

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КАБАРДИНО-БАЛКАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
им. Х.М. БЕРБЕКОВА»

на правах рукописи

АРАМИСОВА ЛИАНА СЕРГЕЕВНА

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

3.1.19. Эндокринология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Журтова Инесса Борисовна
доктор медицинских наук, профессор

НАЛЬЧИК - 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1. Эпидемиология сахарного диабета и ожирения на современном этапе и во время пандемии COVID-19: предикторы неблагоприятного исхода	13
1.2. Прогностические модели, созданные на основе методов искусственного интеллекта во время пандемии COVID-19	20
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	29
2.1. Объект и дизайн исследования	29
2.2. Лабораторные методы исследования	34
2.3. Инструментальные методы исследования	35
2.4. Методы формирования прогностических моделей.....	36
2.5. Статистический анализ	43
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	45
3.1. Характеристика пациентов с сахарным диабетом и COVID-19	45
3.2. Влияние коморбидных состояний на исход у пациентов с COVID-19, сахарным диабетом и ожирением.....	58
3.3. Оценка влияния факторов, ассоциированных с COVID-19, на исход заболевания у пациентов с сахарным диабетом	63
3.4. Определение предикторов неблагоприятного исхода и многофакторный анализ	67
3.5. Построение модели прогнозирования исхода COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом и ожирением с помощью методов искусственного интеллекта	74
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	83
ВЫВОДЫ.....	90
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	91
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	92
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	93
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	96

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Модернизация здравоохранения с помощью интеллектуальных технологий становится глобальной тенденцией последних лет. Системы искусственного интеллекта (ИИ) демонстрируют высокую эффективность в автоматизации рутинных процессов, поддержке принятия клинических решений и обработке больших массивов гетерогенных данных. Применение методов машинного обучения (МО) является перспективным направлением для повышения точности и скорости диагностики, что открывает возможности для оптимизации существующих алгоритмов обследования и разработки персонализированных подходов к лечению пациентов [2].

Актуальность ИИ приобрёл в условиях пандемии COVID-19, вызвавшей резкий рост количества медицинских данных, требующих применения новых алгоритмов МО, способных анализировать большой объем информации, выявляя факторы, влияющие на тяжесть течения и исходы данного заболевания [3,67]. Особенно это актуально у коморбидных пациентов с сахарным диабетом и ожирением – заболеваниями с неуклонно растущей тенденцией к распространению.

Сахарный диабет (СД) – это хроническое неинфекционное, постоянно прогрессирующее заболевание, распространенность которого приобрела масштабы глобальной эпидемии [8]. По данным Международной Федерации Диабета в 2021 г. количество пациентов с СД в возрасте 20–79 лет в мире достигло 537 миллионов, что опередило ранее прогнозируемые темпы прироста на 10–12 лет. Ожидается, что к 2045 г. эта цифра возрастет до 783 миллионов человек, что на 46% больше исходной [80]. Такой стремительный рост заболеваемости СД несет за собой значительные экономические расходы и социальный ущерб, связанный с развитием осложнений, высокой инвалидацией и смертностью при этом заболевании. В связи с этим в 2006 г. Организация Объединенных Наций (ООН) была вынуждена принять резолюцию о всемирной угрозе СД и призвать к развитию национальных

программ по профилактике и лечению СД и его осложнений. Непосредственно в России, по данным Федерального регистра СД, на начало 2023 г. было зарегистрировано более 5 миллионов пациентов с СД. Средняя распространенность СД 2 типа составляет около 3158,8 на 100000 человек, при этом наблюдаются региональные различия по уровню выявляемости, что может объясняться разной эффективностью диагностики и скрининга в регионах РФ. Согласно последним эпидемиологическим данным, СД занимает третью позицию среди основных причин смертности в РФ, уступая лишь сердечно-сосудистым и онкологическим заболеваниям [15].

Нельзя не учесть глобальную эпидемию ожирения, которая выходит за рамки сугубо медицинской проблемы, приобретая также, как и СД социально-экономическое значение. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2020 г. более 1,9 миллиарда взрослых имели избыточный вес и ожирение, а к 2035 г. эта цифра по расчётным данным будет равна 4 миллиардам взрослых [133]. Около 2,8 миллионов человек в мире по данным ВОЗ ежегодно умирают в связи с проблемами избыточного веса и ожирения. В России, по данным Федеральной службы государственной статистики (Росстат), в 2023 г. доля взрослых людей с ожирением составила 62,5% [23]. С 2011 г. до 2020 г. смертность взрослого населения России от причин, ассоциированных с ожирением, выросла в 5 раз [23]. По расчетам экспертов РФ до 2050 г. может суммарно потерять 4% валового внутреннего продукта в связи с эпидемией ожирения [125].

11 марта 2020 г. ВОЗ объявила о пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванной SARS-CoV-2. Опыт клинических наблюдений подтвердил, что ряд неинфекционных заболеваний, таких как сердечно-сосудистые (ССЗ) и хронические заболевания легких, СД и онкологическая патология, повышают вероятность инфицирования SARS-CoV-2 и ухудшают прогноз [44,106,121,134]. Течение COVID-19 у пациентов с коморбидными состояниями часто осложняется декомпенсацией хронических заболеваний, прогрессированием осложнений, нетипичным проявлениями инфекционного процесса, что увеличивает риск летального исхода. Пациенты с метаболическими нарушениями, такими как СД и

ожирение, представляют собой уязвимую популяцию, предрасположенную к более тяжелому течению заболевания в связи с большим риском летального исхода ввиду развития пневмонии, острых респираторных нарушений, полиорганной недостаточности на фоне инфекционно-токсического шока, склонности к тромбообразованию [59,60,85,107,122]. Все перечисленное определяет необходимость разработки стратификационных алгоритмов для оптимизации тактики ведения пациентов данной категории [50,59,68,85,122].

Несмотря на то, что заболеваемость COVID-19 на сегодняшний день снизилась, респираторные вирусные инфекции по-прежнему остаются серьезной проблемой, на которую расходуются значительные ресурсы в системе здравоохранения и в экономике в целом. В современном здравоохранении большое внимание уделяется вопросам экономических затрат для государства и общества в целом, связанных с распространением определенных заболеваний. 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 [70,85,117,121,122,130].

Одним из ключевых подходов к решению данной задачи является разработка точных прогностических алгоритмов, основанных на выявлении ключевых предикторов неблагоприятных исходов, а также факторов, усугубляющих общее состояние пациентов с COVID-19 на фоне метаболических заболеваний [26,31].

Таким образом, различные «инструменты», которые могли бы помочь врачу быстро и качественно принять решение о тактике ведения пациента с COVID-19, выходят на первый план.

Степень разработанности темы диссертационного исследования

Несмотря на значительное количество опубликованных исследований, посвященных анализу взаимосвязей таких нозологий, как сахарный диабет, ожирение и COVID-19, требуется их дальнейшее изучение. Хотя ученые получили важные сведения о рисках и последствиях новой коронавирусной инфекции, ощущается нехватка всесторонних и систематизированных исследований, учитывающих региональные особенности протекания и исходов COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом и избыточным весом. По сей день остаются важными вопросы предупреждения тяжелого течения и неблагоприятного исхода при инфицировании COVID-19 у пациентов с метаболическими нарушениями. Анализ возможных способов прогнозирования, ранней диагностики осложнений и основных причин смертности потенциально может дать важную информацию для разработки рациональных и научно обоснованных мер реагирования на будущие пандемии вновь возникающих инфекционных заболеваний, способствуя тем самым развитию более надежной системы здравоохранения.

С начала пандемии COVID-19 наблюдается активная разработка математических моделей, направленных на стратификацию риска и оценку конечных точек заболевания, но вариаций таких моделей для пациентов с метаболическими заболеваниями немного. Направление деятельности в этом ключе позволит прогнозировать осложненное течение болезней и риск их неблагоприятного исхода, а также поможет в проведении первичной сортировки пациентов с определением дальнейшей маршрутизации. Кроме того, в результате такого рода исследований появятся новые решения существующих проблем в рутинной медицинской практике, что, в свою очередь, приведет к повышению эффективности оказания специализированной помощи уязвимым группам больных. Таким образом, дальнейшее изучение этой когорты пациентов и создание прогностической модели имеет не только практическую, но и стратегическую значимость, способствуя повышению готовности системы здравоохранения к будущим вызовам различных инфекционных пандемий.

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 (клинические, лабораторные и инструментальные) данные пациентов 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, страдающих 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 являются возраст, мужской пол, объем

поражения легких (по данным мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки) и различные коморбидные состояния.

На основании полученных данных, создана и запатентована прогностическая модель с использованием методов искусственного интеллекта, позволяющая определять вероятность неблагоприятного исхода у пациентов с COVID- 19 с учетом наличия сахарного диабета, ожирения и иных часто встречающихся сопутствующих заболеваний (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая болезнь почек). 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 общен научные, 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, 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 апробация результатов

Апробация 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», 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.) [20].

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 и 22 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология сахарного диабета и ожирения на современном этапе и во время пандемии COVID-19: предикторы неблагоприятного исхода

Согласно актуальным эпидемиологическим исследованиям, в течение последних 30 лет отмечается прогрессирующий рост распространённости метаболических расстройств, в особенности сахарного диабета 2 типа и ожирения, которые приобрели масштабы глобальной неинфекционной пандемии. Данная тенденция носит универсальный характер, в равной степени затрагивая как индустриально развитые, так и развивающиеся страны. Особую значимость представляет тот факт, что указанные метаболические нарушения формируют серьёзную медико-социальную и экономическую проблемы. По данным Международной диабетической федерации (IDF, 2021), количество людей в возрасте от 20 до 79 лет, страдающих диабетом, достигло 537 миллионов, что превышает предыдущие прогнозы на 10-12 лет [80]. В 2016 г. было проведено первое национальное эпидемиологическое кросс-секционное исследование NATION с целью оценки распространенности СД 2 типа во взрослой популяции РФ [11]. Исследование показало, что в России СД 2 типа был диагностирован у 5,4% взрослого населения (около 5,9 миллионов человек), при этом в 53,9% случаев — впервые. Была показана ассоциация нарушений углеводного обмена с возрастом и увеличением массы тела обследуемых [11].

Еще одной неинфекционной эпидемией является ожирение, чаще всего сопровождающее СД 2 типа. По данным Всемирной организация здравоохранения (ВОЗ) в 2020 г. более 1,9 миллиарда взрослых имели избыточный вес и ожирение, а к 2035 г. эта цифра по расчётным данным будет равна 4 миллиардам взрослых [133]. В России, по данным Федеральной службы государственной статистики (Росстат), в 2023 г. доля взрослых людей с избыточной массой тела и ожирением составила 62,5%. Также РФ до 2050 г. по расчетам экспертов может суммарно

потерять 4% валового внутреннего продукта (ВВП) в связи с эпидемией ожирения [125]. А мировой экономике избыточный вес и ожирение, вероятно, обойдется более чем в 4 триллиона долларов потенциального дохода к 2035 году, что составляет почти 3% от мирового ВВП [125].

Неожиданный новый удар ждал экономику, медицину и, в принципе, все сферы жизни мирового сообщества в начале 2020 г. Он ознаменовался развитием уже инфекционной пандемии новой коронавирусной инфекции (НКИ, COVID-19). На сегодняшний день зарегистрировано свыше 775 миллионов новых случаев заболевания по всему миру, подтверждено более 7 миллионов летальных исходов [47], что делает пандемию COVID-19 одной из самых смертоносных в истории [100]. Разумеется, имелись факторы, способствовавшие распространению COVID-19, и их изучение стало необходимым для уменьшения бремени пандемии.

Поскольку COVID-19 передается воздушно-капельным путем, существует мнение о том, что на скорость распространения и тяжесть течения COVID-19 влияет плотность населенного пункта, в котором регистрируются случаи заражения [32,78,93,132]. В РФ практически отсутствуют данные о влиянии плотности населения на распространение COVID-19, хотя такая информация несомненно бы помогла оптимизировать медицинскую помощь при развитии схожих респираторных инфекций с пандемическим потенциалом в будущем. По данным ученых ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России (г. Санкт-Петербург) первичными эпидемиологическими кластерами стали города европейской части РФ, а динамика волн имела выраженные региональные различия в каждую волну пандемии. Также примечательно, что минимальный показатель заболеваемости и смертности за время всех пяти волн COVID-19 наблюдался в Северо-Кавказском федеральном округе [16].

В различных областях России помимо плотности населения, на заболеваемость и исходы COVID-19 могли оказывать влияние географическое положение, традиции национального уклада, уровень экономического развития и другие социально-демографические факторы. [21,63]. Также в каждом городе

имелись определенные нюансы стратегии диагностики и маршрутизации, возможностей оказания оперативной медицинской помощи в достаточном объеме в период пандемии [64,101]. В России подобного рода данные достаточно малочисленны. Систематизация и обобщение исходной информации позволили бы оптимизировать повсеместное оказание медицинской помощи данной когорте пациентов [16,101].

В литературе сообщается о широком спектре факторов, которые могут помочь оценить риски неблагоприятных исходов при COVID-19 [36,37,39]. Практически во всех исследованиях пожилой возраст и мужской пол были определены как основные спутники тяжелого течения и повышенной смертности от COVID-19 [88,126]. Так, в крупном систематическом обзоре (2021 г.), включавшем 76 исследований с общим числом пациентов 17860001 в 14 странах, проводился регрессионный метаанализ для изучения факторов риска тяжелого исхода. Анализируемые характеристики пациентов включали возраст >75 лет, мужской пол и ожирение с ИМТ >40 кг/м². По результатам исследования возраст >75 лет был важным фактором, способствующим тяжелым исходам при COVID-19 (ОШ 2,65, 95% ДИ: 1,81–3,90, I²=51%). Также данные метаанализа указывают на статистически значимое увеличение вероятности неблагоприятного исхода у мужчин по сравнению с женщинами (ОШ 2,05, 95% ДИ: 1,39–3,04, I²=75%), а также лица с ожирением III степени подвергались более высокому риску по сравнению с пациентами с ожирением I и II степени (ОШ 2,57, 95% ДИ: 1,31–5,05, I²=39%) [101].

Другие хронические заболевания, включая СД и ССЗ, также определены как основные факторы риска тяжелого течения и неблагоприятных исходов практически во всех российских и зарубежных исследованиях [29,42,51,79,95,104,108,113,122]. Предыдущие систематические обзоры и метаанализы, проведенные в 2020 и 2021 годах, показали, что наличие сахарного диабета увеличивает риск летального исхода при COVID-19 примерно в 2-3 раза по сравнению с людьми, не страдающими этим заболеванием [40,41,48,58,61,77,81,90,112,115]. Последующие исследования были направлены не

только на констатацию более тяжелого течения COVID-19 у пациентов с метаболическими нарушениями, но и на анализ потенциальных причин, механизмов развития и взаимосвязи этих состояний. Так, недавнее исследование 2023 года оценило глобальную распространенность СД в зависимости уже от тяжести COVID-19 [73]. В исследование было включено 729 исследований, с участием 29874938 пациентов с COVID-19 из 60 стран. Данное исследование показало, что частота встречаемости СД возрастала по мере утяжеления состояния пациентов: от 10,4% (95% доверительный интервал, 7,6-13,6) у тех, кто получал лечение амбулаторно, до 21,4% (20,4-22,5) среди лиц, нуждавшихся в госпитализации. Важно отметить, что среди госпитализированных больных распространенность СД также демонстрировала рост: от 11,9% (10,2-13,7) при легкой форме COVID-19 до 28,9% (27,0-30,8) при тяжелой. Кроме того, СД был выявлен у 34,6% (32,8-36,5) умерших от COVID-19. Также исследование показало, что глобальная распространенность СД у людей с тяжелым течением и летальным исходом почти на 50% выше, чем у всех госпитализированных пациентов в общем. Этот факт подтверждает, что люди, страдающие СД, с большей вероятностью прогрессируют до тяжелых осложнений при заражении SARS-CoV-2. Еще интересным выводом работы было то, что даже при отсутствии диагноза СД гипергликемия при поступлении и во время госпитализации существенно повышала риск прогрессирования COVID-19 до тяжелых осложнений и увеличивала уровень смертности [73].

СД был определен как фактор риска плохого прогноза COVID-19 уже в самом начале пандемии. В 2019 г. немецкие исследователи предложили кластерный анализ с выделением различных фенотипов СД с использованием возраста, ИМТ, гликемии, оценок модели гомеостаза [31,114]. Обновленный в 2023 г. метаанализ выявил связь этих фенотипов с высоким риском более тяжелого течения и увеличения смертности от COVID-19 [115]. Обобщение данных 177 метаанализов (83 – с летальным исходом, и 94 – с оценкой тяжести течения COVID-19), включающих информацию о почти 900000 пациентах, подтвердили вновь прежде доказанные ассоциации между мужским полом, пожилым возрастом (≥ 65 лет),

уровнем глюкозы в крови при поступлении и увеличением как смертности, так и осложненного течения НКИ. Дополнительно подтверждены негативное влияние применения инсулина на амбулаторном этапе, наличие существующих сопутствующих заболеваний (ССЗ, ХБП, ХОБЛ) на течение COVID-19 у пациентов с различными фенотипами СД. Применение на догоспитальном этапе метформина показало позитивное влияние и уменьшало уровень летальности от COVID-19. Появились новые доказательства с умеренной или высокой степенью достоверности в отношении связи между смертностью от НКИ и следующими предикторами: ожирением (ОШ 1,18, 95% ДИ: 1,04–1,34), HbA1c (ОШ 1,18, 95% ДИ: 1,06–1,32), хроническим применением агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ОШ 0,83, 95% ДИ: 0,71–0,97), уже существующей ХСН (ОШ 1,33, 95% ДИ: 1,21–1,47), заболеваниями печени (ОШ 1,40, 95% ДИ: 1,17–1,67), n=6), индексом Чарльсона (на 1 единицу увеличения ОШ 1,33, 95% ДИ: 1,13–1,57), высоким уровнем СРБ (на 5 мг/л увеличения (ОШ 1,07, 95% ДИ: 1,02–1,12), уровнем АСТ (на 5 Ед/л прирост ОШ 1,28, 95% ДИ: 1,06–1,54), СКФ (на 10 мл/мин на 1,73 м² прирост (ОШ 0,80, 95% ДИ: 0,71–0,90), уровнем ЛДГ (на 10 Ед/л прирост ОШ 1,03, 95% ДИ: 1,01–1,04)) и количеством лимфоцитов (на 1×10⁹/л прирост ОШ 0,59, 95% ДИ: 0,04–0,86). Аналогичные ассоциации наблюдались между фенотипами СД и тяжестью COVID-19, с некоторыми новыми доказательствами существующего статуса вакцинации от COVID-19 (ОШ 0,32, 95% ДИ: 0,26–0,38), ранее существовавшей АГ (ОШ 1,23, 95% ДИ: 1,14–1,33), нейропатии и рака, а также высоких уровней ИЛ-6.

С начала пандемии COVID-19 многочисленные систематические обзоры стремились исследовать связь ожирения с неблагоприятным исходом COVID-19. Однако методологическое качество, количество включенных исследований и пациентов и вид отчетов в этих исследованиях различаются. Согласно преобладающему количеству научных данных, ожирение связано с прогрессированием инфекционного заболевания, развитием ОРДС, увеличением частоты госпитализаций в отделение интенсивной терапии, необходимостью ИВЛ и повышением смертности среди госпитализированных пациентов с COVID-19.

[30,74,94,118,123,124]. В обзоре литературы от 2024 г. [96], в который были отобраны всего лишь 8 исследований (хотя изначально было включено 644 исследования) соответствовали критериям отбора и не содержали методологических ошибок [76,82,91,116,119,124,128]. В них участвовали 9782 взрослых из 4 стран (Сербия, Бразилия, Китай, США). Результаты исследований продемонстрировали, что мужчины госпитализировались чаще, избыточная масса тела и ожирение встречались более чем у половины пациентов, а фоновая патология (в частности АГ) была преобладающей; СД занял второе место среди сопутствующих заболеваний в когорте больных с НКИ. Также было отмечено, что пациенты с избыточным весом или ожирением имели повышенный риск смертности от COVID-19, и воспалительные маркеры, такие как прокальцитонин, СРБ и ИЛ-6 были связаны с тяжестью инфекции COVID-19. Похожие результаты были также представлены Huang C. и соавторами [38], которые обнаружили, что мужчины с большей вероятностью заболевают COVID-19, чем женщины. Такие гендерные различия возникали, по мнению авторов из-за того, что мужские половые гормоны могут играть роль в экспрессии рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2 [72]. Пожилые люди были более восприимчивы к SARS-CoV-2, что может быть связано с более высокой частотой сопутствующих заболеваний [35].

По результатам анализа Cho и соавторов (2024 г.) [34], включавшего в общей сложности 1813472 участников из 15 исследований, ожирение статистически значимо увеличивало риск смертности у пациентов с COVID-19 на 52% (95% ДИ:1,26–1,84).

Также отдельного внимания заслуживает исследование, опубликованное в Cochrane Library в 2023 г., включавшее 149 работ (случай-контроль, серия случаев, проспективные и ретроспективные когортные исследования, данные регистра и вторичный анализ рандомизированных контролируемых исследований) с общим числом участников 12045976 пациентов [97]. Основной целью данного обзора была оценка ожирения как независимого прогностического фактора тяжести течения COVID-19 и смертности среди взрослых пациентов, у которых подтверждена НКИ.

Было доказано, что у пациентов с нормальным ИМТ, с ожирением I и II степени не было повышенных шансов смертности (ожирение I степени ОШ 1,04, 95% ДИ: 0,94–1,16, высокая достоверность, 15 исследований, 335209 участников; ожирение II степени ОШ 1,16, 95% ДИ: 0,99–1,36, высокая достоверность, 11 исследований, 317925 участников). Но у лиц с ожирением III степени присутствовал повышенный риск летального исхода (ОШ 1,67, 95% ДИ: 1,39–2,00, низкая достоверность, 19 исследований, 354 967 участников) по сравнению с пациентами без ожирения. Причем каждое увеличение ИМТ на пять единиц увеличивает риск летального исхода более чем на 2%. Таким образом, ожирение являлось важным прогностическим фактором тяжелого течения COVID-19. При рассмотрении рисков проведения ИВЛ наблюдались согласованные для всех классов ожирения доказательства повышенного риска и увеличения шансов при более высоких классах ожирения по сравнению с пациентами с нормальным ИМТ: ожирение I степени ОШ 1,38, 95% ДИ: 1,20–1,59, умеренная достоверность, 10 исследований, 187895 участников; ожирение II степени ОШ 1,67, 95% ДИ: 1,42–1,96, 6 исследований, высокая достоверность, 171149 участников; ожирение III степени ОШ 2,17, 95% ДИ: 1,59–2,97, высокая достоверность, 12 исследований, 174520 участников. Не было найдено корреляций между риском поступления в стационар и/или отделение интенсивной терапии у пациентов с ожирением, даже при увеличении ИМТ и степени ожирения. Получены доказательства средней степени достоверности о том, что пациенты с ожирением имеют повышенные риски развития пневмонии на 8,2% (ОШ=1,44, 95% ДИ: 1,21–1,72, 5 исследований, 35924 участника). Таким образом, это одно из немногих исследований, в котором анализируются взаимосвязи COVID-19 и ожирения с дальнейшей классификацией групп пациентов по степени ожирения.

В обзор Dessie и соавторов от 2021 г. вошли в общей сложности 423117 частников из 42 исследований [52]. Метаанализ выявил общую летальность – 17,62% (95% ДИ: 14,26–21,57). С повышенным риском летального исхода ассоциировались: мужской пол ($p\text{OR}=1,45$; 95% ДИ: 1,41–1,51; $p\text{HR}=1,24$; 95% ДИ: 1,07–1,41), статус курения ($p\text{OR}=1,42$; 95 % ДИ: 1,01–1,83), пожилой возраст

($pOR=2,61$; 95% ДИ: 1,75–3,47; $pHR=1,31$; 95% ДИ: 1,11–1,51). Также хронические заболевания (ХОБЛ, ССЗ, СД, АГ, ожирение, онкопатология, острая повреждение почек) значительно увеличивали риск неблагоприятного исхода.

Другое исследование, Raeisi и соавторов (2022 г.) [127], включавшее 54 исследования из 10 разных стран в общей сложности 504556 пациентов с НКИ, изучало связь ожирения со смертностью, необходимостью проведения ИВЛ\госпитализации, поступлением в отделение интенсивной терапии пациентов с COVID-19. Распространенность ожирения составила 33% (95% ДИ: 30,0-35,0) среди пациентов с COVID-19. Работа продемонстрировала доказательства низкого качества по связи ожирения со смертностью и другими конечными точками исследования и доказательства очень низкого качества по госпитализации в стационар.

В других обзорах от 2020 г. также изучалась связь между ожирением и различными исходами COVID-19 [62,98,99]. Большинство результатов этих обзоров соответствовали описанным позже выводам с точки зрения рассматриваемых ассоциаций. Однако в исследовании Chu и соавторов 2020 г. [99] сообщалось о статистически незначимых более низких шансах смертности среди лиц с ожирением. Кроме того, в другом исследовании Taylor и др. ученые в 2021 г. изучили факторы, связанные со смертностью среди пациентов с COVID-19, находящихся в реанимационном отделении [69]. Исследование включало 21 работу, в которых сравнивали средний ИМТ между группами умерших и выживших. Они обнаружили статистически незначимую разницу между группами (стандартизированное среднее различие 0,05, 95% ДИ: 0,06–0,16).

1.2. Прогностические модели, созданные на основе методов искусственного интеллекта во время пандемии COVID-19

Течение COVID-19 варьируется от бессимптомной инфекции до критического течения с неблагоприятным исходом. В связи с этим, распознавание

прогностических факторов течения заболевания и исхода имеет важное значение. Для решения этой задачи всё чаще стали использоваться сложные математические модели с привлечением нейронных сетей или онлайн-калькуляторов [3,10,12,17-20,27,43,57,89].

В настоящее время одним из важных и активно развивающихся направлений медицинских исследований является использование методов машинного обучения (Machine Learning, ML (англ.)). ML является ключевым подразделом ИИ, ориентированным на разработку систем, способных обучаться на примерах без явного программирования [24]. Алгоритмы машинного обучения, используя предоставленные сведения, «обучаются», корректируя и оптимизируя свои прогнозы в процессе работы, что превращает их в эффективные средства для разрешения комплексных проблем. Кроме того, машинное обучение показало значительные результаты в сфере здравоохранения и медицинской информатики [28,120].

С прогностической точки зрения, применение методов ML для оценки вероятности тяжёлого течения и неблагоприятного исхода COVID-19 на основе медицинских данных предоставляет уникальные возможности для оперативного принятия решений в диагностике и лечении. Модели могут учитывать многочисленные медицинские параметры, такие как возраст, пол, хронические заболевания, результаты лабораторных тестов и другие показатели. За счёт анализа этих параметров ML может выявлять сложные связи и корреляции, которые могут быть незаметны при использовании традиционных статистических методов. Благодаря обучению на архивных данных о параметрах состояния здоровья и исходах пациентов, модели могут предсказывать вероятные сценарии, включая риск смертности. Это не только способствует более раннему выявлению риска неблагоприятного исхода, но и помогает принять более обоснованные решения, направленные на предотвращение нежелательных исходов.

Алгоритмы МО традиционно подразделяются на три основные категории: контролируемое, неконтролируемое и обучение с подкреплением. При контролируемом подходе система обучается на размеченных данных.

Классификация и регрессия – два основных вида контролируемого обучения. Неконтролируемое обучение ориентировано на работу с немаркированными данными для извлечения из них скрытых паттернов. Такого рода обучение реализуется с помощью кластеризации и снижения размерности многомерных выборок. Наконец, в процессе обучения с подкреплением алгоритмы сами вырабатывают оптимальные стратегии через интегративный процесс «проб и ошибок».

С практической точки зрения, данные электронных медицинских карт (ЭМК) характеризуются высокой сложностью, нелинейностью, большим числом измеряемых переменных и неоднородностью данных. В этом контексте методы МО обеспечивают возможность полноценного извлечения и агрегации клинических фактов, упрощая способность принятия правильных решений. Более того, благодаря обучению на масштабных массивах ЭМК, ML-алгоритмы способны выявлять сложные взаимосвязи между признаками и зачастую превосходят человека в задачах, таких как классификация медицинских изображений и распознавание скрытых паттернов в исторических данных [12,110].

«Объединение программного обеспечения ML с лучшим «аппаратным обеспечением» клиницистов позволит оказывать помощь, которая превосходит то, что каждый из них может сделать по отдельности» [33].

К известным алгоритмам, используемым для задач классификации наборов данных COVID-19, относятся следующие: логистическая регрессия ((англ.) Logistic regression, LR), случайный лес ((англ.) Random Forest, RF), метод опорных векторов ((англ.) Support Vector Machine, SVM), градиентный бустинг ((англ.) Gradient Boosting, GB) и др.. Рассмотрим поподробнее самые распространенные из них.

Логистическая регрессия представляет собой один из ключевых статистических методов классификации, широко применяемых в медицинских исследованиях и биостатистике. Основываясь на вероятностной модели, этот подход использует логистическую (сигмоидальную) функцию для количественной оценки вероятности принадлежности объекта к одному из двух возможных классов. Данная функция позволяет преобразовывать линейную комбинацию

предикторов в значения, ограниченные диапазоном от 0 до 1, что обеспечивает корректную интерпретацию результатов и высокую точность прогнозирования бинарных исходов.

Случайный лес — это ансамблевый метод классификации, который строится из множества решающих деревьев [75]. В отличие от отдельных деревьев, случайный лес объединяет результаты нескольких моделей, что снижает переобучение и повышает устойчивость предсказаний. Данный метод позволяет выявить сложные нелинейные зависимости между признаками, что делает его одним из лучших вариантов для задач медицинской классификации с большим количеством признаков. В качестве основы для случайного леса обычно используется классификатор Random Forest Classifier из библиотеки scikit-learn. Гиперпараметры модели, такие как количество деревьев и максимальная глубина, подбираются обычно с помощью перекрестной проверки.

Метод опорных векторов является мощным инструментом для задач классификации, особенно когда данные нелинейно разделимы [49]. SVM находит гиперплоскость, которая разделяет классы с максимальным отступом, обеспечивая надёжную классификацию на тестовых данных. Однако SVM является вычислительно затратной моделью и может оказаться менее предпочтительным при работе с большими наборами данных. Тем не менее, данный метод часто используется в исследованиях для оценки эффективности построенных моделей.

Градиентный бустинг является одним из наиболее мощных методов ансамблевого обучения, который строит последовательные модели, каждая из которых исправляет ошибки предыдущей [71]. Чаще всего в этом алгоритме используются Boosting Classifier из библиотеки scikit-learn, а также аналогичные модели, такие как XGBoost и CatBoost, которые показали высокие результаты. Градиентный бустинг хорошо справляется со сложными нелинейными зависимостями и большим количеством признаков, что делает его оптимальным выбором для задач медицинской классификации. Параметры модели, включая скорость обучения и максимальное количество деревьев, обычно оптимизируются с помощью перекрестной проверки, чтобы добиться наилучших результатов.

Для успешного построения модели предсказания риска летальности на основе большого набора медицинских данных также применяются ряд методов отбора признаков. Эти методы обычно помогают сократить количество используемых переменных, улучшить интерпретируемость модели и снизить риск переобучения. Среди методов можно выделить: рекурсивное исключение признаков ((англ.) Recursive Feature Elimination, RFE); отбор признаков ((англ.) Feature Importance, FI) на основе моделей; Lasso регуляризацию ((англ.) Least Absolute Shrinkage and Selection Operator - метод минимизации абсолютного сжатия и выбора признаков) и анализ главных компонент ((англ.) Principal Component Analysis, PCA). Ниже представлено описание нескольких методов и их вклад в оптимизацию набора признаков.

Рекурсивное исключение признаков представляет собой итеративный процесс, при котором модель строится и оценивается многократно, каждый раз, исключая наименее значимые признаки до тех пор, пока не останется заданное количество признаков. Чаще всего RFE применяется с использованием Random Forest Classifier в качестве базового алгоритма. Этот классификатор построен на основе ансамбля деревьев, и его внутренняя логика позволяет учитывать важность признаков, учитывая сложные нелинейные зависимости между ними. Преимуществом применения RFE является возможность постепенно исключать признаки, которые имеют минимальное влияние на целевой показатель. Этот подход позволяет сократить число признаков без существенного снижения точности модели, что улучшает её интерпретируемость и уменьшает вычислительные затраты на обучение.

Метод отбора признаков обычно используется для быстрого определения значимости признаков на основе моделей, таких как Random Forest Classifier и Gradient Boosting (градиентное бустингование или градиентный бустинг). Эти модели автоматически вычисляют значение каждого признака, основываясь на его вкладе в разбиение и предсказания. Признаки, которые оказывают наибольшее влияние на результаты, отбираются для дальнейшего анализа, тогда как менее значимые признаки исключаются. Этот метод имеет важное преимущество: он

позволяет быстро оценить важность большого числа признаков. Это упрощает процесс предварительного анализа данных, предоставив информацию о том, какие признаки могут иметь значительный вклад в модель, и позволяет сузить фокус для других методов, таких как RFE.

Lasso регуляризация — это метод регуляризации, который добавляет штраф к функции потерь модели, пропорциональный абсолютным значениям коэффициентов признаков. Этот штраф заставляет коэффициенты менее значимых признаков обнуляться, что эффективно уменьшает размерность данных, оставляя только важные переменные. Использование Lasso для отбора признаков оказывается часто полезным благодаря следующим преимуществам: сокращение числа признаков (Lasso автоматически устраниет признаки, которые не вносят значительного вклада в предсказательную способность модели); интерпретируемость (оставшиеся признаки, отобранные с помощью Lasso, можно интерпретировать, поскольку они имеют прямую связь с исходными медицинскими параметрами); снижение риска переобучения (удаление незначимых признаков улучшает обобщающую способность модели и снижает вероятность переобучения).

По состоянию на март 2025 года поиск в PubMed с запросом Machine learning COVID-19 выдаёт 720 публикаций. Во время пандемии были собраны большие объемы данных о пациентах, которые могут быть полезны для прогностического моделирования. Использование именно ML может генерировать точные и специфичные для конкретного пациента прогнозы и осуществлять помощь медицинскому персоналу [24].

В России активно разрабатывались модели МО для предсказания исходов COVID-19. Так, в Санкт-Петербурге в «Национальном медицинском исследовательском центре им. В.А. Алмазова» в 2022 г. на выборке более 3,5 тысяч пациентов был создан калькулятор для прогнозирования летального исхода у пациентов с COVID-19 в течение 72 часов госпитализации, продемонстрировавший высокую чувствительность (0,816) и специфичность (0,865) [19]. Построение прогностических моделей на основе МО было реализовано и в других медицинских

учреждениях (г. Нижний Новгород, г. Санкт-Петербург и г. Москва), но более малочисленные выборки [17,18,27].

Предыдущие работы включали [37] исследования внутрибольничной смертности с использованием логистической регрессией всего на 191 пациенте [54] и с последующей многоцентровой проверкой с 299 пациентами для внутреннего обучения и 145 пациентами для внешней проверки. Alaa и соавторы изучали прогнозы смертности от всех причин на основе также регрессионных методов со временем госпитализации в качестве предиктора и с использованием моделей риска, однако их результаты также были ограничены из-за небольшого набора данных, ограничивающего обобщаемость на всю популяцию инфицированных больных [111]. Все эти исследования использовали комбинацию демографических данных, сопутствующих заболеваний, симптомов, лабораторных тестов и сообщаемого самим пациентом времени начала заболевания. Таким образом, оценки риска смертности от COVID-19 часто разрабатывались, как мы можем видеть, с использованием небольших нерепрезентативных выборок и методологических ограничений.

С точки зрения клинических предсказаний, оценка ключевых клинико-лабораторных маркеров у госпитализированных пациентов с COVID-19 позволяет более точно характеризовать тяжесть течения заболевания [10,83]. В частности, как показал Knight и соавт. (2021), такие прогностические модели не только дают количественную оценку риска неблагоприятного исхода, но и служат инструментом для выработки оптимальной тактики ведения, распределения ресурсов и установки приоритетов. Типичным примером служит модель стратификации риска 4C, интегрирующая показатели рутинных лабораторных тестов и список коморбидных состояний пациента [66]. Хотя в большинстве случаев COVID-19 протекает в легкой форме, те, у кого самый высокий риск смерти и серьезных осложнений, обычно госпитализируются через некоторое время после начала заболевания [36]. Предыдущие исследования, рассматривающие такие алгоритмы ML на основе деревьев, как XGBoost, подчеркнули их способность хорошо изучать корреляционные связи при

прогнозировании смертности у пациентов с COVID-19 [43,111].

Чуть более презентабельной была модель Vaid и соавт., построенная на основе данных большего числа пациентов (данных 4098 пациентов из пяти больниц в Нью-Йорке, США) [87]. Эта модель была создана для прогнозирования смертности и критических событий госпитализированных пациентов с COVID-19.

Для построения модели прогнозирования использовались алгоритм МО XGBoost и базовые модели сравнения. По результатам исследования характеристиками для прогнозирования смертности являются пожилой возраст, СРБ, острое повреждение почек при поступлении, повышенный уровень ЛДГ, тахипноэ и гипергликемия через 7 дней от госпитализации.

Также в США Rechtman и др. разработали модель для прогнозирования смертности от COVID-19 с использованием алгоритма XGBoost [131]. В исследовании проанализирован массив данных 8770 пациентов (1114 больных с летальным исходом). При этом показатель ROC–AUC прогностической модели достиг 0,86. В числе существенных факторов риска повышенной смертности от COVID-19 определены: пожилой возраст, мужской пол, повышенный ИМТ, учащённая частота дыхания, тахикардия и ХБП.

Еще одна модель, разработанная Bertsimas и соавторами уже была создана на основе данных из 33 различных больниц по всей Европе и США (3927 пациентов с положительным результатом на COVID-19) [50]. Модель была проверена с использованием трех проверочных когорт и достигла значений AUC в диапазоне от 0,92 до 0,81. Результаты анализа выявили, что наиболее значимыми предикторами летального исхода являлись пожилой возраст пациентов, уменьшение насыщения крови кислородом, а также увеличенные концентрации С-реактивного белка и креатинина в сыворотке крови.

В крупном исследовании, проведенном в нескольких медицинских центрах, Li и соавторы [53] создали детализированную прогностическую модель для оценки вероятности смертельного исхода у пациентов с COVID-19, интегрирующую ключевые клинико-демографические параметры, такие как возраст, пол и основные показатели состояния здоровья. Для создания этой прогностической модели

использовался широкий спектр методов МО, включая логистическую регрессию, метод опорных векторов, случайные леса, изоляционные леса, локальный фактор выброса, а также автокодировщики. Были использованы два общедоступных набора данных: GitHub (28958 записей, 530 летальных исходов) и Wolfram (1448 записей, 123 смерти). Модель, обученная на данных Wolfram, показала лучшие метрики по сравнению с обученной на GitHub, где наблюдалась недостаточная детализация записей (ROC–AUC равен 0,73, точность 97%, специфичность 97%, чувствительность 40%). Дальнейший анализ подтвердил, что сопутствующие хронические заболевания ЖКТ, почек, сердечно-сосудистой и дыхательной систем коррелируют с повышенной летальностью.

Ряд других авторов также использовали в одной модели несколько подходов МО [55,56,84,86,92,103]. Эти модели были реализованы на большем количестве пациентов и имели более удачные метрики производительности и эффективности прогнозов.

Таким образом, раннее прогнозирование степени тяжести и вероятности смертности может помочь выделить приоритетные группы людей с высоким риском, чтобы обеспечить им своевременное медицинское вмешательство. Медицинским работникам первичного звена необходим простой «инструмент», позволяющий быстро оценивать ключевые параметры пациента и их влияние на исход. Это поможет им принимать решения по тактике лечения, необходимости госпитализации больных с COVID-19, а также обеспечивать квалифицированную и своевременную медицинскую помощь и рациональное распределение ресурсов в здравоохранении.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Объект и дизайн исследования

Научно-исследовательская работа выполнялась на базе Медицинской академии ФГБОУ ВО «КБГУ им. Х.М. Бербекова». Протокол был одобрен локальным Этическим Комитетом ФГБОУ ВО «КБГУ им. Х.М. Бербекова» 12 сентября 2021 года (протокол № 3).

В исследовании проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов, госпитализированных с мая 2020 г. по декабрь 2021 г. в госпиталь особо опасных инфекций № 2 и ГБУЗ ЦПБ «СПИДом и ИЗ» Минздрава КБР, обслуживавших большую часть городского и сельского населения республики в период пандемии. В качестве критериев соответствия в исследование были заложены следующие критерии:

Критерии включения

1. Возраст старше 18 лет на момент госпитализации.
2. COVID-19 у пациентов, подтвержденный лабораторно (положительный РНК SARS-CoV-2 с применением МАНК, либо выявление антигена SARS-CoV-2 с применением иммунохроматографических методов) и/или инструментально (КТ-картина вирусной пневмонии).
3. Наличие у пациентов сахарного диабета в основных группах.

Критерии невключения

1. Аутоиммунные, онкологические заболевания, ВИЧ-инфекция в стадии обострения.
2. АГ, резистентная к медикаментозной терапии, с кризовым течением и повышением систолического АД более 180 мм рт.ст. и диастолического АД более 110 мм рт.ст..
3. Отсутствие достаточного объема (более 60%) данных

рассматриваемых лабораторных параметров. Среди всех 645 историй болезни пациентов более 80% лабораторных данных были во всех отобранных историях болезни; от 60–80% данных было в историях болезни по показателям общего холестерина, ЩФ, мочевой кислоты.

Расчёт размера выборки выполнен при помощи программного обеспечения «Stattech» (версия 4.0, ООО “Статех”, Россия), где при установленной мощности 80% и уровне значимости 0,05 необходимая численность составила 202 пациента в каждой группе (Рисунок 1).

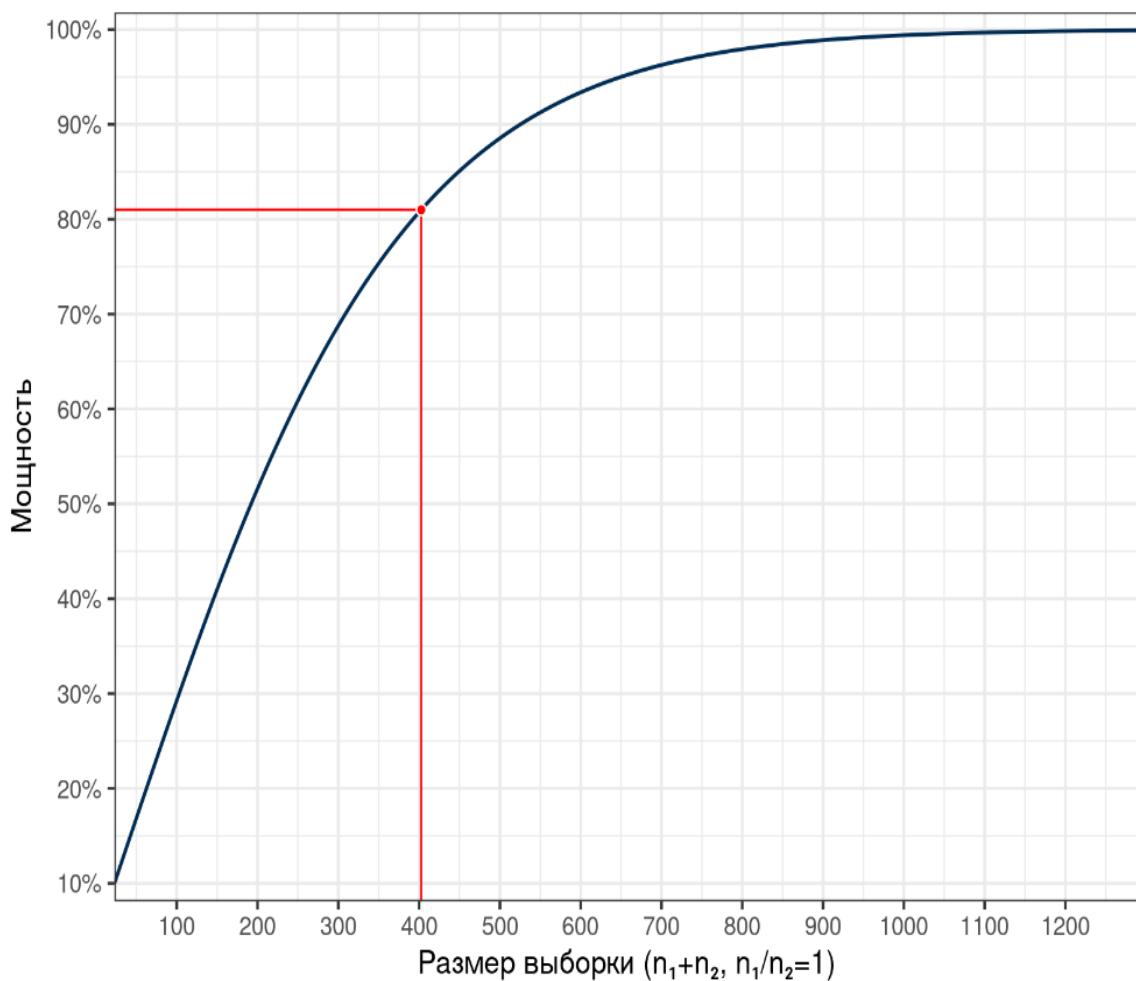


Рисунок 1 – Расчет количества пациентов для проведения исследования

Дизайн исследования представлен на рисунке 2.

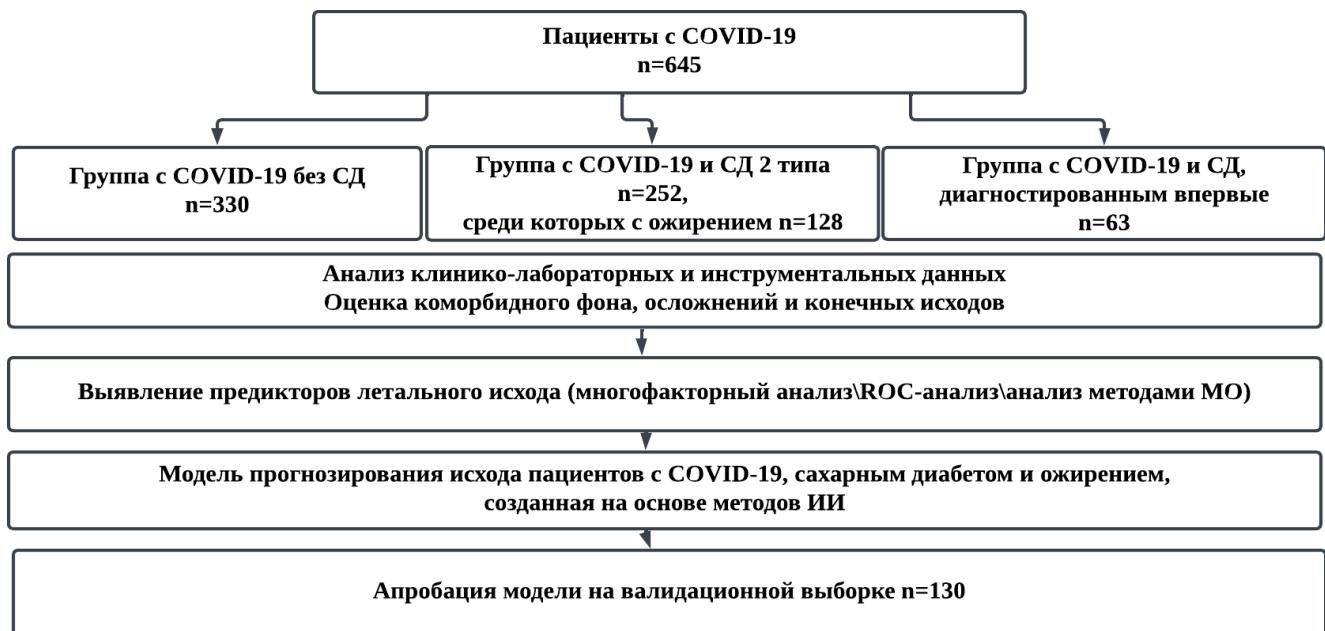


Рисунок 2 – Дизайн исследования

Все пациенты были разделены на 3 группы: группа 0 ($n=330$) – пациенты с COVID-19 без сопутствующего сахарного диабета; группа 1 ($n=252$) – пациенты с COVID-19 и сахарным диабетом 2 типа; группа 2 ($n=63$) – пациенты, у которых сахарный диабет был впервые диагностирован в период госпитализации по поводу COVID-19 и отражен в выписном эпикризе.

По данным ретроспективного анализа историй болезни в общей популяции женщин – 58,6%, мужчин – 41,4%. Возраст обследованных составил от 19 до 92 лет, средний возраст – $63,6 \pm 0,9$ лет. Медиана продолжительности пребывания в стационаре составила 13 дней, а дня госпитализации после появления первых симптомов заболевания – 8 дней. Основные характеристики всех пациентов отражены в таблице 1.

Таблица 1 – Основные характеристики исследуемых пациентов

Характеристика	N
Количество пациентов	645
Летальные случаи, абс. (%)	202 (31,3)
Продолжительность пребывания в стационаре (койко-день)	12,9 (9; 16)
День заболевания на момент поступления	8 (5; 10)

Продолжение таблицы 1

Характеристика	N
Женщины, абс. (%)	378 (58,6)
Возраст (годы)*	63,6 \pm 0,9
Индекс массы тела (кг/м ²)	28,37 (24,8; 35,16)
Частота дыхательных движений в минуту	22 (20; 24)
Объем поражения легких по данным мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки (%)	35 (24; 45)
Сатурация (%)	92 (88; 95)
Вентиляционная поддержка (НИВЛ/ИВЛ), абс. (%)	200 (31)
Примечание: *возраст имел нормальное распределение значений, поэтому представлен в виде среднего значения \pm стандартное отклонение, все остальные показатели имели распределение отличное от нормального и представлены в виде медианы (IQR); НИВЛ/ИВЛ – неинвазивная и инвазивная вентиляция легких	

За неблагоприятный исход COVID-19 принимали смерть пациента, а за благоприятный исход – выздоровление и выписка из стационара. Таким образом, группа «выздоровление» состояла из 443 пациентов, а группа «летальный исход» – из 202 пациентов. Итоговая летальность составила 31,3% (202/645). Летальность среди женщин составила 93/378 (24,6%), среди мужчин – 109/267 (40,8%), p<0,001 (Таблица 2).

Таблица 2 – Анализ летальности в зависимости от гендерной принадлежности

Категория	Пол, абс. (%)		Всего	p
	Женщины	Мужчины		
Летальный исход	93 (24,6%)	109 (40,8%)	202 (31,3%)	<0,001
Выздоровление	285 (75,4%)	158 (59,2%)	443	
Всего	378	267	645	

С целью изучения факторов риска и разработки модели прогнозирования была собрана информация о предикторах, потенциально повышающих летальность. Эти показатели были отобраны на основе имеющихся в литературе данных о потенциальных или доказанных факторах риска. 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 (МСКТ) легких, а также сведения о наличии в анамнезе сахарного диабета, ожирения и других коморбидных состояний, были ретроспективно извлечены из медицинских карт.

Оценка ИМТ проводилась согласно критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): значения 25–29,9 кг/м² классифицировались как избыточная масса тела, 30–34,9 кг/м² – как ожирение I степени, 35–39,9 кг/м² – как ожирение II степени, а показатели, превышающие 40 кг/м², – как ожирение III степени. Степень тяжести COVID-19 оценивалась согласно временным методическим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ (ВМР МЗ) (Версия 9 (26.10.2020 г.); Версия 10 (08.02.2021 г.); Версия 11 (07.05.2021 г.); Версия 12 (21.09.2021 г.)) на основании клинической картины заболевания, СРБ и других показателей острой фазы, проявлений ОРДС, острой дыхательной недостаточности, уровня сатурации, поражения органов грудной клетки по данным МСКТ [4-7].

Медицинская помощь оказывалась в полном соответствии с актуальными ВМР МЗ РФ и стандартам оказания медицинской помощи. Индивидуальный подбор фармакотерапии осуществлялся врачебной комиссией на основании комплексной оценки клинической ситуации, включая получение

информированного добровольного согласия пациента, анализ коморбидного фона, оценку потенциальных лекарственных взаимодействий и терапевтических схем.

2.2. Лабораторные методы исследования

В рамках ретроспективного анализа был исследован широкий набор лабораторных показателей, включающий клинический анализ крови и мочи, концентрацию электролитов (калия, натрия, кальция), уровень тропонина Т, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, общего белка, общего билирубина, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), прокальцитонина, ферритина, глюкозы, общего холестерина, высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) и интерлейкина-6 (ИЛ-6), а также активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Кроме того, проводилась оценка системы гемостаза, включающего определение Д-димера, протромбинового времени, уровня фибриногена, активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и количества тромбоцитов, а также скрининговые исследования на ВИЧ, сифилис, гепатиты В и С.

Следует отметить, что всем больным неоднократно оценивался уровень глюкозы крови. Для правильной интерпретации данного показателя, как предиктора неблагоприятного исхода, были исключены пациенты, получавшие терапию ГКС на амбулаторном этапе и результаты исследований, собранных не натощак.

С целью проведения углубленного анализа динамики глюкозы крови были вычислены следующие ключевые показатели: среднесуточный уровень гликемии (рассчитываемый как среднее арифметическое всех измерений), амплитуда гликемических колебаний (определяемый как разность между максимальным и минимальным значениями), стандартное отклонение (SD) как мера вариабельности показателей, а также коэффициент вариации (CV), представляющий собой процентное соотношение стандартного отклонения к среднесуточному уровню

глюкозы, отраженному в процентах.

Во время стационарного лечения при средней тяжести COVID-19 лабораторные тесты проводились каждые два дня, а при тяжёлом течении – ежедневно; внеплановые исследования назначались при клиническом ухудшении.

Лабораторная диагностика проводилась в ГБУЗ ГКБ г. Нальчика и ГБУЗ ЦПБ «СПИДом и ИЗ». Исследование клинического анализа крови, показателей свертываемости и биохимические анализы выполнялись на Sysmex XN-2000, Beckman Coulter AU5800 и Instrumentation Laboratory ACL TOP 750 с применением оригинальных реагентов. Венозная кровь (4–10 мл) забиралась в пробирки с ЭДТА, активатором свертывания или цитратом натрия, что обеспечивало единую стандартизацию измерений. При проведении общего анализа крови исследовались следующие показатели: уровень гемоглобина, число красных кровяных телец, белых кровяных клеток и кровяных пластинок, доля эозинофилов, дифференцировка нейтрофилов (палочкоядерных и сегментоядерных), а также абсолютное количество лимфоцитов и моноцитов. Дополнительно измерялась скорость, с которой оседают эритроциты, с последующим сравнением полученных данных с установленными нормативными значениями для каждого измеряемого параметра. Пациентам определялись следующие биохимические, коагулологические показатели: глюкоза (4,1–5,9 ммоль/л), ферритин (10–120 мкг/л), общий белок (66–83 г/л), СРБ (0–5 мг/л), ЛДГ (референсные значения для мужчин 135–225 Ед/л, женщин 135–214 Ед/л), ИЛ-6 (0–7 пг/мл), протромбин (70–120%), МНО (0,7–1,2), АЧТВ (25,4–36,9 с), фибриноген (200–400 мг/дл), Д-димер (0–243 нг/мл или 0–0,55 мкг фибриноген-эквивалентных единиц (FEU)/мл)).

2.3. Инструментальные методы исследования

В рамках клинического протокола пациентам при поступлении и в ходе динамического наблюдения проводилась мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки с использованием томографической

системы ACTIVION 16-TS. Полученные изображения анализировались для количественной оценки объема поражения легочной ткани, выраженного в процентах.

Для определения сатурации, одного из критерия тяжести состояния пациента, проводилась пульсоксиметрия с помощью портативных аппаратов (Little Doctor MD300C23).

Пациентам выполнялась стандартная ЭКГ в 12 отведениях, предусматривающая оценку следующих характеристик: ЧСС, наличие нарушений сердечного ритма и проводимости, признаки гипертрофических изменений предсердий и желудочков, признаки ишемического поражения и диффузных изменений миокарда, а также амплитудные показатели компонентов ЭКГ, включая зубцы Q, R, S и T.

2.4. Методы формирования прогностических моделей

Для построения предсказательной модели был выполнен алгоритм последовательных этапов.

Этап 1: Сбор и подготовка данных

На первом этапе были собраны данные пациентов, включающие демографические характеристики, клинические, анамнестические, лабораторные и инструментальные показатели. Данные прошли первичную обработку, включавшую следующие действия: исключение некорректных или пропущенных значений; разделение признаков на числовые и категориальные и приведение данных к единому формату. Данный этап обеспечивает формирование высококачественного и стандартизированного датасета, необходимого для надёжного обучения и валидации модели.

Этап 2: Разделение данных

Датасет был рандомизирован в соотношении 80% к 20%: обучающая выборка ($n=515$) и валидационная ($n=130$). Такое разделение помогло оценить

обобщающую способность модели и снизить риск переобучения.

Этап 3: Масштабирование числовых признаков

Для числовых показателей, таких как возраст, уровень глюкозы, креатинин и другие, выполнялось масштабирование. Этот процесс приводит данные к единому масштабу, что улучшает работу алгоритма логистической регрессии и позволяет учитывать различия в диапазонах значений различных признаков. Категориальные данные, такие как наличие хронических заболеваний или пол, исключались из масштабирования.

Этап 4: Обучение модели

Разработана прогностическая модель, обученная на основе предварительно подготовленных данных. Модель использует как количественные, так и качественные характеристики пациентов с сахарным диабетом и ожирением для прогнозирования тяжести течения и вероятного исхода COVID-19. Для повышения надежности прогнозов и предотвращения переобучения применена техника регуляризации, способствующая улучшению обобщающей способности модели.

Этап 5: Предсказание

После обучения модель выполняет предсказания. Для валидационной выборки дополнительно оценивается точность модели и вычисляются вероятности принадлежности к классам. Далее была реализована возможность выполнения прогнозов для одного наблюдения, т.к. это важно для практического использования модели, когда необходимо быстро оценить состояние конкретного пациента.

Этап 6: Оценка качества модели

Для оценки качества работы модели используются следующие метрики: ROC-AUC и классификационный отчет, включающий метрики точности, полноты и F1-меры, что позволяет более детально оценить работу модели. Качество разработанной модели подтверждено результатами валидации на независимой выборке, где площадь под ROC-кривой составила 0,998, что свидетельствует о почти идеальной дискриминативной способности алгоритма и высоком потенциале использования в клинической практике для стратификации риска пациентов. Результаты оценки качества модели приведены на рисунке 3.

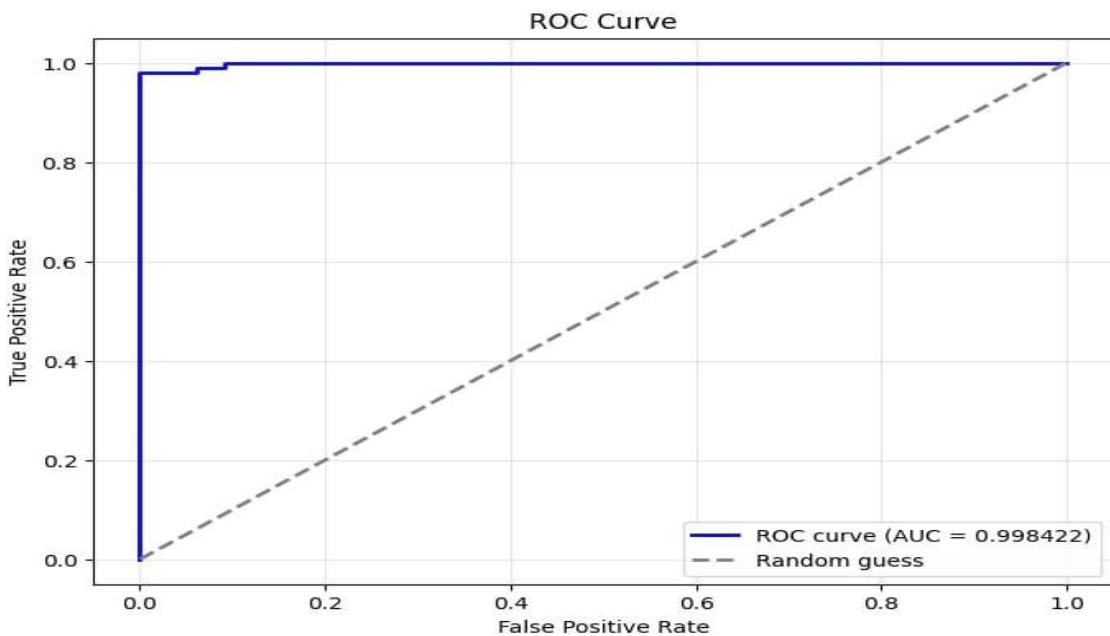


Рисунок 3 – ROC-кривая валидационной выборки

Этап 7: Сохранение модели

После обучения модель была сохранена для последующего использования. Это позволяет интегрировать её в приложения или использовать для онлайн-прогнозов без необходимости повторного обучения.

Этап 8: Использование модели

Модель была интегрирована в систему, где данные пациентов передаются в алгоритм, а результатом является вероятность неблагоприятного исхода. Для реализации этой задачи была разработана масштабируемая система, основанная на связке Docker и API. Такой подход обеспечил надежность, гибкость и простоту развертывания, что особенно важно для медицинских приложений, где требуются высокая точность и удобство использования.

Для взаимодействия с моделью логистической регрессии был разработан API с использованием фреймворка FastAPI. FastAPI — это современный и высокопроизводительный фреймворк для создания API на Python, который позволяет быстро разрабатывать приложения с минимальным количеством кода, обеспечивая при этом высокую производительность. API принимает данные в формате JSON (например, демографические показатели (например, пол, возраст и др.); хронические заболевания (АГ, ИБС и др.); лабораторные показатели

(например, уровень глюкозы, креатинин, холестерин и др.)) через HTTP POST-запрос, передает их модели логистической регрессии для анализа и возвращает результаты в формате JSON: вероятность неблагоприятного/благоприятного исхода пациента (в процентах) и класс предсказания. Такой подход делает систему интуитивно понятной для интеграции с другими приложениями.

Данные загружались в Pandas DataFrame, статистический анализ осуществлялся средствами Python, а визуализация - с помощью matplotlib. Для обучения применялись классические ML-алгоритмы, позволяющие анализировать большие объемы данных и извлекать из них закономерности, не полагаясь на жестко заданные алгоритмы и правила.

В исследовании проводилось прогнозирование вероятности неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19, СД и ожирением. Данная задача относится к вопросам классификации (или регрессии). Классификация — это один из основных типов задач машинного обучения, в котором модель обучается разделять объекты на заранее определённые категории или классы. В задачах бинарной классификации, как в нашем случае, существует два возможных класса:

- Класс 0: отсутствие риска неблагоприятного исхода.
- Класс 1: высокий риск неблагоприятного исхода.

Обученная модель оценивает для каждого случая вероятность принадлежности к определенному классу, что позволяет решать задачу стратификации риска и определять, с какой вероятностью пациент относится к категории высокого риска неблагоприятного исхода.

С математической точки зрения, вероятность принадлежности к определённому классу — это числовое значение от 0 до 1, присваиваемое моделью каждому экземпляру, отражающее степень уверенности в его отнесении к конкретному классу. Например, если модель присваивает пациенту вероятность 0,8 для класса 1, это означает, что модель оценивает 80% вероятности того, что этот пациент относится к группе высокого риска. Для расчета этой вероятности устанавливается порог, варьируя которым можно менять баланс между

чувствительностью и специфичностью модели, в зависимости от конкретных требований задачи. Общепринятым при построении моделей на основе методов ИИ считается порог вероятности 0,5 для принятия решения о том, к какому классу отнести пациента.

Для того чтобы оценить, насколько хорошо модель справляется с задачей классификации, необходимо использовать несколько стандартных метрик, которые позволяют измерить точность предсказаний и возможность модели различать классы. Основные метрики для задач бинарной классификации включают:

- Точность (Accuracy): Доля правильно классифицированных объектов среди всех объектов. Эта метрика показывает общую эффективность модели, но может быть менее информативной для несбалансированных данных. Она высчитывается по формуле: $\text{Accuracy} = (\text{TP} + \text{TN}) / (\text{TP} + \text{TN} + \text{FP} + \text{FN})$, где учитываются истинно положительные (TP), истинно отрицательные (TN), ложно положительные (FP) и ложно отрицательные (FN) исходы.
- Полнота (Recall): отражает долю истинно положительных объектов, корректно идентифицированных моделью среди всех объектов, принадлежащих к положительному классу. Данный показатель имеет особое значение в ситуациях, когда пропуск положительных случаев недопустим, например, при выявлении пациентов из группы высокого риска, где важна минимизация числа недиагностированных случаев. Расчет полноты осуществляется по формуле: $\text{Recall} = \text{TP} / (\text{TP} + \text{FN})$, где TP – это количество истинно положительных результатов, а FN – количество ложно отрицательных результатов.
- Точность (Precision): определяет долю верно классифицированных объектов положительного класса среди всех объектов, которые модель предсказала как положительные. Полезна в случае, если важно избегать ложных срабатываний (например, минимизировать количество ошибочных срабатываний на высокий риск). Она высчитывается по формуле: $\text{Precision} = \text{TP} / (\text{TP} + \text{FP})$, где учитываются истинно положительные (TP) и ложно положительные (FP) исходы.
- F1-мера (F1-score): гармоническое среднее между полнотой и точностью. F1-score особенно полезен, когда существует дисбаланс между

классами, и важно найти компромисс между полнотой и точностью. Она высчитывается по формуле: $F1\text{-score} = 2 * (\text{Precision} * \text{Recall}) / (\text{Precision} + \text{Recall})$.

- ROC-AUC (Receiver Operating Characteristic - Area Under the Curve): это площадь под ROC-кривой, которая отображает соотношение между истинно положительными и ложноположительными результатами при изменении порога. Чем выше значение AUC, тем лучше модель способна различать классы. AUC позволяет оценить, насколько хорошо модель способна разделять классы, независимо от выбора порога.

Таким образом, задача классификации, дополненная предсказанием вероятностей и использованием метрик для оценки качества, позволяет разработать эффективное решение для предсказания тяжести течения заболевания и риска смертности, основанное на медицинских показателях.

В качестве дополнительного метода исследования был использован анализ главных компонент (Principal Component Analysis, PCA) для снижения размерности и устранения мультиколлинеарности в данных. PCA преобразует исходные признаки в новый набор компонент, которые сохраняют максимальную дисперсию данных и минимизируют корреляцию между признаками. Хотя PCA позволил уменьшить размерность, его применение ограничивалось только этапом предварительного анализа, т.к. этот метод снижает интерпретируемость признаков, преобразуя их в абстрактные компоненты. Для задачи предсказания риска смертности интерпретируемость является важным фактором, поскольку медицинские специалисты должны понимать значение каждого признака. В качестве иллюстрации, PCA-анализ (Рисунок 4) демонстрирует распределение и значимость компонент, позволяя выбрать оптимальное число признаков с точки зрения доли объяснённой дисперсии.

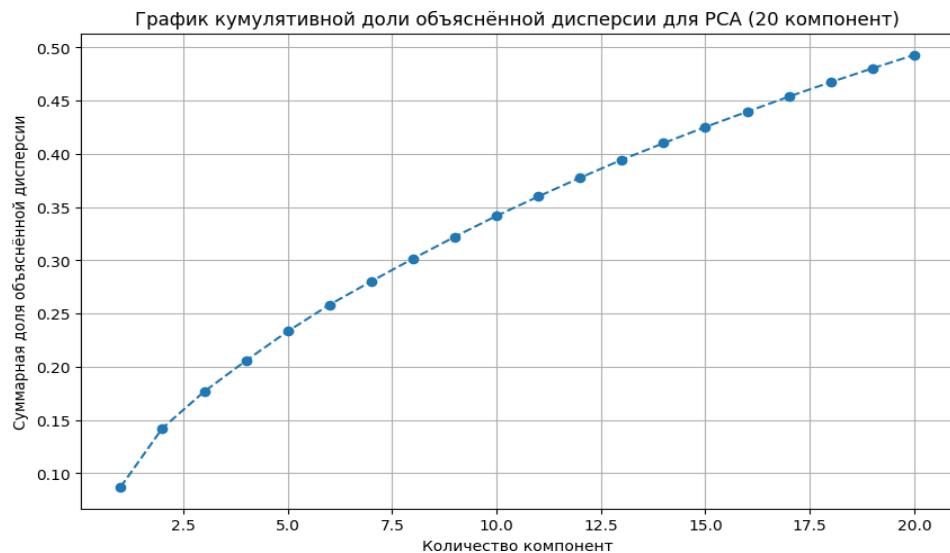


Рисунок 4 – Кривая объяснённой дисперсии при анализе главных компонент

Примечание – Ось абсцисс отражает количество учитываемых главных компонент, а ось ординат демонстрирует кумулятивную долю общей дисперсии.

Кривая объясненной дисперсии характеризуется выраженной нелинейностью: первые 5-7 компонент обеспечивают резкий прирост объясненной дисперсии (20-30%), а после 15-20 компонент наблюдается плато с предельным значением примерно 45%. Дальнейшее включение компонент дает незначимый прирост (<1% на компоненту), что свидетельствует о том, что основная информативность сосредоточена в первых 20 компонентах, а остальные 80 + компонент содержат преимущественно шумовой компонент.

В рамках исследования для формирования прогностической модели были использованы следующие базовые алгоритмы машинного обучения: логистическая регрессия, случайный лес, метод опорных векторов, а также градиентный бустинг. Далее проведен сравнительный анализ предсказательной способности и интерпретируемости разработанных моделей. По результатам комплексной оценки ключевых метрик (точность, полнота, ROC-AUC) наилучшие показатели продемонстрировала модель логистической регрессии, что определило ее выбор в качестве основного инструмента для решения поставленных исследовательских задач. Соответствующие данные представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Результаты сравнительного анализа алгоритмов машинного обучения при построении предсказательной модели

Метрики	Методы машинного обучения			
	Логистическая регрессия	Случайный лес	Метод опорных векторов	Градиентный бустинг
Точность (Accuracy)	0,96	0,93	0,91	0,95
Точность (Precision)	0,98	0,92	0,90	0,94
Полнота	0,97	0,94	0,92	0,96
F1-мера *	0,98	0,93	0,91	0,95
ROC-AUC	0,99	0,95	0,94	0,97

Примечание: * F1-мера – гармоническое среднее между полнотой и точностью

В заключение исследования была проведена процедура валидации разработанной модели с использованием данных валидационной выборки. Целью данного этапа являлась оценка эффективности и надежности предложенных методов прогнозирования на независимом наборе данных.

2.5. Статистический анализ

Для статистической обработки данных использовалось программное обеспечение Stattech 4.0 (ООО "Статех", Россия) и IBM SPSS Statistics 27 (IBM Corporation, США).

Анализ распределения количественных данных с применением критерия Колмогорова-Смирнова выявил их отклонение от нормального распределения, что определило выбор непараметрических методов статистического анализа, наиболее адекватных для обработки полученных клинических данных. Непрерывные переменные выражались как медиана (межквартильный диапазон – IQR). Анализ категориальных переменных осуществлялся посредством вычисления абсолютных частот и процентных долей от совокупного объема выборки. Для анализа

категориальных данных использовались таблицы частот, таблицы сопряженности признаков, а также критерий хи-квадрат. В ситуациях, когда численность наблюдений в отдельных группах оказывалась менее пяти, применялся точный критерий Фишера. Для анализа связи между бинарными показателями с учетом распределения по группам СД применялся критерий Мантея–Хенцеля. Для сравнения влияния методов лечения (в группах) по нормально распределенным данным использованы критерии ANOVA (однофакторный дисперсионный анализ). Для данных, распределение которых отличаются от нормального, использовались критерии Краскела–Уоллиса и Манна–Уитни. Для количественной оценки эффективности модели и определения оптимального порога классификации (cut-off) проводился ROC-анализ. Также в рамках исследования были построены ROC-кривые для ключевых предикторов, а их AUC служила показателем точности прогноза. Для описания относительного риска было рассчитано отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Для оценки взаимосвязи показателей и летальности был выполнен многофакторный анализ с использованием модели бинарной логистической регрессии. Для сравнения трех и более групп по количественным показателям применялся критерий Краскела–Уоллиса с последующим апостериорным анализом и использованием критерия Данна с поправкой Холма. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Характеристика пациентов с сахарным диабетом и COVID-19

В работе выполнен сравнительный анализ клинических исходов госпитализации у групп пациентов с СД и без такового. Когорта пациентов, с впервые диагностированным в текущую госпитализацию СД, была выделена отдельно для выявления клинических особенностей этих пациентов с учетом неизвестной или непродолжительной длительности нарушений углеводного обмена. Это имеет критическое значение для прогнозирования их исходов и разработки персонализированного лечения. Все включенные в исследование пациенты ($n=645$) были разделены на 3 группы:

- о Группа 0 – пациенты без СД ($n=330$)
- о Группа 1 – пациенты с СД ($n=252$)
- о Группа 2 – пациенты с СД, диагнистрованным во время госпитализации ($n=63$)

Количество мужчин и женщин в группах не различалось ($p=0,78$) (Таблица 4).

Таблица 4 – Распределение пациентов в группах по половому признаку

Показатель	Категория	Группа пациентов без СД	Группа пациентов с СД	Группа пациентов с впервые диагнистрованным СД	p
Пол, абс. (%)	женщины	189 (29,3)	151 (23,4)	38 (5,9)	0,780
	мужчины	141 (21,9)	101 (15,6)	25 (3,9)	

Примечание: % мужчин и женщин рассчитан от общего числа пациентов ($n=645$); СД – сахарный диабет.

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 диагнистрованным в текущую госпитализацию, значимо не различались (Ме 65 лет ($Q_1=57$; $Q_3=77$), $p=1,0$). Это

может свидетельствовать о том, что возраст не являлся фактором, предрасполагающим к развитию впервые СД в условиях заболеваемости НКИ.

Дополнительно оценено распределение пациентов по возрастным группам (Рисунок 5).

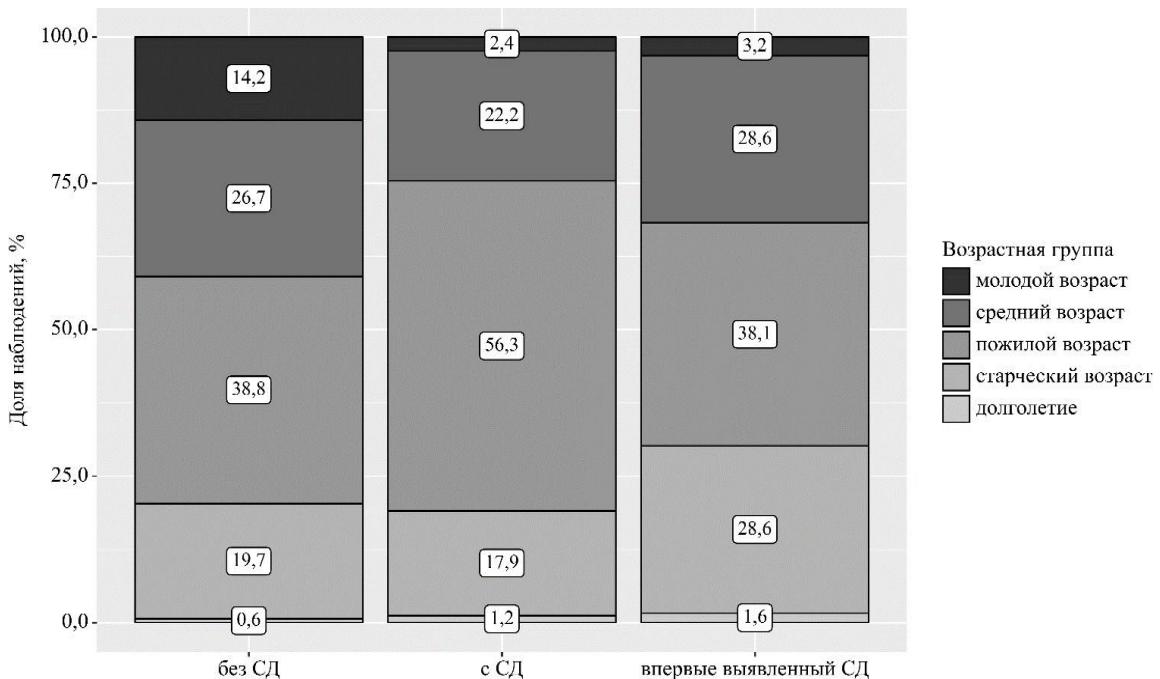


Рисунок 5 – Распределение пациентов по возрастным группам с учетом наличия/отсутствия сахарного диабета

В группе с СД преобладает пожилой возраст пациентов (56,3% пациентов), как и в остальных группах. Самая многочисленная по доле пациентов старческого возраста и долголетия являлась группа с впервые диагностированным СД (28,6% и 1,6% пациентов соответственно). А группа пациентов без СД характеризовалась самым большим количеством пациентов среднего и молодого возраста (26,7% и 14,2% соответственно).

Анализ гликемического профиля пациентов с COVID-19 и СД (Таблица 5) показал выраженную гипергликемию (средний уровень глюкозы 12,3 ммоль/л, что соответствует HbA1c приблизительно 10%) и высокую вариабельность гликемии ($CV=32,24\%$, амплитуда колебаний 13,7 ммоль/л), свидетельствующие о неудовлетворительном контроле гликемии амбулаторно у большинства обследованных пациентов.

Таблица 5 – Показатели вариабельности гликемии у пациентов COVID-19 и сахарным диабетом

Показатель	Значение
Амплитуда колебаний, ммоль/л*	13,7 ± 6,2
Среднесуточная гликемия, ммоль/л*	12,3 ± 4,4
CV, %	32,24 (26,36; 37,73)
SD, σ	3,79 (2,64; 4,70)

Примечание: * показатели описывались с помощью средних арифметических величин и стандартных отклонений (SD), а остальные показатели в виде медианы (Q1; Q3); CV – коэффициент вариации.

Сахароснижающую терапию на амбулаторном этапе пациенты с СД (n=252) получали в следующих вариациях: пероральные сахароснижающие препараты (бигуаниды, препараты сульфонилмочевины, ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го 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 ПССП, ограничившись модификацией образа жизни и диетотерапией.

В анализируемых группах были оценены исходы COVID-19 (Таблица 6).

Таблица 6 – Сравнительная характеристика исхода COVID-19 в зависимости от исследуемой группы пациентов

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. Полученные данные отражены в многослойной таблице сопряжённости 7.

Таблица 7 – Сравнительный анализ летальности пациентов в зависимости от года госпитализации

Год	Группа пациентов	Выздоровление абс., %	Летальный исход абс., %	Итого (n)
p<0,001	Пациенты без СД	113 (56,2%)	88 (43,8%)	201
	Пациенты с СД	19 (28,4%)	48 (71,6%)	67
	Пациенты с впервые диагностированным СД	12 (37,5%)	20 (62,5%)	32
	Всего	144 (48%)	156 (52%)	300
p<0,101	Пациенты без СД	118 (91,5%)	11 (8,5%)	129
	Пациенты с СД	154 (83,2%)	31 (16,8%)	185
	Пациенты с впервые диагностированным СД	27 (87,1%)	4 (12,9%)	31
	Всего	299	46	345
Примечание: СД – сахарный диабет.				

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). Среднее суточное значение гликемии в 2020 г. у пациентов с СД было выше и равно $13,3 \pm 5,3$ ммоль/л по сравнению с 2021 г. – $11,9 \pm 3,9$ ммоль/л ($p=0,019$).

При этом пациенты, госпитализированные в 2020 г. и 2021 г., не отличались по гендерному и возрастному показателям ($p=0,351$ и $p=0,304$ соответственно). Уровень летальности в различные годы также не был связан ни с тяжестью течения COVID-19 ($p=0,832$), ни с длительностью госпитализации ($p=0,255$). Эти и остальные оцененные показатели отражены в таблице 8.

Таблица 8 – Сравнительный анализ пациентов в зависимости от года госпитализации

Показатели	Год госпитализации		р
	2020	2021	
Возраст, лет	65 (56; 74)	64 (57; 71)	0,304
Женщины, абс. (%)*	170 (56,7%)	208 (60,3%)	0,351
Мужчины, абс. (%)*	130 (43,3%)	137 (39,7%)	
Индекс массы тела, кг/м ²	25,01 (23,7; 27,3)	32,73 (28,6; 37,0)	<0,001
День заболевания, дней	7 (5; 10)	8 (6; 11)	<0,001
Длительность госпитализации, койко-дней	12 (9; 16)	13 (9; 17)	0,255
МСКТ первичная, % поражения	40 (28; 52)	32 (20; 40)	<0,001
МСКТ в динамике, % поражения	60 (36; 83)	36 (24; 48)	<0,001
Систолическое АД, мм рт.ст.	130 (120; 145)	134 (120; 145)	0,516
Диастолическое АД, мм МТ.ст.	80 (77; 90)	80 (73; 90)	0,794
ЧСС в минуту	87 (78; 95)	86 (78; 95)	0,333

Примечание: данные отражены в виде Me (IQR); * – % мужчин и женщин рассчитан в зависимости от общего числа госпитализированных пациентов в 2020 г. – 300 пациентов и в 2021 г. – 345 пациентов; АД – артериальное давление; МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография; ЧСС – частота сердечных сокращений

Значимо отличался объем поражения легких по данным первичных и повторных МСКТ органов грудной клетки ($p<0,001$ в обоих случаях), несмотря на отсутствие различий по степени тяжести течения COVID-19 при поступлении.

В ходе работы была рассмотрена гипотеза о влиянии на исход COVID-19 не только факта наличия СД, но и штамма возбудителя и соответствующей рассматриваемому периоду терапии. Однако, в проанализированных историях болезни не было записей об определении штаммов возбудителя. Согласно данным ученых ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа

им. А. А. Смородинцева» Минздрава России, возможно условно установить штамм вируса SARS-CoV-2 по датам, соответствующим разным волнам пандемии и датам госпитализации и, соответственно оценить количество пациентов по разным периодам [16,22]. Так, в I волну, доминировали штаммы B.1.1 (56,7%) и B.1 (11,1%), а количество госпитализированных пациентов в этот период составило 199. Во II волну доля B.1.1 упала до 36,4% и B.1 до 2,4%, тогда как штамм B.1.1.317 вырос до 15,3%, а также появились варианты «Альфа» (B.1.1.7) – 6,5%, «Дельта» (B.1.617.2) – 0,2% и AY.122 – 0,4%. Количество пациентов, госпитализированных во II волну, составило 322 пациента. В III волну из включенных историй болезни был госпитализирован только 1 пациент, что, вероятно, могло быть обусловлено тем, что III волна пришлась на весенне-летний период и была самой короткой по длительности (4 месяца) из всех пяти волн. В этот период доминировал вариант Дельта (AY.122) и его доля превысила 79,4%. В четвёртую волну отмечалось повышение диагностики AY.122 до 81,3%, а также впервые были зарегистрированы штаммы «Омикрон» (BA.1, BA.1.1 и BA.1.15). Количество пациентов, госпитализированных в период IV волны, было 123 человека. Для выявления степени влияния на исход заболевания штамма возбудителя НКИ мы провели сравнительный анализ первых двух периодов пандемии, наиболее многочисленных по пациентам с СД 2 типа. Данные отражены в таблице 9. Таким образом, установлено, что наравне со значимым вкладом СД в общую летальность, такими же по важности являются штамм возбудителя и разнящиеся лечебные подходы.

Таблица 9 – Сравнительный анализ исходов заболевания в зависимости от периода пандемии

Волна пандемии	Группы пациентов	Летальный исход абс., %	Выздоровление абс., %	Всего	p
1 волна Период с 04.05.2020 по 09.2020 гг.	без СД	4 (8,5%)	43 (91,5%)	47	<0,001
	с СД	35 (27,1%)	94 (72,9%)	129	
	с впервые диагност. СД	11 (47,8%)	12 (52,2%)	23	
	Всего	50 (25,1%)	149 (74,9%)	199	

Продолжение таблицы 9

Волна пандемии	Группы пациентов	Летальный исход абс., %	Выздоровление абс., %	Всего	p
2 волна Период с 07.09.2020 по 05.2021 гг.	без СД	62 (39%)	97 (61%)	159	0,705
	с СД	44 (35,8%)	79 (64,2%)	123	
	с впервые диагност. СД	13 (32,5%)	27 (67,5%)	40	
	Всего	119 (37%)	203 (63%)	322	

Примечание: СД – сахарный диабет.

Дополнительно был проведен анализ факторов, влиявших на летальность в трех исследуемых группах (помимо года госпитализации, описанного выше). Для этого оценивалась летальность по группам в зависимости от пола. В группе пациентов с СД и без СД летальность среди лиц мужского пола была соизмерима (40,2% и 40,4% соответственно, $p<0,0001$) и преобладала, в отличие от женского пола (25,3% и 22,2% соответственно, $p=0,014$). Таким образом, мужской пол может быть рассмотрен как один из предикторов летального исхода. В группе пациентов, с впервые диагностированным во время госпитализации СД, значимой взаимосвязи между летальностью и полом обнаружено не было ($p=0,325$), что говорит об одинаковом уровне смертности независимо от регистрации во время госпитализации СД и, вероятно о том, что гендерная принадлежность не определяла предрасположенность к развитию СД. Данные отражены на рисунке 6.

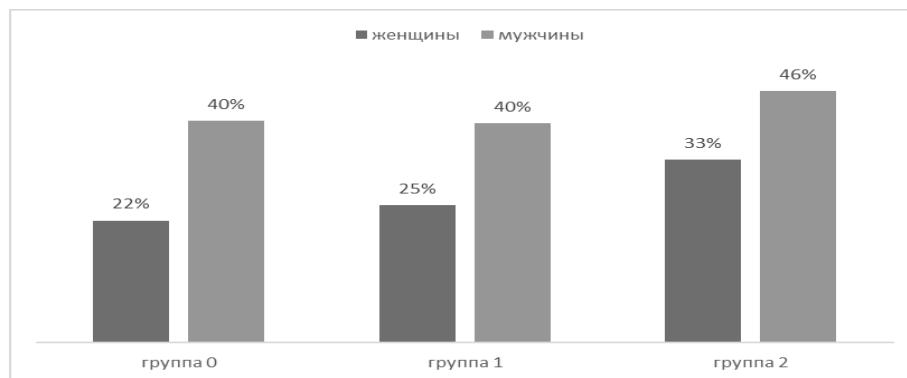


Рисунок 6 – Распределение пациентов с летальным исходом по полу

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 у 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 ($Q_1=65$; $Q_3=80$) (Таблица 10).

Таблица 10 – Распределение больных по наличию сахарного диабета, возрасту и исходу COVID-19

Группы		Возраст		p
		M (SD)	Мe (Q25; Q75)	
без СД	Выздоровление	57,7 (14,3)	59 (50; 67)	<0,0001
	Летальный исход	69,6 (12,6)	70 (62; 80)	
с СД	Выздоровление	64,7 (10,5)	65 (58; 71)	0,0008
	Летальный исход	68,9 (9,5)	69 (63; 74)	
с СД, впервые диагностирова- нным	Выздоровление	62,4 (10,8)	60 (54; 69)	0,0014
	Летальный исход	71,7 (12,6)	73 (65; 80)	

Примечание: СД – сахарный диабет.

Уровень глюкозы крови при поступлении являлся одним из показателей, коррелирующим с летальностью. Так, уровень глюкозы крови при поступлении у умерших пациентов значимо отличался от гликемии выживших пациентов только в группе с СД (11,6 ммоль/л и 6,85 ммоль/л соответственно, $p=0,0003$). А в группе пациентов с СД, впервые диагностированным во время госпитализации, и в группе пациентов без СД глюкоза крови при поступлении у умерших и выживших значимо не различалась ($p=0,058$ и $p=0,82$ соответственно) (Рисунок 7).

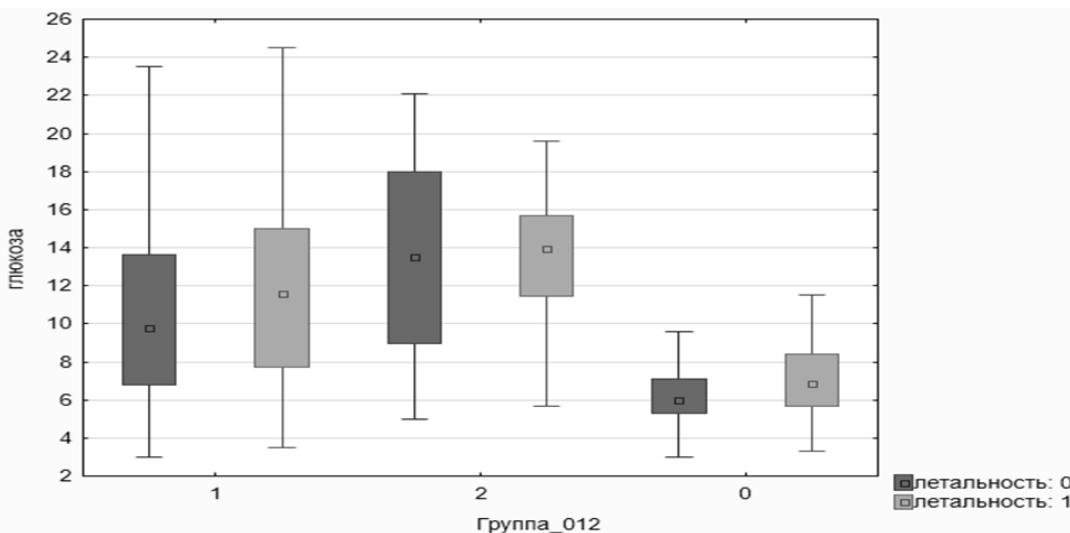


Рисунок 7 – Взаимосвязь уровня глюкозы крови натощак с исходом заболевания
Примечание – ось ординат – группы пациентов: 1 – пациенты с СД; 2 – пациенты с СД, впервые
диагностированным во время госпитализации, 0 – пациенты без СД; летальность 0 – группа
«выздоровление», летальность 1 – группа «летальный исход»

При сопоставлении средней суточной гликемии, SD и CV с летальностью у пациентов с СД не удалось выявить статистически значимых различий ($p=0,704$, $p=0,797$ и $p=0,119$ соответственно). Но у пациентов с СД среднее значение амплитуды колебаний гликемии у умерших пациентов было ниже и равно $11,6 \pm 4,6$ ммоль/л, в сравнении с выжившими – $14,2 \pm 6,4$ ммоль/л ($p=0,003$).

При оценке влияния терапии СД, назначенной на амбулаторном этапе, на летальность установлено, что умершие пациенты значимо реже получали адекватную терапию по СД, что чаще всего было связано с низкой комплаентностью пациентов 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 (Рисунок 8).

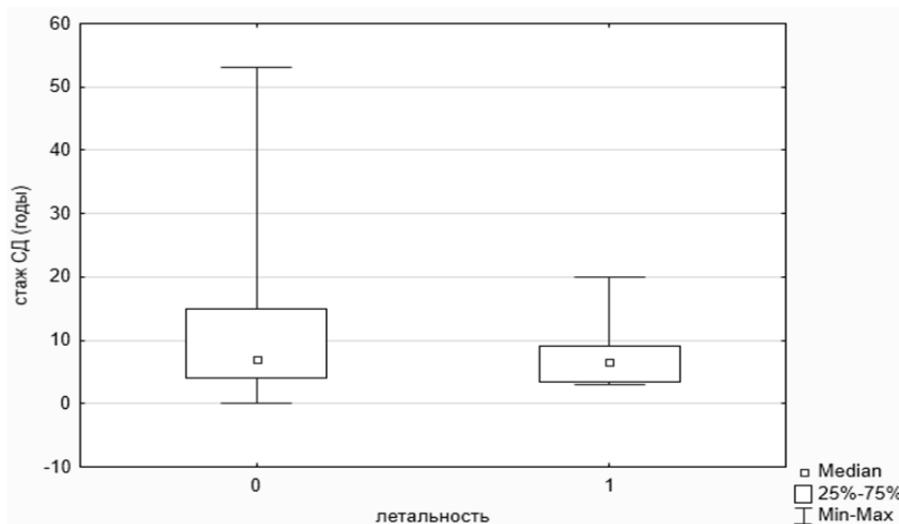


Рисунок 8 – Взаимосвязь стажа сахарного диабета с уровнем летальности

Примечание – ось абсцисс Летальность 0- группа «выздоровление», Летальность 1- группа «летальный исход»

Очевидно, что и COVID-19, и СД имеют общее звено в своем патогенезе – системное воспаление. Маркеры этого воспаления (СРБ, ферритин, ИЛ-6, ЛДГ) играют роль предикторов тяжелого течения COVID-19 при сочетании этих заболеваний [45,48,129]. Сравнительный анализ лабораторных показателей в исследуемых группах больных с СД и без СД отражены в таблице 11.

Таблица 11 – 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, 10×9/л	6,07 (4,26; 9,13)	6,83 (4,67; 11,47)	0,008
Тромбоциты, 10×9/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
Мочевая кислота, мкмоль/л	331,5 (237,0; 557,0)	269,0 (210,0; 394,7)	0,003

Продолжение таблицы 11

Характеристики	Группа с СД (n=315)	Группа без СД (n=330)	p
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 тромбопластиновое 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 проанализирована структура этиотропного лечения, а также терапия сопутствующих заболеваний во время госпитализации. Данные отражены в таблице 12.

Таблица 12 – Сравнительный анализ терапии в группах пациентов с сахарным диабетом и без сахарного диабета

Показатели	Группы пациентов		р
	без СД	с СД	
иАПФ, абс. (%)	109 (33,0)	106 (33,7)	0,867
Блокаторы рецепторов ангиотензина II, абс. (%)	34 (10,3)	19 (6,0)	0,048
Блокаторы кальциевых каналов, абс. (%)	61 (18,5)	55 (17,5)	0,735
Диуретики, абс. (%)	132 (40,0)	194 (61,6)	<0,001
Бета-блокаторы, абс. (%)	97 (29,4)	102 (32,4)	0,412
Ингибиторы ГМГ-коA- редуктазы, абс. (%)	39 (11,9)	20 (6,3)	0,015
Антиагреганты, абс. (%)	155 (47,0)	201 (63,8)	0,001
Антикоагулянты, абс. (%)	122 (37,0)	231 (73,3)	<0,001
Гидроксихлорохин, абс. (%)	22 (9,1)	6 (2,4)	0,001
Противовирусная терапия (калетра и др), абс. (%)	44 (18,1)	54 (21,3)	0,365
Патогенетическая терапия (олокизумаб, тоцилизумаб и др.), абс. (%)	124 (51,0)	188 (74,3)	<0,001
Дексаметазон, абс. (%)	89 (79,5)	191 (82,7)	0,470
Антибиотики, абс. (%)	71 (62,8)	158 (68,4)	0,304

Примечание: иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; СД – сахарный диабет.

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. При анализе влияния применения глюкокортикоидов (ГКС) на исход заболевания у пациентов с СД и без СД установлено, что умершие пациенты получали в два раза большие дозы ГКС (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, $p<0,001$).

Также оценены развившиеся осложнения НКИ в ходе стационарного лечения. Данные отражены в таблице 13.

Таблица 13 – Сравнительный анализ осложнений во время госпитализации пациентов в зависимости от наличия или отсутствия сахарного диабета

Показатели	Группы пациентов		р
	без СД	с СД	
Проведение ИВЛ, абс. (%)	66 (20,1)	77 (24,6)	0,167
Госпитализация в реанимацию, абс. (%)	69 (21,2)	80 (25,6)	0,189
Инсульт, абс. (%)	8 (2,4)	14 (4,4)	0,158
ОИМ, абс. (%)	9 (2,7)	8 (2,5)	1,000
Миокардит, абс. (%)	9 (2,7)	1 (0,3)	0,021*
Сепсис, абс. (%)	14 (4,2)	18 (5,7)	0,390
ТЭЛА, абс. (%)	50 (15,2)	55 (17,5)	0,427
ОРДС, абс. (%)	29 (8,8)	24 (7,6)	0,589
Пневмоторакс, абс. (%)	10 (3,0)	7 (2,2)	0,626
Гидроперикард, абс. (%)	17 (5,2)	9 (2,9)	0,139
Печеночная недостаточность, абс. (%)	4 (1,2)	15 (4,8)	0,009*
Почечная недостаточность, абс. (%)	20 (6,1)	21 (6,7)	0,752
Перитонит, абс. (%)	1 (0,3)	1 (0,3)	1,000

Примечание: ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром; СД – сахарный диабет; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии.

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. [1].

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

Согласно проведённому анализу, у пациентов с СД по сравнению с контрольной группой без СД достоверно чаще выявлялись сопутствующие сердечно-сосудистые патологии. В частности, ИБС диагностировалась в 2 раза чаще (20% случаев против 10% в контрольной группе), а АГ встречалась у 82,2% пациентов с СД против 63,0% в группе пациентов без СД ($p<0,001$). Статистический анализ также продемонстрировал, что наличие СД ассоциировано с существенно более высоким риском развития сердечно-сосудистой патологии. Так, вероятность наличия АГ у пациентов с СД была выше в 2,7 раза по сравнению с контрольной группой ($ОШ=2,713$; 95% ДИ: 1,883-3,909). Аналогичная закономерность наблюдалась и в отношении ИБС: относительный риск её развития у пациентов с СД превышал таковой в контрольной группе в 2,3 раза ($ОШ=2,250$; 95% ДИ: 1,430-3,541). Это обусловлено тем, что у пациентов с СД развивается окислительный стресс с образованием агрессивных свободных радикалов и последующая эндотелиальная дисфункция, за счет чего сердечно-сосудистые заболевания у данной когорты пациентов протекают в более агрессивной форме. Эндотелий опосредованно играет важную роль в контроле свертывающей и противосвертывающей системы крови, регулирует тонус сосудов и артериальное давление, фильтрационную функцию почек, сократительную активность сердца. Таким образом, нарушение функции эндотелия запускает ряд сложных биохимических реакций, приводящих порой к необратимым изменениям в сердечно-сосудистой системе [107]. Сочетание всех описанных факторов усугубляет имеющиеся метаболические нарушения, что в разы увеличивает вероятность неблагоприятного исхода. Встречаемость сопутствующих заболеваний у пациентов с СД и без СД представлена в таблице 14.

Таблица 14 – Сравнительный анализ коморбидного статуса у пациентов с наличием или отсутствием сахарного диабета

Показатели	Группы пациентов		p
	без СД	с СД	
Нарушения ритма сердца, абс. (%)	67 (20,3)	43 (13,7)	0,025
ИБС, абс. (%)	33 (10,0)	63 (20,0)	<0,001
АГ, абс. (%)	208 (63,0)	259 (82,2)	<0,001
ХСН, абс. (%)	53 (16,1)	55 (17,5)	0,634
ХОБЛ, абс. (%)	49 (14,8)	56 (17,8)	0,314
Заболевания ЩЖ, абс. (%)	6 (1,8)	14 (4,4)	0,054
Ревматологические болезни, абс. (%)	3 (0,9)	7 (2,2)	0,213
ВБВНК, абс. (%)	10 (3,0)	15 (4,8)	0,255
Онкологические заболевания, абс. (%)	8 (2,4)	7 (2,2)	1,000
Заболевания ЖКТ, абс. (%)	28 (8,5)	38 (12,1)	0,137
Гематологические заболевания, абс. (%)	13 (4,0)	19 (6,0)	0,225
Дерматологические заболевания, абс. (%)	3 (0,9)	6 (1,9)	0,330
Бронхиальная астма, абс. (%)	3 (0,9)	6 (1,9)	0,330
Нефрологические болезни (ХБП, хр.пиелонефрит, МКБ), абс. (%)	32 (9,7)	34 (10,8)	0,646
Примечание: АГ – артериальная гипертензия; ВБВНК – варикозная болезнь вен нижних конечностей; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ИБС – ишемическая болезнь сердца; МКБ – мочекаменная болезнь; СД – сахарный диабет; ХБП – хроническая болезнь почек; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЩЖ – щитовидная железа.			

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%). Распределение по степени ожирения в сравниваемых группах с СД и без СД представлено на рисунке 9.

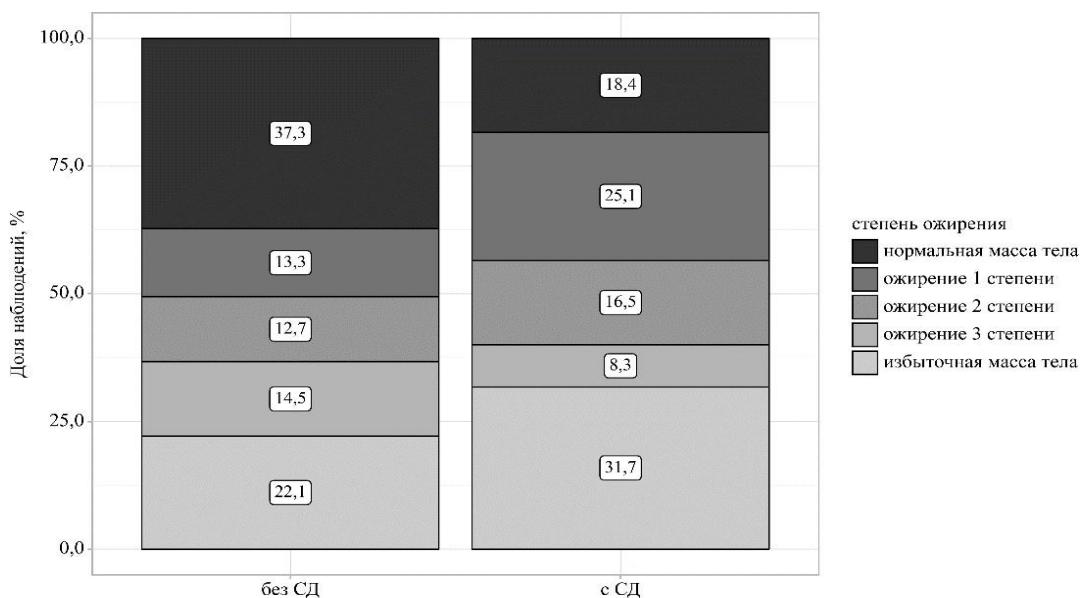


Рисунок 9 – Распределение пациентов по степени ожирения в группах с сахарным диабетом и без сахарного диабета

У пациентов, страдающих сахарным диабетом, индекс массы тела оказался значительно выше ($30,07 \text{ кг}/\text{м}^2$) по сравнению с лицами без данного заболевания ($26,03 \text{ кг}/\text{м}^2$, $p<0,001$), что указывает на повышенную частоту встречаемости ожирения в группе пациентов с диабетом.

В дополнение к этому, был выполнен анализ, направленный на оценку связи между летальным исходом и выраженностью ожирения как у пациентов с сахарным диабетом, так и у лиц, не имеющих этого заболевания (Таблица 15-17). Данное исследование позволяет оценить влияние ожирения на риск смертности в обеих группах пациентов.

Таблица 15 – Анализ летальности в зависимости от степени ожирения у пациентов без сахарного диабета

Группы пациентов	Степень ожирения			p
	I степень	II степень	III степень	
Летальный исход, абс. (%)	22 (18,0%)	14 (14,9%)	17 (23,0%)	0,342
Выздоровление, абс. (%)	100 (82,0%)	80 (85,1%)	57 (77,0%)	
Всего пациентов с ожирением и COVID-19	290			

Таблица 16 – Анализ летальности в зависимости от степени ожирения у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и сахарным диабетом, впервые диагностированным в госпитализацию

Группы пациентов	Степень ожирения			p
	I степень	II степень	III степень	
Летальный исход, абс. (%)	14 (17,3%)	9 (17,3%)	10 (38,5%)	0,057
Выздоровление, абс. (%)	65 (82,7%)	43 (82,7%)	16 (61,5%)	
Всего пациентов с ожирением, СД 2 типа и СД, впервые диагностированным, и COVID-19	157			
Примечание: СД – сахарный диабет				

Таблица 17 – Анализ летальности в зависимости от степени ожирения у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Группы пациентов	Степень ожирения			p
	I степень	II степень	III степень	
Летальный исход, абс. (%)	12 (17,1%)	6 (16,2%)	9 (42,9%)	0,028
Выздоровление, абс. (%)	58 (82,9%)	31 (83,8%)	12 (57,1%)	
Всего пациентов с ожирением, СД 2 типа и COVID-19	128			
Примечание: СД – сахарный диабет				

Изучение зависимости летальности от степени ожирения у пациентов в отсутствии СД статистически значимых различий не выявило ($p=0,342$). Результаты исследования продемонстрировали, что корреляция между степенью ожирения и исходом заболевания, близкая к статистически значимой, наблюдалась в общей группе пациентов с сахарным диабетом 2 типа и сахарным диабетом, впервые диагностированным в период госпитализации ($p=0,057$). Однако, при анализе корреляции степени ожирения и летальности исключительно у пациентов

с сахарным диабетом 2 типа, были получены статистически значимые данные, свидетельствующие о существенном влиянии сахарного диабета 2 типа на неблагоприятный исход ($p=0,028$). Таким образом, результаты исследования продемонстрировали корреляцию летального исхода со степенью ожирения именно у пациентов СД 2 типа ($p<0,05$).

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 оценки гликемического профиля пациентов в группах только с СД и СД на фоне ожирения были получены следующие значения показателей вариабельности гликемии (ВГ) (Таблица 18).

Таблица 18 – Показатели вариабельности гликемии в группах только с сахарным диабетом и сахарным диабетом в сочетании с ожирением

Показатель	Группа пациентов только с СД (n=158)	Группа пациентов с СД + ожирение (n=157)	p
Средняя гликемия, ммоль/л	11,6 (8,8; 14,5)	12,4 (9,5; 15,2)	0,130
Амплитуда колебаний гликемии, ммоль/л	13,1 + 5,9	14,0 + 6,3	0,280
Глюкоза натощак при поступлении, ммоль/л	11,6 (8,4; 15,5)	10,0 (6,7; 14,5)	0,015
SD, σ	3,51 (2,56; 4,45)	3,92 (3,03; 4,76)	0,194
CV, %	32,23 (27,96; 37,95)	32,24 (26,11; 37,67)	0,643

Примечание: амплитуда колебаний гликемии имеет нормальное распределение и описывалась с помощью средних арифметических величин и стандартных отклонений, а остальные показатели в виде медианы (Q1; Q3); СД – сахарный диабет; SD – стандартное отклонение; CV – коэффициент вариации

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 ВГ в

обеих группах статистически значимой разницы не продемонстрировали, что может быть обусловлено назначением всем пациентам во время стационарного лечения стандартизированного лечения согласно ВР МЗ РФ с целью коррекции гипергликемии.

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

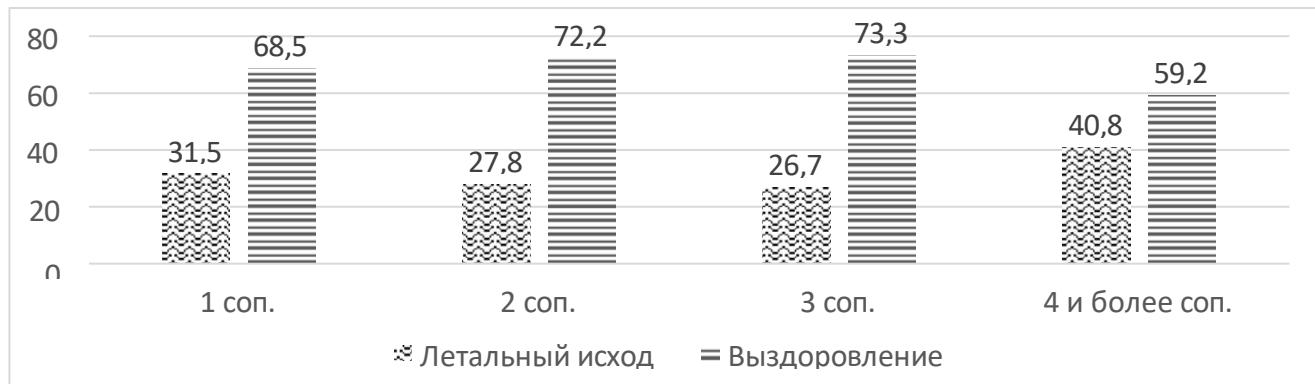


Рисунок 10 – Оценка влияния количества сопутствующих заболеваний на исход у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

На гистограмме показано, что с увеличением числа сопутствующих заболеваний отмечается тенденция к росту летальности среди пациентов с НКИ и СД 2 типа. Также на одного пациента с летальным исходом приходилось более двух сопутствующих заболеваний ($2,6 \pm 0,5$) и лишь четыре пациента группы «летальный исход» из 252 пациентов с СД 2 тип были без сопутствующих заболеваний.

3.3. 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. Данные отражены на рисунке 11.

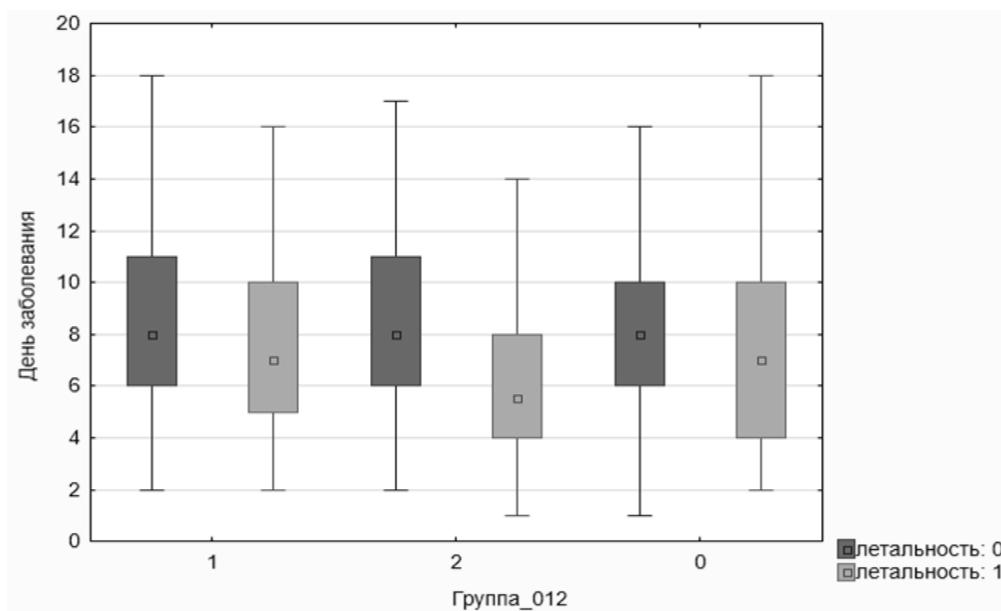


Рисунок 11 – Взаимосвязь дня заболевания от появления первых симптомов с исходами заболевания

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»

Результаты сравнительного анализа данных МСКТ органов грудной клетки выявили статистически значимые различия в объеме поражения легочной паренхимы между группами пациентов. Согласно полученным данным, медиана процента поражения легочной ткани в группе летальных исходов составила 45% ($Q_1=25$; $Q_3=64$), что достоверно превышало соответствующий показатель в группе выздоровевших пациентов – 30% ($Q_1=20$; $Q_3=36$). Примечательно, что выявленная закономерность не зависела от наличия у пациентов сопутствующего СД. Однако в группе с впервые диагностированным СД летальность не зависела от объема поражения легких ($p=0,361$). Данные отражены в таблице 19.

Таблица 19 – Взаимосвязь исхода заболевания с объемом поражения легких по данным мультиспиральной компьютерной томографии

Группы		M*	Me*	p
без СД	Выздоровление	$34,4 \pm 16,3$	32 (24; 44)	<0,0001
	Летальный исход	$44,0 \pm 18,9$	40 (30; 55)	
с СД	Выздоровление	$31,1 \pm 15,8$	30 (20; 36)	<0,0001
	Летальный исход	$46,6 \pm 23,6$	45 (25; 64)	
с СД, диагн. впервые	Выздоровление	$40,6 \pm 18,3$	36 (25; 52)	0,0361
	Летальный исход	$36,7 \pm 22,1$	36 (24; 43)	
Примечание: *объем поражения легочной ткани указан в % по данным МСКТ органов грудной клетки и представлен в виде M – среднего значения \pm стандартное отклонение и Me – медианы (IQR)				

При повторном проведении МСКТ 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. Данные отражены в таблице 20.

Таблица 20 – Сравнительный анализ объема поражения легких по данным мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки

Показатели	Пациенты без СД	Пациент с СД	Пациенты с впервые диагностирован ным СД	p
МСКТ первичная, % поражения легочной ткани	36 (25; 45)	32 (20; 45)	36 (25; 50)	0,074

Продолжение таблицы 20

Показатели	Пациенты без СД	Пациенты с СД	Пациенты с впервые диагностированным СД	p
МСКТ в динамике, % поражения легочной ткани	40 (25; 78)	69 (48; 86)	68 (45; 81)	$p_{c\text{ СД} - \text{без СД}} < 0,001$ $p_{\text{впервые выявленный СД} - \text{без СД}} = 0,012$

Примечание: данные отражены в виде Me (IQR); СД – сахарный диабет; МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

Дополнительно подтверждено, что частота дыхательных движений у умерших пациентов значимо больше по сравнению с умершими пациентами во всех группах исследования ($p<0,0001$, $p<0,0001$ и $p=0,017$ соответственно). Данные отражены на рисунке 12.

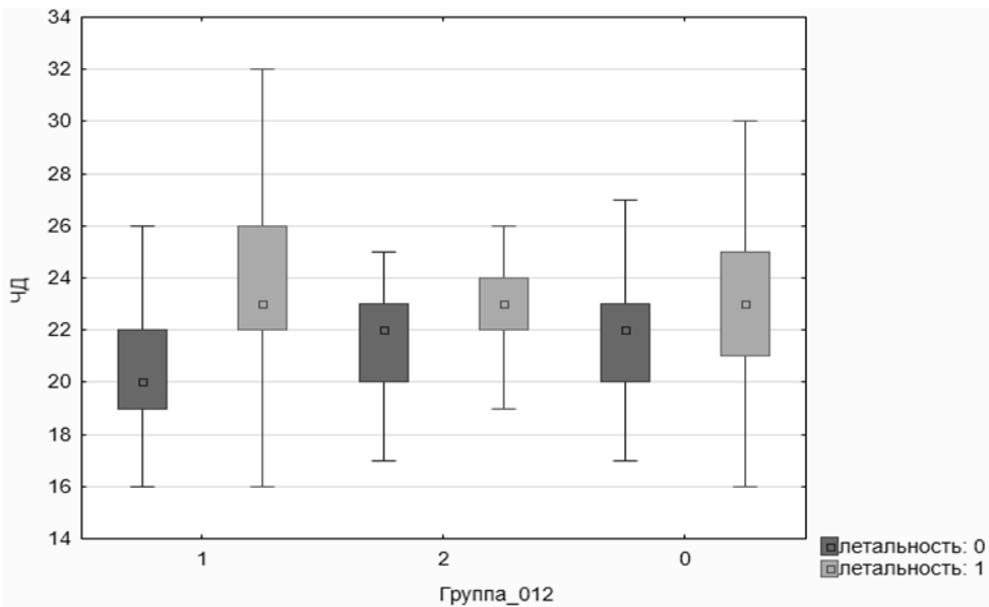


Рисунок 12 – Взаимосвязь исхода заболевания с частотой дыхательных движений в группах с сахарным диабетом и без диабета

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»

Статистический анализ выявил достоверную связь между уровнем сатурации крови кислородом и летальностью как среди пациентов с сахарным диабетом (СД), так и без него ($p=0,0002$ и $p<0,0001$ соответственно). Среди больных СД медианное значение сатурации в группе выздоровевших составило 95% ($Q_1=92$; $Q_3=96$), тогда как у пациентов с летальным исходом этот показатель был значительно ниже – 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 ($p=0,07$). Данные отражены в таблице 21.

Таблица 21 – Взаимосвязь исхода заболевания с показателем сатурации в группах с сахарным диабетом и без сахарного диабета

Группы		M^*	Me^*	p
без СД	Выздоровление	$91,4 \pm 5,1$	92 (89; 95)	0,0002
	Летальный исход	$88,5 \pm 6,8$	90 (85; 94)	
с СД	Выздоровление	$93,5 \pm 5,2$	95 (92; 96)	<0,0001
	Летальный исход	$86,2 \pm 10,5$	89 (81; 93)	
с СД, впервые диагн.	Выздоровление	$90,5 \pm 6,1$	91 (88; 95)	0,07
	Летальный исход	$86,7 \pm 9,3$	89 (83; 93)	

Примечание: *сатурация крови кислородом указана в % по данным пульсоксиметрии и представлена в виде M – среднего значения \pm стандартное отклонение и Me – медианы (IQR)

Температура тела на момент госпитализации не продемонстрировала значимой связи с летальностью ни в одной из исследуемых групп ($p=0,18$, $p=0,14$, $p=0,91$). Медианное значение температуры тела во всех группах составило 37°C ($Q_1=36,7$; $Q_3=37,8$).

3.4. Определение предикторов неблагоприятного исхода и многофакторный анализ

Оценка прогностического качества показателей (ИМТ, возраст, пол, глюкоза крови натощак) как предикторов летальности проводилась с использованием ROC-

анализа. ROC-кривые показателей, по которым различались группы с летальностью, приведены на рисунке 13.

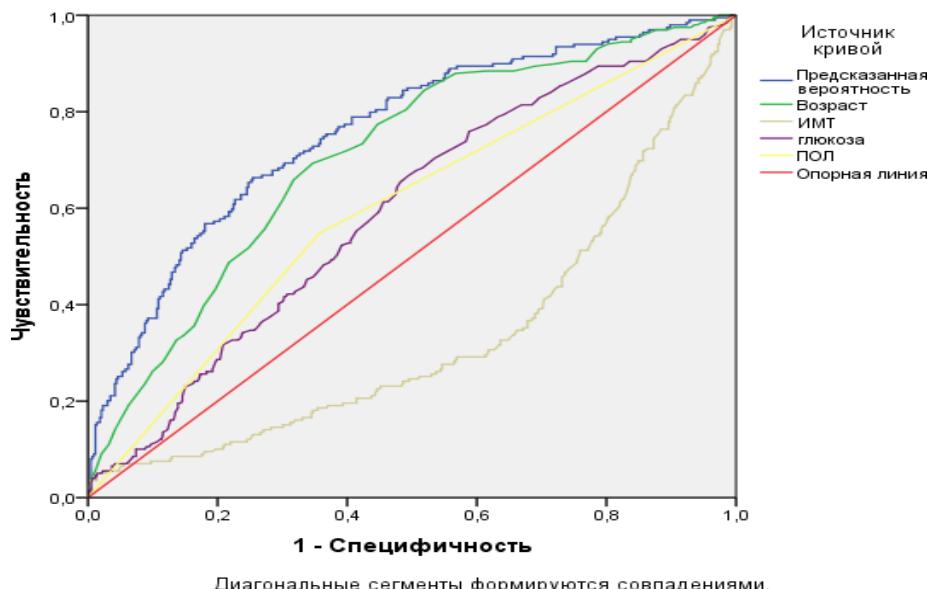


Рисунок 13 – ROC-кривые показателей, по которым различались группы с летальностью

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. Такие показатели, как возраст, ИМТ, глюкоза имели распределение, отличное от нормального, $p=0,015$, $p<0,0001$ и $p<0,0001$ соответственно, критерий Колмогорова – Смирнова. Коэффициенты корреляции приведены в таблице 22.

Таблица 22 – Результаты корреляционного анализа

Корреляции			Возраст	ИМТ	Глюкоза
Критерий Спирмена	Возраст	Коэффициент корреляции	1,000	-0,075	0,205**
		Значимость (двусторонняя)	>0,05	0,058	<0,001

Продолжение таблицы 22

Корреляции			Возраст	ИМТ	Глюкоза
Критерии Спирмена	ИМТ	Коэффициент корреляции	-0,075	1,000	0,003
		Значимость (двусторонняя)	0,058	>0,05	0,933
	Глюкоза	Коэффициент корреляции	0,205**	0,003	1,000
		Значимость (двусторонняя)	<0,001	0,933	>0,05

Примечание: ** Корреляция значима на уровне 0,01 (двусторонняя); ИМТ – индекс массы тела

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 количественной 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. В частности, в модель были включены следующие параметры: пол, возраст, индекс массы тела, 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. Результаты представлены в таблице 23.

Таблица 23 – Переменные в уравнении логистической регрессии

Показатель	Коэф. Регрессии (B)	Стд. Ош.	Вальд	p	Отноше- ние шансов	95% Дов. интервал для EXP(B)		
						Ниж.	Верх.	
Шаг 2 ^a	Пол (1)	0,896	0,195	21,167	<0,001	2,451	1,673	3,591
	Возраст	0,063	0,009	53,374	<0,001	1,065	1,047	1,083
	Глюкоза	0,037	0,019	3,937	0,047	1,038	1,000	1,077
	ИМТ	-0,049	0,015	11,298	<0,01	0,952	0,925	0,980
	Константа	-4,181	0,788	28,182	<0,001	0,015	-	-

Примечание: ^a Переменные, включенные на шаге 1: Пол, Возраст, глюкоза, ИМТ, СД; ИМТ – индекс массы тела; СД – сахарный диабет

При использовании этой модели достигается точность классификации в 73,2%. Результаты ROC-анализа полученной модели представлены ниже на рисунке 14, при площади под кривой в 0,757 (0,717; 0,798) ее прогностическое качество расценивается как «хорошее».

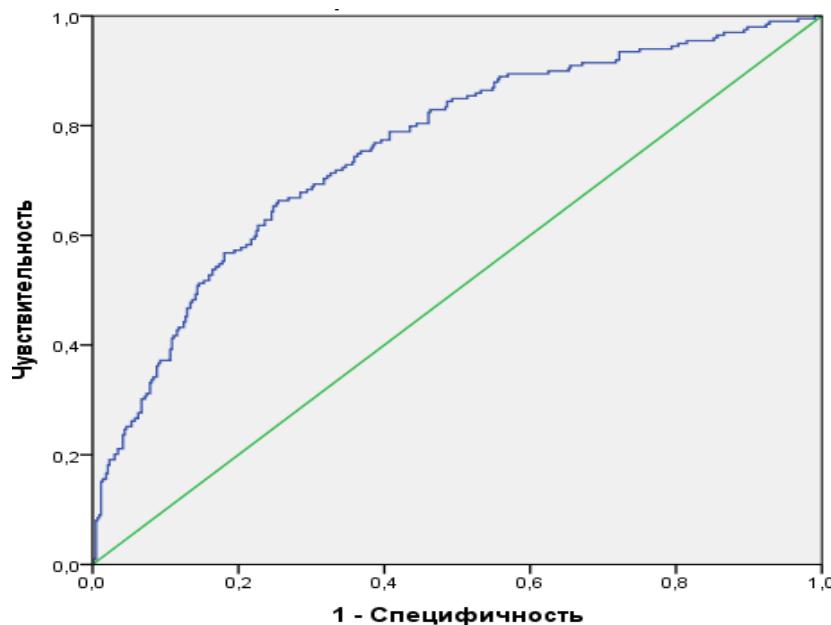


Рисунок 14 – Чувствительность и специфичность построенной модели

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). Оптимальное пороговое значение (cut-off) определялось на основании статистики Юдена, что обеспечивало баланс между чувствительностью и специфичностью диагностического теста. Полученные результаты представлены в таблице 24.

Таблица 24 – ROC-анализ лабораторных показателей

Параметр	ROC-AUC	95% ДИ		p
		Нижний предел	Верхний предел	
ИЛ-6, пг/мл	0,839	0,802	0,876	<0,001
D-димер, нг/мл	0,814	0,769	0,860	<0,001
Лейкоциты, 10×9/л	0,809	0,770	0,848	<0,001
О.холестерин, ммоль/л	0,760	0,633	0,887	0,008
Общий белок, г/л	0,750	0,712	0,788	<0,001
Мочевая кислота, мкмоль/л	0,749	0,694	0,804	<0,001
Мочевина, ммоль/л	0,743	0,699	0,768	<0,001
Креатинин, мкмоль/л	0,691	0,645	0,737	<0,001
АСТ, Ед/л	0,689	0,643	0,735	<0,001
АЛТ, Ед/л	0,568	0,520	0,616	0,006
ЛДГ, Ед/л	0,539	0,491	0,588	0,117
ПТИ, %	0,667	0,624	0,710	<0,001
СРБ, мг/л	0,658	0,611	0,705	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	0,594	0,542	0,638	<0,001
Гемоглобин, г/л	0,566	0,519	0,613	0,007
Тромбоциты, 10×9/л	0,542	0,495	0,589	0,087
О.билирубин, мкмоль/л	0,523	0,475	0,571	0,354
Фибриноген, г/л	0,504	0,455	0,552	0,881

Примечание: АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ИЛ-6 – интерлейкин-6; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ПТИ – протромбиновый индекс; СРБ – С-реактивный белок

Многофакторный анализ продемонстрировал, что по данным ROC-анализа значимыми лабораторными предикторами летального исхода у пациентов с СД были: уровень лейкоцитов крови, ИЛ-6, общий холестерин, общий белок, мочевая кислота, глюкоза натощак, креатинин, мочевина, Д-димер, АСТ, ПТИ и СРБ (Таблица 24).

Оптимальная точка отсечения для ИЛ-6 – 25 пг/мл (чувствительность-75,1%, специфичность-83,9%), Д-димера – 505 нг/мл (чувствительность-88%, специфичность-66%), лейкоцитов – $8,4 \times 10^9/\text{л}$ (чувствительность-81,3%, специфичность-72,8%), гемоглобина – 119 г/л (чувствительность-80,3%, специфичность-41,3%), общего белка – 63,5 г/л (чувствительность-81,6%, специфичность-61,7%), креатинина – 109 мкмоль/л (чувствительность-81,7%, специфичность-55,9%), мочевой кислоты – 324 мкмоль/л (чувствительность-80,9%, специфичность-63,3%), общего холестерина – 4,7 ммоль/л (чувствительность-41,5%, специфичность-100%), АСТ – 32 Ед/л (чувствительность-72,7%, специфичность-73,5%), глюкозы – 7,1 ммоль/л (чувствительность-50,0%, специфичность-66,7%), СРБ – 32 мг/л (чувствительность-46,5%, специфичность-84,6%), ПТИ – 82 % (чувствительность-87%, специфичность-40,6%), мочевины – 9,5 ммоль/л (чувствительность-91,2%, специфичность-47,3%).

В связи с тем, что при оценке возраста, как предиктора неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19 были установлены статистически значимые различия, был проведен ROC-анализ и на рисунке 15 отражена ROC-кривая.

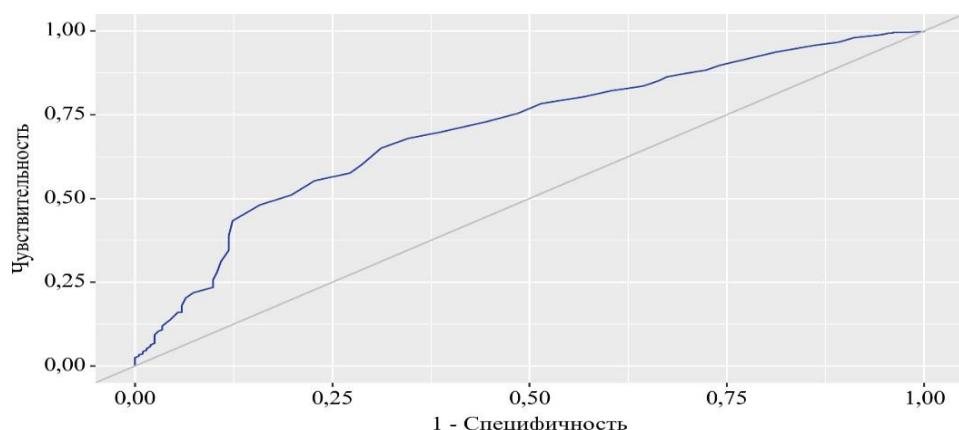


Рисунок 15 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности летального исхода от возраста

С прогностической точки зрения, в качестве оптимального порога возраста был установлен 66 лет, по которому ROC-метрика Юдена оказалась максимальной. Согласно модели, пациенты моложе этого возраста имеют более высокую вероятность выживания. Данные анализа отражены в таблице 25.

Таблица 25 – Пороговые значения возраста

Порог	Чувствительность, %	Специфичность, %	Положит. прогностическая ценность	Отрицат. прогностическая ценность
70,00	75,4	51,5	77,3	48,8
69,00	72,9	55,4	78,2	48,3
68,00	69,8	61,4	79,8	48,1
67,00	67,9	65,3	81,1	48,2
66,00	65,0	68,8	82,1	47,3
65,00	60,0	71,3	82,1	44,9
64,00	57,6	72,8	82,3	43,9
63,00	55,3	77,2	84,2	44,1
62,00	51,0	80,2	85,0	42,7

ROC-AUC равен $0,705 \pm 0,023$ (95% ДИ 0,659–0,750), что свидетельствует о приемлемой прогностической способности модели, при этом её эффективность подтверждена $p<0,001$. Чувствительность и специфичность модели составили 65,0% и 68,8% соответственно и отражены на рисунке 16.

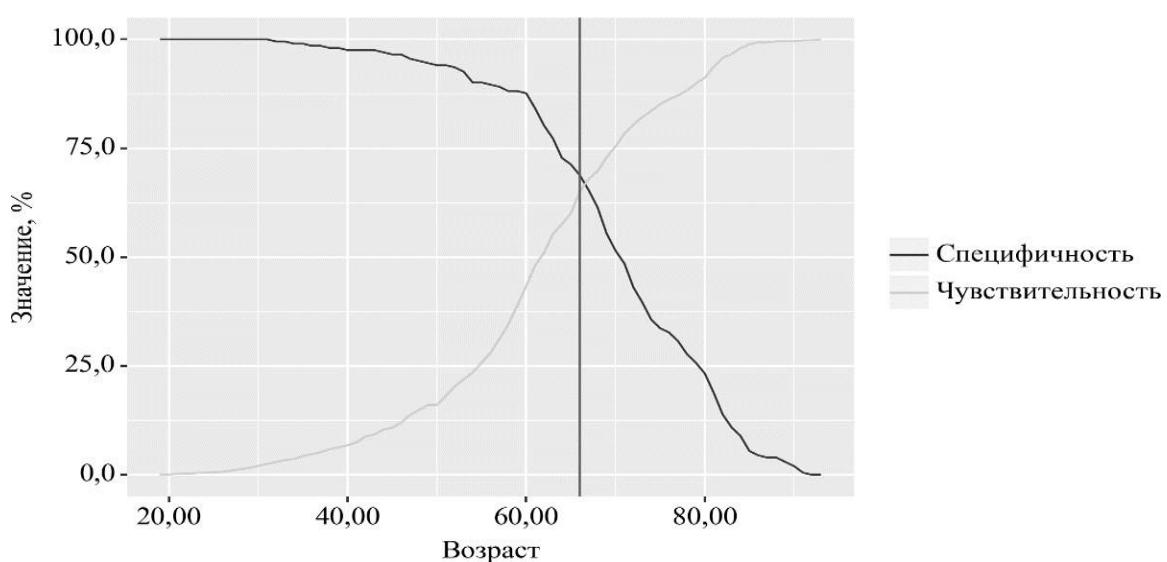


Рисунок 16 – Характеристики модели в зависимости от выбранных возрастных критериев

3.5. 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»:

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 МО. 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 17.

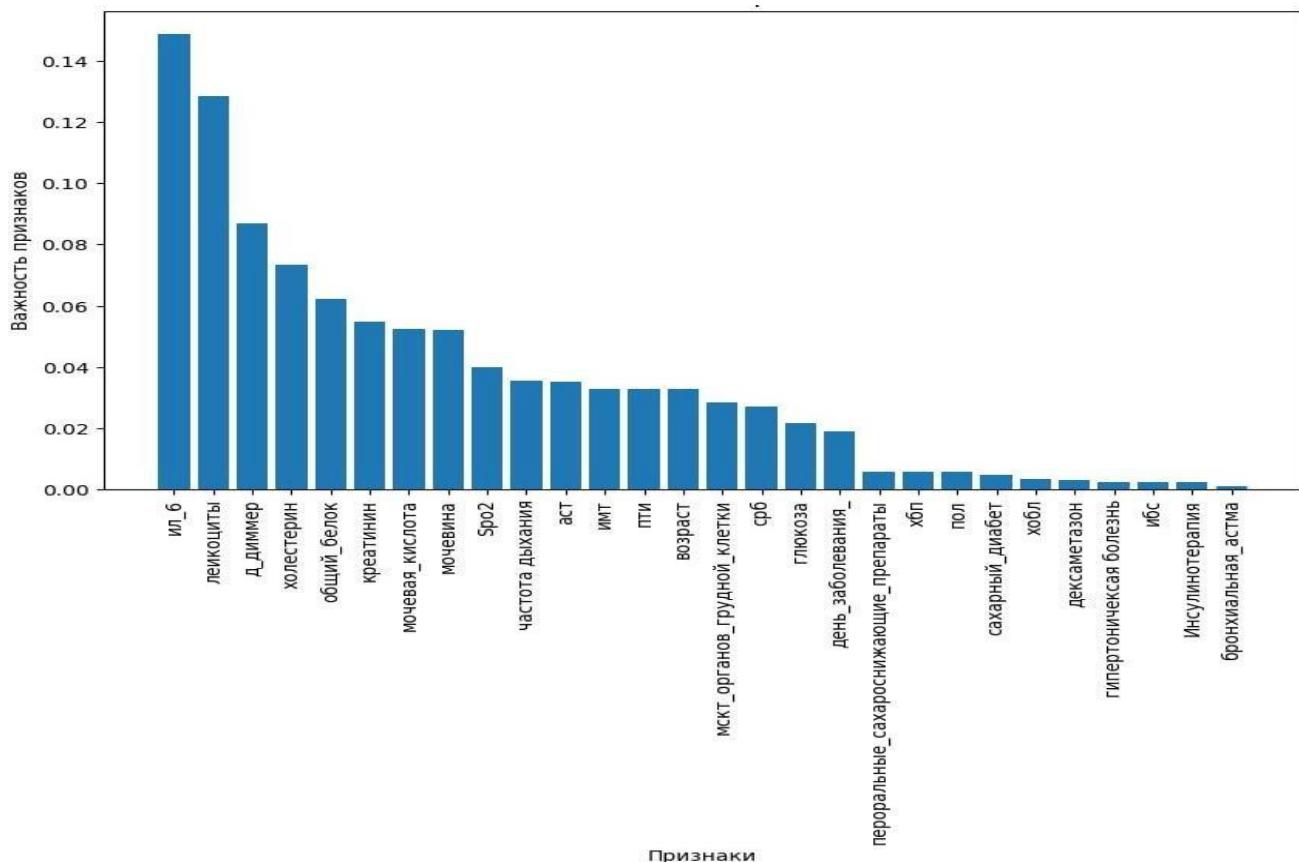


Рисунок 17 – Набор признаков с указанием их уровня важности, использованный для построения модели

Модель была интегрирована в систему, где данные пациентов передаются в алгоритм, а результатом является вероятность неблагоприятного исхода.

Пользовательский интерфейс модели прогнозирования исхода у пациентов с COVID-19 с различными сопутствующими заболеваниями представлен на рисунке 18. Интерактивный сервис доступен по адресу: <https://diabetes-obesity-covid-19.cloudpub.ru/>

Калькулятор оценки исхода COVID-19 с учётом сахарного диабета, ожирения и других распространённых неинфекционных заболеваний

The form contains the following fields:

- Row 1: Пол (Gender), Возраст (Age), Сахарный диабет (Diabetes), День от начала заболевания (Day from onset)
- Row 2: Вес (kg) (Weight), Рост (см) (Height), Индекс массы тела (IMT) (IMT), Рассчитать ИМТ (Calculate IMT)
- Row 3: ИБС (IBS), Гипертоническая болезнь (Hypertension), ХБП (CHF), ХОБЛ (COPD), Бронхиальная астма (Bronchial asthma)
- Row 4: Инсулинотерапия (Insulin therapy), Пероральные сахароснижающие препараты (Oral hypoglycemics), Терапия глюкокортикоидами (Corticosteroid therapy)
- Row 5: МСКТ органов грудной клетки % (CT scan of the chest %), Частота дыхания вд/мин (Respiratory rate/min), Spo2 % (SpO2 %)
- Row 6: Глюкоза ммоль/л (Glucose mmol/L), Лейкоциты * 10⁹/л (White blood cells * 10⁹/L), Креатинин мкмоль/л (Creatinine μmol/L), ИЛ-6 пг/л (IL-6 pg/L)
- Row 7: Мочевая кислота мкмоль/л (Urea μmol/L), Общий белок г/л (Total protein g/L), Мочевина мкмоль/л (Urea μmol/L), Д-димер нг/л (D-dimers ng/L)
- Row 8: Холестерин ммоль/л (Cholesterol mmol/L), АСТ г/л (AST g/L), СРБ мг/л (ESR mg/L), ПТИ % (PTI %)

At the bottom right of the form is a small icon of a person with a checkmark.

Рисунок 18 – Пользовательский интерфейс калькулятора оценки исхода COVID-19 с учётом сахарного диабета, ожирения и других распространенных неинфекционных заболеваний

Далее рассмотрим пошаговый процесс работы API.

Шаг 1: Ввод данных. Пользователь заполняет поля в интерфейсе, вводя значения для доступных параметров.

Список необходимых параметров включает отобранные предикторы неблагоприятного исхода COVID-19. Для обработки неизвестных значений лабораторных показателей применялась методика импутации медианными значениями, рассчитанными на основе тестовой и обучающей выборок. Следует отметить, что использование синтетически сгенерированных данных может

несколько снижать точность прогнозирования по сравнению с полным набором клинических параметров, однако обеспечивает работоспособность модели

в условиях неполных входных данных.

Шаг 2: Отправка данных на сервер. После заполнения данных пользователь нажимает кнопку "Готово", что инициирует отправку запроса на сервер.

Шаг 3: Обработка данных API. Числовые данные, такие как возраст, вес и биохимические показатели, масштабируются для соответствия требованиям модели. Далее происходит предсказание: модель логистической регрессии обрабатывает входные данные и вычисляет 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. Графические изображения обоих сценариев отображено на рисунке 19 и 20.

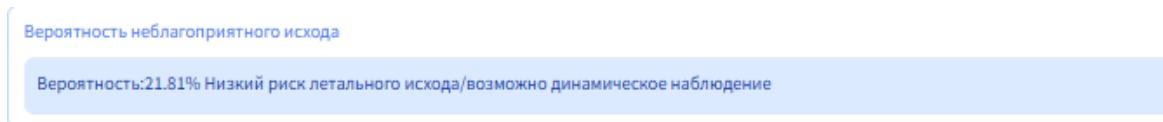


Рисунок 19 – Вариант отображения благоприятного исхода при оценке прогнозов с помощью построенной модели

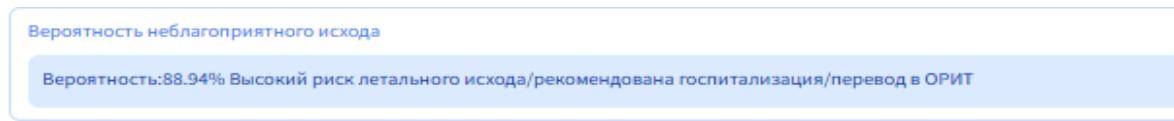


Рисунок 20 – Вариант отображения неблагоприятного исхода при оценке прогнозов с помощью построенной модели

Рассмотрим 2 клинических примера с различными исходами.

Клинический пример №1. Пациент Д. 70 лет поступает на стационарное лечение на 7 сутки болезни. Из анамнеза заболевания известно, что заболевание развилось остро с фебрильных цифр лихорадки и кашля. Имел место контакт с

женой с подтвержденным COVID-19. Пациент обратился к участковому терапевту, получал терапию, включавшую антибактериальные препараты (Амоксикилав®, Цефтриаксон®), противовирусные средства (Гриппферон®), симптоматические препараты (Нобазит®, Линекс®) и антикоагулянт (Варфарин®). Но в связи с ухудшением состояния на момент повторного осмотра был направлен на госпитализацию.

Из анамнеза жизни известно, что пациент страдает хроническими заболеваниями: сахарный диабет 2 типа; гипертоническая болезнь 2 степени, II стадии; бронхиальная астма. В анамнезе имелось указание на эндопротезирование аортального клапана. На амбулаторном этапе пациент получал терапию пероральными сахароснижающими препаратами (Джардинс®, Метформин®). В 2020г. пациенту проводилось протезирование аортального клапана, наблюдался кардиологом и получал терапию, включавшую ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы (Розувастатин®), антиагрегант (Клопидогрел®), ингибитор АПФ в комбинации с диуретиком (Ко-Перинева®) и антикоагулянт (Варфарин®).

Общее состояние при осмотре оценено как тяжелое. Термометрия выявила субнормальную температуру тела – 36,5°C. Антропометрические данные: рост 170 см, масса тела 98 кг, индекс массы тела – 33,91 кг/м². Сознание сохранено, пациент ориентирован во времени, месте и собственной личности. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки характеризуются бледностью, высыпания и отечность не определяются. Слизистая ротовой полости без признаков гиперемии, миндалины не увеличены, патологические наложения отсутствуют, носовое дыхание не затруднено. Периферическая лимфаденопатия отсутствует. При оценке сердечно-сосудистой системы: пульс равномерный, ритмичный, с частотой 81 ударов в минуту, АД 130/75 мм рт. ст. Отмечается усиленное голосовое дрожание в нижних отделах лёгких, жёсткое дыхание, тахипноэ (ЧДД 24 в минуту), сухой кашель с трудноотделяемой мокротой, сатурация 72% на воздухе и повышается до 98% при кислородной поддержке, без признаков патологии ЖКТ и мочевыделительной системы.

МСКТ лёгких выявила обширные зоны «матового стекла» (85% объёма),

состояние после эндопротезирования аортального клапана.

При поступлении в лабораторных анализах: эритроциты – $4,85 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – 124 г/л, тромбоциты – $123 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты – $3,6 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ – 16 мм/час, общий белок – 66 г/л, СРБ – 83,2 мг/л, ферритин – 332,4 нг/мл, глюкоза – 13 ммоль/л, креатинин – 92 мкмоль/л, мочевина – 5,1 ммоль/л, общий холестерин – 3,1 ммоль/л, АСТ – 20 г/л, ИЛ-6 – 340 пг/мл, ЛДГ – 824 Ед/л, Д-димер – 0,8, ПТИ – 85%. При определении прогноза у указанного пациента модель установила вероятность неблагоприятного исхода равную 83,55% (Рисунок 21).

The screenshot shows a web-based clinical prediction tool interface. At the top, there are four input fields: Пол (Мужской), Возраст (70), Сахарный диабет (Да), and Дни от начала заболевания (7). Below these are four more fields: Вес (кг) (98), Рост (см) (170), Индекс массы тела (33.91), and a button labeled 'Рассчитать ИМТ' (Calculate BMI). The next section contains five dropdowns: ИБС (Нет), Гипертоническая болезнь (Да), ХБП (Нет), ХОБЛ (Нет), and Бронхиальная астма (Да). Following this are three rows of two fields each: Инсулинотерапия (Да), Пероральные сахароснижающие препараты (Нет), Терапия глюкокортикоидами (Да); МСКТ органов грудной клетки % (85), Частота дыхания вд/мин (24), Spo2 % (72); Глюкоза ммоль/л (13), Лейкоциты * $10^9/\text{л}$ (3.6), Креатинин мкмоль/л (92), ИЛ-6 пнг/л (340). The next row contains four fields: Мочевая кислота мкмоль/л (0), Общий белок г/л (66), Мочевина мкмоль/л (5.1), Д-димер нг/л (0.8); Холестерин ммоль/л (3.1), АСТ г/л (20), СРБ мг/л (83), ПТИ % (85). At the bottom left is a note: 'Вероятность неблагоприятного исхода' (Probability of不良 outcome) followed by 'Вероятность: 83.55% Высокий риск летального исхода/рекомендована госпитализация/перевод в ОРИТ' (Probability: 83.55% High risk of fatal outcome/recommendation for hospitalization/transfer to ORIT). A blue 'Готово' (Ready) button is at the bottom center.

Рисунок 21 – Предсказание модели по данным клинического примера № 1

Терапевтическая схема включала: антибактериальную терапию (Кларитромицин, Левофлоксацин, Меропенем®), глюкокортикоидную и иммуномодулирующую терапию (Дексаметазон, Артлегия®, Яквинус®), (дексаметазон, артлегия®, яквинус®), антикоагулянтную терапию (Гепарин, Фраксипарин), дезинтоксикационные и симптоматические препараты ((Муколитик (Бромгексин®, Флуимуцил®), калийсберегающий диуретик (Spiронолактон),

ингибитор протонной помпы (Омепразол), антиагрегант (ТромбоАСС®), инсулин короткого действия (Актрапид®), спазмолитик/седативное средство (раствор магния сульфат), метаболический препарат (Цитофлавин®)). Также пациенту проводилось переливание эритроцитарной массы и свежезамороженной плазмы.

В связи с ухудшением состояния на пятые сутки госпитализации пациент был переведен в ОРИТ для проведения интенсивной терапии. Несмотря на проводимые лечебные мероприятия, наблюдалась отрицательная динамика клинической картины. В связи с этим была инициирована неинвазивная, а в дальнейшем и инвазивная вентиляция легких. На тринадцатые сутки стационарного лечения, несмотря на все предпринятые меры, была зарегистрирована остановка сердечной деятельности и констатирована биологическая смерть.

Клинический пример №2. Пациентка С. 41 года поступила на 10-е сутки заболевания с субфебрильной температурой до 38 °C и сухим кашлем с трудноотделяемой мокротой: дебют заболевания характеризовался повышенной слабостью, субфебрильной лихорадкой и кашлем. Контакт с больными COVID-19 отрицает. Обратилась к участковому врачу, была назначена терапия: антибактериальные препараты (Азитромицин, Левофлоксацин), противовирусные средства (Ингавирин®), раствор реамберина, вводимый внутривенно, антиагреганты (Кардиомагнил®), глюкокортикоиды (Дексаметазон), муколитики (Бромгексин®), препараты Омега-3 и витамин D. Лечение не привело к улучшению, подъемы температуры сохранялись, в связи с чем пациентка была госпитализирована. Сопутствующие заболевания: ожирение 1 степени.

При общем осмотре состояние средней степени тяжести, температура тела 36,4°C. Рост 170 см, вес 90 кг, ИМТ 31,14 кг/м². В сознании, в пространстве и времени ориентирована. Кожные покровы и видимые слизистые бледные, но сыпи и отеков нет. Зев не гиперемирован, миндалины не увеличены, налетов нет, дыхание через нос не затруднено. Лимфаденопатия отсутствует, пульс равномерный, ритмичный, с частотой 86 ударов в минуту, АД 120/82 мм рт. ст., усиленное голосовое дрожание в нижних отделах лёгких, жёсткое дыхание, ослабленное в нижних отделах, тахипноэ (ЧДД 20 в минуту), сухой кашель с

трудноотделяемой мокротой, сатурация на воздухе до 97% под кислородной поддержкой, без признаков патологии ЖКТ и мочевыделительной системы.

МСКТ лёгких выявила зоны понижения пневматизации легочной ткани по типу «матового стекла» (65% объёма).

При поступлении в лабораторных анализах: эритроциты – $4,94 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – 124 г/л, тромбоциты – $194 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты – $4,4 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ – 28 мм/час, общий белок – 68 г/л, СРБ – 59 мг/л, ферритин – 48,2 нг/мл, глюкоза – 5,0 ммоль/л, креатинин – 90 мкмоль/л, мочевина – 4,9 ммоль/л, мочевая кислота – 340 мкмоль/л, АСТ – 32 г/л, ЛДГ – 304 Ед/л, ИЛ-6 – 5,5 пг/мл, Д-димер – 0, ПТИ – 85%.

При определении прогноза заболевания у указанного пациента модель установила вероятность неблагоприятного исхода равную 40,05% (Рисунок 22).

The screenshot displays a user interface for a medical prediction model. It consists of a grid of input fields and dropdown menus. The top row contains demographic information: Пол (Женский), Возраст (41), Сахарный диабет (Нет), and День от начала заболевания (10). Below this is a row for body measurements: Вес (кг) (90), Рост (см) (170), Индекс массы тела (31,14), and a 'Рассчитать ИМТ' button. The next section contains chronic conditions: ИБС (Нет), Гипертоническая болезнь (Нет), ХБП (Нет), ХОБЛ (Нет), and Бронхиальная астма (Нет). Further down are treatments: Инсулинотерапия (Нет), Пероральные сахароснижающие препараты (Нет), and Терапия глюкокортикоидами (Да). The following row includes vital signs: МСКТ органов грудной клетки (%) (65), Частота дыхания вд\мин (20), and Spo2 % (97). The next section lists laboratory results: Глюкоза ммоль\л (5), Лейкоциты $\times 10^9/\text{л}$ (4,4), Креатинин мкмоль\л (90), ИЛ-6 пнг\л (5,5), Мочевая кислота мкмоль\л (340), Общий белок г\л (68), Мочевина ммоль\л (4,9), Д-димер нг\л (0), Холестерин ммоль\л (0), АСТ г\л (32), СРБ мг\л (59), and ПТИ % (85). At the bottom left is a note: 'Вероятность неблагоприятного исхода' followed by 'Вероятность: 40,05% Низкий риск летального исхода/возможно динамическое наблюдение'. A blue 'Готово' button is located at the bottom center.

Рисунок 22 – Предсказание модели по данным клинического примера № 2

По данным истории болезни пациентке в стационаре проводилось лечение: антибактериальная терапия (Цефтазидим®), антикоагулянты (Гепарин), глюкокортикоиды (Дексаметазон), муколитики (Флуимуцил®), антиагрегант

(ТромбоАСС®), бета-адреноблокатор (Бисопролол®), анксиолитик (Атаракс®), калийсберегающий диуретик (Спиронолактон®). На 10 день стационарного лечения в связи с улучшением самочувствия пациентка была выписана и даны рекомендации для амбулаторного лечения и наблюдения.

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 новой коронавирусной инфекции, развившаяся в 2020 г., превратилась в дальнейшем в глобальный кризис здравоохранения [25,85,121]. Она привела не только к высокой заболеваемости, но и к высочайшим показателям смертности во всем мире [47]. Всемирная организация здравоохранения оценила общее число смертей, прямо или косвенно связанных в 2020 и 2021 годах с пандемией COVID-19 (описываемое как «избыточная смертность»), примерно в 15 миллионов человек [9,46]. В период пандемии COVID-19 возросла потребность в разработке эффективных алгоритмов для быстрого и рационального определения показаний к госпитализации пациентов, что стало актуальной задачей для врачей и медицинских работников всех уровней системы здравоохранения. На раннем этапе пандемии COVID-19 госпитализация пациентов осуществлялась без должного учёта степени тяжести заболевания, возрастных особенностей и сопутствующих патологий. Подобный подход в дальнейшем обусловил необходимость создания эффективных систем стратификации риска. Этот факт и количество летальных случаев во время описываемой пандемии определили необходимость всестороннего рассмотрения вопросов, способных уменьшить высокий уровень смертности. Для решения этой задачи всё чаще стали использоваться сложные математические модели с использованием классических статистических методов и искусственного интеллекта [2,89]. Эти модели могут анализировать многочисленные медицинские параметры, обучаясь на архивных данных историй болезни пациентов, выявлять сложные корреляционные связи и предсказывать вероятные сценарии.

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).

Многочисленные исследования подтверждают, что основные факторы риска летальности при COVID-19 включают пожилой возраст (>65 лет), мужской пол, определенную этническую принадлежность, а также сопутствующие сердечно-

сосудистые заболевания, метаболические заболевания и хроническая обструктивная болезнь легких [29,51,79, 88,95,108,113,122,126].

В результате проведенного анализа были установлены значимые предикторы неблагоприятных исходов COVID-19 у лиц с сахарным диабетом и ожирением. Этими предикторами оказались: возраст пациента, его половая принадлежность (мужской), а также бремя коморбидности, оцениваемое по количеству сопутствующих патологий.

Возраст являлся одним из важнейших предикторов тяжелого течения и неблагоприятных исходов при COVID-19 в группах сравнения пациентов с сахарным диабетом. В нашем исследовании был установлен факт значимого различия между медианным возрастом умерших (66 лет) пациентов с сахарным диабетом и без сахарного диабета (62 года), что свидетельствует о значительной уязвимости пожилых пациентов с сахарным диабетом. Вероятность выжить у пациентов с COVID-19 независимо от сопутствующей патологии прогнозировалась с чувствительностью 65% и специфичностью 68,8% по данным ROC-анализа (площадь под ROC-кривой составила $0,705 \pm 0,023$ с 95%ДИ: 0,659 – 0,750) при пороговом значении возраста младше 66 лет.

Поскольку с возрастом чаще всего наблюдается увеличение частоты коморбидных состояний, создаются условия для увеличения уровня смертности. Коморбидный фон пациентов с COVID-19 и сахарным диабетом, участвовавших в нашем исследовании, характеризовался высокой частотой сердечно-сосудистой патологии. Доминирующую позицию занимала артериальная гипертензия (82,2%), отражая взаимосвязь между метаболическими нарушениями и дисфункцией эндотелия. Ишемическая болезнь сердца и хроническая сердечная недостаточность были диагностированы у 20% и 17,5% пациентов соответственно, свидетельствуя о повышенном риске кардиальных осложнений. Различные аритмии наблюдались в 13,7% случаев. Примечательно, что ожирение различной степени тяжести было констатировано почти у половины исследуемых (49,8%), усугубляя метаболические нарушения и воспаление. Интересно то, что среди инфицированных COVID-19 пациентов с тяжелым коморбидным статусом

(страдающие двумя и более сопутствующими заболеваниями при отсутствии компенсации одного из состояний) уровень смертности был равен почти 30%. Полученные данные подтверждают экспертные мнения о негативном влиянии коморбидной патологии на течение COVID-19, при этом наличие нескольких хронических заболеваний рассматривается как отдельный значимый предиктор риска летального исхода. [13,14,42,105].

Пол пациента существенно влиял на исходы COVID-19 при сахарном диабете. Мужчины с сахарным диабетом умирали значительно чаще, чем женщины: летальность составила 40,2% против 25,3% соответственно ($p<0,001$). Таким образом, мужской пол является независимым фактором риска неблагоприятного исхода COVID-19 у больных сахарным диабетом. Проведенные ранее исследования также указывают на значительные различия по половому признаку, что может требовать персонализированного подхода в лечении [88].

Результаты анализа данных мультиспиральных компьютерных томографий органов грудной клетки, выполненных первично и в динамике, подтвердили значимые различия в объеме поражения легочной ткани ($p<0,001$ в обоих случаях) между группами пациентов с сахарным диабетом и без него, что свидетельствует о более тяжелом течении пневмонии у данной категории больных. Так, медианное значение объема поражения у выздоровевших пациентов в группе с сахарным диабетом составила 30% ($Q_1=20$; $Q_3=36$) по отношению к умершим – 45% ($Q_1=25$; $Q_3=64$). А при проведении повторной мультиспиральной компьютерной томографии легких обнаружилась значимая разница в пользу увеличения медианного значения объема поражения легочной ткани в 2 раза у пациентов с сахарным диабетом при практически неизменном значении этого показателя у пациентов без сахарного диабета. Это свидетельствует о более тяжёлом поражении органов дыхания у пациентов с сахарным диабетом, что может объяснить ухудшение прогноза. Таким образом, можно утверждать, что в регионе исследования пациенты с ранее установленным сахарным диабетом 2 типа, имели большую вероятность летального исхода, в связи с большим процентом поражения легочной ткани первично и в динамике.

Вместе с тем, до сих пор не сформировано единое заключение о частоте и клинической значимости многих нарушений, которые возникают при сочетании новой коронавирусной инфекции, сахарного диабета и ожирения. Существует мнение о взаимонаправленном воздействии друг на друга этих патологических состояний и очевидного усугубления тяжести состояния и уровня летальности [45,85,121]. Также одной из приоритетных задач исследования являлось проведение детального клинико-эпидемиологического анализа особенностей течения COVID-19 у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом и ожирением, проживающих в Кабардино-Балкарской республике. Кроме того, предполагалось уточнение основ патофизиологического влияния коморбидного сочетания различных нозологических форм на развитие и прогрессирование характерных воспалительных, коагуляционных и метаболических дисфункций, что имеет ключевое значение для оптимизации стратегий ведения данной категории больных.

При проведении анализа корреляции летальности от гликемии натощак при поступлении были установлены существенные различия ($p<0,001$): медиана гликемии натощак у умерших пациентов с сахарным диабетом был значимо выше и равна 11,6 ммоль/л, в отличие от гликемии умерших пациентов без сахарного диабета – 6,85 ммоль/л соответственно. Определение уровня глюкозы в крови на момент исследования является важной составляющей мониторирования пациентов с сахарным диабетом, находящихся в остром состоянии или госпитализированных по поводу COVID-19.

Анализ получаемой пациентами сахароснижающей терапии показал, что в группе «летальный исход» пациенты значимо реже получали адекватную терапию по сахарному диабету, что чаще всего было обусловлено низкой комплаентностью и отсутствием приверженности к терапии, назначенной амбулаторно. С учетом полученных результатов можно предположить, что гипергликемия играет значимую роль в исходе заболевания и может являться предиктором неблагоприятного исхода COVID-19.

ROC-анализ выявил значимые предикторы летальности у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, сахарным диабетом и ожирением: интерлейкин-6,

лейкоциты, холестерин, общий белок, мочевая кислота, креатинин, мочевина, Д-димер, аспартатаминотрансфераза, протромбиновый индекс и С-реактивный белок. По мере нарастания гиперкоагуляции, гипергликемии и активности воспалительных маркеров, которые свидетельствуют о более выраженных коагулопатиях при COVID-19 и метаболических заболеваниях, наблюдалось и более тяжелое течение заболевания с увеличением количества летальных случаев. Схожие маркеры и выводы получены в работах зарубежных коллег [102]. Также очевидно, что антитромботическое лечение и применение патогенетической терапии у больных с сочетанной патологией должно быть достаточно интенсивным и продолжительным [65].

Анализ временных характеристик развития COVID-19 от начала симптоматики до госпитализации выявил статистически значимые различия между группами пациентов с впервые диагностированным сахарным диабетом. Было установлено, что у пациентов с летальным исходом госпитализация происходила в более ранние сроки (медиана – 6 дней) по сравнению с выздоровевшими (медиана – 8 дней). Данное наблюдение позволяет предположить, что дебют COVID-19 у пациентов с впервые диагностированным сахарным диабетом может характеризоваться более агрессивным течением, что обуславливает необходимость экстренной госпитализации. На основании полученных данных, день госпитализации можно рассматривать как статистически значимый прогностический маркер летальности.

Полученные данные свидетельствуют о том, что сахарный диабет и ожирение следует рассматривать как значимые факторы, ассоциированные с повышенным риском тяжелого течения и неблагоприятного исхода COVID-19. Патогенетическое влияние данных эндокринных нарушений на течение вирусной инфекции, вероятно, реализуется через множество различных механизмов. Разработанная модель стратификации риска потенциально позволяет оптимизировать распределение ресурсов системы здравоохранения и, как следствие, улучшить клинические исходы у данной группы пациентов за счет своевременной специализированной помощи.

Примененный комплексный подход к анализу клинико-лабораторных и инструментальных данных когорты пациентов с коморбидностью COVID-19, сахарного диабета и ожирения позволил разработать прогностическую модель, основанную на технологиях искусственного интеллекта. Полученная модель и программа для электронной вычислительной машины «Калькулятор оценки исхода COVID-19 с учётом наличия сахарного диабета, ожирения и других распространённых неинфекционных заболеваний» демонстрируют высокую предиктивную способность в отношении неблагоприятных исходов, достигая 96% точности при индивидуальной оценке рисков [20]. С целью прогнозирования искусственным интеллектом возможного исхода заболевания COVID-19 и учета всех возможных факторов, способных влиять на уровень летальности пациентов, нами были выделены следующие предикторы: возраст; пол; день от начала заболевания; индекс массы тела; наличие ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, хронической болезни почек, хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астмы; получаемая терапия (инсулинотерапия, пероральные сахароснижающие препараты, глюкокортикоиды); показатели лейкоцитов, глюкозы, холестерина, мочевой кислоты, креатинина, мочевины, аспартатаминотрансферазы, С-реактивного белка, интерлейкина-6, общего белка, протромбинового индекса, Д-димера; мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки (% поражения); частота дыхательных движений; сатурация (SpO_2).

Преимущество разработанной нами модели заключается в том, что благодаря сочетанию классических методов статистики и методов машинного обучения при отборе показателей, предрасполагающих к летальному исходу, стала возможной идентификация оптимального набора наиболее информативных и статистически значимых предикторов, ассоциированных с высоким риском неблагоприятного исхода COVID-19 у пациентов с разнообразными сопутствующими патологическими состояниями. Способность модели с высокой точностью предсказывать вероятность неблагоприятного исхода COVID-19 может содействовать принятию правильных и рациональных решений и, как результат

дать «инструмент» для персонализированного подхода к группе пациентов высокого риска. Продолжение исследования на больших популяциях пациентов в перспективе помогло бы оценить прогностическую ценность выявленных предикторов неблагоприятных исходов, в том числе с различными респираторными вирусными поражениями. Разработанная модель машинного обучения с применением современных методов искусственного интеллекта может стать прототипом в будущем в условиях схожих респираторных инфекционных эпидемий, эффективно использовать имеющиеся ресурсы и значительно способствовать уменьшению смертности среди уязвимых групп пациентов.

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 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 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 мониторинга 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 СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

БА – бронхиальная астма

ВАК – высшая аттестационная комиссия

ВБВНК – варикозная болезнь вен нижних конечностей

ВВП – валовый внутренний продукт

ВГ – вариабельность гликемии

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВМР МЗ – временные методические рекомендации министерства здравоохранения

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГБ – гипертоническая болезнь

ГБУЗ – государственное бюджетное учреждение здравоохранения

ГКС – глюкокортикоиды

ДИ – доверительный интервал

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИЗ – инфекционные заболевания

ИИ – искусственный интеллект

ИЛ-6 – интерлейкин-6

ИМТ – индекс массы тела

КБГУ – Кабардино-Балкарский государственный университет

КБР – Кабардино-Балкарская республика

КТ – компьютерная томография

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

МАНК – метод амплификации нуклеиновых кисло-

Ме – медиана

МНО – международное нормализованное отношение

МКБ – мочекаменная болезнь

МО – машинное обучение

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких

НКИ – новая коронавирусная инфекция

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ООН – организация объединенных наций

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОШ – отношение шансов

ПВТ – противовирусная терапия

ПССП – пероральные сахароснижающие препараты

ПТИ – протромбиновый индекс

РИНЦ – Российский индекс научного цитирования

РНК – рибонуклеиновая кислота

Росстат – Федеральная служба государственной статистики

РФ – Российская федерация

СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

США – Соединённые Штаты Америки

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ФГБОУ ВО – Федеральное государственное бюджетное образовательное

учреждение высшего образования

ХБП – хроническая болезнь почек

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЦПБ – Центр по профилактике и борьбе

ЧДД – частота дыхательных движений

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЩЖ – щитовидная железа

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЭВМ – электронная вычислительная машина

ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота

ЭКГ – электрокардиография

ЭМК – электронная медицинская карта

API – Application Programming Interface

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

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

CV – коэффициент вариации

IDF – International Diabetes Federation

ML – Machine Learning

RFE – Recursive Feature Elimination

ROC-анализ – receiver operating characteristic (рабочая характеристика приёмника)

SD – стандартное отклонение

SVM – Support Vector Machine

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. COVID-19 и дисфункция печени: современные идеи и новые терапевтические стратегии / Е.А. Лялюкова, И.В. Долгалёв, Е.Н. Чернышева [и др.] // Лечащий врач. – 2021. – Т. 24. – № 2. – С. 20-25.
2. Возможности и ограничения применения искусственного интеллекта в медицине / А.И. Кузнецов, Е.В. Щепкина, Т.В. Сушинская [и др.] // Новости клинической цитологии России. – 2023. – Т. 27. – № 2. – С. 18-24.
3. Возможности информационных систем в прогнозировании исходов новой коронавирусной инфекции COVID-19 / И.В. Демко, Е.Е. Корчагин, О.А. Черкашин [и др.] // Медицинский Совет. – 2022. – № 4. – С. 42-50.
4. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9 (26.10.2022).
[Электронный ресурс].
URL:https://static0.Minzdrav.Gov.Ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/MP_COVID-19_%28v.9%29.Pdf. (дата обращения 25.03.2025)

5. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10 (08.02.2021). [Электронный ресурс].
URL:https://static-0.Minzdrav.Gov.Ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/Временные_MP_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.Pdf.

6. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11 (07.05.2021).
[Электронный ресурс].
URL:<https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=392173&ysclid=m4qxuda5ai493339732>.

7. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 12 (21.09.2021).

[Электронный ресурс].

URL:https://static.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/058/075/original/BMP_COVID-19_V12.pdf.

8. Глобальный доклад по диабету [Электронный ресурс]. – Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2018. – 88с.

URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/275388/9789244565254-rus.pdf>

9. Горошко, Н.В. Основные причины избыточной смертности населения в России в условиях пандемии COVID-19 [Электронный ресурс] / Н.В. Горошко, С.В. Пацала // Социальные аспекты здоровья населения. – 2021. – Т. 67. – № 6. – URL: <https://vestnik.mednet.ru/content/view/1315/30/lang,ru/>

10. Гусев, А.В. Перспективы нейронных сетей и глубокого машинного обучения в создании решений для здравоохранения / А.В. Гусев // Врач и информационные технологии. – 2017. – № 3. – С. 92–105.

11. Дедов, И.И. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование Nation) / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, Г.Р. Галстян // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19, № 2. – С. 104-112.

12. Искусственный интеллект: автоматизированный анализ текста на естественном языке для аудита радиологических исследований / С.П. Морозов, А.В. Владзимирский, В.А. Гомболевский [и др.] // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2018. – Т. 99. – № 5. – С. 253–258.

13. Коронавирусная инфекция COVID-19 и коморбидность / Н. Митьковская, Е. Григоренко, Д. Рузанов, Т. Статкевич // Наука и инновации. – 2020. – № 7. – С. 50–60.

14. Международный регистр “Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS COV-2 (АКТИВ SARS-COV-2)”: анализ 1000 пациентов / Г. П. Арутюнов, Е. И. Тарловская, А. Г. Арутюнов [и др.]

- // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25. – № 11. – С. 98-107.
15. Мировая статистика здравоохранения 2012. Доклад ВОЗ. [Электронный ресурс] – Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2013. – 180с. URL: http://apps.Who.Int/iris/bitstream/10665/44844/8/9789244564448_rus.Pdf
16. Особенности эпидемического процесса COVID-19 в каждую из пяти волн заболеваемости в России / Л. С. Карпова, А. Б. Комиссаров, К. А. Столяров [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2023. – Т. 22. – № 2. – С. 23-36.
17. Прогнозирование длительности стационарного лечения пациентов с COVID-19 / В.В. Цветков, И.И. Токин, Д.А. Лиознов, Е.В. Венеев // Медицинский совет. – 2020. – № 17. – С. 82-90.
18. Прогнозирование исходов COVID-19 у пациентов с продвинутыми стадиями ВИЧ-инфекции: подход, основанный на создании предсказательной модели / А.Э. Цыганкова, В.П. Чуланов, А.Н. Герасимов [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2024. – Т. 29. – №1. – С. 5-17.
19. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022661959 Российской Федерации. Калькулятор прогнозирования летального исхода у пациентов с COVID-19: № 2022661475; заявл. 22.06.2022; опубл. 28.06.2022. / А. О. Конради, И. Н. Корсаков, Т. Л. Каронова [и др.]; заявитель федеральное государственное бюджетное учреждение «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.
20. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2025665305 Российской Федерации. 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.
21. Семенов, А.В. Рожденная в Ухане: уроки эпидемии COVID-19 в Китае / А.В. Семенов, Н.Ю. Пшеничная // Инфекция и иммунитет. – 2020. – Т. 10. – № 2. – С. 210-220.
22. Сравнение первых трех волн пандемии COVID-19 в России (2020–2021 гг.) /

- Л.С. Карпова, К.А. Столяров, Н.М. Поповцева [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2022. – Т. 21. – № 2. – С. 4-16.
23. Федеральная служба государственной статистики. Здравоохранение в России 2021г. [Электронный ресурс].
URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/13218>.
24. A survey of deep learning and its applications: a new paradigm to machine learning / S. Dargan, M. Kumar, M.R. Ayyagari, G. Kumar // Arch Comput Methods Eng. – 2020. – Vol. 27. – P. 1071–1092.
25. Açıkgöz, Ö. The early impact of the Covid-19 pandemic on the global and Turkish economy / Ö. Açıkgöz, A. Günay // Turkish journal of medical sciences. – 2020. – Vol. 50. – N. SI-1. – P. 520-526.
26. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score as a Predictor of Hospital Mortality in Patients of Coronavirus Disease 2019 / X. Zou, S. Li, M. Fang [et al.] // Crit Care Med. – 2020. – Vol. 48. – N 8. – P. 657-665.
27. Artificial Intelligence Predicts Severity of COVID-19 Based on Correlation of Exaggerated Monocyte Activation, Excessive Organ Damage and Hyperinflammatory Syndrome: A Prospective Clinical Study / O. Krysko, E. Kondakova, O. Vershinina [et al.] // Front Immunol. – 2021. – Vol. 12. – P. 715072.
28. Ascent of machine learning in medicine // Nat Mater. – 2019. – Vol. 18. – P. 407.
29. Association between diabetes severity and risks of COVID-19 infection and outcomes / JS. Floyd, RL. Walker, JL. Kuntz [et al.] // J Gen Intern Med. – 2023. – Vol. 38. – N 6. – P. 1484-1492.
30. Association of obesity with disease severity among patients with COVID-19 / M. Kalligerous, F. Shehadeh, E.K. Mylona [et al.] // Obesity. – 2020. – Vol. 28. – P. 1200–1204.
31. Cariou, B. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID19 and diabetes: the CORONADO study / B. Cariou, S. Hadjadj, M. Wargny [et al.] // Diabetologia. – 2020. – Vol. 63. – P. 1500–1515.
32. Carozzi, F. Urban density and COVID-19 / F. Carozzi, S. Provenzano, S. Roth //

IZA Discussion Paper. – 2020. - N. 13440. - URL: <https://ssrn.com/abstract=3643204> (дата обращения: 15.01.2025)

33. Chen, J.H. Machine learning and prediction in medicine—beyond the peak of inflated expectations / J.H. Chen, S.M. Asch // N Engl J Med. – 2017. – Vol. 376. – P. 2507.
34. Cho, H. Obesity and mortality in patients with COVID-19: A meta-analysis of prospective studies / H. Cho, Y. Park, SK. Myung // Asia Pac J Clin Nutr. – 2024. – Vol. 33, N 1. – P. 56-65.
35. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China / J.J. Zhang, X. Dong, Y.Y. Cao [et al.] // Allergy. – 2020. – Vol. 75. – P. 1730– 1741.
36. Clinical characteristics of covid-19 in 104 people with sars-cov-2 infection on the diamond princess cruise ship: A retrospective analysis / S. Tabata, K. Imai, S. Kawano [et al.] // Lancet. Infect. Dis. – 2020. – Vol. 20. – P. 1043–1050.
37. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with covid-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, R. Du [et al.] // The Lancet. – 2020. – Vol. 395. – P. 1054–1062.
38. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.] // Lancet. – 2020. – Vol. 395. – P. 497–506.
39. Clinical Outcomes in Young US Adults Hospitalized With COVID-19 / JW. Cunningham, M. Vaduganathan, BL. Claggett [et al.] // JAMA Intern Med. – 2020. – Vol. 181. – № 3. – P. 379-381.
40. Comorbid diabetes and the risk of disease severity or death among 8807 COVID- 19 patients in China: a meta-analysis / L. Guo, Z. Shi, Y. Zhang [et al.] // Diabetes Res Clin Pract. – 2020. – Vol. 166. – P. 108346.
41. Comorbidities and the risk of severe or fatal outcomes associated with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis / Y. Zhou, Q. Yang, J. Chi [et al.] // Int J Infect Dis. – 2020. – Vol. 99. – P. 47–56.
42. Comorbidities associated with mortality in 31,461 adults with COVID-19 in the United States: A federated electronic medical record analysis / S. L. Harrison, E. Fazio-

- Eynullayeva, D. A. Lane [et al.] // PLoS Med. – 2020. – Vol. 17. – N 9. – P. e1003321.
43. Comparing COVID-19 risk factors in brazil using machine learning: The importance of socioeconomic, demographic and structural factors / P. Baqui, V. Marra, A.M. Alaa [et al.] // Sci. Rep. – 2021. – Vol. 11. – P. 1–10.
44. Comparison of COVID-19 outcomes in patients with type 1 and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis / A. Shafiee, MM. Teymouri Athar, M. Nassar [et al.] // Diabetes Metab Syndr. – 2022. – Vol. 16. – N 6. – P. 102512.
45. Conte, C. Diabetes Mellitus, Energy Metabolism, and COVID-19 / C. Conte, E. Cipponeri, M. Roden // Endocr Rev. – 2024. – Vol. 45, N 2. – P. 281-308.
46. Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. - World Health Organization, 2021. - URL: <https://covid19.who.int/>. 2020. (дата обращения: 05.03.2025)
47. Coronavirus disease (COVID-19) weekly epidemiological update and weekly operational update. – World Health Organization, 2021. – URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports> (дата обращения: 22.05.2025)
48. Coronavirus disease (COVID-19): a systematic review and meta-analysis to evaluate the impact of various comorbidities on serious events / K. Nandy, A. Salunke, SK. Pathak [et al.] // Diabetes Metab Syndr. – 2020. – Vol. 14. – N 5. – P. 1017–1025.
49. Cortes, C. Support-vector networks / C. Cortes, V. Vapnik // Mach Learn. – 1995. – Vol. 20. – P. 273–297.
50. COVID-19 mortality risk assessment: an international multi-center study / D. Bertsimas, G. Lukin, L. Mingardi [et al.] // PloS One. – 2020. – Vol. 15. – P. e0243262.
51. COVID-19 Severity is tripled in the diabetes community: A prospective analysis of the Pandemic's Impact in type 1 and type 2 diabetes / JM. Gregory, JC. Slaughter, SH. Duffus [et al.] // Diabetes Care. – 2021. – Vol. 44. – N 2. – P. 526-532.
52. Dessie, ZG. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients / ZG. Dessie, T. Zewotir // BMC Infectious Diseases. – 2021. – Vol. 21, N 1. – P. 855.
53. Development and external evaluation of predictions models for mortality of covid-

- 19 patients using machine learning method / S. Li, Y. Lin, T. Zhu [et al.] // Neural Comput Appl. – 2020. – P. 13037–13046.
54. Development and external validation of a prognostic multivariable model on admission for hospitalized patients with COVID-19 / J. Xie, D. Hungerford, H. Chen [et al.] // The Lancet. - 2020. - URL: <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3562456>(дата обращения: 17.12.2024).
55. Development and validation of a clinical risk score to predict the occurrence of critical illness in hospitalized patients with COVID-19 / W. Liang, H. Liang, L. Ou [et al.] // JAMA Internal Medicine. – 2020. – Vol. 180. – N 8. – P. 1081–1089.
56. Development and validation of a survival calculator for hospitalized patients with COVID-19 / T.J. Levy, S. Richardson, K. Coppa [et al.]. - <https://doi.org/10.1101/2020.04.22.20075416> (дата обращения: 24.02.2025).
57. Development of a clinical decision support system for severity risk prediction and triage of COVID-19 patients at hospital admission: an international multicentre study / G. Wu, P. Yang, Y. Xie [et al.] // Eur Respir J. – 2020. – Vol. 56. – N 2. – P. 2001104.
58. Diabetes as a risk factor for greater COVID-19 severity and in-hospital death: a meta-analysis of observational studies / A. Mantovani, CD. Byrne, MH. Zheng, G. Targher // Nutr Metab Cardiovasc Dis. – 2020. – Vol. 30. – N 8. – P. 1236–1248.
59. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19 / W. Guo, M. Li, Y. Dong [et al.] // Diabetes Metab Res Rev. – 2020. – P. e3319.
60. Diabetes mellitus and thrombosis / N. Vazzana, P. Ranalli, C. Cuccurullo, G. Davi // Thromb Res. – 2012. – Vol. 129. – P. 371–377.
61. Diabetes mellitus is associated with severe infection and mortality in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis / L. Shang, M. Shao, Q. Guo [et al.] // Arch Med Res. – 2020. – Vol. 51. – N 7. – P. 700–709.
62. Effect of increased BMI and obesity on the outcome of COVID-19 adult patients: a systematic review and meta-analysis / AY. Soeroto, NN. Soetedjo, A. Purwiga [et al.] // Diabetology & Metabolic Syndrome. - 2020. – Vol. 14. – N 6. – P. 1897-904.
63. Effects of long-term exposure to air pollutants on the spatial spread of COVID-19

- in Catalonia, Spain / M. Saez, A. Tobias, M. A. Barceló [et al.] // Environmental research. – 2020. – Vol. 191. – P. 110177.
64. Estimated incidence of coronavirus disease 2019 (COVID-19) illness and hospitalization—United States, February–September 2020 / H. Reese, A. D. Iuliano, N. N. Patel [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2021. – Vol. 72. – N 12. – P. 1010-1017.
65. Experience with tocilizumab in severe COVID-19 pneumonia after 80 days of follow-up: A retrospective cohort study / O. Moreno Pérez, M. Andres, J. M. Leon-Ramirez [et al.] // Journal of autoimmunity. – 2020. – Vol. 114. – P. 102523.
66. External validation of the 4c mortality score among covid-19 patients admitted to hospital in Ontario, Canada: A retrospective study / A. Jones, T. Pitre, M. Junek [et al.] // Sci. Rep. – 2021. – Vol. 11. – P. 1–7.
67. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY / E. J. Williamson, A. J. Walker, K. Bhaskaran [et al.] // Nature. – 2020. – Vol. 584. – N. 7821. – P. 430-436.
68. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study [Электронный ресурс] / C.M. Petrilli, S.A. Jones, J. Yang [et al.] // BMJ. – 2020. – Vol. 369. URL: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1966> (дата обращения: 28.04.2025).
69. Factors associated with mortality in patients with COVID-19 admitted to intensive care: a systematic review and meta-analysis / EH. Taylor, EJ. Marson, M. Elhadi [et al.] // Anaesthesia. – 2021. – Vol. 76. – N 9. – P. 1224-1232.
70. Fauci, AS. Covid-19-navigation the ancharted / AS. Fauci, HC. Lane, RR. Redfeld // N Engl J Med. – 2020. – Vol. 382. – P. 1268–1269.
71. Friedman, J.H. Greedy function approximation: a gradient boosting machine / J.H. Friedman // Ann Stat. – 2001. – Vol. 29. – P. 1189–1232.
72. Gender differences in angiotensin-converting enzyme (ACE) activity and inhibition by enalaprilat in healthy volunteers / P. Zapater, J. Novalbos, S. Gallego- Sandín [et al.] // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2004. – Vol. 43. – P. 737–744.
73. Global Diabetes Prevalence in COVID-19 Patients and Contribution to COVID- 19-

- Related Severity and Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis / R. Li, M. Shen, Q. Yang [et al.] // Diabetes Care. – 2023. – Vol. 46. – N 4. – P. 890-897.
74. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation / A. Simonnet, M. Chetboun, J. Poissy [et al.] // Obesity. – 2020. – Vol. 28. – P. 1195–1199.
75. Ho, T.K. The random subspace method for constructing decision forests / T.K. Ho // IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell. – 1998. – Vol. 20. – P. 832–844.
76. How useful are body mass index and history of diabetes in COVID-19 risk stratification? / S.J. Salvy, G.D. Datta, Q. Yu [et al.] // PLoS ONE. – 2022. – Vol. 17. – P. e0265473.
77. Huang, I. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia - a systematic review, meta-analysis, and meta-regression / I. Huang, MA. Lim, R. Pranata // Diabetes Metab Syndr. – 2020. – Vol. 14, N 4. – P. 395–403.
78. Ilardi A. SARS-CoV-2 in Italy: population density correlates with morbidity and mortality/ A. Ilardi, S. Chieffi, A. Iavarone [et al.] //Japanese Journal of Infectious Diseases. – 2021. – Vol. 74. – N 1. – P. 61-64.
79. Impact of diabetes on COVID-19 mortality and hospital outcomes from a global perspective: an umbrella systematic review and meta-analysis / S. Kastora, M. Patel, B. Carter [et al.] // Endocrinol Diabetes Metab. – 2022. – Vol. 5. – N 3. – P. e00338.
80. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium; 2021. – URL: <https://www.Diabetesatlas.Org>.
81. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis / A. Kumar, A. Arora, P. Sharma [et al.] // Diabetes Metab Syndr. – 2020. – Vol. 14, N 4. – P. 535–545.
82. Is Obesity a Potential Risk factor for Poor Prognosis of COVID-19? / M. Agca, E. Tuncay, E. Yıldırım [et al.] // Infect. Chemother. – 2021. – Vol. 53. – P. 319–331.
83. ISARIC Characterisation Group. At-admission prediction of mortality and pulmonary embolism in an international cohort of hospitalised patients with COVID-19

- using statistical and machine learning methods / M. Mesinovic, XC. Wong, GS. Rajahram [et al.] // Sci Rep. – 2024. – Vol. 14. – N 1. – P. 16387.
84. Izquierdo, J.L. Clinical characteristics and prognostic factors for intensive care unit admission of patients with covid-19: retrospective study using machine learning and natural language processing / J.L. Izquierdo, J. Ancochea, J.B. Soriano // J Med Internet Res. – 2020. – Vol. 22. – P. e21801.
85. Ma, RCW. COVID-19 and diabetes / RCW. Ma, RIG. Holt // Diabet Med. – 2020. – Vol. 37. – P. 723–725.
86. Machine learning based early warning system enables accurate mortality risk prediction for COVID-19 / Y. Gao, G.Y. Cai, W. Fang [et al.] // Nat Commun. – 2020. – Vol. 11. – P. 5033.
87. Machine learning to predict mortality and critical events in covid-19 positive New York city patients: a cohort study / A. Vaid, S. Soman, A.J. Russak [et al.] // J Med Internet Res. – 2020. – Vol. 49. – N 6. – P. 1918–1929.
88. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ITU admission / H. Peckham, NM. de Gruijter, C. Raine [et al.] // Nat Commun. – 2020. – Vol. 11. – N 1. – P. 6317.
89. Managing COVID-19 With a Clinical Decision Support Tool in a Community Health Network: Algorithm Development and Validation / M. P. McRae, I. P. Dapkins, I. Sharif [et al.] // J Med Internet Res. – 2020. – Vol. 22. – №. 8. – P. e22033.
90. Meta-analysis investigating the relationship between clinical features, outcomes, and severity of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pneumonia / J. Li, X. He, Y. Yuan [et al.] // Am J Infect Control. – 2021. – Vol. 49. – N 1. – P. 82–89.
91. Muscle strength and muscle mass as predictors of hospital length of stay in patients with moderate to severe COVID-19: A prospective observational study / S. Gil, W. Jacob Filho, S.K. Shinjo // J. Cachexia Sarcopenia Muscle. – 2021. – Vol. 12. – P. 1871–1878.
92. Nemati, M. Machine-learning approaches in COVID-19 survival analysis and discharge-time likelihood prediction using clinical data / M. Nemati, J. Ansary, N. Nemati

- // Patterns. – 2020. – Vol. 1. – P. 100074.
93. New York Inner City Hospital COVID-19 Experience and Current Data: Retrospective Analysis at the Epicenter of the American Coronavirus Outbreak / V.R. Mani, A. Kalabin, S.C. Valdivieso [et al.] // J Med Internet Res. – 2020. – Vol. 22. – №. 9. – P. e20548.
94. Obesity and COVID-19 severity in a designated hospital in Shenzhen, China / Q. Cai, F. Chen, T. Wang [et al.] // Diabetes Care. – 2020. – Vol. 43. – P. 1392–1398.
95. Obesity and impaired metabolic health increase risk of COVID-19-related mortality in young and middle-aged adults to the level observed in older people: the LEOSS registry / N. Stefan, K. Sippel, M. Heni [et al.] // Front Med (Lausanne). – 2022. – Vol. 9. – P. 875430.
96. Obesity as a Risk Factor for Complications and Mortality in Individuals with SARS-CoV-2: A Systematic Review / MP. de Paula Silva-Lalucci, DCS. Marques, P. Valdés-Badilla [et al.] // Nutrients. – 2024. – Vol. 16. – N 4. – P. 543.
97. Obesity as an independent risk factor for COVID-19 severity and mortality / B. Tadayon Najafabadi, DG. Rayner, K. Shokraee [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2023. – Vol. 5. – N 5. – CD 015201.
98. Obesity is a risk factor for developing critical condition in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis / M. Földi, N. Farkas, S. Kiss [et al.] // Obesity Reviews. – 2020. – Vol. 21. – N 10. – P. e13095.
99. Obesity is associated with increased severity of disease in COVID-19 pneumonia: a systematic review and meta-analysis / Y. Chu, J. Yang, J. Shi [et al.] // European Journal of Medical Research. – 2020. – Vol. 25. – N 1. – P. 64.
100. Poorolajal, J. The global pandemics are getting more frequent and severe / J. Poorolajal // Journal of Research in Health Sciences. – 2021. – Vol. 21. – N 1. – P. e00502.
101. Population risk factors for severe disease and mortality in COVID-19: A global systematic review and meta-analysis / A. Booth, AB. Reed, S. Ponzo [et al.] // PLoS One. – 2021. – Vol. 16. – N 3. – P. e0247461.
102. Potential biomarkers for fatal outcome prognosis in a cohort of hospitalized COVID-

- 19 patients with pre-existing comorbidities / RL. Madera-Sandoval, A. Cérbulo-Vázquez, LA. Arriaga-Pizano [et al.] // Clin Transl Sci. – 2023. – Vol. 16. – N 12. – P. 2687-2699.
103. Predictive accuracy of covid-19 world health organization (who) severity classification and comparison with a bayesian-method-based severity score (epi-score) / C. de Terwangen, J. Laouni, L. Jouffe [et al.] // Pathogens. – 2020. – Vol. 9. – P. 880.
104. Preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with coronavirus disease 2019—United States, February 12–March 28, 2020 / CDC COVID-19 Response Team // Morbidity and Mortality Weekly Report. – 2020. – Vol. 69. – №. 13. – P. 382.
105. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area / S. Richardson, J.S. Hirsch, M. Narasimhan [et al.] // Jama. – 2020. – Vol. 323. – №. 20. – P. 2052-2059.
106. Prevalence of co-morbidities and their association with mortality in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis / AK. Singh, CL. Gillies, R. Singh [et al.] // Diabetes Obes Metab. – 2020. – Vol. 22. – N 10. – P. 1915-1924.
107. Prognosis of COVID-19 in patients with vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis / C. Wang, H. Zhang, M. Zhou [et al.] // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2020. – Vol. 24. – P. 10279–10285.
108. Prognostic factors for mortality, intensive care unit and hospital admission due to SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis of cohort studies in Europe / CI. Vardavas, AG. Mathioudakis, K. Nikitara [et al.] // Eur Respir Rev. – 2022. – Vol. 31. – N 166. – P. 220098.
109. Prospective validation of the 4c prognostic models for adults hospitalised with covid-19 using the isaric who clinical characterisation protocol / S.R. Knight, R.K. Gupta, A.Ho [et al.] // Thorax. – 2021. – Vol. 77. – P. 606-615.
110. Rajkomar, A. Machine learning in medicine / A. Rajkomar, J. Dean, I. Kohane // N Engl J Med. – 2019. – Vol. 380. – P. 1347–1358.
111. Retrospective cohort study of admission timing and mortality following covid-19 infection in England / A. Alaa, Z. Qian, J. Rashbass [et al.] // BMJ Open. – 2020. – Vol.

10. – P. e042712.
112. Risk factors for mortality in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies / M. Parohan, S. Yaghoubi, A. Seraji [et al.] // Aging Male. Aging Male. – 2020. – Vol. 23. – N 5. – P. 1416-1424.
113. Risk factors for poor outcomes in hospitalised COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis / Y. Li, T. Ashcroft, A. Chung [et al.] // J Glob Health. – 2021. – Vol. 11. – P. 10001.
114. Risk of diabetes-associated diseases in subgroups of patients with recent-onset diabetes: a 5-year follow-up study / OP. Zaharia, K. Strassburger, A. Strom [et al.] // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2019. – Vol. 7. – N 9. – P. 684-694.
115. Risk phenotypes of diabetes and association with COVID-19 severity and death: an update of a living systematic review and meta-analysis / S. Schlesinger, A. Lang, N. Christodoulou [et al.] // Diabetologia. – 2023. – Vol. 66. – N 8. – P. 1395-1412.
116. Role of body mass index in outcomes of patients hospitalized with COVID-19 illness / M. Zahid, V. Leung, S.K. Nayudu [et al.] // Obes. Sci. Pract. – 2022. – Vol. 8. – P. 748–756.
117. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study / S. Stringhini, A. Wisniak, G. Piumatti [et al.] // Lancet. – 2020. – Vol. 396. – N 10247. – P. 313-319.
118. Severe obesity is associated with higher in-hospital mortality in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York / L. Palaiodimos, D.G. Kokkinidis, W. Li [et al.] // Metabolism. – 2020. – Vol. 108. – P. 154262.
119. Sex Disparity in the Effect of Obesity in Hospitalized COVID-19 Patients: A Retrospective Cohort Study from the New York City Metropolitan Area / A. Naaraayan, A. Nimkar, S. Pant [et al.] // Cureus. – 2021. – Vol.13. – P. e15235.
120. Shishvan, O.R. Machine intelligence in healthcare and medical cyber physical systems: a survey / O.R. Shishvan, D. Zois, T. Soyata // IEEE Access. – 2018. – Vol. 6. – P. 46419–46494.

121. Singh, AK. COVID-19 and diabetes / AK. Singh, K. Khunti // Annu Rev Med. – 2022. – Vol. 73. – P. 129–147.
122. Stefan, N. Global pandemics interconnected — obesity, impaired metabolic health and COVID-19 / N. Stefan, A.L. Birkenfeld, M.B. Schulze // Nat Rev Endocrinol. – 2021. – Vol. 17. – P. 135–149.
123. The association between BMI and metabolically unhealthy status with COVID-19 mortality: Based on 3019 inpatients from Wuhan, China / J. Zeng, X. Liu, S. Wang [et al.] // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. – 2021. – Vol. 31. – P. 3219–3226.
124. The impact of obesity on COVID-19 complications: A retrospective cohort study. / M. Nakashbandi, R. Maini, P. Daniel, [et al.] // J. Obesity Int. – 2020. – Vol. 44. – P. 1832–1837.
125. The Heavy Burden of Obesity: The Economics of Prevention / Organisation for Economic Cooperation and Development. – 2019. – URL: https://knowledge4policy.ec.europa.eu/publication/heavy-burden-obesity-economics-prevention_en (дата обращения: 15.05.2025)
126. The isolated effect of age on the risk of COVID-19 severe outcomes: a systematic review with meta-analysis / S.K. Romero, D. Reissig, G. Petereit-Haack [et al.] // BMJ Glob Health. – 2021. – Vol. 6. – N 12. – P. e006434.
127. The negative impact of obesity on the occurrence and prognosis of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) disease: a systematic review and meta-analysis / T. Raeisi, H. Mozaffari, N. Sepehri [et al.] // Eating and Weight Disorders. – 2022. – Vol. 27. – N 3. – P. 893–911.
128. The role of Bioelectrical Impedance Analysis in Predicting COVID-19 Outcome / D. Stevanovic, V. Zdravkovic, M. M. Poskurica [et al.] // Front. Nutr. – 2022. – Vol. 9. – P. 906659.
129. The role of inflammation in diabetes: current concepts and future perspectives / S. Tsalamandris, A.S. Antonopoulos, E. Oikonomou [et al.] // Eur Cardiol. – 2019. – Vol. 14. – P. 50.
130. The socio-economic implications of the coronavirus pandemic (COVID-19): A

- review / M. Nicola, Z. Alsafi, C. Sohrabi [et al.] // International journal of surgery. – 2020. – Vol. 78. – P. 185-193.
131. Vital signs assessed in initial clinical encounters predict covid-19 mortality in an nyc hospital system / E. Rechtman, P. Curtin, E. Navarro [et al.] // Sci Rep. – 2020. – Vol. 10. – P. 1–6.
132. Wong, D. W. Spreading of COVID-19: Density matters / D. W. S. Wong, Y. Li // Plos one. – 2020. – Vol. 15. – N 12. – P. e0242398.
133. World Obesity Atlas. - World Obesity Federation; London, UK, 2023.
URL:https://pt.worldobesityday.org/assets/downloads/World_Obesity_Atlas_2023_Report.pdf (дата обращения: 29.04.2025)
134. Wu, Z. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention / Z. Wu, J.M. McGoogan // JAMA. – 2020. – Vol. 323. – N. 13. – P. 1239-1242.