

Губачикова
Амина Муратовна

**ДОЗОЗАВИСИМОЕ ВЛИЯНИЕ МЕТФОРМИНА НА ТЕЧЕНИЕ НОВОЙ
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ
ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

3.1.19. Эндокринология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Нальчик – 2025

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

Научный руководитель:

Журтова Инесса Борисовна, доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

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

Волкова Анна Ральфовна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга, профессор

Ведущая организация:

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

Защита диссертации состоится 11 февраля 2026 года в 13:00 на заседании диссертационного совета 21.1.028.01 (Д 208.054.03) на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2).

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

Автореферат разослан «___»_____2025 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

21.1.028.01 (Д 208.054.03),

кандидат медицинских наук,

доцент

Леонова Ирина Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В начале XXI века человечество столкнулось со множеством новых инфекционных угроз, ранее неизвестных медицине. Появление и распространение этих заболеваний обусловлено сложным взаимодействием антропогенных, экологических и социальных причин. К ключевым из них относятся масштабные изменения в окружающей среде, включая глобальное потепление и разрушение природных экосистем, рост численности населения и его урбанизация. Особенно значимую роль сыграла интенсивная миграция людей – она стала мощным катализатором стремительного трансграничного распространения вирусов, превратив локальные вспышки в глобальные пандемии. С точки зрения эволюционной биологии и вирусологии, появление новых патогенов – неизбежный процесс, обусловленный мутационной изменчивостью микроорганизмов, зоонозными передачами и антропогенным воздействием на экосистемы. Следовательно, человечеству необходимо адаптироваться к этой реальности, вырабатывая стратегии превентивного реагирования (Никифоров В.В. с соавт., 2020).

Коронавирусная болезнь 2019 года (COVID-19) оказала неблагоприятное воздействие на здоровье населения мира и привела более чем к 7 миллионам смертей, став самым значительным глобальным кризисом в области здравоохранения со времен пандемии гриппа 1918 года. С тех пор, как 11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила вирус глобальной пандемией, многие страны пережили многочисленные волны вспышек этого вирусного заболевания и его тяжёлые последствия (AlimA. et al., 2023).

Безусловно, к категории высокого риска неблагоприятного течения COVID-19 относятся пациенты с хроническими заболеваниями, в том числе, с распространёнными сердечно-сосудистыми заболеваниями, хронической обструктивной болезнью лёгких, хроническими заболеваниями почек, сопровождающимися снижением скорости клубочковой фильтрации, а также с сахарным диабетом (Шестакова М.В. с соавт., 2020).

Несмотря на то, что за последние десятилетия появилось множество разных по фармакологическому эффекту сахароснижающих препаратов с доказанной эффективностью, метформин – гипогликемическое средство из группы бигуанидов, появившееся на фармацевтическом рынке еще в 1957 году, по-прежнему, остается наиболее широко применяемым противодиабетическим средством. Это обусловлено как его эффективностью, доступностью и хорошей переносимостью, так и рядом «метаболических» эффектов, доказанных в различных исследованиях. Согласно результатам крупномасштабного Британского проспективного исследования по сахарному диабету (UK Prospective Diabetes Study, UKPDS), метформин демонстрирует значимое улучшение показателей выживаемости в когорте пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Это исследование, являющееся золотым стандартом в диабетологии, предоставило убедительные доказательства кардиопротективного действия данного бигуанида.

Многочисленные клинические наблюдения и мета-анализы подтверждают плейотропные эффекты метформина, включая коррекцию дислипидемии, метаболическое воздействие, кардиоваскулярные эффекты. Особого внимания заслуживает способность метформина модулировать метаболические нарушения у пациентов с ВИЧ-ассоциированной липодистрофией, что подтверждено рандомизированными клиническими исследованиями (JAIDS, 2018). Кроме того, метформин подавляет окислительный стресс, улучшает состояние эндотелия, замедляет процессы старения и тормозит рост некоторых злокачественных опухолей (Моргунов Л.Ю. с соавт., 2014).

Таким образом, накопленные данные доказательной медицины подтверждают значимую роль метформина не только в контроле гликемии, но и в коррекции сопутствующих метаболических нарушений у различных категорий пациентов. С учетом разнообразия фармакологических эффектов метформина, его назначение в рекомендованных дозах может способствовать уменьшению процента тяжёлых случаев COVID-19 у больных с сахарным диабетом 2 типа.

Степень разработанности темы диссертационного исследования

Систематизация представленных материалов в известной поисковой системе биомедицинских данных «PubMed» за период проведения диссертационного исследования позволила выявить 392 полнотекстовые статьи, освещающие вопросы роли метформина при лечении сахарного диабета у пациентов с COVID-19 и, 25 клинических исследований, включая рандомизированные, с применением метформина. Другая более часто посещаемая в России поисковая база данных «elibrary» за тот же период времени ссылается всего лишь на 7 работ по данной теме и на единичные клинические интервенционные исследования.

Так, избирательное изучение отдельных метаанализов и систематических обзоров иностранных учёных продемонстрировали высокую эффективность применения метформина в отношении уменьшения процента летальности и различных осложнений новой коронавирусной инфекции по сравнению с пациентами, получавшими другое лечение или не получавшими его совсем. Однако отсутствуют данные о дозозависимом эффекте метформина на течение новой коронавирусной инфекции у больных с диабетом, что обуславливает актуальность данной диссертационной работы.

Цель исследования

Оценить дозозависимое влияние метформина на тяжесть течения и исход новой коронавирусной инфекции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением путём сравнения клинических проявлений заболевания, лабораторных и инструментальных показателей, наличия сопутствующих заболеваний.

Задачи исследования

1. Изучить клинические особенности групп пациентов с COVID-19, сахарным диабетом 2 типа и ожирением в зависимости от получаемой дозы метформина на догоспитальном этапе.

2. Оценить противовоспалительные эффекты различных доз метформина у пациентов с COVID-19, сахарным диабетом 2 типа и ожирением.
3. Выявить предикторы тяжёлого течения и неблагоприятного исхода новой коронавирусной инфекции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением.
4. Проанализировать клиническую значимость приема метформина на догоспитальном этапе у пациентов с COVID-19, сахарным диабетом 2 типа и ожирением путём исследования взаимосвязи тяжёлого течения новой коронавирусной инфекции и уровня летальности в зависимости от суточной дозы метформина.

Научная новизна

Научная новизна диссертационной работы заключается в исследовании дозозависимого влияния метформина, назначенного в качестве лечения сахарного диабета задолго до госпитализации по поводу COVID-19, на тяжесть заболевания и его исход, а также в глубоком анализе потенциальных противовоспалительных свойств данного лекарственного средства.

Доказан благоприятный дозозависимый эффект приема метформина на частоту осложнений и летальных исходов у пациентов с COVID-19, сахарным диабетом 2 типа и ожирением. Показаны обратные корреляции степени воспалительных изменений крови и процента поражения лёгких при COVID-19 с суточной дозой метформина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением.

Теоретическая и практическая значимость

Выявленные в ходе данного диссертационного исследования противовоспалительные дозозависимые эффекты метформина, а также его множественные ранее доказанные плеiotропные свойства приобретают особую значимость у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением в условиях распространения не только новой коронавирусной инфекции, но и в случае возникновения новых вспышек схожих по патогенезу инфекционных заболеваний. Полученные данные позволяют оптимизировать сахароснижающую терапию у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением на амбулаторном этапе, и в случае отсутствия противопоказаний и хорошей переносимости в качестве первой линии отдать предпочтение метформину в дозах, оказывающих как значимое гипогликемическое действие, так и комплекс метаболических эффектов. В свою очередь, именно правильно подобранная доза метформина может оказать влияние на тяжесть развития новой коронавирусной инфекции, потенциально уменьшив частоту тяжёлых форм COVID-19, и на исход заболевания.

Методология и методы исследования

С целью достижения цели, поставленной в диссертационной работе, и решения задач были использованы методы клинического обследования, а также

прогрессивные лабораторные и инструментальные исследования. Обработка полученных данных выполнена с применением классических методов статистического анализа. Протокол исследования получил одобрение локального этического комитета Кабардино-Балкарского государственного университета имени Х.М. Бербекова 9 декабря 2024 года (протокол №3).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Пациенты с коронавирусной инфекцией и сахарным диабетом 2 типа и ожирением, получавшие суточные дозы метформина ≥ 1700 мг на догоспитальном этапе в течение длительного времени, продемонстрировали меньший процент тяжёлого течения инфекционного заболевания и летального исхода.
2. Результаты исследования свидетельствуют о потенциальном противовоспалительном действии метформина при COVID-19, которое выражается в снижении концентрации в крови маркеров воспаления (уровень лейкоцитов, скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок, интерлейкин-6) и меньшим объёмом поражения лёгких по данным компьютерной томографии, при приеме препарата в дозе ≥ 1700 мг/сутки в течение длительного времени до инфицирования у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением.
3. Контроль гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением имеет одну из основных ролей в определении прогноза течения и исхода новой коронавирусной инфекции.
4. Наличие избыточной массы тела по мере увеличения степени ожирения у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и новой коронавирусной инфекцией значимо усугубляет тяжесть течения заболевания и повышает вероятность летального исхода.

Степень достоверности и апробация результатов

Апробация диссертации состоялась на межкафедральном заседании Медицинской академии ФГБОУ ВО «КБГУ им. Х.М. Бербекова» и сотрудниками ГБУЗ «ГКБ №1» г.о. Нальчик 25 декабря 2024 г. (протокол №18 от 25 декабря 2024 г.).

Ключевые аспекты диссертационного исследования были представлены на следующих научных мероприятиях: Международная 52-я, 53-я и 54-я научно-практическая конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Актуальные вопросы медицины» (Нальчик, 2022 г., 2023 г., 2024 г.); а также на X (XXXI) Национальном диабетологическом конгрессе с международным участием «Сахарный диабет – неинфекционная пандемия XXI века. Макро- и микрососудистые осложнения. Вопросы междисциплинарного взаимодействия» (Москва, 27-30 мая 2025 г.).

Внедрение результатов исследования в практику

Доказательные данные, полученные в ходе работы над диссертацией, применяются в образовательных программах кафедры госпитальной терапии

Медицинской академии ФГБОУ ВО «КБГУ им. Х.М. Бербекова». Материалы включены в учебный план предмета "Поликлиническая терапия" для студентов 5-6 курсов, обучающихся по специальности "Лечебное дело", а также для ординаторов и аспирантов соответствующего направления подготовки.

Личный вклад автора

Автор работы лично провел большой ретроспективный анализ архивной документации, а также набор пациентов в исследуемые группы, участвовал в систематизации данных анамнеза, оценил результаты дополнительных лабораторных и инструментальных исследований, проанализировал схемы лечения и исходы заболевания COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением. Автор проработал и систематизировал большой объём современной медицинской научной литературы по исследуемой теме, самостоятельно произвел статистический анализ материала, полученного в результате проведённого научного исследования.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ в центральной медицинской печати и материалах конференций, в том числе 4 публикации в изданиях, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией, 7 – в Российском индексе научного цитирования.

Объём и структура

В диссертации, содержащей 136 страниц, соблюдена общепринятая структура научного труда. Работа включает в себя следующие разделы, расположенные в логической последовательности: вводная часть, обзор существующих исследований по теме, подробное описание использованных материалов и методологии, итоговое заключение, конкретные выводы, практические предложения по применению полученных результатов, оценку уровня разработанности рассматриваемой проблематики и список использованной литературы, насчитывающий 112 наименований (среди которых 18 работ отечественных авторов и 94 – зарубежных). Иллюстративный материал представлен в виде 38 таблиц и 25 графических изображений, наглядно демонстрирующих результаты проведенных исследований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объект и дизайн исследования

Проведён ретроспективный анализ историй болезни пациентов, госпитализированных с марта 2020 г. по март 2021 г. в Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями» Министерства здравоохранения Кабардино-Балкарской Республики. Для отбора пациентов в исследование были применены следующие критерии:

Критерии включения: пациенты с подтвержденной инфекцией COVID-19; мужчины и женщины старше 45 лет; пациенты с СД 2 типа и ожирением I-III

степени, получавшие метформин и другие ПССП не менее 2 лет; длительность СД 2 типа от 2 до 25 лет.

Критерии не включения: пациенты с ИМТ > 45 кг/м²; СД 1 типа; инсулинотерапия как основной вид лечения до госпитализации; хронические заболевания почек со снижением СКФ < 45 мл/мин; тяжёлая печеночная недостаточность, нарушение функции печени; хроническая сердечная недостаточность с нестабильными показателями гемодинамики (функциональный класс по NYHA III-IV); АГ с кризовым течением и/или резистентная к терапии антигипертензивными препаратами, АГ 3 степени; острая сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда; аортокоронарное шунтирование в анамнезе; острые состояния, протекающие с риском развития нарушения функции почек (хроническая или тяжёлая диарея, приступы многократной рвоты), инфекционные заболевания тяжёлой степени (например, дыхательных или мочевыводящих путей), шок; хронический алкоголизм, острая алкогольная интоксикация; беременность; лактацидоз (в том числе в анамнезе).

Было проанализировано 1270 историй болезни пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19, путем обнаружения нуклеиновых кислот SARS-CoV-2 в мокроте и мазках из горла методом полимеразной цепной реакции. Для исследования дозозависимого влияния метформина на особенности клинического течения и тяжесть COVID-19 у пациентов с СД 2 типа и ожирением были сформированы две группы пациентов: основная группа (I группа) – 140 пациентов с СД 2 типа и ожирением на комбинированной сахароснижающей терапии и контрольная группа (II группа) – 84 пациента с СД 2 типа и ожирением, получающих только метформин. Этапы отбора пациентов для основной и контрольной групп представлены на рисунке 1.

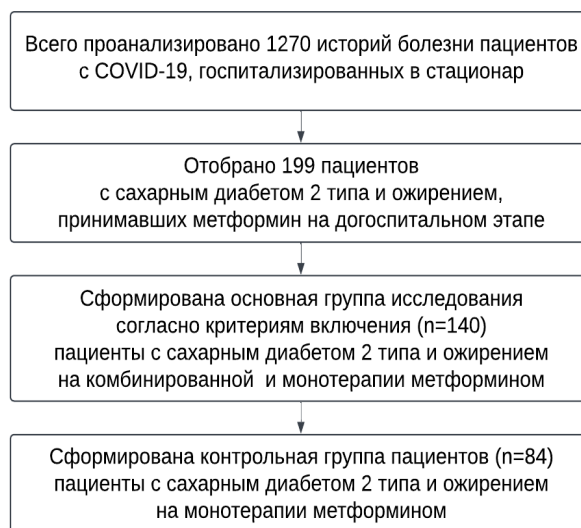


Рисунок 1 – Этапы отбора пациентов для основной и контрольной группы

В зависимости от суточной дозы метформина, принимаемой до госпитализации по поводу COVID-19, все участники исследования были разделены на две группы: группа пациентов на низкой дозе метформина – 500-1000 мг и группа пациентов на высокой дозе метформина – 1700-2000 мг. Пациенты с промежуточными дозами метформина были исключены из

исследования для выявления наглядной корреляционной связи тяжести течения и исхода COVID-19 в зависимости от малых и больших доз метформина.

Всем пациентам проводился клинико-лабораторный мониторинг вплоть до наступления исхода заболевания «выздоровление» или «смерть», включавший исследование воспалительных маркеров крови (общий анализ крови, СРБ, интерлейкин-6, ферритин), уровень глюкозы натощак и постпрандиально, показатели коагулограммы. Участники исследования получали стандартную терапию новой коронавирусной инфекции в соответствии с принятыми стандартами терапии и утверждённому протоколу, включая меры по диете (Временные методические рекомендации, версия 6 от 28.04.2020 г., версия 7 от 03.06.2020 г., версия 8 от 03.09.2020 г., версия 9 от 26.10.2020 г., версия 10 от 08.02.2021 г.), а также терапию глюкокортикостероидами, антибактериальную и антикоагулянтную терапию в равнозначных дозах. Пациенты с ССЗ и высоким риском осложнений исходно получали статины, антиагреганты, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, иАПФ или блокаторы ангиотензиновых рецепторов I типа при наличии АГ, ИБС и ХСН.

Для оценки взаимосвязи степени изменения лёгочной ткани при COVID-19 и принимаемой суточной дозы метформина исследуемые пациенты также были поделены на группы по проценту поражения лёгких по данным компьютерной томографии (КТ). Лёгкая степень (КТ1) диагностировалась при поражении до 25% лёгочной ткани, среднетяжёлая степень (КТ2) – при поражении от 25% до 50%, тяжёлая степень (КТ3) – при поражении от 50 до 75%, и критическая степень (КТ4) – при поражении более 75% лёгочной ткани.

По результатам собранных данных был проведён анализ с помощью методов классической статистики. Для описания разных значений категориальных данных вычислялись абсолютные частоты и проценты от общего количества наблюдений. Обработка категориальных данных проводилась с использованием таблиц частот, таблиц сопряженности, критерия Хи-квадрат или точного критерия Фишера (в случае малого числа наблюдений). Для количественных данных выполнялась проверка нормальности данных с помощью критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Количественные переменные описывались через среднее значение и стандартное отклонение $M(SD)$, а также при помощи медианы, 25 и 75 квантилей Me (Q_{25} ; Q_{75}). Для сравнения групп по нормально распределённым данным использовались критерии t-test или ANOVA (однофакторный дисперсионный анализ), post-hoc анализ проводился с помощью критерия Тьюки. Для данных, распределение которых отличаются от нормального, использовались критерии Манна-Уитни или Краскела-Уоллиса при сравнении 3-х и более групп. Динамика нормально распределённых показателей оценивалась с помощью критерия ANOVA Repeated (дисперсионный анализ для повторных наблюдений), для показателей с распределением, отличным от нормального – критерий Вилкоксона для зависимых выборок. Для оценки совместной взаимосвязи факторов заболевания и исхода (тяжесть заболевания, смерть) использовался метод бинарной логистической регрессии. Прогностическая оценка модели логистической регрессии проводилась при помощи ROC-анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая характеристика исследуемых больных

Количество отобранных 140 пациентов основной группы (32,3%) с СД 2 типа и ожирением, принимавших метформин на догоспитальном этапе, были представлены лицами мужского пола – 57 человек (40,7%) и женского пола – 83 человека (59,3%). Возраст пациентов варьировался от 45 до 84 лет. Среди пациентов контрольной группы 33 пациента (39,3%) мужского пола и 51 женского пола (60,7%). Среднее значение возраста составило 66,1 ($\pm 8,8$) лет. Пациенты основной и контрольной групп были неоднородны по полу ($p=0,015$ и $p=0,02$ соответственно, критерий ХИ-квадрат). Таким образом, основной контингент обследованных пациентов, как на комбинированной сахароснижающей терапии, так и на монотерапии метформином, был представлен пациентами среднего и пожилого возраста. Группы были однородны по возрасту ($p=0,49$).

Среди 140 пациентов основной группы суточная доза метформина варьировала в диапазоне 500-1000 мг (низкая доза) у 54,3% пациентов ($n=76$) и 1700-2000 мг (высокая доза) у 45,7% пациентов ($n=64$). Среди 84 пациентов на монотерапии метформином распределение по суточной дозе сахароснижающего препарата было равнозначным: 50,0% пациентов ($n=42$) на суточной дозе 500-1000 мг и 50,0% пациентов ($n=42$) на суточной дозе 1700-2000 мг.

Анализ маркеров воспаления крови у пациентов основной группы с COVID-19, сахарным диабетом 2 типа и ожирением с учётом дозы метформина

При анализе показателей общего анализа крови, в частности уровня лейкоцитов, как маркера выраженности воспалительных реакций, начиная с первого дня госпитализации и на 3, 5, 7 день наблюдения у пациентов на разных дозах метформина статистически значимые результаты не получены. Однако при рассмотрении изменений показателя в динамике были получены значимые результаты, демонстрирующие стабилизацию воспалительного процесса начиная с 3 дня наблюдения, наиболее значимую на высоких дозах метформина ($p<0,05$) (Рисунок 2), при этом динамика групп значимо различалась ($p=0,008$).

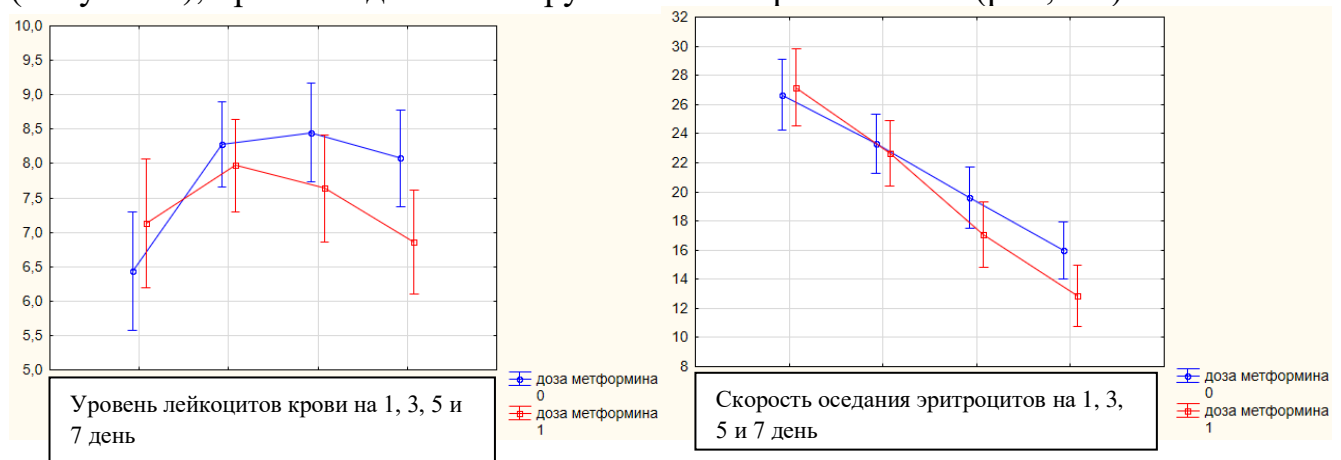


Рисунок 2 – Динамика показателей общего анализа крови на 1, 3, 5 и 7 день наблюдения в зависимости от дозы метформина

Примечание: доза метформина 0 – низкая доза, доза метформина 1 – высокая доза

При анализе показателя «скорость оседания эритроцитов» были получены результаты, демонстрирующие значимое снижение данного показателя у пациентов на высоких дозах метформина на 7 день наблюдения ($p=0,024$). Группы не различались по этому показателю в 1, 3 и 5 дни наблюдения. Динамика показателя была значима в период между 1 и 3 днём наблюдения, между 1 и 5 днём наблюдения, между 1 и 7 днём наблюдения как на низкой, так и на высокой дозе метформина ($p<0,0001$) (Рисунок 2).

С-реактивный белок является высокочувствительным маркером остроты воспалительных процессов и часто применяется в диагностике различных инфекционных заболеваний. Проанализировав его уровень у пациентов основной группы, мы получили результаты, демонстрирующие значимое снижение данного воспалительного маркера крови у пациентов, начиная с 3 дня лечения на высоких дозах метформина, а также значимое снижение маркера между группами на разных дозах метформина в динамике на 5 и 7 день. ($p<0,0001$) (Таблица 1). Динамика внутри групп значимо не различалась ($p=0,260$).

Таблица 1 – Взаимосвязь показателя «С-реактивный белок» и принимаемой дозы метформина на догоспитальном этапе в зависимости от дня наблюдения

Доза метформина	N	M (SD)	Me (Q25;Q75)	p1, сравнение групп	p2, динамика
С-реактивный белок на 1 день					
Низкая доза	76	31,16 (23,50)	24,50 (13,50; 39,00)	$p=0,19^*$	-
Высокая доза	64	24,86 (17,04)	21,00 (10,00; 35,65)		-
Всего	140	28,28 (20,96)	23,00 (12,60; 37,20)	-	-
С-реактивный белок на 3 день					
Низкая доза	76	30,02 (27,54)	21,05 (10,50; 43,40)	$p=0,011^*$	$p_{1,3}=0,60$
Высокая доза	64	18,41 (12,63)	16,00 (9,00; 24,85)		$p_{1,3}<0,0001$
Всего	140	24,71 (22,70)	18,05 (9,70; 30,00)	-	-
С-реактивный белок на 5 день					
Низкая доза	76	21,17 (24,06)	12,00 (7,00; 23,00)	$p=0,021^*$	$p_{1,5}<0,0001$
Высокая доза	64	10,76 (6,87)	10,00 (6,05; 13,65)		$p_{1,5}<0,0001$
Всего	140	16,41 (19,00)	11,00 (7,00; 17,00)	-	-
С-реактивный белок на 7 день					
Низкая доза	76	17,20 (27,83)	6,00 (3,15; 12,00)	$p=0,011^*$	$p_{1,7}<0,0001$
Высокая доза	64	5,87 (7,91)	4,60 (3,00; 6,50)		$p_{1,7}<0,0001$
Всего	140	12,02 (21,87)	5,00 (3,00; 8,00)	-	-
Примечание: * - для проверки гипотезы использовался непараметрический критерий Манна-Уитни, иначе – t-test; N – общее количество; M (SD) - среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD); Me - медиана; Q25; Q75- интерквартильный размах, p - уровень значимости.					

Известно, что ферритин является предиктором тяжёлого течения новой коронавирусной инфекции, отражая степень воспалительных изменений в организме. Отсутствие динамики в снижении ферритина в течение 7 дней от манифестации заболевания следует рассматривать как повод для усиления терапии и наблюдения пациента в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. При анализе показателя «ферритин» нами были получены результаты, демонстрирующие более низкий исходный уровень данного воспалительного маркера крови у пациентов на высоких дозах метформина, $p<0,05$ (Таблица 2).

Таблица 2 – Взаимосвязь показателя «ферритин» и принимаемой дозы метформина на догоспитальном этапе в зависимости от дня наблюдения

Доза метформина	N	M (SD)	Me (Q25;Q75)	p1, сравнение групп	p2, динамика
Ферритин на 1 день					
Низкая доза	76	484,48 (270,46)	389,00 (315,00; 726,25)	p=0,003*	-
Высокая доза	64	384,75 (278,58)	313,50 (230,40; 458,00)		-
Всего	140	438,89 (277,72)	336,50 (289,00; 589,50)	-	-
Ферритин на 3 день					
Низкая доза	76	490,95 (294,08)	356,65 (298,50; 777,15)	p=0,002	p1,3=0,34
Высокая доза	64	353,93 (245,78)	301,55 (221,40; 388,45)		p1,3=0,0006
Всего	140	428,31 (280,60)	314,00 (258,50; 630,50)	-	-
Ферритин на 5 день					
Низкая доза	76	413,37 (269,78)	300,00 (282,75; 488,50)	p=0,001*	p1,5=0,0007
Высокая доза	64	275,14 (150,30)	283,50 (205,35; 319,50)		p1,5<0,0001
Всего	140	350,18 (232,99)	298,40 (255,50; 378,20)	-	-
Ферритин на 7 день					
Низкая доза	76	373,67 (295,36)	273,50 (235,50; 333,10)	p=0,010*	p1,7<0,0001
Высокая доза	64	236,74 (139,13)	255,00 (179,00; 289,05)		p1,7<0,0001
Всего	140	311,07 (246,03)	267,00 (198,95; 299,00)	-	-
Примечание: * - для проверки гипотезы использовался непараметрический критерий Манна-Уитни, иначе – t-test; N – общее количество; M (SD) - среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD); Me - медиана; Q25; Q75- интерквартильный размах, p - уровень значимости.					

Для оценки влияния дозы метформина на уровень ИЛ-6 у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, СД 2 типа и ожирением был проведён анализ его исходного уровня и изменений показателя в динамике (Таблица 3).

Таблица 3 – Взаимосвязь показателя «интерлейкин-6» и принимаемой дозы метформина на догоспитальном этапе в зависимости от дня наблюдения

Доза метформина	N	M (SD)	Me (Q25;Q75)	p1, сравнение групп	p2, динамика
Интерлейкин-6 на 1 день					
Низкая доза	76	57,63 (98,88)	21,00 (9,45; 67,00)	p=0,007*	-
Высокая доза	64	37,22 (73,91)	11,20 (5,00; 21,55)		-
Всего	140	48,30 (88,63)	14,40 (6,70; 38,00)	-	-
Интерлейкин-6 на 3 день					
Низкая доза	76	87,84 (147,79)	17,20 (10,00; 83,80)	p=0,0007*	p1,3=0,43
Высокая доза	64	33,31 (74,66)	10,00 (4,15; 17,25)		p1,3<0,0001
Всего	140	62,91 (122,70)	12,25 (6,60; 43,00)	-	-
Интерлейкин-6 на 5 день					
Низкая доза	76	85,95 (139,74)	14,00 (9,00; 94,30)	p=0,0002*	p1,5=0,50
Высокая доза	64	24,17 (53,80)	8,80 (3,30; 12,60)		p1,5<0,0001
Всего	140	57,71 (113,15)	10,15 (6,55; 32,10)	-	-
Интерлейкин-6 на 7 день					
Низкая доза	76	85,81 (151,83)	9,95 (6,95; 92,65)	p=0,0003*	p1,7=0,13
Высокая доза	64	15,72 (34,47)	7,30 (2,40; 10,35)		p1,7<0,0001
Всего	140	53,77 (119,18)	9,00 (5,15; 16,20)	-	-
Примечание: * - для проверки гипотезы использовался непараметрический критерий Манна-Уитни, иначе – t-test; N – общее количество; M (SD) - среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD); Me - медиана; Q25; Q75- интерквартильный размах, p - уровень значимости.					

Анализ продемонстрировал более низкий исходный уровень ИЛ-6 в группе пациентов на высоких дозах метформина, а также значительное его снижение в динамике на 3, 5 и 7 день наблюдения в этой же группе пациентов ($p=0,007$). При сравнении уровня показателя «ИЛ-6» между группами пациентов на разных дозах метформина обнаружена статистически значимая динамика ($p<0,0001$), демонстрирующая противовоспалительные эффекты высоких доз метформина, что проиллюстрировано на рисунке 3.

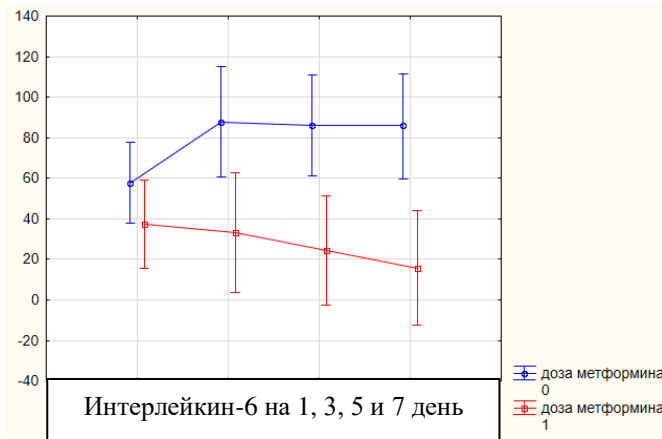


Рисунок 3 – Динамика значений показателя «интерлейкин-6» на 1, 3, 5 и 7 день наблюдения в зависимости от дозы метформина

Примечание: доза метформина 0 – низкая доза, доза метформина 1 – высокая доза

Показатели коагулограммы крови у пациентов основной группы с новой коронавирусной инфекцией, сахарным диабетом 2 типа и ожирением

Дополнительно, независимо от дня наблюдения, были проанализированы исходные показатели коагулограммы (ПТИ, АЧТВ, фибриноген, МНО) с целью выявления корреляционной связи между суточной дозой метформина на догоспитальном этапе и изменениями системы гемостаза у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, СД 2 типа и ожирением. В ходе исследования не были получены достоверные различия ($p>0,05$) в показателях коагулограммы.

Анализ эффективности контроля гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, ожирением и COVID-19

В основу оценки эффективности контроля гликемии легла динамика гликемии натощак и через 2 часа после приема пищи, а также средние показатели гликемии натощак. Исследование гликированного гемоглобина не учитывалось в силу того, что его уровень не отражал динамику изменений углеводного обмена на фоне остро протекающей новой коронавирусной инфекции.

При анализе показателя «гликемия натощак» были получены результаты, демонстрирующие хороший гликемический контроль у пациентов, принимающих метформин в дозе ≥ 1700 мг/сутки. Различия в показателе «гликемия натощак» были статистически значимые у всех пациентов с 3-го дня наблюдения ($p<0,005$) и на 5, 7 и 8 день госпитализации, с показателями ближе к целевым на высоких дозах метформина. На низкой дозе метформина уровень глюкозы крови был значительно выше, при этом динамика в группах значимо различалась ($p=0,022$).

При анализе показателя «гликемия через 2 часа после приёма пищи» нами были получены статистически значимые результаты, демонстрирующие значения данного показателя ближе к целевому у пациентов, принимавших высокие дозы метформина на догоспитальном этапе. Также выявлена положительная динамика данного показателя в обеих группах независимо от дозы во все дни госпитализации, что также связано с изменением сахароснижающей терапии и переходом на инсулинотерапию.

Сравнительный анализ групп пациентов с учётом тяжести течения и исхода COVID-19 в зависимости от дозы метформина

В основной группе исследования, тяжёлое течение заболевания (сатурация < 95%, необходимость в длительной кислородной поддержке, степень поражения лёгочной ткани КТ 3-4 ст., койко-день > 18) без летального исхода отмечалось у 25 пациентов (17,9%), в том числе у 15 пациентов (60,0%) на суточной дозе метформина 500-1000 мг и у 10 пациентов (40,0%) на дозе 1700-2000 мг/сутки ($p < 0,05$). В то время как в контрольной группе исследования ($n=84$), на долю пациентов с тяжёлым течением без летального исхода пришлось 17 пациентов (20,2%), в том числе 9 пациентов (53,0%) на суточной дозе метформина 500-1000 мг и 8 пациентов (47,0%) на дозе 1700-2000 мг/сутки ($p < 0,05$). Количество пациентов с летальным исходом преобладало на низких дозах метформина, как в основной группе, так и в контрольной (Рисунок 4), при этом в контрольной группе на дозе метформина 1700-2000 мг/сут летальный исход не зафиксирован.

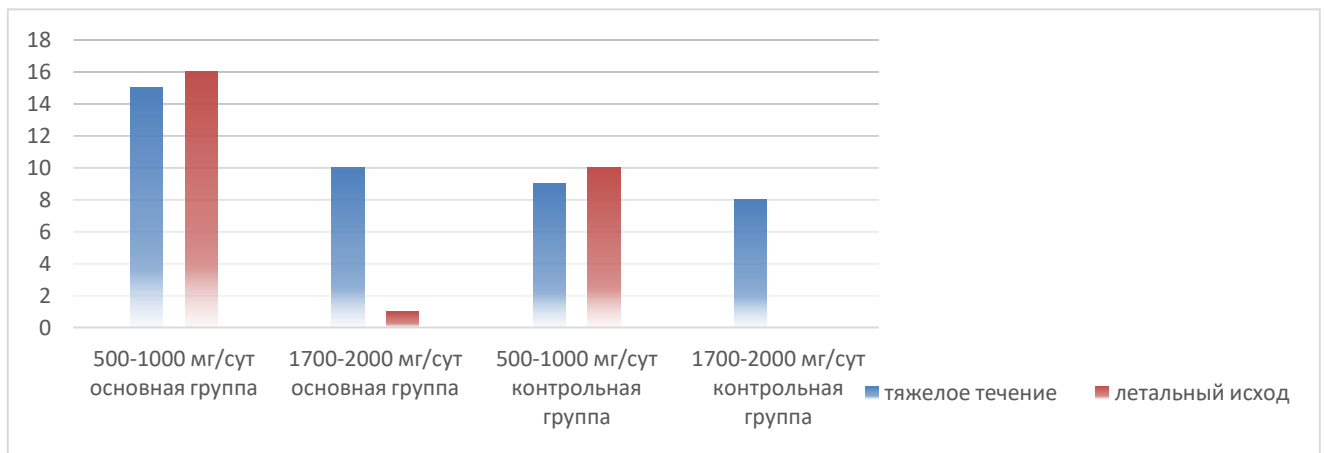


Рисунок 4 – Взаимосвязь частоты развития тяжёлого течения и летального исхода у пациентов основной и контрольной групп и принимаемой дозы метформина на догоспитальном этапе

Изучение взаимосвязи степени поражения лёгочной ткани новой коронавирусной инфекцией и принимаемой суточной дозы метформина на догоспитальном этапе продемонстрировало отсутствие изменений лёгочной ткани, соответствующих картине КТ 3-4 степени на дозе метформина 1700-2000 мг/сутки, в то время как, среди пациентов, принимавших метформин в дозе 500-1000 мг/сутки изменения лёгочной ткани, соответствующие КТ 3-4 степени, диагностировались в 19,7% случаях ($p=0,01$). Описательная статистика степени поражения лёгких в % по данным КТ в зависимости от дозы метформина у пациентов основной и контрольной групп представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Процент поражения лёгочной ткани по данным компьютерной томографии у исследуемых пациентов с учётом дозы метформина

Доза метформина	N	M (SD)	Me (Q25;Q75)	p
% поражения лёгких у пациентов основной группы				
Низкая доза	76	35,41 (19,18)	32,00 (20,00; 44,00)	p=0,01
Высокая доза	64	28,33 (11,30)	29,00 (20,00; 36,00)	
Всего	140	32,17 (16,40)	30,00 (20,00; 40,00)	-
% поражения лёгких у пациентов контрольной группы				
Низкая доза	42	36,88 (18,50)	33,5 (24,00; 45,00)	p=0,036
Высокая доза	42	29,67 (11,75)	32 (20,00; 38,00)	
Всего	84	33,27 (15,83)	32 (20,00; 43,5)	-
Примечание: N – общее количество; M (SD) - среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD); Me - медиана; p - уровень значимости.				

Все 25 тяжёлых пациентов основной группы и 17 тяжёлых пациентов контрольной группы нуждались в кислородной поддержке. При исследовании числа лиц, нуждавшихся в кислородотерапии и корреляции с принимаемой суточной дозой метформина, было выявлено, что кислородная поддержка требовалась 37,1% пациентов (n=52) основной группы на суточной дозе метформина 500-1000 мг, и всего 14,2% пациентов (n=20) на дозе 1700-2000 мг, и 38,1% пациентов (n=32) контрольной группы на суточной дозе метформина 500-1000 мг и 14,3% пациентов (n=12) на дозе 1700-2000 мг.

Следует отметить, что все пациенты с тяжёлым течением COVID-19, СД 2 типа и ожирением, находившиеся на ИВЛ, в 100% случаев имели летальный исход. Количество умерших среди 140 пациентов основной группы составило 12,1% (17 больных), в том числе 16 пациентов на суточной дозе метформина не более 1000 мг и 1 пациент на дозе 2000 мг в сутки ($p < 0,0001$, критерий Фишера). А количество умерших среди 84 пациентов контрольной группы составило 11,9% пациентов (n=10) исключительно на суточной дозе метформина 500-1000 мг в сутки ($p < 0,001$, критерий Фишера). Таким образом, выявлена значимая ($p < 0,005$) обратная корреляция между дозой метформина на догоспитальном этапе и неблагоприятным исходом COVID-19 у пациентов с СД 2 типа и ожирением.

С целью оценки влияния степени ожирения на тяжесть течения и исход COVID-19 140 пациентов с СД 2 типа были распределены на группы в соответствии с ИМТ: 75,7% пациентов (n=106) с ожирением I степени, 20,0% пациентов (n=28) с ожирением II степени и 4,3% пациентов (n=6) с ожирением III степени (Таблица 5). У всех пациентов с 3 степенью ожирения отмечалось тяжёлое течение COVID-19, в том числе у большей половины – летальный исход. Таблица 5 – Таблица сопряжённости тяжести течения COVID-19, степени ожирения и дозы метформина у пациентов основной группы

Показатели			Степень ожирения			Всего
			1	2	3	
Доза метформина	низкая	Частота абс. (%)	54 (38,6%)	17 (12,1%)	5 (3,6%)	76 (54,3%)
	высокая		52 (37,1%)	11 (7,9 %)	1 (0,7%)	64 (45,7%)
Всего			106 (75,7%)	28 (20,0%)	6 (4,3%)	140 (100,0%)
Тяжёлое течение, выздоровление			17 (40,5%)	6 (14,3%)	2 (4,7%)	25
Тяжёлое течение, летальный исход			10 (23,9%)	3 (7,1 %)	4 (9,5%)	17

В проводимом исследовании учитывалось наличие сопутствующих заболеваний у пациентов основной группы (n=140), анализ которых продемонстрировал высокий процент встречаемости различных заболеваний (98,6%), в том числе АГ у 80,4% пациентов (n=111), ИБС у 15,9% больных (n=22). Группы были однородны по степени АГ (p=0,217, критерий ХИ-квадрат). Наличие бронхолёгочной патологии регистрировалось у 15,7% пациентов (n=22). Группы были однородны по рассматриваемому признаку (p=0,650, критерий Фишера). При этом у 30,4% пациентов (n=42) с несколькими сопутствующими заболеваниями диагностировано тяжёлое течение COVID-19, в том числе у 12,3% больных (n=17) зафиксирован летальный исход

Анализ взаимовлияния факторов заболевания и дозы метформина на тяжесть течения новой коронавирусной инфекции: многофакторный анализ

Для оценки дозозависимого влияния метформина на течение новой коронавирусной инфекции у пациентов с СД 2 типа и ожирением и степени вклада отдельных факторов (пол, ИМТ, показатели лабораторно-инструментальных исследований, наличие АГ и заболеваний бронхолёгочной системы) был проведён многофакторный анализ с применением методов логистической регрессии.

С целью выявления корреляции между тяжестью течения заболевания и волной COVID-19 у исследуемых, пациенты были разделены на две группы, соответствующие волнам новой коронавирусной инфекции по СКФО: 1 волна с 04.2020 по 09.2020 гг.; 2 волна: с 09.20 по 05.2021 гг. Результаты исследований не продемонстрировали значимой взаимосвязи между волной COVID-19 и тяжестью заболевания (p=0,55 ХИ-квадрат), а также полом пациента и тяжестью COVID-19 (p=0,68 ХИ-квадрат). Следующим шагом стал анализ зависимости тяжести течения COVID-19 от ИМТ и степени ожирения у пациентов с СД 2 типа. Согласно полученным данным обнаружена значимая корреляция между тяжестью заболевания и степенью ожирения (p=0,001 критерий Фишера). Наличие бронхолёгочной патологии у исследуемых оказало значимое влияния на тяжесть течения и частоту развития неблагоприятного исхода (p=0,048 ХИ-квадрат).

Одной из основных задач исследования стал анализ клинической значимости приема метформина на догоспитальном этапе у пациентов с COVID-19, СД 2 типа и ожирением, показавший значимую взаимосвязь между дозой метформина и тяжестью заболевания (p=0,002 ХИ-квадрат): у пациентов на высоких дозах метформина отмечалось более благоприятное течение заболевания (Таблица 6).

Таблица 6 – Взаимосвязь тяжести течения COVID-19 от суточной дозы метформина на догоспитальном этапе

Показатель	Доза метформина		Всего
	низкая	Высокая	
Состояние средней степени	45 (32,1%)	53 (37,9%)	98 (70,0%)
Состояние тяжёлой степени	31 (22,2%)	11 (7,8%)	42 (30,0%)
Всего	76 (54,3%)	64 (45,7%)	140 (100,0%)

Однако, прежде чем делать какие-либо окончательные выводы по дозозависимому влиянию метформина на тяжесть течения новой коронавирусной инфекции, необходимо учесть, что достижение гликемического контроля на монотерапии метформином не всегда успешно. В ряде случаев пациенты находились на комбинированной терапии различными ПССП. Помимо препарата из группы бигуанидов, часть пациентов принимала 2-х или 3-х-комбинированную сахароснижающую терапию. Анализ принимаемых групп ПССП показал, что общее количество пациентов на монотерапии метформином составило 60,0% (n=84), на 2-х-комбинированной терапии «метформин+гликлазид» – 30,0% пациентов (n=42), на комбинированной терапии «метформин + иДПП-4» – 7,2% пациентов (n=10) и на терапии «метформин+глифлозины» – всего 2,8% пациентов (n=4). С учётом имеющихся различий в лечении СД на догоспитальном этапе у исследуемых пациентов мы провели анализ зависимости тяжести течения заболевания от исходной монотерапии метформином (контрольная группа) или комбинированной сахароснижающей терапии (основная группа). Группы были сопоставимы по дозе метформина. Значимая корреляция между тяжестью заболевания и различными комбинациями ПССП не обнаружилась ($p=0,88$ точный критерий Фишера). Выявлена значимая взаимосвязь дозы метформина с тяжестью течения коронавирусной инфекции, как в контрольной группе (монотерапия метформином (n=84, $p=0,010$)), так и в основной группе (n=140, $p=0,002$).

Многофакторная модель логистической регрессии оценки влияния различных факторов на тяжесть заболевания COVID-19

Для оценки взаимовлияния факторов заболевания на тяжесть течения COVID-19 использовался метод бинарной логистической регрессии. В качестве предикторов, которые могут быть связаны с тяжестью заболевания, в регрессионный анализ были включены следующие показатели: пол, возраст, волна новой коронавирусной инфекции, ИМТ, воспалительные маркеры крови (лейкоциты крови, СОЭ, СРБ, ферритин, ИЛ-6), гликемия при поступлении, доза метформина, КТ % поражения лёгких, наличие заболеваний бронхолёгочной системы, степень АГ. При проведении анализа на первом месте оказался показатель «индекс массы тела» ($p=0,001$), что свидетельствует в пользу его максимальной значимости для определения вероятности тяжёлого течения заболевания по сравнению с другими показателями. Каждый из предикторов значимо связан с более тяжёлым течением заболевания независимо от других показателей. С более тяжёлым течением ассоциированы более высокие значения % поражения лёгких ($p=0,04$), степень АГ ($p=0,045$), уровень СРБ ($p=0,001$) и гликемия при поступлении ($p=0,045$), и доза метформина ($p=0,04$).

Дополнительно был проведён регрессионный анализ основной и контрольной групп пациентов методом принудительного включения показателей, полученных в ходе однофакторного анализа, которые потенциально могли оказать влияние на тяжесть течения новой коронавирусной инфекции. Так, анализ данных пациентов основной группы подтвердил ряд ранее полученных результатов и продемонстрировал значимое влияние на тяжесть COVID-19 у пациентов с СД 2

типа и ожирением следующих факторов: ИМТ ($p=0,001$), степень АГ ($p=0,031$), уровень СРБ ($p=0,018$), ИЛ-6 ($p=0,025$), гликемия при поступлении ($p=0,031$) и доза метформина ($p=0,025$). По результатам регрессионного анализа методом принудительного включения данных пациентов контрольной группы значимыми факторами для прогноза тяжести заболевания оказались ИМТ ($p=0,025$), степень АГ ($p=0,031$), ИЛ-6 ($p=0,004$) и ферритин ($p=0,025$) при поступлении, доза метформина ($p=0,029$).

Анализ взаимовлияния факторов заболевания и дозы метформина на догоспитальном этапе на вероятность летального исхода у пациентов с COVID-19, с сахарным диабетом 2 типа и ожирением: многофакторный анализ

Для оценки дозозависимого влияния метформина на исход новой коронавирусной инфекции был проведён анализ взаимосвязи летального исхода с волной COVID-19, не выявивший значимой корреляции между изучаемыми показателями ($p=0,19$ ХИ-квадрат). Также не удалось выявить значимой взаимосвязи исхода заболевания от гендерной принадлежности пациента ($p=0,97$ ХИ-квадрат). Однако удалось продемонстрировать наличие значимой взаимосвязи летального исхода от степени ожирения у пациентов с COVID-19, СД 2 типа ($p=0,003$ точный критерий Фишера) и наличием заболевания бронхолёгочной системы ($p=0,029$ точный критерий Фишера). Изучение вопроса зависимости летального исхода от степени АГ у пациентов с новой коронавирусной инфекцией и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа и ожирением обнаружило значимую взаимосвязь между летальным исходом у пациентов и степенью АГ ($p=0,012$ точный критерий Фишера).

С учетом имеющихся различий в лечении СД на догоспитальном этапе у исследуемых пациентов был проведён анализ зависимости неблагоприятного исхода заболевания от получаемой терапии: монотерапия метформином или комбинированная сахароснижающая терапия. Значимая взаимосвязь между летальным исходом и различными комбинациями ПССП не обнаружена ($p=0,75$ точный критерий Фишера).

Установив ранее наличие дозозависимой прямой корреляции приёма метформина на догоспитальном этапе с тяжестью течения COVID-19, мы решили оценить его влияние и на исход заболевания. Полученные данные свидетельствуют о наличии значимой взаимосвязи между этими показателями ($p<0,0001$ точный критерий Фишера). Пациенты, принимавшие более высокие дозы метформина, продемонстрировали высокий процент выздоровления в сравнении с пациентами, принимавшими метформин в дозе менее 1000 мг в сутки. Проведённый многофакторный анализ данных пациентов на комбинированной сахароснижающей терапии и на монотерапии метформином продемонстрировал значимую взаимосвязь дозы метформина и летального исхода у пациентов с COVID-19, СД 2 типа и ожирением. Обнаружена значимая взаимосвязь между дозой метформина и летальным исходом как в контрольной группе на монотерапии метформином ($n=84$, $p=0,001$), так и в основной группе на комбинированной терапии ($n=140$, $p=0,0004$).

Многофакторная модель логистической регрессии оценки влияния различных факторов на неблагоприятный (летальный) исход COVID-19

Для оценки степени взаимоусиливающего влияния факторов заболевания на исход новой коронавирусной инфекции (выздоровление/смерть) у пациентов с СД 2 типа и ожирением использовался метод бинарной логистической регрессии. В качестве предикторов, которые могут быть связаны с летальным исходом, в регрессионный анализ были включены следующие показатели: пол, возраст, волна новой коронавирусной инфекции, ИМТ, воспалительные маркеры крови (уровень лейкоцитов крови, СОЭ, СРБ, ферритин, ИЛ-6), гликемия при поступлении, доза метформина, КТ % поражение лёгких, наличие заболеваний бронхолёгочной системы, степень АГ. При проведении анализа на первом месте оказался показатель «доза метформина», что свидетельствует в пользу его максимальной значимости при определении вероятности неблагоприятного исхода по сравнению со всеми остальными показателями. Доза метформина независимо связана с неблагоприятным исходом при прочих равных показателях ($p=0,008$). При этом более высокие дозы метформина ассоциированы со снижением риска смерти ($ОШ=0,998$ ($0,996; 0,999$)).

Дополнительно был проведён регрессионный анализ методом принудительного включения показателей, полученных в ходе однофакторного анализа, которые потенциально могли оказать влияние на исход COVID-19. Так, анализ данных продемонстрировал значимую роль следующих предикторов летального исхода у пациентов с COVID-19, СД 2 типа и ожирением: уровень лейкоцитов крови ($p=0,010$), СОЭ ($p=0,043$) и уровень ИЛ-6 при поступлении в стационар ($p=0,023$) и доза метформина на догоспитальном этапе ($p=0,008$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в ходе исследования результаты свидетельствуют о том, что у пациентов, принимавших метформин в дозе ≥ 1700 мг/сут на догоспитальном этапе, степень изменений воспалительных маркеров крови была менее выражена: обнаружены статистически достоверные различия для таких показателей крови, как уровень лейкоцитов; скорость оседания эритроцитов; С-реактивный белок; ферритин; интерлейкин-6 как исходно, так и в различные дни наблюдений ($p<0,05$). В результате одномерного и многофакторного статистического анализа получены данные, демонстрирующие значимый вклад высокой дозы метформина не только на показатели гликемии натощак и постпрандиально, но и на тяжесть течения и исход новой коронавирусной инфекции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением: выявлены корреляции дозы метформина и процента поражения лёгких, показана меньшая потребность в искусственной вентиляции лёгких. Доза метформина имела выраженную значимость для прогноза по сравнению со всеми остальными рассматриваемыми показателями.

Полученные данные подтверждают, что применение метформина на догоспитальном этапе в дозе ≥ 1700 мг/сут связано со значительным снижением риска летального исхода по сравнению с группой пациентов на суточной дозе 500-1000 мг (соотношение умерших в сравниваемых группах 1:16).

Дозозависимый эффект метформина сохранялся и у пациентов с наличием сопутствующих заболеваний.

ВЫВОДЫ

1. Пациенты с новой коронавирусной инфекцией, сахарным диабетом 2 типа и ожирением, получавшие метформин на догоспитальном этапе в дозе более 1700 мг/сут, составили меньшую часть случаев тяжёлого течения заболевания и летального исхода. Данная группа пациентов продемонстрировала минимальную потребность в искусственной вентиляции лёгких и кислородной поддержке.
2. Применение метформина в дозе ≥ 1700 мг/сут в 16 раз повышает вероятность благоприятного исхода новой коронавирусной инфекции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением за счет противовоспалительных эффектов, проявляющихся снижением показателей системного воспаления (С-реактивный белок, интерлейкин-6, уровень лейкоцитов крови, скорость оседания эритроцитов, ферритин) и меньшего процента поражения лёгочной ткани.
3. К основным предикторам тяжёлого течения новой коронавирусной инфекции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением относятся высокий индекс массы тела, повышенный уровень медиаторов воспаления крови, сочетание сердечно-сосудистой и бронхолёгочной патологии. Выявлены прямые статистически значимые корреляционные связи между индексом массы тела, показателями маркеров воспаления и тяжестью COVID-19.
4. У всех пациентов, принимавших метформин в дозе ≥ 1700 мг/сут в виде как монотерапии, так и комбинированной терапии, отмечался лучший контроль сахарного диабета 2 типа с показателями гликемии натощак и постпрандиально ближе к целевым.
5. Сочетание сахарного диабета 2 типа и ожирения формирует категорию пациентов с повышенным риском неблагоприятных исходов COVID-19 ввиду высокой распространенности сердечно-сосудистой патологии (98,6%): у всех пациентов с летальным исходом было диагностировано сердечно-сосудистое заболевание.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывая повышенную уязвимость пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением в отношении инфицирования COVID-19, необходимо на уровне поликлинической помощи применять активную лечебную тактику, включающую, в том числе, назначение метформина в дозах ≥ 1700 мг/сут.
2. В случае необходимости коррекции комбинированной сахароснижающей терапии рекомендовано отдать предпочтение увеличению дозы метформина, если иные рекомендации по доминирующей патологии отсутствуют.
3. При госпитализации пациента с COVID-19 и сахарным диабетом 2 типа необходимо учесть степень ожирения с целью предварительного прогноза тяжести течения и исхода новой коронавирусной инфекции и выбора активной лечебной тактики.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

В ходе исследования получены данные, демонстрирующие противовоспалительный эффект более высоких доз метформина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением на фоне коронавирусной инфекции. Данные результаты дают основание для дальнейших научных изысканий на тему влияния метформина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением и другими респираторными вирусными заболеваниями, путем анализа тяжести течения и исхода заболевания у данной группы пациентов, с углубленным изучением патофизиологических и генетических основ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Предикторы тяжёлого течения заболевания и высокой летальности среди пациентов с COVID-19 и сахарным диабетом / И.Б. Журтова, М.З. Иванова, С.Х. Сижажева, А.М. Губачикова // Фарматека. – 2021. – №4. – С. 10-15.**
2. **Метаболические эффекты метформина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и новой коронавирусной инфекцией / И.Б. Журтова, А.М. Губачикова, Л.С. Арамисова [и др.] // Фарматека. – 2023. – Т. 30, № 12. – С. 128-131.**
3. **Арамисова, Л.С. Сахарный диабет и новая коронавирусная инфекция: взгляд в прошлое, выводы на будущее по профилактике и лечебной тактике / Л. С. Арамисова, И. Б. Журтова, А. М. Губачикова // Фарматека. – 2023. – Т. 30, № 12. – С. 27-31.**
4. **Манифестация первичной надпочечниковой недостаточности у ребенка на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19: клинический случай / И.Б. Журтова, М.А. Эльгарова, А.М. Губачикова, М.Р. Курашинова // Фарматека. – 2022. – Т.29, №1. – С. 90-95.**
5. **Губачикова, А.М. Встречаемость эндокринопатий у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию / А.М. Губачикова, М.С. Таова, Л.С. Арамисова // Актуальные вопросы медицины, сборник тезисов 52-й научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых, посвященной 90-летию Кабардино-Балкарского государственного университета имени Х.М. Бербекова. – 2022. – С. 140-142.**
6. **Журтова, И.Б. Особенности клинического течения муковисцидоз-ассоциированного сахарного диабета / И.Б. Журтова, М.З. Иванова, А.М. Губачикова // Университетский научный сборник. – 2019. – Т.1, №3. – С. 236-241.**
7. **Губачикова, А.М. Дозозависимое влияние метформина на течение и исход новой коронавирусной инфекции у пациентов с СД 2 типа и/или ожирением / А.М. Губачикова, М.С. Таова, Э.З. Хачмахова // Актуальные вопросы медицины, сборник тезисов 53-й международной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых. – 2023. – С. 21-24.**
8. **Арамисова, Л.С. Уровень гликемии как фактор неблагоприятного исхода у госпитализированных пациентов с сахарным диабетом и COVID-19 / Л.С. Арамисова, А.М. Губачикова, С.Р. Шериев // Актуальные вопросы медицины,**

- сборник тезисов 54-й международной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых. – 2024. – С. 38-40.
9. Арамисова, Л.С. Прогнозирование исходов COVID-19 у пациентов с СД и ожирением: подход, основанный на создании предсказательной модели / Л.С. Арамисова, И.Б. Журтова, А.М. Губачикова // Сборник тезисов V Научно-практической конференции «Взаимодействие инфекционных и неинфекционных заболеваний: влияние на прогноз и качество жизни пациентов». – 19 февраля 2025. М.: Фонд «Кардиопрогресс». 2025 – С. 17-22.
 10. Губачикова, А.М. Дозозависимые эффекты метформина на показатели крови у пациентов с новой коронавирусной инфекцией и сахарным диабетом 2 типа / А.М. Губачикова, И.Б. Журтова // Тезисы X (XXXI) Национального диабетологического конгресса с международным участием «Сахарный диабет - неинфекционная пандемия XXI века. Макро- и микрососудистые осложнения. Вопросы междисциплинарного взаимодействия», посвященного 100-летию со дня образования Эндокринологического научного центра. – 2025. – С. 152.
 11. Арамисова, Л.С. Сахарный диабет и COVID-19: анализ летальности и выявление предикторов неблагоприятного исхода / Л.С. Арамисова, И.Б. Журтова, А.М. Губачикова // Тезисы X (XXXI) Национального диабетологического конгресса с международным участием «Сахарный диабет – неинфекционная пандемия XXI века. Макро- и микрососудистые осложнения. Вопросы междисциплинарного взаимодействия», посвященного 100-летию со дня образования Российской ассоциации эндокринологов и 100-летию со дня образования Эндокринологического научного центра. – 2025. – С. 146.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертония
 АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
 иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
 ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких
 иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы-4
 ИЛ-6 – интерлейкин-6
 ИМТ – индекс массы тела
 КБГУ – Кабардино-Балкарский государственный университет
 КТ – компьютерная томография
 МНО – международное нормализованное отношение
 ОШ – отношение шансов
 ПССП – пероральный сахароснижающий препарат
 ПСМ – препараты сульфонилмочевины
 ПТИ – протромбиновый индекс
 СД – сахарный диабет
 СОЭ – скорость оседания эритроцитов
 СРБ – С-реактивный белок
 ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
 COVID-19 – Coronavirusdisease 2019 (коронавирусная болезнь 2019)
 SARS-CoV – severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2