	Число исходов		Летальность, %		p
	выздоровление ¹	смерть ¹	без СД2 ²	СД2 ²	
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,7 [5,1; 7,0]	7,2 [5,6; 9,3]	6 [5,4; 7,7]	10,2 [7,2; 15,9]	p ₁ =0,000015 p ₂ =0,000116
<6,1	95,9% (471 из 491)	4,1% (20 из 491)	3,7% (17 из 455)	8,3% (3 из 36)	p ₁ =0,000917
6,1–7,0	97,2% (106 из 109)	2,8% (3 из 109)	1,1% (1 из 92)	11,8% (2 из 17)	p ₂ =0,013425
≥7,0	86,9% (199 из 229)	13,1% (30 из 229)	10,8% (13 из 120)	15,6% (17 из 109)	p ₁ =0,000001
Лейкоциты, ×10⁹	6,7 [5,2; 9,6]	10,4 [6,6; 101]	10,4 [6,0; 101]	10,55 [7,5; 101]	
Менее 4	92,8% (103 из 111)	7,2% (8 из 111)	6,9% (7 из 101)	10% (1 из 10)	p ₁ =0
4–10 (норма)	94,5% (1112 из 1177)	5,5% (65 из 1177)	4,4% (43 из 982)	11,3% (22 из 195)	p ₁ =0 p ₂ =0,000116
Более 10	81,6% (186 из 228)	18,4% (42 из 228)	17,5% (29 из 166)	21% (13 из 62)	p ₁ =0
Лимфоциты, %	26,6 [19,6; 35,2]	29,0 [20,7; 36,7]	30,2 [21,3; 36]	27,3 [19,1; 38,2]	
Менее 17	91,5% (212 из 260)	18,5% (48 из 260)	14,6% (30 из 205)	32,7% (18 из 55)	p ₁ =0 p ₂ =0,002134
17–38 (норма)	94% (902 из 960)	6% (58 из 960)	5,6% (44 из 790)	8,2% (14 из 170)	p ₁ =0
Более 38	97% (252 из 260)	3% (8 из 260)	1,7% (4 из 229)	10,8% (4 из 37)	p ₁ =0 p ₂ =0,003267
СРБ, мг/л	49,6 [18; 100,7]	118,6 [53,7; 204,6]	107 [48,8; 191,6]	145,2 [71,7; 212,7]	p ₁ =0
Менее 0,5 (норма)	98,1% (51 из 52)	1,9% (1 из 52)	0% (0 из 46)	16,7% (1 из 6)	p ₂ =0,005176
Более 0,5	92,1% (962 из 1045)	7,9% (83 из 1045)	6,4% (54 из 841)	14,2% (29 из 204)	p ₂ =0,000221
D-димер, нг/мл	373 [290; 516]	665,5 [216,5; 1299,5]	1299,5 [999; 1600]	216,5 [101; 332]	
Менее 250 (норма)	100% (5 из 5)	0%	0%	-	
Более 250	87,5% (28 из 32)	12,5% (4 из 32)	8% (2 из 25)	28,6% (2 из 7)	
АЧТВ, с	30,8 [27,6; 35,3]	32,4 [27,8; 38,8]	33,1 [29,3; 40,9]	31 [25,8; 38,6]	
Менее 24,3	86% (43 из 50)	14% (7 из 50)	10,3% (4 из 39)	27,3% (3 из 11)	p ₁ =0,025649
24,3–35 (норма)	93% (468 из 503)	7% (35 из 503)	5,8% (23 из 400)	11,7% (12 из 103)	p ₁ =0,025649 p ₂ =0,035838
Более 35	87,4% (181 из 207)	12,6% (26 из 207)	10,5% (18 из 171)	22,2% (8 из 36)	p ₁ =0,025649

Примечание: p₁ — уровень значимости между группами выздоровевших и умерших пациентов; p₂ — уровень значимости между группами умерших пациентов без СД2 и с СД2. Наблюдаемые различия оценивались как статистически значимые при p<0,05; при p≥0,05 уровень значимости не указывался.

Основными причинами смерти госпитализированных пациентов с COVID-19 являлись тяжелые проявления осложнений вирусной инфекции. Осложнения новой коронавирусной инфекции, к которым мы отнесли тромбозы и тромбоэмболии, сепсис, ОРДС, острую почечную недостаточность (ОПН) и полиорганную недостаточность, развивались у 5,0% пациентов в общей выборке. Среди пациентов с СД2 встречаемость осложнений COVID-19 достигала 8,7%. При этом тромботические осложнения (тромбозы, тромбоэмболии) развивались у 3,6% пациентов без СД2 и у 7,4% пациентов с СД2, полиорганная недостаточность встречалась у 1,73% пациентов без СД2 и у 4,5% пациентов с СД2, развитие ОПН — 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. Таким образом, наиболее частыми осложнениями у пациентов с COVID-19 были тромботические осложнения, полиорганная недостаточность и сепсис. При этом более высокая распространенность осложнений отмечалась в группе пациентов с СД2. Это подтверждает тот факт, что гипергликемия ассоциирована с более тяжелым течением COVID-19.

Лечение COVID-19: частота встречаемости терапии и летальность пациентов

Из общего количества пациентов, получающих терапию по поводу COVID-19, 91,4% пациентов получали антибиотики (АБ), 61,5% — бронхолитики, 53,6% — инъекционные антикоагулянты (АК), 45,2% — гидроксихлорохин, 6,3% — противовирусные препараты (ПВП), 5,4% — пероральные (per os) АК, 4,6% — глюкокортикостероиды (ГКС), 1,9% — тоцилизумаб. Также 6,1% пациентов находились на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), 5,6% получали кислородотерапию. Частота назначения терапии среди пациентов с COVID-19 представлена на рис. 1.

У пациентов с COVID-19 вне зависимости от наличия или отсутствия СД2 статистически значимое снижение летальности ассоциировалось с терапией гидроксихлорохином (без терапии — 13,2%, на фоне лечения — 3,8%, $p<0,001$), АБ (без терапии — 44,7%, на фоне лечения — 5,6%, $p<0,001$), бронхолитиками (без терапии — 19,0%, на фоне лечения — 2,7%, $p<0,001$) и инъекционными АК (без терапии — 12,2%, на фоне лечения — 6,2%, $p<0,001$). Статистически значимой разницы в отношении летальности пациентов с COVID-19, получающих ГКС и per os АК, выявлено не было. Использование ПВП и тоцилизумаба у пациентов с COVID-19 ассоциировалось с более высоким процентом летальности. Так, на фоне приема ПВП летальность достигала 22,5%. В случае отсутствия приема ПВП летальность не превышала 8,0%, $p<0,001$. Аналогично, на фоне приема тоцилизумаба летальность среди пациентов с COVID-19 достигала 21,2%, при отсутствии приема препарата летальность составляла 8,7%, $p=0,012$.

При сравнении клинических исходов пациентов без СД2 и с СД2 было выявлено, что наличие СД2 было ассоциировано с более высоким риском летальности ($p<0,001$). Так, летальность пациентов без СД2 на фоне терапии по поводу COVID-19 составляла 4,7%; летальность пациентов с СД2, получающих лечение по поводу COVID-19, достигала 12,3%. При этом в группе пациентов с СД2 по сравнению с пациентами без СД2 отмечалось статистически значимое увеличение летальности пациентов на фоне лечения бронхолитиками (7,3% против 1,8%; $p<0,001$); гидроксихлорохином (9,0% против 3,0%; $p=0,003$); АБ (11,5% против 4,4%; $p<0,001$); ПВП (44,0% против 16,3%; $p=0,003$) и инъекционными АК (10,9% против 5,0%; $p=0,003$). Несмотря на то, что на фоне терапии ГКС отмечалось увеличение летальности в группе пациентов с СД2 (16,7% против 7,2%), статистической значимости выявлено не было. На фоне терапии тоцилизумабом и per os АК отмечалось некоторое снижение летальности (в 1,3 и в 2 раза соответственно) в группе



Рис. 1. Частота назначения терапии среди пациентов с COVID-19.

пациентов с СД2 по сравнению с пациентами без СД2, однако значимость не была подтверждена ввиду недостаточной выборки пациентов. Летальность пациентов на фоне лечения COVID-19 представлена на рис. 2.

Вероятность выздоровления/смерти в зависимости от получаемой терапии

Вероятность выздоровления/смерти в зависимости от получаемого лечения оценивалась в трех группах

на основании расчета OR: в общей группе (n=1753), среди пациентов без СД2 (n=1442), среди пациентов с СД2 (n=311).

При сравнении OR выздоровления/смерти в общей группе было выявлено, что значимое снижение риска смерти отмечалось на фоне терапии гидроксихлорохином (OR 0,26; 95% ДИ 0,17–0,39; $p<0,05$), АБ (OR 0,07; 95% ДИ 0,05–0,11; $p<0,05$), бронхолитиками (OR 0,12; 95% ДИ 0,08–0,18; $p<0,05$) и инъекционными АК

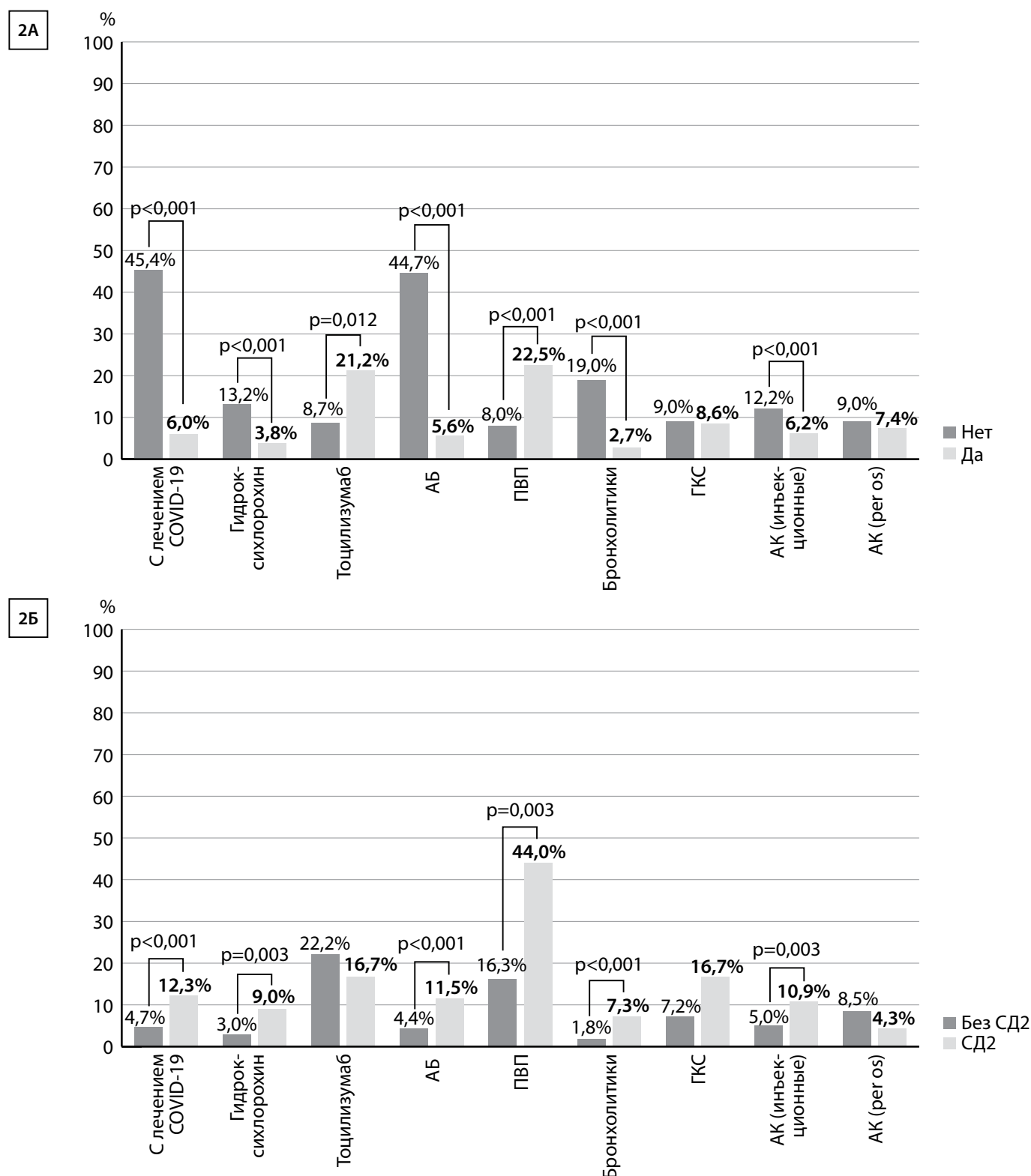


Рис. 2. Летальность пациентов на фоне лечения COVID-19. 2А — общая летальность пациентов на фоне лечения COVID-19; 2Б — летальность пациентов с сахарным диабетом 2 типа и без сахарного диабета 2 типа на фоне лечения COVID-19.

Примечание: АБ — антибиотики; ПВП — противовирусные препараты; ГКС — глюкокортикостероиды; АК — антикоагулянты; per os — перорально.

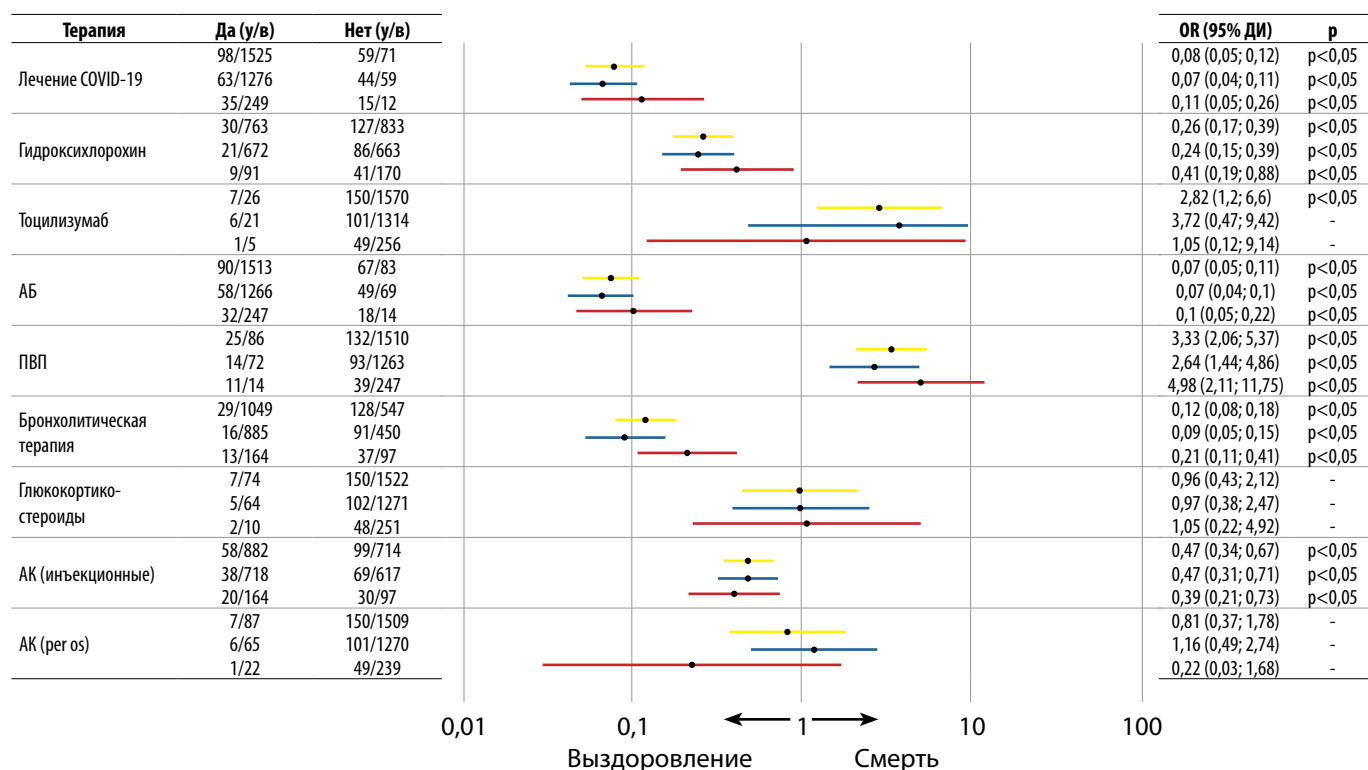


Рис. 3. Вероятность развития выздоровления/смерти в зависимости от получаемой терапии.

Примечание: желтая линия — OR общей группы (n=1753), синяя линия — OR пациентов без СД2 (n=1442), красная линия — OR пациентов с СД2 (n=311). Наблюдаемые различия оценивались как статистически значимые при $p<0,05$; при $p\geq 0,05$ указывался прочерк «-». Сокращения: АБ — антибиотики; ПВП — противовирусные препараты; АК — антикоагулянты; per os — перорально; у — умер, в — выздоровел.

(OR 0,47; 95% ДИ 0,34–0,67; $p<0,05$). При этом среди пациентов с СД2 по сравнению с пациентами без СД2 отмечалось более выраженное снижение риска смерти на фоне терапии инъекционными АК: среди пациентов с СД2 риск смерти снижался в 2,6 раза (OR 0,39; 95% ДИ 0,21–0,73; $p<0,05$), среди пациентов без СД2 — в 2,1 раза (OR 0,47; 95% ДИ 0,31–0,71; $p<0,05$).

Терапия ПВП среди госпитализированных пациентов ассоциировалась с увеличением шансов смерти во всех группах в среднем в 3 раза: OR 3,33; 95% ДИ 2,06–5,37; $p<0,05$ — для общей группы. Назначение тоцилизумаба увеличивало шанс смерти в общей группе в 2,8 раза (OR 2,82; 95% ДИ 1,2–6,6; $p<0,05$) преимущественно за счет увеличения риска смерти среди пациентов без СД2 (OR 3,7; 95% ДИ 0,47–9,42). Среди пациентов с СД2 терапия тоцилизумабом не влияла на клинические исходы (OR 1,05; 95% ДИ 0,12–9,14), однако статистическая значимость не была подтверждена. Вероятность развития выздоровления/смерти в зависимости от получаемой терапии представлена на рис. 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведен ретроспективный анализ данных медицинской документации 1753 пациентов с ПЦР-положительным диагнозом COVID-19, из которых 311 пациентов имели СД2. В исследовании проводилось сравнение клинических исходов «выздоровление/смерть» между группами пациентов с СД2 и без СД2 на фоне получаемой терапии. Особенностью исследуемой выборки являлось то, что данные пациенты были госпитализированы в перепрофилированные под COVID-19 отделения ввиду тяжелого соматического состояния в первую волну коронавирусной инфекции (с 23.03.2020 по 01.06.2020 гг.).

Учитывая тот факт, что причиной развития COVID-19 является вирусный агент SARS-CoV-2, в настоящее время активно обсуждается использование ПВП в качестве основного лечения заболевания. Однако, по данным большинства опубликованных исследований, ПВП не улучшают клиническую симптоматику и исходы COVID-19 [6–9]. В нашем исследовании прием ПВП ассоциируется с увеличением риска развития неблагоприятных исходов, особенно в группе пациентов с СД2: увеличение риска смерти в 2,6 раза среди пациентов без СД2 (OR 2,64; 95% ДИ 1,44–4,85; $p<0,05$), в 5 раз среди пациентов с СД2 (OR 4,98; 95% ДИ 2,11–11,75; $p<0,05$). Таким образом, по результатам большинства опубликованных исследований, используемые в лечении COVID-19 ПВП не доказали свою эффективность. Необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на поиск новых ПВП и их безопасных комбинаций, улучшающих клинические исходы пациентов с COVID-19.

Возможная эффективность гидроксихлорохина и хлорохина в лечении COVID-19 объясняется способностью препаратов связываться с ангиотензинпревращающим ферментом-2 и предотвращать попадание вирусных агентов в клетки-мишени [10]. Так, по данным Gautret и соавт., лечение гидроксихлорохином, особенно в комбинации с азитромицином, было ассоциировано со снижением вирусной нагрузки в носоглотке у пациентов с COVID-19 [11]. Более того, в метаанализе Elavarasi и соавт. было продемонстрировано, что использование гидроксихлорохина по сравнению со стандартной терапией (ПВП, ГК) связано с улучшением клинического состояния и снижением летальности пациентов с COVID-19 [12]. В нашем исследовании лечение гидроксихлорохином было ассоциировано со снижением

риска смерти. При этом среди пациентов без СД2 риск смерти снижался в 4 раза (OR 0,24; 95% ДИ 0,15–0,39; $p < 0,05$), среди пациентов с СД2 — в 2,4 раза (OR 0,41; 95% ДИ 0,19–0,88; $p < 0,05$). Полученные нами результаты следует интерпретировать с осторожностью. Вероятно, улучшение клинических исходов объясняется тем, что пациенты, получающие противомаларийную терапию, имели более легкую степень тяжести основного заболевания, не имели сопутствующих патологий, существенно отягощающих течение COVID-19, и получали адекватную патогенетически обоснованную и сопутствующую терапию. Важно, что большинство исследований опровергают данные об эффективности и безопасности противомаларийных препаратов среди пациентов с коронавирусной инфекцией. Так, по данным исследования RECOVERY, значимых отличий в отношении 28-дневной смертности между группами пациентов, принимающих гидроксихлорохин и стандартную терапию, выявлено не было (отношение рисков (OR) 1,11; 95% ДИ 0,98–1,26; $p = 0,10$) [13]. При этом, по данным ряда исследований, терапия гидроксихлорохином ухудшала прогноз пациентов с COVID-19 ввиду развития ряда побочных эффектов. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование CloroCOVID-19, оценивающее эффективность и безопасность гидроксихлорохина среди госпитализированных пациентов с COVID-19, пришлось преждевременно прекратить из-за возникновения удлинения интервала Q–T у четверти пациентов и увеличения летальности до 13,5% среди испытуемых (95% ДИ: 6,9–23,0%) [14]. По данным метаанализа Thoguluva и соавт. с участием 5207 пациентов с COVID-19, терапия гидроксихлорохином была связана со значительным увеличением нежелательных явлений (нарушение зрения, удлинение интервала Q–T, желудочковая тахикардия, расстройства стула и др.) и больничной летальности. При этом никаких преимуществ гидроксихлорохина по сравнению с другими препаратами (ремдесивир, лопинавир, тоцилизумаб) в отношении снижения прогрессирования коронавирусной инфекции, вирусной нагрузки и продолжительности госпитализации выявлено не было [15]. Учитывая накопленный научный и клинический опыт в отношении эффективности и безопасности гидроксихлорохина среди пациентов с COVID-19, 15 июня 2020 г. управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration (FDA)) отозвало разрешение на использование противомаларийных препаратов для лечения пациентов с коронавирусной инфекцией [16]. В настоящее время, по данным международных и российских клинических рекомендаций, использование гидроксихлорохина и хлорохина у пациентов с COVID-19 не рекомендовано [17].

Отличительной особенностью воспалительного ответа на фоне COVID-19 является резкое повышение уровня провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-6 [18]. Уровень ИЛ-6 напрямую связан с тяжестью и неблагоприятным исходом новой коронавирусной инфекции [18, 19]. В среднем среди пациентов с осложненным течением COVID-19 уровень ИЛ-6 в крови в 2,9 раза выше, чем у пациентов, не имеющих осложнений [18]. Одним из наиболее распространенных сопутствующих заболеваний, ухудшающих течение коронавирусной инфекции, является СД2. Ключевой гипотезой, объясняющей разви-

тие неблагоприятных клинических событий у пациентов с СД2 и инфекционными заболеваниями, является неполноценность клеточного иммунного ответа в условиях хронической гипергликемии, ведущей к резкому повышению выработки ИЛ-6 на фоне выраженного снижения ФНО-альфа и ИЛ-1 [20, 21]. Таким образом, патогенетически обоснованной терапией у пациентов с осложненным и тяжелым течением COVID-19, особенно в случае наличия сопутствующего СД2, является использование тоцилизумаба — препарата, связывающегося с рецепторами к ИЛ-6 и предотвращающего реализацию провоспалительных эффектов данного цитокина [18]. В настоящее время имеются противоречивые данные об эффективности тоцилизумаба среди пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Так, по данным Maeda и соавт., тоцилизумаб не улучшал исходы пациентов с COVID-19 [22]. В метаанализе Lan и соавт., несмотря на то, что на фоне терапии тоцилизумабом отмечалось снижение смертности на 7,8% по сравнению с контрольной группой, статистическая значимость не была подтверждена [23]. Однако в более раннем и более крупном метаанализе, включающем 1675 пациентов с тяжелым течением COVID-19, отмечалось значимое снижение летальности на 8,8% в группе пациентов, получающих тоцилизумаб, по сравнению с пациентами, получающими стандартное лечение гидроксихлорохином, АБ или ПВП [24]. В нашем исследовании терапия тоцилизумабом несколько увеличивала шанс смерти среди пациентов без СД2 (OR 3,72; 95% ДИ 0,47–9,42, достоверность не подтверждена) и не влияла на клинические исходы COVID-19 пациентов с СД2 (OR 1,05; 95% ДИ 0,12–9,14, достоверность не подтверждена). Принимая во внимание ограниченную выборку пациентов, получающих тоцилизумаб ($n = 33$; 1,9% пациентов), преимущественное назначение данного препарата пациентам с пневмонией тяжелой степени тяжести по данным компьютерной томографии, а также отсутствие многофакторного анализа, который бы позволил более достоверно говорить о влиянии тоцилизумаба на клинические исходы COVID-19, полученные данные стоит интерпретировать с осторожностью. В настоящее время, согласно отечественным рекомендациям, лечение тоцилизумабом/сарилумабом оправдано только при наличии среднетяжелой/тяжелой степени COVID-19 по данным компьютерной томографии в сочетании как минимум с двумя из перечисленных признаков: одышка в покое, температура тела $> 38^{\circ}\text{C}$ в течение более 5 дней, уровень СРБ, в 9 раз превышающий верхнюю границу нормы, число лейкоцитов $< 3,0 \times 10^9/\text{л}$, абсолютное число лимфоцитов $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$, уровень ферритина крови ≥ 250 нг/мл, уровень ИЛ-6 > 40 пг/мл [17]. Несмотря на накапливающийся клинический и научный опыт в отношении использования тоцилизумаба у пациентов с тяжелым течением COVID-19, необходимы дальнейшие исследования, оценивающие эффективность и безопасность тоцилизумаба, в том числе среди пациентов с СД2.

В связи с тем, что COVID-19 характеризуется развитием гипervоспалительной реакции, одной из возможных групп препаратов, использующихся в лечении данного заболевания, являются ГКС. Учитывая фазность течения новой коронавирусной инфекции, назначение ГКС оправдано после окончания виремии и при развитии

фазы гипервоспаления, клинически проявляющейся лихорадкой, высокими биохимическими показателями воспалительной реакции, развитием дыхательной недостаточности, ОРДС и других системных осложнений COVID-19 [25]. Наиболее крупным исследованием, оценивающим эффективность терапии ГКС у пациентов с COVID-19, является исследование RECOVERY, в котором терапия дексаметазоном в дозе 6 мг/сут ассоциировалась со снижением 28-дневной смертности на 2,7%, при этом снижение смертности отмечалось в группе пациентов тяжелого течения новой коронавирусной инфекции [26]. Однако, по данным метаанализа Ni и соавт., терапия ГКС по сравнению с плацебо увеличивала смертность (OR 1,75; 95% ДИ 1,30–2,36; $p=0,0002$), продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии (OR 2,14; 95% ДИ 1,17–3,10; $p<0,0001$) и риск развития вторичных легочных инфекций (OR 1,98; 95% ДИ 1,04–3,78; $p=0,04$) у пациентов с COVID-19 [27]. В нашем исследовании терапия ГКС не влияла на клинические исходы пациентов с COVID-19, в том числе с сопутствующим СД2. Однако в связи с тем, что одним из побочных эффектов ГКС является гипергликемия, пациенты с СД2 имеют более высокий риск развития декомпенсации углеводного обмена, являющейся фактором риска неблагоприятного прогноза у пациентов с COVID-19 [28]. Таким образом, назначение ГКС у пациентов с COVID-19 и СД2 должно сопровождаться постоянным мониторингом уровня гликемии и, возможно, увеличением дозы сахароснижающих препаратов.

Одной из причин, ухудшающих клинические исходы пациентов с COVID-19, является развитие вторичных легочных инфекций [29]. По данным исследования Huttner и соавт., бактериальная пневмония среди умерших итальянских пациентов с COVID-19 встречалась в 11% случаев [30], однако точная распространенность бактериальных инфекций на фоне COVID-19 в настоящее время неизвестна. Считается, что среди пациентов, инфицированных респираторными вирусами, количество случаев вторичной бактериальной пневмонии колеблется в интервале от 11 до 35% [31]. Поэтому назначение АБ оправдано среди пациентов с COVID-19, особенно в случае наличия сопутствующего СД2, увеличивающего риск развития инфекционных осложнений. В нашем исследовании терапия АБ ассоциировалась со снижением риска смерти в 14 раз среди пациентов без СД2 (OR 0,07; 95% ДИ 0,04–0,1; $p<0,05$) и в 10 раз среди пациентов с СД2 (OR 0,1; 95% ДИ 0,05–0,22; $p<0,05$). По данным ранее опубликованного исследования Gautret и соавт., добавление азитромицина к терапии гидроксихлорохином было связано с более эффективной элиминацией вирусных агентов из организма пациентов с тяжелым течением COVID-19 [32]. В более крупном исследовании Arshad и соавт. также подтверждалось увеличение эффективности противомаларийных препаратов при добавлении к ним АБ: на фоне терапии гидроксихлорохином отмечалось снижение риска смерти на 66% ($p<0,001$), на фоне комбинированной терапии гидроксихлорохином и азитромицином риск смерти снижался на 71% ($p<0,001$) [33]. Несмотря на имеющиеся данные, подтверждающие эффективность АБ, особенно при одновременном назначении данных препаратов с гидроксихлорохином, остаются открытыми вопросы о показаниях к назначению и сроках назначения АБ у пациентов

с новой коронавирусной инфекцией. В настоящее время проводится крупномасштабное исследование ACTION, результаты которого позволят подтвердить эффективность и безопасность АБ у пациентов с COVID-19, а также определить критерии назначения АБ при COVID-19 [34].

Также среди пациентов с COVID-19 имеется повышенный риск развития тромботических осложнений. В исследовании Klok и соавт. отмечалось, что тромботические осложнения развивались у 31% пациентов с новой коронавирусной инфекцией, несмотря на проводимую фармакологическую профилактику тромбозов [35]. Следовательно, всем пациентам с COVID-19, тем более в случае наличия сопутствующего СД2, увеличивающего риск развития гиперкоагуляции, необходима адекватная антикоагулянтная терапия. В нашем исследовании использование инъекционных АК было ассоциировано с достоверным снижением риска смерти, особенно среди пациентов с СД2: OR 0,47; 95% ДИ 0,31–0,71; $p<0,05$ — без СД2; OR 0,39; 95% ДИ 0,21–0,73; $p<0,05$ — с СД2. Полученные результаты согласуются с данными ранее опубликованных исследований, в которых использование инъекционных АК было ассоциировано со снижением летальности пациентов с COVID-19 [36, 37]. В настоящее время имеется недостаточное количество данных, подтверждающих эффективность и безопасность АК-терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на определение показаний к назначению АК-терапии у пациентов COVID-19, в том числе с сопутствующим СД2.

Ограничения исследования

Результаты исследования следует интерпретировать с осторожностью из-за наличия некоторых ограничений. Во-первых, преимущественно оценивались клинические исходы пациентов с COVID-19, которые были госпитализированы в перепрофилированные отделения многопрофильного стационара во время первой волны коронавирусной инфекции, когда имелся недостаточный объем данных о клиническом и научном опыте использования лекарственных средств для лечения данного заболевания, особенно при сопутствующем СД2. Следовательно, оценивалась главным образом внутрибольничная летальность на фоне получаемых препаратов без учета фазового течения заболевания, о котором известно в настоящее время. Во-вторых, при оценке клинических исходов пациентов на фоне проводимой терапии не учитывались факторы, отягощающие течение COVID-19: возраст и пол пациентов, наличие сопутствующей патологии и осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного ретроспективного анализа пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 позволяют оценить ассоциативную связь основных лекарственных средств, используемых для лечения данного заболевания при наличии или отсутствии СД2, с клиническими исходами коронавирусной инфекции. Так, по данным исследования, терапия АБ, бронхолитиками и инъекционными АК ассоциирована с улучшением клинических исходов пациентов с COVID-19 как при наличии СД2, так и без СД2. При этом в группе пациентов с СД2 отмечается более низкий шанс выздоровления на фоне

данной терапии по сравнению с пациентами без СД2, что, скорее всего, объясняется прямой зависимостью между выраженностью гипергликемии и летальностью пациентов. Увеличение риска смерти отмечается на фоне терапии ПВП, особенно в группе пациентов с СД2.

Таким образом, результаты ретроспективного анализа демонстрируют ассоциативную связь между клиническими исходами заболевания и получаемой терапией без учета факторов, определяющих выбор терапии и влияющих на летальность пациентов. В связи с чем полученные данные следует интерпретировать с осторожностью. Требуется проведение дальнейших исследований, оценивающих влияние основных лекарственных средств, используемых для лечения пациентов с COVID-19, на клинические исходы данного заболевания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование и публикация статьи осуществлены за счет бюджетных средств учреждений.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. Демидова Т.Ю. — разработка общей концепции и дизайна исследования, написание текста; Лобанова К.Г. — анализ клинико-лабораторных данных, подготовка графического материала, статистический анализ результатов исследования, написание текста; Анциферов М.Б. — написание и редактирование текста; Переходов С.Н. — обзор литературы, написание текста, заключительное редактирование текста. Все авторы приняли активное участие в выполнении работы, прочли, внесли правки и одобрили окончательную версию статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И. и соавт. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Министерство здравоохранения Российской Федерации. Версия 7. 03.06.2020г.
2. Robert J. Mason. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biologic perspective. *Eur Respir J*. 2020 Apr 9 : 2000607. doi: 10.1183/13993003.00607-2020
3. Stefano Romagnoli, Adriano Peris, A. Raffaele De Gaudio et al. SARS-CoV-2 and COVID-19: From the Bench to the Bedside. *Physiol Rev*. 2020 Oct 1; 100(4): 1455–1466. doi: 10.1152/physrev.00020.2020
4. Sumanth Khadke, Nayla Ahmed, Nausheen Ahmed et al. Harnessing the immune system to overcome cytokine storm and reduce viral load in COVID-19: a review of the phases of illness and therapeutic agents. *Viral J*. 2020; 17: 154. doi:10.1186/s12985-020-01415-w
5. Francois Henri Jacques and Erik Apedaile. Immunopathogenesis of COVID-19: Summary and Possible Interventions. *Front Immunol*. 2020; 11: 564925. doi: 10.3389/fimmu.2020.564925
6. Qi Tan, Limin Duan, Yan Ling Ma, et al. Is oseltamivir suitable for fighting against COVID-19: In silico assessment, in vitro and retrospective study. *Bioorganic Chemistry*, Volume 104, November 2020. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104257>
7. Wei Liu, Pengxiang Zhou, Ken Chen, et al. Efficacy and safety of antiviral treatment for COVID-19 from evidence in studies of SARS-CoV-2 and other acute viral infections: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2020 Jul 6;192(27):E734-E744. doi: 10.1503/cmaj.200647.
8. Slomski A. No Benefit for Lopinavir-Ritonavir in Severe COVID-19. *JAMA – Journal of the American Medical Association*. 2020;323:1999. doi:10.1001/jama.2020.6793
9. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe COVID-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;382:1787–1799. doi:10.1056/NEJMoa2001282
10. Jacques Fantini, Coralie Di Scala, Henri Chahinian et al. Structural and molecular modelling studies reveal a new mechanism of action of chloroquine and hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 infection. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 May;55(5):105960. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105960.
11. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(1):105949. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
12. Elavarasi A, Prasad M, Seth T, et al. Chloroquine and Hydroxychloroquine for the Treatment of COVID-19: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2020;35(11):3308-3314. doi: <https://doi.org/10.1007/s11606-020-06146-w>
13. No clinical benefit from use of hydroxychloroquine in hospitalised patients with COVID-19 — RECOVERY Trial. University of Oxford. [Internet]. Published online 2020. Available from: <http://www.ox.ac.uk/news/2020-06-05-no-clinical-benefit-use-hydroxychloroquine-hospitalised-patients-COVID-19>
14. Borba M, Val FdA, Sampaio VS, et al. Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-CoV-2) infection: preliminary safety results of a randomized, double-blinded, phase IIb clinical trial (CloroCovid-19 Study). *medRxiv* 2020. DOI: 10.1101/2020.04.07.20056424
15. Thoguluva Chandrasekar V, Venkatesalu B, Patel HK, et al. Systematic review and meta-analysis of effectiveness of treatment options against SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol*. 2021;93(2):775-785. doi:10.1002/jmv.26302
16. FDA.gov [Internet]: FDA cautions against use of hydroxychloroquine or chloroquine for COVID-19 outside of the hospital setting or a clinical trial due to risk of heart rhythm problems. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-cautions-against-use-hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-outside-hospital-setting-or>
17. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (Covid-19). Версия 11 (07.05.2021).
18. Eric A. Coomes and Hourmazd Haghighbayan. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2020 Aug 26 : e2141. doi: 10.1002/rmv.2141
19. Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020;46(5):846-848. doi: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>
20. William S. Azar, Rachel Njeim, Angie H. Fares, et al. COVID-19 and diabetes mellitus: how one pandemic worsens the other. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020 Aug 2 : 1–13. doi: 10.1007/s11154-020-09573-6.
21. Maddaloni E, Buzzetti R. Covid-19 and diabetes mellitus: unveiling the interaction of two pandemics. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020 Mar 31 doi: 10.1002/dmrr.3321. e33213321
22. Tetsuro Maeda, Reiichiro Obata, Dahlia Rizk, et al. The association of interleukin-6 value, interleukin inhibitors, and outcomes of patients with COVID-19 in New York City. *J Med Virol*. 2020 Jul 28. doi: 10.1002/jmv.26365.
23. Lan S-H, Lai C-C, Huang H-T, et al. Tocilizumab for severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(3):106103. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106103>
24. Zhao J, Cui W, Tian B. Efficacy of tocilizumab treatment in severely ill COVID-19 patients. *Crit Care*. 2020;24(1):524. doi: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03224-7>
25. Rello J, Waterer GW, Bourdiol A, Roquilly A. COVID-19, steroids and other immunomodulators: The jigsaw is not complete. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2020;39(6):699-701. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaccpm.2020.10.011>
26. Horby P, Lim WS, Emberson J, et al. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19 – Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020. doi: <https://doi.org/10.101/2020.06.22.20137273>
27. Ni Y-N, Chen G, Sun J, et al. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2019;23(1):99. doi: <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2395-8>

28. Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;162:108142. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108142>
29. Chen X, Liao B, Cheng L, et al. The microbial coinfection in COVID-19. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2020;104(18):7777-7785. doi: <https://doi.org/10.1007/s00253-020-10814-6>
30. Huttner BD, Catho G, Pano-Pardo JR, et al. COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles! *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(7):808-810. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.04.024>
31. Klein EY, Monteforte B, Gupta A, et al. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respi Viruses.* 2016;10(5):394-403. doi: <https://doi.org/10.1111/irv.12398>
32. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;56(1):105949. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
33. Arshad S, Kilgore P, Chaudhry ZS, et al. Treatment with hydroxychloroquine, azithromycin, and combination in patients hospitalized with COVID-19. *Int J Infect Dis.* 2020;97:396-403. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.099>
34. Azithromycin for COVID-19 Treatment in Outpatients Nationwide – Full Text View – ClinicalTrials.gov. ClinicalTrials.gov. [Internet]. Published online 2020. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04332107>
35. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145-147. doi: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>
36. Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1094-1099. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.14817>
37. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(1):122-124. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.001>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Лобанова Кристина Геннадьевна**, ассистент [Kristina G. Lobanova, MD, assistant]; адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1 [address: 1, Ostrovityanova st., 117997 Moscow, Russian Federation];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3656-0312>; eLibrary SPIN: 6044-1684; e-mail: miss.sapog@mail.ru

Демидова Татьяна Юльевна, д.м.н., профессор [Tatiana Y. Demidova, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>; eLibrary SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623;
e-mail: t.y.demidova@gmail.com

Переходов Сергей Николаевич, д.м.н., профессор [Sergey N. Perekhodov, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6276-2305>; eLibrary SPIN: 8770-6877; e-mail: s.perekhodov@bk.ru

Анциферов Михаил Борисович, д.м.н., профессор [Michail B. Antsiferov, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9944-2997>; eLibrary SPIN: 1035-4773; Scopus Author ID: 57215677072;
e-mail: antsiferov@rambler.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Демидова Т.Ю., Лобанова К.Г., Переходов С.Н., Анциферов М.Б. Клиническая характеристика пациентов с COVID-19 в зависимости от получаемой терапии и наличия сахарного диабета 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №3. — С. 231-242. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12764>

TO CITE THIS ARTICLE:

Demidova TY, Lobanova KG, Perekhodov SN, Antsiferov MB. Clinical characteristics of patients with COVID-19 depending on the treatment received and the presence of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus.* 2021;24(3):231-242. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12764>