

На правах рукописи

Арамисова
Лиана Сергеевна

**ВЛИЯНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА И ОЖИРЕНИЯ НА ИСХОДЫ
COVID-19: ПРОГНОЗИРОВАНИЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА**

3.1.19. Эндокринология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Нальчик – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова».

Научный руководитель:

Журтова Инесса Борисовна, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Анциферов Михаил Борисович – доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы “Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы”, администрация, президент

Халимов Юрий Шавкатович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, администрация, проректор по лечебной работе; кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга, заведующий

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится 29 октября 2025 года в 15:00 на заседании диссертационного совета 21.1.028.01 (Д 208.054.03) на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на официальном сайте Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, www.almazovcentre.ru).

Автореферат разослан «____» 2025 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
21.1.028.01 (Д 208.054.03),
кандидат медицинских наук,
доцент

Леонова Ирина Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Модернизация здравоохранения с помощью интеллектуальных технологий становится глобальной тенденцией последних лет. Системы искусственного интеллекта хорошо себя зарекомендовали при автоматизации рутинных задач, помохи в принятии решений и выполнении сложного анализа данных. Искусственный интеллект может произвести революцию в сфере здравоохранения, повысив точность, скорость и эффективность медицинской диагностики, что может помочь в создании новых или модернизации существующих алгоритмов обследования, и возможно, лечения (Кузнецов А.И. с соавт., 2023).

В контексте пандемии COVID-19, объявленной Всемирной организацией здравоохранения 11 марта 2020 г., неуклонно растущий объем медицинских данных требует применения технологий машинного обучения для анализа факторов, влияющих на тяжесть течения и исходы заболевания, особенно у коморбидных пациентов с сахарным диабетом (СД) и ожирением.

СД, признанный Всемирной организацией здравоохранения (WHO, 2018) глобальной эпидемией, поразил 537 миллионов взрослых (20–79 лет) в 2021 г., с прогнозом роста до 783 миллионов к 2045 г. В России зарегистрировано более 5 миллионов пациентов (Федеральный регистр СД, 2023), а СД занимает третье место среди причин смерти (World health statistics, 2013). Ожирение, также достигшее масштабов мировой эпидемии, затронуло более 1,9 миллиарда взрослых в 2020 г., с прогнозом 4 миллиарда к 2035 г. (World Obesity Atlas, 2023). В России ожирением страдают 62,5% взрослых (Федеральная служба государственной статистики, 2023), а связанные с ним экономические потери для страны к 2050 г. могут составить 4% валового внутреннего продукта (Cecchini M. et al., 2019). Материальные последствия от хронических заболеваний, таких как СД и ожирение, для экономики стран мира усиливаются при наложении на них таких инфекционных заболеваний, как COVID-19. Комбинация хронических и острых состояний создаёт огромную нагрузку на системы здравоохранения и приводит к значительным экономическим издержкам для государства. Учитывая высокую распространённость, тяжесть течения и неблагоприятные исходы этих заболеваний, становится очевидной необходимость их приоритетного изучения и интеграции в стратегии оказания медицинской помощи.

Клинический опыт подтвердил, что неинфекционные заболевания, включая СД и ожирение, повышают риск инфицирования SARS-CoV-2 и ухудшают прогноз (Singh AK et al., 2020; Shafiee A et al., 2022; Singh AK et al., 2022). Течение COVID-19 у таких пациентов часто осложняется декомпенсацией хронических заболеваний и повышает летальность (Ma RCW et al., 2020; Guo W et al., 2020; Wang C et al., 2020; Vazzana N et al., 2020), что определяет актуальность анализа исходов для обоснования тактики ведения пациентов данной категории (Cariou B et al., 2020; Wang C et al., 2020).

Одним из способов решения существующих проблем может быть поиск непосредственных предикторов неблагоприятных исходов и факторов, способствующих ухудшению общего состояния пациентов с COVID-19 и

метаболическими заболеваниями (Zou X et al., 2020; Cariou B et al., 2020), а также разработка и применение программ искусственного интеллекта, которые помогут медицинскому персоналу своевременно принимать правильное решение по тактике ведения пациента и его маршрутизации.

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на значительное число исследований, взаимосвязь СД, ожирения и COVID-19, особенно их региональные особенности течения и исходов, изучена недостаточно. Сохраняется дефицит комплексных работ по данной проблеме, а также прогностических моделей для пациентов с метаболическими нарушениями, разрабатываемых с 2020 г. Дальнейшее изучение и создание таких моделей для прогнозирования тяжелого течения и неблагоприятного исхода COVID-19 имеет практическую значимость (улучшение сортировки, маршрутизации и помощи уязвимым группам пациентов) и стратегическую ценность – повышение готовности систем здравоохранения к будущим пандемиям.

Цель исследования

Создание предсказательной модели для прогнозирования исходов у больных COVID-19 с сопутствующими метаболическими заболеваниями, такими как сахарный диабет и ожирение, посредством применения алгоритмов машинного обучения, базирующихся на основе комплексного анализа анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных показателей.

Задачи исследования

1. Систематизировать и проанализировать ретроспективные данные пациентов (клинические, лабораторные и инструментальные) с сочетанием COVID-19, сахарного диабета и ожирения для выявления паттернов, ассоциированных с тяжелым течением заболевания и неблагоприятным исходом.
2. Оценить распространенность и влияние коморбидного статуса пациентов на конечный исход COVID-19.
3. Выяснить особенности группы пациентов с впервые диагностированным во время госпитализации сахарным диабетом.
4. Выявить главные факторы, предсказывающие летальный исход у больных с сочетанием COVID-19, сахарного диабета и ожирения, и на их основе создать прогностическую модель с использованием технологий искусственного интеллекта.

Научная новизна

Впервые на территории Кабардино-Балкарской республики проведено исследование на основе большого клинического материала, позволившее изучить особенности течения COVID-19 среди больных с сахарным диабетом и ожирением.

Установлено, что к ведущим факторам риска неблагоприятного прогноза у больных с сахарным диабетом и ожирением относятся возраст, мужской пол, объем поражения легких (по данным мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки) и различные коморбидные состояния.

На основании полученных данных создана прогностическая модель с использованием методов искусственного интеллекта, позволяющая определять вероятность неблагоприятного исхода у пациентов с COVID- 19 с учетом наличия сахарного диабета, ожирения и других часто встречающихся сопутствующих неинфекционных заболеваний (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, хроническая болезнь почек, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких). Преимущество разработанной модели заключается в том, что благодаря сочетанию классических методов статистики и методов машинного обучения при отборе показателей, предрасполагающих к летальному исходу, стало возможным выделение среди целого ряда клинических, лабораторных и инструментальных данных совокупности самых значимых предикторов неблагоприятного исхода COVID-19. Данная модель может служить прототипом для создания аналогичных систем прогноза исходов при других острых респираторных инфекциях.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты комплексной и всесторонней оценки клинических, лабораторных и инструментальных показателей позволяют расширить представления об особенностях течения и исходах COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом и ожирением.

Полученные результаты позволяют оптимизировать тактику оказания медицинской помощи больным COVID-19 с сахарным диабетом и ожирением и, могут быть использованы при формировании программ профилактики и мер реагирования в случае будущих вспышек COVID-19 или иных схожих инфекционных заболеваний.

Созданная модель прогнозирования исхода COVID-19 с использованием методов искусственного интеллекта, научно обоснована, апробирована и дает возможность направить пациентов по оптимальному маршруту, опираясь на выявленные факторы. К таким факторам относятся, например, демографические данные, сопутствующие заболевания и специфика проводимой терапии, включая использование глюкокортикоидов и препаратов, снижающих уровень гликемии.

Методология и методы исследования

С методологической позиции в диссертационном исследовании были использованы как общенаучные, так и специализированные методики.

Исследование выполнено в дизайне описательного ретроспективного анализа с применением методов математической статистики и алгоритмов искусственного интеллекта.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Кабардино-Балкарского государственного университета имени Х.М. Бербекова 12 сентября 2021 года (протокол №3). Статистический анализ осуществляли с помощью программного обеспечения «Stattech» (версия 4.0, ООО “Статех”, Россия), IBM SPSS (версия 27.0, IBM Corporation, Соединенные Штаты Америки).

Сформулированы выводы, практические рекомендации.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Для больных COVID-19, страдающих сахарным диабетом и ожирением, вероятность летального исхода возрастает под влиянием ряда существенных факторов. К ним относятся пол, возраст, время от начала болезни до поступления в стационар, индекс массы тела, частота дыхания, уровень насыщения крови кислородом, концентрация основных маркеров воспаления и обмена веществ, наличие хронических неинфекционных заболеваний в стадии декомпенсации, значимый объем поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии и применяемые методы лечения.
2. Установлено, что ключевое значение в увеличении риска неблагоприятного исхода COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом имеет сочетание нескольких хронических неинфекционных заболеваний.
3. Сахарный диабет, впервые диагностированный в стационаре у пациентов с COVID-19, не коррелирует с возрастом, полом и высоким уровнем летальности, в отличие от длительно существующего сахарного диабета, сопровождающегося микро- и макрососудистыми осложнениями, что свидетельствует о ведущей роли хронической гипергликемии в утяжелении прогноза.
4. Разработанная прогностическая модель на основе методов искусственного интеллекта позволяет стратифицировать пациентов с COVID-19, сахарным диабетом и ожирением по степени риска неблагоприятного исхода, что может служить основой для разработки персонализированных клинических рекомендаций, направленных на снижение летальности в данной когорте пациентов.

Степень достоверности и аprobация результатов

Аprobация диссертации состоялась на межкафедральном заседании Медицинской академии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х. М. Бербекова» и сотрудниками Государственного автономного учреждения здравоохранения «Республиканский клинический многопрофильный центр высоких медицинских технологий» Министерства здравоохранения Кабардино-Балкарской республики в г. Нальчик 25 декабря 2024 г. (протокол №18 от 25 декабря 2024 г.).

Основные положения диссертации были представлены на следующих конференциях: на 11-й Всероссийской научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов Кавказа (Нальчик, 23.11.21 г.–24.11.21 г.); межкафедральной научно-практической конференции «COVID-19: что мы знаем на сегодня» (Нальчик, 10.09.22 г.); XIX Выставке инновационных проектов молодых ученых Северного Кавказа с присвоением диплома первой степени в номинации «Лучший инновационный проект» (Нальчик, 07.02.25 г.); V Научно-практической конференции «Взаимодействие инфекционных и неинфекционных заболеваний: влияние на прогноз и качество жизни пациентов» (Москва, 19.02.25 г.); X (XXXI) Национальном диабетологическом конгрессе с международным участием «Сахарный диабет – неинфекционная пандемия XXI века. Макро- и

микрососудистые осложнения. Вопросы междисциплинарного взаимодействия» (Москва, 27.05.25 – 30.05.25 г.).

Внедрение результатов исследования в практику

Материалы диссертационного исследования внедрены в учебный процесс студентов и ординаторов кафедры госпитальной терапии Медицинской академии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова».

Полученные данные и разработанная прогностическая система успешно интегрированы в работу Государственного автономного учреждения здравоохранения «Республиканский клинический многопрофильный центр высоких медицинских технологий» Министерства здравоохранения Кабардино-Балкарской республики и Университетской поликлиники «Кабардино-Балкарского государственного университета имени Х.М. Бербекова».

Личный вклад автора

Автором разработан дизайн и методология исследования; проведены сбор и классификация данных, а также тщательный анализ международных и отечественных публикаций; статистическая обработка данных с применением в том числе и алгоритмов машинного обучения; интерпретация результатов и формулировка выводов; подготовка всех публикаций и диссертационной рукописи.

Публикации

Результаты исследования опубликованы в 9 научных публикациях, включая 4 статьи в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов кандидатских диссертаций и входящих в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий», и 5 публикаций размещены в системе Российского индекса научного цитирования. Получено свидетельство о регистрации программы ЭВМ: «Калькулятор оценки исхода COVID-19 с учётом наличия сахарного диабета, ожирения и других распространённых неинфекционных заболеваний» (свидетельство о регистрации программы ЭВМ № 2025665305 от 16.06.2025 г.).

Объем и структура

Объем диссертации составляет 110 страниц машинописного текста и включает введение, обзор литературы, результаты собственных исследований с обсуждением, выводы, практические рекомендации, список литературы из 134 отечественных и зарубежных источников. Текст иллюстрирован 25 таблицами, 22 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объект и дизайн исследования

В исследовании проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов, госпитализированных с мая 2020 г. по декабрь 2021 г. в госпиталь особо опасных инфекций № 2 и Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями» Министерства здравоохранения Кабардино-Балкарской Республики, обслуживавших большую часть городского и сельского населения республики в период пандемии. В качестве критериев соответствия в исследование были заложены критерии.

Критерии включения: возраст старше 18 лет на момент госпитализации; COVID-19 у пациентов, подтвержденный лабораторно (положительный РНК SARS-CoV-2 с применением метода амплификации нуклеиновых кислот, либо выявление антигена SARS-CoV-2 с применением иммунохроматографических методов) и/или инструментально (КТ-картина вирусной пневмонии); наличие у пациентов сахарного диабета в основных группах.

Критерии невключения: наличие аутоиммунных, онкологических заболеваний, ВИЧ-инфекции в стадии обострения; наличие артериальной гипертензии, резистентной к медикаментозной терапии, с кризовым течением и повышением систолического артериального давления более 180 мм рт. ст. и диастолического артериального давления более 110 мм рт. ст.; отсутствие достаточного объема (более 60%) данных рассматриваемых лабораторных параметров.

Расчет размера выборки для проведения исследования был выполнен в программе «Stattech» (версия 4.0, ООО “Статех”, Россия). При мощности исследования 80% и уровне значимости 0,05 количество исследуемых составило 202 в каждой группе. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

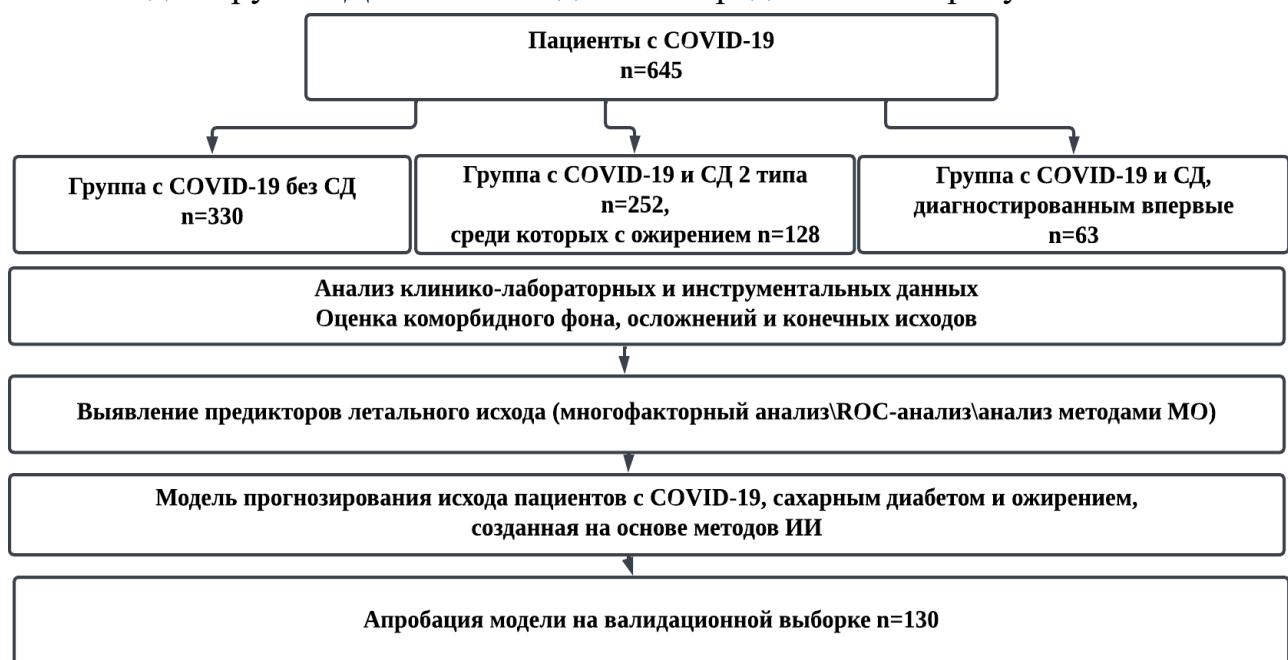


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Была сформирована когорта пациентов с верифицированным диагнозом COVID-19 и коморбидными метаболическими нарушениями (СД и/или ожирение), общий объем выборки составил $n=645$ наблюдений. На первом этапе осуществлена систематизация собранных данных. Всего проводилась оценка более 120 параметров, классифицированных по следующим категориям: демографические данные, характеристики течения COVID-19 и СД, метаболические и биохимические параметры, коморбидный фон, результаты инструментальных данных, наличие осложнений, время, прошедшее с момента появления первых симптомов до обращения за медицинской помощью и ряд других показателей. Исходные данные пациентов, включая индекс массы тела (ИМТ, рассчитанный по формуле Кетле), температуру тела, сатурацию кислородом, артериальное давление, результаты рентгенографии или мультиспиральной компьютерной томографии легких, а также сведения о наличии в анамнезе сахарного диабета, ожирения и других коморбидных состояний, были ретроспективно получены из медицинских карт. Степень тяжести COVID-19 оценивалась согласно временным методическим рекомендациям Министерства здравоохранения (Версия 9 (26.10.2020 г.); Версия 10 (08.02.2021 г.); Версия 11 (07.05.2021 г.); Версия 12 (21.09.2021 г.)). Медицинская помощь оказывалась в полном соответствии с актуальными временными методическими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации и стандартам оказания медицинской помощи. По результатам собранных данных был проведен анализ с помощью методов классической статистики и построена предсказательная модель с использованием методов машинного обучения. Общие данные (помимо моделей прогнозирования) были оценены с использованием статистического программного обеспечения «Stattech» (версия 4.0, ООО “Статех”, Россия), IBM SPSS (версия 27.0, IBM Corporation, Соединённые Штаты Америки). При ненормальном распределении данных в исследуемой выборке для анализа были применены непараметрические методы: U-критерий Манна-Уитни (непрерывные признаки), точный тест Фишера (категориальные), критерий Краскела-Уоллиса с тестом Данна (поправка Холма) для сравнения ≥ 3 групп. Прогностическая ценность показателей оценена ROC-анализом (расчет cut-off). Связь с летальностью исследована через отношение шансов и 95% ДИ; многофакторный анализ с использованием модели бинарной логистической регрессии. Статистическая значимость: $p<0.05$. В заключительной части исследования была построена модель машинного обучения и выполнена валидация модели с разделением данных в соотношении 80% к 20%: обучающая выборка ($n=515$) и валидационная ($n=130$). Качество разработанной модели подтверждено следующими метриками: Точность (Accuracy) 0,96; Точность (Precision) 0,98; Полнота 0,97; F1-мера 0,98; площадь под ROC-кривой 0,998. В дальнейшем алгоритм интегрирован в рабочий процесс профильных медицинских учреждений для поддержки врачебных решений при ведении пациентов с COVID-19 и метаболическими нарушениями.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика пациентов с сахарным диабетом и COVID-19

Все включенные в исследование пациенты (n=645) были разделены на 3 группы для проведения сравнительного анализа исходов госпитализации в зависимости от наличия СД: группа 0 – пациенты без СД (n=330); группа 1 – пациенты с СД (n=252); группа 2 – пациенты с СД, диагностированным во время госпитализации (n=63). Количество мужчин и женщин в группах не различалось ($p=0,78$). Пациенты без СД были значительно младше по сравнению с пациентами с СД (Ме 62 года ($Q_1=53$; $Q_3=71$) и 66 лет ($Q_1=60$; $Q_3=72$) соответственно, $p=0,0006$). Возраст пациентов с СД 2 типа и СД, впервые диагностированным в текущую госпитализацию, значимо не различался (Ме 65 лет ($Q_1=57$; $Q_3=77$), $p=1,0$).

Анализ гликемического профиля пациентов с COVID-19 и СД показал выраженную гипергликемию (средний уровень глюкозы 12,3 ммоль/л, что соответствует HbA1c приблизительно 10%) и высокую вариабельность гликемии (медиана коэффициента вариации равна 32,24%, амплитуда колебаний 13,7 ммоль/л), свидетельствующие о неудовлетворительном контроле гликемии у большинства обследованных пациентов на амбулаторном этапе. Сахароснижающую терапию пациенты с СД (n=252) получали в следующих вариациях: пероральные сахароснижающие препараты (бигуаниды, препараты сульфонилмочевины, ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа и натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа) – 50,4% (n=127) пациентов; инсулинотерапию – 10,7% (n=27) пациентов; комбинированную терапию, включающую пероральные сахароснижающие препараты и инсулинотерапию – 6,0% (n=15) пациентов; 32,9% (n=83) пациентов не получали лечение пероральными сахароснижающими препаратами, ограничившись модификацией образа жизни и диетотерапией.

В анализируемых группах были оценены исходы COVID-19 (таблица 1).
 Таблица 1 – Сравнительная характеристика исхода COVID-19 у пациентов в различных исследуемых группах

Категория	Пациенты без СД	Пациенты с СД	Пациенты с впервые диагностированным СД	p
Летальный исход	99 (30,0%)	79 (31,3%)	24 (38,1%)	0,447
Выздоровление	231 (70,0%)	173 (68,7%)	39 (61,9%)	
Всего	330	252	63	

Примечание: СД – сахарный диабет.

Ввиду того, что при анализе летальности в исследуемых группах не обнаружились статистически значимые различия ($p=0,447$), дополнительно был проведен анализ летальности по годам госпитализации. Было продемонстрировано, что в 2020 г. летальный исход среди пациентов с СД был выше и наблюдался у 71,6% больных, что в 4,3 раза больше по сравнению с 2021 г. (16,8%) ($p<0,001$). Такие же тенденции наблюдались и по пациентам с впервые диагностированным во время госпитализации СД (62,5% и 12,9% соответственно, $p<0,001$). Отмечено снижение относительного риска смерти в 2021 г. в 7,04 раза по сравнению с 2020 г. (95% ДИ: 4,795–10,341). Значимо отличался объем поражения легких по данным

первичных и повторных мультиспиральных компьютерных томографии легких ($p<0,001$ в обоих случаях), несмотря на отсутствие различий по степени тяжести течения COVID-19 при поступлении. Была рассмотрена гипотеза о влиянии на исход COVID-19 не только факта наличия СД, но и штамма возбудителя и соответствующей рассматриваемому периоду терапия. Ввиду отсутствия в рассматриваемых историях болезни сведений о конкретных штаммах SARS-CoV-2 принадлежность к штамму устанавливали косвенно, опираясь на методику ученых ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России, связывающую дату госпитализации пациента с преобладающим в тот период штаммом в рамках волн пандемии, для последующей группировки пациентов по этим временным периодам. Так, в I волну было госпитализировано 199 пациентов, во II волну – 322 пациента. В III волну из включенных в исследование историй болезни был госпитализирован только 1 пациент, в период IV волны – 123 пациента. Для выявления степени влияния на исход заболевания штамма возбудителя COVID-19 мы провели сравнительный анализ первых двух периодов пандемии, наиболее многочисленных по пациентам с СД 2 типа. По результатам анализа установлено, что наравне со значимым вкладом СД в общую летальность, такими же по важности являются штамм возбудителя и разнящиеся лечебные подходы.

Дополнительно был проведен анализ факторов, влиявших на летальность в трех исследуемых группах (помимо года госпитализации, описанного выше). В группах пациентов с известным СД и без него летальность среди мужчин была значительно выше (40,2% и 40,4% соответственно, $p<0,0001$), чем среди женщин (25,3% и 22,2% соответственно, $p=0,014$), и не различалась между группами. Таким образом, мужской пол может быть рассмотрен как один из предикторов летального исхода. Однако в группе с впервые диагностированным во время госпитализации СД эта зависимость отсутствовала ($p=0,325$), подтверждая, что гендерная принадлежность не определяла предрасположенность к развитию СД. Данные отражены на рисунке 2.

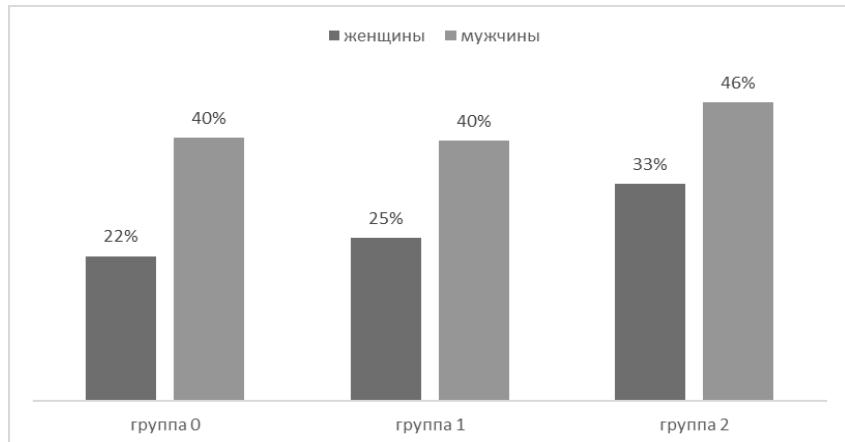


Рисунок 2 – Распределение пациентов с летальным исходом по полу

Примечание – ось ординат – группы пациентов: 0 – пациенты без СД, 1 – пациенты с СД; 2 – пациенты с СД, впервые диагностированным во время госпитализации

Возраст умерших пациентов был значимо выше во всех трех группах по сравнению с возрастом пациентов группы «выздоровление» ($p<0,0001$ в группе без СД, $p=0,0008$ в группе с СД и $p=0,0014$ в группе с впервые диагностированным СД).

Медиана возраста умерших пациентов без СД – 70 лет ($Q_1=62$; $Q_3=80$), с СД – 69 лет ($Q_1=63$; $Q_3=74$) и с впервые диагностированным СД – 73 года ($Q_1=65$; $Q_3=80$).

Уровень глюкозы при поступлении коррелировал с летальностью у пациентов с установленным СД: у умерших он был значимо выше (11,6 ммоль/л vs 6,85 ммоль/л у выживших; $p=0,0003$). В группах с впервые диагностированным СД и без СД различий в гликемии между умершими и выжившими не обнаружено ($p=0,058$ и $p=0,82$ соответственно) (рисунок 3).

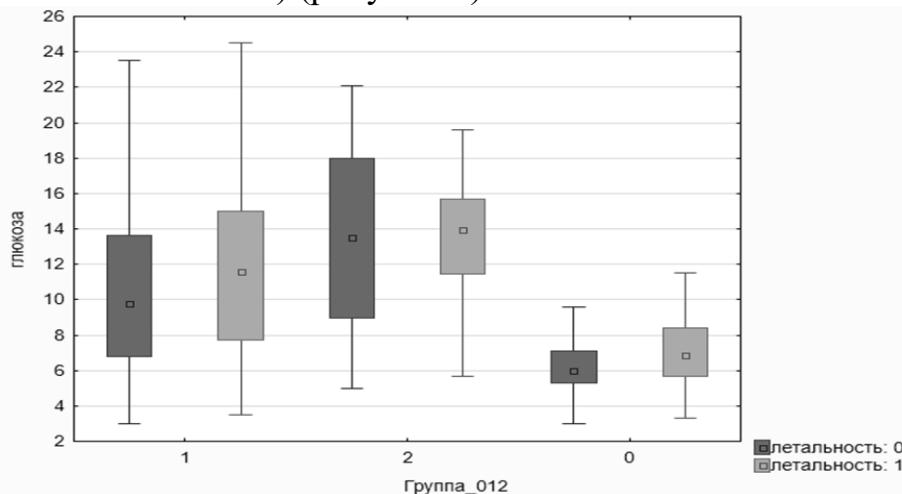


Рисунок 3 – Взаимосвязь уровня глюкозы крови натощак с исходом заболевания

Примечание – ось ординат – группы пациентов: 1 – пациенты с СД; 2 – пациенты с СД, впервые диагностированным во время госпитализации, 0 – пациенты без СД; летальность 0 – группа «выздоровление», летальность 1 – группа «летальный исход»

При сопоставлении средней суточной гликемии во время госпитализации, его стандартного отклонения и коэффициента вариабельности с летальностью у пациентов с СД не удалось выявить статистически значимых различий ($p=0,704$, $p=0,797$ и $p=0,119$ соответственно). А при анализе терапии СД, назначенной на амбулаторном этапе установлено, что умершие пациенты значимо реже получали адекватную терапию по СД, что чаще всего было связано с низкой комплаентностью и отсутствием приверженности к терапии, что было отражено в историях болезни при поступлении. Таким образом, можно косвенно говорить о роли гипергликемии, как о предикторе неблагоприятного исхода COVID-19. Между стажем СД и летальностью значимой взаимосвязи обнаружено не было.

Кроме того, был проведен анализ лабораторных показателей для оценки различий в группах больных COVID-19 с СД и без СД (Таблица 2).

Таблица 2 – Сравнительный анализ лабораторных показателей пациентов в зависимости от наличия или отсутствия сахарного диабета

Характеристики	Группа с СД (n=315)	Группа без СД (n=330)	p
Гемоглобин, г/л	126 (114; 139)	134 (120; 147)	<0,001
Лейкоциты, $10\times9/\text{л}$	6,07 (4,26; 9,13)	6,83 (4,67; 11,47)	0,008
Тромбоциты, $10\times9/\text{л}$	185 (138; 232)	198 (150; 256)	0,047
СОЭ, мм/ч	23 (15; 34)	23 (13; 35)	0,759
Общий белок, г/л	66 (62; 68)	67 (62; 71)	0,007
Креатинин, мкмоль/л	97 (89; 119)	94 (84; 112)	0,006
Мочевина, ммоль/л	6,5 (5,0; 8,9)	6,8 (5,0; 8,7)	0,685

Продолжение таблицы 2

Характеристики	Группа с СД (n=315)	Группа без СД (n=330)	p
Мочевая кислота, мкмоль/л	331,5 (237,0; 557,0)	269,0 (210,0; 394,7)	0,003
Общий холестерин, ммоль/л	3,8 (3,5; 4,2)	5,3 (4,2; 5,9)	<0,001
СРБ, мг/л	48,0 (21,3; 74,9)	42,0 (18,0; 62,0)	0,043
Д-димер, нг/мл	922,50 (788,25; 1048,25)	788 (458; 889)	0,004
Д-димер, мкг FEU/мл	0,1 (0,0; 0,4)	0	<0,001
ПТИ, %	89 (82; 94)	89 (83; 98)	0,049
Фибриноген, мг/дл	422 (333; 510)	444 (355; 532)	0,032
АЧТВ, сек	32 (27; 38)	26 (21; 32)	0,001
ЛДГ, Ед/л	439,00 (246,75; 646,25)	288,50 (186,50; 555,25)	0,001
ИЛ-6, пг/мл	13,70 (5,20; 143,40)	10,75 (4,30; 220,00)	0,407
Ферритин, мкг/л	417,50 (225,00; 800,00)	364,00 (245,00; 699,75)	0,394

Примечание: данные отражены в виде Me (IQR); АЧТВ – активированное частичное тромбоопластиновое время; ИЛ-6 – интерлейкин-6; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ПТИ – протромбиновый индекс; СД – сахарный диабет; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок.

Значимо отличались некоторые лабораторные маркеры воспаления (СРБ, ЛДГ), отдельные показатели общего и биохимического анализа крови (гемоглобин, общий белок, креатинин, мочевая кислота и др.), показатели системы гемостаза (тромбоциты, ПТИ, фибриноген, АЧТВ, Д-димер). Полученные результаты могут свидетельствовать об изменении тяжести течения COVID-19 у пациентов с СД по мере нарастания гиперкоагуляции и активности воспалительных факторов.

Дополнительно проанализированы схемы этиотропного лечения, а также терапия сопутствующих заболеваний и осложнений во время госпитализации. Группа пациентов с СД получала более интенсивное лечение: чаще назначалась патогенетическая терапия ингибиторами интерлейкина-6 и янус-киназ (олокизумаб, тоцилизумаб и др.), антиагрегантами, антикоагулянтами и диуретиками ($p<0,001$ во всех случаях). При анализе влияния применения глюкокортикоидов на исход заболевания у пациентов с СД и без СД установлено, что умершие пациенты получали в два раза большие дозы глюкокортикоидов (16 мг/сутки ($Q_1=15$; $Q_3=16$) и 8 ($Q_1=4$; $Q_3=16$) мг/сутки, $p<0,001$) и в течение более длительного периода (14 дней ($Q_1=9$; $Q_3=19$) и 9 ($Q_1=3$; $Q_3=13$) дней, $p<0,001$).

В группе пациентов с СД реже развивались миокардиты ($p=0,021$) и чаще наблюдалась печеночная недостаточность ($p=0,009$). Развитие печеночной недостаточности в когорте пациентов с СД может быть связано с прямым

цитопатическим эффектом вируса, неконтролируемой иммунной реакцией, сепсисом, тромбоваскулитом, ишемией, лекарственным поражением органа.

Влияние коморбидных состояний на исход у пациентов с COVID-19, сахарным диабетом и ожирением

Установлена высокая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД (АГ: 82,2%, n=259; ИБС: 20,0%, n=63; ХСН: 17,5%, n=55), значительно превышающая показатели группы без СД (ИБС: 20% vs 10%; АГ: 82,2% vs 63,0%; p<0.001). Статистически значимо повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний при СД подтвержден расчетами: отношение шансов для АГ составило 2,713 (95% ДИ: 1,883-3,909), для ИБС – 2,250 (95% ДИ: 1,430-3,541).

Почти половина пациентов, суммарно взятых двух исследуемых групп с СД (группа 1 и группа 2, n=315), находившихся на госпитальном лечении с COVID-19 страдали ожирением различной степени (n=157, 49,8%). Пациенты с СД имели более высокий ИМТ (30,07 кг/м² против 26,03 кг/м², p<0,001) в сравнении с больными без СД. При анализе корреляции степени ожирения и летальности исключительно у пациентов с СД 2 типа, были получены статистически значимые данные, свидетельствующие о существенном влиянии СД 2 типа на неблагоприятный исход (p=0,028). В группе без СД эта связь отсутствовала (p=0,342). В объединенной группе пациентов с СД (СД 2 типа и впервые диагностированный) связь была незначительной (p=0,057). При анализе уровня смертности у пациентов с ожирением в зависимости от года госпитализации выяснилось, что в 2020 г. умерло 42,1% пациентов, а в 2021 г. всего 12,4% (p<0,001), что в 3,4 раза меньше. Схожие зависимости от года госпитализации были получены и для пациентов с СД.

По результатам анализа гликемического профиля пациентов в группах с СД и СД на фоне ожирения показатель средней гликемии натощак при поступлении в группе с СД был значительно выше, чем в группе пациентов в сочетании СД и ожирения (11,6 и 10,0 ммоль/л соответственно, p<0,015). Остальные рассмотренные показатели вариабельности гликемии (амплитуда гликемических колебаний, стандартное отклонение, коэффициент вариации) в обеих группах статистически значимой разницы не продемонстрировали, что может быть обусловлено назначением всем пациентам во время стационарного лечения стандартизированного лечения согласно временными методическими рекомендациям Министерства здравоохранения с целью коррекции гипергликемии.

Установлено, что полиморбидность является дополнительным критерием, предрасполагающим к неблагоприятному исходу COVID-19 (рисунок 4).



Рисунок 4 – Оценка влияния количества сопутствующих заболеваний на исход у пациентов с COVID-19 и сахарным диабетом 2 типа

На гистограмме показано, что с увеличением числа сопутствующих заболеваний отмечается тенденция к росту летальности среди пациентов с COVID-19 и СД 2 типа. У пациентов с летальным исходом диагностировались более двух сопутствующих заболеваний ($2,6 \pm 0,5$) и лишь четыре пациента группы «летальный исход» из 252 пациентов с СД 2 типа (1,6%) не имели сопутствующих заболеваний.

Оценка влияния факторов, ассоциированных с COVID-19, на исход заболевания у пациентов с сахарным диабетом

При анализе дня госпитализации от дебюта первых симптомов COVID-19 установлено, что в группах с СД и без СД умершие и выздоровевшие пациенты госпитализировались в одинаковые сроки (на 7-й и 8-й дни соответственно, $p=0,10$ и $p=0,14$). Тогда как, умершие пациенты с впервые диагностированным СД госпитализировались раньше по сравнению с выздоровевшими в этой группе (6-й день и 8-й день соответственно, $p=0,011$), что может косвенно говорить о более тяжелом течении COVID-19 в дебюте заболевания у пациентов с впервые диагностированным СД и необходимости более ранней госпитализации.

Исследование показало, что у пациентов с СД и без СД медиана процента поражения легочной ткани по данным мультиспиральной компьютерной томографии легких была значительно больше у умерших пациентов по сравнению с выздоровевшими ($Me\ 30\% (Q_1=20; Q_3=36)$ и $45\% (Q_1=25; Q_3=64)$ соответственно, $p<0,0001$). Однако в группе с впервые диагностированным СД летальность не зависела от объема поражения легких ($p=0,361$). При повторном проведении мультиспиральной компьютерной томографии легких у пациентов с СД объем поражения легочной ткани был в два раза выше по сравнению с исходными данными, тогда как у пациентов без СД этот показатель оставался практически неизменным ($p<0,001$). Это свидетельствует о более тяжёлом поражении органов дыхания у пациентов с СД, что может объяснять ухудшение прогноза.

Дополнительно подтверждено, что частота дыхательных движений у умерших пациентов была значимо больше по сравнению с умершими пациентами во всех группах исследования ($p<0,0001$, $p<0,0001$ и $p=0,017$ соответственно). Следует отметить, что по уровню сатурации крови кислородом также зафиксирована значимая взаимосвязь с летальностью в группе с СД и без СД ($p=0,0002$, $p<0,0001$ соответственно). Медиана сатурации в группе «выздоровление» у пациентов с СД составила $95\% (Q_1=92; Q_3=96)$, в то время как в группе «летальный исход» – $89\% (Q_1=81; Q_3=93)$. У пациентов без СД медиана сатурации в группе «выздоровление» – $92\% (Q_1=89; Q_3=95)$, а в группе «летальный исход» – $90\% (Q_1=85; Q_3=94)$. В группе с впервые диагностированным СД значимой взаимосвязи сатурации и летальности не отмечено ($p=0,07$). Температура тела на момент госпитализации не продемонстрировала значимой связи с летальностью ни в одной из исследуемых групп ($p=0,18$, $p=0,14$, $p=0,91$).

Определение предикторов госпитальной летальности и многофакторный анализ.

Оценка прогностического качества показателей (ИМТ, возраст, пол, глюкоза крови при поступлении) как предикторов летальности проводилась с использованием ROC-анализа. Все показатели являлись значимыми предикторами. Площадь под ROC-кривой по возрасту составила 0,705, по ИМТ – 0,332, по глюкозе равна 0,590 и полу равна 0,596. Причем возраст имеет «хорошее» прогностическое качество, ИМТ – «удовлетворительное», а пол и уровень глюкозы крови натощак показали более «низкое» прогностическое качество.

Для оценки мультиколлинеарности – корреляции независимых переменных в регрессионной модели, затрудняющих оценку и анализ общего результата предикторов между показателями, вычислялся коэффициент корреляции Спирмена (показатели: возраст, ИМТ, глюкоза имели распределение, отличное от нормального, $p=0,015$, $p<0,0001$ и $p<0,0001$ соответственно, критерий Колмогорова – Смирнова). Корреляционный анализ показал слабую или незначимую взаимосвязь между исследуемыми параметрами ($Rs<0,3$, $p>0,05$), что подтвердило возможность их включения в модель. При этом выявлена статистически значимая ассоциация пола со всеми тремя ключевыми показателями ($p<0,0001$, критерий Манна – Уитни).

Многофакторный анализ с применением бинарной логистической регрессии был использован для оценки вклада различных факторов в вероятность летального исхода. В качестве исходной гипотезы исследования было выдвинуто предположение о том, что комплексное взаимодействие клинико-биохимических параметров обеспечивает более высокую прогностическую ценность по сравнению с изолированной оценкой каждого параметра. При формировании многофакторной модели учитывались факторы риска, продемонстрировавшие статистически значимую связь с неблагоприятным исходом по результатам одномерного анализа: пол, возраст, ИМТ, уровень глюкозы в крови натощак, а также наличие или отсутствие сахарного диабета. Для оценки взаимного влияния показателей на летальность, использовалась пошаговая процедура логистической регрессии (метод с исключением), которая завершилась на втором шаге. При использовании этой модели достигается точность классификации в 73,2%, а площадь под кривой равна 0,757 (0,717;0,798), что говорит о «хорошем» прогностическом качестве. Т.о. результаты исследования свидетельствуют о том, что возраст, пол, индекс массы тела, уровень глюкозы в крови натощак и наличие сахарного диабета являются независимыми предикторами госпитальной летальности у пациентов с COVID-19.

Для оценки прогностической значимости лабораторных маркеров использовался ROC-анализ, где основным критерием эффективности модели служила площадь под ROC-кривой (AUC), также рассчитывалось оптимальное пороговое значение (cut-off). Значимыми лабораторными предикторами летального исхода по результатам ROC анализа были: концентрация интерлейкина-6 (AUC=0,839 [95% ДИ: 0,802-0,876], $p<0,001$), уровни лейкоцитов (AUC=0,809 [95 % ДИ: 0,770-0,848], $p<0,001$), общего холестерина (AUC=0,760 [95% ДИ: 0,633-0,887], $p=0,008$), общего белка (AUC=0,750 [95% ДИ: 0,712-0,788], $p<0,001$), мочевой кислоты (AUC=0,749 [95% ДИ: 0,694-0,804], $p<0,001$), глюкозы (AUC=0,594 [95% ДИ: 0,542-0,638], $p<0,001$), креатинина (AUC=0,691 [95% ДИ: 0,645-0,737], $p<0,001$), мочевины (AUC=0,743 [95% ДИ: 0,699-0,768], $p<0,001$),

Д-димера (AUC=0,814 [95% ДИ: 0,769-0,860], p<0,001), АСТ (AUC=0,689 [95% ДИ: 0,643-0,735], p<0,001), протромбинового индекса (AUC=0,667 [95% ДИ: 0,624-0,710], p<0,001) и С-реактивного белка (AUC=0,658 [95% ДИ: 0,611-0,705], p<0,001) в плазме крови.

В связи с тем, что при оценке возраста как предиктора неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19 были установлены статистически значимые различия (p<0,001), был проведен ROC-анализ: площадь под ROC-кривой составила $0,705 \pm 0,023$ с 95% ДИ: 0,659–0,750. Чувствительность и специфичность метода составили 65,0% и 68,8% соответственно. Пороговое значение возраста в точке cut-off составило 66 лет: вероятность выжить прогнозировалась при значении возраста ниже данной величины.

Построение модели прогнозирования исхода COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом и ожирением с помощью методов искусственного интеллекта

В контексте решения основных задач исследования, касающихся построения прогностической модели, был реализован многоступенчатый алгоритм, детально описанный в разделе «Материалы и методы» основного текста диссертации: Этап 1: Сбор и подготовка данных → Этап 2: Разделение данных → Этап 3: Масштабирование числовых признаков → Этап 4: Обучение модели → Этап 5: Предсказание → Этап 6: Оценка качества модели → Этап 7: Сохранение модели → Этап 8: Использование модели.

Прежде всего, было необходимо отобрать признаки с использованием различных методов машинного обучения. Комбинированное использование таких методов, как метод рекурсивного исключения признаков, отбор признаков и анализ главных компонент позволило эффективно сократить размер исходного набора признаков, улучшив при этом производительность модели и её способность к обобщению. Рекурсивное исключение признаков на основе RandomForestClassifier оказалось наиболее подходящим методом для отбора значимых признаков, обеспечивая оптимальный баланс между точностью и интерпретируемостью. Отбор признаков был полезен на этапе быстрого анализа значимости признаков, а анализ главных компонент применялся как дополнительный метод для борьбы с мультиколлинеарностью и снижения шумов в данных. Набор основных признаков с указанием их важности по убывающей, на основе которого была построена модель, представлен на рисунке 5.

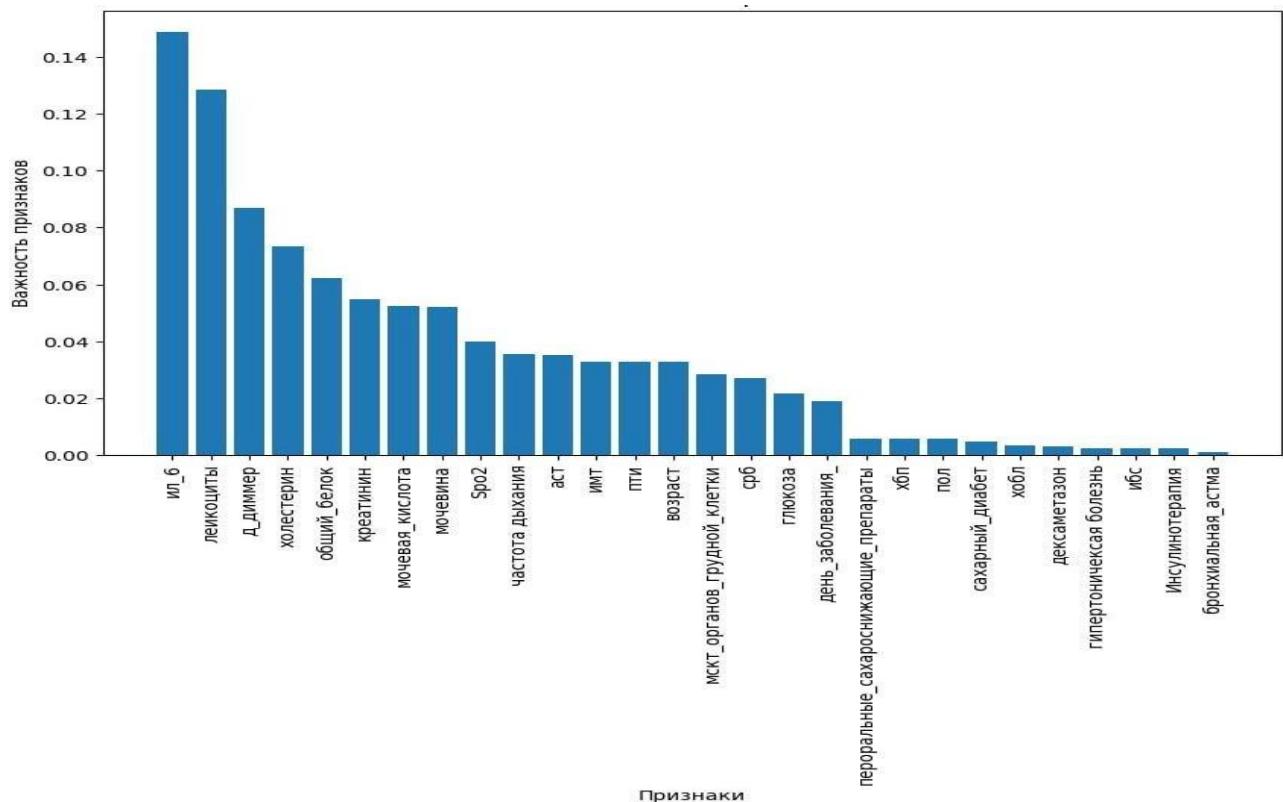


Рисунок 5 – Набор признаков с указанием их уровня важности, использованный для построения модели

Интерактивный сервис доступен по адресу: <https://diabetes-obesity-covid-19.cloudpriv.ru/>.

Далее модель была интегрирована в систему, где данные пациентов передаются в алгоритм, а результатом является вероятность неблагоприятного исхода. Прогностическая модель просматривает два клинических сценария на основании расчётной вероятности неблагоприятного исхода. При вероятности менее 50% пациент относится к группе низкого риска, что предполагает динамическое наблюдение без экстренных вмешательств. В случае превышения порогового значения 50% пациент относится к категории высокого риска, что позволяет рекомендовать госпитализацию (при амбулаторном наблюдении) или перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) (при стационарном лечении) для предотвращения жизнеугрожающих осложнений.

Таким образом, разработанная прогностическая модель представляет собой эффективный клинико-диагностический инструмент, позволяющий оптимизировать процесс принятия врачебных решений при ведении пациентов с метаболическими нарушениями. Важным преимуществом модели является ее практическая применимость – необходимый набор лабораторных и инструментальных исследований доступен в большинстве медицинских учреждений и может быть выполнен в краткие сроки, что особенно важно для сортировки и маршрутизации пациентов с COVID-19 и своевременного лечения.

Уникальность разработанной модели заключается в новаторском сочетании современных алгоритмов искусственного интеллекта и традиционных статистических методов. Этот комплексный подход позволил выявить и сформировать оптимальный набор наиболее значимых прогностических факторов,

связанных с неблагоприятным течением COVID-19 у пациентов, страдающих сахарным диабетом и ожирением. Учтена и получаемая терапия сахароснижающими препаратами (пероральные сахароснижающие препараты, инсулинотерапия) и глюкокортикоидами, способная изменить статус заболевания и выживаемость у пациентов с COVID-19 и метаболическими нарушениями. Использование данной прогностической модели может способствовать своевременному и правильному решению по выбору тактики ведения и лечения пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пандемия COVID-19 сопровождалась высокой смертностью и показала необходимость разработки алгоритмов для быстрой и рациональной медицинской помощи уязвимым группам пациентов, страдающих сахарным диабетом и ожирением. В начале пандемии госпитализация проводилась без учёта тяжести болезни и коморбидности, что выявило потребность в системах стратификации риска. С этой целью начали применять математические модели и искусственный интеллект, способные анализировать медицинские данные, выявлять корреляции и прогнозировать исходы.

Прежде всего нужно было провести поиск наиболее значимых потенциальных предикторов, повышающих риск осложненного течения и неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19 и метаболическими нарушениями (сахарный диабет и ожирение). Выявлены значимые предикторы неблагоприятных исходов: возраст более 66 лет, мужской пол, множественные сопутствующие заболевания. Наиболее часто встречающейся сопутствующей патологией была артериальная гипертензия (82,2%), реже – ишемическая болезнь сердца (20%), хроническая сердечная недостаточность (17,5%) и аритмии (13,7%). Ожирение отмечено почти у половины пациентов (49,8%). У больных с тяжёлым коморбидным статусом смертность достигала 30%.

Результаты анализа данных мультиспиральных компьютерных томографий органов грудной клетки, выполненных первично и в динамике, показали более выраженное поражение лёгких у пациентов с сахарным диабетом: медиана объёма поражения у умерших составила 45% против 30% у выживших. При повторных КТ у пациентов с сахарным диабетом отмечено двукратное увеличение объёма поражения.

ROC-анализ выделил ключевые лабораторные предикторы: интерлейкин-6, лейкоциты, Д-димер, С-реактивный белок, показатели коагуляции и функции почек/печени. Гликемия натощак при поступлении оказалась также значимым предиктором летального исхода: у умерших пациентов с сахарным диабетом её медиана была 11,6 ммоль/л против 6,85 ммоль/л у умерших без сахарного диабета. Анализ получаемой пациентами сахароснижающей терапии на догоспитальном этапе показал низкую приверженность к терапии, назначенной амбулаторно. Рост гипергликемии, гиперкоагуляции и воспаления сопровождался увеличением смертности.

На основе клинико-лабораторных данных создана прогностическая модель с применением искусственного интеллекта («Калькулятор оценки исхода COVID-

19»), обеспечивающая до 96% точности индивидуального прогнозирования. Она позволяет выявлять наиболее информативные предикторы и может быть использована для снижения смертности при будущих эпидемиях респираторных инфекций.

ВЫВОДЫ

1. Доказано, что у пациентов с сочетанием сахарного диабета 2 типа, ожирения и COVID-19 в разы повышается вероятность летального исхода.
2. К ключевым предикторам неблагоприятного исхода при сочетании COVID-19, сахарного диабета 2 типа и ожирения относятся следующие лабораторные маркеры: концентрация интерлейкина-6, уровень Д-димера, общий холестерин, общий белок, мочевая кислота, мочевина, креатинин, аспартатаминотрансфераза, протромбиновый индекс, С-реактивный белок и глюкоза крови при поступлении; и степень поражения легочной ткани, определяемая по данным компьютерной томографии.
3. Сахарный диабет, впервые диагностированный в стационаре у больных COVID-19, отличается отсутствием зависимости от возрастных и гендерных характеристик и не сопровождается повышенной летальностью, тогда как длительно протекающий сахарный диабет 2 типа ассоциирован с хроническими микро- и макрососудистыми патологическими изменениями и, соответственно, с более высоким риском неблагоприятного исхода.
4. На основе изучения особенностей течения COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением разработана модель предсказания исхода заболевания с использованием алгоритмов искусственного интеллекта. Модель позволяет с точностью в 96% определять прогноз, что может быть использовано на раннем этапе принятия решения о стратегии ведения пациентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки риска неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19 и распространёнными неинфекционными сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет, ожирение, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, хроническая болезнь почек, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких) рекомендуется использовать предложенную прогностическую модель. Эта модель объединяет такие факторы, как возраст, пол, наличие сопутствующих заболеваний, индекс массы тела, уровень гликемии, профиль системного воспаления, а также информацию о проводимой терапии. Прогностическая модель доступна по адресу <https://diabetes-obesity-covid-19.cloudpub.ru/>.
2. Пациенты с COVID-19 старше 66 лет, страдающие сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями, относятся к группе высокого риска тяжёлого течения и неблагоприятного прогноза, что требует своевременной госпитализации и тщательного мониторирования состояния в стационаре.
3. Мониторинг воспалительных маркеров (С-реактивного белка, ферритина, интерлейкина-6) должен проводиться на ранних стадиях заболевания для

предсказания тяжести течения, риска летального исхода, рационального назначения антибактериальной терапии у пациентов с сахарным диабетом. Рекомендуется оценка параметров свертывающей системы (уровень Д-димера, международное нормализованное соотношение, протромбиновый индекс) для раннего выявления риска тромбообразований и своевременной инициации антикоагулянтной терапии.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Полученные в ходе настоящего исследования результаты существенно расширяют представление о взаимовлиянии метаболических заболеваний (включая сахарный диабет и ожирение) на клиническое течение и исходы COVID-19.

Разработанная прогностическая модель на основе искусственного интеллекта создает принципиально новые возможности для дифференцированного подхода к терапевтической тактике и реализации персонализированных стратегий ведения пациентов в условиях кризисного функционирования системы здравоохранения.

В качестве перспективных направлений дальнейших исследований можно выделить следующие направления. Во-первых, представляется важным проведение многоцентровой клинической валидации предложенного алгоритма с последующей его интеграцией в системы поддержки врачебных решений на федеральном уровне. Во-вторых, актуальной задачей является адаптация архитектуры модели для прогнозирования исходов других острых респираторных инфекций у коморбидных пациентов. Особое значение приобретает разработка скрининговых протоколов на базе разработанного алгоритма, направленных на раннее выявление пациентов высокого риска с последующей превентивной коррекцией метаболических нарушений.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Арамисова, Л. С. Сахарный диабет и новая коронавирусная инфекция: взгляд в прошлое, выводы на будущее по профилактике и лечебной тактике / Л. С. Арамисова, И. Б. Журтова, А. М. Губачикова // Фарматека. – 2023. – Т. 30, № 12. – С. 27-31.
2. Метаболические эффекты метформина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и новой коронавирусной инфекцией / И. Б. Журтова, А. М. Губачикова, Л. С. Арамисова [и др.] // Фарматека. – 2023. – Т. 30, № 12. – С. 128-131.
3. Арамисова, Л. С. Модель прогнозирования тяжести течения и исхода COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом и ожирением, созданная на основе методов искусственного интеллекта / Л. С. Арамисова, И. Б. Журтова, З. А. Ахкубекова // Фарматека. – 2024. – Т. 31, № 8. – С. 84-90.
4. Арамисова, Л. С. Анализ прогностического качества предикторов летальности у пациентов с COVID-19 и коморбидным фоном: ретроспективное исследование / Л. С. Арамисова, И. Б. Журтова, Э. З. Хачмахова // Фарматека. – 2025. – Т. 32, № 2. – С. 124-128.
5. Особенности течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 на фоне сердечно-сосудистых заболеваний / З. А. Ахкубекова, З. А. Камбачокова,

Е. А. Камышова, Р.М. Арамисова, М.В. Гурижева, Л.С. Арамисова, А.А. Камбачокова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2022. – Т. 17, № 1(97). – С. 23-27.

6. Встречаемость эндокринопатий у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию / А. М. Губачикова, М. С. Таова, Л. С. Арамисова // Актуальные вопросы медицины, сборник тезисов 52-й научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых, посвященной 90-летию Кабардино-Балкарского государственного университета имени Х.М. Бербекова. – 2022. – С. 140-142.

7. Арамисова, Л. С. Уровень гликемии как фактор неблагоприятного исхода у госпитализированных пациентов с сахарным диабетом и COVID-19 / Л. С. Арамисова, А. М. Губачикова, С. Р. Шериев // Актуальные вопросы медицины : Материалы 54-й международной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых, Нальчик, 24 мая 2024 года. – Нальчик: Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова, 2024. – С. 38-40. 7.

8. Арамисова, Л. С. Прогнозирование исходов COVID-19 у пациентов с СД и ожирением: подход, основанный на создании предсказательной модели / Л. С. Арамисова, И. Б. Журтова, А. М. Губачикова // Взаимодействие инфекционных и неинфекционных заболеваний: влияние на прогноз и качество жизни пациентов: Сборник избранных статей V Научно-практической конференции, Москва, 19 февраля 2025 года. – Москва: Фонд содействия развитию кардиологии "Кардиопрогресс", 2025. – С. 17-22.

9. Сахарный диабет и COVID-19: анализ летальности и выявление предикторов неблагоприятного исхода / Арамисова Л.С., Журтова И.Б., Губачикова А.М. // Тезисы X (XXXI) Национального диабетологического конгресса с международным участием «Сахарный диабет – неинфекционная пандемия XXI века. Макро- и микрососудистые осложнения. Вопросы междисциплинарного взаимодействия», посвященного 100-летию со дня образования Российской ассоциации эндокринологов и 100-летию со дня образования Эндокринологического научного центра – 2025. – С. 146.

10. Патент N RU2025665305 Российская Федерация. Калькулятор оценки исхода COVID-19 с учётом наличия сахарного диабета, ожирения и других распространённых неинфекционных заболеваний: № 2025663193; заявл. 27.05.2025; опубл. 16.06.2025 / Л.С. Арамисова; заявитель Арамисова Лиана Сергеевна.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДИ – доверительный интервал

ИМТ – индекс массы тела

Ме – медиана

СД – сахарный диабет

AUC – аббревиатура от англоязычного Area Under the Curve (площадь под кривой)

COVID-19 – аббревиатура от английского «COronaVIrus Disease 2019»

ROC – аббревиатура от английского Receiver Operating Characteristic (рабочая характеристика приёмника)