

АНАЛИЗ РИСКОВ ЛЕТАЛЬНОСТИ 337 991 ПАЦИЕНТА С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, ПЕРЕНЕСШЕГО COVID-19, ЗА ПЕРИОД 2020–2022 гг.: ВСЕРОССИЙСКОЕ РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ



© Н.Г. Мокрышева, М.В. Шестакова, О.К. Викулова*, А.Р. Елфимова, М.А. Исаков, Н.А. Гинс, А.А. Девяткин, И.И. Дедов

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ. Пандемия коронавирусной инфекции внесла крайне негативный вклад в аспекты ведения пациентов с сахарным диабетом (СД), ставших «мишенью» вируса как в плане более тяжелого течения COVID-19, так и повышения риска смертности.

ЦЕЛЬ. Провести анализ факторов риска развития летального исхода вследствие COVID-19 у пациентов с СД 1 и 2 типов (СД1 и СД2).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Ретроспективный анализ базы данных Федерального регистра СД (ФРСД), включивший 15 712 пациентов с СД1 и 322 279 пациентов с СД2 с перенесенным COVID-19 и указанным исходом заболевания (выздоровление/смерть) за 2 года наблюдения (с 01.02.2020 по 03.04.2022 (дата выгрузки)).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Летальность пациентов с СД, перенесших COVID-19, составила 17,1% (СД1 — 8,8%; СД2 — 17,5%). В результате регрессионного многофакторного анализа из 7 значимых факторов при СД1 и 13 при СД2 установлены совокупности наиболее значимых предикторов риска летального исхода. При СД1 такими факторами были: возраст ≥ 65 лет (отношение шансов (ОШ)=4,01; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,42–11,36), наличие артериальной гипертензии (АГ) (ОШ=2,72; 95% ДИ 1,03–7,16) и синдрома диабетической стопы (СДС) (ОШ=7,22; 95% ДИ 1,98–26,29); при СД2: возраст ≥ 65 лет (ОШ=2,53; 95% ДИ 1,96–3,27), мужской пол (ОШ=1,51; 95% ДИ 1,23–1,84), длительность СД ≥ 10 лет (ОШ=2,01; 95% ДИ 1,61–2,51), индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м² (ОШ=1,26; 95% ДИ 1,02–1,55), наличие атеросклеротических сосудистых заболеваний (АССЗ)/хронической болезни почек (ХБП) (ОШ=1,49; 95% ДИ 1,01–2,04), диабетической комы в анамнезе (ОШ=12,97; 95% ДИ 1,89–88,99) и инвалидности (ОШ=1,40; 95% ДИ 1,14–1,73). При СД2 значимое влияние оказывал вид антидиабетической терапии (АДТ) до COVID-19 (последний визит до развития инфекции): инсулинотерапия (ОШ=1,64; 95% ДИ 1,30–2,07), сульфонилмочевина (СМ) (ОШ=1,51; 95% ДИ 1,23–1,84); терапия ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (ИДПП-4) (ОШ=0,57; 95% ДИ 0,39–0,83) и ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ2) (ОШ=0,64; 95% ДИ 0,46–0,88). Вакцинация при обоих типах СД была наиболее значимым протективным фактором: СД1 — ОШ=0,19; 95% ДИ 0,06–0,59; СД2 — ОШ=0,20; 95% ДИ 0,16–0,26.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Общим фактором риска летального исхода при СД1 и СД2 был возраст ≥ 65 лет; при СД1 — наличие АГ и СДС в анамнезе, при СД2 — мужской пол, длительность СД ≥ 10 лет, ИМТ ≥ 30 кг/м², наличие в анамнезе АССЗ/ХБП и диабетической комы, инвалидность. Выраженные различия в рисках летального исхода отмечались при СД2 в зависимости от характера АДТ: терапия инсулином и СМ являлись факторами, повышающими риск летальности, а терапия ИДПП-4 и иНГЛТ2, напротив, снижала риски летального исхода. Вакцинация снижала риск летальности в 5,2 и 5 раз при СД1 и СД2 соответственно.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; COVID-19; факторы риска летального исхода; антидиабетическая терапия

ANALYSIS OF RISK FACTORS FOR COVID-19-RELATED FATAL OUTCOME IN 337991 PATIENTS WITH TYPE 1 AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN 2020–2022 YEARS: RUSSIAN NATIONWIDE RETROSPECTIVE STUDY

© Natalya G. Mokrysheva, Marina V. Shestakova, Olga K. Vikulova*, Alina R. Elfimova, Mikhail A. Isakov, Nikolai A. Gins, Andrei A. Deviatkin, Ivan I. Dedov

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: The coronavirus pandemic has had an extremely negative impact on the patients with diabetes mellitus (DM both in terms of a more severe course of COVID -19 and an increased risk of death.

AIM: Analysis of risk factors for death due to COVID -19 in patients with DM type 1 and type 2 (DM1 and DM2).

MATERIALS AND METHODS: Retrospective analysis of the database of the national diabetes register (NDR), which included DM patients with COVID-19 and reported virus infection outcome (recovery/or death) in 15 712 DM1 and 322 279 DM2 patients during a 2-year follow-up period (01/02/2020 to 03/04/2022) (discharge date)).

RESULTS: Case fatality rate in patients with DM, who underwent COVID -19 was 17.1% (DM1–8.8%; DM2–17.5%). As a result of multivariate regression analysis of seven significant factors in DM1 and thirteen in DM2 (evaluated by univariate analysis), a number of the most important predictors of risk for fatal outcome were identified: in DM1 these were age ≥ 65 years (OR =4.01, 95% CI: 1.42–11.36), presence of arterial hypertension (AH) (OR =2.72, 95% CI: 1.03 -7.16) and diabetic foot



syndrome (DFS) (OR = 7.22, 95% CI: 1.98–26.29); for T2DM: age \geq 65 years (OR = 2.53, 95% CI: 1.96–3.27), male (OR = 1.51, 95% CI: 1.23–1.84), duration DM \geq 10 years (OR = 2.01, 95% CI: 1.61–2.51), BMI \geq 30 kg/m² (OR = 1.26, 95% CI: 1.02–1.55), ASCVD/CKD (OR = 1.49, 95% CI: 1.01–2.04), history of diabetic coma (OR = 12.97, 95% CI: 1.89–88.99) and presence of disability (OR = 1.40, 95% CI: 1.14–1.73). In T2DM, the type of antidiabetic therapy (ADT) prior to COVID-19 (last visit before the development of infection) had a significant impact: Insulin therapy (OR = 1.64, 95% CI: 1.30–2.07), sulfonylureas (SU) (OR = 1.51, 95% CI: 1.23–1.84); dipeptidyl peptidase-4 inhibitor (iDPP-4) therapy (OR = 0.57, 95% CI: 0.39–0.83) and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor (iSGLT2) therapy (OR = 0.64, 95% CI: 0.46–0.88). Vaccination was the most important protective factor in both types of DM: DM1 OR = 0.19, 95% CI: 0.06–0.59; SD2 OR = 0.20, 95% CI: 0.16–0.26.

CONCLUSION: The common risk factor for fatal outcome in both DM1 and DM2 was age \geq 65 years; in DM1 — history of hypertension and DFS, in DM2 — male sex, diabetes duration \geq 10 years, BMI \geq 30 kg/m², history of ASCVD/CKD and diabetic coma, disability. In T2DM, significant differences in risk were observed depending on the type of ADT: insulin and SU therapy were factors that increased the risk of death, whereas therapy with iDPP-4 and iSGLT2 reduced the risk of death. Vaccination reduced the risk of death in DM1 and DM2 by 5.2 and 5-fold, respectively.

KEYWORDS: Diabetes mellitus; COVID-19; fatal outcome risk factors; antidiabetic therapy

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия коронавирусной инфекции внесла крайне негативный вклад в аспекты ведения пациентов с сахарным диабетом (СД), ставших «мишенью» вируса как в плане более тяжелого течения COVID-19, так и повышения риска осложнений и неблагоприятных исходов [1]. Мировые эпидемиологические исследования показывают, что СД является второй по распространенности сопутствующей патологией при COVID-19 [2].

На 31 августа 2022 г. в мире зарегистрировано более 602 млн подтвержденных случаев инфекции и 6,5 млн смертей от COVID-19. Показатели летальности, по данным общемировой официальной статистики, варьируют в зависимости от страны от 0,02% до 22,22% [3] и могут быть значимо выше (минимум на 35%) вследствие недоучета смертей, отнесенных к другим причинам [4]. В РФ на 31 августа 2022 г. зарегистрировано 19,5 млн подтвержденных случаев и 384 тыс. смертей, что соответствует 2% летальности вследствие COVID-19 [5].

С первых дней развития инфекции в марте 2020 г. и в течение последующих 2 лет борьбы с пандемией остается очевидным, что пациенты с СД относятся к одной из наиболее уязвимых групп риска при COVID-19 как в плане более тяжелого течения инфекции, так и повышения риска неблагоприятных исходов, в том числе риска смертности. По данным ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, летальность вследствие COVID-19 среди пациентов с СД в 7 раз выше, чем в общей популяции [6, 7].

Мужской пол, пожилой возраст и худший гликемический контроль, по данным проведенных к настоящему времени исследований, являются факторами большей летальности от COVID-19 [8–11]. В то же время спорным остается вопрос о влиянии принимаемой в доинфекционный период антидиабетической терапии (АДТ) на исходы COVID-19 [12]. Так, в крупном анализе Khunti K. и соавт., включившем 2 851 465 пациентов с различной АДТ из базы данных (National Diabetes Audit), летальность была значимо выше в группе пациентов на инсулинотерапии, а снижение риска летальности было ассоциировано с приемом метформина и препаратов сульфонилмочевины (СМ) [13]. Однако данных о влиянии на исходы заболевания инновационных АДП — ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ2) и агонистов рецепторов

глюкагоноподобного пептида 1 типа (арГПП-1) пока недостаточно.

Доказано, что клинически COVID-19 протекает тяжелее у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (АССЗ) и хронической болезнью почек (ХБП). Однако единого мнения о степени повышения риска летальности в связи с данными заболеваниями не существует. Кроме того, противоречивы сведения о влиянии органопротективной терапии, блокирующей ренин-ангиотензиновую систему (РАС) — ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) — на риски исходов при COVID-19 [14].

Также на данный момент малочисленны исследования, подтверждающие протективное действие вакцинации против COVID-19 на уровень летальности в популяции пациентов с СД.

Комплексный анализ репрезентативной выборки пациентов с СД, перенесших COVID-19, позволит оценить наиболее значимые факторы риска, ассоциированные с летальным исходом, в данной группе риска, что определило цель нашего исследования.

ЦЕЛЬ

Целью исследования является анализ уровня летальности и факторов риска развития летального исхода вследствие COVID-19 у пациентов с СД в РФ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования и источники данных

Объект исследования — база данных Федерального регистра СД (ФРСД) (<http://diaregistry.ru>). ФРСД функционирует под эгидой ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с 1996 г., посредством которого осуществляется клинико-эпидемиологический мониторинг СД в РФ [15]. Данные регистра заполняются в режиме реального времени и охватывают все регионы РФ. Нами была проанализирована выборка, выгруженная из ФРСД 03.04.2022, содержащая в себе данные о более чем 337 тыс. пациентов с СД с зарегистрированным исходом COVID-19 (выздоровление/смерть).

С целью сбора сведений о перенесенном COVID-19 в онлайн-карту ФРСД с 20.03.2020 были введены дополнительные поля:

- «Был диагностирован COVID-19/вирусная пневмония»: да/нет;
- «COVID-19, подтвержденный лабораторно»: да/нет/диагностика не проводилась;
- «Исход заболевания»: выздоровление/смерть.

Дизайн исследования: ретроспективный анализ депersonифицированных данных пациентов из ФРСД, перенесших COVID-19 с указанным исходом (смерть или выздоровление). Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Всего на 03 апреля 2022 г. в ФРСД было зарегистрировано 4 885 174 пациента с СД. В анализ исходов COVID-19 включены все пациенты с указанием перенесенного COVID-19 и его клинического исхода — 337 991 пациент, из них 15 712 пациентов (4,6%) с СД 1 типа (СД1) и 322 279 (95,4%) — с СД 2 типа (СД2). Исследуемые исходы: смерть вследствие COVID-19 и выздоровление. Данные об исходах были получены из графы «Исход заболевания». Летальный исход был зарегистрирован у 57 789 пациентов (17,1%), 280 202 пациента (82,9%) выздоровели.

Лабораторные и инструментальные данные, сведения об АДТ у пациентов, включенных в анализ, оценивались по данным последнего визита перед манифестацией COVID-19. Лабораторное подтверждение COVID-19 репортировано у 279 731 пациента (82,8%), 17,2% пациентов включены в анализ перенесших COVID-19 без подтверждения лабораторной диагностики (отрицательный тест/или диагностика не проводилась), так как у них

были указаны данные о наличии типичной вирусной пневмонии.

Целью исследования являлся анализ ассоциаций демографических, антропологических, лабораторных, клинических характеристик, АДТ, принимаемой до развития COVID-19 (при СД2), и вакцинации против COVID-19 с риском развития летального исхода.

Летальность (%) рассчитывалась как отношение смертей (n, абсолютная частота) к общему количеству пациентов с СД1 и СД2 с перенесенным COVID-19 (N, абсолютная частота):

$$\text{Летальность} = (n / N) \times 100\%.$$

Ковариаты и факторы

Количественные признаки включали в себя возраст, длительность СД, уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), индекс массы тела (ИМТ). Возраст пациентов и продолжительность СД были рассчитаны на дату выгрузки 03 апреля 2022 г. Качественные факторы: пол, АССЗ, ХБП, артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, кома, кетоацидоз, гипогликемии, нейропатия, ретинопатия, синдром диабетической стопы (СДС), онкологическое заболевание, остеопороз, анемия, прием иАПФ/БРА, антиагреганты, антианемические препараты, наличие вакцинации против COVID-19, вид АДТ до COVID-19 при СД2 (инсулин, метформин, СМ, иДПП-4, ИНГЛТ2, арГПП-1). Также был проанализирован факт наличия инвалидности вследствие СД.

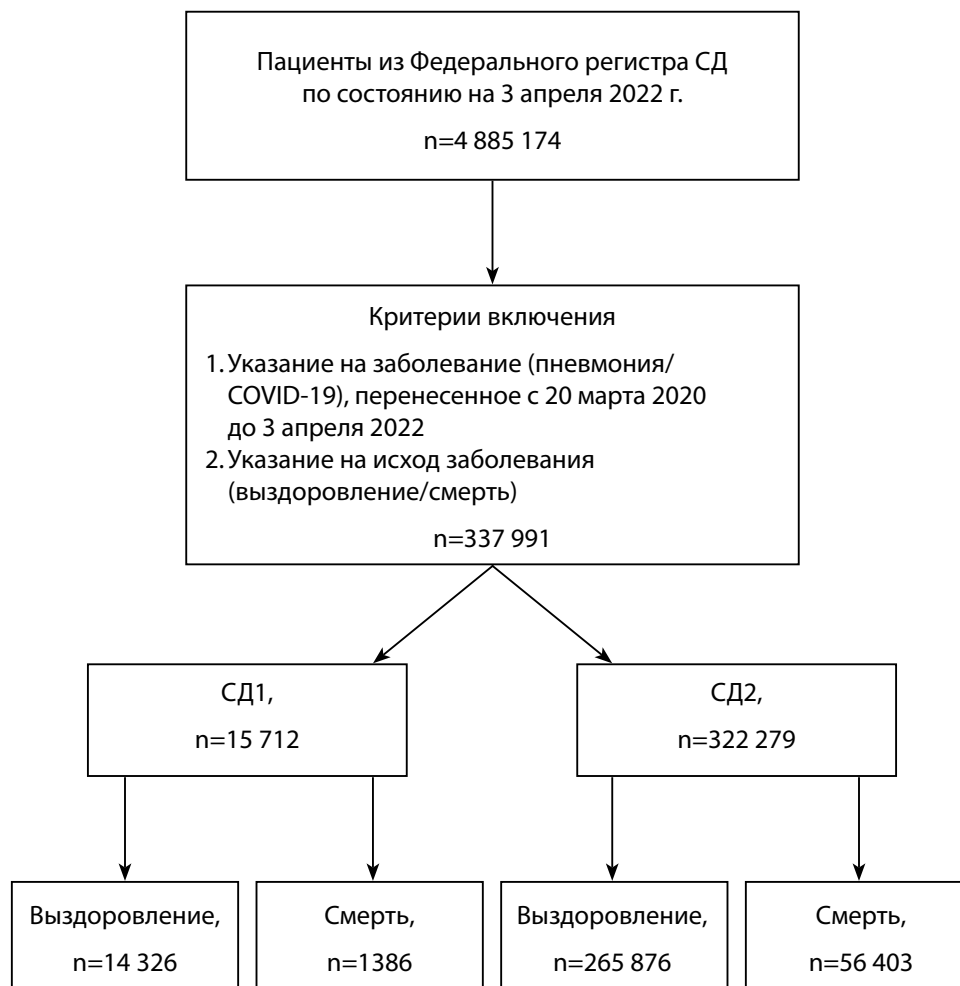


Рисунок 1. Дизайн включения пациентов в анализ.

ACC3 фиксировались по отметке в соответствующем поле регистра о наличии таких осложнений, как инфаркт миокарда, инсульт и ишемическая болезнь сердца. Наличие ХБП фиксировали по отметке об осложнении в соответствующем поле регистра и по данным лабораторных показателей, соответствующих наличию осложнения, согласно «Алгоритмам специализированной помощи, 2021» [16]: соотношение альбумин/креатинин утренней мочи ≥ 3 мг/ммоль (30 мг/г), альбуминурия ≥ 30 мг/сут (20 мг/л), протеинурия $\geq 0,2$ г/л (0,3 г/сут) и/или расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) < 60 мл/мин/1,73 м² по стандартной формуле СКД-EPI. Дислипидемию определяли как уровень общего холестерина $> 4,5$ ммоль/л и/или триглицеридов $> 1,7$ ммоль/л, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) $> 1,8$ ммоль/л (1,4 ммоль/л при наличии ACC3/ХБП) или факт приема гиполипидемической терапии, а также при отметке о наличии в соответствующем поле. АГ определяли при систолическом артериальном давлении (САД) ≥ 140 мм рт.ст., или диастолическом (ДАД) ≥ 90 мм рт.ст., или приеме антигипертензивной терапии, или при отметке в соответствующем поле.

Этический комитет

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Эндокринологического научного центра, Москва, Россия, 30 апреля 2020 г., протокол №6.

Ограничения исследования

Исследование имеет ряд объективных ограничений, присущих анализам, основанным на данных регистров, которые могли повлиять на исходы COVID-19, а именно: лечение COVID-19 осуществлялось в различных медицинских учреждениях РФ, использующих различные протоколы лечения и имеющих различное лекарственное обеспечение. В регистре отсутствуют точные сведения о виде лечения (амбулаторное/стационарное) и методах терапии COVID-19.

В исследование были включены пациенты не только с лабораторно подтвержденным COVID-19 (у 82,8%), но и также указанием об отсутствии лабораторной диагностики (1,8%) и ее отрицательном результате (15,4%), что не позволяет исключить COVID-19-генез репортированной вирусной пневмонии — такие пациенты включены как случаи с высоковероятным COVID-19.

Статистический анализ

Статистический анализ данных проводился в программных пакетах Statistica 13.0 (Tibco, США), SPSS 26 (IBM, США) и в среде R (версия 3.6.3). Описательная статистика была представлена медианами и первым, третьим квартилями (Mediana [Q₁; Q₃]) для количественных признаков, абсолютными и относительными частотами — для качественных.

Сравнение двух независимых групп для количественных данных выполнялось с помощью критерия Манна-Уитни (U-тест). Частоты качественных признаков сравнивались между собой с помощью критерия Хи-квадрат (χ^2) и критерия Фишера.

Кроме того, некоторые количественные признаки (возраст, HbA_{1c}, ИМТ, длительность СД) были представлены в виде бинарных факторов путем деления

их на 2 группы относительно следующих отрезных точек: возраст — \geq и < 65 лет, HbA_{1c} — \geq и $< 7\%$, ИМТ — \geq и < 30 кг/м², длительность СД — \geq и < 10 лет.

Ассоциации между анализируемыми признаками и риском летального исхода вследствие COVID-19 представлены в значениях отношения шансов (ОШ) и их 95% доверительных интервалов (ДИ). ОШ > 1 — повышение риска летального исхода, а значение < 1 — снижение. С учетом множества предикторов выполнялась коррекция ОШ на признаки, показавшие статистически значимые различия между анализируемыми группами.

1. На первом этапе выполнялось вычисление ОШ для каждого потенциального фактора риска.
2. На втором этапе с целью отбора совокупности наиболее значимых факторов, ассоциированных с летальным исходом COVID-19, был выполнен пошаговый логистический регрессионный анализ. Данный метод на 1 шаге включает все анализируемые предикторы, далее исключались предикторы с наименьшим статистическим влиянием на определяемый исход. В результате работы алгоритма на последнем шаге остаются значимая совокупность предикторов.

Критический уровень статистической значимости при проверке статистических гипотез принят равным 0,05. С учетом множественных сравнений показателей проводился перерасчет критического уровня значимости (P₀) статистических результатов с учетом поправки Бонферрони. Значения p в диапазоне от критического до 0,05 описаны как индикаторы статистической тенденции.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включены 337 991 пациент с СД1 и СД2 из 85 субъектов РФ, в том числе 107 509 (32%) мужчин и 230 482 (68%) женщины. Медиана возраста составила 66 лет.

В общей группе СД летальность вследствие COVID-19 составила 17,1%, в том числе при СД1 — 8,8% (1386 из 15 712), выздоровели 91,2% пациентов (14 326 из 15 712); при СД2 — 17,5% (56 403 из 322 279), выздоровели 82,5% (265 876 из 322 279). Клиническая характеристика пациентов в зависимости от исхода заболевания представлена для пациентов с СД1 — в табл. 1, с СД2 — в табл. 2.

Сравнительный анализ показал, что пациенты с СД1 с летальным исходом в отличие от группы выздоровевших были с большей длительностью СД, более старшего возраста, с большим ИМТ, чаще имели в анамнезе такие заболевания и осложнения, как ACC3, ХБП, АГ, нейропатию, СДС, ретинопатию и анемию. Межгрупповые различия были статистически значимы. Группа пациентов с летальным исходом COVID-19 была статистически значимо чаще представлена пациентами, имеющими инвалидность и принимающими антиагреганты, антианемические препараты и терапию БРА (что отражает факт большей частоты ACC3 и ХБП в данной группе).

При этом в группе выздоровевших была значительно выше доля пациентов с проведенной вакцинацией против COVID-19, что указывает на протективное влияние данного фактора.

При СД2 отмечались аналогичные различия, как при СД1. Помимо этого, при СД2 в группе летального

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от клинического исхода (выздоровление/смерть) (n=15 712)

Признак	Выздоровление		Смерть		P
	N	Медиана [Q ₁ ; Q ₃], n (%)	N	Медиана [Q ₁ ; Q ₃], n (%)	
Мужской пол	14 326	7234 (50,50)	1386	743 (53,61)	0,027 ²
Возраст, лет	14 326	41 [31; 52]	1386	56 [42; 67]	<0,001 ¹
ИМТ, кг/м ²	10 818	24,58 [21,72; 27,92]	530	26,04 [22,86; 30,47]	<0,001 ¹
Длительность СД, лет	14 326	15 [8; 24]	1386	23 [14; 33]	<0,001 ¹
HbA _{1c} %	8650	7,7 [7; 8,9]	376	7,6 [7; 8,6]	0,862 ¹
Инвалидность	14 271	6812 (47,77)	1386	945 (68,18)	<0,001 ²
Осложнения СД и сопутствующие заболевания					
АССЗ/ХБП	14 326	5974 (41,7)	1386	843 (60,82)	<0,001 ²
АССЗ	14 326	1304 (9,10)	1386	297 (21,43)	<0,001 ²
ХБП	14 326	5539 (38,66)	1386	768 (55,41)	<0,001 ²
Кома	14 326	302 (2,11)	1386	40 (2,89)	0,058 ²
Кетоацидоз	14 326	1115 (7,78)	1386	86 (6,2)	0,034 ²
Гипогликемии	12 607	224 (1,78)	665	4 (0,61)	0,020 ³
Ретинопатия	14 326	6150 (42,93)	1386	847 (61,11)	<0,001 ²
Нейропатия	14 326	8295 (57,9)	1386	939 (67,75)	<0,001 ²
СДС	14 326	614 (4,28)	1386	163 (11,76)	<0,001 ²
АГ	14 326	3632 (25,35)	1386	439 (31,67)	<0,001 ²
Дислипидемия	14 326	6244 (43,59)	1386	378 (27,27)	<0,001 ²
Остеопороз	14 326	33 (0,23)	1386	8 (0,58)	0,015 ²
Анемия	14 326	204 (1,42)	1386	36 (2,60)	<0,001 ²
Онкологическое заболевание	14 326	125 (0,87)	1386	15 (1,08)	0,427 ²
Лекарственная терапия					
иАПФ/БРА	11 369	2367 (20,82)	1041	296 (28,43)	<0,001 ²
иАПФ/БРА при наличии АССЗ/ХБП	5974	1686 (28,22)	843	238 (28,23)	0,995 ²
Антиагреганты	9907	904 (9,12)	718	110 (15,32)	<0,001 ²
Антианемические препараты	9509	150 (1,58)	680	34 (5,00)	<0,001 ²
Вакцинация					
Наличие вакцинации против COVID-19	4022	1997 (49,65)	196	24 (12,24)	<0,001 ²

¹U-тест;²χ²;³точный тест Фишера;P₀=0,05/25=0,002.

исхода были статистически значимо хуже показатели контроля углеводного обмена (уровень HbA_{1c}, большая частота диабетической комы и кетоацидоза в анамнезе), выше частота онкологии в анамнезе и больше лиц мужского пола по сравнению с выздоровевшими пациентами. Отдельного внимания заслуживают данные частоты использования органопротективной терапии: при относительно сопоставимом количестве пациентов с АССЗ и ХБП в обеих группах в группе летального исхода значительно меньшее количество пациентов принимали иАПФ/БРА в целом, и особенно их было меньше в целевой группе, имеющей прямые показания к данной терапии в связи с наличием поражения органов-мишеней ХБП/АССЗ.

Значимые различия отмечались и в плане АДТ: в группе выздоровевших пациентов в составе АДТ до инфекции чаще использовались метформин, иДПП-4, иНГЛТ2 и арГПП-1, в группе умерших пациенты с СД2 чаще находились на инсулинотерапии и принимали препараты СМ.

Анализ предикторов летального исхода COVID-19

Анализ включал 2 этапа: однофакторный анализ — расчет показателей ОШ риска летального исхода для каждого отдельного фактора; многофакторный анализ — выделение совокупности наиболее значимых предикторов посредством обратной пошаговой логистической регрессии с исключением менее значимых признаков.

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с сахарным диабетом 2 типа в зависимости от клинического исхода (выздоровление/смерть) (n=322 279)

Признак	Выздоровление		Смерть		P
	N	Медиана [Q ₁ ; Q ₃], n (%)	N	Медиана [Q ₁ ; Q ₃], n (%)	
Мужской пол	265 876	81 066 (30,49)	56 403	18 466 (32,74)	<0,001 ²
Возраст, лет	265 876	66 [60; 72]	56 403	73 [67; 81]	<0,001 ¹
ИМТ, кг/м ²	192 060	31,69 [28,41; 35,75]	18 669	32,03 [28,48; 36,36]	<0,001 ¹
Длительность СД, лет	265 876	8 [3; 13]	56 403	11 [7; 16]	<0,001 ¹
HbA _{1c} , %	135 076	7,2 [6,6; 8,1]	12 303	7,3 [6,8; 8,1]	<0,001 ¹
Инвалидность	263 815	59 456 (22,54)	56 002	21 683 (38,72)	<0,001 ²
Осложнения СД и сопутствующие заболевания					
АССЗ/ХБП	209 800	119 085 (56,76)	52 738	26 385 (50,03)	<0,001 ²
АССЗ	265 876	53 424 (20,09)	56 403	14 876 (26,37)	<0,001 ²
ХБП	198 148	91 944 (46,40)	51 569	18 046 (34,99)	<0,001 ²
Кома	265 876	98 (0,04)	56 403	38 (0,07)	0,001 ²
Кетоацидоз	265 876	1435 (0,54)	56 403	381 (0,68)	<0,001 ²
Гипогликемии	225 783	164 (0,07)	23 596	14 (0,06)	0,466 ²
Ретинопатия	265 876	44 750 (16,83)	56 403	11 981 (21,24)	<0,001 ²
Нейропатия	265 876	82 968 (31,21)	56 403	20 521 (36,38)	<0,001 ²
СДС	265 876	4103 (1,54)	56 403	1638 (2,9)	<0,001 ²
АГ	181 252	134 595 (74,26)	25 097	21 517 (85,74)	<0,001 ²
Дислипидемия	265 876	129 963 (51,12)	56 403	16 308 (28,91)	<0,001 ²
Остеопороз	265 876	636 (0,24)	56 403	105 (0,19)	0,017 ²
Анемия	265 876	1344 (0,51)	56 403	314 (0,56)	0,122 ²
Онкология	265 876	9486 (3,57)	56 403	1489 (2,64)	<0,001 ²
Лекарственная терапия					
иАПФ/БРА	225 779	85 577 (37,90)	41 207	14 841 (36,02)	<0,001 ²
иАПФ/БРА при наличии АССЗ/ХБП	119 085	49 693 (41,73)	26 385	9475 (35,91)	<0,001 ²
Антиагреганты	214 913	40 030 (18,63)	38 168	7769 (20,35)	<0,001 ²
Антианемические препараты	202 984	1272 (0,63)	35 060	299 (0,85)	<0,001 ²
Сахароснижающая терапия					
Инсулинотерапия	265 876	62 445 (23,49)	56 403	17 873 (31,69)	<0,001 ²
Метформин	265 876	192 757 (72,5)	56 403	35 753 (63,39)	<0,001 ²
СМ	265 876	105 151 (39,55)	56 403	27 057 (47,97)	<0,001 ²
иДПП-4	265 876	35 454 (13,33)	56 403	4728 (8,38)	<0,001 ²
иНГЛТ2	265 876	22 265 (8,37)	56 403	2187 (3,88)	<0,001 ²
арГПП-1	265 876	1075 (0,4)	56 403	89 (0,16)	<0,001 ²
Вакцинация					
Наличие вакцинации против COVID-19	72 378	37 429 (51,71)	7457	999 (13,4)	<0,001 ²

¹U-тест;²χ²;³Точный тест Фишера;P₀=0,05/31=0,002.

Таблица 3. Однофакторный анализ предикторов летального исхода COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом 1 типа (показатели ОШ, р)

Признак	ОШ (95% ДИ)	р
Мужской пол	1,25 (1,06; 1,48)	0,008
Длительность СД \geq 10 лет	0,70 (0,26; 1,87)	0,478
Возраст \geq 65 лет	2,47 (1,79; 3,40)	<0,001
HbA _{1c} \geq 7%	0,68 (0,25; 1,84)	0,443
ИМТ \geq 30 кг/м ²	1,94 (0,93; 4,05)	0,080
Инвалидность	2,90 (0,92; 9,11)	0,069
Осложнения СД и сопутствующие заболевания		
АССЗ/ХБП	0,59 (0,19; 1,80)	0,353
АССЗ	0 (0; inf.*)	0,998
ХБП	87921086 (0; inf*.)	0,998
Кома	2,94 (1,36; 6,35)	0,006
Кетоацидоз	1,02 (0,12; 8,59)	0,984
Гипогликемии	0,52 (0,07; 3,93)	0,529
Ретинопатия	0,97 (0,38; 2,45)	0,946
Нейропатия	0,59 (0,18; 1,88)	0,369
СДС	2,57 (1,71; 3,88)	<0,001
АГ	3,30 (1,03; 10,62)	0,045
Дислипидемия	1,09 (0,43; 2,76)	0,860
Остеопороз	1,78 (0,55; 5,81)	0,337
Анемия	0,84 (0,33; 2,09)	0,700
Онкология	0,47 (0,14; 1,54)	0,211
Лекарственная терапия		
иАПФ/БРА	0,40 (0,11; 1,51)	0,179
иАПФ/БРА при наличии АССЗ/ХБП	0,70 (0,40; 1,23)	0,211
Антиагреганты	0,67 (0,13; 3,49)	0,633
Антианемические препараты	1,90 (1,06; 3,43)	0,033
Вакцинация		
Вакцинация	0,16 (0,05; 0,51)	0,002

*inf. — infinity (бесконечность) — не применимо статистически вследствие невозможности расчета верхней границы ДИ.

Однофакторный анализ показателей ОШ риска летальности

При СД1 было проанализировано 25 факторов, из них показали статистически значимую ассоциацию с риском летального исхода 7 факторов (табл. 3); при СД2 проанализирован 31 фактор, из них статистически значимая ассоциация выявлена у 13 факторов (табл. 4).

Многофакторный анализ: выделение совокупности факторов, значимо ассоциированных с летальным исходом COVID-19

На втором этапе оценки вероятности рисков был выполнен многофакторный пошаговый логистический ре-

грессионный анализ, в результате которого были определены совокупности наиболее значимых предикторов летального исхода COVID-19.

В перечень анализируемых предикторов были включены все исследованные факторы: при СД1 — 25 факторов, для СД2 — включено на 6 факторов больше вследствие различных вариантов АДТ при данном типе СД — 31 фактор.

При СД1 в итоговую совокупность вошло 3 значимых предиктора риска — возраст старше 65 лет, наличие АГ и СДС в анамнезе, которые статистически значимо ассоциировали с летальным исходом COVID-19 (ОШ $>$ 1), т.е. являлись факторами риска. Вакцинация обладала

Таблица 4. Однофакторный анализ предикторов летального исхода COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (показатели ОШ, р)

Признак	ОШ (95% ДИ)	р
Мужской пол	1,62 (1,39; 1,89)	<0,001
Длительность СД ≥10 лет	1,54 (1,31; 1,81)	<0,001
Возраст ≥65 лет	2,35 (1,98; 2,78)	<0,001
HbA _{1c} ≥7%	1,19 (1,02; 1,40)	0,031
ИМТ ≥30 кг/м ²	1,50 (1,30; 1,73)	<0,001
Инвалидность	1,49 (1,29; 1,73)	<0,001
Осложнения СД и сопутствующие заболевания		
АССЗ/ХБП	1,27 (0,91; 1,77)	0,156
АССЗ	1,06 (0,97; 1,16)	0,228
ХБП	1,29 (0,94; 1,76)	0,111
Кома	2,60 (1,17; 5,77)	0,019
Кетоацидоз	1,24 (0,88; 1,75)	0,224
Гипогликемии	0,92 (0,48; 1,75)	0,800
Ретинопатия	0,99 (0,91; 1,07)	0,739
Нейропатия	0,93 (0,80; 1,09)	0,381
СДС	1,75 (1,09; 2,79)	0,020
АГ	0,90 (0,67; 1,21)	0,471
Дислипидемия	0,93 (0,81; 1,08)	0,356
Остеопороз	0,57 (0,20; 1,60)	0,286
Анемия	0,50 (0,19; 1,28)	0,149
Онкология	0,76 (0,53; 1,09)	0,134
Лекарственная терапия		
иАПФ/БРА	0,99 (0,92; 1,07)	0,840
иАПФ/БРА при наличии АССЗ/ХБП	0,96 (0,86; 1,07)	0,502
Антиагреганты	1,02 (0,84; 1,24)	0,849
Антианемические препараты	0,90 (0,54; 1,49)	0,679
Антидиабетическая терапия		
Инсулинотерапия	1,45 (1,20; 1,75)	<0,001
Метформин	0,93 (0,79; 1,09)	0,373
СМ	1,23 (1,07; 1,41)	0,003
иДПП-4	0,71 (0,58; 0,88)	0,001
иНГЛТ2	0,69 (0,53; 0,9)	0,006
арГПП-1	0,90 (0,44; 7,85)	0,774
Вакцинация		
Вакцинация	0,22 (0,19; 0,27)	<0,001

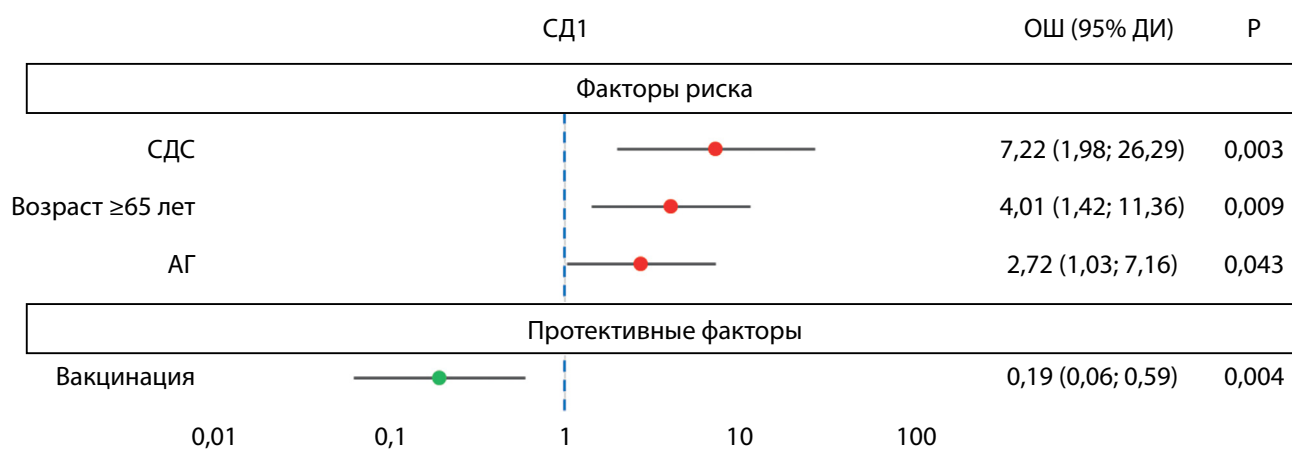


Рисунок 2. Совокупности наиболее значимых предикторов летального исхода COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом 1 типа при многофакторном анализе (красным маркером выделены факторы риска, зеленым — протективные факторы).

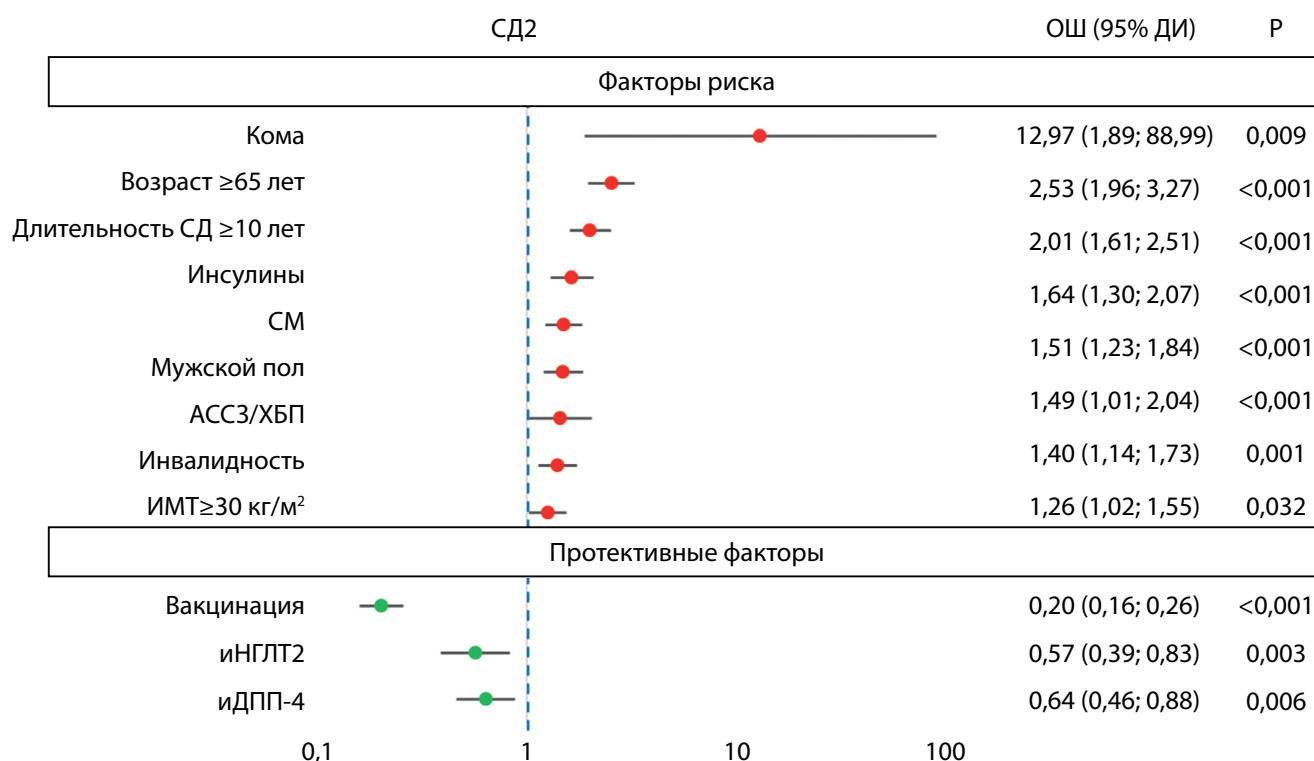


Рисунок 3. Совокупности наиболее значимых предикторов летального исхода COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при многофакторном анализе (красным маркером выделены факторы риска, зеленым — протективные факторы).

отрицательной ассоциацией (ОШ<1), тем самым являясь протективным фактором (рис. 2).

При СД2 в итоговую совокупность наиболее значимых предикторов вошли 9 факторов риска: мужской пол, длительность СД ≥10 лет, возраст ≥65 лет, ИМТ ≥30 кг/м², наличие АСС3/ХБП и комы в анамнезе, наличие инвалидности, среди АДТ инсулинотерапия и препараты СМ были ассоциированы с повышением риска летального исхода COVID-19. Вакцинация, терапия иДПП-4 и иНГЛТ2 являлись факторами снижения риска летального исхода при СД2 (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании были проанализированы данные 337 991 пациента с СД: летальность составила 17,1%: при СД1 — 8,8%, при СД2 — 17,5%, что значительно выше средних показателей летальности вследствие COVID-19 в общей популяции РФ, составляющей 2% (в 4,4 раза при СД1 и в 8,8 раза при СД2) [5]. Таким образом, пациенты с СД относятся к группе высокого риска смертности вследствие кумуляции различных факторов, ассоциированных с данной патологией, что обуславливает актуальность

исследований по оценке предикторов развития летального исхода с целью оптимизации тактики ведения данной когорты пациентов.

В результате многофакторного анализа, направленного на поэтапный отбор признаков, ассоциированных с летальным исходом, были установлены наиболее значимые предикторы, характеризующие группу риска смертности: 3 фактора при СД1 (возраст ≥ 65 лет, наличие СДС и АГ в анамнезе) и 9 факторов при СД2 — возраст ≥ 65 лет, мужской пол, длительность СД ≥ 10 лет, ИМТ ≥ 30 кг/м², наличие в анамнезе диабетических осложнений: кома и АССЗ/ХБП, инвалидность, а также вид АДТ в период, предшествующий развитию инфекции. Обращает внимание значимо большее количество факторов риска у пациентов с СД2, что может свидетельствовать о большей тяжести данной группы в плане коморбидности и множественного сочетания неблагоприятных факторов, ведущих к более высокому риску летальности.

Общим фактором риска при обоих типах СД является старший возраст, повышая риск летального исхода в 4 раза при СД1, в 2,3 раза — при СД2, что согласуется с результатами большинства исследований [10, 17–19], выполненных в различные периоды в течение пандемии (первая, вторая волна и т.д.), что говорит о независимом влиянии данного фактора от штамма COVID-19 и накопленного опыта лечения. Так, в одном из последних крупных метаанализов Kastora S. и соавт. было продемонстрировано увеличение риска летального исхода в возрастной группе старше 65 лет при СД1 и СД2 в 3,3 раза [20].

В нашем исследовании мужской пол являлся фактором риска только у пациентов с СД2, однако нельзя исключить, что отсутствие значимости этого признака при СД1 связано с меньшим количеством пациентов в группе, поскольку при однофакторном анализе у пациентов с СД1 мужской пол увеличивал риск летального исхода в 1,3 раза. По данным многочисленных исследований, несмотря на сопоставимость частоты инфицирования и диапазона возрастных групп между полами, мужской пол рассматривается в качестве общепопуляционного фактора риска [21, 22]. В настоящее время существует несколько гипотез, объясняющих гендерные различия летальности. Первая гипотеза заключается в предположении, что одна из двух X-хромосом у женщин обеспечивает более сильный иммунитет; вторая — эстрогены в большей степени защищают от COVID-19, чем тестостерон; третья — рецепторы АПФ2 у мужчин могут быть более чувствительны к вирусу SARS-CoV-2 вследствие неких конформационных отличий [23], однако ни одна из гипотез пока не получила убедительного подтверждения.

Другим немодифицируемым фактором риска летальности при СД2 являлась большая длительность диабета (более 10 лет), что, по всей видимости, является косвенным отражением большей длительности воздействия гипергликемии и, соответственно, большей тяжести этих пациентов в связи с большей частотой осложнений, развивающихся со временем.

Тем не менее, влияние неудовлетворительного контроля углеводного обмена на риски летальности вследствие COVID-19 является одним из наиболее дискуссионных вопросов, в отношении которого взгляды менялись по мере накопленного опыта. В исследованиях

2020 г. повышение уровня HbA_{1c} и гликемии рассматривалось в качестве одного из наиболее значимых факторов тяжелого течения COVID-19, большей длительности госпитализации, потребности в ОРИТ и риска летального исхода [9, 24]. Так, Zhu L. и соавт. продемонстрировали, что летальность статистически значимо выше при уровне гликемии, стабильно превышающем 10 ммоль/л, по сравнению с диапазоном гликемии в пределах удовлетворительного контроля (от 3,9 до 10,0 ммоль/л) [24]. Популяционное исследование в Англии (n=7466) выявило увеличение летальности в 1,23 раза у пациентов с HbA_{1c} >7,5% и в 1,62 раза у пациентов с HbA_{1c} >10% [9]. Однако при дальнейшем изучении данные оказались не столь однозначны, и в ряде работ уровень HbA_{1c} не показал значимой ассоциации с риском летального исхода [19, 25, 26]. В частности, это может быть связано с многофакторностью поражения при COVID-19, на фоне которого влияние гликемического контроля может нивелироваться. В нашем первом анализе факторов риска летальности у пациентов с СД2, 2020 г. (n=400) не было выявлено статистически значимого влияния уровня HbA_{1c} на риск смерти по ОШ, при этом в группе пациентов с HbA_{1c} >7% уровень летальности был значимо выше: 12,1% против 6,0% [7]. В настоящем анализе при значительном увеличении выборки пациентов, что повысило статистическую мощность исследования, HbA_{1c} $\geq 7\%$ увеличивал риск летального исхода в 1,2 раза у пациентов с СД2, но не с СД1. Тем не менее в ряде работ 2022 г. продемонстрировано значимое влияние HbA_{1c} на увеличение риска летальности: в метаанализе Kastora S. и соавт. — в 2,8 раза [20], в исследовании Alhakak A. и соавт. — в 9,7 раза [27]. По всей видимости, влияние HbA_{1c} как интегрального показателя гликемического контроля во многом зависит от конкретных условий проведения исследования, факторов формирования выборки и т.д. Так, в нашем анализе данных регистра расчеты проводились для пациентов с указанным параметром уровня HbA_{1c} от последнего визита в интервале до 6 мес перед инфекцией, что, учитывая возможность изменения показателя, могло повлиять на полученные результаты и является ограничением нашего анализа.

Еще одним важным метаболическим параметром, который рассматривается в качестве неблагоприятного фактора при COVID-19, является наличие ожирения, показавшего повышение риска тяжести течения и летальности в ряде ранних работ. В нашем исследовании наличие ожирения (ИМТ >30 кг/м²) ассоциировалось с повышенным риском летального исхода (ОШ=1,50; 95% ДИ 1,30–1,73; p<0,001) при СД2 и не показало статистической значимости при СД1 (ОШ=1,94; p=0,08). Следует отметить, что, несмотря на патогенетическую связь ожирения с рисками сердечно-сосудистых осложнений и, соответственно, риском смерти, патологическое влияние ожирения на исходы COVID-19 не подтвердилось в большинстве последних исследований [18, 28, 29]. Это позволяет предположить, что, хотя ожирение и ассоциировано с более тяжелым течением COVID-19, как это ни парадоксально, данные взаимосвязи не всегда реализуются в повышение риска смерти, поскольку являются одним из множества факторов.

В связи с актуальностью позиционирования групп наиболее высокого риска среди пациентов

с СД мы выполнили анализ в зависимости от наличия в анамнезе классических эквивалентов повышения риска смертности — АССЗ и ХБП. Аналогично нашему предыдущему анализу 227 тыс. пациентов, показавшему повышение риска при СД1 в 1,4 раза при наличии АССЗ и в 1,3 раза при ХБП [6], в данном исследовании отмечалось большее количество пациентов, имеющих АССЗ или ХБП в группе умерших по сравнению с выздоровевшими при СД1, однако в группе СД2 доля пациентов с АССЗ/ХБП среди умерших была меньше, что могло быть связано с большой гетерогенностью пациентов с АССЗ/ХБП, в большей степени проявляющейся при СД2. Поэтому мы провели дополнительный анализ групп с АССЗ/ХБП, принимающих и не принимающих блокаторы РАС, чтобы оценить риск смертности в адресной когорте пациентов, получающих органопротективную терапию при данной патологии. После коррекции факта приема органопротективной терапии на факторы, по которым отмечались достоверные различия между группами, было показано, что прием иАПФ или БРА при наличии АССЗ или ХБП у пациентов с СД1 снижает риск летального исхода на 30%, у пациентов с СД2 — на 4%, однако данное снижение не достигло статистической значимости (ОШ=0,70; 95% ДИ 0,40–1,23; $p=0,211$; ОШ=0,96; 95% ДИ 0,86–1,07; $p=0,502$ соответственно). Среди других осложнений с повышением риска летальности ассоциировалось наличие диабетической комы в анамнезе (при СД2) и СДС (при СД1), что является отражением большей соматической тяжести и, вероятно, худшего долгосрочного гликемического контроля в анамнезе, приведшего к развитию осложнений и повышению риска смертности у данной когорты пациентов.

Особое внимание следует уделить результатам анализа летальности больных с СД2 в зависимости от АДТ, предшествовавшей развитию инфекции. Нами выявлено, что более высокий риск летальности отмечался у пациентов на инсулинотерапии (ОШ=1,45; 95% ДИ 1,20–1,75; $p<0,001$) и препаратах СМ (ОШ=1,23; 95% ДИ 1,07–1,41; $p=0,003$), напротив, риск летальности был статистически значимо ниже у пациентов, получавших иДПП-4 (ОШ=0,71; 95% ДИ 0,58–0,88; $p=0,001$) и иНГЛТ2 (ОШ=0,69; 95% ДИ 0,53–0,90; $p=0,006$).

Риск летальности у пациентов с СД2 в нашем исследовании, получающих инсулинотерапию, оказался в 1,45 раза выше по сравнению с пациентами, не принимающими инсулин. Данный результат согласовывается с мировыми данными. Так, согласно метаанализам Wang W. и соавт., Nguyen N. и соавт., пациенты на инсулинотерапии имели риск летального исхода в 1,7 и 2,6 раза выше, чем пациенты без инсулина (ОШ=2,59; 95% ДИ 1,66–4,05; ОШ=1,70; 95% ДИ 1,33–2,19 соответственно) [30, 31]. Аналогичный результат был также продемонстрирован в ряде исследований Kastora S. и соавт., Smati S. и соавт., Yeh H.C. и соавт., Khunti K. и соавт. [13, 20, 32, 33]. Мы предлагаем с осторожностью интерпретировать данные результаты. Более высокая летальность при СД2 на инсулинотерапии связана не с инсулином как таковым, а, вероятно, с большей тяжестью и коморбидностью данной группы пациентов. Это может быть связано с худшим контролем гликемии у таких больных, большей длительностью СД и большей тяжестью его течения за счет коморбидного состояния (сердечно-сосудистого и почечного). Так, метаанализ, про-

веденный Yang и соавт., продемонстрировал, что у пациентов с СД2, получавших инсулинотерапию, было гораздо больше сопутствующих заболеваний, чем без инсулина [34]. Частота АССЗ, высокого АД и ХБП составила 32, 81 и 68% у лиц, применяющих инсулин, по сравнению с 21, 73 и 51% у лиц, не применяющих инсулин ($p<0,001$ соответственно). Однако необходимо отметить, что во всех приведенных исследованиях (как и в нашем) инсулин уже применялся до развития острой респираторной инфекции. При обсуждении влияния инсулина на риски смертности этот факт имеет принципиальное значение. Так, у пациентов с СД, ранее не применявших препараты инсулина, перевод с пероральных АДП на инсулинотерапию в остром периоде тяжелого течения COVID-19, напротив, рассматривается в качестве фактора, улучшающего прогноз пациентов [35].

Другим терапевтическим фактором риска в нашем исследовании были препараты СМ, однако столь же однозначного мнения, как при инсулинотерапии, в отношении препаратов СМ нет. Так, анализ Luk и соавт. [36], согласно которому прием СМ повышает риск неблагоприятного исхода, подтверждает данные, полученные нами. Согласно данным других исследований, препараты СМ не ассоциированы с летальным исходом COVID-19 [31, 37, 38]. В анализе Khunti K. и соавт. [13], в частности, отмечалось снижение риска летальности на терапии препаратами СМ.

Протективное влияние терапии метформином подтверждается результатами множества исследований [33, 38, 39]. В нашем исследовании у пациентов, принимающих метформин, наблюдалось снижение риска летального исхода на 7%, однако снижение не достигало статистической значимости. Факт снижения риска смертности больных СД с хроническими респираторными заболеваниями, длительно принимающих метформин, был выявлен в масштабном исследовании Mendy A. и соавт. еще до пандемии COVID-19 [40]. Кроме того, было опубликовано исследование, посвященное наблюдению за находящимися в ОРИТ пациентами с СД2. В результате было установлено, что прием метформина за 3 мес до заболевания коронавирусной инфекцией снижает летальность на 17–20% [41]. Теоретическое обоснование защитных свойств метформина при коронавирусной инфекции заключается в способности метформина фосфорилировать АПФ2-рецептор вируса SARS-CoV-2. В результате происходит изменение его конформационных свойств и снижение связывания с коронавирусом [42]. Возможно, именно этот механизм позволяет защитить клетки от избыточного вторжения коронавируса и обеспечивает протективное действие метформина.

В нашем исследовании препараты иДПП-4 и иНГЛТ2 снижали риск летального исхода вследствие COVID-19. Относительно иДПП-4 мировые данные оказались противоречивы. К настоящему времени получено множество свидетельств кардиоваскулярной безопасности терапии иДПП-4 [43] и снижения рисков сердечно-сосудистых исходов на терапии иНГЛТ2 [44]. Снижение риска летального исхода у пациентов, принимающих препараты иДПП-4, было продемонстрировано в метаанализе Chen Y. и соавт. (ОШ=0,88; 95% ДИ 0,78–1,00) [39]. Однако, согласно метаанализу Nguyen N. и соавт., препараты иДПП-4 повышали риск госпитальной летальности

вследствие COVID-19 (ОШ=1,23; 95% ДИ 1,07–1,42) [31]. В отношении препаратов иНГЛТ2 результаты обоих проведенных выше метаанализов согласуются. Факт приема иНГЛТ2 ассоциирован со снижением риска летального исхода в 1,7 и 1,2 раза (ОШ=0,60, 95% ДИ 0,40–0,88; ОШ=0,82, 95% ДИ 0,76–0,88) [31, 39]. Развитие защитного действия иНГЛТ2 при COVID-19 связывают с множественными плейотропными свойствами, включающими противовоспалительное действие, профилактику тромбозов путем снижения активации тромбоцитов и уменьшения выраженности окислительного стресса, улучшения функции миокарда, эндотелия, доставки кислорода к тканям. Кроме того, миокардит, связанный с COVID-19, и цитокиновый шторм могут способствовать развитию сердечной недостаточности. Таким образом, снижая риск развития сердечной недостаточности, иНГЛТ2 могут оказывать непосредственный эффект на снижение риска смертности при коронавирусной инфекции [45–48].

Протективным фактором летального исхода при обоих типах СД в нашем исследовании была вакцинация против COVID-19, которая снижала риск смертности на 84% при СД1 и 78% — при СД2. Аналогичный результат был получен в исследовании Dispinseri S. и соавт. [49]. Защитный эффект нейтрализующих антител против SARS-CoV-2 был подтвержден в общей популяции, включавшей пациентов с СД (ОШ=0,28; 95% ДИ 0,08–0,98; $p=0,046$). Однако в результатах данного исследования не указано, были ли антитела результатом вакцинации или перенесенного ранее COVID-19. Убедительные статистические данные протективного влияния вакцинации были представлены Управлением национальной статистики Великобритании, продемонстрировавшим, что стандартизованный по возрасту уровень смертности от COVID-19 среди непривитых людей в 32 раза выше, чем среди тех, кто получил полную дозу вакцины (849,7 случая против 26,2 на 100 000 человеко-лет соответственно) [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при ретроспективном анализе 337 991 пациента с СД и перенесенной коронавирусной инфекцией нами были установлены совокупности независимых предикторов летальности вследствие COVID-19 при СД1 и СД2. Общим фактором риска летального исхода при СД1 и СД2 был возраст ≥ 65 лет; при СД1 — наличие

АГ и СДС в анамнезе. При СД2 факторами риска являлись мужской пол, длительность СД ≥ 10 лет, ИМТ ≥ 30 кг/м², наличие инвалидности, АССЗ/ХБП и диабетической комы в анамнезе. Выраженные различия в рисках летального исхода отмечались при СД2 в зависимости от характера предшествовавшей развитию инфекции АДТ: терапия инсулином и СМ ассоциировались с повышением, иДПП-4 и иНГЛТ2 — со снижением риска летальности. Вакцинация в 5 раз снижала риск летального исхода вследствие COVID-19 при обоих типах СД.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование оценки исходов COVID-19 у пациентов СД выполнено в рамках государственного задания Минздрава России, НИОКТР № 122012100183-1.

Конфликт интересов. Исаков М.А. является также сотрудником ЗАО «Астон Консалтинг», обеспечивающего техническое сопровождение ФРСД в онлайн-формате (компания ЗАО «Астон Консалтинг» не являлась спонсором исследования, не принимала участия в анализе данных, их интерпретации и подготовке статьи, не состояла в финансовых отношениях с другими членами авторского коллектива).

Остальные авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Мокрышева Н.Г. — разработка концепции и дизайна исследования, внесение в рукопись существенных правок; Шестакова М.В. — разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, написание статьи; Викулова О.К. — разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, написание статьи; Елфимова А.Р. — анализ и интерпретация данных, написание статьи; Исаков М.А. — выгрузка данных, подготовка статистических таблиц и анализ данных; Гинс Н.А. — анализ данных, написание статьи; Девяткин А.А. — анализ данных, подготовка графических материалов для статьи; Дедов И.И. — разработка концепции и дизайна исследования, внесение в рукопись финальной правки. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Благодарности. Авторы выражают благодарность главным внештатным специалистам, врачам, медсестрам и другим медицинским специалистам, обеспечивающим активный ввод сведений в базу данных ФРСД, а также всем врачам, которые лечат пациентов с новой коронавирусной инфекцией и успешно борются с пандемией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia – A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2020;14(4):395-403. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.018>
- Wu J, Li W, Shi X, et al. Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients with novel coronavirus disease (COVID-19). *J Intern Med.* 2020;288(1):128-138. doi: <https://doi.org/10.1111/joim.13063>
- COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU) [Internet]. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
- Kung S, Doppin M, Black M, et al. Underestimation of COVID-19 mortality during the pandemic. *ERJ Open Res.* 2021;7(1):00766-02020. doi: <https://doi.org/10.1183/23120541.00766-2020>
- Official information about COVID-19 in Russia [Internet]. 2022. Доступ по ссылке: <https://стопкоронавирус.рф>
- Shestakova MV, Vikulova OK, Elfimova AR, et al. Risk factors for COVID-19 case fatality rate in people with type 1 and type 2 diabetes mellitus: A nationwide retrospective cohort study of 235,248 patients in the Russian Federation. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:100105. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.909874>
- Шестакова М.В., Викулова О.К., Исаков М.А., Дедов И.И. Сахарный диабет и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра сахарного диабета российской федерации // *Проблемы Эндокринологии.* — 2020. — Т. 66. — №1. — С. 35-46. [Shestakova MV, Vikulova OK, Isakov MA, Dedov II. Diabetes and COVID-19: analysis of the clinical outcomes according to the data of the russian diabetes registry. *Problems of Endocrinology.* 2020;66(1):35-46. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.14341/probl12458>

8. Rawshani A, Kjölhede EA, Rawshani A, et al. Severe COVID-19 in people with type 1 and type 2 diabetes in Sweden: A nationwide retrospective cohort study. *Lancet Reg Heal - Eur.* 2021;4:100105. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lanep.2021.100105>
9. Barron E, Bakhai C, Kar P, et al. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(10):813-822. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30272-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30272-2)
10. Holman N, Knighton P, Kar P, et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(10):823-833. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30271-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30271-0)
11. Ando W, Horii T, Uematsu T, et al. Impact of overlapping risks of type 2 diabetes and obesity on coronavirus disease severity in the United States. *Sci Rep.* 2021;11(1):17968. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-96720-x>
12. Kazakou P, Lambadiari V, Ikonomidis I, et al. Diabetes and COVID-19; A Bidirectional Interplay. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:780663. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.780663>
13. Khunti K, Knighton P, Zaccardi F, et al. Prescription of glucose-lowering therapies and risk of COVID-19 mortality in people with type 2 diabetes: a nationwide observational study in England. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(5):293-303. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00050-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00050-4)
14. Mali SN, Thorat BR, Chopade AR. A Viewpoint on Angiotensin-Converting Enzyme 2, Anti-Hypertensives and Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Infect Disord - Drug Targets.* 2021;21(3):311-313. doi: <https://doi.org/10.2174/1871526520666200511005546>
15. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021 // *Сахарный диабет.* — 2021. — Т. 24. — №3. — С. 204-221. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes mellitus.* 2021;24(3):204-221. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12759>
16. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (10-й выпуск) // *Сахарный диабет.* — 2021. — Т. 24. — №51. — С. 1-235. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus.* 2021;24(51):1-235 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12802>
17. de Miguel-Yanes JM, Jimenez-Garcia R, de Miguel-Diez J, et al. Impact of Type 2 Diabetes Mellitus on the Incidence and Outcomes of COVID-19 Needing Hospital Admission According to Sex: Retrospective Cohort Study Using Hospital Discharge Data in Spain, Year 2020. *J Clin Med.* 2022;11(9):2654. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm11092654>
18. Crouse AB, Grimes T, Li P, et al. Metformin use is associated with reduced mortality in a diverse population with COVID-19 and diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;11:600439. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.600439>
19. Agarwal S, Schechter C, Southern W, et al. Preadmission diabetes-specific risk factors for mortality in hospitalized patients with diabetes and coronavirus disease 2019. *Diabetes Care.* 2020;43(10):2339-2344. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-1543>
20. Kastora S, Patel M, Carter B, et al. Impact of diabetes on COVID-19 mortality and hospital outcomes from a global perspective: An umbrella systematic review and meta-analysis. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2022;5(3):221-230. doi: <https://doi.org/10.1002/edm2.338>
21. Bechmann N, Barthel A, Schedl A, et al. Sexual dimorphism in COVID-19: potential clinical and public health implications. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(3):221-230. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00346-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00346-6)
22. Perazzo H, Cardoso SW, Ribeiro MPD, et al. In-hospital mortality and severe outcomes after hospital discharge due to COVID-19: A prospective multicenter study from Brazil. *Lancet Reg Heal - Am.* 2022;11:100244. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lana.2022.100244>
23. Jin J-M, Bai P, He W, et al. Gender differences in patients with COVID-19: Focus on severity and mortality. *Front Public Heal.* 2020;8. doi: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00152>
24. Zhu L, She Z-G, Cheng X, et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and Pre-existing type 2 diabetes. *Cell Metab.* 2020;31(6):1068-1077.e3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.04.021>
25. Raoufi M, Khalili S, Mansouri M, et al. Well-controlled vs poorly-controlled diabetes in patients with COVID-19: Are there any differences in outcomes and imaging findings? *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;166:108286. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108286>
26. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia.* 2020;63(8):1500-1515. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05180-x>
27. Alhakak A, Butt JH, Gerds TA, et al. Glycated haemoglobin levels among 3295 hospitalized COVID-19 patients, with and without diabetes, and risk of severe infection, admission to an intensive care unit and all-cause mortality. *Diabetes, Obes Metab.* 2022;24(3):499-510. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14604>
28. Gregory JM, Slaughter JC, Duffus SH, et al. COVID-19 severity is tripled in the diabetes community: A prospective analysis of the pandemic's impact in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2021;44(2):526-532. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-2260>
29. McGurnaghan SJ, Weir A, Bishop J, et al. Risks of and risk factors for COVID-19 disease in people with diabetes: a cohort study of the total population of Scotland. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(2):82-93. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30405-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30405-8)
30. Wang W, Sun Y, Wang S, Sun Y. The relationship between insulin use and increased mortality in patients with COVID-19 and diabetes: A meta-analysis. *Endocr Res.* 2022;47(1):32-38. doi: <https://doi.org/10.1080/07435800.2021.1967376>
31. Nguyen NN, Ho DS, Nguyen HS, et al. Preadmission use of antidiabetic medications and mortality among patients with COVID-19 having type 2 diabetes: A meta-analysis. *Metabolism.* 2022;131(2):155196. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155196>
32. Smati S, Tramunt B, Wargny M, et al. COVID-19 and Diabetes Outcomes: Rationale for and Updates from the CORONADO Study. *Curr Diab Rep.* 2022;22(2):53-63. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-022-01452-5>
33. Yeh H-C, Kraschnewski JL, Kong L, et al. Hospitalization and mortality in patients with COVID-19 with or at risk of type 2 diabetes: data from five health systems in Pennsylvania and Maryland. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2022;10(3):e002774. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2022-002774>
34. Yang Y, Cai Z, Zhang J. Insulin Treatment May Increase Adverse Outcomes in Patients With COVID-19 and Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:696087. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.696087>
35. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Шестакова М.В., и др. Контроль гликемии и выбор антигипергликемической терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и COVID-19: консенсусное решение совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов // *Сахарный диабет.* — 2022. — Т. 25. — №1. — С. 27-49. [Dedov II, Mokrysheva NG, Shestakova MV, et al. Glycemia control and choice of antihyperglycemic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and COVID-19: a consensus decision of the board of experts of the Russian association of endocrinologists. *Diabetes mellitus.* 2022;25(1):27-49. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12873>
36. Chee YJ, Tan SK, Yeoh E. Dissecting the interaction between COVID-19 and diabetes mellitus. *J Diabetes Investig.* 2020;11(5):1104-1114. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.13326>
37. Han T, Ma S, Sun C, et al. Association between anti-diabetic agents and clinical outcomes of COVID-19 in patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Arch Med Res.* 2022;53(2):186-195. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2021.08.002>
38. Li J, Wei Q, McCowen KC, et al. Inpatient use of metformin and acarbose is associated with reduced mortality of COVID-19 patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2022;5(1):e00301. doi: <https://doi.org/10.1002/edm2.301>
39. Chen Y, Lv X, Lin S, et al. The Association Between Antidiabetic Agents and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients With Diabetes: A Bayesian Network Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13(7):646-651. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.895458>
40. Mendy A, Gopal R, Alcorn JF, Forno E. Reduced mortality from lower respiratory tract disease in adult diabetic patients treated with metformin. *Respirology.* 2019;24(7):646-651. doi: <https://doi.org/10.1111/resp.13486>

41. Ho T-W, Huang C-T, Tsai Y-J, et al. Metformin use mitigates the adverse prognostic effect of diabetes mellitus in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res.* 2019;20(1):69. doi: <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1035-9>
42. Sharma S, Ray A, Sadasivam B. Metformin in COVID-19: A possible role beyond diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;164:108183. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108183>
43. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk. *JAMA.* 2019;321(1):69. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.18269>
44. Gupta P, White WB. Cardiovascular safety of therapies for type 2 diabetes. *Expert Opin Drug Saf.* 2017;16(1):13-25. doi: <https://doi.org/10.1080/14740338.2017.1239707>
45. Anastasiou G, Hatzigeorgaki E, Liberopoulos E. Could dapagliflozin attenuate COVID-19 progression in high-risk patients with or without diabetes? Behind DARE-19 concept. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2021;78(1):e12-e19. doi: <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000001011>
46. Zelniker TA, Braunwald E. Cardiac and renal effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(15):1845-1855. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.06.040>
47. Kidokoro K, Cherney DZI, Bozovic A, et al. Evaluation of glomerular hemodynamic function by empagliflozin in diabetic mice using in vivo imaging. *Circulation.* 2019;140(4):303-315. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037418>
48. Sano M, Goto S. Possible mechanism of hematocrit elevation by sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and associated beneficial renal and cardiovascular effects. *Circulation.* 2019;139(17):1985-1987. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038881>
49. Dispinseri S, Lampasona V, Secchi M, et al. Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 develop and persist in subjects with diabetes and COVID-19 pneumonia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(5):1472-1481. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab055>
50. Bermingham C, Morgan J, Nafilyan V. Deaths involving COVID-19 by vaccination status, England: deaths occurring between 2 January and 24 September 2021. [Internet]. 2021 [cited 11.10.22]. Available from: www.gov.uk/government/statistics/deaths-involving-covid-19-by-vaccinationstatus-%0AEngland-deaths-occurring-between-2-january-and-24-september-2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Викулова Ольга Константиновна**, д.м.н., доцент [Olga K. Vikulova, MD, PhD, associate professor]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; eLibrary SPIN: 9790-2665; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0571-8882>; e-mail: olga-vikulova-1973@yandex.ru

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Natalya G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; eLibrary SPIN: 5624-3875; e-mail: nm70@mail.ru

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor]; eLibrary SPIN: 7584-7015; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; e-mail: shestakova.mv@gmail.com

Елфимова Алина Ринатовна [Alina R. Elfimova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6935-3187>; eLibrary SPIN: 9617-7460; e-mail: 9803005@mail.ru

Исаков Михаил Андреевич, к.б.н. [Mikhail A. Isakov, PhD in Biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9760-1117>; eLibrary SPIN: 5870-8933, e-mail: m.isakov@aston-health.com

Гинс Николай Александрович [Nikolai A. Gins]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1186-8695>; e-mail: gins_nik@mail.ru

Девяткин Андрей Андреевич, к.б.н [Andrei A. Deviatkin, PhD in Biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0789-4601>; eLibrary SPIN: 3058-2176, e-mail: andreideviatkin@gmail.com

Дедов Иван Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН [Ivan I. Dedov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8175-7886>; Researcher ID: D-3729-2014; Scopus Author ID: 7101843976; eLibrary SPIN: 5873-2280; e-mail: dedov@endocrincentr.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Мокрышева Н.Г., Шестакова М.В., Викулова О.К., Елфимова А.Р., Исаков М.А., Гинс Н.А., Девяткин А.А., Дедов И.И. Анализ рисков летальности 337 991 пациента с сахарным диабетом, перенесшего COVID-19, за период 2020–2022 гг.: всероссийское ретроспективное исследование // *Сахарный диабет.* — 2022. — Т. 25. — № 5. — С. 404-417. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12954>

TO CITE THIS ARTICLE:

Mokrysheva NG, Shestakova MV, Vikulova OK, Elfimova AR, Isakov MA, Gins AA, Deviatkin AA, Dedov II. Analysis of risk factors for COVID-19-related fatal outcome in 337991 patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus in 2020–2022 years: Russian nationwide retrospective study. *Diabetes Mellitus.* 2022;25(5):404-417. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12954>