

*На правах рукописи*

**КАЛМЫКОВА ЗИЛЯ АСХАТОВНА**

**НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА, АССОЦИИРОВАННЫЕ С  
COVID-19: РЕЗУЛЬТАТЫ ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ**

3.1.19 – ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

МОСКВА – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:** **Мокрышева Наталья Георгиевна**  
доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН,

**Официальные оппоненты:** **Суплотова Людмила Александровна** доктор медицинских наук, профессор, заведующая курсом эндокринологии кафедры терапии Института непрерывного профессионального развития ФГБОУ ВО "Тюменский государственный медицинский университет" Минздрава России

**Демидова Татьяна Юльевна**  
доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2023 года, в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.1.045.01 в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России по адресу: 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д.11.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России или на сайте [www.endocrincentr.ru](http://www.endocrincentr.ru).

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2023 года

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор медицинских наук

Мазурина Наталия Валентиновна

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность**

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), достигшая масштабов пандемии за несколько месяцев, продолжает являться актуальной проблемой здравоохранения. По данным всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на сентябрь 2022 г. зарегистрировано более 600 миллионов случаев COVID-19 [World Health Organization, 2020]. Более тяжелое течение COVID-19 установлено у лиц с хроническими заболеваниями, в частности, у пациентов, вовлеченных в другую, неинфекционную эпидемию – сахарный диабет (СД). Распространенность СД среди пациентов COVID-19 достигает 40% [Gregg E.W. et al., 2021]. Изучение взаимосвязи COVID-19 и СД обратило внимание всего мирового научного сообщества с первых дней пандемии. Однако сегодня активно обсуждается потенциальное влияние SARS-CoV-2 на углеводный обмен (УО) лиц без предшествующего СД. Экспрессия специфических рецепторов к SARS-CoV-2 на мембране клеток поджелудочной железы (ПЖ) подтверждена рядом исследований [Rabi F.A. et al., 2020], но клинические последствия потенциального воздействия вируса на ПЖ изучены недостаточно. В клинической практике нарастает число случаев стрессовой гипергликемии (СГ) у пациентов независимо от анамнеза СД, описаны примеры развития нарушений УО (НУО) в остром и отдаленном периодах после выздоровления COVID-19, в том числе СД. Особенности секреции инсулина, инсулинорезистентности (ИР) не изучены. Несмотря на многочисленные исследования, интерпретация изменений состояния УО у пациентов с COVID-19 нередко вызывает сложности в связи с многофакторным влиянием SARS-CoV-2. Открытым остается целый ряд вопросов: приводит ли COVID-19 к НУО? Изменения в метаболизме глюкозы во время и после COVID-19 носят транзиторный или стойкий характер? Является ли СД на фоне COVID-19 классическим СД1 или СД2 или же SARS-CoV-2 индуцирует новую форму СД?

Изучение клинических последствий воздействия вируса на УО непосредственно в острую фазу COVID-19 и в динамике после выздоровления поможет определить подходы к диагностике и лечению НУО после COVID-19.

### **Цель исследования**

Изучить состояние углеводного обмена, секрецию инсулина и чувствительность к инсулину у пациентов с COVID-19 в динамике в течение 1 года.

### **Задачи исследования**

1. Оценить состояние углеводного обмена у пациентов с COVID-19 в острую фазу заболевания и в динамике в течение 1 года после выписки из стационара.
2. Сравнить секрецию инсулина и инсулинорезистентность в острую фазу заболевания и в течение 1 года после выписки из стационара.

3. Изучить связь маркеров тяжести COVID-19 с показателями состояния углеводного обмена, секреции инсулина и инсулинорезистентности в острую фазу заболевания и в динамике через 1 год после выписки из стационара.
4. Определить предикторы развития нарушений углеводного обмена в течение 1 года после COVID-19.
5. Изучить маркеры, ассоциированные с аутоиммунным повреждением  $\beta$ -клеток и СД2, у пациентов с развившимися нарушениями углеводного обмена через 1 год после COVID-19 в сравнении с группами контроля.

### **Научная новизна исследования**

1. Впервые в России у пациентов, перенесших COVID-19, проведен анализ состояния углеводного обмена в динамике в течение 1 года после выздоровления.
2. Впервые в России изучены секреция инсулина и инсулинорезистентность у пациентов в острую фазу COVID-19.
3. Впервые в мире изучены секреция инсулина и инсулинорезистентность у пациентов с COVID-19 в динамике в течение 1 года.
4. Впервые в мире проведено изучение механизмов нарушений углеводного обмена у лиц с нарушениями углеводного обмена, развившимися после COVID-19
5. Впервые в мире определен потенциальный предиктор отсутствия нарушений углеводного обмена после COVID-19.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Изучена динамика состояния углеводного обмена после COVID-19. Изучено влияние COVID-19 на секрецию инсулина и инсулинорезистентность в острую фазу заболевания и в отдаленном периоде через 1 год. Результаты работы могут быть использованы для оптимизации алгоритмов диагностики, лечения и наблюдения пациентов с COVID-19, в особенности без лиц без СД в анамнезе. На основании полученных данных дополнительным категориям пациентов (с риском развития нарушений углеводного обмена) может быть рекомендовано дообследование через 6-8 недель после выздоровления для своевременной верификации состояния углеводного обмена и определения дальнейшей тактики. Предложен биомаркеры для оценки риска развития нарушений углеводного обмена после COVID-19.

### **Личный вклад автора в проведенное исследование**

Автор лично провел анализ состояния научной проблемы в мире на основании литературных данных, сформулировал цель, задачи и дизайн диссертационной работы, принимал непосредственное участие в работе с пациентами и организации проведения лабораторных исследований. Основной объем работы по сбору клиничко-анамнестических данных, подготовке базы пациентов, статистической обработке данных и интерпретации полученных результатов, подготовке публикаций и докладов по теме работы выполнены лично автором.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Частота развития нарушений углеводного обмена в течение года после COVID-19 составила  $\approx 16\%$  от общего числа пациентов без предшествующего СД, из них частота СД2  $\approx 4\%$ .
2. Острая фаза COVID-19 ассоциирована с изолированным транзиторным повышением HbA1c, что определяет необходимость дообследования для верификации состояния УО после выздоровления.
3. Независимо от анамнеза СД в острую фазу COVID-19 происходит транзиторное снижение чувствительности к инсулину и усиление секреции инсулина со снижением этих показателей через 1 год после выздоровления.
4. Пациенты с  $HbA1c \geq 6,5\%$  без СД в анамнезе составили наиболее тяжелую когорту по тяжести течения и клиническим исходам COVID-19 среди исследуемых групп, в том числе по сравнению с пациентами, имеющими ранее диагностированный СД.

### **Апробация результатов**

Официальная апробация диссертационной работы состоялась 06.12.2022 на расширенном заседании межотделенческой научной конференции ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Результаты работы представлены на IV (XXVII) Национальном конгрессе эндокринологов с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии (Москва, 2021 г.), ежегодном конгрессе Американской Диабетической Ассоциации (The American Diabetes Association's 81st Scientific Sessions, онлайн-формат, 2021 г.), IX (XXVIII) Национальном диабетологическом конгрессе с международным участием «Сахарный диабет и ожирение - неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века (Москва, 2022 г.).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, в том числе: 3 полнотекстовые рукописи в рецензируемых научных изданиях, включенных в перечень изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 2 тезиса в сборниках российских конференций, 1 зарубежный тезис.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 114 страницах, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы. Библиография включает 192 источника литературы (12 отечественных и 180 зарубежных). Диссертация иллюстрирована 31 таблицей и 9 рисунками.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Критерии постановки диагноза

Диагноз COVID-19 устанавливался на основании клинической картины и результата компьютерной томографии легких при поступлении. Дополнительно проводился тест на SARS-CoV-2 методом ПЦР – положительный результат был получен у 53% пациентов.

Диагноз СД устанавливался на основании  $HbA1c \geq 6,5\%$  и глюкозы плазмы натощак (ГПН)  $\geq 7,0$  ммоль/л и/или глюкозы крови при поступлении (ГКПП)  $\geq 11,1$  ммоль/л. При динамическом наблюдении пациентов в течение 1 года после COVID-19 НУО устанавливались на основании выявленного в ходе ПГТТ через 6-8 недель и/или через 1 год после выписки предиабета/СД и/или  $HbA1c > 6,0\%$  через 1 год после выписки.

### Исследуемая популяция и дизайн исследования

Исследование было проведено в 3 этапа: первый этап в дизайне одномоментного сравнительного исследования, второй этап – проспективное сравнительное исследование, третий этап – одномоментное сравнительное исследование. В исследование включены пациенты, соответствующие критериям включения и исключения с диагнозом «COVID-19, осложненная вирусной пневмонией», госпитализированные в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, функционировавшем как стационар для пациентов с COVID-19 в соответствии с приказом Минздрава России №397 от 01.05.2020 года. Расчет выборки заранее не проводился. Для решения 5 задачи были дополнительно сформированы группы сравнения из пациентов с впервые выявленным СД2 и здоровых добровольцев, подобранных соответственно количеству, возрасту, полу и ИМТ.

После первичного обследования всех госпитализированных пациентов на основании данных о наличии СД в анамнезе, обследования уровней  $HbA1c$ , ГКПП и ГПН были сформированы 4 группы (в скобках указаны названия, используемые далее):

1. Пациенты без СД в анамнезе с  $HbA1c \leq 6,0\%$  ( $HbA1c \leq 6,0\%$ )
2. Пациенты без СД в анамнезе с  $HbA1c 6,1-6,4\%$  ( $HbA1c 6,1-6,4\%$ )
3. Пациенты без СД в анамнезе с  $HbA1c \geq 6,5\%$  ( $HbA1c \geq 6,5\%$ )
4. Пациенты СД в анамнезе

В проспективное наблюдение были включены 3 группы

1. Пациенты без СД в анамнезе с  $HbA1c \leq 6,0\%$
2. Пациенты без СД в анамнезе с  $HbA1c > 6,0\%$  (объединены пациенты без СД в анамнезе с  $HbA1c 6,1-6,4\%$  и  $HbA1c \geq 6,5\%$ )

### 3. Пациенты СД в анамнезе

Для решения 6 задачи и сравнения пациентов с нарушениями УО через 1 год после COVID-19 сформированы 3 группы:

1. здоровые лица (группа контроля)
2. пациенты с впервые выявленным СД2 (группа контроля);
3. пациенты с НУО в течение 1 года после COVID-19

#### **Критерии соответствия**

Критерии включения пациентов с COVID-19:

1. мужчины и женщины в возрасте  $\geq 18$  лет;
2. COVID-19 среднетяжелой или тяжелой степени тяжести, осложненная вирусной пневмонией;
3. подписание информированного согласия на участие в исследовании и проведение обследования.

Критерии исключения пациентов с COVID-19:

1. беременность или период лактации;
2. прием системных глюкокортикостероидов до госпитализации;
3. химиотерапия и онкологические заболевания в течение последних 6 мес.;
4. тяжелые, известные ранее хронические заболевания.

Критерии включения в исследование для группы здоровых лиц:

1. мужчины и женщины в возрасте  $\geq 18$  лет;
2. подписание информированного согласия на участие в исследовании и проведение обследования.

Критерии включения в исследование для группы лиц с впервые выявленным СД2:

1. мужчины и женщины в возрасте  $\geq 18$  лет;
2. выявленный в течение 1 года до включения в исследование СД2;
3. компенсация УО (достигнутый целевой уровень HbA1c) на фоне диетотерапии;
4. подписание информированного согласия на участие в исследовании и проведение обследования.

Критерии исключения для групп здоровых лиц и для группы лиц с впервые выявленным СД2:

1. период беременности и лактации;
2. использование на момент включения в исследование диет;
3. прием глюкокортикостероидов;

4. любые онкологические заболевания;
5. химиотерапия и онкологические заболевания в анамнезе в течение последних 6 мес.;
6. тяжелые, известные ранее хронические заболевания;
7. наличие любых острых заболеваний либо декомпенсация хронических заболеваний на момент включения в исследование.

На рисунке 1 представлен дизайн исследования.

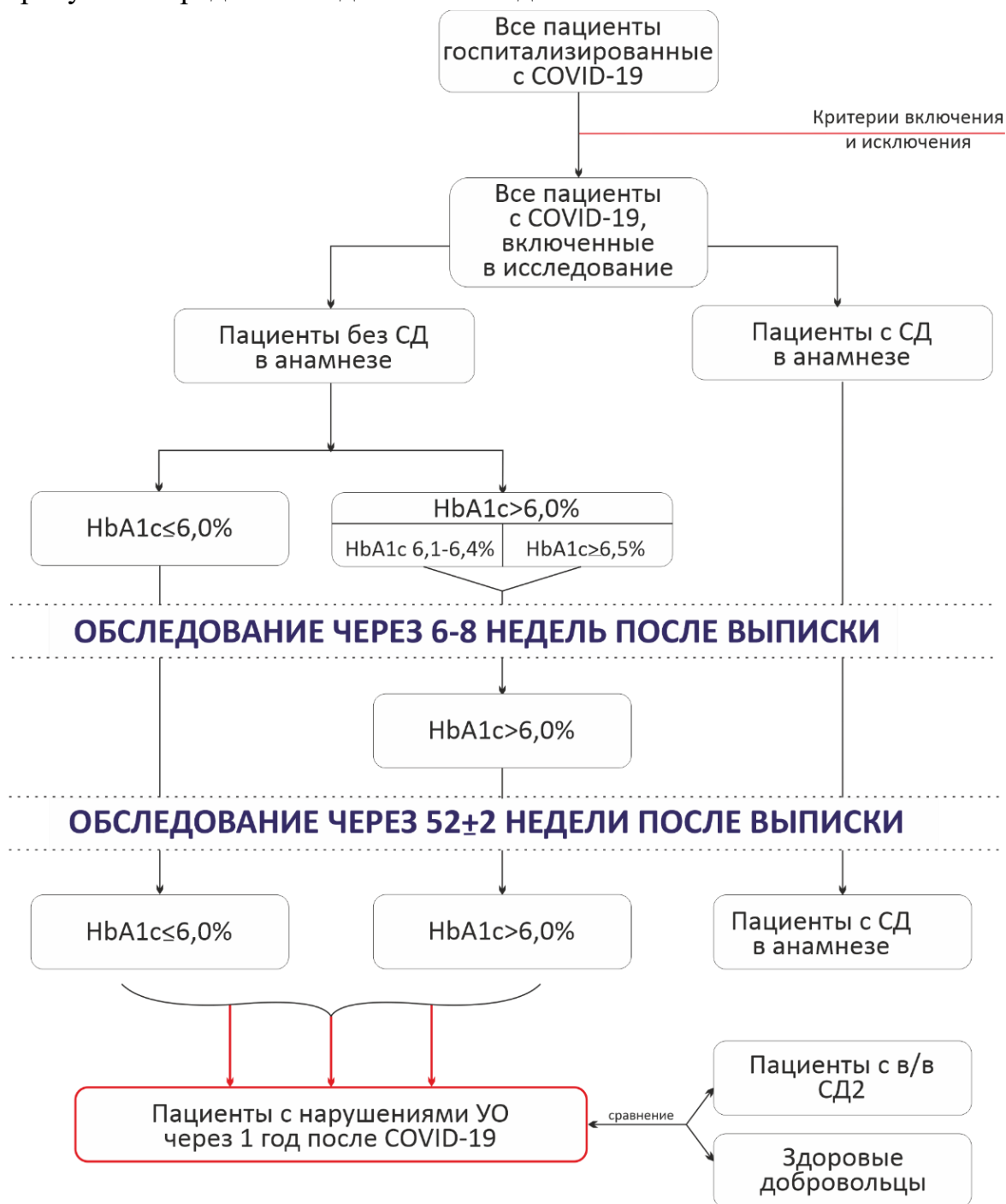


Рисунок 1. Дизайн исследования



### **Методы обследования пациентов**

При первичном обследовании и на каждой из контрольных точек исследования проводился сбор жалоб, всех видов анамнеза со слов пациента и по данным представленной медицинской документации (при наличии), у женщин уточнялась возможная беременность. Проводились измерения антропометрических параметров, осмотр, лабораторные и инструментальные исследования, в том числе для исключения обострения хронических заболеваний. У пациентов с СД в анамнезе дополнительно уточнялась длительность заболевания, терапия на момент поступления, наличие и количество членов семьи/родственников с СД. Соответствие критериям включения в группах сравнения было оценено на основании данных всех видов анамнезов и по результатам первичного обследования пациентов.

Измерение антропометрических показателей включало оценку роста, веса, вычисление ИМТ по формуле:  $\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{масса (кг)}/\text{рост}^2 \text{ (м}^2\text{)}$ .

### **Лабораторные и инструментальные методы обследования**

Все лабораторные исследования были проведены на базе биохимической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (зав. Никанкина Л.В).

#### **Общеклиническое обследование**

Проведено при поступлении в стационар.

Биохимическое исследование крови проводилось на автоматическом биохимическом анализаторе «Architect c8000» («Abbott Laboratories», США) по стандартным методикам с использованием реагентов производителя. Референсные интервалы для биохимических показателей крови составляли: АЛТ - 0,0 - 55,0 Ед/л, АСТ - 5,0- 34,0 Ед/л, креатинин – 50 - 98 мкмоль/л, калий – 3,5 – 5,1 ммоль/л, натрий – 136 – 145 ммоль/л, альбумин - 34-48 г/л. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) оценивалась по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study Group):  $\text{СКФ (мл/мин/1.73 м}^2\text{)} = 186 \times (\text{уровень креатинина плазмы})^{-1.154} \times (\text{возраст [годы]})^{-0.203} \times 0.742$  (для женщин).

#### **Оценка тяжести течения COVID-19**

*Проведена при поступлении в стационар.*

- Маркеры воспаления: СОЭ определялась на гематологическом автоматическом анализаторе «Sysmex ХЕ-210». СРБ, ферритин, ИЛ-6 методом иммуноферментного анализа (ИФА) на автоматическом анализаторе «Architect c8000» («Abbott Laboratories», США) по стандартным методикам с использованием реагентов производителя. Референсные интервалы составляли: СОЭ – 0-10 мм/час, СРБ – 0.1- 5 мг/л, ИЛ-6 – 0-10 пг/мл.

-Оценка степени насыщения крови кислородом (SpO<sub>2</sub>) проведена с помощью пульсоксиметра «CS Medica MD300C2»

- Компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК) для оценки объема изменений в паренхиме легких. Использовалась программа Thoracic VCAR на рабочей станции AW Server 3.2. компании General Electric. Автоматически определялся объем пораженной паренхимы и ее процент относительно неизменной ткани легкого.

Также оценивались тяжесть течения заболевания по NEWS, длительность госпитализации, частота перевода в ОРИТ, летального исхода.

### **Определение показателей углеводного обмена**

*В острую фазу COVID-19*

*При поступлении в стационар:*

1. HbA<sub>1c</sub> (референсные значения 4–6%) определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на анализаторе D10 (BioRad, США).
2. ГКПП (референсные значения рандомной глюкозы <7,8 ммоль/л) проводился на биохимическом анализаторе Architect c4000 (Abbott Diagnostics, Abbotpark, IL, США) стандартными наборами фирмы.
3. Конечные продукты гликирования (референсные значения 0-33 пг/мл) определяли методом иммуноферментного анализа (enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)) при помощи стандартного набора G-Biosciences, USA.

*Во второй день госпитализации:*

1. ГПН (референсные значения натощак 3,1–6,1 ммоль/л) проводился на биохимическом анализаторе Architect c4000 (Abbott Diagnostics, Abbotpark, IL, США) стандартными наборами фирмы.
2. Оценка СГ была проведена на основании [Tomazini V. M. et al., 2020]:
  - уровень глюкозы крови натощак или после еды более 7,8 ммоль/л;
  - отсутствие СД в анамнезе;
  - HbA<sub>1c</sub><6,5%.

Для оценки СГ у пациентов с СД в анамнезе рассчитаны:

Среднесуточная глюкоза плазмы (ССГП) по формуле:

$$\text{ССГП (ммоль/л)} = 1,5944 \times \text{HbA}_{1c} (\%) - 2,594.$$

- Стресс-индуцированная гликемия (СИГ) – это величина, на которую глюкоза крови при поступлении превышает среднесуточную гликемию, рассчитанную исходя из уровня HbA<sub>1c</sub>. СИГ была рассчитана по формуле: СИГ = ГКПП – ССГП.

*Через 1 год после выписки из стационара – во всех группах,*

*через 6-8 недель после выписки из стационара – в группе без СД в анамнезе с HbA<sub>1c</sub>>6,0%:*

- HbA1c (референсные значения 4–6%) определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на анализаторе D10 (BioRad, США).
- ГПН (референсные значения натощак 3,1–6,1 ммоль/л) проводился на биохимическом анализаторе Architect c4000 (Abbott Diagnostics, Abbotpark, IL, США) стандартными наборами фирмы.
- ПГТТ. До проведения теста все пациенты были информированы о необходимости на протяжении как минимум трех дней потреблять 150 г углеводов в сутки и соблюдать режим обычной физической активности. Проведению теста предшествовало ночное голодание в течение как минимум 8 часов, последний прием пищи содержал 30/50 г углеводов. После забора крови натощак обследованные пациенты выпивали 75 г глюкозы, растворенных в 250 мл воды. Через 30 и 120 минут от первого забора крови осуществлялся повторный забор крови. В процессе теста не разрешались прием пищи, курение, физическая нагрузка.
- Конечные продукты гликирования (референсные значения 0-33 пг/мл) определяли методом иммуноферментного анализа (enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)) при помощи стандартного набора G-Biosciences, USA.

#### **Оценка функционального состояния $\beta$ -клеток:**

*Во второй день госпитализации:*

- Инсулин натощак (референсные значения натощак 2,3–26,4 мЕд/л) определяли в сыворотке крови на электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas 6000 (Roche, Швейцария) стандартными наборами.
- С-пептид натощак (референсные значения натощак 1,1-4,4 нг/мл) определяли в сыворотке крови на электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas 6000 (Roche, Швейцария) стандартными наборами.
- Проинсулин натощак (референсные значения 0,51-1,04 мЕд/л) определяли методом иммуноферментного анализа (enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)) при помощи стандартного набора Biovendor, USA.

Проинсулин/инсулиновое соотношение (референсные значения <4%) было рассчитано по формуле:

$$\frac{\text{проинсулин (мЕд/л)}}{\text{инсулин (мЕд/л)}} \times 100$$

Оценка функции  $\beta$ -клеток проведена с помощью гомеостатической модели определения функции  $\beta$ -клеток (НОМА-% $\beta$ ) по формуле:

$$\frac{20 \times \text{Инсулин натощак} \left( \frac{\text{мкЕд}}{\text{мл}} \right)}{\text{Гликемия натощак} \left( \frac{\text{ммоль}}{\text{л}} \right) - 3,5}$$

Через 6-8 недель и 1 год после выписки из стационара – в группе без СД в анамнезе с HbA1c > 6,0%:

- Ранняя фаза секреции инсулина была оценена по инсулиногенному индексу, рассчитанному как соотношение прироста секреции инсулина к приросту гликемии в первые 30 мин ССПН:

$$\bullet \frac{(\text{Инс}30 - \text{Инс}0)}{(\text{Глюк}30 - \text{Глюк}0)}$$

### **Анализ инсулинорезистентности**

Выраженность ИР была оценена расчетным методом с использованием гомеостатической модели HOMA-IR (HOMeostasis Model Assessment-Insulin Resistance):

$$\text{Инсулин натощак} \left( \frac{\text{мкЕд}}{\text{мл}} \right) \times \\ \times \text{Гликемия натощак} \left( \frac{\text{ммоль}}{\text{л}} \right) / 22,5.$$

Отрезной точкой для установления факта ИР принято значения индекса HOMA-IR > 2,77 (80-я перцентиль).

### **Определение маркеров, ассоциированных с аутоиммунным повреждением $\beta$ -клеток и СД1:**

- АТ к GAD (референсные значения 0-10 Ед/мл) определяли в сыворотке крови методом ИФА (ELISA) при помощи стандартного набора Euroimmun, Germany;

### **Определение маркеров, ассоциированных с ИР и СД2:**

*В группах сравнения и у пациентов с нарушениями УО через 1 год после COVID-19:*

- Адипонектин (референсные значения 8,2–19,1 нг/мл) определяли в сыворотке крови методом ИФА (ELISA) при помощи стандартного набора;
- Бетатрофин (референсные значения >0,75 нг/мл) определяли в сыворотке крови методом ИФА (ELISA) при помощи стандартного набора Aviscera Bioscience, USA);
- MCP-1 (референсные значения 90-180 пг/мл) определяли в сыворотке крови методом ИФА (ELISA) при помощи стандартного набора Mediagnost, Germany;
- ИЛ-1 $\beta$  (референсные значения 0-5 пг/мл) определяли в сыворотке крови методом ИФА (ELISA) при помощи стандартного набора Invitrogen, USA.

Измерения проводили по стандартным методикам с использованием реагентов производителя.

## Этическая экспертиза

Локальный этический комитет при ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России одобрил возможность проведения данной научно-исследовательской работы, выписка из протокола № 6 от 30.04.2020 г. Всеми пациентами подписаны информированные согласия на участие в исследовании.

## Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась совместно с к.м.н. Железняковой А.В. Были использованы Excel Microsoft Office 2013 (Microsoft, США), пакеты прикладных программ StatSoft© STATISTICA 13.3.0 (TIBCO Software Inc., США), IBM SPSS Statistics v23 (IBM, США) для Microsoft® Windows10 и язык программирования R версии 3.4.0 (2017-04-21). При анализе данных использовались следующие параметры изучаемых признаков: для описания количественных признаков – медиана [Me], нижний и верхний квартили [Q1; Q3], в ряде случаев – минимальные и максимальные значения (min; max); для описания качественных признаков – абсолютные и относительные частоты (n, %). Сравнение двух независимых групп для количественных данных выполнялось с помощью критерия Манна-Уитни (U-тест). Сравнение трёх независимых групп для количественных данных выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса. Частоты бинарных признаков сравнивались между собой с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона ( $\chi^2$ ). Диагностическая ценность проинсулина, различающегося пациентов с нарушениями УО через 1 год после COVID-19 и без, оценивалась при помощи ROC-анализа с расчетом диагностической чувствительности (ДЧ), диагностической специфичности (ДС), прогностической ценности положительного результата (ПЦПР) и прогностической ценности отрицательного результата (ПЦОР) и их 95% ДИ. Отрезные точки выбирались согласно критерию Юдена. С использованием интернет-калькулятора <http://statpages.info/ctab2x2> проводилось вычисление операционных характеристик диагностического метода: ДЧ, ДС, ПЦПР и ПЦОР.

- ДЧ – процент ИП пациентов среди всех пациентов с патологией
- ДС – процент ИО пациентов среди всех здоровых пациентов
- ПЦПР – доля ИП пациентов с положительным результатом диагностического теста
- ПЦОР – доля ИО пациентов с отрицательным результатом диагностического теста

Кроме того, было вычислено отношение шансов (ОШ) для выбранных отрезных точек. Для расчёта соответствующих параметров, определенных выше, необходимо представить выборку в виде таблицы сопряженности (Таблица 1).

**Таблица 1. Таблица сопряженности для расчета параметров информативности исследуемых методов**

Результат исследования	Диагноз или стадия заболевания подтверждена стандартным методом		Сумма
	Подтверждено	Нет подтверждено	
Выявлено	a	b	a+b
Не выявлено	c	d	c+d
Сумма	a+c	b+d	a+b+c+d=n

a – ИП, b – ЛП, c – ИО, d – ЛО;

Для расчета ДЧ использовалась следующая формула:  $ДЧ = a/(a+c) \cdot 100\%$

Для расчета ДС использовалась следующая формула:  $ДС = d/(b+d) \cdot 100\%$

Для расчета ПЦПР использовалась следующая формула:  $ПЦПР = a/(a+b) \cdot 100\%$

Для расчета ПЦОР использовалась следующая формула:  $ПЦОР = d/(c+d) \cdot 100\%$

Для расчета ОШ использовалась следующая формула:  $ОШ = (a/b)/(c/d)$

Прогностические ценности рассчитывались с поправкой на частоту выявления нарушений УО в ходе ПГТТ и общего количества пациентов с нарушениями УО через 1 год после COVID-19 по формулам:

$$ПЦПР = \frac{\text{чувствительность} \times \text{частота}}{(\text{чувствительность} \times \text{частота}) + (1 - \text{специфичность}) \times (1 - \text{частота})}$$

$$ПЦОР = \frac{\text{чувствительность} \times \text{частота}}{(1 - \text{чувствительность}) \times \text{частота} + \text{специфичность} \times (1 - \text{частота})}$$

Статистически значимым признавали уровень ошибки первого рода менее 5% ( $p < 0,05$ ). Для нивелирования проблем множественных сравнений применялась поправка Бонферрони. После применения поправки, значения p в диапазоне между рассчитанными и 0,05 интерпретировались как статистическая тенденция.

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### Результаты первого этапа исследования в острую фазу COVID-19

#### Клиническая характеристика обследованных лиц и сравнение групп в острую фазу COVID-19

После применения критериев соответствия из госпитализированных 194 пациентов в первый этап исследования в острую фазу COVID-19 включено 155. Медиана возраста составила 59 лет [47;72], соотношение мужчин/женщин (%) - 49,4/50,6, ИМТ – 28,9 кг/м<sup>2</sup> [25,4;32,9]. Пациенты были госпитализированы на 6-10 день от начала появления первых симптомов заболевания, в связи с ухудшением состояния. У всех пациентов в дебюте заболевания отмечалось повышение температуры до фебрильных значений. Структура сопутствующей патологии представлена следующими заболеваниями: ожирение (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>) – (33,5%), артериальная гипертензия – (41,4%), ИБС – (8,3%), при этом 7 пациентов (4,46%) имели перенесенный ОИМ в анамнезе, 5 (3,2%) вмешательства на коронарных артериях, 6 (3,8%) – ОНМК; онкологические заболевания – (3,8%), заболевания легких (ХОБЛ, бронхиальная астма и др.) - у (8,3%) больных. У всех пациентов при поступлении по результатам лабораторного обследования исключена анемия, почечная и печеночная недостаточности. На момент поступления 13% получали антибиотикотерапию, 26% - терапию умифеновиром, 80% пациентов использовали жаропонижающие средства в умеренном количестве (не более 2000 мг парацетамола в сутки).

В группу пациентов с СД в анамнезе вошли 26 человек (16,7%). Из них у 25 пациентов был СД 2 типа, у одного – СД 1 типа, длительность СД составляла 11 лет [5; 22]. Пациенты получали следующую сахароснижающую терапию: инсулинотерапия – 8 (17,3%), ПСМ – 2 (4,3%), бигуаниды – 31 (67,3%), ингибиторы ДПП-4 – 21 (45,6%), агонисты ГПП-1 – 8 (17,3%), ингибиторы НГЛТ-2 – 13 (28,2%), диетотерапия – 4 (8,7%).

В группы без анамнеза СД включено 129 пациентов (83,3%): HbA1c  $\leq 6,0\%$  - 66 пациентов, HbA1c 6,1-6,4% - 36 пациентов, HbA1c  $\geq 6,5\%$  - 27 пациентов. Сравнительная характеристика пациентов в острую фазу COVID-19 представлена в Таблице 2.

**Таблица 2.** Сравнительная характеристика включенных пациентов

Показатели	Пациенты без анамнеза СД			Пациенты с анамнезом СД (n= 26)	Критерий Крускала-Уоллиса, Манн-Уитни, <i>p</i>
	НbA1c ≤ 6,0%, (n= 66)	НbA1c 6,1-6,4%, (n= 36)	НbA1c ≥6,5%, (n= 27)		
Пол, м/ж (%)	42/24, (64/36)	13/23, (36/64)	14/13, (52/48)	8/18, (31/69)	0,019
Возраст, лет	51 [42; 62]	63 [54,7;75,5]	69 [49,5; 79,5]	66,5 [60; 71,7]	<b>&lt;0,001</b> p <sub>1-2</sub> < <b>0,001</b> p <sub>1-3</sub> < <b>0,001</b> p <sub>1-4</sub> < <b>0,001</b> p <sub>2-3</sub> =0,123 p <sub>2-4</sub> =0,111 p <sub>3-4</sub> =0,058
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,5 [24,5; 30,4]	29,9 [24,7; 34]	29,6 [25,7; 34,6]	30,8 [28; 35,5]	0,082

Примечание: Количественные параметры представлены в виде медианы и межквартильного диапазона [Q1; Q3]. \*Качественные параметры представлены в виде долей. Сравнение качественных параметров проводилось при помощи критерия Пирсона  $\chi^2$ . Поправка на множественность сравнений методом Бонферрони, уровнем статистической значимости считался  $p < 0,008$ . Значения  $p$  в диапазоне между 0,008 и 0,05 интерпретировались как статистическая тенденция. ИМТ – индекс массы тела.

Группы были сопоставимы по полу и ИМТ, пациенты с  $\text{HbA1c} \leq 6,0\%$  были значимо моложе пациентов других групп.

### Состояние углеводного обмена в острую фазу COVID-19

В результате сбора анамнеза и лабораторного обследования распределение пациентов по состоянию УО составило: 26 пациентов (16,7%) с СД в анамнезе, впервые выявленный СД был установлен у 8 пациентов (5,2%) на основании  $\text{HbA1c} \geq 6,5\%$  и ГПН и/или ГКПП. У 63 пациентов (35,3%) был выявлен повышенный  $\text{HbA1c} > 6,0\%$  при нормальных показателях гликемии.

В группе пациентов без СД в анамнезе с  $\text{HbA1c} \leq 6,0\%$  (n=66) показатели ГПН и ГКПП не превышали значений, соответствующих диагностическим критериям СД, т.е. у (42,6%) всех госпитализированных пациентов нарушения УО выявлены не были. В группе пациентов без СД в анамнезе с  $\text{HbA1c}$  6,1-6,4% (n= 36) у всех пациентов за исключением 1 человека, показатели ГПН и ГКПП не превышали значений, соответствующих диагностическим критериям СД. Однако, учитывая пограничный уровень  $\text{HbA1c}$ , соответствующий высокому риску СД, мы не смогли однозначно классифицировать состояние УО этого пациента. В группе пациентов без СД в анамнезе с уровнем  $\text{HbA1c} \geq 6,5\%$  (n=27) у 8 (5,2%) пациентов отмечалось повышение или ГПН  $\geq 7,0$  ммоль/л, и/или ГКПП  $\geq 11,1$  ммоль/л, что в сочетании с



HbA1c  $\geq 6,5\%$  позволило поставить диагноз «впервые выявленного» СД2. Таким образом, у 35,3% был выявлен повышенный HbA1c  $> 6,0\%$  при нормальных показателях ГПН и ГКПП, что затруднило верификацию состояния УО.

Показатели состояния УО исследованных групп в острую фазу COVID-19 представлены в Таблице 3.

**Таблица 3.** Состояние УО пациентов в острую фазу COVID-19

Показатели	Пациенты без анамнеза СД			Пациенты с анамнезом СД (n= 26)	Критерий Краскела-Уоллиса/критерий Манна-Уитни
	HbA1c $\leq 6,0\%$ , (n= 66)	HbA1c 6,1-6,4%, (n= 36)	HbA1c $\geq 6,5\%$ , (n= 27)		
HbA1c, %	5,8 [5,7;5,9]	6,3 [6,2; 6,4]	6,7 [6,5; 7,0]	8,3 [7,5; 9,4]	<b>&lt;0,001</b> p <sub>1-2</sub> = <b>0,001</b> p <sub>1-3</sub> = <b>0,001</b> p <sub>1-4</sub> <b>&lt;0,001</b> p <sub>2-3</sub> =0,812 p <sub>2-4</sub> <b>&lt;0,001</b> p <sub>3-4</sub> = <b>0,001</b>
ГПН, ммоль/л	5,01 [4,8; 5,3]	5,31 [5,05;5,85]	5,46 [5,05;6,3]	8,45 [7,7; 10,6]	<b>&lt;0,001</b> p <sub>1-2</sub> =0,432 p <sub>1-3</sub> =0,012 p <sub>1-4</sub> <b>&lt;0,001</b> p <sub>2-3</sub> =0,682 p <sub>2-4</sub> <b>&lt;0,001</b> p <sub>3-4</sub> <b>&lt;0,001</b>
ГКПП, ммоль/л	5,75 [5,4; 6,3]	6,44 [5,92; 6,93]	6,5 [5,85;7,56]	10,8 [8,97; 12,84]	<b>&lt;0,001</b> p <sub>1-2</sub> = <b>0,001</b> p <sub>1-3</sub> = <b>0,001</b> p <sub>1-4</sub> <b>&lt;0,001</b> p <sub>2-3</sub> =0,812 p <sub>2-4</sub> <b>&lt;0,001</b> p <sub>3-4</sub> <b>&lt;0,001</b>
КПП, пг/мл	98,9 [78,9;154,4]	123,6 [84,6;170,9]	100,8 [78,1;163,4]	132,6 [84,35;165,2]	0,469

Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного диапазона [Q1; Q3].

Полужирным выделено статистически значимое значение p после применения поправки Бонферрони. уровнем статистической значимости считался  $p=0,002$ . Значения p в диапазоне между 0,002 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция. HbA1c – гликированный гемоглобин, ГПН – глюкоза плазмы натощак, ГКПП – глюкоза крови при поступлении, КПП - конечные продукты гликирования.

Пациенты закономерно различались по уровню HbA1c. Наиболее высокие уровни ГКПП и ГПН ожидаемо наблюдались у пациентов с СД в анамнезе. Уровень КПП между группами значимо не различался.

Пациентам с впервые выявленным СД были даны рекомендации по модификации образа жизни, назначена сахароснижающая терапия, поэтому данные пациенты

были исключены из дальнейшего наблюдения. Оценка стрессовой гипергликемии проводилась в соответствии с критериями ADA [49]. Для оценки СГ у пациентов с СД в анамнезе использовались показатели ССГП, СИГ. СГ среди всех обследованных пациентов выявлено не было.

### Характеристика глюкокортикоидной терапии в острую фазу COVID-19

С учетом прямого влияния на УО, проанализирована терапия ГКС за время стационарного лечения (Табл.4). Терапию ГКС получали 24 пациента (14,7%).

**Таблица 4.** Терапия ГКС в острую фазу COVID-19

Показатели	Пациенты без анамнеза СД			Пациенты с анамнезом СД (n= 26)
	HbA1c ≤6,0%, (n= 66)	HbA1c 6,1-6,4%, (n= 36)	HbA1c≥6,5%, (n= 27)	
Терапия ГКС, n (%)	4 (5,6)	11 (28,9)	8 (28,5)	1 (3,8)
Дексаметазон/ метилпреднизолон, n (%)	0/4	5/7	4/4	0/1
Средняя суточная доза дексаметазона в таб., мг (min, max)	-	10 (8;12)	9 (4;16)	-
Средняя суточная доза Метилпреднизолона в таб. и/или в/в, мг (min, max)	49 (30;125)	108 (60;240)	130 (30;250)	125 (1 пациент)
Средняя продолжительность терапии, дни	5 (2;8)	3 (2;5)	4 (1;10)	5
Примечания: ГКС- глюкокортикостероиды				

Так как терапия ГКС была инициирована после проведения лабораторного обследования, была проведена оценка влияния терапии ГКС на показатели УО в динамике – результаты описаны в разделе проспективной части исследования.

### Течение COVID-19 в исследуемых группах

Оценка течения COVID-19 в исследуемых группах проводилась на основании оценки клинического течения заболевания (тяжесть состояния по шкале NEWS, длительность госпитализации, частотой перевода в ОРИТ и летальных исходов) и показателей лабораторно-инструментального обследования (SpO<sub>2</sub>, С-РБ, %КТ, IL-6) (Таблица 5).

**Таблица 5.** Маркеры воспаления и клинического течения в острую фазу COVID-19

Показатели	Пациенты без анамнеза СД			Пациенты с анамнезом СД (n= 26)	Критерий Краскела-Уоллиса/критерий Манна-Уитни
	HbA1c ≤ 6,0%, (n= 66)	HbA1 6,1-6,4%, (n= 36)	HbA1c ≥ 6,5%, (n= 27)		
Тяжесть состояния по шкале NEWS	4 [2; 5,5]	4 [2; 7]	6 [3; 7]	5,5 [2; 5]	0,054
Длительность госпитализации, дней	12[11; 14]	14 [11; 16]	15 [13; 18,5]	11,5 [11; 14]	<b>&lt;0,001</b> p <sub>1-2</sub> =0,055 <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b> p <sub>1-4</sub> =0,717 p <sub>2-3</sub> =0,055 p <sub>2-4</sub> =0,233 <b>p<sub>3-4</sub>=0,004</b>
Пациенты, переведенные в ОРИТ, n (%)	0 (0%)	4 (11%)	8 (30%)	4 (15%)	0,123
SpO <sub>2</sub> , %	95 [94; 97]	95,5 [94; 97]	94,5 [92; 96,25]	93,5 [93; 96]	<b>0,018</b> <b>p<sub>1-2</sub>=0,043</b> <b>p<sub>1-3</sub>=0,004</b> p <sub>1-4</sub> =0,590 p <sub>2-3</sub> =0,352 p <sub>2-4</sub> =0,262 p <sub>3-4</sub> =0,056
С-РБ, мг/л	45,2 [18,7; 87,4]	58,45 [30,8; 125]	162,75 [41,3; 196,6]	91,35 [51,9; 177,3]	<b>&lt;0,001</b> p <sub>1-2</sub> =0,278 <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-4</sub>=0,005</b> <b>p<sub>2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-4</sub>=0,009</b> <b>p<sub>3-4</sub>=0,001</b>
%КТ	48 [36; 60]	44 [32; 64]	60 [48; 72,0]	58 [44; 64]	<b>0,035</b> p <sub>1-2</sub> =0,852 <b>p<sub>1-3</sub>=0,011</b> p <sub>1-4</sub> =0,162 <b>p<sub>2-3</sub>=0,014</b> p <sub>2-4</sub> =0,158 p <sub>3-4</sub> =0,328
IL-6, пг/мл	9,57 [4; 36,9]	13,2 [4,95; 46,4]	44,8 [19; 78,6]	48,47 [12,4; 38,7]	0,032 p <sub>1-2</sub> =0,521 p <sub>1-3</sub> =0,005 p <sub>1-4</sub> =0,133 p <sub>2-3</sub> =0,041 p <sub>2-4</sub> =0,404 p <sub>3-4</sub> =0,259
Умерло, n (%)	0 (0%)	1 (3%)	2 (7%)	0(0%)	0,114*

Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха [Q1; Q3]. \*Для качественных признаков абсолютные и относительные частоты (n, %). Сравнение качественных параметров проводилось при помощи критерия Пирсона  $\chi^2$ . Полу жирным выделено статистически значимое значение p после применения поправки Бонферрони. Уровнем статистической значимости

считался  $p=0,001$ . Значения  $p$  в диапазоне между 0,001 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция. %КТ – % поражения легочной ткани при компьютерной томографии, SpO<sub>2</sub> – уровень сатурации крови кислородом, С-РБ – С реактивный белок, IL-6 – интерлейкин-6.

Среди исследуемых групп пациенты с HbA1c $\geq 6,5\%$  и без СД составили наиболее тяжелую когорту пациентов по тяжести и клиническим исходам COVID-19: в данных группах отмечена бóльшая продолжительность госпитализации, уровень С-РБ, процент поражения легочной ткани по КТ и меньшая SpO<sub>2</sub>. Частота перевода в ОРИТ и летального исхода также в группе с HbA1c $\geq 6,5\%$  была наиболее высокой.

### Анализ секреции инсулина и инсулинорезистентности

Лабораторные показатели базальной секреции инсулина и ИР представлены в Таблице 6.

**Таблица 6.** Маркеры секреции инсулина и инсулинорезистентности в острую фазу COVID-19

Показатели	Пациенты без анамнеза СД			Пациенты с анамнезом СД (n= 26)	Критерий Краскела-Уоллиса/критерий Манна-Уитни
	HbA1c $\leq 6,0\%$ , (n= 66)	HbA1 6,1-6,4%, (n= 36)	HbA1c $\geq 6,5\%$ , (n= 27)		
Инсулин, мЕд/л	10,64 [6,88; 15,75]	13,68 [9,24; 18,97]	11,13 [8,46; 15,89]	12,47 [6,31; 16,73]	0,938
С-пептид, нг/мл	2,8 [2,20; 3,68]	3,6 [2,93; 4,34]	4,39 [3,26; 5,23]	3,02 [2,38; 6,09]	<b>&lt;0,001</b> p <sub>1-2</sub> =0,004 <b>p<sub>1-3</sub>=0,002</b> p <sub>1-4</sub> =0,621 p <sub>2-3</sub> =0,643 p <sub>2-4</sub> =0,219 p <sub>3-4</sub> =0,128
Проинсулин, мЕд/л	0,91 [0,72; 1,32]	1,50 [1,07; 2,74]	1,78 [0,87; 2,96]	-	<b>&lt;0,001</b> p <sub>1-3</sub> =0,004 <b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b> p <sub>3-2</sub> =0,805
Проинсулин/инсулинное соотношение, %	11,1 [9,2; 15,3]	13,1 [10,0; 19,8]	14,6 [12,5; 17,1]	-	<b>&lt;0,001</b> p <sub>1-2</sub> =0,004 <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b> p <sub>2-3</sub> =0,805
НОМА-IR	2,44 [1,51; 3,47]	2,78 [1,89; 3,50]	3,8 [2,10; 5,16]	4,39 [2,43; 6,19]	<b>&lt;0,002</b> p <sub>1-2</sub> =0,396 <b>p<sub>1-3</sub>=0,001</b> <b>p<sub>1-4</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-3</sub>=0,017</b> <b>p<sub>2-4</sub>=0,006</b> p <sub>3-4</sub> =0,052

<b>НОМА-%β</b>	129,9 [110,87; 162,24]	131,5 [105,23; 182,89]	152,00 [106,34; 215,75]	87,2 [47,45; 108,68]	<b>&lt;0,001</b> p <sub>1-2</sub> =0,916 <b>p<sub>1-3</sub>=0,014</b> <b>p<sub>1-4</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-3</sub>=0,009</b> <b>p<sub>2-4</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>3-4</sub>&lt;0,001</b>
----------------	---------------------------	---------------------------	-------------------------------	----------------------------	--

Примечание. данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха [Q1; Q3].

Полужирным выделено статистически значимое значение  $p$  после применения поправки Бонферрони. Уровнем статистической значимости считался  $p=0,002$ . Значения  $p$  в диапазоне между 0,002 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция, НОМА-IR - Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, гомеостатическая модельная оценка инсулинорезистентности, НОМА-%β - Homeostasis Model Assessment of β-cell function, гомеостатическая модель определения функции β-клеток.

У пациентов с  $HbA1c \geq 6,5\%$  отмечена наиболее выраженная ИР сопоставимая с пациентами с анамнезом СД. При этом, среди пациентов без анамнеза СД, секреция инсулина в острую фазу COVID-19 в данной группе была наиболее высокой. Уровни С-пептида, НОМА-β, проинсулина и проинсулин/инсулинового соотношения были значимо выше среди пациентов с  $HbA1c \geq 6,5\%$ , по сравнению с группой  $HbA1c \leq 6,0\%$ . Корреляционный анализ маркеров течения COVID-19, показателей секреции инсулина и ИР в острую фазу COVID-19 по всей выборке выявил слабую положительную корреляцию уровня проинсулина с продолжительностью госпитализации ( $r = 0,231$ ,  $p=0,013$ ).

### Результаты динамического наблюдения пациентов после COVID-19

Во второй части исследования из 155 пациентов, исходно включенных в исследование, проведено проспективное наблюдение 78 пациентов, 77 пациентов были потеряны для наблюдения.

### Клиническая характеристика групп при динамическом наблюдении

Основные клиничко-демографические характеристики пациентов при обследовании через 1 год после выписки представлены в Таблице 7.

**Таблица 7.** Основные характеристики пациентов, включенных в исследование через 1 год после выписки

Показатели		Пациенты без анамнеза СД		Ранее установленный СД (n= 9)	<i>p</i> , критерий Краскела-Уоллиса/критерий Манна-Уитни
		HbA1c ≤6,0% (n= 33)	HbA1c > 6,0% (n= 36)		
Пол, количество (%)	М	20 (61,6%)	12 (33,3%)	3 (33,3%)	0,661
	Ж	13 (39,4%)	24 (66,7%)	6 (66,7%)	

<b>Возраст, лет</b>	49 [42; 56]	62 [54; 70]	66 [63; 71]	p=0,040 p <sub>1-2</sub> =0,648 p <sub>1-3</sub> =0,012 p <sub>2-3</sub> =0,028
<b>ИМТ, кг/м<sup>2</sup></b>	27,5 [24,5; 30,6]	30,1 [26,1; 33,9]	29,1 [26,7; 31,1]	0,189

Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха [Q1; Q3].

Сравнение качественных показателей выполнено с использованием критерия хи-квадрат. Поправка на множественность сравнений методом Бонферрони. Уровнем статистической значимости считался p=0,01. Значения p в диапазоне между 0,01 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция. Полу жирным выделено статистически значимое значение **p** после применения поправки. ИМТ – индекс массы тела.

При сравнении групп различий по полу и ИМТ не выявлено. На уровне статистической тенденции три группы различались по возрасту.

### **Состояние углеводного обмена у пациентов с COVID-19 в течение 1 года после выписки из стационара**

Пациенты с повышенным уровнем HbA1c с целью уточнения состояния УО и верификации диагноза в ранний период после выздоровления (через 6-8 недель после выписки) дообследованы с проведением ПГТТ. Показатели УО пациентов с HbA1c >6,0% через 6-8 недель после выписки представлены в Таблице 8.

**Таблица 8.** Состояние углеводного обмена у пациентов с COVID-19 и HbA1c>6,0% в острую фазу заболевания и в динамике через 6-8 недель после выписки (n=22)

<b>Показатель</b>	<b>Острая фаза COVID-19</b>	<b>6-8 недель после выписки</b>	<b><i>p, критерий Уилкоксона</i></b>
<b>HbA1c, %</b>	6,42 [6,23; 6,51]	5,7 [5,4; 6,4]	<b>0,002</b>
<b>ГПН, ммоль/л</b>	5,44 [5,04; 6,0]	5,1 [4,65; 5,91]	<b>0,001</b>

Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха [Q1; Q3].

Применен анализ Уилкоксона. Уровнем статистической значимости считался p=0,0125. Значения p в диапазоне между 0,0125 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция. HbA1c – гликированный гемоглобин, ГПН – глюкоза плазмы натощак.

В ходе ПГТТ у 9 пациентов выявлены предиабетические нарушения УО – нарушенная гликемия натощак (НГН) или нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ). Уровень HbA1c у этих пациентов был в пределах нормальных значений (<6,0%). Трём пациентам установлен диагноз СД на основании результатов ПГТТ и повышенного HbA1c – 1 пациент с HbA1c 6,7%, 1 пациент – с HbA1c 6,1%. Пациентам даны рекомендации по модификации образа жизни, медикаментозная терапия на момент обследования не требовалась. У 10 пациентов не отмечено НУО. Пациенты с впервые выявленным СД были исключены из дальнейшего наблюдения. Дальнейшая оценка показателей проведена в остальных группах проведена через 12 месяцев (Таблица 9).

**Таблица 9.** Сравнение показателей УО пациентов, включенных в исследование через 12 месяцев после выписки (n=78)

Показатели	Пациенты без анамнеза СД		Ранее установленный СД (n= 9)	<i>p, критерий Краскела-Уоллиса/критерий Манна-Уитни</i>
	НbA1c<6,0% (n= 33)	НbA1c ≥ 6,0% (n= 36)		
НbA1c через 1 год, %	5,5 [5,3; 5,7]	6,1 [5,8; 6,3]	7,8 [5,9;8,1]	<b>0,001</b> p1-2= <b>0,006</b> p1-3< <b>0,001</b> p2-3< <b>0,001</b>
ГПН через 1 год, ммоль/л	5,28 [5,08; 5,71]	5,33 [4,86; 5,74]	5,81 [5,53;10,65]	0,055

Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха [Q1; Q3].

Поправка на множественность сравнений методом Бонферрони. Для Критерия Манн-Уитни уровнем статистической значимости считался  $p=0,02$ . Значения  $p$  в диапазоне между 0,02 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция. НbA1c – гликированный гемоглобин, ГПН – глюкоза плазмы натощак.

При обследовании через 12 месяцев уровень НbA1c лиц с СД в анамнезе закономерно превышал значения обеих групп пациентов без СД в анамнезе. Различий по уровням ГПН между группами не выявлено. Сравнение состояния УО пациентов в динамике представлено в Таблице 10.

**Таблица 10.** Динамика показателей углеводного обмена у пациентов с COVID-19 в острую фазу заболевания и через 1 год после выписки

Группа	Острая фаза COVID-19	1 год после выписки	<i>p, критерий Уилкоксона</i>
<b>НbA1c, %</b>			
НbA1c<6,0% (n= 33)	5,8 [5,7; 5,9]	5,5 [5,3; 5,7]	<b>0,002</b>
НbA1c ≥ 6,0% (n= 36)	6,4 [6,2; 6,5]	6,1 [5,8; 6,4]	< <b>0,001</b>
Ранее установленный СД (n= 9)	8,2 [7,6; 8,5]	7,8 [5,9; 8,1]	0,028
<b>Глюкоза натощак, ммоль/л</b>			
НbA1c<6,0% (n= 33)	5,12 [4,72; 5,48]	5,27 [5,07; 5,71]	0,175
НbA1c ≥ 6,0% (n= 36)	5,38 [5,00; 6,02]	5,34 [4,87; 5,72]	0,383
Ранее установленный СД (n= 9)	7,45 [5,61; 11,55]	5,68 [5,21; 10,65]	0,003
<b>КПГ, пг/мл</b>			
НbA1c<6,0% (n= 33)	134,20 [81,50; 174,30]	24,40 [20,26; 28,47]	< <b>0,001</b>
НbA1c ≥ 6,0% (n= 36)	123,60 [81,40; 176,50]	35,07 [31,35; 43,29]	< <b>0,001</b>
Ранее установленный СД (n= 9)	172,80 [84,70; 225,30]	24,70 [22,94; 28,56]	<b>0,008</b>

Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха [Q1; Q3].

Применен анализ Уилкоксона. Полуожирным выделено статистически значимое значение  $p$  после применения поправки Бонферрони. Уровнем статистической значимости считался  $p=0,005$ . Значения  $p$  в диапазоне между 0,005 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция. КПГ - конечные продукты гликирования.

НbA1c значимо снизился в обеих группах пациентов без СД в анамнезе. Снижение НbA1c наблюдалось и в группе с предшествующим СД – на уровне статистической тенденции. У пациентов с СД в анамнезе определялось снижение глюкозы натощак по сравнению с исходными значениями.

С целью исключения влияния ГКС на состояние УО проведен корреляционный анализ терапии ГКС с показателями УО через 1 год (HbA1c, ГПН, ГКПП) – значимых ассоциаций не выявлено.

Пациентам с HbA1c>6,0%, обследованным через 6-8 недель, через 1 год повторно проведен ПГТТ (n=18). У двух пациентов с выявленными через 6-8 недель предиабетическими НУО через год диагностирован СД. У двух пациентов без НУО через 6-8 недель через год выявлено НТГ. Результаты ПГТТ других двух пациентов улучшились: предиабетические НУО через 1 год регрессировали. При сопоставлении результатов ПГТТ и HbA1c, у большинства уровень HbA1c соответствовал диагнозу по ПГТТ.

В течение 1 года после выписки НУО (предиабет, СД по данным ПГТТ через 6-8 недель или 1 год после выписки и/или HbA1c>6,0% через 1 год) – у 19 пациентов, что составляет 15,7% (≈16%, 95% ДИ: 9,7%-27,4%) от всех пациентов без предшествующего СД. Частота развития СД2 составила 3,8% (≈4%, 95% ДИ: 1,4%-9,4%) от всех пациентов без предшествующего СД. При сравнении уровня HbA1c в острую фазу и через 1 год (n=78) установлено транзиторное повышение HbA1c>6,0% у 59 пациентов (76%).

### **Характеристика секреции β -клеток в течение 1 года после выписки**

Оценка базальной секреции инсулина проведена через 1 год во всех группах. В группе с HbA1c>6,0% через 6-8 недель и 1 год после выписки дополнительно оценена первая фаза секреции инсулина в ходе ПГТТ (Таблица 11).

**Таблица 11.** Секреция β -клеток лиц с HbA1c>6,0% без СД в анамнезе в динамике через 6-8 недель после выписки из стационара (n=22)

Показатель	Острая фаза COVID-19	6-8 недель после выписки	p, Критерий Уилкоксона
С-пептид	4,05 [3,16; 5,45]	2,77 [2,56; 3,68]	<0,001
ИРИ	12,33 [8,67; 18,81]	12,98 [9,5; 19,76]	0,603
НОМА-%β	112,55 [98,73; 159,27]	138,5 [104,31; 187,32]	0,280
НОМА-IR	4,04 [3,15; 5,11]	3,2 [2,1; 4,8]	0,156

Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха [Q1; Q3].

Применен ранговый дисперсионный анализ Уилкоксона. Полужирным выделено статистически значимое значение p после применения поправки Бонферрони. Уровнем статистической значимости считался p=0,006. Значения p в диапазоне между 0,006 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция.

В динамике через 6-8 недель после выписки отмечено значимое снижение С-пептида по сравнению с данными в острую фазу, при этом различий в уровнях других показателей не получено.

Сравнительная характеристика показателей секреции инсулина исходно и через 1 год представлена в Таблице 12.



**Таблица 12.** Сравнительная характеристика показателей секреции инсулина в острую фазу заболевания и через 1 год (n=78)

Группа	Острая фаза COVID-19	Через 1 год после выписки	p, критерий Уилкоксона
<b>С-пептид, нг/мл</b>			
<b>НbA1c ≤6,0% (n= 33)</b>	2,83 [2,33; 3,75]	2,38 [1,77; 3,32]	<b>0,008</b>
<b>НbA1c &gt; 6,0% (n= 36)</b>	4,05 [3,16; 5,45]	2,87 [2,44; 3,82]	<b>0,001</b>
<b>Ранее установленный СД (n= 9)</b>	2,10 [1,65; 2,80]	1,53 [1,11; 2,04]	0,021
<b>Инсулин, мЕд/л</b>			
<b>НbA1c ≤6,0% (n= 33)</b>	10,64 [7,81; 16,93]	10,26 [8,01; 13,76]	0,421
<b>НbA1c &gt; 6,0% (n= 36)</b>	12,34 [8,65; 18,81]	12,60 [8,09; 15,60]	0,992
<b>Ранее установленный СД (n= 9)</b>	12,54 [8,45; 16,73]	7,91 [2,94; 13,01]	0,037
<b>НОМА-%β</b>			
<b>НbA1c ≤6,0% (n= 33)</b>	126,45 [107,74; 211,5]	135,89 [93,88; 180,2]	0,369
<b>НbA1c &gt; 6,0% (n= 36)</b>	112,55 [98,73; 159,27]	131,27 [84,07; 206,91]	0,491
<b>Ранее установленный СД (n= 9)</b>	60,85 [9,70; 88,64]	81,87 [7,06; 126,31]	0,594
<b>НОМА-IR</b>			
<b>НbA1c ≤6,0% (n= 33)</b>	2,79 [2,25; 3,96]	1,68 [1,37; 3,02]	0,012
<b>НbA1c &gt; 6,0% (n= 36)</b>	4,04 [3,15; 5,11]	2,32 [1,75; 3,15]	<b>&lt;0,001</b>
<b>Ранее установленный СД (n= 9)</b>	5,86 [4,14; 6,45]	3,19 [1,83; 3,73]	0,028
<b>Проинсулин, мЕд/л</b>			
<b>НbA1c ≤6,0% (n= 33)</b>	0,39 [0,33; 0,54]	0,13 [0,11; 0,19]	<b>&lt;0,001</b>
<b>НbA1c &gt; 6,0% (n= 36)</b>	0,69 [0,33; 1,09]	0,30 [0,19; 0,42]	<b>&lt;0,001</b>
<b>Проинсулин/инсулиновое соотношение</b>			
<b>НbA1c ≤6,0% (n= 33)</b>	3,88 [1,48; 5,68]	2,01 [1,28; 2,92]	<b>&lt;0,001</b>
<b>НbA1c &gt; 6,0% (n= 36)</b>	5,54 [2,84; 13,40]	3,34 [2,17; 7,89]	<b>0,002</b>

Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха [Q1; Q3].

Применен ранговый дисперсионный анализ Уилкоксона. Полужирным выделено статистически значимое значение p после применения поправки Бонферрони. Уровнем статистической значимости считался p=0,002. Значения p в диапазоне между 0,002 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция. НОМА-IR - Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, гомеостатическая модельная оценка инсулинорезистентности, НОМА-%β - Homeostasis Model Assessment of β-cell function, гомеостатическая модель определения функции β-клеток.

В группе с НbA1c>6,0% через 1 год после выписки выявлено значимое снижение НОМА-IR, С-пептида. Значимое снижение проинсулина и проинсулин/инсулинового соотношения отмечалось в обеих группах пациентов без СД в анамнезе. Также отмечено снижение НОМА-IR в группе пациентов НbA1c ≤6,0% на уровне статистической тенденции.

В группе с НbA1c > 6,0% также проведена оценка ранней фазы секреции инсулина в ходе ПГТТ через 6-8 недель и через 1 год после выписки (Табл.13).

**Таблица 13.** Характеристика ранней фазы секреции инсулина у пациентов с  $HbA1c > 6,0\%$  без СД в анамнезе в динамике в течение 1 года после выписки из стационара

Показатель	6-8 недель после выписки	1 год после выписки	p, критерий Уилкоксона
Инсулиногенный индекс	14,95 [12,28; 20,77]	11,20 [8,78; 16,62]	<b>0,001</b>
ΔИРИ (30мин-0мин), мЕд/л	65,48 [45,3; 85,6]	94,18 [72,7; 114,29]	<b>0,002</b>

Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха [Q1; Q3].

Применен анализ Уилкоксона. Полуширотным выделено статистически значимое значение p после применения поправки Бонферрони. Уровнем статистической значимости считался  $p=0,0125$ . Значения p в диапазоне между 0,0125 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция.

Отмечалось усиление ранней фазы секреции инсулина через 6-8 недель после выздоровления по сравнению с показателями через 1 год.

Таким образом, в группе пациентов с  $HbA1c > 6,0\%$  без СД в анамнезе при сравнении показателей в острую фазу COVID-19 и через 1 год отмечалось транзиторное усиление инсулинорезистентности и секреции инсулина (НОМА-IR, проинсулин/инсулинового соотношения, инсулиногенного индекса). В других группах в острую фазу значения С-пептида, проинсулина, проинсулин/инсулинового соотношения и НОМА-β находились в пределах референсных значений. При наблюдении через 1 год во всех группах пациентов без СД в анамнезе отмечено статистически значимое снижение данных показателей.

### **Связь маркеров тяжести COVID-19 с показателями состояния углеводного обмена и секреции инсулина**

В ходе корреляционного анализа маркеров тяжести течения COVID-19 показателями состояния УО ( $HbA1c$ , ГКПП, ГПН) в острую фазу заболевания среди всех включенных пациентов после применения поправки Бонферрони выявлены:

- слабые значимые положительные связи  $HbA1c$  с СОЭ ( $r = 0,27$ ,  $p < 0,001$ ), НОМА-IR ( $r = 0,23$ ,  $p = 0,005$ ); слабые положительные связи на уровне статистической тенденции  $HbA1c$  с СРБ ( $r = 0,2$ ,  $p = 0,014$ ), ИЛ-6 ( $r = 0,19$ ,  $p = 0,035$ ),
- слабые обратные корреляции  $HbA1c$  с SpO<sub>2</sub> на уровне статистической тенденции ( $r = -0,17$ ,  $p = 0,040$ ).

В данном наборе показателей статистически значимым после применения поправки Бонферрони считался критерий  $p=0,0125$ . Значения p в диапазоне между 0,0125 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция.

С целью оценки влияния COVID-19 на секрецию инсулина и ИР через 1 год был проведен корреляционный анализ показателей секреции инсулина и ИР (С-пептид, инсулин, НОМА-β, НОМА-IR, проинсулин, проинсулин/инсулиновое соотношение) с маркерами течения COVID-19 (SpO<sub>2</sub>, С-реактивный белок, %

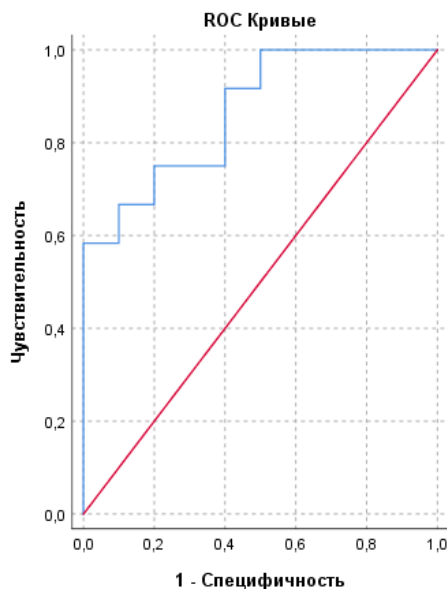
поражения легочной ткани по КТ, IL-6, тяжесть течения по NEWS, продолжительность госпитализации) среди всех включенных пациентов:

- слабая положительная корреляция % поражения легочной ткани по КТ с НОМА-IR ( $r = 0,376$ ,  $p < 0,001$ );
- слабая положительная корреляция % поражения легочной ткани по КТ с проинсулином ( $r = 0,268$ ,  $p < 0,001$ ), инсулином ( $r = 0,369$ ,  $p < 0,001$ );
- слабая положительная корреляция ИЛ-6 с НОМА-IR ( $r = 0,309$ ,  $p < 0,001$ ).

В данном наборе показателей статистически значимым после применения поправки Бонферрони считался критерий  $p = 0,0125$ . Значения  $p$  в диапазоне между 0,0125 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция.

### Предикторы нарушений углеводного обмена у пациентов с исходным повышенным уровнем HbA1c

Для определения потенциальных предикторов развития НУО в течение 1 года после выписки (предиабет, диабет, подтвержденные в ходе ПГТТ через 6-8 недель и/или через 1 год и/или с  $HbA1c > 6,0\%$ ) у пациентов без СД в анамнезе проведен сравнительный анализ клинико-лабораторных характеристик пациентов. Показателем, показавшим статистически значимое различие между группами пациентов в зависимости от возникновения НУО при динамическом обследовании после COVID-19, был уровень проинсулина в острую фазу заболевания ( $p < 0,001$ ). Для оценки его диагностической ценности проведен ROC-анализ (Рисунок 2).



Признак	Площадь под кривой (95% ДИ)	N	Станд. ошибка	p
Проинсулин, мЕд/л	0,906 (0,784-1,000)	22	0,062	<0,001

**Рисунок 2.** ROC-анализ проинсулина в качестве диагностического маркера развития нарушений углеводного обмена в течение 1 года после COVID-19

Площадь под кривой для проинсулина составила  $AUC = 0,906$  (95%ДИ, 0,784-1,000,  $p < 0,001$ ). Согласно критерию Юдена, оптимальное отрезное значение составило 1,10 мЕд/л.

Операционные характеристики отрезной точки проинсулина, равной 1,10 мЕд/л, представлены в Таблице 14.

**Таблица 14.** Операционные характеристики отрезной точки проинсулина, равной 1,10 мЕд/л

ДЧ (95% ДИ)	ДС (95% ДИ)	ПЦПР (95% ДИ)	ПЦОР (95% ДИ)
69,2 % (48,2% -76,5%)	88,9% (58,4%-99,4%)	54,4% (14,1% - 77,2%)	93,8% (83,5%- 99,6%)

ОШ составило 18,0 (1,7- 196,3). Таким образом, значения ПЦОР позволяют рассматривать уровень проинсулина  $< 1,10$  мЕд/л в острую фазу COVID-19 как потенциальный предиктор отсутствия нарушений углеводного обмена после COVID-19, который снижает риск развития НУО в 1,7- 196,3 раза.

#### **Изучение маркеров, ассоциированных с развитием СД1 и СД2, у пациентов с нарушениями углеводного обмена через 1 год после COVID-19**

В группу пациентов с НУО через 1 год после выписки были включены лица с предиабетом, СД по ПГТТ и/или  $HbA1c > 6,0\%$  ( $n=19$ ). При сравнении основных клиничко-демографических показателей различий по полу, возрасту и ИМТ не выявлено. Наиболее высокие значения  $HbA1c$  и глюкозы натощак закономерно наблюдались в группе впервые выявленного СД (Табл. 15).

**Таблица 15.** Характеристика пациентов, включенных в исследование через 1 год после выписки

Показатели		Здоровые лица (n=20)	Лица с впервые выявленным СД (n=20)	Лица с НУО через год (n=19)	<i>p, критерий Краскела-Уоллиса/критерий Манна-Уитни</i>
Пол, количество (%)	М.	12 (60)	11 (55)	9 (47)	0,123
	Ж.	8 (40)	9 (45)	10 (53)	
Возраст, лет		64,5 [50,5; 75,2]	62 [55,5; 71]	64,5 [56,2; 70,5]	0,967
ИМТ кг/м <sup>2</sup>		26,45 [23,9; 32,2]	28,45 [23,2; 32,3]	26,70 [24,5; 34,2]	0,629
HbA1c, %		5,6 [5,4; 5,7]	7,1 [6,8; 7,4]	6,2 [6,1; 6,4]	<b>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>=0,002</b> <b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-3</sub>=0,001</b>

<b>Глюкоза натощак, ммоль/л</b>	5,17 [4,78; 5,45]	5,92 [5,74; 6,69]	5,16 [4,86; 5,56]	<b>&lt;0,001</b> p <sub>1-3</sub> =0,392 <b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-3</sub>=0,001</b>
---------------------------------	-------------------	-------------------	-------------------	--

Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха [Q1; Q3].

Сравнение качественных показателей выполнено с использованием критерия хи-квадрат. Поправка на множественность сравнений методом Бонферрони. Для Критерия Манн-Уитни уровнем статистической значимости считался p=0,01. Значения p в диапазоне между 0,01 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция. ИМТ – индекс массы тела, HbA1c – гликированный гемоглобин.

При обследовании через 12 месяцев, всем пациентам (n=78) проведена оценка уровней АТ-GAD (n=78), – во всех случаях титр находился в пределах референсных значений, медиана составляет 0,31 [0,12; 0,6]. У пациентов с НУО через 1 год после выписки проанализированы маркеры, ассоциированные с СД2, со сравнением полученных данных с группами контроля – пациентами с впервые выявленным СД и здоровыми добровольцами.

**Таблица 16.** Оценка маркеров, ассоциированных с СД у пациентов выявленными через 1 год после выписки НУО и контрольными группами

<b>Здоровые лица (n=20)</b>	<b>Лица с впервые выявленным СД (n=19)</b>	<b>Лица с НУО (ПГГТ и/или HbA1c&gt;6,0%) через год (n=19)</b>	<b>p, критерий Краскела-Уоллиса, критерий Манна-Уитни</b>
<b>ИЛ-1β, пг/мл</b>			
3,40 [3,27; 3,47]	3,18 [3,01; 3,33]	3,40 [3,27; 3,50]	0,074
<b>МСР-1, пг/мл</b>			
134,38 [113,18; 177,33]	309,20 [249,59; 340,08]	206,14 [130,95; 297,3]	<b>&lt;0,001</b> p <sub>1-3</sub> =0,011 <b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b> p <sub>2-3</sub> =0,063
<b>Адипонектин, нг/мл</b>			
19,51 [13,05; 24,38]	13,00 [8,60; 16,17]	15,03 [11,53; 16,54]	0,026 p <sub>1-2</sub> =0,007 p <sub>1-3</sub> =0,013 p <sub>2-3</sub> =0,105
<b>Бетатрофин, нг/мл</b>			
0,78 [0,58; 0,91]	0,42 [0,32; 0,78]	0,62 [0,34; 0,86]	0,167
<b>Инсулин, мЕд/л</b>			
16,9 [14,45; 18,9]	9,50 [7,71; 10,7]	12,6 [8,61; 20,87]	<b>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-1</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-3</sub>&lt;0,001</b> p <sub>1-3</sub> =0,231
<b>С-пептид, нг/мл</b>			
2,78 [2,05; 3,08]	3,5 [2,75; 4,1]	2,66 [1,55; 3,18]	<b>&lt;0,001</b> p <sub>1-3</sub> =0,551 <b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-3</sub>&lt;0,001</b>
<b>НОМА-%β</b>			
162,62 [114,05; 146,87]	81,62 [74,04; 106,86]	126,67 [82,68; 199,60]	<b>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-3</sub>=0,001</b> <b>p<sub>2-1</sub>&lt;0,001</b>

			$p_{3-1}=0,156$
<b>НОМА-IR</b>			
2,16 [1,63; 2,52]	3,5 [2,73; 3,49]	3,07 [1,84; 3,28]	<b>&lt;0,001</b> $p_{1-3}=0,021$ $p_{1-2}<0,001$ $p_{2-3}=0,157$
<b>Инсулиногенный индекс</b>			
22,91 [16,52; 34,69]	11,38 [9,29; 15,54]	13,28 [10,74; 14,78]	<b>&lt;0,001</b> $p_{3-1}<0,001$ $p_{2-1}<0,001$ $p_{2-3}=0,836$
<b>Проинсулин, мЕд/л</b>			
0,22 [0,16; 0,23]	0,90 [0,69; 1,43]	0,52 [0,39; 1,26]	<b>&lt;0,001</b> $p_{1-3}=0,001$ $p_{1-2}<0,001$ $p_{2-3}=0,062$
<b>Проинсулин/инсулиновое соотношение, %</b>			
2,38 [1,66; 3,81]	4,34 [3,2; 8,67]	2,71 [2,35; 6,11]	<b>&lt;0,001</b> $p_{1-3}=0,001$ $p_{1-2}<0,001$ $p_{2-3}=0,389$

Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха [Q1; Q3].

Поправка на множественность сравнений методом Бонферрони. Для Критерия Манн-Уитни уровнем статистической значимости считался  $p=0,002$ . Значения  $p$  в диапазоне между 0,002 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция. НОМА-IR - Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, гомеостатическая модельная оценка инсулинорезистентности, НОМА-% $\beta$  - Homeostasis Model Assessment of  $\beta$ -cell function, гомеостатическая модель определения функции  $\beta$ -клеток.

При сравнении маркеров, ассоциированных с СД у лиц выявленными через 1 год после выписки нарушениями УО на основании ПГТТ и  $HbA1c>6,0\%$  с контрольными группами, отмечалось закономерное повышение уровней МСР-1, НОМА-IR, проинсулина и проинсулин/инсулинового соотношения и снижение НОМА-% $\beta$  у лиц с впервые выявленным СД2 по сравнению со здоровыми добровольцами. Не было получено значимых различий между пациентами с НУО через 1 год после COVID-19 и пациентами с впервые выявленным СД2 по уровню адипонектина, МСР-1, инсулиногенного индекса, проинсулина и НОМА-IR. Различия были получены в уровнях С-пептида, инсулина и НОМА- $\beta$  (Табл. 16).

## ВЫВОДЫ

1. В острой фазе COVID-19 у госпитализированных больных частота предшествующего СД составила 17%, впервые выявленного (ранее не диагностированного) – у 5%. У 35,3% пациентов без анамнеза СД выявлено изолированное повышение уровня  $HbA1c > 6,0\%$  при нормогликемии натощак и при поступлении.
2. Через 1 год после COVID-19 у пациентов без СД в анамнезе нарушения углеводного обмена установлены у 16% (95% ДИ: 10-27%), из них частота развития новых случаев СД составила  $\approx 4\%$  (95% ДИ: 1-9%).
3. Транзиторное повышение  $HbA1c > 6,0\%$  в острую фазу COVID-19 и его нормализация через 6-8 недель установлены у 88% пациентов без СД в анамнезе. Этот факт свидетельствует о невозможности использовать уровень  $HbA1c$  в качестве диагностического маркера СД в остром периоде COVID-19.
4. Острая фаза COVID-19 у всех госпитализированных пациентов независимо от анамнеза СД сопровождается значимым снижением чувствительности к инсулину и базальной секреции инсулина с восстановлением этих показателей в отдаленном периоде после выздоровления (через 1 год).
5. Уровень проинсулина  $< 1,10$  мЕд/л является фактором, исключающим развитие нарушений углеводного обмена в течение 1 года после COVID-19 с вероятностью от 83,5% до 99,6%.
6. Наиболее тяжелое течение и исходы COVID-19 отмечались у пациентов без СД в анамнезе, но с  $HbA1c \geq 6,5\%$  даже в сравнении с группой лиц с анамнезом СД.
7. Согласно данным гормонального, метаболического и иммунологического исследования (НОМА-IR, инсулиногенный индекс, проинсулин, проинсулин/инсулиновое соотношение, отсутствие титра антител к GAD) постковидный СД был классифицирован как СД2.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Выявление  $HbA1c > 6,0\%$  в острую фазу COVID-19 у лиц без СД в анамнезе может носить транзиторный характер, что требует проведения повторного анализа  $HbA1c$  и ПГТТ через 6-8 недель для верификации нарушений углеводного обмена.
2. Учитывая отсутствие данных о типе СД, развившегося во время или после COVID-19, пациентам с подтвержденными после перенесенной COVID-19 нарушениями углеводного обмена рекомендовано дополнительное лабораторное дообследование (согласно рекомендациям по диагностике СД1 и СД2) для верификации диагноза и назначения лечения.
3. Проинсулин может рассматриваться в качестве потенциального биомаркера отсутствия нарушений углеводного обмена после COVID-19.

### Список работ, опубликованных автором по теме диссертации

1. Гипергликемия и возможные механизмы повреждения  $\beta$ -клеток у пациентов с COVID-19. Калмыкова З.А., Кононенко И.В., Скляник И.А., Шестакова М.В., Мокрышева Н.Г. Сахарный диабет. 2020;23(3):229-234. <https://doi.org/10.14341/DM12485>
2. Повышенный уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) у больных с COVID-19 является маркером тяжести течения инфекции, но не индикатором предшествующего сахарного диабета. Шестакова М.В., Кононенко И.В., Калмыкова З.А., Железнякова А.В., Мокрышева Н.Г. Сахарный диабет. 2020;23(6):504-513. <https://doi.org/10.14341/DM12702>
3. Glycated hemoglobin level dynamics in COVID-19 survivors: 12 months follow-up study after discharge from hospital. Shestakova M, Kononenko I, Kalmykova Z, Markova T, Kaplan E, et al. Plos one. 2022. 17(11): e0275381. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0275381>
4. M. Shestakova, I.Kononenko, Z.Kalmykova, A. Zheleznyakova, N. Mokrysheva. HbA1c Level in Severe Covid-19 Patients Is Not Only a Marker Of Glycemic Status But Also Of Acute Erythrocyte Damage. The American Diabetes Association's 81st Scientific Sessions 2021. 22-26.06.21
5. IV (XXVII) Национальный конгресс эндокринологов с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии» Кононенко И.В., Шестакова М.В., Калмыкова З.А., Мокрышева Н.Г. Ковид ассоциированный сахарный диабет. Результаты динамического наблюдения. IV (XXVII) Национальный конгресс эндокринологов с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии» 22.09.21
6. Транзиторное изменение HbA1c у пациентов с COVID-19 без сахарного диабета в анамнезе. IV (XXVII) Национальный конгресс эндокринологов с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии». 26.09.21.



## Список сокращений и условных обозначений

- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения  
ГПН – глюкоза плазмы натощак  
ГКПП – глюкоза крови при поступлении  
ГКС – глюкокортикостероиды  
ДИ – доверительный интервал  
ИВЛ – искусственная вентиляция легких  
ИМТ – индекс массы тела  
ИР – инсулинорезистентность  
ИРИ – иммунореактивный инсулин  
ИФА – иммуноферментный анализ  
КПП – конечные продукты гликирования  
HbA1c – гликированный гемоглобин  
НУО – нарушение углеводного обмена  
ОР – относительный риск  
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии  
ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата  
ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата  
СД – сахарный диабет  
СОЭ – скорость оседания эритроцитов  
СРБ – С-реактивный белок  
УО – углеводный обмен  
COVID-19 – новая короновиральная инфекция  
HbA1c – гликированный гемоглобин  
НОМА-% $\beta$  – Homeostasis Model Assessment of  $\beta$ -cell function, гомеостатическая модель определения функции  $\beta$ -клеток  
НОМА-IR – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, гомеостатическая модельная оценка инсулинорезистентности  
MCP-1 – моноцитарный хемотаксический протеин-1  
Me – медиана  
Q1 – первый квартиль  
Q3 – третий квартиль  
ROC - операционная кривая теста (receiver operator curve)  
ROC-анализ – анализ характеристических кривых  
SARS-CoV-2 – вирус семейства SARS, вызывающий COVID-19  
SpO<sub>2</sub> – степень насыщения крови кислородом