

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

на правах рукописи

ГУБАЧИКОВА АМИНА МУРАТОВНА

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

3.1.19. Эндокринология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Журтова Инесса Борисовна
доктор медицинских наук, доцент

НАЛЬЧИК - 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1 Причины возникновения и распространение новой коронавирусной инфекции	12
1.2 Патопфизиология новой коронавирусной инфекции	13
1.3 Предикторы тяжёлого течения COVID-19	18
1.4 COVID-19 и сахарный диабет 2 типа	19
1.5 Принципы гликемического контроля у пациентов с COVID-19 и сахарным диабетом 2 типа	22
1.6 COVID-19 и ожирение: особенности течения и фармакотерапии	32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	45
2.1 Объект и дизайн исследования	45
2.2 Клиническое обследование	50
2.3 Лабораторные методы исследования	51
2.4 Инструментальные методы исследования.....	52
2.5 Статистический анализ результатов исследования	53
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	55
3.1 Клиническая характеристика исследуемых больных.....	55
3.2 Анализ маркеров воспаления крови у пациентов основной группы с COVID-19, сахарным диабетом 2 типа и ожирением с учётом дозы метформина	58
3.3 Анализ эффективности контроля гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, ожирением и COVID-19.....	71
3.4 Сравнительный анализ групп пациентов с учётом тяжести течения и исхода COVID-19 в зависимости от дозы метформина	77

3.5 Анализ взаимовлияния факторов заболевания и дозы метформина на тяжесть течения новой коронавирусной инфекции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением: многофакторный анализ.....	83
3.6 Многофакторная модель логистической регрессии оценки влияния различных факторов на тяжесть заболевания COVID-19	89
3.7 Анализ взаимовлияния факторов заболевания и дозы метформина на догоспитальном этапе на вероятность летального исхода у пациентов с COVID-19, сахарным диабетом 2 типа и ожирением: многофакторный анализ.....	95
3.8 Многофакторная модель логистической регрессии оценки влияния различных факторов на неблагоприятный (летальный) исход COVID-19.....	100
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	106
ВЫВОДЫ	116
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	117
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	118
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	119
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	123
ПРИЛОЖЕНИЕ	135

ВВЕДЕНИЕ

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 [10].

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 [22].

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 [15].

Результаты одного из крупных метаанализов, представленного 10 научными исследованиями, наглядно продемонстрировали манифестацию сахарного диабета у каждого 12 человека, переболевшего новой коронавирусной инфекцией [84]. Дополнительно было показано, что летальность среди данной группы пациентов с различными нарушениями углеводного обмена от нарушения гликемии натощак до сахарного диабета оказалась в 4 раза выше по сравнению с пациентами, не имеющими данные патологические состояния [81].

К факторам риска осложненного течения и неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19 и СД относятся пожилой возраст, ожирение, длительный анамнез диабета и неудовлетворительный контроль гликемии [8].

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 плеiotропные 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 [9].

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 позволят 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 значительно 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 2024г. (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 ученых «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 объем современной медицинской научной литературы по исследуемой теме, самостоятельно произвел статистический анализ материала, полученного в результате проведенного 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.

Объем 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Причины возникновения и распространение новой коронавирусной инфекции

Коронавирусная болезнь (COVID-19) является высококонтагиозным заболеванием вирусной этиологии, возбудителем которого является SARS-CoV-2 - коронавирус, вызывающий тяжёлый острый респираторный синдром. Первоначально был зарегистрирован в Китае, но быстро приобрел характер глобальной пандемии.

Геномный анализ показал, что SARS-CoV-2 филогенетически связан с вирусами летучих мышей с тяжёлым острым респираторным синдромом (SARS-подобным), поэтому была выдвинута гипотеза, что летучие мыши могут быть возможным первичным резервуаром [44].

Промежуточный источник происхождения и передачи человеку не известен, однако быстрый перенос от человека к человеку был широко подтвержден [44].

Вирус SARS-CoV-2 принадлежит к семейству Coronaviridae и представляет собой одноцепочечный РНК-вирус с положительной полярностью. Таксономически он относится к царству Riboviria, отряду Nidovirales, роду Betacoronavirus, где также находятся патогены SARS-CoV (возбудитель атипичной пневмонии 2002 года) и MERS-CoV (возбудитель ближневосточного респираторного синдрома 2012 года). Молекулярная масса этих вирусов варьирует в диапазоне 26-32 кДа. Вирус SARS-CoV-2 провоцирует развитие острого пневмонита, а также вызывает мультисистемные поражения, включая нарушения сердечно-сосудистой, нервной, пищеварительной, эндокринной и репродуктивной систем, кожные проявления и офтальмологические осложнения.

В декабре 2019 года произошла вспышка нового коронавируса (коронавирусная болезнь 2019 года [COVID-19]), которая возникла на рынке морепродуктов Хунань в городе Ухань. Пациенты заболели пневмонией

неизвестной этиологии и большинство из них имели в анамнезе поездки на рынок морепродуктов. Постепенно число случаев заболевания начало расти [23].

С конца января 2020г. во многих странах мира стали регистрироваться случаи COVID-19, преимущественно связанные с поездками в Китайскую народную республику (КНР). В конце февраля 2020 г. резко осложнилась эпидемиологическая обстановка по COVID-19 в Южной Корее, Иране и Италии, что в последующем привело к значительному росту числа случаев заболевания в других странах мира, связанных с поездками в эти страны [5].

В марте 2020 года Всемирная организация здравоохранения согласно установленным правилам объявила признание распространения новой коронавирусной инфекции пандемией. Согласно актуальным данным на май 2025 года, заболеваемость превысила 777 миллионов подтвержденных случаев.

Основным путём передачи коронавирусной инфекции (COVID-19) является воздушно-капельный. Механизм передачи связан с распространением капель слюны, вырабатываемой пациентами во время кашля и чихания, а также бессимптомными пациентами, у которых впоследствии могут развиваться симптомы заболевания [40].

Вирус может сохранять свою патогенность в аэрозолях в течение почти 3 часов и обнаруживается на различных поверхностях спустя около 72 часов после нанесения. Также коронавирус остается более стабильным на нержавеющей стали и пластике по сравнению с медью, однако наблюдается снижение инфекционного титра [21]. Следовательно, передача инфекции может также произойти воздушно-пылевым и контактным путём.

1.2 Патофизиология новой коронавирусной инфекции

В Российской Федерации SARS-CoV-2 включен в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих, наряду с инфекциями, отнесенными к категории особо опасных [13].

Одной из наиболее значимых патогенетических теорий COVID-19 является иммунная дисфункция (дисрегуляция), ключевым элементом которой выступает синдром активации макрофагов (macrophage activation syndrome, MAS) [108].

Предполагается, что одним из механизмов клеточной гибели у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, является пироптоз — форма программируемой некротической смерти клетки, при которой активация каспазы 1 приводит к разрушению целостности плазматической мембраны, образованию пор и быстрому высвобождению клеточного содержимого [67].

В очагах воспаления, как внутриальвеолярно, так и в интерстиции, активированные макрофаги не только производят медиаторы воспалительных реакций, но и выделяют ростовые факторы, которые запускают восстановительные процессы, активируя фибробласты [12].

Клеточные элементы альвеолярного эпителия и резидентные альвеолярные макрофаги осуществляют иммунный мониторинг посредством разнообразных рецепторов распознавания паттернов (PRR). Эти рецепторы являются центральными элементами системы распознавания молекулярных паттернов, обеспечивая обнаружение экзогенных патогенно-ассоциированных молекулярных структур (PAMP), включая вирусные РНК, и эндогенных сигналов клеточного повреждения (DAMP). К последним относятся такие биомаркеры, как внеклеточный аденозинтрифосфат (АТФ), циркулирующие фрагменты свободной ДНК и олигомеризованные комплексы ASC. Развивающийся воспалительный процесс индуцирует массивную выработку провоспалительных медиаторов (IL-6, IFN γ , MCP1, IP-10), характерных для Th1-опосредованного иммунного ответа, что коррелирует с ранее описанными паттернами при SARS-CoV и MERS-CoV инфекциях. Данные хемокины селективно рекрутируют моноциты и Т-клетки, но не нейтрофилы, в зону инфекционного поражения. Миграция иммунокомпетентных клеток из системного кровотока в лёгочную ткань с последующей лимфоцитарной инфильтрацией дыхательных путей представляет собой вероятный патогенетический механизм развития характерной

лимфопении и повышения нейтрофильно-лимфоцитарного индекса, что регистрируется у 80% инфицированных SARS-CoV-2 [100].

Вирус SARS-CoV-2 демонстрирует тропизм преимущественно к эпителиальным клеткам респираторного тракта и пищеварительной системы, используя их в качестве первичных мишеней для инфицирования. Считается, что для проникновения внутрь клетки коронавирусы используют трансмембранные белки [62]. Вирус проникает в целевую клетку благодаря взаимодействию S-гликопротеина с клеточными рецепторами, это приводит либо к проникновению вируса через рецептор-опосредованный эндоцитоз, либо к прямому сливанию вирусной оболочки с плазматической мембраной. Вирусная (+) РНК функционирует как матричная, путём связывания с рибосомами клетки для синтеза РНК-зависимой РНК-полимеразы (RdRp). Данный ключевой фермент инициирует образование комплементарной (-) РНК на основе исходного генома, формируя полноразмерную антигеномную цепь.

В процессе транскрипции с минус-цепи синтезируется новая геномная плюс-цепь РНК, а также образуется от 5 до 7 субгеномных мРНК. Каждая из этих субгеномных мРНК подвергается трансляции, что приводит к образованию отдельных белков. Белок N, который расположен в цитоплазме клетки, функционирует с геномной РНК, активируя начало формирования спирального нуклеокапсида, далее он отпочковывается через мембраны в эндоплазматической сети, где уже находятся вирусные гликопротеины S и М. Затем вирионы транспортируются к клеточной мембране хозяина и покидают клетку методом экзоцитоза [10].

Основным функциональным рецептором для SARS-CoV и SARS-CoV-2 признан ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2). Максимальная экспрессия данного мембранного белка наблюдается в эпителиальных клетках слизистой ротовой полости, носоглотки и альвеолоцитах II типа лёгочной ткани. [62]. Такая локализация объясняет первичное инфицирование респираторного тракта с последующим быстрым развитием вирусной пневмонии. Широкая тканевая распространенность ACE2 (энтероциты толстого кишечника,

кардиомиоциты, эпителий почечных канальцев, гепатоциты, β -клетки поджелудочной железы) обуславливает полиорганный характер инфекции с возможными гастроинтестинальными, кардиальными, почечными и метаболическими нарушениями.

Когда вирусный шип связывается со своим рецептором АПФ2 на клеточной мембране, трансмембранная сериновая протеаза (TMPRSS2) расщепляет рецептор АПФ2. Это приводит к активации вирусного спайка, который затем сливается с клеткой вместе с рецептором, запуская процесс репликации вируса внутри клетки (Рисунок 1) [42].

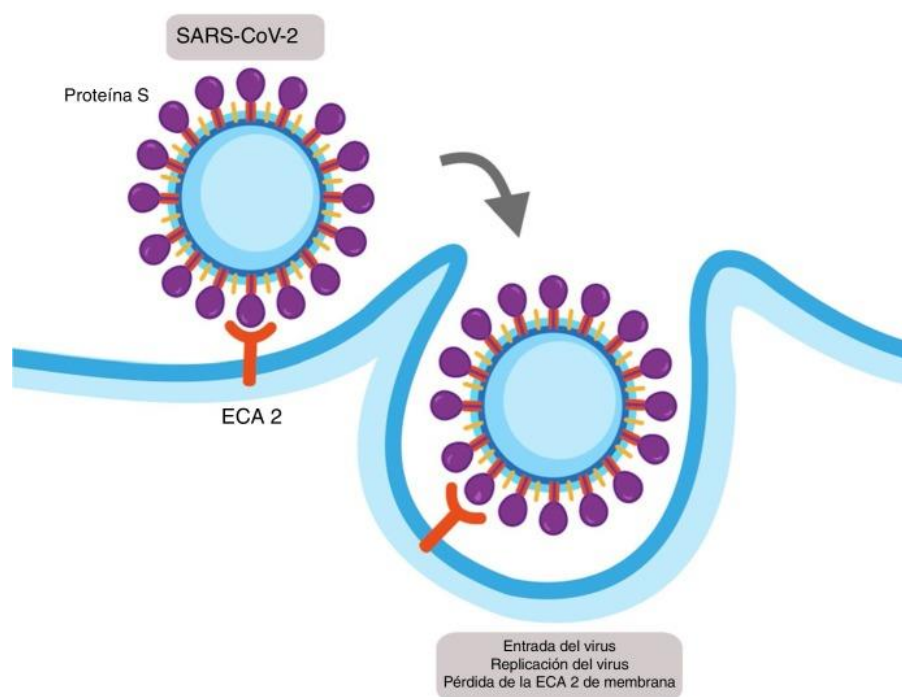


Рисунок 1 – Механизм клеточной инфекции SARS-CoV-2

Полиорганные нарушения при COVID-19 могут быть обусловлены широкой распространенностью рецептора АПФ2 в разных тканях организма. Этот рецептор присутствует в поджелудочной и щитовидной железах, гипофизе, надпочечниках, половых железах, а также в жировой ткани, что объясняет риск системных осложнений коронавирусной инфекции. В частности, поражение органов эндокринной системы может приводить к серьезным внелёгочным последствиям заболевания [4].

SARS-CoV-2 преимущественно поражает клетки, экспрессирующие рецептор АПФ2 (ACE2). К ним относятся не только альвеолярные клетки лёгких

(пневмоциты), но и определенные клеточные популяции кишечника, почек и печени, что объясняет полиорганный характер инфекции. После проникновения в организм вирус связывается с ACE2, однако для успешного инфицирования требуется активация его S-белка под действием протеазы TMPRSS2. Только после этого SARS-CoV-2 способен проникнуть в клетку-мишень и начать репликацию [93].

На основании клинической картины развития COVID-19 у пациентов с тяжёлым течением коронавирусной инфекции можно судить о том, что главную угрозу для жизни несет не сама инфекция, а дальнейший иммунный ответ в виде цитокинового шторма, который приводит к развитию более тяжёлых осложнений инфекции SARS-CoV-2 и полиорганным поражениям (Рисунок 2) [63].

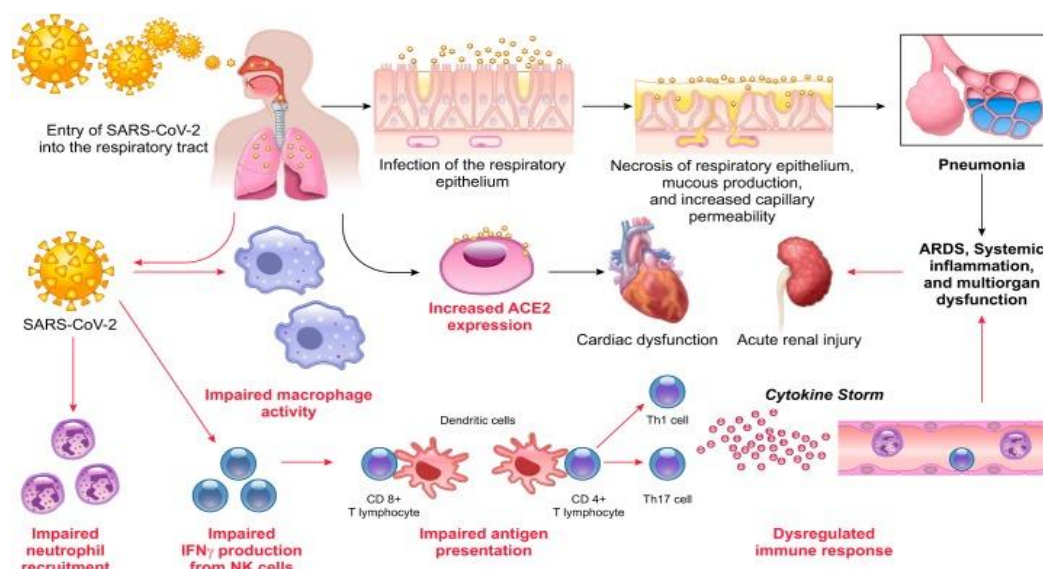


Рисунок 2 – Механизм развития цитокинового шторма

Этот патологический процесс характеризуется массивным высвобождением провоспалительных цитокинов активированными иммунными клетками. Подобная гиперреакция иммунной системы наблюдается при различных инфекционных патологиях, включая птичий грипп, SARS, стрептококковые инфекции и хантавирусные заболевания [66]. Помимо инфекционных заболеваний, чрезмерная цитокиновая реакция может быть индуцирована определенными видами противоракового лечения. Ярким примером служит CAR-T-клеточная терапия, при которой генетически модифицированные Т-лимфоциты

пациента могут вызывать системную воспалительную реакцию, аналогичную цитокиновому шторму [101].

Несмотря на то, что точные механизмы запуска цитокинового шторма остаются не до конца изученными, установлено, что для этого состояния характерна гиперпродукция ключевых провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин- 1β (IL- 1β), интерферон- γ (IFN γ), интерлейкин-6 (IL-6) и фактор некроза опухоли- α (TNF α) [101].

Таким образом, резюмируя все вышесказанное, можно отметить, что патофизиологически основную роль играет вездесущая экспрессия АПФ2, рецептора, который отвечает за поступление в организм человека SARS-CoV-2 на клеточном уровне [105]. Распространенное повреждение эндотелия и измененный иммунный ответ способствуют вовлечению нескольких органов в инфекционный процесс при COVID-19 [87].

1.3 Предикторы тяжёлого течения COVID-19

Пожилой возраст, а также сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет, артериальная гипертензия и ожирение, значительно увеличивают вероятность госпитализации и летального исхода у пациентов с COVID-19. В этой перспективе, основываясь на исследованиях SARS-CoV-2, ближневосточного респираторного синдрома (БВРС-КоВ) и данных современной литературы по SARS-CoV-2, обсуждаются потенциальные механизмы, с помощью которых СД модулирует взаимодействия хозяин-вирус и иммунные реакции хозяина [112].

Четко определенный диагноз на амбулаторном этапе и соответствующее диагнозу последующее адекватное лечение снижает риски осложнений и может способствовать предотвращению неблагоприятных исходов COVID-19 как у населения в целом, так и у людей, страдающих различными эндокринными заболеваниями. Пациенты с сахарным диабетом входят в группу высокого риска по частоте развития тяжёлых форм COVID-19, что частично объясняется прямым

цитопатическим действием SARS-CoV-2 на β -клетки поджелудочной железы. Кроме того, любые отклонения в гормональном статусе могут способствовать повышенной заболеваемости при контакте с вирусом и оказывать значимое влияние на тяжесть течения новой коронавирусной инфекции, усиливая проявление симптомов заболевания. [11].

Клинические наблюдения демонстрируют чёткую взаимосвязь между тяжестью течения COVID-19 и такими факторами, как пожилой возраст и наличие сопутствующих хронических заболеваний. Сравнительный анализ показывает, что пациенты с осложненными формами инфекции в большинстве случаев относятся к старшей возрастной группе и имеют множественные коморбидные состояния, в отличие от больных со среднетяжёлым течением болезни [39].

Наиболее распространённым фенотипом пациентов с COVID-19, требующих госпитализации, является возрастная категория от 60 до 70 лет, при этом у большинства из них имеются сопутствующие метаболические расстройства. К числу самых распространённых заболеваний относятся гипертония (царит у 30%–55% пациентов), сахарный диабет (от 15% до 33%), ожирение (от 20% до 40%), ишемическая болезнь сердца (5,8%) и цереброваскулярные заболевания (2,3%). Подобная картина наблюдается и в западных странах, тогда как исследования из Китая показывают, что этот метаболический фенотип встречается с меньшей частотой, а порог возрастного риска для тяжёлого течения коронавирусной инфекции значительно ниже, чем в европейских и американских регионах [78].

1.4 COVID-19 и сахарный диабет 2 типа

Сахарный диабет занимает лидирующие позиции среди хронических неинфекционных патологий глобального масштаба. Согласно последним эпидемиологическим данным, распространённость заболевания достигает 14%

среди взрослого мирового населения, при этом эксперты прогнозируют дальнейший рост показателей в обозримой перспективе [58].

Известно, что наличие у пациента СД повышает восприимчивость к инфекциям, в особенности бронхолёгочной системы. Аналогичная тенденция наблюдалась и во время предыдущих эпидемий, вызванных коронавирусами тяжёлого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) и ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV) [19]. Имеются также данные, свидетельствующие о повышении заболеваемости COVID-19 среди больных СД [46].

Гипергликемия оказывает негативное воздействие на врожденный иммунитет, включая дисфункцию фагоцитоза, клеточно-опосредованный иммунитет и хемотаксис нейтрофилов [94].

Пациенты с некомпенсированным СД имели более высокие риски смертности и развития тяжёлого течения коронавирусной инфекции. В связи с этим систематический контроль гликемии и уровня артериального давления являются важными факторами, способствующими снижению количества пациентов с тяжёлым течением инфекции COVID-19. В этом контексте, всем людям с СД (старше 2 лет) рекомендуется вакцинация от гриппа [34].

За последний год накопилось стремительно растущее количество опубликованных данных о заболеваемости COVID-19 у больных СД, что явно указывает на то, что диабет и ожирение являются предикторами худших исходов и высокой смертности [37].

Согласно данным мультицентрового исследования, проведённого в Каталонии с участием 118 150 инфицированных SARS-CoV-2 распространённость СД составляет 9,3% среди населения, перенесшего COVID-19 [56]. Среди данной когорты 14,8% случаев потребовали госпитализации в течение 30 дней после диагностики COVID-19. Эпидемиологические данные о распространённости сахарного диабета среди госпитализированных пациентов с COVID-19 демонстрируют значительные различия между странами. Анализ данных, полученных в ходе исследований, проведённых в Китае, выявил, что

госпитализация потребовалась 7,3% пациентов, инфицированных коронавирусом. В то же время, аналогичные показатели в Южной Корее оказались существенно выше, достигнув 17,9%. Наиболее высокая доля госпитализированных была зафиксирована в Соединенных Штатах Америки – 43,3% от общего числа заболевших [38].

В рамках масштабного исследования, проведенного британскими учёными, был изучен обширный массив данных о пациентах, проходивших лечение в стационаре, продемонстрировавший высокий процент (32%) встречаемости сахарного диабета 2 типа по сравнению с аутоиммунными формами диабета (1,5%). Также было показано, что наиболее значимыми предикторами неблагоприятного исхода при инфекции, вызванной коронавирусом, у больных с различными нарушениями углеводного обмена являются мужской пол, пожилой возраст, хроническая болезнь почек, принадлежность к этническим меньшинствам, низкий уровень социально-экономического положения, а также наличие в анамнезе цереброваскулярных заболеваний и хронической сердечной недостаточности [91].

Комплексный анализ большого количества клинических исследований показал наличие выраженных клинических различий от дебюта симптомов коронавирусной инфекции до исхода заболевания у пациентов с сахарным диабетом, что проявляется в удлинении сроков госпитализации, большей необходимости в респираторной поддержке и частых переводах в отделения реанимации и интенсивной терапии [59].

Стало очевидно, что смертность пациентов с COVID-19 и СД 1 или 2 типа последовательно увеличивалась в течение пандемии. Причинами высокой летальности исследуемых групп пациентов признаны не только наличие вышеупомянутых сопутствующих заболеваний, но и неадекватный предшествующий метаболический контроль СД и его осложнений [24].

Доклинические исследования, проведённые на мышинных моделях, показали значительное увеличение экспрессии ACE2 в тканях почек, печени и поджелудочной железы в условиях искусственно вызванной гипергликемии [35].

Экспериментальные данные указывают на то, что гипергликемия вызывает посттрансляционные модификации ACE2 через неферментативное гликозилирование в лёгочной ткани. Этот процесс существенно повышает аффинность рецептора к S-белку SARS-CoV-2. В результате сахарный диабет демонстрирует двойной патогенетический эффект: повышенную экспрессию ACE2 в различных органах-мишенях и усиленное связывание гликозилированной формы рецептора с вирусными частицами. Такое сочетание факторов объясняет увеличенную уязвимость пациентов с диабетом 2 типа к коронавирусной инфекции [31].

1.5 Принципы гликемического контроля у пациентов с COVID-19 и сахарным диабетом 2 типа

В настоящее время представлено ограниченное количество научных исследований, отражающих влияние повышенного уровня глюкозы крови на развитие и тяжесть течения вирусных инфекций органов дыхания [109].

Имеющиеся результаты исследований демонстрируют возможность влияния гипергликемии на увеличение концентрации глюкозы в бронхиальном секрете [41], что, в свою очередь, негативно сказывается на респираторной функции. По этой причине дыхательная дисфункция, вызванная вирусом гриппа, протекает более тяжёло у пациентов с сахарным диабетом [86].

Воздействие глюкозы *in vitro* на лёгочные эпителиальные клетки значительно увеличивает концентрацию и репликацию вируса гриппа. Кроме того, гипергликемия снижает противовирусный иммунный ответ. Как следствие, пациенты с СД имеют более высокую вирусную нагрузку, что приводит к гораздо более тяжёлому течению заболевания при заражении респираторными вирусами. Эти результаты подтверждают предыдущие выводы о том, что у инфицированных высокопатогенным птичьим гриппом пациентов высокий уровень летального исхода коррелирует с повышенными цифрами глюкозы в крови.

Экспериментальные исследования на животных моделях с сахарным диабетом продемонстрировали выраженные патологические изменения в лёгочной ткани при вирусной инфекции, в частности повышение проницаемости альвеоло-капиллярного барьера и деструкцию альвеолярного эпителия [54].

Пациенты с СД, инфицированные COVID-19, вероятно, могут отмечать ухудшение гликемического контроля, как и при любом другом инфекционном эпизоде. Очевидно, что более тщательный контроль гликемии и своевременная коррекция проводимой сахароснижающей терапии у пациентов с СД снижает вероятность тяжёлого течения заболевания и улучшает прогноз. Однако в клинических условиях оптимального метаболического контроля достичь трудно в основном из-за практических ограничений, встречающихся во время лечения этой группы пациентов [34].

У пациентов с новой коронавирусной инфекцией при высокой вариабельности уровня глюкозы крови на фоне плохого контроля сахарного диабета регистрируются более значимые отклонения от референсных значений таких показателей, как интерлейкин-6 и Д-димер, по сравнению с пациентами с нормальным уровнем глюкозы в крови. В это же время, как у пациентов с впервые диагностированной гипергликемией, так и у лиц с установленным сахарным диабетом риск развития тяжёлого течения инфекции значительно выше, чем у пациентов без диабета [74]. Это подчеркивает важность раннего выявления гипергликемии в условиях стационара и необходимость ее оперативного и эффективного лечения инсулином [106]. Для поддержания нормогликемии и предотвращения ухудшения метаболического контроля у лиц, находящихся на лечении инсулином, может потребоваться проактивное увеличение базального инсулина и коррекция болюса [44].

Наличие диабетического кетоацидоза у некомпенсированных больных с COVID-19 представляет особую опасность из-за риска скопления избыточной жидкости в лёгочном интерстиции и развития последующего отека лёгких [110]. В свою очередь, как показал отчет по исследованию китайской когорты, состоящей из 658 пациентов, инфекция COVID-19 может вызвать кетоз и у лиц,

не страдающих диабетом, а также может увеличить риск кетоацидоза у людей с СД [43].

Доказано, что инсулин является наиболее эффективным средством для борьбы с гипергликемией у госпитализированных тяжёлобольных пациентов с COVID-19 [85]. У пациентов, получавших дексаметазон, потребности в инсулине особенно высоки и находятся в диапазоне из расчета 1,2-1,5 ЕД/кг. Эта доза должна быть введена в момент начала приема кортикостероидов, чтобы предотвратить гипергликемию [52].

Фармакокинетические особенности метформина и его роль в лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа и COVID-19

Использование бигуанидов в медицине имеет долгую историю, уходящую корнями в глубь веков. В Средневековье в южных и восточных регионах Европы для облегчения симптомов сахарного диабета применяли растение *Galega officinalis*, известное как французская лилия. Позднее было установлено, что в состав этого растения входит гуанидин, обладающий способностью смягчать клинические проявления данного заболевания [3].

Лишь в 1918 году исследователи установили, что данное соединение обладает умеренным гипогликемическим действием. Однако высокая токсичность гуанидина исключила возможность его клинического применения. В поисках альтернативы в 1920-х годах медицинское сообщество на короткое время стало использовать галегин - менее токсичный экстракт из корня *Galega officinalis* (изоамилен-дигуанидин), обладающий антидиабетическими свойствами. В тот же период были разработаны и внедрены в клиническую практику два новых дигуанидина: декаметилендигуанидин (Синталин А) и додекаметилендигуанидин (Синталин В). Эти соединения отличались сниженной токсичностью и более выраженным сахароснижающим эффектом, что позволило применять их в терапии до конца 1920-х годов [1].

Параллельно с другими исследованиями, в 1929 году немецкие ученые разработали серию бигуанидов с сахароснижающей активностью, включая соединение, которое сегодня известно, как метформин (диметилбигуанид). Первоначально эти препараты не применялись в клинической практике. Интересно, что в 1940-х годах производные гуанидина, в том числе метформин (под названием флюоамин), нашли неожиданное применение в качестве противолихорадочных средств, особенно при лечении гриппа на Филиппинах [3].

Ключевую роль в разработке метформина, также известного как диметилбигуанид, играет французский врач и фармаколог Жан Стерне (Jean Sterne) [7]. В 1956 году, совместно с Дениз Дюваль, он провел испытания антидиабетических свойств различных бигуанидов, ранее открытых в Германии в 1929 году. Жан Стерне выбрал диметилбигуанид для клинического применения и дал ему название «Глюкофаж», что в переводе означает «пожиратель сахара» [97].

Метформин представляет собой бигуанид – класс препаратов растительного происхождения, который активно используется для терапии диабета с 1950-х годов. Два других бигуанида были исключены из медицинской практики из-за явлений лактоацидоза. Метформин также был временно изъят из продажи в США в 1977 году в связи с опасениями по поводу лактоацидоза [88]. Тем не менее, его способность снижать инсулиновую резистентность и контролировать гипергликемию у взрослых без увеличения веса или повышения риска гипогликемии постепенно утвердили его репутацию в Европе. После проведения многочисленных исследований метформин получил одобрение для применения в США в 1995 году, что способствовало его дальнейшим исследованиям и клиническому использованию. Долгосрочные результаты Проспективного исследования диабета Великобритании (UKPDS) в 1998 году утвердили метформин как предпочтительное начальное лекарственное средство для лечения гипергликемии при диабете 2 типа. В настоящее время метформин также находят применение в других клинических показаниях [27].

Другим важным аспектом в истории метформина является его независимая разработка в качестве противомаларийного препарата на основе гуанидина

прогуанила (палудрина) в середине 1940-х годов. Ранее исследование показало, что этот препарат эффективен в снижении уровня глюкозы в крови у животных [45]. В поисках новых противомаларийных средств прогуанил был модифицирован до метформина. Тесты, проведенные Эусебио Гарсия на Филиппинах в 1949 году, показали, что метформин может быть полезным при лечении местной вспышки гриппа [57]. Это привело к использованию метформина гидрохлорида как противогриппозного средства под названием флумамин, при этом отмечалась его способность снижать уровень глюкозы в крови у некоторых пациентов, заболевших гриппом [75].

Метформин также используется как нестандартное средство для лечения синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) и метаболического синдрома. После перорального приема он быстро всасывается в течение 1-3 часов, а 90% выводится почками в метаболизированной форме. Его антигипергликемическое действие реализуется за счет уменьшения глюконеогенеза, снижения всасывания глюкозы и ее продукции в печени, а также благодаря улучшению периферического поглощения глюкозы и снижению инсулинорезистентности [60].

Кроме того, интерес к потенциальным преимуществам метформина в онкологии также значительно возрос. Многочисленные наблюдательные исследования, рассмотренные в различных систематических обзорах, указывают на то, что лечение метформином может не только снижать риск развития рака и смертность от него, но и повышать эффективность противораковой терапии у пациентов с диабетом [90]. В целом, заболеваемость раком и смертность от него снизились примерно на 10-40% у пациентов с сахарным диабетом, принимающих метформин в дозах от 1500 до 2250 мг в день [99].

Исследования ранее показали, что метформин подавляет рост кишечных полипов и аберрантных очагов крипты, индуцированных азоксиметаном *in vivo*. Позже короткое клиническое испытание подтвердило, что низкие дозы метформина (250 мг/сут) снижают образование колоректальных аберрантных очагов [72]. Эти данные указывают на возможную роль метформина в

химиопрофилактике канцерогенеза толстой кишки. В дальнейшем было проведено многоцентровое, двойное слепое, плацебо-контролируемое, рандомизированное исследование фазы 3 для оценки защитных свойств метформина при спорадическом колоректальном раке у пациентов с высоким риском рецидива аденом. Результаты исследования показали, что лечение метформином в низкой дозе также способствовало снижению распространенности и числа метакронных аденом или полипов у недиабетических пациентов после полипэктомии, что подтверждает химиопрофилактический потенциал метформина против колоректального рака [71].

Особенности влияния ингибиторов дипептидилпептидазы-4 на течение коронавирусной инфекции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Дипептидилпептидаза принадлежит к группе сериновых экзопептидаз и обнаруживается в различных тканях, таких как лёгкие, сердце, печень, почки, желудочно-кишечный тракт и иммунная система. Она выполняет ключевую регуляторную функцию в метаболизме инсулина и глюкозы. Фармакологическое ингибирование дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) обеспечивает множество терапевтических эффектов, включая противовоспалительный, антифибротический и антиадипогенный, что особенно важно для регулирования гипервоспалительного ответа при тяжёлых формах COVID-19 [14].

ДПП-4 способны подавлять воспалительную передачу сигналов и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, которые играют важную роль в обратимой фазе ремоделирования лёгочных сосудов. А также ингибиторы ДПП-4 могут предотвращать фиброз и задерживать или подавлять вступление в необратимую фазу ремоделирования сосудов при лёгочной гипертензии путём снижения активности профиброзных медиаторов, пролиферации и миграции фибробластов [48]. Эти плеiotропные противовоспалительные эффекты ингибиторов ДПП-4 несравнимы со стандартной противовоспалительной терапией (т.е. кортикостероидами) и могут быть полезны при лечении COVID-19

из-за их других благоприятных эффектов, особенно после получения клинических результатов, свидетельствующих об отсутствии пользы от кортикостероидов и даже указывающих на их вредные эффекты, сопровождающиеся поздними осложнениями [49].

Современные исследования подтверждают способность ингибиторов ДПП-4 модулировать воспалительный ответ за счет значительного снижения уровня провоспалительных цитокинов в системном кровотоке. Этот фармакологический эффект может служить предиктором улучшенных клинических исходов у пациентов с COVID-19 и сопутствующим сахарным диабетом, получающих терапию данной группой препаратов.

Существует гипотеза, что ингибиторы ДПП-4, подавляя активность одноименного фермента, могут блокировать процессы вирусной инвазии в клетки-мишени. Этот потенциальный механизм способен снижать вероятность развития тяжёлых осложнений у инфицированных пациентов [14].

На рисунке 3 показан предполагаемый механизм благоприятного воздействия иДПП-4, благодаря их противовоспалительному, антипролиферативному и антифиброзному действию на лёгкие, поврежденные SARS-CoV-2, и другие органы.

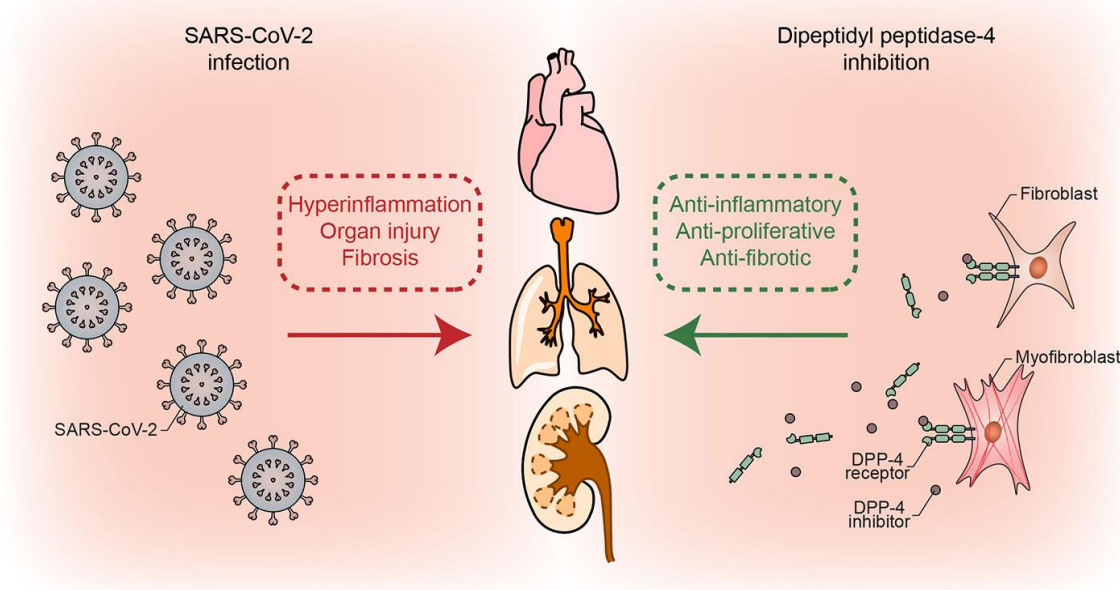


Рисунок 3 – Механизм возможных полезных эффектов препаратов ингибиторов дипептидилпептидазы-4 при новой коронавирусной инфекции

Более того, исследования выявили широкий спектр благоприятных воздействий ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), которые проявляют себя как факторы защиты при развитии различных осложнений сахарного диабета, особенно тех, что связаны с нарушениями в работе почек и сердечно-сосудистой системы. Мультицентровые исследования учёных отдельных европейских стран подняли спорные вопросы, касающиеся эффектов препаратов группы иДПП-4 у пациентов с COVID-19 и сахарным диабетом. С одной стороны, была зафиксирована повышенная частота госпитализаций в ОРИТ, свидетельствующая о более тяжёлом течении заболевания. С другой стороны, наблюдалось статистически значимое снижение летальности в данной когорте пациентов [85].

Ингибиторы ДПП-4 характеризуются благоприятным профилем безопасности, что позволяет рассматривать возможность их продолжения при среднетяжёлых формах заболевания. Однако следует учитывать исключение: согласно данным исследования SAVOR-TIMI 53, саксаглиптин ассоциирован с повышенным риском госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (HR 1.27, 95% ДИ 1.07-1.51). Отдельного внимания требуют редкие случаи развития острого панкреатита (частота <0.1%), требующие немедленной отмены препарата.

Плейотропные эффекты ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа

Ингибиторы НГЛТ-2 (иНГЛТ-2) оказывают фармакологическое воздействие за счёт селективного блокирования натрий-глюкозных котранспортеров второго типа в проксимальных извитых канальцах нефрона, что приводит к существенному снижению реабсорбции глюкозы. Помимо основного гипогликемического эффекта, эти препараты демонстрируют выраженные органопротективные свойства, такие как кардиопротекция (снижение риска СС событий на 14-17%) и нефропротекция (замедление СКФ на 1-2 мл/мин/год). Дополнительные плейотропные эффекты включают: модуляцию воспалительного

каскада (\downarrow ФНО- α на 18-22%, \downarrow ИЛ-6 на 15-20%), нормализацию внутриклеточного pH, уменьшение лактатацидоза (снижение уровня лактата на 0.4-0.8 ммоль/л) [14].

Несмотря на терапевтические преимущества, применение иНГЛТ-2 ассоциировано с потенциальными осложнениями, включая гиповолемию и эугликемический кетоацидоз. Эти побочные эффекты препаратов, связанные с фармакодинамикой, обусловили их включение в категорию небезопасных. Наибольшую опасность при приёме иНГЛТ-2 представляют пациенты, которым эта терапия изначально не была показана. Из-за риска обезвоживания на фоне гипертермии приём иНГЛТ-2 следует прекратить сразу же при начале заболевания [1].

Плейотропные эффекты агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) являются синтетическими аналогами природного ГПП-1, который секретируется L-клетками дистального отдела ЖКТ в ответ на пищевую нагрузку. Их фармакологическое действие реализуется через связывание со специфическими G-белок-сопряженными рецепторами, что запускает каскад внутриклеточных сигнальных путей (включая цАМФ/РКА и PI3K-зависимые механизмы). Ключевые физиологические эффекты заключаются в глюкозозависимом стимулировании секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы и подавлении выработки глюкагона α -клетками (снижение на 40-60% от базального уровня), замедление гастродуоденальной моторики (увеличение времени полувыведения желудочного содержимого на 50-70%), центральное подавление аппетита через воздействие на гипоталамические ядра. Эти механизмы объясняют клинически значимое снижение массы тела (в среднем 3-8% от исходного за 6 месяцев терапии) и улучшение контроля постпрандиальной гликемии (снижение вариабельности на 25-35%) [14].

Доклинические исследования продемонстрировали, что агонисты рецепторов ГПП-1 (арГПП-1) модулируют активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в лёгочной ткани, увеличивая экспрессию ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2) на 40-60%, что проявляется улучшением функции правого желудочка, снижением маркеров воспаления, уменьшением степени повреждения альвеолярного эпителия при остром повреждении лёгких. Эти данные, свидетельствующие о регуляции лёгочной РААС и цитопротекторном действии, обосновывают потенциальную терапевтическую ценность арГПП-1 при COVID-19-ассоциированных поражениях лёгких [79].

Агонисты рецепторов ГПП-1 (арГПП-1) являются многообещающим направлением в терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа и лёгкими формами инфекционных заболеваний [29]. Однако использование препаратов из этой группы было ограничено из-за частых диспепсических реакций, таких как тошнота и рвота. В случае повышенного риска дегидратации у пациентов с COVID-19 рекомендуется прекращение их приема [36].

Плейотропные эффекты производных сульфонилмочевины

Производные сульфонилмочевины (ПСМ) представляют собой класс пероральных сахароснижающих препаратов, механизм действия которых основан на селективном связывании с SUR1-субъединицами АТФ-зависимых калиевых каналов β -клеток поджелудочной железы. Это взаимодействие приводит к деполяризации мембраны и кальций-опосредованной экзоцитозе инсулина независимо от уровня гликемии, что объясняет повышенный риск гипогликемических состояний. Современные ПСМ второго поколения обладают дополнительными плейотропными эффектами: улучшение микроциркуляции, антиоксидантная активность, кардио- и нефропротекция, антиагрегантное действие [14].

Полученные данные позволяют рассматривать данные препараты в качестве многофункциональных терапевтических агентов, способных не только корректировать гипергликемию у пациентов с SARS-CoV-2, но и потенциально снижать риск осложнений. Это предположение подтверждается результатами исследования К. Khunti и соавторов. Анализ национальной когорты Англии, включивший 2,85 миллиона пациентов с сахарным диабетом 2 типа, выявил, что 560 000 (19,7%) получали терапию производными сульфонилмочевины (ПСМ). В данной группе наблюдался статистически значимо более низкий риск тяжёлого течения COVID-19 (ОР 0,87; 95% ДИ 0,82-0,93) по сравнению с пациентами на других схемах лечения. Однако последующие ретроспективные исследования не подтвердили достоверных преимуществ ПСМ в отношении исходов коронавирусной инфекции [80].

Таким образом, среди различных классов препаратов ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) считаются наименее агрессивными. Препараты сульфонилмочевины (ПСМ) могут использоваться как альтернативный вариант для контроля гликемии при необходимости отмены иНГЛТ-2 или метформина. Инсулинотерапия остаётся безопасным и эффективным методом, однако требует внимательного контроля уровня глюкозы из-за риска развития гипогликемии [29].

1.6 COVID-19 и ожирение: особенности течения и фармакотерапии

Ожирение определяется как аномальное или чрезмерное накопление жира, которое представляет риск для здоровья. Согласно стандартам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), индекс массы тела (ИМТ) >30 кг/м² классифицируется как ожирение [111]. По данным Доклада о положении дел в области продовольственной безопасности и питания в мире в 2019 году, показатели ожирения растут почти во всех странах мира, при этом глобальный уровень ожирения среди взрослого населения достигает 13,2% [65], что ложится тяжёлым бременем на семьи и общество.

Многочисленные исследования подтверждают, что ожирение выступает значимым прогностическим маркером повышенного риска тяжёлых форм COVID-19, возникновения критических осложнений и летальных исходов. Ключевыми патогенетическими факторами данной взаимосвязи считаются сопутствующие ожирению эндокринно-метаболические расстройства: инсулинорезистентность, персистирующий воспалительный процесс, а также прогрессирование сердечно-сосудистых патологий по принципу континуума. Избыток висцерального жира провоцирует патологические изменения, усугубляющие иммунную дисфункцию, что повышает уязвимость пациентов к инфекциям. Согласно исследованиям, ожирение также ассоциировано с пролонгированным выделением вируса, увеличивая продолжительность контагиозности и риск инфицирования окружающих [6].

Пандемия COVID-19 принесла всем странам необходимость ограничить передвижение, внедрить социальное дистанцирование и препятствовать экономической деятельности по широкому спектру несущественных профессий. Эти корректировки вызвали проблемы с продовольственной системой, включая изменения в моделях потребления продовольствия и физической активности, а также удаленную дистанционную работу, которая усугубила нынешние тенденции в распространенности ожирения. Эти изменения имеют долгосрочные последствия и могут нанести ущерб здоровью людей [65].

По мере увеличения распространенности ожирения люди все больше осознают его влияние на инфекционные заболевания. Во время пандемии гриппа А (H1N1) 2009 года ожирение было впервые идентифицировано как фактор риска повышения тяжести заболевания и увеличения смертности среди инфицированных лиц [20]. Заболеваемость ожирением среди пациентов с БВРС-КоВ была примерно в два раза выше, чем у пациентов с H1N1 ($7,7 \pm 2,8\%$), достигнув $17,6 \pm 4,2\%$ [26].

Хотя между COVID-19 и ожирением было проведено мало систематических обзоров, мета-анализ по взаимосвязи ожирения и пневмонии, связанной с гриппом [30], показал, что по сравнению с людьми с нормальным ИМТ риск

пневмонии среди лиц с ожирением ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$) был увеличен в 1,33 раза (95% ДИ: 1,05–1,63) и в 4,6 раза (95% ДИ: 2,2–9,8) у лиц с выраженным ожирением ($\text{ИМТ} \geq 40 \text{ кг/м}^2$) [32].

Повышенная концентрация провоспалительных цитокинов, таких как $\text{TNF-}\alpha$ и IL-6 , развивающаяся при значимом наборе веса и метаболическом синдроме, приводят к системному воспалительному процессу с увеличением уровня маркеров острого воспаления, в том числе С-реактивного белка. Эти процессы создают неблагоприятную среду для развития сопутствующих заболеваний. У пациентов с ожирением наблюдается усиленная активация сигнального пути $\text{NF-}\kappa\text{B}$, которая сопровождается повышенной экспрессией матричной РНК провоспалительных медиаторов, включая $\text{FNO}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$ и IL-6 . Эти цитокины играют ключевую роль в патофизиологических механизмах метаболического синдрома, образуя порочный круг хронического системного воспаления [6].

Эпидемиологические данные свидетельствуют, что среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа распространенность избыточной массы тела и ожирения превышает 80%, что подтверждает ключевую роль адипозной ткани в патогенезе данного заболевания [83].

Современные исследования, включая данные международных научных групп из США и Франции, подтверждают, что ожирение является независимым прогностическим фактором тяжёлого течения COVID-19. Согласно отчету системы эпидемиологического надзора COVID-NET (опубликовано 17.04.2020), анализировавшему случаи госпитализации в марте 2020 года в 14 американских штатах, 48,3% пациентов с подтвержденным COVID-19 имели диагностированное ожирение [64]. Данный показатель существенно превышает общенациональный уровень распространённости ожирения в США, который, согласно статистике Центров по контролю и профилактике заболеваний (CDC), составлял 42,4% в 2017-2018 годах. Это различие имеет статистическую значимость ($p < 0,05$) и подтверждает роль ожирения как независимого фактора риска [82].

Данные эпидемиологии из Франции подтверждают аналогичную тенденцию: среди госпитализированных с COVID-19, пациенты с ожирением

составили 47,6%, что более чем в два раза превышает общий уровень распространенности ожирения в стране (21,6%). Особое внимание следует уделить пациентам с морбидным ожирением ($ИМТ > 40 \text{ кг/м}^2$), которые составляют 14,5% от общего числа госпитализаций, что указывает на дозозависимый характер риска [16]. Эти исследования показывают, что у пациентов с индексом массы тела выше 35 кг/м^2 риск необходимости искусственной вентиляции лёгких возрастает на 60% (ОР 1,6; 95% ДИ 1,4–1,8). Примечательно, что эта связь сохраняется независимо от возраста, наличия артериальной гипертензии и сахарного диабета. Данные результаты подтверждают, что ожирение у больных с сахарным диабетом 2 типа является самостоятельным фактором риска тяжёлого течения COVID-19 и требует повышенного внимания при клиническом наблюдении [16].

Ожирение оказывает неблагоприятное влияние на дыхательную механику и физиологию верхних дыхательных путей [47], приводит к увеличению сопротивления дыхательных путей, уменьшению активности дыхательных мышц, уменьшению объёма лёгких и нарушению газообмена у пациентов. Поскольку SARS-CoV-2 является вирусом, преимущественно поражающим дыхательную систему, ожирение еще больше ухудшает дыхательную функцию и может повысить риск осложнений [69].

Ожирение тесно связано с обструктивным апноэ сна (СОАС) [98], которое может привести к повторной обструкции дыхательных путей у пациентов с COVID-19, утяжеляя провоспалительные процессы в лёгких. Негативное влияние значимо избыточной массы тела на работу дыхательной системы у пациентов с COVID-19 лежит в основе повышенного риска присоединения дыхательной недостаточности и последующей необходимости в искусственной вентиляции лёгких [73].

Пациенты с ожирением имеют хронически высокий уровень лептина и низкий уровень адипонектина. Это неблагоприятное гормональное состояние также может привести к дезадаптированному иммунному ответу [68].

Причины изменения воспалительной реакции при SARS-CoV-2 до конца неизвестны, но жировая ткань может способствовать усилению клинических проявлений заболевания [77]. Жировая ткань демонстрирует исключительно высокую экспрессию ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE2) - ключевого рецептора для проникновения SARS-CoV-2 в клетки [103]. Анатомическое расположение жировой ткани (перикардальное и периваскулярное) создает благоприятные условия для формирования вирусного резервуара. При COVID-19 данная особенность может объяснять длительную персистенцию вируса в организме и повышенную вирусную нагрузку у пациентов с ожирением. SARS-CoV-2 проникает в клетки хозяина через рецепторы ACE2 после активации спайкового белка протеазой. Клетки и ткани, экспрессирующие ACE2, выступают в качестве потенциальных мишеней для вируса SARS-CoV-2. Примечательно, что уровень экспрессии ACE2 в адипоцитах значительно превышает таковой в лёгочной ткани, что патогенетически объясняет повышенную восприимчивость лиц с ожирением к коронавирусной инфекции и их склонность к более тяжёлому течению заболевания [6].

Выявлено, что SARS-CoV-2 обладает выраженной склонностью к поражению жировой ткани у пациентов с ожирением, что создает условия для длительной вирусной персистенции. Этот процесс сопровождается гиперактивацией резидентных иммунных клеток и нарушением цитокиновых сигнальных путей. Патогенетически важным аспектом является инсулинорезистентность, вызванная ожирением, которая приводит к дисфункции β -клеток поджелудочной железы и вызывает нарушения углеводного обмена. Эти метаболические расстройства, включая сахарный диабет 2 типа, значительно ухудшают течение COVID-19 [104].

SARS-CoV-2 нарушает сложную регуляцию метаболических процессов, необходимых для межклеточной коммуникации и эффективного иммунного ответа, что приводит к развитию системного функционального дефицита. Вирус оказывает прямое цитопатическое воздействие на β -клетки поджелудочной железы, проникая в них посредством взаимодействия с рецепторами ангиотензин-

превращающего фермента 2 типа (ACE2). Это подтверждается гистологическими исследованиями, которые демонстрируют апоптоз инсулин-продуцирующих клеток у пациентов, заболевших COVID-19.

COVID-19 индуцирует развитие гипокалиемии посредством комплексного патогенетического механизма, включающего подавление активности ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE2) в лёгочной ткани. Это приводит к снижению деградации ангиотензина II с последующей гиперсекрецией альдостерона. Возникающий при этом электролитный дисбаланс потенцирует нарушение гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом как 1-го, так и 2-го типа, что подтверждается клиническими исследованиями, демонстрирующими корреляцию между уровнем калия и показателями гликемии [6].

Введение национальных карантинных мер в период текущей пандемии способствует увеличению гиподинамии и стрессовых состояний, что отрицательно влияет на пищевое поведение населения. Эти меры создают замкнутый круг, способствующий набору массы тела. Итальянские ученые провели исследование под названием "Пищевые привычки и изменение образа жизни во время пандемии COVID-19", охватившее 3533 человека в возрасте от 12 до 86 лет. Результаты показали, что 34,4% участников отметили увеличение аппетита, 40,3% сообщили о небольшом наборе веса, а 8,3% констатировали значительную прибавку в весе [6].

Понимание взаимосвязи между ожирением и коронавирусной инфекцией подчеркивает необходимость внедрения превентивных мер, направленных на снижение рисков неблагоприятных исходов COVID-19, а также на предупреждение и прогрессирование хронических заболеваний и укрепление общего иммунного статуса организма. Одним из ключевых стратегических направлений в этой ситуации является снижение массы тела [103].

Европейская ассоциация по изучению ожирения рекомендует людям с ожирением обращать внимание на потребление энергии, расход энергии (умеренная физическая активность и физические упражнения в людных местах

в период карантина), сон (продолжительность и качество сна), а также психическое здоровье и устойчивость [53].

Пациенты с ожирением, контактировавшие с пациентами с COVID-19, особенно те, у кого впоследствии развились симптомы (например, простуда, кашель, насморк, лихорадка), должны как можно скорее обратиться в медицинское учреждение для тестирования на вирус [76]. Пациенты с лёгким течением заболевания должны быть самоизолированы в течение 14 дней и могут быть проконсультированы дома. Пациенты с ожирением и COVID-19 в возрасте старше 60 лет должны быть направлены в больницу как можно скорее [73].

Модификация образа жизни представляет собой важнейший стратегический аспект в снижении рисков, связанных с тяжёлыми формами COVID-19. Подобные обстоятельства могут затруднить соблюдение принципов здорового питания и активности у пациентов с избыточным весом, что, в свою очередь, может привести к еще большему увеличению массы тела как среди людей с ожирением, так и среди тех, кто имеет нормальную массу. Ошибочно игнорировать необходимость проведения масштабных инициатив, ориентированных на пропаганду борьбы с избыточной массой тела и ожирением, а также на профилактику хронических заболеваний, ввиду того что вышеперечисленные факторы значимо наращивают негативные проявления пандемии [6].

Специфика воздействия ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на течение COVID-19 среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Ренин-ангиотензиновая система (РАС) — это сложный многоуровневый физиологический комплекс, включающий как системные (циркулирующие), так и локальные (тканеспецифические) компоненты.

Основным гормоном при этом является ангиотензин II образующийся из ангиотензиногена. Ангиотензиноген синтезируется в печени и служит субстратом для ренина — фермента, вырабатываемого юктагломерулярными клетками

почечных артериол. Ренин воздействует на ангиотензиноген, превращая его в ангиотензин I. Ангиотензин-превращающий фермент (АПФ), представляющий собой гликопротеин, обнаруженный в лёгких, плазме крови и эндотелиальных клетках, отщепляет от ангиотензина I два С-концевых аминокислотных остатка, преобразуя его в ангиотензин II. Ангиотензин II повышает артериальное давление, подавляет выделение ренина юкстагломерулярными клетками и стимулирует выработку альдостерона.

Ангиотензин-превращающий фермент (АПФ) и его гомолог АПФ2, несмотря на 60% сходство аминокислотной последовательности, проявляют антагонистическую биологическую активность в рамках ренин-ангиотензиновой системы (РАС). АПФ катализирует образование ангиотензина II (АТ-II) из АТ-I, который через активацию АТ1-рецепторов инициирует каскад патологических процессов [89].

За последние 20 лет понимание структуры ренин-ангиотензиновой системы (РАС) значительно усложнилось. Исследования выявили альтернативные пути синтеза ангиотензина-II (АТ-II), не зависящие от ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Особый интерес представляет фермент химаза, который демонстрирует высокую активность в процессе преобразования ангиотензина-I (АТ-I) в АТ-II. Наибольшая концентрация этого фермента наблюдается в тканях сердца и сосудистых стенках, что подчеркивает его важную роль в сердечно-сосудистой физиологии. Помимо классической ренин-ангиотензиновой системы (РАС), опосредующей свои эффекты через ангиотензин-II (АТ-II) и его рецепторы, была выявлена альтернативная ветвь РАС, выполняющая протективную функцию. Эта система нейтрализует атерогенное влияние АТ-II за счет образования ангиотензина-(1-7) под действием ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2). Ангиотензин - (1-7), связываясь с mas-рецепторами, реализует кардиопротективные и вазопротективные эффекты, включая: вазодилатацию, подавление избыточной пролиферации клеток, защиту от атеросклеротического повреждения. Таким образом, альтернативная РАС

выступает физиологическим противовесом классической системе, обеспечивая баланс регуляции сосудистого тонуса и ремоделирования [15].

Как же меняется РАС при коронавирусной инфекции? Один из ключевых вопросов патогенеза SARS-CoV-2 – какой механизм определяет тяжесть заболевания: гиперактивация РАС (требующая подавления) или ее недостаточность (нуждающаяся в стимуляции)? На сегодняшний день однозначного ответа нет, однако важную роль в понимании этой дилеммы играет дуализм РАС при коронавирусной инфекции. Существует две формы АПФ2: мембраносвязанная (тканевая) АПФ2, которая выступает точкой входа для вируса, но одновременно выполняет защитную функцию, предотвращая повреждения, например, в лёгких и сердце; и растворимая (плазменная) АПФ2, циркулирующая в крови, чья роль при COVID-19 до сих пор остается предметом научных дискуссий. Таким образом, дисбаланс между этими формами может объяснять противоречивые эффекты РАС – от цитопротекции до усугубления поражения органов. В ходе инфекционного процесса наблюдается значительное увеличение протеолитического расщепления мембраносвязанной формы АПФ2, что приводит к выраженному нарушению баланса между тканевой и растворимой формами фермента. Это патологическое смещение равновесия в сторону плазменного АПФ2 вызывает ряд негативных последствий [89].

Парадоксальным образом, защитные механизмы, опосредованные тканевой формой АПФ2 и продукцией ангиотензина-(1-7), подвергаются значительному угнетению. Повышенная концентрация растворимого АПФ2 в плазме крови служит маркером функционального дефицита его мембраносвязанной формы в тканях. Как демонстрируют исследования *in vitro*, персистенция вируса и его активная репликация индуцируют down-регуляцию экспрессии тканевого АПФ2, что потенцирует развитие дисфункции локальной ренин-ангиотензиновой системы [55].

Фармакологические модуляторы ренин-ангиотензиновой системы, включая ингибиторы АПФ и блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БРА), занимают ведущие позиции в глобальных терапевтических протоколах. Их широкое

применение при артериальной гипертензии, кардиоваскулярной патологии и хронической почечной недостаточности, особенно у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом, обусловлено многоуровневым органопротективным действием, доказанной эффективностью в снижении риска фатальных осложнений, статистически значимым влиянием на показатели выживаемости, а также высоким уровнем доказательной базы (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) [55].

Фармакологическое действие данных лекарственных средств реализуется через ингибирование патологических эффектов, возникающих вследствие чрезмерной активации ренин-ангиотензиновой системы. Это выражается в подавлении повышенной активности АПФ и снижении избыточной продукции ангиотензина II, что препятствует его связыванию с AT1-рецепторами. Уникальные патогенетические особенности SARS-CoV-2, связанные с тропизмом вируса к АПФ2-рецепторам, вызвали активные научные обсуждения относительно возможных рисков использования блокаторов РАС у пациентов с COVID-19 [15].

Масштабное фармакоэпидемиологическое исследование de Abajo (n=1139) с когортой пациентов с верифицированным COVID-19 предоставило убедительные доказательства безопасности терапии блокаторами РАС. Статистический анализ не выявил значимых ассоциаций между применением этих препаратов и потребностью в госпитализации (ОШ 0,94; 95% ДИ 0,77–1,15), развитием критических состояний, требующих реанимационного пособия и риском летальности (ОШ 1,08; 95% ДИ 0,80–1,47). Полученные данные существенно нивелируют ранее высказываемые опасения относительно потенциального вреда БРА и иАПФ при коронавирусной инфекции [107].

Регрессионный анализ продемонстрировал устойчивость полученных результатов к поправкам на возраст, пол и наличие сердечно-сосудистой патологии. Примечательно, что в подгруппе пациентов с сахарным диабетом 2 типа терапия блокаторами РАС ассоциировалась со статистически значимым

снижением риска неблагоприятных исходов на 47% (ОШ 0,53; 95% ДИ 0,34-0,80) в сравнении с остальными классами антигипертензивных препаратов [107].

Полученные результаты соответствуют данным нашего исследования, проведённого на выборке из 309 пациентов с диабетом 2 типа, зарегистрированных в Федеральном регистре. В этом исследовании использование блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (иАПФ/БРА) связано с уменьшением летальности на 64% (ОШ 0,36; 95% ДИ 0,18–0,74; $p = 0,004$). Эти выводы подтверждаются результатами двух независимых исследований, которые также показали защитный эффект блокаторов РАС в отношении тяжёлых осложнений и смертности у пациентов с COVID-19 по сравнению с другими классами антигипертензивных средств [25].

На сегодняшний день отсутствуют достоверные данные о негативном влиянии блокаторов РАС на течение COVID-19. Напротив, в научном сообществе инициированы рандомизированные клинические исследования (РКИ), направленные на изучение их потенциальных органопротективных свойств. В частности, в исследованиях NCT04311177 и NCT04312009 проводится оценка эффективности лозартана (БРА) в снижении степени повреждения лёгочной ткани у пациентов с коронавирусной инфекцией [61].

Влияние гиполипидемической терапии на течение COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Современные клинические руководства демонстрирует статистически значимую связь между терапией статинами и снижением показателей летальности, поэтому не рекомендуется отменять их даже при госпитализации пациента с COVID-19 [51].

В сложившейся ситуации, ключевое значение приобретает разработка терапевтической стратегии для пациентов с COVID-19, направленной на поддержание стабильной работы сердечно-сосудистой системы и эффективное управление сахарным диабетом 2 типа. Это включает в себя гиполипидемическую

и антитромботическую терапию, а также профилактику и лечение аритмий. Современные исследования подтверждают значимую роль статинов в предотвращении осложнений у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, как на ранних, так и на более поздних стадиях [95].

Основной механизм действия статинов заключается в снижении синтеза эндогенного холестерина за счет блокировки печеночного фермента гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы, что ограничивает скорость мевалонатного пути производства холестерина. В результате терапия статинами занимает важное место в поддержании стабильности атеросклеротических бляшек [95].

Статины демонстрируют комплексное фармакологическое действие, выходящее за рамки гиполипидемического эффекта. Их плеiotропные свойства включают модуляцию ключевых биологических процессов, к которым относят активацию антиоксидантных систем, подавление провоспалительных каскадов, регуляцию апоптоза и пролиферацию.

Экспериментальные данные подтверждают их потенциальную роль в онкопрофилактике через ингибирование мевалонатного пути [70].

Современные проспективные клинические исследования выявили значимую корреляцию между применением статинов и улучшением исходов COVID-19. Происходит это за счет снижения летальности, уменьшения частоты госпитализаций в ОРИТ и более лёгкое течение респираторных осложнений. Фармакологический потенциал ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы реализуется через подавления цитокинового шторма, стабилизацию эндотелиальной функции, а также модуляцию врожденного иммунного ответа [96].

Помимо хорошо установленных гиполипидемических свойств и антиатерогенного действия, статины проявляют значимые плеiotропные эффекты, включая супрессию хронического воспаления [50]. Фармакологические свойства статинов, в частности их способность модулировать провоспалительные цитокиновые каскады, могут играть ключевую роль в профилактике гипервоспалительного ответа при COVID-19 [33].

Многоцентровые рандомизированные клинические исследования AFCAPS/TexCAPS и JUPITER в своих результатах смогли показать значимое снижение концентрации С-реактивного белка при проведении гиполипидемической терапии статинами, независимо от их влияния на липидный профиль [92]. Результаты исследования JUPITER показали значительное уменьшение частоты развития пневмонии на 17% ($p=0,002$) у практически здоровых лиц с нормальным уровнем ЛПНП ($<3,4$ ммоль/л), но повышенным уровнем высокочувствительного С-реактивного белка (≥ 2 мг/л) на фоне терапии розувастатином [102]. Эти сведения формируют теоретическую основу для исследования возможной эффективности статинов в профилактике и терапии COVID-19 с учётом схожих патогенетических процессов, фундаментальных для возникновения осложнений в лёгких.

При лёгком течении COVID-19 (без симптомов пневмонии) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получающих лечение в амбулаторных условиях, рекомендуется сохранение текущей схемы сахароснижающей терапии при условии регулярного гликемического контроля [85]. Поскольку последние данные указывают на вероятный защитный эффект, связанный с приемом метформина, иДПП-4, а также статинов, то при отсутствии противопоказаний, рекомендуется продолжить их прием. Кроме того, пациентам, получающим пероральные гипогликемические средства, может потребоваться более частый гликемический мониторинг и модификация доз препаратов. В случае госпитализации пациентов, принимающих ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2, лечение необходимо прекратить из-за потенциально более высокого риска развития кетоацидоза [52].

Пациенты с СД, инфицированные COVID-19, вероятно, могут отмечать ухудшение гликемического контроля, как и при любом другом инфекционном эпизоде. Для поддержания нормогликемии и предотвращения ухудшения метаболического контроля у лиц, находящихся на лечении инсулином, может потребоваться проактивное увеличение базального инсулина и коррекция болюса [44].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Объект и дизайн исследования

Исследование проведено на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями» Министерства здравоохранения Кабардино-Балкарской Республики, а также на кафедре факультетской терапии Медицинской академии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова».

В результате проведённого ретроспективного анализа данных 1270 пациентов с подтвержденным COVID-19, выявленных путём обнаружения нуклеиновых кислот SARS-CoV-2 в мокроте и мазках из носоглотки с использованием полимеразной цепной реакции, были отобраны 433 пациента с сопутствующими диагнозами – сахарный диабет 2 типа, избыточная масса тела или ожирение, госпитализированные в Государственное бюджетное учреждение здравоохранения "Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями" Министерства здравоохранения Кабардино-Балкарской Республики в период с 30 марта 2020 года по 31 марта 2021 года. Для проведения дальнейшего исследования были отобраны пациенты (n=199), принимавшие с целью контроля гликемии метформин на догоспитальном этапе. С учетом критериев включения пациентов в исследование и дальнейшего анализа дозозависимого влияния метформина на клиническое течение и тяжесть COVID-19, были сформированы две группы пациентов: основная группа (I группа), состоящая из 140 пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением, получающих комбинированную сахароснижающую терапию, в том числе и метформин и, контрольная группа (II группа), состоящая из 84 больных с сахарным диабетом 2 типа и ожирением, получающих только метформин. Этапы формирования групп исследования представлены на рисунке 4.

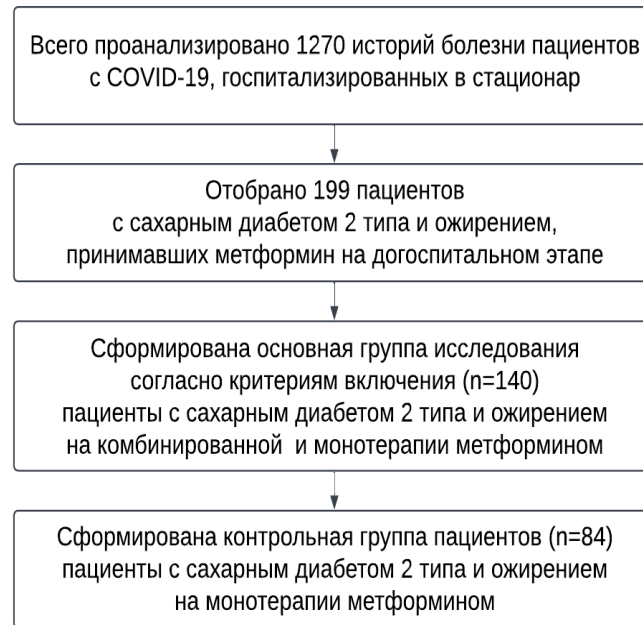


Рисунок 4 – Этапы отбора пациентов для основной и контрольной группы

Дизайн диссертационного исследования представлен на рисунке 5.



Рисунок 5 – Дизайн диссертационного исследования

Критерии включения больных в исследование:

- пациенты с новой коронавирусной инфекцией, подтвержденной лабораторно;
- лица мужского и женского пола в возрасте от 45 лет;
- пациенты с установленным диагнозом сахарный диабет 2 типа и ожирение различной степени, принимающие в качестве лечения метформин и другие пероральные сахароснижающие препараты в течение не менее 24 месяцев;
- длительность СД 2 типа от 2 до 25 лет.

Критерии не включения больных в исследование:

- пациенты с ИМТ > 45 кг/м²;
- СД 1 типа;
- инсулинотерапия как основной вид лечения до госпитализации;
- хронические заболевания почек со снижением СКФ ниже 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 ЛС, 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;
- наличие лактатацидоза в настоящем или по данным анамнеза.

Возрастная стратификация пациентов осуществлялась в соответствии с общепринятой классификацией ВОЗ:

- молодой возраст: 18-44 года;
- средний возраст: 45-59 лет;

- пожилой возраст: 60-74 года;
- старческий возраст: 75-90 лет.

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;

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 на догоспитальном этапе.

Всем пациентам проводился клинико-лабораторный мониторинг вплоть до наступления исхода заболевания: выздоровление или смерть. Участникам исследования, распределенным в группы по дозе метформина, проводилось лечение в соответствии с принятыми стандартами терапии новой коронавирусной инфекции и утверждённому протоколу (Временные методические рекомендации, версия 6 от 28.04.20 г., версия 7 от 03.06.20 г., версия 8 от 03.09.20 г., версия 9 от 26.10.20 г., версия 10 от 08.02.21 г.), а также терапию глюкокортикостероидами (ГКС), антибактериальную терапию и антикоагулянтную терапию в равнозначных дозах.

В случае диагностики у пациента на фоне подтверждённой новой коронавирусной инфекции бактериальной пневмонии в протокол лечения добавлялась антибактериальная терапия. До получения сведений о возбудителе и его чувствительности к антибактериальным препаратам применялись следующие ингибиторозащищенные пенициллины:

- амоксициллин/клавуланат 1,2 г 3 раза в сутки внутривенно или ампициллин/сульбактам 1,5-3 г 3-4 раза в сутки внутривенно или внутримышечно;

- ингибитор-защищенный цефалоспорин III поколения: цефотаксим/сульбактам 1,5-3 г 3-4 раза в сутки внутривенно или цефтриаксон/сульбактам 1,5-3 г 1-2 раза в сутки внутривенно;
- антипневмококковый фторхинолон: левофлоксацин 500мг 1р/сут внутрь, в/в или
- моксифлоксацин 400мг 1р/сут внутрь, в/в.

Значимая роль в эффективности лечения новой коронавирусной инфекции в условиях стационара отводилась применению низкомолекулярных гепаринов (НМГ) с индивидуальным подбором дозы на основании результатов исследования системы свертываемости крови и учётом противопоказаний. В иных ситуациях применялся нефракционированный гепарин (НФГ).

Исследуемые лица, получавшие на догоспитальном этапе ПССП, переводились на базисно-болюсную инсулинотерапию по уровню гликемии, соответствующей тяжёлому и критическому течению COVID-19, что соответствовало в среднем 2-3 дню госпитализации. В качестве препаратов инсулина применялись геноинженерные инсулины короткого и длительного действия из расчета 0,6-0,8 Ед/кг.

Пациенты также были поделены на группы по проценту поражения лёгких по данным КТ для оценки взаимосвязи степени изменения лёгочной ткани при новой коронавирусной инфекции и принимаемой суточной дозы метформина.

В результате рандомизации сформированные группы пациентов оказались сопоставимыми и однородными по ключевым клинико-демографическим характеристикам. Также начальное количество факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) было сопоставимо между группами. При наличии у больного высокого риска ССЗ или уже установленного диагноза в состав схемы лечения входили следующие группы лекарственных препаратов: статины при установленной дислипидемии, антиагреганты, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, иАПФ или блокаторы ангиотензиновых рецепторов I типа при наличии артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности. Значимых различий в частоте

применения отдельных групп препаратов между исследуемыми группами выявлено не было.

2.2 Клиническое обследование

При исследовании данных обследуемых больных учитывались такие показатели, как возраст, пол пациента, наличие СД и ожирения, стаж заболевания, прием пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП), или проведение инсулинотерапии, показатели углеводного обмена, наличие сопутствующей сердечно-сосудистой, бронхолёгочной или другой хронической патологии.

Клиническое обследование пациента начиналось с диагностики общего состояния и оценки общих неврологических симптомов, осмотра видимых слизистых оболочек верхних дыхательных путей и кожных покровов, пальпацию лимфатических узлов, а также аускультацию и перкуссию лёгких и сердца. Исследование органов брюшной полости включало определение размеров печени и селезёнки. Кроме того, проводилась оценка физиологических отклонений, термометрия, измерение частоты сердечных сокращений и дыхательных движений, а также артериального давления (АД). Для выявления дыхательной недостаточности и оценки степени гипоксемии выполнялась пульсоксиметрия с измерением уровня SpO₂.

Всем пациентам проводилось антропометрическое исследование, включающее измерение роста и веса, с последующим вычислением индекса массы тела по формуле: $ИМТ (кг/м^2) = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}$. Полученный результат ИМТ расценивался в соответствии с действующей классификацией ВОЗ:

- 16,0 кг/м² и менее – выраженный дефицит массы тела,
- 16,0 – 18,5 кг/м² – недостаточная (дефицит) масса тела,
- 18,6 – 24,99 кг/м² – норма,
- 25,0 – 29,99 кг/м² – избыточная масса тела,
- 30,0 - 34,99 кг/м² – ожирение I степени,

- 35,0 - 39,99 кг/м² – ожирение II степени,
- $\geq 40,0$ кг/м² – ожирение III степени (морбидное).

Всем исследуемым пациентам артериальное давление измеряли 2-3 раза в день по классической технологии на полуавтоматическом тонометре Omron S1 (модель НЕМ 4030-RU, Япония) – точность измерения АД в пределах ± 2 -3 мм рт. ст. Совместно с цифрами АД фиксировались показатели частоты сердечных сокращений пальпаторным методом с оценкой частоты и силы пульсации на лучевой артерии в отрезок времени, равный 60 секундам.

2.3 Лабораторные методы исследования

Необходимый объем лабораторных исследований проводился в клинко-диагностической лаборатории ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и ИЗ» Минздрава КБР.

Общий анализ крови проводился на гематологическом автоматическом анализаторе «HTI MicroCC-20Plus» (OM-R-MCC-20-H-2; Rev.8;2019-12-23).

Исследование физико-химических свойств мочи осуществлялось на аппарате фирмы «URILIT-150», с дальнейшей микроскопией мочевого осадка с использованием микроскопа OLYMPUS CX23 Evident.

В ходе исследования были оценены следующие биохимические параметры крови: уровень глюкозы натощак и через 2 часа после еды, ферменты внутриклеточного метаболизма, к которым относятся трансаминазы – аспартатаминотрансфераза (АСТ) и аланинаминотрансфераза (АЛТ), ряд воспалительных маркеров (С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин-6 (ИЛ-6)), ферритин), а также лактатдегидрогеназа (ЛДГ), Д-димер и прокальцитонин (ПКТ). Указанные исследования проводились на автоматическом биохимическом анализаторе «Stat Fax 4500» компании «Awareness Technology» (США) с соблюдением требований. Диапазон референсных значений для рассматриваемых биохимических показателей был следующим: глюкоза – 3,6–6,1 ммоль/л, АЛТ –

до 40 Ед/л, АСТ – до 40 Ед/л, СРБ – до 10 мг/л, ЛДГ – 225–450 Ед/л, ПКТ – менее 0,5 нг/л.

Исследование таких показателей крови, как СОЭ, С-реактивный белок, ферритин и интерлейкин-6, проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) на автоматическом анализаторе «Stat Fax 4500» («Awareness Technology», США) по общепринятым методикам. Референсные значения для этих показателей составили: СОЭ – менее 20 мм/ч, СРБ – менее 10 мг/л, ИЛ-6 – менее 7 пг/мл, ферритин – 10–300 нг/мл.

Анализ показателей гемостаза осуществлялся на аппарате АПГ4-02-П, где определялись следующие параметры коагулограммы: протромбиновый индекс (ПТИ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), международное нормализованное отношение (МНО), фибриноген и Д-димер. Результаты оценивались с учетом референсных интервалов для каждого из показателей: ПТИ – 85–105%, АЧТВ – 24–36 секунд, МНО – 0,85–1,12, фибриноген – 200–400 мг/% и Д-димер – менее 0,2 мг/л.

2.4 Инструментальные методы исследования

Пациентам, находившимся на стационарном лечении с диагнозом COVID-19, проводилась пульсоксиметрия аппаратом Little Doctor MD300C23 с целью определения процента сатурации крови.

В основной план инструментальных исследований входило проведение компьютерной томографии (КТ) лёгких с определением процента поражения лёгочной ткани. Исследование проводилось на аппарате “Somatom Definition Flash” фирмы Siemens. Для количественной оценки патологических изменений в лёгочной паренхиме использовалось специализированное программное обеспечение Thoracic VCAR, установленное на рабочей станции AW Server 3.2 от General Electric. При окончательном определении объёма поражения из расчетов исключались значения, относящиеся к сосудам, зонам консолидации, бронхам и тканям средостения. Программа позволяла рассчитать не только общий объём

пораженной лёгочной ткани, но и его процентное соотношение к объёму здоровой лёгочной ткани. Тяжесть поражения лёгких оценивалась следующим образом: легкая степень (КТ1) диагностировалась при поражении до 25% лёгочной ткани, среднетяжелая 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.

2.5 Статистический анализ результатов исследования

Категориальные переменные были описаны с использованием абсолютных значений и процентных долей, отражающих их распространённость в общей выборке. Для анализа категориальных данных использовались таблицы частот и сопряжённости, статистическая значимость определялась с помощью критерия Хи-квадрат или, при небольшом размере выборки, точного критерия Фишера.

Для анализа количественных показателей предварительно оценивалось соответствие их распределения нормальному закону с использованием критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. В описательных статистиках для характеристики данных применялись среднее арифметическое со стандартным отклонением ($M \pm SD$), а также медиана и межквартильный интервал, представленный 25-м и 75-м перцентилями ($Me [Q25; Q75]$).

Для сопоставления групп с нормальным распределением данных использовался t-критерий и однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), а при необходимости выполнения post-hoc анализа использовался критерий Тьюки. В случаях, когда данные не соответствовали нормальному распределению и требовалось сравнение трёх и более групп, применялись непараметрические методы — критерии Манна-Уитни или Краскала-Уоллиса.

Динамика показателей с нормальным распределением оценивалась с помощью дисперсионного анализа для повторных наблюдений (ANOVA Repeated), в то время как в случае ненормального распределения использовался критерий Вилкоксона для зависимых выборок.

Для оценки взаимосвязи между факторами заболевания и исходами (такими как тяжесть заболевания или летальный исход) применялся метод бинарной логистической регрессии. Прогностическая оценка модели логистической регрессии проводилась с использованием ROC-анализа.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Клиническая характеристика исследуемых больных

В исследовании использовались данные 140 пациентов с СД 2 типа и ожирением, принимавших метформин на догоспитальном этапе, в том числе 84 пациента на монотерапии метформином. Гендерное распределение исследуемых следующее: 57 пациентов мужского пола (40,7%) и 83 пациента женского пола (59,3%). Возраст пациентов варьировался от 45 до 84 лет, среднее значение возраста составило 66,1 ($\pm 8,8$) лет.

В результате исследования было выявлено, что в основной группе среди мужчин доля пациентов среднего возраста составила 22,8% (13 пациентов), пожилого возраста – 63,2% (36 пациентов) и старческого возраста – 14% (8 пациентов). Среди лиц женского пола на долю пациентов среднего возраста пришлось 25% (20 пациентов), пожилого возраста – 56,6% (47 пациентов), старческого возраста – 18,4% (16 пациентов). Половозрастное распределение пациентов в контрольной группе на монотерапии метформином было следующее: среди мужчин доля пациентов среднего возраста составила 24,2% (8 пациентов), пожилого возраста – 66,7% (22 пациента) и старческого возраста – 9,1% (3 пациента). Среди лиц женского пола на долю пациентов среднего возраста пришлось 21,6% (11 пациентов), пожилого возраста – 50,9% (26 пациентов), старческого возраста – 27,5% (14 пациентов). 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 (Рисунок 6, 7).

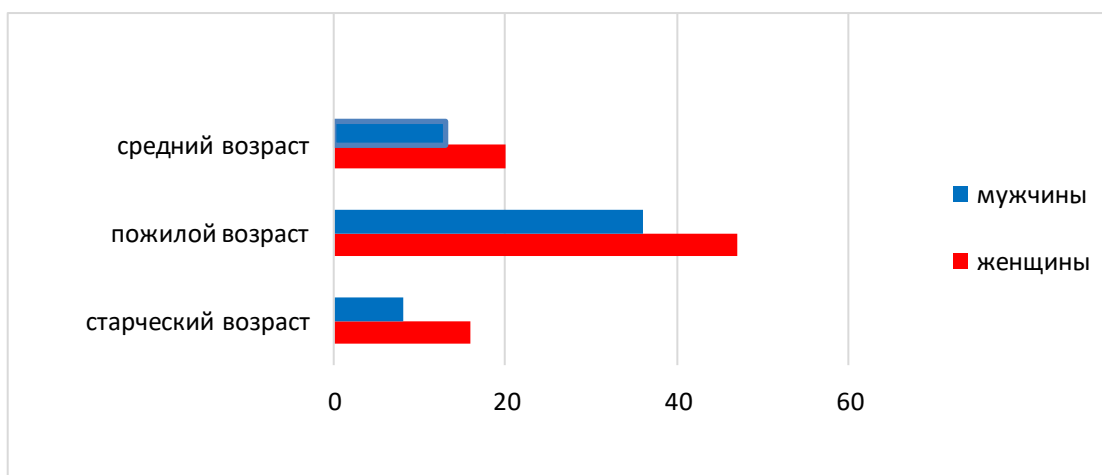


Рисунок 6 – Гендерное и возрастное распределение исследуемых пациентов в основной группе

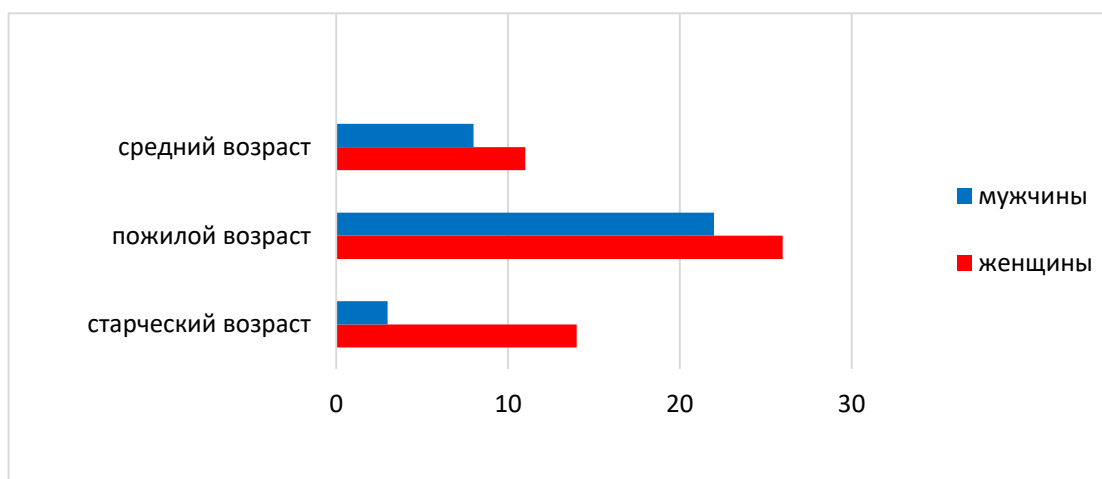


Рисунок 7 – Гендерное и возрастное распределение исследуемых пациентов в контрольной группе

В основной группе исследования (n=140) суточная доза метформина была представлена следующим образом: у 76 пациентов (54,3%) доза 500-1000 мг и у 64 пациентов (45,7%) доза 1700-2000 мг. Среди 84 пациентов на монотерапии метформином распределение по суточной дозе сахароснижающего препарата было следующим: 42 пациента (50,0%) на суточной дозе 500-1000 мг и 42 пациента (50,0%) на суточной дозе 1700-2000 мг. Таким образом, пациенты в основной и контрольной группах были рандомизированы по дозе метформина, принимаемого на догоспитальном этапе:

- доза метформина 0 – низкая доза метформина у пациентов основной и контрольной групп соответственно (n=76 и n=42);

- доза метформина 1 – высокая доза метформина у пациентов основной и контрольной групп соответственно (n=64 и n=42).

Описательная статистика количественных показателей пациентов основной и контрольной групп в зависимости от дозы метформина и p – уровень значимости проверки гипотезы об однородности групп приведены в таблице 1 и 2. Таблица 1 – Описательная статистика возраста и индекса массы тела у обследуемых пациентов в основной группе

Доза метформина	N	M (SD)	Me (Q25; Q75)	p
Возраст				
Низкая	76	66,59 (8,69)	67,00 (61,00; 72,50)	p=0,49
Высокая	64	65,55 (8,97)	65,00 (60,00; 71,50)	
Всего	140	66,11 (8,80)	66,00 (60,50; 72,00)	-
Индекс массы тела				
Низкая	76	33,71 (2,94)	33,20 (31,35; 35,30)	p=0,043*
Высокая	64	32,74 (2,44)	32,10 (31,10; 33,45)	
Всего	140	33,27 (2,76)	32,65 (31,20; 34,85)	-
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.				

Как видно из таблицы 1, группы по дозе метформина были однородны по возрасту ($p=0,49$) и значимо различались по ИМТ ($p=0,043$), что проиллюстрировано на рисунке 8.

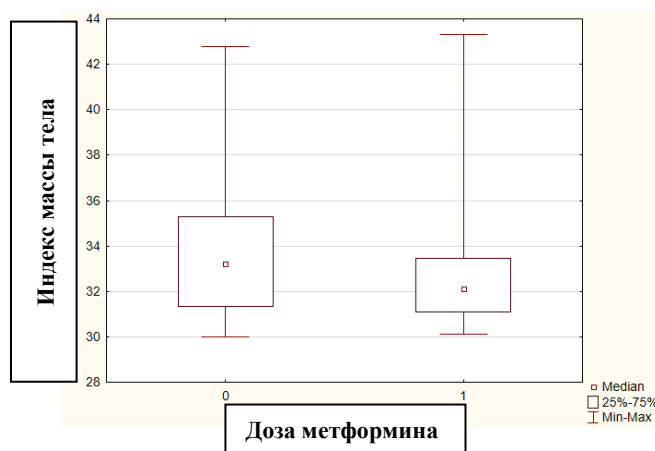


Рисунок 8 – Диаграмма размаха индекса массы тела у пациентов основной группы в зависимости от дозы метформина

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

Таблица 2 – Описательная статистика возраста и индекса массы тела у обследуемых пациентов в контрольной группе

Доза метформина	N	M (SD)	Me (Q25; Q75)	p
Возраст				
Низкая	42	67,76 (8,87)	68 (65;74)	p=0,11
Высокая	42	64,52 (9,61)	63,5 (60;70)	
Всего	84	66,14 (9,34)	66,5 (61;71,5)	-
Индекс массы тела				
Низкая	42	34,18 (3,09)	33,65 (32;35,4)	p=0,08*
Высокая	42	33,07 (2,67)	32,65 (31,1;34,3)	
Всего	84	33,62 (2,92)	33 (31,5;35)	-
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 полученных данных, продемонстрировал схожие результаты и у пациентов контрольной группы: группы по дозе метформина были однородны по возрасту (p=0,11) и значимо различались по ИМТ (p=0,08).

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

Для подтверждения гипотезы дозозависимого влияния метформина на тяжесть течения COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением была изучена и систематизирована вся имеющаяся медицинская информация с последующим проведением однофакторного анализа, имеющим также дополнительные задачи по выявлению наиболее значимых предикторов неблагоприятного исхода.

Были рассмотрены некоторые маркеры воспалительных реакций, начиная с первого дня госпитализации и на 3, 5, 7 день наблюдения. При сравнении показателя «уровень лейкоцитов крови» у пациентов на разных дозах метформина

в зависимости от дня наблюдения статистически значимых результатов выявлено не было. Однако при рассмотрении изменений показателя в динамике были получены результаты, демонстрирующие стабилизацию воспалительного процесса начиная с 3 дня наблюдения, наиболее значимую на высоких дозах метформина ($p < 0,05$). Описательная статистика показателя «уровень лейкоцитов крови» пациентов по группам и p_1 – уровень значимости проверки гипотезы об однородности групп, а также p_2 – уровень значимости анализа динамики показателя в группах приведены в таблице 3.

Таблица 3 – Взаимосвязь показателя «уровень лейкоцитов крови» 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
Лейкоциты крови на 1 день					
Низкая	76	6,42 (3,59)	5,79 (3,48; 8,44)	p=0,32*	-
Высокая	64	7,13 (3,94)	5,83 (4,10; 8,94)		-
Всего	140	6,74 (3,76)	5,79 (3,78; 8,70)	-	-
Лейкоциты крови на 3 день					
Низкая	76	8,28 (2,63)	7,80 (6,51; 9,21)	p=0,51	p1,3<0,0001
Высокая	64	7,97 (2,81)	7,63 (5,90; 9,65)		p1,3=0,07
Всего	140	8,14 (2,71)	7,78 (6,42; 9,29)	-	-
Лейкоциты крови на 5 день					
Низкая	75	8,45 (3,84)	7,50 (6,60; 9,00)	p=0,43*	p1,5=0,002
Высокая	64	7,64 (1,97)	7,45 (6,45; 8,40)		p1,5=0,23
Всего	139	8,08 (3,14)	7,50 (6,50; 8,90)	-	-
Лейкоциты крови на 7 день					
Низкая	76	8,04 (3,87)	7,05 (6,50; 8,45)	p=0,12*	p1,7=0,007
Высокая	64	6,86 (1,65)	7,00 (5,85; 7,85)		p1,7=0,97
Всего	140	7,50 (3,11)	7,00 (6,00; 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.					

Из таблицы видно, что динамика показателя «уровень лейкоцитов крови» была значима в период между 1 и 3 днём наблюдения, между 1 и 5 днём

наблюдения, между 1 и 7 днём наблюдения ($p < 0,05$). При этом динамика групп значимо различалась ($p = 0,008$), что проиллюстрировано на рисунке 9.

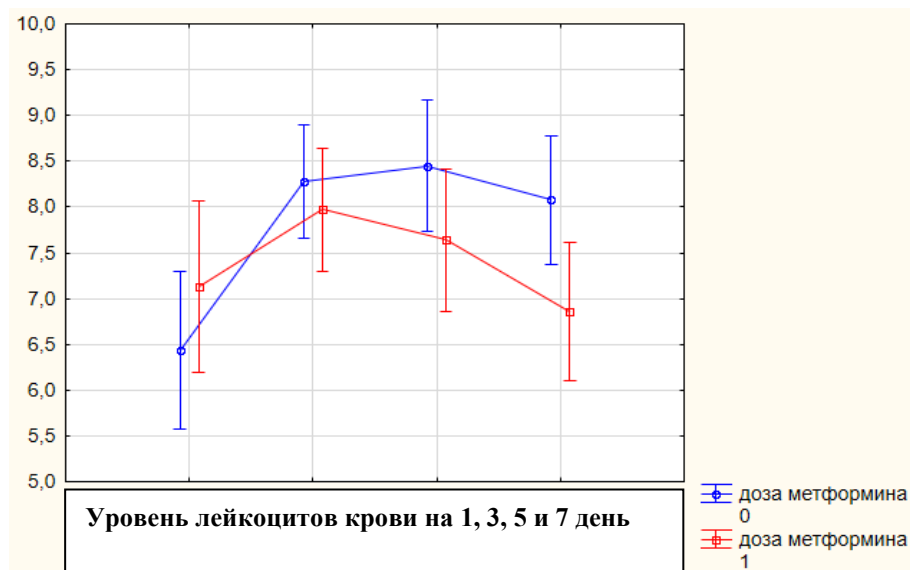


Рисунок 9 – Динамика значений показателя «уровень лейкоцитов крови» на 1, 3, 5 и 7 день наблюдения в зависимости от дозы метформина

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

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ)

Анализ показателя «СОЭ» продемонстрировал значительное снижение этого параметра у пациентов, принимающих высокие дозы метформина, на 7 день наблюдения, что может указывать на стабилизацию воспалительного процесса и положительные изменения в состоянии пациентов ($p = 0,024$). Описательная статистика для показателя «СОЭ» у исследуемых основной группы на разных дозах метформина отражена в таблице 4.

Таблица 4 – Взаимосвязь показателя «скорость оседания эритроцитов» и дозы метформина на догоспитальном этапе в зависимости от дня наблюдения

Доза метформина	N	M (SD)	Me (Q25;Q75)	p1, сравнение групп	p2, динамика
Скорость оседания эритроцитов на 1 день					
Низкая	76	26,67 (10,79)	28,00 (20,00; 34,00)	p=0,82	-
Высокая	64	27,17 (10,41)	27,50 (20,00; 34,00)		-
Всего	140	26,90 (10,58)	28,00 (20,00; 34,00)	-	-

Продолжение таблицы 4

Доза метформина	N	M (SD)	Me (Q25; Q75)	p1, сравнение групп	p2, динамика
Скорость оседания эритроцитов на 3 день					
Низкая	76	23,30 (9,22)	22,00 (18,00; 28,00)	p=0,78	p1,3<0,0001
Высокая	64	22,66 (8,68)	22,00 (17,00; 28,00)		p1,3<0,0001
Всего	140	23,01 (8,95)	22,00 (18,00; 28,00)	-	-
Скорость оседания эритроцитов на 5 день					
Низкая	76	19,61 (10,47)	18,00 (13,00; 22,00)	p=0,14*	p1,5<0,0001
Высокая	64	17,06 (7,40)	16,00 (12,00; 20,50)		p1,5<0,0001
Всего	140	18,44 (9,25)	18,00 (12,50; 21,00)	-	-
Скорость оседания эритроцитов на 7 день					
Низкая	76	15,99 (9,56)	14,00 (10,00; 18,00)	p=0,024*	p1,7<0,0001
Высокая	64	12,84 (7,16)	11,50 (9,00; 16,50)		p1,7<0,0001
Всего	140	14,55 (8,66)	12,50 (9,00; 17,00)	-	-
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.					

Как видно из таблицы группы не различались по показателю «СОЭ» в 1, 3 и 5 дни наблюдения в зависимости от дозы метформина. На 7 день наблюдения показатель «СОЭ» в группе пациентов на низкой дозе метформина был значимо выше, чем в группе пациентов на высокой дозе ($p=0,024$), что отражено на рисунке 10.

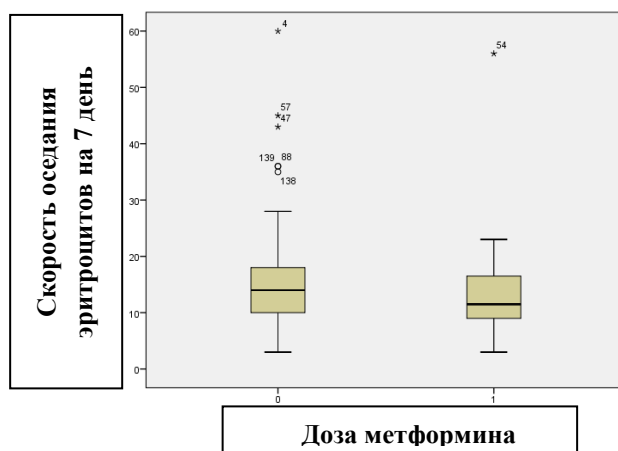


Рисунок 10 – Диаграмма размаха показателя «скорость оседания эритроцитов» у пациентов на 7 день наблюдения в зависимости от дозы метформина

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

Данные рисунка демонстрируют «экстремально» высокие показатели СОЭ у пациентов на низких дозах метформина.

Динамика показателя «СОЭ» 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 11).

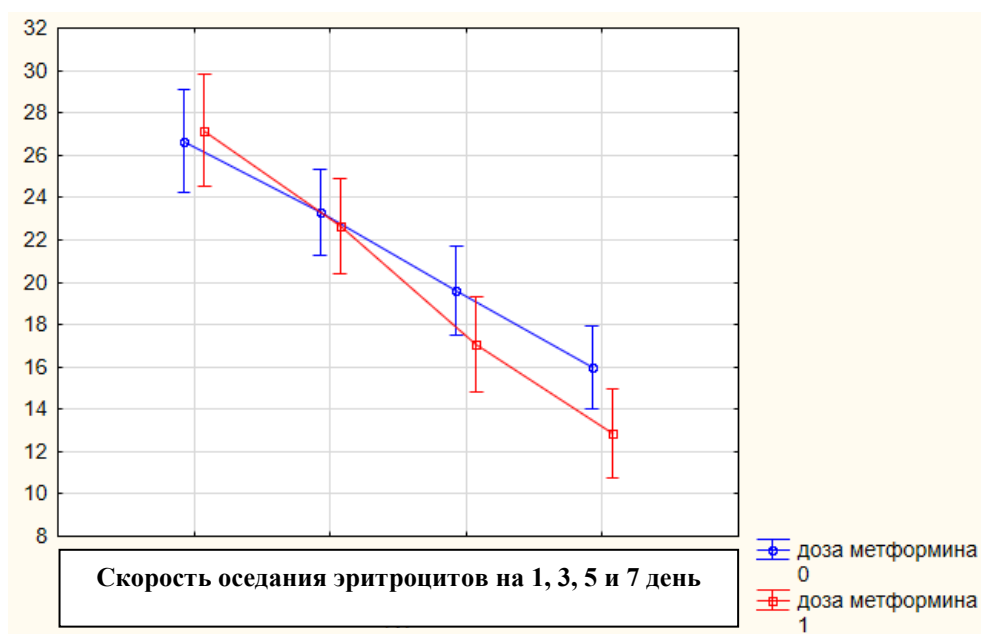


Рисунок 11 – Динамика значений показателя «скорость оседания эритроцитов» на 1, 3, 5 и 7 день наблюдения в зависимости от дозы метформина

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

С-реактивный белок

С-реактивный белок является высокочувствительным маркером остроты воспалительных процессов и часто применяется в диагностике различных инфекционных заболеваний. Проанализировав показатели «СРБ» у пациентов основной группы, мы получили результаты, демонстрирующие значимое снижение данного воспалительного маркера крови у пациентов, начиная с 3 дня лечения именно на высоких дозах метформина, а также значимое снижение маркера между группами на разных дозах метформина в динамике на 5 и 7 день. Описательная статистика показателя «СРБ» пациентов по группам и p – уровень значимости проверки гипотезы об однородности групп приведены в таблице 5.

Таблица 5 – 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	76	31,16 (23,50)	24,50 (13,50; 39,00)	p=0,19*	-
Высокая	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	76	30,02 (27,54)	21,05 (10,50; 43,40)	p=0,011*	p1,3=0,60
Высокая	64	18,41 (12,63)	16,00 (9,00; 24,85)		p1,3<0,0001
Всего	140	24,71 (22,70)	18,05 (9,70; 30,00)	-	-
С-реактивный белок на 5 день					
Низкая	76	21,17 (24,06)	12,00 (7,00; 23,00)	p=0,021*	p1,5<0,0001
Высокая	64	10,76 (6,87)	10,00 (6,05; 13,65)		p1,5<0,0001
Всего	140	16,41 (19,00)	11,00 (7,00; 17,00)	-	-
С-реактивный белок на 7 день					
Низкая	76	17,20 (27,83)	6,00 (3,15; 12,00)	p=0,011*	p1,7<0,0001
Высокая	64	5,87 (7,91)	4,60 (3,00; 6,50)		p1,7<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.					

Крайне высокие показатели «СРБ» получены именно у пациентов на низких дозах метформина. Диапазон показателей «СРБ» у исследуемых с учётом дня наблюдения и дозы метформина отражён на рисунке 12.

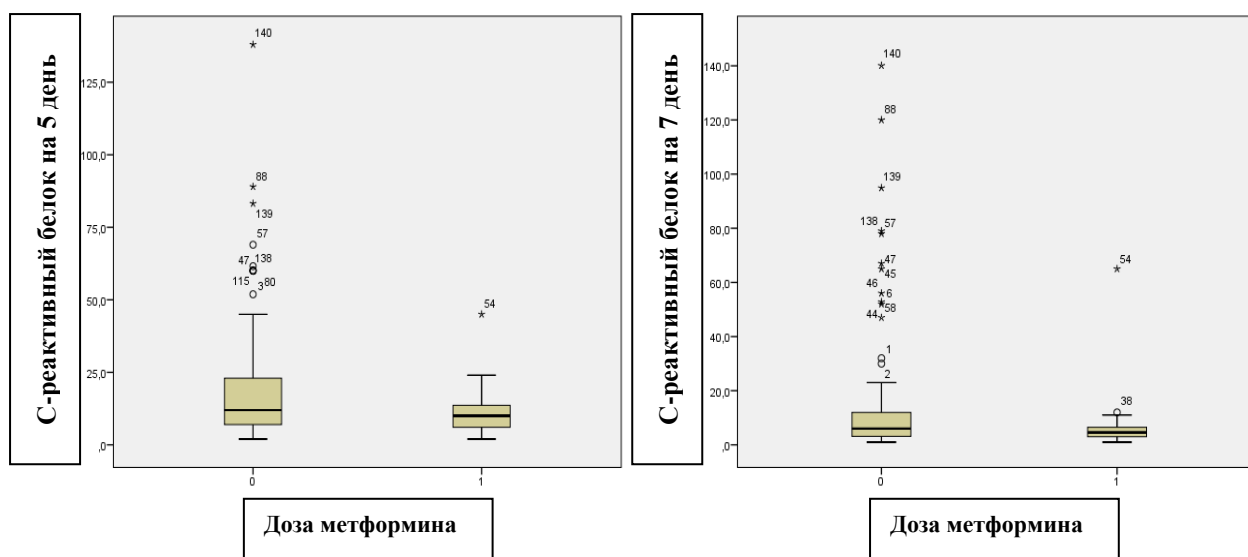


Рисунок 12 – Диапазон показателя «С-реактивный белок» у исследуемых основной группы в зависимости от дня наблюдения и дозы метформина

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

Динамика показателя «СРБ» была значима в период между 1 и 3 днём наблюдения, между 1 и 5 днём наблюдения, между 1 и 7 днём наблюдения ($p < 0,0001$), при этом динамика внутри групп значимо не различалась ($p = 0,260$), что проиллюстрировано на рисунке 13.

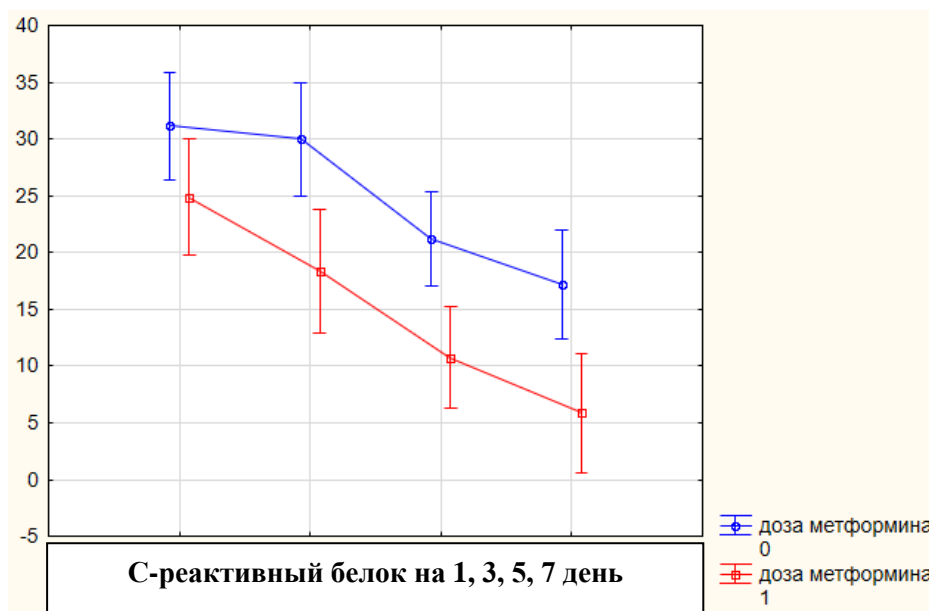


Рисунок 13 – Динамика значений показателя «С-реактивный белок» на 1, 3, 5 и 7 день наблюдения в зависимости от дозы метформина

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

Ферритин

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 6).

Таблица 6 – 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	76	484,48 (270,46)	389,00 (315,00; 726,25)	p=0,003*	-
Высокая	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	76	490,95 (294,08)	356,65 (298,50; 777,15)	p=0,002	p1,3=0,34
Высокая	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	76	413,37 (269,78)	300,00 (282,75; 488,50)	p=0,001*	p1,5=0,0007
Высокая	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	76	373,67 (295,36)	273,50 (235,50; 333,10)	p=0,010*	p1,7<0,0001
Высокая	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.					

Как видно из таблицы, группы значительно различались по уровню ферритина в 1, 3, 5 и 7 дни наблюдения в зависимости от дозы метформина на догоспитальном этапе ($p=0,003$, $p=0,002$, $p=0,001$ и $p=0,010$ соответственно), что показано на рисунке 14.

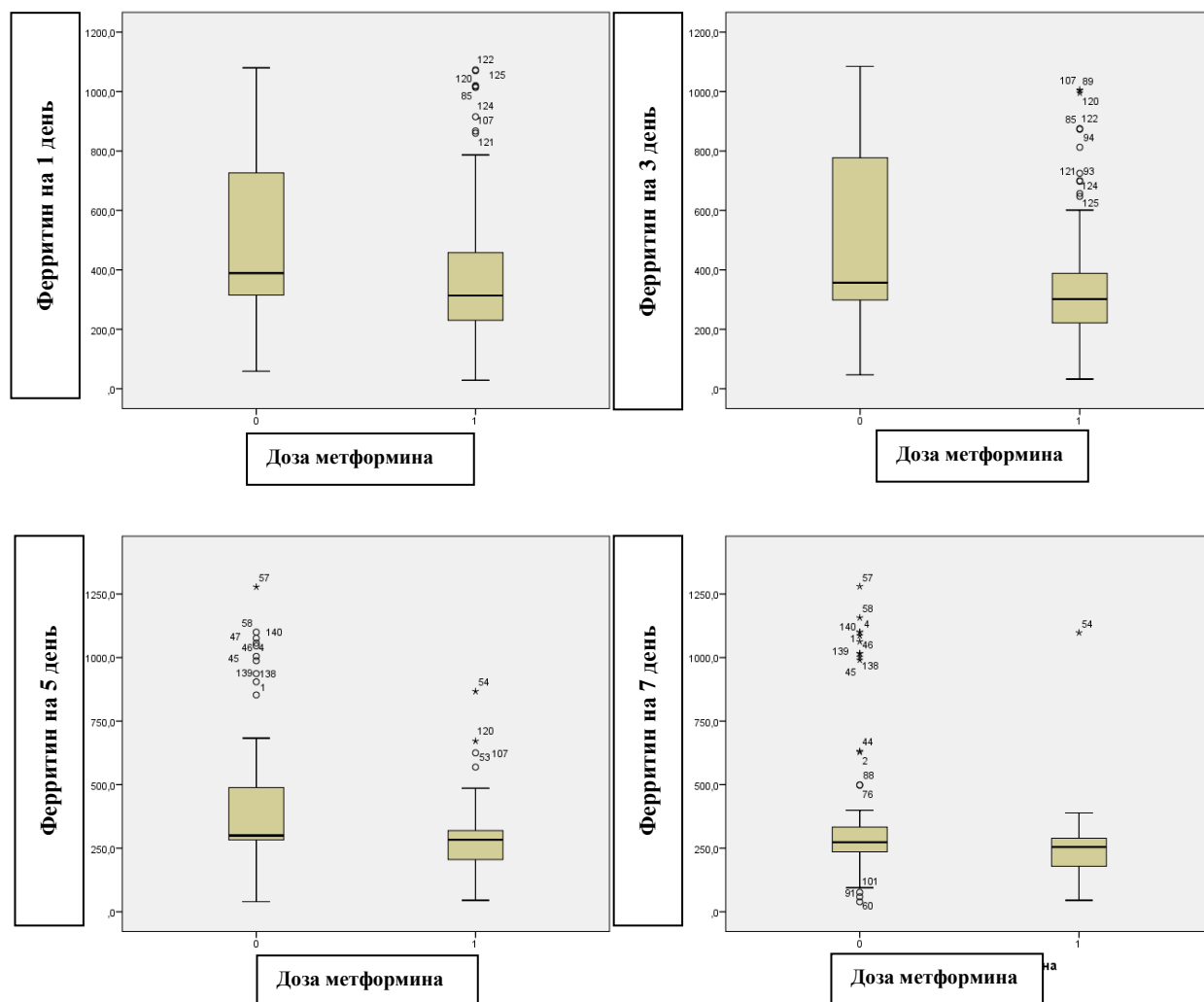


Рисунок 14 – Диаграммы размаха показателя «ферритин» у пациентов основной группы в зависимости от дня наблюдения и дозы метформина

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

Данные, представленные на рисунке, демонстрируют, что аномально высокие значения ферритина равнозначно диагностировались как на больших, так и на малых дозах метформина.

Динамика снижения уровня ферритина в крови была значима в период между 1 и 3 днём наблюдения, между 1 и 5 днём наблюдения, между 1 и 7 днём

наблюдения ($p < 0,0001$), при этом динамика групп значимо не различалась ($p = 0,55$), что проиллюстрировано на рисунке 15.

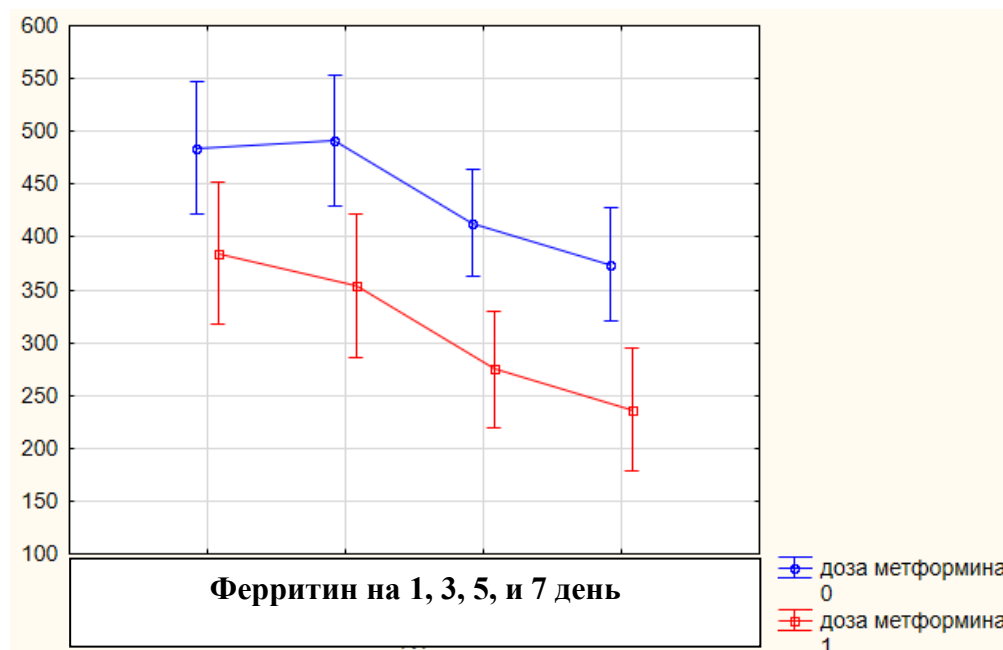


Рисунок 15 – Динамика значений показателя «ферритин» на 1, 3, 5 и 7 день наблюдения в зависимости от дозы метформина

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

Интерлейкин-6

Интерлейкин-6 представляет собой многофункциональный цитокин, который начинает активно синтезироваться в организме на ранних этапах воспалительных реакций, вызванных бактериями, вирусами и различными медиаторами. ИЛ-6 связывается на поверхности клетки с рецептором цитокинов I типа, запуская внутриклеточный сигналинг, тем самым регулируя иммунные реакции. Проведённый нами анализ показателя «интерлейкин-6» (ИЛ-6) у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, сахарным диабетом 2 типа и ожирением продемонстрировал более низкий статистически значимый его уровень исходно 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. Описательная статистика показателя «интерлейкин-6» у

пациентов по группам и p – уровень значимости проверки гипотезы об однородности групп приведены в таблице 7.

Таблица 7 – 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	76	57,63 (98,88)	21,00 (9,45; 67,00)	$p=0,007^*$	-
Высокая	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	76	87,84 (147,79)	17,20 (10,00; 83,80)	$p=0,0007^*$	$p_{1,3}=0,43$
Высокая	64	33,31 (74,66)	10,00 (4,15; 17,25)		$p_{1,3}<0,0001$
Всего	140	62,91 (122,70)	12,25 (6,60; 43,00)	-	-
Интерлейкин-6 на 5 день					
Низкая	76	85,95 (139,74)	14,00 (9,00; 94,30)	$p=0,0002^*$	$p_{1,5}=0,50$
Высокая	64	24,17 (53,80)	8,80 (3,30; 12,60)		$p_{1,5}<0,0001$
Всего	140	57,71 (113,15)	10,15 (6,55; 32,10)	-	-
Интерлейкин-6 на 7 день					
Низкая	76	85,81 (151,83)	9,95 (6,95; 92,65)	$p=0,0003^*$	$p_{1,7}=0,13$
Высокая	64	15,72 (34,47)	7,30 (2,40; 10,35)		$p_{1,7}<0,0001$
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.					

Динамика изменений показателя «интерлейкин-6» не отразила значимых изменений внутри каждой из групп различных доз метформина на 1, 3, 5 и 7 день наблюдения ($p=0,22$), однако при сравнении уровня интерлейкина-6 между группами на разных дозах обнаружена статистически значимая динамика снижения данного маркера воспаления именно на высокой дозе метформина ($p=0,001$) (Рисунок 16).

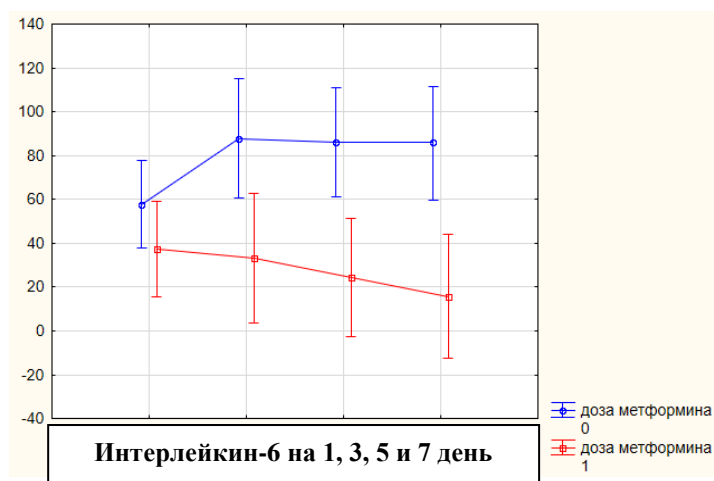


Рисунок 16 – Динамика значений показателя «интерлейкин-6» на 1, 3, 5 и 7 день наблюдения в зависимости от дозы метформина

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

Аномально высокие значения ИЛ-6 равнозначно диагностировались как на больших, так и на малых дозах метформина у пациентов с COVID-19, СД 2 типа и ожирением в основной группе исследования (Рисунок 17).

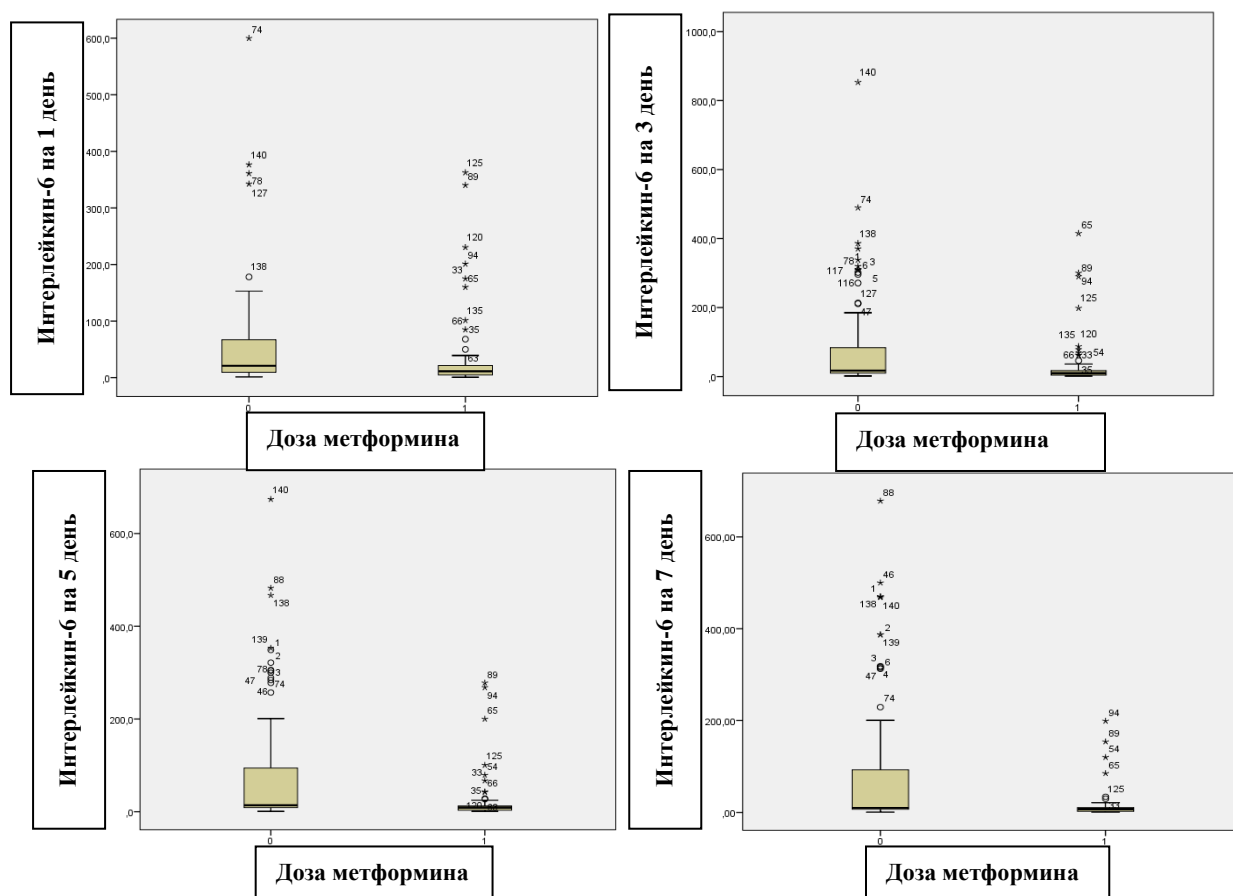


Рисунок 17 – Динамика размаха показателя «интерлейкин-6» у пациентов основной группы в зависимости от дня наблюдения и дозы метформина

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) и уровень лактатдегидрогеназы крови (ЛДГ) независимо от дня наблюдения с целью выявления корреляционной связи между суточной дозой метформина на догоспитальном этапе и изменениями системы гемостаза у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, сахарным диабетом 2 типа и ожирением. В ходе исследования не получены статистически достоверные различия ($p > 0,05$) в показателях коагулограммы в зависимости от суточной дозы метформина на догоспитальном этапе. Описательная статистика показателей коагулограммы и уровня ЛДГ у пациентов на различных дозах метформина и p – уровень значимости проверки гипотезы об однородности групп приведены в таблице 8.

Таблица 8 – Взаимосвязь показателей коагулограммы, уровня лактатдегидрогеназы и принимаемой дозы метформина на догоспитальном этапе

Доза метформина	N	M (SD)	Me (Q25; Q75)	p1, сравнение групп
Протромбиновый индекс				
Низкая	76	88,71 (7,23)	88,00 (83,50; 94,00)	p=0,472
Высокая	64	89,55 (6,32)	89,50 (85,00; 93,00)	
Всего	140	89,09 (6,82)	89,00 (84,50; 93,50)	-
Активированное частичное тромбопластиновое время				
Низкая	76	39,06 (24,48)	33,00 (29,00; 38,50)	p=0,90*
Высокая	64	35,30 (9,90)	33,00 (31,00; 37,00)	
Всего	140	37,34 (19,27)	33,00 (30,00; 37,50)	-
Фибриноген				
Низкая	76	366,97 (114,35)	365,50 (271,50; 455,00)	p=0,71
Высокая	64	373,75 (100,20)	378,00 (288,00; 440,00)	
Всего	140	370,07 (107,78)	376,50 (285,50; 451,00)	-

Продолжение Таблицы 8

Доза метформина	N	M (SD)	Me (Q25; Q75)	p1, сравнение групп
Международное нормализованное время				
Низкая	71	1,16 (0,15)	1,10 (1,07; 1,22)	p=0,61*
Высокая	60	1,13 (0,10)	1,12 (1,05; 1,22)	
Всего	131	1,15 (0,13)	1,11 (1,07; 1,22)	-
Лактатдегидрогеназа				
Низкая	55	543,09 (335,64)	465,00 (274,00; 795,00)	p=0,87
Высокая	44	531,91 (325,42)	459,00 (278,00; 706,50)	
Всего	99	538,12 (329,50)	465,00 (276,00; 738,00)	-
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.				

3.3 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.

Гликемия натощак

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 и далее. Описательная статистика показателя «гликемия натощак» у пациентов по группам приведена в таблице 9.

Таблица 9 – Взаимосвязь показателя «гликемия натощак» 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
Гликемия натощак в 1 день					
Низкая	76	8,06 (2,46)	7,70 (6,15; 9,10)	p=0,29*	-
Высокая	64	7,84 (2,93)	7,40 (5,70; 8,95)		-
Всего	140	7,96 (2,68)	7,60 (6,05; 9,05)	-	-
Гликемия натощак на 3 день					
Низкая	76	9,28 (3,05)	8,85 (7,30; 10,40)	p=0,010*	p1,3<0,0001
Высокая	64	8,06 (2,29)	7,70 (6,40; 8,90)		p1,3=0,051
Всего	140	8,72 (2,79)	8,10 (7,00; 9,95)	-	-
Гликемия натощак на 5 день					
Низкая	76	9,24 (3,64)	8,40 (7,05; 10,25)	p=0,002*	p1,5=0,002
Высокая	64	7,74 (1,84)	7,30 (6,45; 8,45)		p1,5=0,94
Всего	140	8,55 (3,04)	7,80 (6,80; 9,45)	-	-
Гликемия натощак на 7 день					
Низкая	76	8,74 (3,07)	7,90 (7,00; 9,65)	p=0,003*	p1,7=0,16
Высокая	64	7,46 (1,35)	7,20 (6,70; 7,80)		p1,7=0,78
Всего	140	8,15 (2,52)	7,40 (6,85; 8,70)	-	-
Гликемия натощак на 8 день					
Низкая	76	8,54 (3,22)	7,55 (6,95; 8,65)	p=0,001*	p1,8=0,70
Высокая	64	7,15 (1,07)	6,95 (6,70; 7,40)		p1,8=0,23
Всего	140	7,91 (2,57)	7,15 (6,75; 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.					

Как видно из таблицы, группы статистически значимо различались по уровню глюкозы крови натощак на 3, 5, 7 и 8 день наблюдения (p=0,010, p=0,002, p=0,003 и p=0,001 соответственно), что дополнительно показано на рисунке 18.

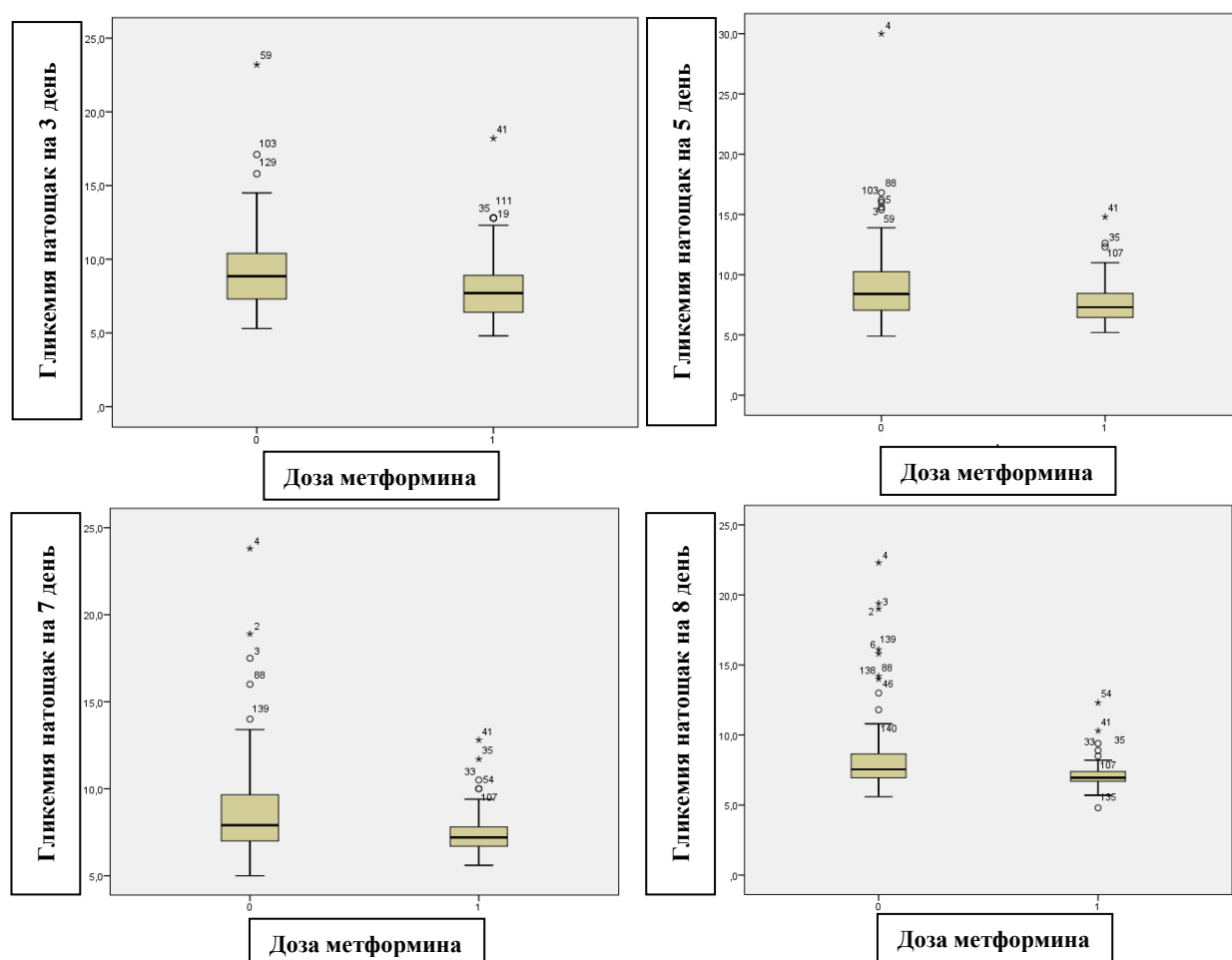


Рисунок 18 – Диаграммы размаха показателя «гликемия натощак» у пациентов основной группы в зависимости от дня наблюдения и дозы метформина

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

На низкой дозе метформина уровень глюкозы крови натощак был значительно выше у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, сахарным диабетом 2 типа и ожирением, не считая дня поступления. При этом динамика групп значимо различалась ($p=0,022$), что проиллюстрировано на рисунке 19. Возможно столь наглядная динамика снижения уровня глюкозы крови натощак, более выраженная с 5-го дня госпитализации, была обусловлена заменой приема метформина на инсулинотерапию.

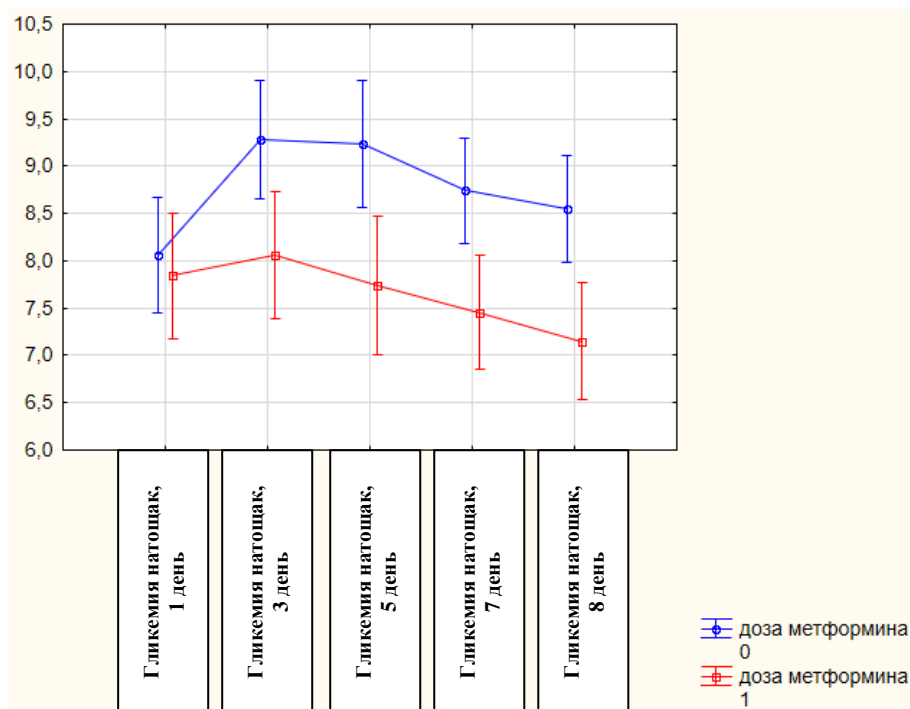


Рисунок 19 – Динамика показателя «гликемия натощак» в различные дни наблюдений у пациентов основной группы в зависимости от дозы метформина

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

Гликемия через 2 часа после приема пищи

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. Выявлена также 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. Описательная статистика показателя «гликемия через 2 часа после приема пищи» у пациентов основной группы по группам и p – уровень значимости проверки гипотезы об однородности групп приведены в таблице 10.

Таблица 10 – Взаимосвязь показателя «гликемия через 2 часа после приёма пищи» и принимаемой дозы метформина в зависимости от дня наблюдения

Доза метформина	N	M (SD)	Me (Q25;Q75)	p1, сравнение групп	p2, динамика
Гликемия через 2 часа после еды на 1 день					
Низкая	76	14,37 (4,27)	13,80 (11,60; 16,65)	p=0,012	-
Высокая	64	12,60 (3,89)	12,30 (10,05; 15,00)		-
Всего	140	13,56 (4,18)	13,25 (10,75; 15,70)	-	-
Гликемия через 2 часа после еды на 3 день					
Низкая	76	13,01 (4,17)	11,95 (10,00; 14,15)	p=0,0011*	p1,3=0,0001
Высокая	64	10,92 (2,81)	10,45 (9,05; 12,20)		p1,3<0,0001
Всего	140	12,05 (3,75)	11,05 (9,80; 13,35)	-	-
Гликемия через 2 часа после еды на 5 день					
Низкая	76	11,58 (4,09)	10,25 (9,60; 12,25)	p=0,012*	p1,5<0,0001
Высокая	64	11,09 (8,75)	9,80 (8,75; 10,80)		p1,5<0,0001
Всего	140	11,35 (6,62)	10,00 (9,00; 11,55)	-	-
Гликемия через 2 часа после еды на 7 день					
Низкая	76	10,61 (3,03)	9,90 (8,90; 10,90)	p=0,0003*	p1,7<0,0001
Высокая	64	9,33 (1,42)	9,10 (8,45; 9,70)		p1,7<0,0001
Всего	140	10,03 (2,50)	9,45 (8,75; 10,15)	-	-
Гликемия через 2 часа после еды на 8 день					
Низкая	76	10,49 (3,40)	9,55 (8,90; 10,05)	p=0,0006*	p1,8<0,0001
Высокая	64	9,06 (1,34)	9,00 (8,15; 9,30)		p1,8<0,0001
Всего	140	9,84 (2,75)	9,00 (8,65; 9,90)	-	-
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.					

Как видно из таблицы, группы значимо различались по показателю «гликемия через 2 часа после приёма пищи» на 1, 3, 5, 7 и 8 дни наблюдения (p=0,012, p=0,0011, p=0,012, p=0,0003 и p=0,0006 соответственно), что показано на рисунке 20.

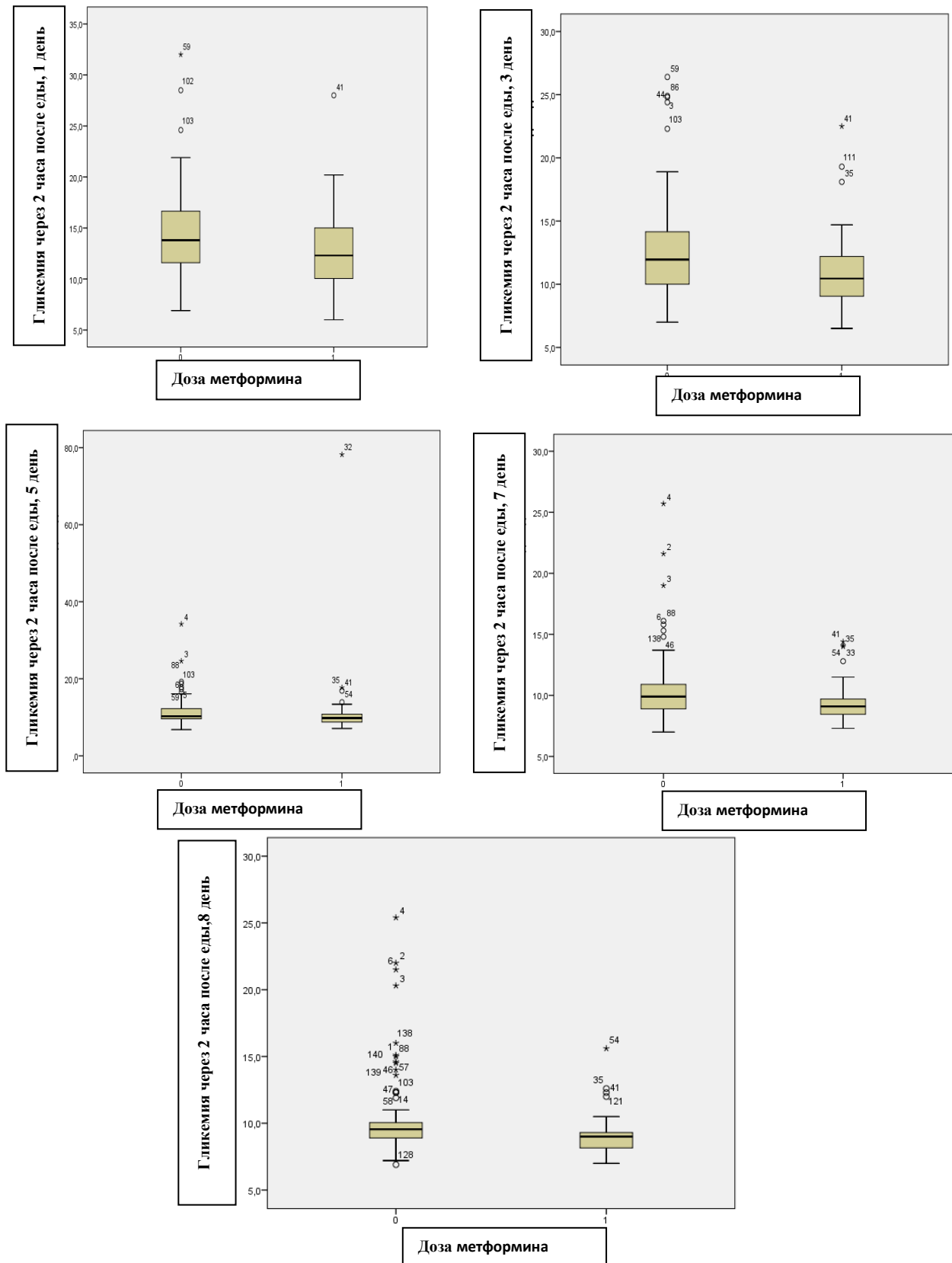


Рисунок 20 – Диапазон изменений показателя «гликемия через 2 часа после приёма пищи» у исследуемых основной группы с учётом дня наблюдения и дозы метформина

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

Статистически значимая динамика данного показателя отмечена в обеих группах наблюдения во все дни госпитализации ($p<0,0001$), что проиллюстрировано на рисунке 21.

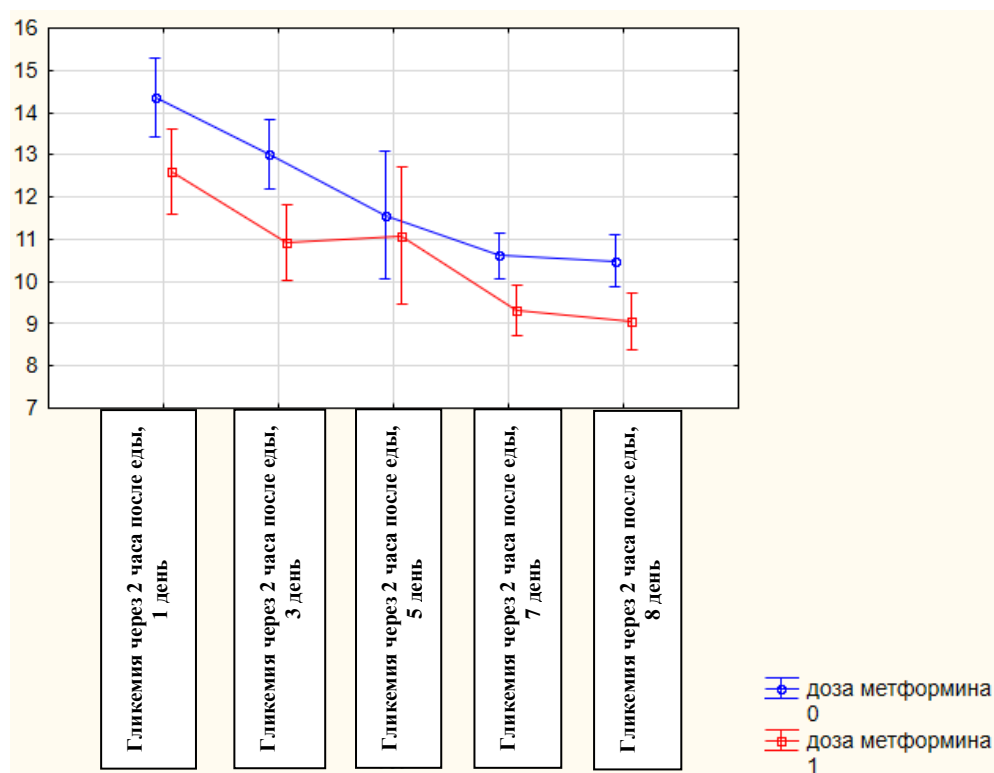


Рисунок 21 – Динамика значений показателя «гликемия через 2 часа после приёма пищи» на 1, 3, 5, 7 и 8 день наблюдения у пациентов основной группы в зависимости от дозы метформина

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

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

Тяжёлое течение новой коронавирусной инфекции, характеризующееся сатурацией менее 95%, необходимостью в длительной кислородной поддержке, значимой степенью поражения лёгочной ткани (КТ 3-4 ст.), стационарным лечением более 18 койко-дней, с исходом «выздоровление» отмечалось у 17,9% пациентов основной группы ($n=25$), 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%), принимавших метформин в дозе 500-1000 мг в сутки, и 8 пациентов (47,0%), принимавших метформин в дозе ≥ 1700 мг/сутки ($p < 0,05$). В обеих группах, как в основной, так и в контрольной, отмечалась тенденция к увеличению смертности среди пациентов, принимавших метформин в низких дозировках. Примечательно, что в контрольной группе не было зафиксировано ни одного случая смерти среди пациентов, получавших метформин в дозе 1700 мг в сутки и выше (Рисунок 22).

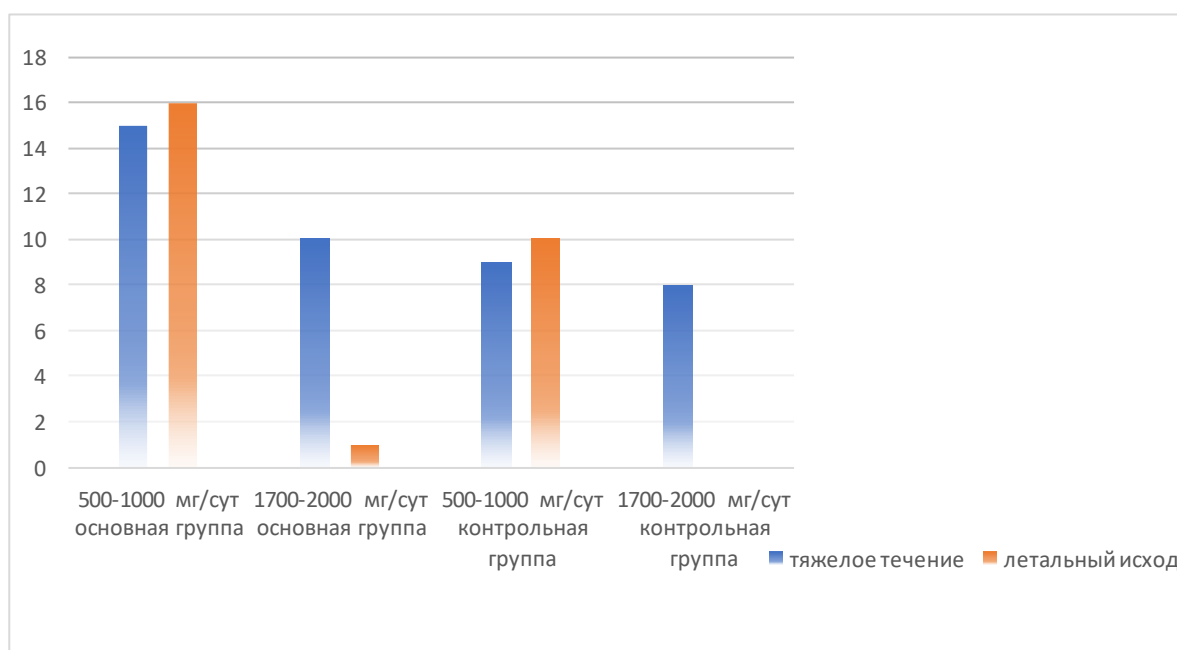


Рисунок 22 – Взаимосвязь частоты развития тяжёлого течения и летального исхода у пациентов основной и контрольной групп и принимаемой дозы метформина на догоспитальном этапе

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 ($p = 0,01$) (Рисунок 23).

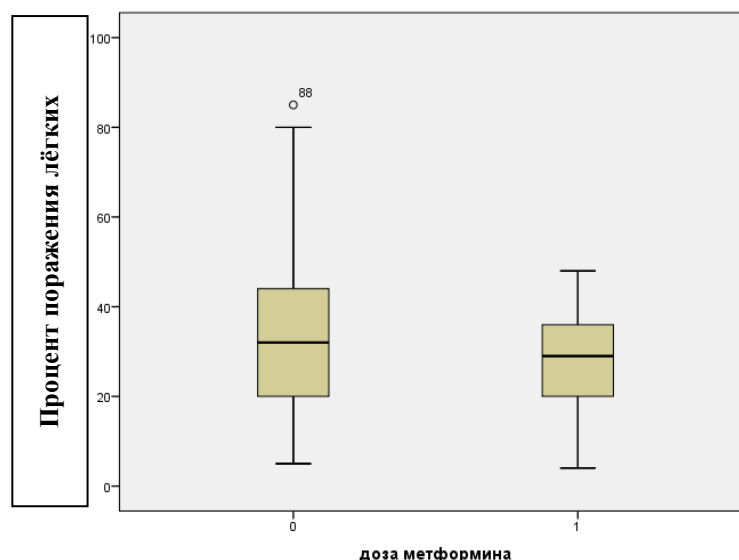


Рисунок 23 – Диаграмма размаха процента поражения лёгких (по данным компьютерной томографии) в зависимости от дозы метформина

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

Описательные статистические данные, отражающие степень поражения лёгочной ткани в процентах, по результатам компьютерной томографии, с учётом дозы метформина у пациентов основной и контрольной групп представлены в таблице 11.

Таблица 11 – 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; Q25; Q75- интерквартильный размах, 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. Процент умерших среди 140 пациентов основной группы составил 12,1% (17 больных), в том числе 16 пациентов на суточной дозе метформина не более 1000 мг и всего лишь 1 пациент, получавший метформин в дозе 2000 мг в сутки ($p < 0,0001$, критерий Фишера). На долю умерших пациентов контрольной группы пришлось 11,9% (n=10), принимавших метформин в дозе 500-1000 мг/сут ($p < 0,001$, 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.

Гендерное распределение 17 умерших пациентов основной группы исследования следующее: 59% женщин (n=10) и 41% мужчин (n=7). После патологоанатомического исследования было установлено, что у 41,2% пациентов (n=7) мужского и женского пола смерть наступила в исходе ТЭЛА, у 17,6% пациентов (n=3) – в исходе острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), у 5,9% пациентов (n=1) в исходе других причин (ДВС-синдром, сепсис, синдром полиорганной недостаточности). У 35,3% пациентов (n=6) причину смерти уточнить не удалось из-за невозможности проведения патологоанатомического исследования по причине отказа родственников. А среди 10 умерших пациентов контрольной группы 70% женщин (n=7) и 30% мужчин (n=3). После патологоанатомического исследования было установлено, что у 4 пациентов (40%) мужского и женского пола смерть наступила в исходе ТЭЛА, у 1 пациента (10%) – в исходе острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), у 1 пациента (10%) в исходе других причин. У 4 пациентов (40%) причину смерти уточнить не удалось (Таблица 12).

Таблица 12 – Причины летального исхода у исследуемых пациентов

Причины летального исхода	Тромбоэмболия лёгочной артерии	Острый респираторный дистресс-синдром	Другие причины	Причина не уточнена
Количество пациентов основной группы, %	41,2%	17,6%	5,9%	35,3%
Количество пациентов контрольной группы, %	40%	10%	10%	40%

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 индексом массы тела: 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. Группы были однородны по степени ожирения ($p=0,247$, точный критерий Фишера). У всех пациентов с 3 степенью ожирения отмечалось тяжёлое течение COVID-19, в том числе у большей половины – летальный исход. (Таблица 13).

Таблица 13 – 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 (23,8%)	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.

Распределение показателя «заболевания бронхолёгочной системы» в зависимости от дозы метформина представлено в таблице 14.

Таблица 14 – Таблица сопряженности наличия заболеваний бронхолёгочной системы и дозы метформина у пациентов основной группы

Показатели		Заболевания бронхолёгочной системы			Летальный исход	Всего
		Отсутствуют заболевания	Брон- хиальная астма	Хроническая обструктивная болезнь лёгких		
Доза метформина низкая	Частота, абс., (%)	62 (81,6%)	3 (4,0%)	11 (14,5%)	9 (40,9%)	76 (52,3%)
Доза метформина высокая	Частота, абс., (%)	56 (87,5%)	2 (3,1%)	6 (9,4%)	-	64 (47,7%)
Всего	Частота, абс., (%)	118 (84,3%)	5 (3,6%)	17 (12,1%)	9 (41,0%)	140 (100,0%)

Исследование сопутствующей сердечно-сосудистой патологии у 140 обследуемых пациентов выявило высокий процент встречаемости различных заболеваний (98,6%), в том числе артериальная гипертензия у 111 пациентов (80,4%), ишемическая болезнь сердца у 22 больных (15,9%) (Таблица 15).

Таблица 15 – Сердечно-сосудистые заболевания у пациентов основной группы

Сердечно-сосудистые заболевания	Женщины	Мужчины	Всего
Общее количество, n,%	82	56	138 (98,6%)
Артериальная гипертония 1-2 степени	68	43	111 (80,4%)
Ишемическая болезнь сердца	7	15	22 (15,9%)
Хроническая сердечная недостаточность	8	3	11 (8,0%)
Нарушение ритма сердца	3	3	6 (4,3%)
Летальный исход	7 (58,3%)	5 (41,7%)	12 (8,7%)

Распределение показателя «степень АГ» по группам в зависимости от дозы метформина представлено в таблице 16. Группы были однородны по степени АГ ($p=0,217$, критерий ХИ-квадрат).

Таблица 16 – Таблица сопряженности степени артериальной гипертензии и дозы метформина у исследуемых пациентов

Показатели		Степень артериальной гипертензии		Всего
		1 степень	2 степень	
Доза метформина	низкая	50 (83,4%)	10 (16,6%)	60 (100,0%)
	высокая	44 (86,3%)	7 (13,7%)	51 (100,0%)
Всего		94 (84,7%)	17 (15,3%)	111 (100,0%)

Таким образом, было установлено, что 138 пациентов (98,6%) основной группы помимо сахарного диабета 2 типа и ожирения имели одно или два сопутствующих заболевания. При этом у 42 пациентов (30,4%) диагностировано тяжёлое течение COVID-19, в том числе у 17 из них зафиксирован летальный исход (12,3%).

3.5 Анализ взаимовлияния факторов заболевания и дозы метформина на тяжесть течения новой коронавирусной инфекции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением: многофакторный анализ

С целью доказательности полученных ранее результатов в ходе проведения однофакторного анализа и достижения цели диссертационного исследования был проведён многофакторный анализ с применением методов логистической регрессии, позволивший достоверно оценить вклад отдельных факторов (пол, ИМТ, показатели лабораторно-инструментальных исследований, наличие артериальной гипертензии и заболеваний бронхолёгочной системы) в тяжесть течения новой коронавирусной инфекции у исследуемых пациентов с учётом дозы метформина.

Среди исследуемых пациентов основной группы на долю умерших пришлось 12,1% пациентов (n=17), а на долю пациентов с тяжёлым течением заболевания 30,0% пациентов (n=42) (тяжёлое течение заболевания с благоприятным и неблагоприятным исходом). А среди пациентов контрольной

группы на долю умерших пришлось 11,9% пациентов (n=10) и на долю пациентов с тяжёлым течением заболевания 32,1% пациентов (n=27).

В качестве исходов заболевания исследовались две конечные точки:

- выздоровление;
- смерть пациента.

Для анализа взаимозависимости факторов заболевания и исхода (выздоровление или смерть) применялся метод бинарной логистической регрессии, в рамках которого вероятность конкретного исхода для пациента рассчитывалась по следующей формуле:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}}, \quad (1)$$

где P – вероятность развития тяжёлого течения заболевания;

e – основание натурального логарифма;

z – логит;

Для вычисления логита применялось уравнение регрессии по формуле:

$$Z = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + \dots + b_nX_n; \quad (2)$$

где b_0 – константа;

b_1, b_2, b_n – коэффициент регрессии;

X_1, X_2, X_n – значение независимых предикторов;

Оценка предсказательной способности модели логистической регрессии осуществлялась с использованием ROC-анализа.

Влияние отдельных показателей на вероятность тяжёлого течения у пациентов с COVID-19, сахарным диабетом 2 типа и ожирением

С целью объективного суждения о данных, полученных в ходе проведённой работы, и элиминирования других факторов на конечные результаты исследования дополнительно были рассмотрены показатели, потенциально влияющие на тяжесть течения заболевания.

Так, для анализа корреляции степени тяжести заболевания от волны COVID-19 исследуемые 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 09.2020 по 05.2021 гг.

Распределение степени тяжести заболевания по волнам COVID-19 приведено в таблице сопряженности 17.

Таблица 17 – Взаимосвязь тяжести течения заболевания и волны COVID-19

Показатель		Волна		Всего
		1	2	
Состояние средней степени	Частота, абс., (%)	45 (72,6%)	53 (67,9%)	98 (70,0%)
Состояние тяжёлой степени	Частота, абс., (%)	17 (27,4%)	25 (32,1%)	42 (30,0%)
Всего	Частота, абс., (%)	62 (100,0%)	78 (100,0%)	140 (100,0%)

Результаты, представленные в таблице, указывают на отсутствие значимой взаимосвязи между волной COVID-19 и тяжестью заболевания ($p=0,55$ ХИ-квадрат).

Мы также провели анализ взаимосвязи тяжести течения заболевания COVID-19 от гендерной принадлежности пациента. Полученные данные представлены в таблице 18.

Таблица 18 – Взаимосвязь тяжести течения COVID-19 и гендерной принадлежности пациента

Показатель		Пол		Всего
		женский	мужской	
Состояние средней степени	Частота, абс., (%)	57 (68,7%)	41 (71,9%)	98 (70,0%)
Состояние тяжёлой степени	Частота, абс., (%)	26 (31,3%)	16 (28,1%)	42 (30,0%)
Всего	Частота, абс., (%)	83 (100,0%)	57 (100,0%)	140 (100,0%)

Несмотря на то, что в литературе имеются данные о большей склонности мужского пола к тяжёлому течению COVID-19, нам выявить значимую зависимость тяжести течения заболевания от гендерной принадлежности не удалось ($p=0,68$ ХИ-квадрат).

Следующим шагом стал анализ зависимости тяжести течения COVID-19 от ИМТ и степени ожирения у пациентов с СД 2 типа (Таблица 19).

Таблица 19 – Взаимосвязь тяжести течения COVID-19 и степени ожирения у пациентов на различных дозах метформина

Показатель		Степень ожирения			Всего
		1	2	3	
Состояние средней степени	Низкая доза метформина	34	11	-	45
	Высокая доза метформина	45	8	-	53
	Частота, абс., (%)	79 (74,5%)	19 (67,9%)	-	98 (70,0%)
Состояние тяжёлой степени	Низкая доза метформина	20	6	5	31
	Высокая доза метформина	7	3	1	11
	Частота, абс., (%)	27 (25,5%)	9 (32,1%)	6(100,0%)	42 (30,0%)
Всего	Частота, абс., (%)	106(100,0%)	28(100,0%)	6(100,0%)	140(100,0%)

По данным, представленным в таблице, видно, что обнаружена значимая взаимосвязь между тяжестью заболевания и степенью ожирения ($p=0,001$ критерий Фишера), что более наглядно представлено по мере роста ИМТ.

В небольшом проценте случаев (15,7%) у пациентов, находящихся на стационарном лечении по поводу новой коронавирусной инфекции, были установлены различные бронхолёгочные заболевания. Для оценки влияния данной сопутствующей патологии на тяжесть течения COVID-19, мы проанализировали взаимосвязь между этими двумя состояниями, и получили результаты, представленные в таблице 20.

Таблица 20 – Степень тяжести течения COVID-19 с учётом наличия сопутствующей бронхолёгочной патологии у исследуемых пациентов

Показатель		Заболевание бронхолёгочной системы		Всего
		Нет	да	
Состояние средней степени	Частота, абс., (%)	84 (71,2%)	14 (63,6%)	98 (70,0%)
Состояние тяжёлой степени	Частота, абс., (%)	34 (28,8%)	8 (36,4%)	42 (30,0%)
Всего	Частота, абс., (%)	118 (100,0%)	22 (100,0%)	140 (100%)

Анализ наличия сопутствующей бронхолёгочной патологии у исследуемых пациентов продемонстрировал значимую взаимосвязь сопутствующего заболевания с тяжестью течения ($p=0,048$ ХИ-квадрат).

Одной из основных поставленных нами задач исследования стал анализ клинической значимости длительного приема метформина задолго до госпитализации по поводу COVID-19. Для решения данной задачи мы провели анализ наличия взаимосвязи тяжести течения новой коронавирусной инфекции и дозы метформина (Таблица 21).

Таблица 21 – 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%)

Таким образом, проведённый анализ данных, представленных в таблице 21, демонстрирует значимую взаимосвязь между дозой метформина и тяжестью заболевания ($p=0,002$ ХИ-квадрат): у пациентов на высоких дозах метформина отмечалось более благоприятное течение заболевания.

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» – 2,8% больных ($n=4$).

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) (Таблица 22).

Таблица 22 – Взаимосвязь тяжести течения COVID-19 и исходной сахароснижающей терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением

Показатель		Препарат				Всего
		Только Метф.	Метф.+ ПСМ	Метф.+ иДПП4	Метф+ глифлозины	
Состояние средней степени	Частота, абс., (%)	57 (67,9%)	30 (71,4%)	8 (80,0%)	3 (75,0%)	98 (70,0%)
Состояние тяжёлой степени	Частота, абс., (%)	27 (32,1%)	12 (28,6%)	2 (20,0%)	1 (25,0%)	42 (30,0%)
Всего	Частота, абс., (%)	84 (100,0%)	42 (100,0%)	10 (100,0%)	4 (100,0%)	140 (100,0%)

Примечание: иДПП4 – ингибиторы дипептидилпептидазы 4, Метф – метформин, ПСМ – препараты сульфонилмочевины.

Группы были сопоставимы по дозе метформина. Значимая взаимосвязь между тяжестью заболевания и различными комбинациями ПССП не обнаружена ($p=0,88$ точный критерий Фишера).

Сравнительное описание степени тяжести пациентов в зависимости от комбинированной сахароснижающей терапии или монотерапии метформином и дозы последнего отражено в таблице 23.

Таблица 23 – Корреляция тяжести течения COVID-19 и сахароснижающей терапии в зависимости от дозы метформина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением

Показатели		Состояние средней степени	Состояние тяжёлой степени	Всего	p
Пациенты на комбинированной терапии	низкая доза	22 (64,7%)	12 (35,3%)	34 (100,0%)	p=0,074
	высокая доза	19 (86,4%)	3 (13,6%)	22 (100,0%)	
	всего	41 (73,2%)	15 (26,8%)	56 (100,0%)	
Контрольная группа пациентов (монотерапия метформином)	низкая доза	23 (54,8%)	19 (45,2%)	42 (100,0%)	p=0,010
	высокая доза	34 (81,0%)	8 (19,0%)	42 (100,0%)	
	всего	57 (67,9%)	27 (32,1%)	84 (100,0%)	
Основная группа пациентов	низкая доза	45 (59,2%)	31 (40,8%)	76 (100,0%)	p=0,002
	высокая доза	53 (82,8%)	11 (17,2%)	64 (100,0%)	
	всего	98 (70,0%)	42 (30,0%)	140 (100,0%)	

Как видно из таблицы, 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 ($n=140$, $p=0,002$). В группе пациентов только на комбинированной терапии значимых взаимосвязей не обнаружено.

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

Для оценки влияния различных факторов на тяжесть течения COVID-19 использовался метод бинарной логистической регрессии. В качестве потенциальных предикторов, способных оказывать влияние на тяжесть заболевания, в модель были включены такие параметры, как пол, возраст, волна новой коронавирусной инфекции, индекс массы тела (ИМТ), показатели воспалительных маркеров крови (такие как количество лейкоцитов, СОЭ, уровень С-реактивного белка, ферритин, ИЛ-6), уровень гликемии при поступлении, доза метформина, процент поражения лёгких по данным КТ, наличие заболеваний бронхолёгочной системы и степень артериальной гипертензии. Выполненный пошаговый регрессионный анализ методом «условное включение» завершился на 6 шаге и был представлен в следующей последовательности:

1. Переменные, включенные на шаге 1: индекс массы тела.
2. Переменные, включенные на шаге 2: СРБ в 1 день наблюдения.
3. Переменные, включенные на шаге 3: КТ % поражения лёгких.
4. Переменные, включенные на шаге 4: степень АГ.
5. Переменные, включенные на шаге 5: доза метформина.
6. Переменные, включенные на шаге 6: гликемия при поступлении.

При проведении анализа на первом месте оказался показатель «индекс массы тела», что свидетельствует в пользу его максимальной значимости для определения вероятности тяжёлого течения заболевания по сравнению с другими показателями.

Значение критерия ХИ-квадрат для предикторов составило 35,517 при 6 степенях свободы ($p<0,0001$), что свидетельствует о статистически значимой

связи по крайней мере одного из факторов с тяжестью течения заболевания. Коэффициент детерминации по Нэйджелкерку (R^2) составил 29,4%. Детальная информация по каждой переменной представлена в таблице 24.

Таблица 24 – Значимость предикторов тяжёлого течения COVID-19 у пациентов основной группы (метод условного включения факторов заболевания в анализ)

	Переменные, включенные в анализ	Оценка параметра В	Стандартная ошибка	ХИ-квадрат Вальда	Достигнутый уровень значимости р	ОШ (Exp(B))	95% доверительный интервал для EXP(B)	
							Нижняя	Верхняя
Шаг 6	% поражения лёгких	0,028	0,013	4,225	0,040	1,028	1,001	1,055
	Степень АГ	-1,599	0,797	4,020	0,045	0,202	0,042	0,965
	Индекс массы тела	0,455	0,136	11,162	0,001	1,577	1,207	2,059
	СРБ в 1 день	0,032	0,010	10,888	0,001	1,033	1,013	1,053
	Доза Метформина	-1,499	0,690	4,22	0,04	0,302	0,038	0,865
	Гликемия при поступлении	-1,599	0,797	4,020	0,045	0,202	0,042	0,965

Примечание: АГ – артериальная гипертония, КТ – компьютерная томография, ОШ – отношение шансов, СРБ – С-реактивный белок.

Как видно из таблицы, каждый из предикторов значимо связан с более тяжёлым течением заболевания, независимо от других показателей. С более тяжёлым течением ассоциированы более высокие значения процента поражения лёгких, степени АГ, ИМТ, СРБ и глюкозы крови при поступлении. Часть факторов заболевания в пошаговый регрессионный анализ не вошла (Таблица 25). Таблица 25 – Факторы заболевания (переменные), не вошедшие в регрессионный анализ методом условного включения

Показатели			Значение	Степень свободы	Уровень значимости, р
Шаг 7	Переменные	Пол	0,154	1	0,694
		Возраст	1,737	1	0,188
		Волна	0,580	1	0,446
		Заболевание бронхолёгочной системы	0,928	1	0,06
		Лейкоциты крови в 1 день	1,548	1	0,213
		Ферритин в 1 день	0,087	1	0,768
		Интерлекин-6 в 1 день	1,414	1	0,234

Дополнительно, для получения более достоверных результатов 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 (Таблица 26).

Таблица 26 – Значимость отдельных предикторов тяжёлого течения у пациентов основной группы (метод принудительного включения факторов заболевания в анализ)

Переменные, включенные в анализ		Оценка параметра В	Стандартная ошибка	ХИ-квадрат Вальда	Достигнутый уровень значимости р	ОШ Exp(B)	95% Доверительный интервал для EXP(B)	
							Нижняя	Верхняя
Шаг 1	Пол	-0,744	0,517	2,070	0,150	0,475	0,173	1,309
	Возраст	0,045	0,027	2,731	0,098	1,046	0,992	1,102
	Индекс массы тела	0,504	0,153	10,770	0,001	1,655	1,225	2,235
	Заболевания бронхолёгочной системы	0,135	0,621	0,047	0,829	1,144	0,338	3,868
	Степень АГ	1,882	0,872	4,654	0,031	6,564	1,188	36,270
	Лейкоциты при поступлении	0,095	0,061	2,398	0,121	1,100	0,975	1,241
	СОЭ в 1 день	-0,038	0,023	2,651	0,103	0,963	0,920	1,008
	СРБ в 1 день	0,028	0,012	5,622	0,018	1,028	1,005	1,052
	Ферритин при поступлении	0,000	0,001	0,055	0,815	1,000	0,998	1,002
	ИЛ-6 в 1 день	-0,001	0,000	5,030	0,025	0,999	0,998	1,000
	Гликемия натощак при поступлении	1,882	0,872	4,654	0,031	6,564	1,188	36,270
	Гликемия через 2 часа после еды при поступлении	-0,081	0,078	1,072	0,300	0,923	0,792	1,075
	Доза Метформина	-0,001	0,000	5,030	0,025	0,999	0,998	1,000

Примечание: АГ – артериальная гипертония, ИЛ-6 – интерлейкин 6, ОШ – отношение шансов, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок.

Метод принудительного многофакторного анализа данных пациентов основной группы подтвердил ранее полученные результаты в ходе

регрессионного анализа методом условного включения и продемонстрировал значимое влияние на тяжесть новой коронавирусной инфекции 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 ($p=0,025$) и гликемия при поступлении ($p=0,031$), доза метформина ($p=0,025$) на догоспитальном этапе. В ходе многофакторного исследования роль наличия бронхолёгочного заболевания и КТ % поражения лёгочной ткани показали менее выраженное влияние на тяжесть заболевания.

Факторы заболевания, оказывающие значимое воздействие на тяжесть течения новой коронавирусной инфекции у пациентов основной группы с сахарным диабетом 2 типа и ожирением, полученные в ходе однофакторного и многофакторного анализов были учтены у пациентов контрольной группы и использованы при проведении многофакторного анализа методом принудительного включения (Таблица 27).

Таблица 27 – Значимость отдельных предикторов тяжёлого течения у пациентов контрольной группы (метод принудительного включения факторов заболевания в анализ)

Переменные, включенные в анализ		Оценка параметра В	Стандартная ошибка	ХИ-квадрат Вальда	Достигнутый уровень значимости р	ОШ Exp(B)	95% Доверительный интервал для EXP(B)	
							Нижняя	Верхняя
Шаг 1	Возраст	0,323	0,213	2,303	0,129	1,381	0,910	2,096
	Индекс массы тела	0,096	0,043	5,044	0,025	1,100	1,012	1,196
	Заболевания бронхолёгочной системы	-0,457	0,980	0,217	0,641	0,633	0,093	4,323
	Степень АГ	1,882	0,872	4,654	0,031	6,564	1,188	36,270
	Лейкоциты при поступлении	0,174	0,109	2,533	0,111	1,190	0,960	1,475
	СОЭ в 1 день	-0,022	0,037	0,347	0,556	0,978	0,910	1,052
	СРБ в 1 день	0,023	0,020	1,409	0,235	1,023	0,985	1,063
	Ферритин при поступлении	-0,001	0,000	5,030	0,025	0,999	0,998	1,000
	ИЛ-6 в 1 день	0,019	0,007	8,146	0,004	1,019	1,006	1,033

Продолжение Таблицы 27

Переменные, включенные в анализ		Оценка параметра В	Стан- дартная ошибка	ХИ- квадрат Вальда	Достигнутый уровень значимости р	ОШ Exp(B)	95% Доверительный интервал для EXP(B)	
							Нижняя	Верхняя
Шаг 1	Гликемия натощак при поступлении	-0,137	0,178	0,591	0,442	0,872	0,615	1,236
	Гликемия через 2 часа после еды при поступлении	-0,103	0,118	0,759	0,383	0,902	0,717	1,137
	Доза Метформина	-0,002	0,001	4,762	0,029	0,998	0,997	1,000
Примечание: АГ – артериальная гипертензия, ИЛ-6 – интерлейкин 6, ОШ – отношение шансов, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок.								

Как видно из таблицы, по результатам регрессионного анализа методом принудительного включения значимыми факторами для прогноза тяжести заболевания у пациентов на монотерапии метформином оказались ИМТ ($p=0,025$), степень АГ ($p=0,031$), уровни интерлейкина-6 ($p=0,004$) и ферритина ($p=0,025$) при поступлении и доза метформина ($p=0,029$).

Исходя из полученных результатов, была получена формула для вычисления вероятности тяжести заболевания (Р), учитывающая отдельные факторы. После введения данных конкретного пациента в формулу (3) и последующего расчёта с высокой точностью определяется вероятность (Р) тяжёлого течения заболевания:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(-17,605 + 0,028 \cdot \text{КТ}\% - 1,599 \cdot \text{АГ} + 0,455 \cdot \text{ИМТ} + 0,032 \cdot \text{СРБ1})}}, \quad (3)$$

где Р – вероятность развития тяжёлого течения заболевания;

е – математическая константа, экспонента;

КТ% – процент вовлечения лёгочной ткани в патологический процесс по результатам компьютерной томографии;

АГ – степень артериальной гипертензии (1 степень = 0, 2 степень = 1);

СРБ – концентрация С-реактивного белка (мг/л).

При получении результата выше оптимального порогового отсечения 0,2733, определяется высокая вероятность тяжёлого течения COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением.

Пример 1.

Пациент из исследуемой группы с тяжёлым течением COVID-19 с ИМТ – 30,6 кг/м²; АГ 1 степени; КТ % поражения лёгких – 42%, уровнем СРБ при поступлении – 60 мг/мл.

$$P = \frac{1}{1+e^{-(-17,605+0,028*42-1,599*0+0,455*30,6+0,032*60)}} = \frac{1}{1+e^{0,586}} = 0,358 > 0,2733, \quad (4)$$

Полученная путём вычисления вероятность больше оптимального порогового значения, следовательно, прогноз на течение заболевания – тяжёлое.

Пример 2.

Пациентка из исследуемой группы со средней степенью тяжести COVID-19 с ИМТ – 30,7 кг/м², АГ 1 степени; КТ % поражения лёгких – 64%, уровнем СРБ при поступлении – 7,4 мг/мл.

$$P = \frac{1}{1+e^{-(-17,605+0,028*64-1,599*0+0,455*30,7+0,032*7,4)}} = \frac{1}{1+e^{1,608}} = 0,167 < 0,2733, \quad (5)$$

Полученная путём вычисления вероятность меньше оптимального порогового значения, следовательно, прогноз на течение заболевания – вероятность тяжёлого течения COVID-19 низкая.

При использовании данной модели с общепринятым порогом отсечения 0,5 достигается точность классификации на уровне 73,6%, при этом специфичность составляет 87,8%, а чувствительность – 40,5%. Для валидации прогностической способности разработанной формулы был выполнен ROC-анализ (receiver operating characteristic). Итоговые результаты ROC-анализа отражены на рисунке 24.

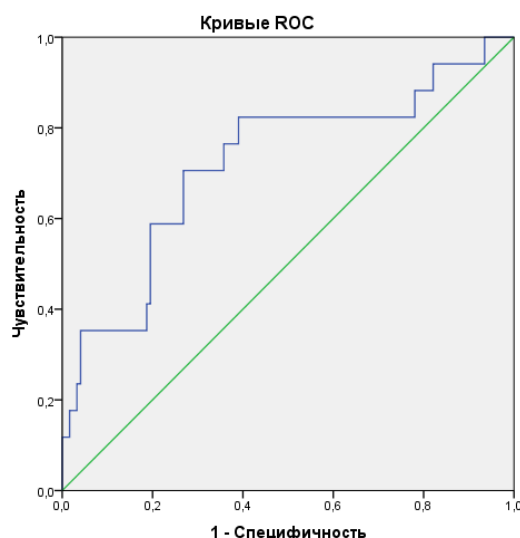


Рисунок 24 – ROC-кривая расчёта вероятности тяжёлого течения COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением

Для оценки эффективности модели использовалась площадь под кривой ROC (AUC). Значения в диапазоне от 0,7 до 0,8 отражают «хорошее» качество модели. В нашем случае полученная модель показала AUC равное 0,722 (доверительный интервал от 0,579 до 0,866), что свидетельствует о «хороших» характеристиках регрессионной модели.

Оптимальная точка отсечения была рассчитана по ROC-кривой, как пороговое значение, при котором достигается минимум разницы между чувствительностью и специфичностью. При полученной точке отсечения $p=0,2733$ в рамках рассматриваемой модели достигается чувствительность 76,2% и специфичность 72,4%.

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

Для выявления взаимосвязи летального исхода от волны COVID-19 у обследуемых мы разделили пациентов 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.

Распределение по исходу заболевания и волнам COVID-19 приведено в таблице сопряженности 28.

Таблица 28 – Взаимосвязь летального исхода и волны COVID-19

Показатель		Волна COVID-19		Всего
		1	2	
Выздоровление	Частота, абс., (%)	57 (91,9%)	66 (84,6%)	123 (87,9%)
Смерть	Частота, абс., (%)	5 (8,1%)	12 (15,4%)	17 (12,1%)
Всего	Частота, абс., (%)	62 (100,0%)	78 (100,0%)	140 (100,0%)

Результаты исследований продемонстрировали отсутствие взаимосвязи между волной новой коронавирусной инфекции и летальным исходом у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением ($p=0,19$ ХИ-квадрат), что свидетельствует о том, что исход заболевания определялся не отдельным фактором, а комплексом взаимодействующих показателей.

Итоги анализа влияния половой принадлежности пациента с COVID-19, сахарным диабетом 2 типа и ожирением на исход заболевания представлены в таблице 29.

Таблица 29 – Исход COVID-19 у исследуемых основной группы с учётом половой принадлежности

Показатель		Пол		Всего
		женский	мужской	
Выздоровление	Частота, абс., (%)	73 (88,0%)	50 (87,7%)	123 (87,9%)
Смерть	Частота, абс., (%)	10 (12,0%)	7 (12,3%)	17 (12,1%)
Всего	Частота, абс., (%)	83 (100,0%)	57 (100,0%)	140 (100,0%)

По данным таблицы видно, что значимая взаимосвязь между летальным исходом и гендерной принадлежностью не обнаружена ($p=0,97$ ХИ-квадрат).

С учетом ранее полученных результатов, показавших высокую значимость ИМТ и степени ожирения в прогнозе тяжёлого течения новой коронавирусной инфекции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, мы провели анализ зависимости летального исхода от степени ожирения. Результаты продемонстрировали наличие значимой взаимосвязи между летальным исходом

($p=0,003$ точный критерий Фишера) и степенью ожирения. Распределение по исходу заболевания и степени ожирения показано в таблице 30.

Таблица 30 – Корреляция исхода заболевания и степени ожирения у исследуемых с COVID-19 и сахарным диабетом 2 типа с учётом дозы метформина

Показатель		Степень ожирения			Всего
		1 степень	2 степень	3 степень	
Выздоровление	Низкая доза метформина	45	14	1	60
	Высокая доза метформина	51	11	1	63
	Частота, абс., (%)	96 (90,6%)	25 (89,3%)	2 (33,3%)	123 (87,9%)
Смерть	Низкая доза метформина	9	3	4	16
	Высокая доза метформина	1	-	-	1
	Частота, абс., (%)	10 (9,4%)	3 (10,7%)	4 (66,7%)	17 (12,1%)
Всего	Частота, абс., (%)	106 (100,0%)	28 (100,0%)	6 (100,0%)	140 (100,0%)

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). Распределение исхода заболевания по степени АГ приведено в таблице 31.

Таблица 31 – Взаимосвязь летального исхода от степени артериальной гипертензии у пациентов с COVID-19, сахарным диабетом 2 типа и ожирением

Показатель		Степень артериальной гипертензии		Всего
		1 степень	2 степень	
Выздоровление	Частота, абс., (%)	84 (89,4%)	10 (58,8%)	94
Смерть	Частота, абс., (%)	10 (10,6%)	7 (41,2%)	17
Всего	Частота, абс., (%)	94 (100%)	17 (100%)	111 (100,0%)

Для оценки влияния сопутствующей бронхолёгочной патологии на исход новой коронавирусной инфекции у исследуемых нами пациентов мы дополнительно изучили их взаимосвязь. Соотношение наличия патологии бронхолёгочной системы и исхода заболевания представлено в таблице 32.

Таблица 32 – Соотношение исхода COVID-19 и наличия сопутствующей бронхолёгочной патологии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением

Показатель		Заболевание бронхолёгочной системы		Всего
		Нет заболевания	Есть заболевание	
Выздоровление	Частота, абс., (%)	107 (90,7%)	16 (72,7%)	123 (87,9%)
Смерть	Частота, абс., (%)	11 (9,3%)	6 (27,3%)	17 (12,1%)
Всего	Частота, абс., (%)	118 (100,0%)	22 (100,0%)	140 (100,0%)

По данным, представленным в таблице видно, что обнаружена значимая взаимосвязь между летальным исходом и наличием заболевания бронхолёгочной системы ($p=0,029$ точный критерий Фишера).

С учётом 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. Распределение исхода заболевания в зависимости от получаемой сахароснижающей терапии СД 2 типа приведено в таблице 33.

Таблица 33 – Взаимосвязь летальности при COVID-19 и исходной сахароснижающей терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением

Показатель		Препарат				Всего
		Только Метф.	Метф+ ПСМ	Метф.+ иДПП4	Метф.+ глифлозины	
Выздоровление	Частота, абс., (%)	74 (88,1%)	37 (88,1%)	9 (90,0%)	3 (75,0%)	123 (87,9%)
Смерть	Частота, абс., (%)	10 (11,9%)	5 (11,9%)	1 (10,0%)	1 (25,0%)	17 (12,1%)
Всего	Частота, абс., (%)	84 (100,0%)	42 (100,0%)	10 (100,0%)	4 (100,0%)	140 (100,0%)

Примечание: иДПП4 – ингибиторы дипептидилпептидазы 4, Метф – метформин, ПСМ – препараты сульфонилмочевины.

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. Расчетные показатели исхода заболевания в зависимости от принимаемой дозы метформина приведены в таблице 34.

Таблица 34 – Взаимосвязь исхода COVID-19 и суточной дозы метформина на догоспитальном этапе у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением

Показатель		Доза метформина		Всего
		низкая	высокая	
Выздоровление	Частота, абс., (%)	60 (78,9%)	63 (98,4%)	123 (87,9%)
Смерть	Частота, абс., (%)	16 (21,1%)	1 (1,6%)	17 (12,1%)
Всего	Частота, абс., (%)	76 (100,0%)	64 (100,0%)	140 (100,0%)

Многофакторный анализ, проведённый по данным пациентов на различных схемах сахароснижающей терапии, в том числе с метформином, продемонстрировал значимую обратную корреляцию между дозой метформина и неблагоприятным исходом у исследуемых (Таблица 35).

Таблица 35 – Исход новой коронавирусной инфекции у исследуемых пациентов основной группы с учётом получаемой сахароснижающей терапии

Показатели		Выздоровление	Смерть	Всего	p
Пациенты на комбинированной терапии	низкая доза	28 (82,4%)	6 (17,6%)	34 (100,0%)	p=0,23
	высокая доза	21 (95,5%)	1 (4,5%)	22 (100,0%)	
	всего	49 (87,5%)	7 (12,5%)	56 (100,0%)	-
Контрольная группа пациентов (монотерапия метформином)	низкая доза	32 (76,2%)	10 (23,8%)	42 (100,0%)	p=0,001
	высокая доза	42 (100,0%)	0 (0,0%)	42 (100,0%)	
	всего	74 (88,1%)	10 (11,9%)	84 (100,0%)	-
Основная группа пациентов	низкая доза	60 (78,9%)	16 (21,1%)	76 (100,0%)	p=0,0004
	высокая доза	63 (98,4%)	1 (1,6%)	64 (100,0%)	
	всего	123 (87,9%)	17 (12,1%)	140 (100,0%)	-

Как видно из таблицы 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 ($n=140$, $p=0,0004$). В группе со смешанной терапией значимых взаимосвязей не обнаружено.

3.8 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 был применён метод бинарной логистической регрессии. В качестве потенциальных предикторов, способных повышать вероятность неблагоприятного исхода, в модель были включены такие параметры, как пол, возраст, волна новой коронавирусной инфекции, ИМТ, воспалительные маркеры крови (уровень лейкоцитов крови, СОЭ, СРБ, ферритин, ИЛ-6), гликемия при поступлении, доза метформина, КТ % поражения лёгких, наличие заболеваний бронхолёгочной системы, степень АГ.

Пошаговый регрессионный анализ, выполненный по методу «Условное» включение, завершился на седьмом шаге. Параметры включались в модель в следующем порядке:

1. Переменные, включенные на шаге 1: доза метформина.
2. Переменные, включенные на шаге 2: индекс массы тела.
3. Переменные, включенные на шаге 3: ИЛ-6.
4. Переменные, включенные на шаге 4: уровень лейкоцитов крови.
5. Переменные, включенные на шаге 5: возраст.
6. Переменные, включенные на шаге 6: СОЭ.
7. Переменные, включенные на шаге 7: гликемия при поступлении.

При проведении анализа на первом месте оказался показатель «доза метформина», что свидетельствует в пользу его максимальной значимости при определении вероятности летального исхода или выздоровления по сравнению с другими показателями у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением.

Статистический анализ с использованием критерия хи-квадрат выявил значимую связь между, как минимум, одним из исследуемых факторов и неблагоприятным исходом ($\chi^2 = 36,226$, $df = 7$, $p < 0,0001$).

Коэффициент детерминации по Нэйджелкерку (R^2) составил 43,6%. 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)). В таблице 36 представлена информация о каждой переменной.

Таблица 36 – Значимость отдельных предикторов неблагоприятного исхода COVID-19 у пациентов основной группы (метод условного включения факторов)

Переменные, включенные в анализ		Оценка параметра В	Стандартная ошибка	Хи-квадрат Вальда	Достигнутый уровень значимости, р	ОШ (Exp (В))	95% Доверительный интервал для EXP(В)	
							Нижняя	Верхняя
Шаг 7	Возраст	0,107	0,047	5,221	0,022	1,113	1,015	1,221
	Индекс массы тела	0,224	0,103	4,748	0,029	1,251	1,023	1,531
	Лейкоциты в 1 день	0,239	0,091	6,891	0,009	1,269	1,062	1,517
	СОЭ в 1 день	-0,059	0,031	3,691	0,055	0,942	0,887	1,001
	Интерлейкин-6 при поступлении	0,009	0,003	7,506	0,006	1,009	1,002	1,015
	Доза метформина	-0,002	0,001	7,034	0,008	0,998	0,996	0,999
	Гликемия при поступлении	0,224	0,103	4,748	0,029	1,251	1,023	1,531
Примечание: ОШ – отношение шансов, СОЭ – скорость оседания эритроцитов.								

Метод бинарной логистической регрессии путём условного включения факторов заболевания продемонстрировал значимую роль следующих предикторов летального исхода у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, СД 2 типа и ожирением: возраст ($p=0,022$), ИМТ ($p=0,029$), уровень лейкоцитов крови ($p=0,009$), ИЛ-6 ($p=0,006$), показатель гликемии при поступлении ($p=0,029$) и доза метформина на догоспитальном этапе ($p=0,008$). Возраст пациента, не являясь предиктором тяжёлого течения COVID-19 по ранее полученным нами

результатам, оказался значимым в прогнозе летального исхода. Часть факторов заболевания в пошаговый регрессионный анализ не вошла (Таблица 37).

Таблица 37 – Факторы заболевания (переменные), не вошедшие в анализ

Показатели			Значение	Степень свободы	Уровень значимости, р
Шаг 8	Переменные	Пол	3,066	1	0,080
		% поражения лёгких	0,347	1	0,556
		Волна коронавирусной инфекции	1,954	1	0,162
		Заболевание бронхолёгочной системы	2,040	1	0,153
		Степень артериальной гипертензии	0,327	1	0,568
		С-реактивный белок в 1 день	0,629	1	0,428
		Ферритин в 1 день наблюдения	0,353	1	0,553

Факторы заболевания, доказано оказывающие значимое влияние на летальный исход COVID-19 у пациентов с СД 2 типа и ожирением, полученные в ходе однофакторного анализа были учтены при проведении многофакторного анализа методом принудительного включения (Таблица 38).

Таблица 38 – Результаты исследования значимости отдельных предикторов в прогнозировании неблагоприятного исхода у пациентов основной группы методом принудительного включения факторов заболевания в анализ

Переменные, включенные в анализ		Оценка параметра В	Стандартная ошибка	ХИ-квадрат Вальда	Достигнутый уровень значимости, р	ОШ (Exp (В))	95% Доверительный интервал для EXP(В)	
							Нижняя	Верхняя
Шаг 1	Пол	-1,498	0,913	2,694	0,101	0,224	0,037	1,337
	Возраст	0,107	0,051	4,432	0,035	1,113	1,007	1,230
	Индекс массы тела	0,361	0,206	3,079	0,079	1,435	0,959	2,149
	Заболевания бронхолёгочной системы	1,386	0,814	2,898	0,089	3,999	0,811	19,724
	Степень АГ	0,837	1,449	0,334	0,564	2,309	0,135	39,509
	Лейкоциты при поступлении	0,273	0,107	6,582	0,010	1,314	1,067	1,620
	СОЭ в 1 день	-0,076	0,038	4,077	0,043	0,926	0,860	0,998

Продолжение Таблицы 38

Переменные, включенные в анализ		Оценка параметра В	Стандартная ошибка	ХИ-квадрат Вальда	Достигнутый уровень значимости, р	ОШ (Exp (В))	95% Доверительный интервал для EXP(В)	
							Нижняя	Верхняя
Шаг 1	СРБ в 1 день	0,008	0,017	0,251	0,616	1,009	0,976	1,043
	Ферритин при поступлении	0,001	0,001	0,143	0,705	1,001	0,998	1,003
	ИЛ-6 в 1 день	0,009	0,004	5,155	0,023	1,009	1,001	1,018
	Гликемия натощак при поступлении	0,221	0,215	1,059	0,303	1,247	0,819	1,899
	Гликемия через 2 часа после еды при поступлении	-0,233	0,149	2,441	0,118	0,792	0,591	1,061
	Доза Метформина	-0,003	0,001	7,047	0,008	0,997	0,995	0,999

Примечание: АГ – артериальная гипертония, ИЛ-6 – интерлейкин 6, ОШ – отношение шансов, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ - С-реактивный белок.

Метод бинарной логистической регрессии путём принудительного включения факторов заболевания продемонстрировал значимую роль следующих предикторов летального исхода у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, СД 2 типа и ожирением: возраст ($p=0,035$), уровень лейкоцитов крови ($p=0,01$), СОЭ ($p=0,043$) и ИЛ-6 ($p=0,023$) и доза метформина на догоспитальном этапе ($p=0,008$).

Исходя из полученных данных, была получена формула для вычисления вероятности летального исхода (Р), учитывающая отдельные факторы. После введения данных конкретного пациента в формулу (4) и вычисления возможно определение вероятности (Р) летального исхода заболевания:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(14,772 - 0,002 * \text{доза} + 0,009 * \text{ИЛ6} - 0,059 * \text{СОЭ} + 0,239 * \text{Лейк} + 0,224 * \text{ИМТ} + 0,107 * \text{Возраст})}}, \quad (6)$$

где Р – вероятность наступления неблагоприятного исхода;

е – экспонента; доза метформина (мг);

ИЛ6 – интерлейкин-6 (пг/мл);

СОЭ – скорость оседания эритроцитов (мм/ч);

Лейк – уровень лейкоцитов крови ($\times 10^9/\text{л}$);

ИМТ – индекс массы тела ($\text{кг}/\text{м}^2$);
возраст (лет).

При получении результата выше оптимального порогового отсечения 0,1095, определяется высокая вероятность летального исхода. Оптимальная точка отсечения была рассчитана по ROC-кривой, как пороговое значение, при котором достигается минимум разницы между чувствительностью и специфичностью. При полученной точке отсечения $p=0,1095$ в рамках рассматриваемой модели достигается чувствительность 82,4% и специфичность 82,1%.

Пример 1: Пациентка из исследуемой группы 65 лет (с исходом - выздоровление), получавшая метформин на догоспитальном этапе в дозе 2000 мг/сут, с уровнем ИЛ-6 - 21 пг/мл, СОЭ - 19 мм/ч, уровнем лейкоцитов крови при поступлении $9,02 \times 10^9/\text{л}$, ИМТ - $35,4 \text{ кг}/\text{м}^2$.

$$P = \frac{1}{1+e^{-(-14,772-0,002*2000+0,009*21-0,059*19+0,239*9,02+0,224*35,4+0,107*65)}} = \frac{1}{1+e^{2,664}} = 0,065 < 0,1095, \quad (7)$$

Полученная путём вычисления вероятность ниже оптимального порогового значения, следовательно, прогноз по исходу заболевания – выздоровление.

Пример 2: Пациент из исследуемой группы 64 лет (с исходом – смерть), получавший метформина на догоспитальном этапе в дозе 1000 мг/сут, с уровнем ИЛ-6 - 12 пг/мл, СОЭ - 31 мм/ч, уровнем лейкоцитов крови при поступлении $20,6 \times 10^9/\text{л}$, ИМТ - $32,4 \text{ кг}/\text{м}^2$.

$$P = \frac{1}{1+e^{-(-14,772-0,002*1000+0,009*12-0,059*31+0,239*20,6+0,224*32,4+0,107*64)}} = \frac{1}{1+e^{-0,536}} = 0,631 > 0,1095, \quad (8)$$

Расчётная вероятность превысила установленный пороговый уровень, что указывает на неблагоприятный прогноз – смерть.

На основе метода бинарной логистической регрессии разработана математическая модель, позволяющая оценить риск неблагоприятного исхода для пациента, на основании легкодоступной информации, получаемой в первые дни при поступлении в стационар. При использовании данной модели со стандартным

порогом отсечения 0,5 достигается точность классификации на уровне 91,4%, при этом специфичность составляет 98,4%, а чувствительность – 41,2%.

Для оценки прогностической эффективности представленной модели был выполнен анализ ROC (receiver operating characteristic), результаты которого отображены в виде ROC-кривой на рисунке 25. Качество модели оценивалось по площади под кривой (AUC), которая находилась в диапазоне от 0,8 до 0,9. В итоге для данной модели была получена площадь под кривой AUC равная 0,883 (доверительный интервал от 0,797 до 0,969), что превышает порог 0,8 и свидетельствует о «высоком» качестве регрессионной модели.

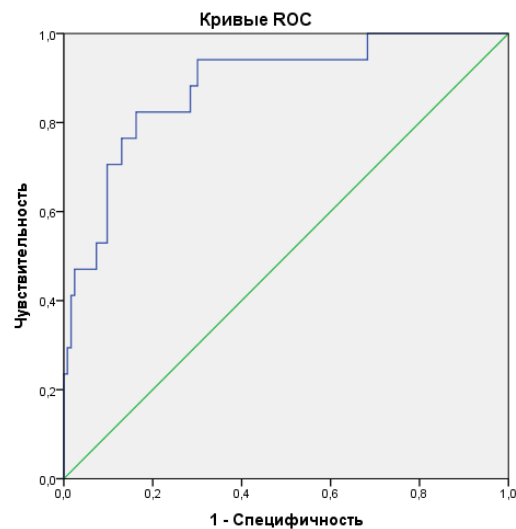


Рисунок 25 – ROC-кривая для модели расчёта вероятности неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19, сахарным диабетом 2 типа и ожирением

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Известно, что наличие сахарного диабета 2 типа у пациента является доказанным фактором риска неблагоприятного исхода многих хронических неинфекционных заболеваний. Длительно протекающий сахарный диабет рассматривается как эквивалент наличия у пациента клинически выраженного сердечно-сосудистого заболевания. При сахарном диабете с самого дебюта заболевания клетки эндотелия подвергаются воздействию различных патогенных факторов: гипергликемии, необратимых продуктов гликозилирования, продуктов окислительного стресса и др. Именно поэтому, сердечно-сосудистые заболевания при сахарном диабете в большинстве случаев являются неотъемлемыми сосуществующими состояниями [18]. Вероятность развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений значительно возрастает не только при явном заболевании, но и на стадии предиабета. Уже на стадии нарушения толерантности к глюкозе частота поражения коронарных и мозговых артерий атеросклерозом существенно выше, чем при нормогликемии [16].

Несмотря на значительные успехи в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний среди людей без сахарного диабета, аналогичного снижения заболеваемости у пациентов с этим заболеванием пока достичь не удалось. Сахарный диабет 2 типа продолжает оставаться важным фактором, существенно увеличивающим риск негативного сердечно-сосудистого прогноза. Несомненно, оптимизация метаболического контроля сахарного диабета 2 типа имеет большое значение в контексте возможности снижения частоты не только сердечно-сосудистых заболеваний, но и тяжёлых случаев COVID-19 и летальных исходов у больных. Накопленные на сегодняшний день данные заставляют пересмотреть многие традиционные представления о фармакотерапии сахарного диабета 2 типа на фоне новой коронавирусной инфекции [1].

Гипергликемия является основным метаболическим признаком сахарного диабета 2 типа, однако нарушение секреции инсулина начинается задолго до момента постановки диагноза – еще при предиабетическом уровне гликемии. При

оценке патофизиологической значимости гипергликемии необходимо учитывать, что она редко возникает в отсутствие других значимых метаболических нарушений (дислипидемии, артериальной гипертензии, избыточной массы тела), обладающих самостоятельным значением в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, но вместе с тем усиливающих неблагоприятное воздействие друг на друга и требующих активной коррекции. К тому же не исключено, что роль ведущих факторов риска на разных этапах прогрессирования атеросклероза у больных с сахарным диабетом 2 типа может различаться [59].

Комплексное эффективное воздействие на все факторы риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и новой коронавирусной инфекцией, помимо достижения нормогликемии, позволит улучшить отдаленный прогноз заболеваний [14]. В нашем исследовании гипергликемия представляет собой не только основное метаболическое нарушение при сахарном диабете 2 типа, но и главную мишень для фармакотерапии.

Метформин применяется в качестве безопасного и эффективного средства для лечения сахарного диабета 2 типа в течение более века и, продолжает оставаться препаратом первой линии при хорошей переносимости и отсутствии противопоказаний. Он является экономически эффективным и клинически безопасным. В последние годы огромное количество исследований продемонстрировало широкий терапевтический потенциал метформина и в контексте других заболеваний.

Некоторые положительные эффекты метформина на течение новой коронавирусной инфекции связаны не только с его гипогликемическим действием, но и с дополнительными его свойствами. Так, препарат снижает концентрацию в сыворотке крови холестерина, триглицеридов и липопротеинов низкой плотности (определяемых натошак) и, не изменяет концентрацию липопротеинов других плотностей. Метформин улучшает фибринолитические свойства крови за счёт подавления ингибитора активатора профибринолизина (плазминогена) тканевого типа. С появлением новых данных стало известно, что

метформин обладает иммуномодулирующими свойствами и способен препятствовать проникновению вируса в клетки-мишени [3].

Монотерапия метформином по сравнению с другими средствами для снижения концентрации глюкозы в крови (пиоглитазоном, акарбозой, препаратами сульфонилмочевины), а также по сравнению с диетой, инсулином или плацебо снижает риск развития инфаркта миокарда, что было продемонстрировано в систематическом обзоре 29 клинических исследований, опубликованном в библиотеке Кокрейна (Cochrane Collaboration) в 2005 году [60].

Систематический обзор контролируемых клинических исследований, реализованный в 2007 году, выявил причастность метформина к одним из немногих гипогликемических средств с отсутствием строгих противопоказаний к назначению у категории лиц с установленным диагнозом «хроническая сердечная недостаточность», а также продемонстрировал значимую роль метформина в отношении снижения смертности при сопоставлении его свойств с другими гипогликемическими препаратами [28].

Для анализа наличия у метформина противовоспалительных свойств, оказывающих влияние на течение и исход новой коронавирусной инфекции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением, а также для анализа степени влияния каждого фактора заболевания на тяжесть, мы провели одномерную статистическую обработку полученных данных, позволившую выявить корреляции между различными показателями.

Для оценки влияния двух и более факторов заболевания на тяжесть течения и исход новой коронавирусной инфекции у больных с сахарным диабетом 2 типа и ожирением нами был проведен многофакторный анализ, позволивший получить информацию не только о влиянии отдельных переменных на исход, но и о степени взаимодействия всех переменных между собой. С целью оценки влияния дозы метформина в степень тяжести и исход больного с COVID-19, сахарным диабетом 2 типа и ожирением было проведено межгрупповое сравнение, позволившее получить ответ не только на основной вопрос, но и выделить факторы, имеющие наибольшую значимость в прогнозе заболевания.

Для выявления возможных корреляционных связей между суточной дозой метформина, применявшейся пациентами на догоспитальном этапе, и исходами COVID-19 у больных с сахарным диабетом 2 типа и ожирением, а также между уровнем воспалительных изменений в крови и степени поражения лёгочной ткани, мы провели ретроспективный анализ двух групп пациентов. В одной группе принимались малые дозы метформина (от 500 до 1000 мг в сутки), в другой — более высокие (от 1700 до 2000 мг в сутки). В рамках анализа были изучены такие клинические параметры, как возраст, пол, волна пандемии, индекс массы тела, необходимость в искусственной вентиляции лёгких, а также динамика воспалительных маркеров крови на 1, 3, 5 и 7 день наблюдения. В числа анализируемых маркеров входили уровень лейкоцитов, скорость оседания эритроцитов, содержание С-реактивного белка, ферритин и интерлейкин-6. Также анализировались уровень глюкозы крови натощак и через 2 часа после приема пищи при поступлении и в последующие дни, показатели коагулограммы, уровень лактатдегидрогеназы, процент поражения лёгких по данным компьютерной томографии, наличие артериальной гипертензии и бронхолёгочной патологии, а также применение в качестве сахароснижающей терапии комбинированной схемы лечения.

В исследование преимущественно были включены пациенты среднего и пожилого возраста.

Для выявления взаимосвязи тяжести течения заболевания и летального исхода от волны COVID-19 у обследуемых мы разделили пациентов на две группы, соответствующие волнам новой коронавирусной инфекции по Северо-Кавказскому федеральному округу: 1 волна с 04.2020 по 09.2020 гг.; 2 волна: с 09.20 по 05.2021 гг. В исходе проведенного исследования продемонстрировано отсутствие значимого влияния между волной новой коронавирусной инфекции и тяжестью заболевания ($p=0,55$ ХИ-квадрат), а также неблагоприятным исходом у пациентов ($p=0,19$ ХИ-квадрат).

При оценке взаимосвязи тяжести течения и исхода COVID-19 и гендерной принадлежности выявить значимую зависимость нам также не удалось ($p=0,68$ ХИ-квадрат).

Пациенты, вошедшие в исследование, дополнительно были подразделены на группы в зависимости от индекса массы тела и степени ожирения с целью выявления корреляции с тяжестью течения и исходом COVID-19. Последовательно мы провели одномерный и многофакторный анализы данных показателей и получили достоверные результаты, демонстрирующие значимую взаимосвязь степени ожирения как с тяжестью течения ($p=0,001$ критерий Фишера), так и с неблагоприятным исходом заболевания ($p=0,003$ точный критерий Фишера).

В ответ на воспаление в результате инфицирования коронавирусом появляются «острофазовые реактанты» – неспецифические белки, которые могут отображать тяжесть и прогноз заболевания. К распространенным маркерам острой фазы воспаления относят общее количество лейкоцитов крови, скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок, интерлейкин-6, прокальцитонин, ферритин, фактор некроза опухоли- α . При COVID-19 в результате чрезмерной выработки воспалительных факторов может развиваться «цитокиновой шторм» - системная воспалительная реакция и, как следствие повышенный иммунный ответ [46].

Результаты проведенного исследования демонстрируют, что приём метформина в дозе ≥ 1700 мг/сутки среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа, ожирением и новой коронавирусной инфекцией на догоспитальном этапе существенно влияет на степень повышения воспалительных маркеров крови, демонстрируя менее выраженный их подъём: обнаружены статистически достоверные различия для таких показателей крови, как уровень лейкоцитов в динамике на 1, 3, 5, 7 дни наблюдений; скорость оседания эритроцитов крови на 7 день наблюдения; С-реактивный белок на 3, 5, 7 дни наблюдений и в динамике на 1 и 3 день наблюдения; ферритин на 1, 3, 5, 7 дни наблюдений и в динамике между 1 и 3 днём наблюдений, 1 и 5 днём, 1 и 7 днём наблюдений; интерлейкин-6

на 1, 3, 5, 7 дни наблюдений и в динамике между 1 и 3 днём наблюдений, 1 и 5 днём, 1 и 7 днём ($p < 0,05$).

Неконтролируемые колебания уровня глюкозы крови у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при COVID-19 являются неблагоприятным прогностическим фактором и повышают риск развития осложнений обоих этих заболеваний. Среди основных причин этого явления можно выделить следующий: нерегулярное питание и снижение физической активности; повышение секреции глюкокортикоидов в ответ на стресс и применение глюкокортикоидов в ходе терапии; случайные или вынужденные перерывы в приеме пероральных сахароснижающих препаратов в стационаре и подбор не оптимальной альтернативной терапии; а также прямое влияние вируса на поджелудочную железу [59].

Перевод пациентов на инсулинотерапию в стационаре с предшествующим длительным лечением метформином производился строго по тяжести состояния и, как показал дальнейший анализ, все переведенные пациенты имели неблагоприятный исход заболевания.

Существенное положительное действие метформина в дозах более 1700 мг/сутки у пациентов с новой коронавирусной инфекцией и сахарным диабетом 2 типа объясняется его хорошим гликемическим контролем еще на догоспитальном этапе. Это подтверждается результатами нашего исследования. За основу компенсации углеводного обмена было взято колебание 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 показателей гликемии натощак и гликемии через 2 часа после еды были получены результаты, демонстрирующие значения показателей ближе к целевому уровню у пациентов на высоких дозах метформина, начиная с первого дня наблюдения ($p < 0,001$). В результате проведения одномерного статистического анализа нами были получены данные, свидетельствующие о значимом вкладе

большой дозы метформина на показатели гликемии натощак начиная с 3 дня наблюдения и во все последующий дни. Динамика показателя «гликемия натощак» была значима на 1, 3, 5 и 7 день наблюдения ($p=0,0003$), при этом динамика групп на разных дозах метформина значимо различалась ($p=0,022$).

Группы пациентов на разных дозах метформина значимо различались по показателю «гликемия через 2 часа после еды» в 1, 3, 5, 7 и 8 дни наблюдения ($p=0,012$, $p=0,0011$, $p=0,012$, $p=0,0003$ и $p=0,0006$ соответственно), что свидетельствует в пользу более выраженного сахароснижающего эффекта больших доз метформина.

С учетом того, что пациенты с сахарным диабетом 2 типа получали разную сахароснижающую терапию, мы провели сравнительный анализ влияния на тяжесть течения и исход новой коронавирусной инфекции монотерапии метформином в малых и больших дозах и комбинированной терапии в сочетании с другими группами гипогликемических средств: препараты сульфонилмочевины (гликлазид), ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (вилдаглиптин), ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (эмпаглифлозин). Нами не обнаружена значимая взаимосвязь между тяжестью заболевания и различными комбинациями пероральных сахароснижающих препаратов ($p=0,88$ точный критерий Фишера), а также летальным исходом ($p=0,75$ точный критерий Фишера).

С учетом того, что у подавляющего большинства обследованных пациентов (80,4%) была выявлена артериальная гипертензия, появилась необходимость в проведении анализа взаимосвязи тяжести течения заболевания от степени артериальной гипертензии у пациентов с коронавирусной инфекцией, сахарным диабетом 2 типа и ожирением. Полученные нами результаты демонстрируют наличие значимой связи между тяжестью заболевания и степенью артериальной гипертензии ($p=0,045$ ХИ-квадрат).

Одним из клинических критериев, отражающих тяжесть течения новой коронавирусной инфекции, является процент поражения лёгочной ткани, который определяется как очаги по типу «матового стекла». Этот неспецифический радиологический признак указывает на разнообразные патологические изменения

в лёгочной ткани на уровне альвеол. При проведении компьютерной томографии данный симптом проявляется в виде туманного, матового снижения прозрачности лёгочной ткани, на фоне которого различим рисунок сосудов и бронхов [16].

В ходе исследования были изучены особенности картины поражения лёгочной ткани по данным компьютерной томографии и выявлена обратная корреляционная связь процента поражения лёгких при COVID-19 с суточной дозой метформина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением. Согласно полученным данным у пациентов, находившихся на терапии метформином в высоких дозах (1700-2000 мг/сутки), в ходе компьютерной томографии не было зафиксировано патологических изменений лёгочной ткани, соответствующих критериям компьютерной томографии 3-4 степени. В то же время, следует отметить, что в когорте пациентов, получавших терапию метформином в дозе 500-1000 мг/сутки, изменения лёгочной ткани, характерные для КТ 3-4, были диагностированы у 19,7% обследуемых, причем разница между группами достигла статистической значимости ($p < 0,05$). Важно подчеркнуть, что многофакторный регрессионный анализ подтвердил статистически значимую корреляцию между тяжестью течения COVID-19 и степенью поражения лёгочной ткани, оцененной по результатам компьютерной томографии ($p = 0,04$, критерий хи-квадрат), что подтверждает значимость оценки поражения лёгких для прогнозирования исхода заболевания.

Дополнительно для оценки роли метформина в тяжести течения основного заболевания мы проанализировали группу пациентов, нуждавшихся в искусственной вентиляции лёгких. Оказалось, что среди 17 пациентов, находившихся на искусственной вентиляции лёгких, 16 пациентов принимали низкие дозы метформина на догоспитальном этапе. Группы значимо различались по применению искусственной вентиляции лёгких у пациентов на различных дозах метформина ($p < 0,0001$, критерий Фишера).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о наличии значимых взаимосвязей между тяжестью новой коронавирусной инфекции и дозой метформина на догоспитальном этапе, степенью ожирения, уровнем С-

реактивного белка при поступлении, процентом поражения лёгочной ткани и степенью артериальной гипертензии. Такие факторы, как пол, возраст, волна заболевания не продемонстрировали значимой взаимосвязи с тяжестью основного заболевания.

Результаты многофакторного анализа подтвердили гипотезу о значимом влиянии на исход COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением более высокой дозы метформина, что свидетельствует в пользу его максимальной значимости для прогноза по сравнению со всеми остальными показателями. Далее по значимости следуют следующие факторы: степень ожирения, уровень воспалительных маркеров (интерлейкин-6, уровень лейкоцитов в динамике, скорость оседания эритроцитов, гликемия при поступлении).

Такие факторы, как показатели коагулограммы (протромбиновый индекс, активированное частичное тромбопластиновое время, фибриноген, международное нормализованное отношение), уровень лактатдегидрогеназы не продемонстрировали значимого влияния на тяжесть течения и частоту развития неблагоприятного исхода у исследуемых пациентов.

Проведённый анализ данных демонстрирует наличие статистически значимой обратной корреляции между суточной дозировкой метформина и риском летального исхода у пациентов на догоспитальном этапе. В частности, было установлено, что применение препарата в суточной дозе ≥ 1700 мг/сут ассоциировано со значительным снижением вероятности смертности по сравнению с контрольной группой, получавшей терапию в диапазоне 500-1000 мг в сутки. Важно отметить, что зафиксированное соотношение летальных случаев между указанными группами достигло 1:16, что убедительно свидетельствует о выраженном дозозависимом характере наблюдаемого противовоспалительного эффекта метформина. Примечательно, что данная закономерность сохраняла свою актуальность и у пациентов с установленной коморбидностью.

Обобщая данные, собранные в ходе проведения диссертационного исследования, можно заключить, что получены убедительные результаты,

демонстрирующие противовоспалительные свойства метформина. Таким образом, имеются значимые предпосылки для детального изучения данного вопроса и организации более крупных клинических исследований.

Новая коронавирусная инфекция обусловлена ухудшением прогноза и высоким уровнем смертности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением. Тем не менее, длительное применение метформина в дозировке не менее 1700 мг в сутки у пациентов среднего и пожилого возраста, при отсутствии противопоказаний, способствует снижению количества тяжелых форм COVID-19 и улучшению исходов заболевания.

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 маркёров 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, путём анализа тяжести течения и исхода заболевания у данной группы пациентов, с углубленным изучением патофизиологических и генетических основ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

АПФ-2 (АСЕ-2) – ангиотензинпревращающий фермент-2

арГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагонподобного пептида 1 типа

АСТ – аспаратаминотрансфераза

АТ-I – ангиотензин I

АТ-II – ангиотензин II

АТФ – аденозинтрифосфат

АЧТВ – активированное частичное (парциальное) тромбопластиновое время

БА – бронхиальная астма

БВРС-КоВ – Ближневосточный респираторный синдром

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II

ВАК – высшая аттестационная комиссия

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ГБУЗ – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения

ГКБ – Городская клиническая больница

ГКС – глюкокортикостероиды

ГМГ – КоА-редуктаза (HMG-CoA-редуктаза) – гидроксиметилглутарил редуктаза

ГПП-1 – глюкагонподобный пептид – 1

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДВС-синдром – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания

ДИ – доверительный интервал

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких

иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы-4

ИЛ-1 (IL-1) – интерлейкин-1

ИЛ-6 (IL-6) – интерлейкин-6

ИМТ – индекс массы тела

иНГЛТ2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа

ИФА – иммуноферментный анализ

КБР – Кабардино-Балкарская республика

КБГУ – Кабардино-Балкарский государственный университет

ККТ – комбинированная конечная точка

КНР – Китайская народная республика

КТ – компьютерная томография

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ЛС – лекарственные средства

МЗ – Министерство здравоохранения

МНО – международное нормализованное отношение

НМГ – низкомолекулярные гепарины

НТГ – нарушение толерантности к глюкозе

НФГ – нефракционированный гепарин

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ОШ – отношение шансов

ПКТ – прокальцитонин

ПСМ – препараты сульфонилмочевины

ПССП – пероральный сахароснижающий препарат

ПТИ – протромбиновый индекс

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

РАС – ренин-ангиотензиновая система

РНК – рибонуклеиновая кислота

РФ – Российская Федерация

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

СКАТ – стратегия контроля антимикробной терапии

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СКФО – Северо-Кавказский федеральный округ

СОАС – синдром обструктивного апноэ сна

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СПКЯ – синдром поликистозных яичников

СРБ – С-реактивный белок

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

США – Соединенные Штаты Америки

ТГ – триглицериды

ТОРС – тяжёлый острый респираторный синдром

ТЭЛА – тромбоэмболия лёгочной артерии

ФГБОУ ВПО – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования

ФНО α (TNF α) – фактор некроза опухоли α

ХБП – хроническая болезнь почек

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ASC олигомеры – apoptosis-associated speck-like protein (апоптоз-ассоциированный регуляторный белок)

CAR Т-клеточная терапия – chimeric antigen receptor to T-cells (Т-клетки с химерным антигенным рецептором)

COVID-19 – Coronavirus disease 2019 (коронавирусная болезнь 2019)

DAMP – damage associated molecular patterns (связанные с повреждением молекулярные структуры)

IFN γ – Interferon gamma (интерферон гамма)

IP-10 – Human interferon-inducible protein 10 (интерферон индуцибельный белок 10)

MAS – macrophage activation syndrome (синдром активации макрофагов)

MCP 1 – monocyte chemotactic protein 1 (моноцитарный хемотаксический протеин 1)

MERS-CoV – Middle East respiratory syndrome (Ближневосточный респираторный синдром)

MODS – multiple organ dysfunction syndrome (синдром множественной дисфункции органов)

NF- κ B – nuclear factor kappa light chain enhancer of activated B cells (ядерный фактор каппа-лёгкой цепи-усилитель активированных В-клеток)

PAMP – Patogen-Associated Molecular Patterns (патоген-ассоциированные молекулярные структуры)

PRR – pattern recognition receptors (паттерн-распознающие рецепторы)

SARS-CoV 2 – severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (тяжёлый острый респираторный синдром)

SUR-1 рецепторы – sulfonylurea receptors-1 (рецепторы сульфанилмочевины)

TMPRSS2 – Transmembrane protease, serine 2 (мембрано-связанная сериновая протеаза 2)

T_H 1 – T-helper (хелперы 1 типа)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александров, А.А. Метформин – «миледи» сахарного диабета / А.А. Александров // РМЖ. – 2012. - № 14. – С. 666.
2. Андреева, А.В. Особенности ведения пациентов с сахарным диабетом и COVID-19 / А.В. Андреева, Т.Н. Маркова, М.Б. Анциферов // Доктор. Ру. – 2021. – Т. 20. - № 2. - С. 11–20.
3. Балаболкин, М.И. Эффективность и место сиюфора (метформина) в терапии сахарного диабета 2 типа / М.И. Балаболкин, В.М. Кремская // Сахарный диабет. - 2001. - №1. – С. 1-10.
4. Влияние SARS-CoV-2 на эндокринную систему / Н.А. Петунина, А.С. Шкода, М.Э. Тельнова [и др.] // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2021. - № 9. – С. 575-578.
5. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 17(14.12.2022) [Электронный ресурс]. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/254/original/BMP_COVID-19_V17.pdf?1671088207
6. Демидова, Т.Ю. Ожирение и COVID-19: фатальная связь / Т.Ю. Демидова, Е.В. Волкова, Е.Ю. Грицкевич // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 9. – № 3. – С. 25–32.
7. Из истории метформина: 2007 год 50 лет применения [Электронный ресурс] // Ожирение и метаболизм. - 2007. - № 3. – С. 58. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/iz-istorii-metformina-2007-god-50-let-primeneniya>
8. Контроль гликемии и выбор антигипергликемической терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и COVID-19: консенсусное решение совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов / И.И. Дедов, Н.Г. Мокрышева, М.В. Шестакова [и др.] // Сахарный диабет. – 2022. – Т. 25. – № 1. – С. 27-49.

9. Моргунов, Л.Ю. Плейотропные эффекты метформина / Л.Ю. Моргунов // Исследования и практика в медицине. – 2014. – Т. 1. - № 1. – С. 62-68.
10. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика, учебно-методическое пособие / В.В. Никифоров, Т.Г. Суранова, А.Ю. Миронов, Ф.Г. Забозлаев. – Москва: ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, 2020. – 48 с.
11. Пандемия COVID-19 и эндокринопатии / Н.Г. Мокрышева, Г.Р. Галстян, М.А. Киржаков [и др.] // Проблемы Эндокринологии. – 2020. – Т. 66. - № 1. – С. 7-13.
12. Патологическая анатомия лёгких при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Предварительный анализ аутопсийных исследований / Ф.Г. Забозлаев, Э.В. Кравченко, А.Р. Галлямова, Н.Н. Летуновский // Клиническая практика. – 2020. – Т. 11. - № 2. – С. 21-37.
13. Постановление Правительства РФ от 31 января 2020 г. N 66 «О внесении изменения в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих».
14. Сахароснижающая терапия у больных сахарным диабетом 2 типа и COVID-19 / Ю.А. Сорокина, С.А. Суханов, А.А. Николаева [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2022. – Т. 18. - № 6. – С. 10–19.
15. Шестакова, М.В. Роль тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии метаболического синдрома, сахарного диабета и его сосудистых осложнений / М.В. Шестакова // Сахарный диабет. – 2010. – Т. - № 3. – С. 14-19.
16. Шестакова, М.В. Сахарный диабет в условиях вирусной пандемии COVID-19: особенности течения и лечения / М.В. Шестакова, Н.Г. Мокрышева, И.И. Дедов // Сахарный диабет. — 2020. — Т. 23. — №2. — С. 132-139.
17. Шестакова, М.В. Сахарный диабет в условиях вирусной Сахарный диабет в условиях вирусной пандемии COVID-19: особенности течения и лечения / М.В. Шестакова, Н.Г. Мокрышева, И.И. Дедов // Сахарный диабет. – 2020. – Т. 23. - № 2. – С. 132-139.

18. Ярек-Мартынова, И.Я. Сердечно-сосудистые заболевания у больных сахарным диабетом / И.Я. Ярек-Мартынова, М.В. Шестакова // CardioСоматика. - 2010. - Т. 1. - №1. - С. 46-50.
19. A comparative study of the clinical picture and risk factors for an unfavorable outcome in patients hospitalized with acute respiratory illness due to MERS coronavirus or other causes / MA. Garbati, SF. Fagbo, VJ. Fang [et al.] // PLoS One. - 2016. - Vol. 11. - N 11. - P. e0165978.
20. A new risk factor for a new virus: obesity and the 2009 pandemic influenza A (H1N1) / J.K. Louis, M. Acosta, Gr. M Samuel [et al.] // Clin infect Dis. - 2011. - Vol. 52. - P. 301-312.
21. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 in comparison with SARS-CoV-1 / N. Van Doremalen, T. Bushmaker, DH. Morris [et al.] // N Engl J Med. - 2020. - Vol. 382. - P. 1564–1567.
22. Alim, A. New variants of SARS-CoV-2 and new therapeutic agents against coronavirus (COVID-19) [Internet] / A. Alim, A.B. Akbar Samad, S. Waqar. - StatPearls. Treasure Island (Florida): StatPearls Publishing, 2023
23. An outbreak of pneumonia associated with a new coronavirus of probable bat origin / P. Zhou, XL. Yang, XG. Wang [et al.] // Nature. - 2020. - Vol. 579. - P. 270–273.
24. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes / L. Zhu, Z.G. She, X. Cheng [et al.] // Cell size. - 2020. - Vol. 31. - N 6. - P. 1068–1077.
25. Association of inpatient use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin IIreceptor blockers with mortality among patients with hypertension hospitalized with COVID-19 / P. Zhang, L. Zhu, J. Cai [et al.] // Circ Res. - 2020. - Vol. 126. - N 12. - P. 1671–1681.
26. Badawi, A. Prevalence of concomitant diseases in Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis / A. Badawi, S.G. Ryu // Int J Infect Dis. - 2016. - Vol. 49. - P. 129-133.

27. Bailey, S.D. Metformin: A Historical review / S.D. Bailey // *Diabetology*. – 2017. – Vol. 60. – P. 1566-1576.
28. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review / D.T. Eurich, F. A. McAlister, D.F. Blackburn [et al.] // *BMJ: journal*. - 2007. - Vol. 335. – N 7618. - P.497.
29. Bielka, W. Therapy of type 2 diabetes in patients with SARS-CoV-2 infection / W. Bielka, A. Przekaz, A. Pawlik // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22. – N 14. – P. 7605.
30. Body mass index and pneumonia risk: a systematic review and meta-analysis / D.T. Phung, Z. Wang, S. Rutherford [et al.] // *Obes Res.* – 2013. – Vol. 14. – P. 839–857.
31. Brufsky, A. Hyperglycemia, hydroxychloroquine, and the COVID-19 epidemic / A. Brufsky // *J Medical Virology*. - 2020. – Vol. 92. – N 7. – P. 770-775.
32. Can body mass index predict clinical outcomes for patients with acute lung injury/ acute respiratory distress syndrome? Meta-analysis / Y.N. Ni, J. Lo, H. Yu [et al.] // *Crete Car.* – 2017. – Vol. 21. – P. 36.
33. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) / T. Guo, Y. Fan, M. Chen [et al.] // *JAMA Cardiol.* – 2020. – Vol. 5. – N 7. – P. 1–8.
34. Casqueiro, J. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis / J. Casqueiro, J. Casqueiro, C. Alves // *Indian J Endocrinol Metab.* – 2012. – Vol. 16. – N 1. – P. 27-36.
35. Characterization of ACE and ACE2 287 expression within different organs of the NOD mouse / H. Roca-Ho, M. Riera, V. Palau [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2017. – Vol. 18. – N 3. – P. 563.
36. Clinical characteristics and outcomes of patients with diabetes and COVID-19 in association with glucose lowering medication / Y. Chen, D. Yang, B. Cheng [et al.] // *Diabetes Care.* – 2020. – Vol. 43. – N 7. – P. 1399–1407.

37. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Guhan, China / J.J. Zhang, X. Dong, Y.Y. Cao [et al.] // *Allergy*. – 2020. – Vol. 75. – N 7. – P. 1730-1741.
38. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China / V.-D. Guan, Z.-Y. Ni, Y. Hu [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382. – P. 1708–1720.
39. Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: results from the SEMI-COVID-19 registry / H.M. Casas-Rojo, H.M. Anton-Santos, H. Millan-Nunez-Cortez [et al.] // *Reverend Klin. Esp.* – 2020. – Vol. 220. – N 8. – P. 480-494.
40. Clinical features of patients infected with the new coronavirus 2019 in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.] // *The Lancet*. – 2020. – Vol. 395. – P. 497–506.
41. Clinical results of modern medical approaches to Middle East respiratory syndrome: a systematic review and meta-analysis / ME. Morra, L. Van Thanh, MG. Kamel [et al.] // *Rev Med Virol.* – 2018. – Vol. 28. – P. e1977.
42. COVID-19 and diabetes: bidirectional communication / MM. Lima-Martinez, C. Carrera Boada, MD. Madera-Silva [et al.] // *Wedge Investigag Atheroscler.* – 2021. – Vol. 33. – N 3. – P. 151-157.
43. COVID-19 infection can cause ketosis and ketoacidosis / J. Li, X. Wang, J. Chen [et al.] // *Diabetes mellitus Metab.* - 2020. – Vol. 22. – N 10. – P. 1935-1941.
44. COVID-19 infection: origin, transmission and characteristics of human coronaviruses / M.A. Sherin, S. Kham, A. Kazmir [et al.] // *J Adv Res.* – 2020. – Vol. 24. – P. 91-98.
45. Curd, FHS. Studies of synthetic antimalarial drugs. Some derivatives of biguanide as new types of antimalarial substances with both therapeutic and causal-prophylactic activity / FHS. Curd, DG. Davey, FL. Rose // *Ann Trope Honey Parasitol.* – 1945. – Vol. 39. – P. 208-216.
46. Diabetes in COVID-19: prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations / A.K. Singh, R. Gupta, A. Ghosh [et al.] // *Diabetes Metab. Syndr.* – 2020. – Vol. 14. – N 4. – P. 303–310.

47. Dixon, A.E. The effect of obesity on lung function / A.E. Dixon, W. Peters // *Expert Rev Respir Med.* – 2018. – Vol. 12. – P. 755-767.
48. DPP-4 inhibition: A new therapeutic approach to the treatment of pulmonary hypertension? / M. Anderluch, G. Kocic, K. Tomovich [et al.] // *Pharmacol. Ther.* – 2019. – Vol. 201. – P. 1-7.
49. DPP-4 inhibitors in the prevention/treatment of pulmonary fibrosis, heart and kidney damage caused by COVID-19 — a therapeutic approach of choice in patients with type 2 diabetes mellitus? / A. Smelcerovich, G. Kocic, M. Gayich [et al.] // *The front. Pharmacol.* – 2020. – 11. – P. 1185.
50. Effect of statin therapy on arterial wall inflammation based on 18F-FDG PET/CT: a systematic review and meta-analysis of interventional studies / M. Pirro, L.E. Simental-Mendía, V. Bianconi [et al.] // *J Clin Med.* – 2019. – Vol. 8. – N 1. – P. 118.
51. Effect of statin therapy on SARS-CoV-2 infections related / L. Masana, E. Correig, K. Rodriguez-Borkhabad [et al.] // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacotere.* – 2020. – Vol. 8. – N 2. – P. 157-164.
52. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis With COVID-19 Infection In Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Taking SGLT2 Inhibitors / R.J. Vitale, Y.K. Valtis, M.E. McDonnell [et al.] // *A representative of AACE Clin Case.* – 2021. – Vol. 7. – N 1. – P. 10-13.
53. European Association for the Study of Obesity position statement on the global COVID-19 pandemic / G. Fruhbeck, J.L. Baker, L. Busetto [et al.] // *Obes Facts.* – 2020. – P. 1–5.
54. Factors determining the appearance of glucose in the secretions of the upper and lower respiratory tract / B.J. Philips, J.-X. Meguer, J. Redman, E.H. Baker // *Intensive Care Med.* – 2003. – Vol. 29. – P. 2204-2210.
55. Fang, L. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? / L. Fang, G. Karakiulakis, M. Roth // *Lancet Respir Med.* – 2020. – Vol. 8. – N 4. – P. e21.
56. Filling gaps in the characteristics of the clinical management of COVID-19: 30-day hospitalization and mortality rates in a cohort of 118,150 cases diagnosed on

an outpatient basis in Spain / D. Prieto-Alhambra, E. Ballo, E. Coma [et al.] // *Int. J. Epidemiol.* – 2021. – Vol. 49. – N 6. – P. 1930-1939.

57. Garcia, E.Y. Flumamine, a new synthetic analgesic and anti-flu drug / E.Y. Garcia // *J Philipp Med Assoc.* – 1950. – Vol. 26. – N 7. – P. 287-293.

58. Global and regional estimates of diabetes prevalence for 2019 and forecasts for 2030 and 2045: Results of the Diabetes Atlas of the International Diabetes Federation, 9th edition / P. Saeedi, I. Petersohn, P. Salpea [et al.] // *Diabetes Res Clin Practice.* – 2019. – Vol. 157. – P. 107843.

59. Glycemic characteristics and clinical outcomes of patients with COVID-19 hospitalized in the USA / B. Bode, V. Garrett, J. Messler [et al.] // *J. Diabetes Sci. Technol.* – 2020. – Vol. 14. – N 4. – P. 813–821.

60. Grzybowska, M. Metformin - mechanisms of action and application for the treatment of type 2 diabetes / M. Grzybowska, Yu. Bober, M. Olshevska // *Postepy Hig Med Dosw.* – 2011. – Vol. 65. – P. 277–285.

61. Gurwitz, D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics / D. Gurwitz // *Drug Dev Res.* – 2020. – Vol. 81. – N 5. – P. 537-540.

62. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa / H. Xu, L. Zhong, J. Deng [et al.] // *Int J Oral Sci.* – 2020. – Vol. 12. – N 1. – P. 8.

63. Hirano, T. COVID-19: a new virus, but a familiar receptor and cytokine release syndrome / T. Hirano, M. Murakami // *Immunity.* – 2020. – Vol. 52. – N 5. – P. 731-733.

64. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019 – COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020 / S. Garg, L. Kim, M. Whitaker [et al.] // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* – 2020. – Vol. 69. – N 15. – P. 458–464.

65. Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships / B.M. Popkin, S. Du, W.D. Green [et al.] // *Obesity Reviews.* – 2020. – Vol. 21. – N 11. – P. e13128.

66. Into the eye of the cytokine storm / JR. Tisoncik, M. Korth, CP. Simmons [et al.] // *Microbiol Mol Biol Rev.* – 2012. – Vol. 76. – N 1. – P. 16–32.
67. Jeremy, K.Y. Inflammasomes and pyroptosis as therapeutic targets for COVID-19 / Jeremy K.Y, Moriyama M, Iwasaki A. // *J Immunol.* – 2020. – Vol. 205. – N 2. – P. 307-312.
68. Kim, J. Understanding the relationship between low-level chronic inflammation caused by obesity and COVID-19 infection / J. Kim, J.H. Nam // *Int J Obes (Lond).* – 2020. – Vol. 44. – P. 1541-1542.
69. Letter to the editor: obesity hypoventilation syndrome and severe COVID-19 / J.F. Huang, H.B. Wang, K.I. Zheng [et al.] // *Metabolism.* – 2020. – Vol. 108. – P. 154249.
70. Liao, J.K. Pleiotropic effects of statins / J.K. Liao, U. Laufs // *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* – 2005. – Vol. 45. – P. 89–118.
71. Metformin for chemoprophylaxis of metachronous colorectal adenomas or PMID polyps in patients with postpolypectomy without diabetes: a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized phase 3 study / T. Higurashi, K. Hosono, H. Takahashi [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2016. – Vol. 17. – P. 475–483.
72. Metformin suppresses azoxymethane-induced colorectal aberrant crypt foci by activating AMP-activated protein kinase / K. Hosono, X. Endo, X. Takahashi [et al.] // *They say Carcinog.* – 2010. – Vol. 49. – P. 662–671.
73. Obesity and COVID-19: an Italian snapshot / L. Busetto, S. Bettini, R. Fabrice [et al.] // *Obesity (Silver Spring).* – 2020. – Vol. 28. – P. 1600-1605.
74. Outcomes in Patients With Hyperglycemia Affected by COVID-19: Can we do more for glycemic control? / C. Sardu, N. D'Onofrio, ML. Balestrieri [et al.] // *Diabetes treatment.* – 2020. – Vol. 43. – N 7. – P. 1408-1415.
75. Pasik, C. Diabetes and biguanides: Everyone's secret / C. Pasik. - *Glucophage: Serving diabetology for 40 years.* Lipa Group, Lyon, 1997. – 79p.
76. Patel, A. Initial public health response and interim clinical guidance for the 2019 new coronavirus outbreak - United States, December 31, 2019-February 4, 2020 /

A. Patel, D.B. Jernigan // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. – 2020. – Vol. 69. – P. 140–146.

77. Position paper of the European Society of Cardiology - Working Group of Coronary Pathophysiology and Microcirculation: obesity and heart disease / L. Badimon, R. Bujardini, E. Yatsenko [et al.] // Eur Heart J. – 2017. – Vol. 38. – P. 1951–1958.

78. Power of universal health coverage in the era of COVID-19: a nationwide observational study / H. Lee, J.R. Lee, H. Jung, J.Y. Lee // Lancet Reg. Health West. Pac. – 2021. – P. 100088.

79. Practical recommendations for the management of diabetes mellitus in patients with COVID-19 / S.R. Bernstein, F. Rubino, K. Hunti [et al.] // Lancet Diabetes Endocrinologist. – 2020. – Vol. 8. – P. 546–555.

80. Prescription of glucose-lowering therapies and risk of COVID-19 mortality in people with type 2 diabetes: a nationwide observational study in England / K. Khunti, P. Knighton, F. Zaccardi [et al.] // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2021. – Vol. 9. – N 5. – P. 293–303.

81. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area / S. Richardson, JS. Hirsch, M. Narasimhan [et al.] // JAMA. – 2020. – Vol. 323. – N 20. – P. 2052.

82. Prevalence of obesity and severe obesity among adults: United States, 2017–2018 / CM. Hales, MD. Carroll, CD. Fryar, CL. Ogden // NCHS Data Brief. – 2020. - N 360. – P. 1–8.

83. Prevalence of obesity in type 2 diabetes in secondary care: association with cardiovascular risk factors / C. Daousi, IF. Casson, GV. Gill [et al.] // Postgrad Med J. – 2006. – Vol. 82. – N 966. – P. 280–284.

84. Prevalence of Underlying Diseases in Hospitalized Patients with COVID-19: a Systematic Review and Meta-Analysis / A. Emami, F. Javanmardi, N. Pirbonyeh, A. Akbari // Arch Acad Emerg Med. – 2020. – Vol. 8. – N 1. – P. 35.]

85. Puig-Domingo, M. COVID-19 and endocrine diseases. Statement of the European Society of Endocrinology / M. Puig-Domingo, M. Marazuela, A. Giustina // *Endocrine*. – 2020. – Vol. 68. – N 1. – P. 2-5.
86. Pulmonary function and sleep breathing: two new goals for the treatment of type 2 diabetes / A. Lekube, R. Simo, M. Pallayova [et al.] // *Endocr Rev.* – 2017. – Vol. 38. – P. 550–573.
87. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis and angiogenesis in Covid-19 / M. Ackermann, S.E. Verlede, M. Kuehnel [et al.] // *N. Engl. Med.* – 2020. – Vol. 383. – N 2. – P. 120-128.
88. Rena, G. Mechanisms of action of metformin / G. Rena, D.G. Hardy, E.R. Pearson // *Diabetology*. – 2017. – Vol. 60. – N 9. – P. 1577–1585.
89. Replication-dependent downregulation of cellular angiotensin-converting enzyme 2 protein expression by human coronavirus NL63 / R. Dijkman, M.F. Jebbink, M. Deijis [et al.] // *J Gen Virol.* – 2012. – Vol. 93. – N 9. – P. 1924–1929.
90. Repurposing metformin for cancer prevention and cancer recurrence / B.M. Heckman-Stoddard, A. DeCensi, V.V. Sahasrabudhe, L.G. Ford // *Diabetology*. – 2017. – Vol. 60. – P. 1639–1647.
91. Risk factors for COVID-19 related mortality in people with Type 1 and Type 2 diabetes in England: a population-based cohort study / N. Holman, P. Knighton, P. Kar [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2020. – Vol. 8. – N 10. – P. 823–833.
92. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein / P.M. Ridker, E. Danielson, F.A. Fonseca [et al.] // *N Engl J Med.* – 2008. – Vol. 359. – N 21. – P. 2195–2207.
93. SARS-CoV-2 Cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor / M. Hoffmann, H. Kleene-Weber, S. Schroeder [et al.] // *Cell*. – 2020. – Vol. 181. – N 2. – P. 271-280.
94. Schuetz, P. Diabetes and sepsis: preclinical results and clinical significance / P. Schuetz, P. Castro, N.I. Shapiro // *Diabetes treatment*. – 2011. – Vol. 34. – N 3. – P. 771-778.

95. Simvastatin inhibits inflammatory response in lipopolysaccharide (LPS)-stimulated RAW264.7 macrophages through the microRNA-22/Cyr61 axis / T. Hu, B. Chen, S. Zhou, J. Mao // *Int J Clin Exp Pathol.* – 2018. – Vol. 11. – N 8. – P. 3925–3933.
96. Statin therapy in COVID-19 infection / V. Castiglione, M. Chiriaco, M. Emdin [et al.] // *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* – 2020. – Vol. 6. – N 4. – P. 258–259.
97. Sterne, J. Du nouveau dans les antidiabetiques. La NN dimethylamine guanyl guanidine (N.N.D.G.) / J. Sterne // *Maroc. Med.* – 1957. – Vol. 36. – P. 1295–1296.
98. Tham, K.W. Weight Management in Obstructive Sleep Apnea: Medical and surgical options / K.W. Tham, P.C. Lee, C.H. Lim // *Dream Med Wedge.* – 2019. – Vol. 14. – P. 143–153.
99. The beneficial effect of metformin on cancer prevention and therapy: a comprehensive review of recent achievements / P. Saraei, I. Asadi, MA. Kakar, N. Moradi-Kor // *Cancer Manag Res.* – 2019. – Vol. 11. – P. 3295–313.
100. The COVID-19 trinity: immunity, inflammation and intervention / M.Z. Tai, K.M. Po, L. Renia [et al.] // *Nat Rev Immunol.* – 2020. – Vol. 20. – P. 363–374.
101. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality / C. Zhang, Z. Wu, JW. Li [et al.] // *Int J Antimi-crob Agents.* – 2020. – Vol. 55. – N 5. – P. 105954.
102. The effect of rosuvastatin on incident pneumonia: results from the JUPITER trial / V. Novack, J. MacFadyen, A. Malhotra [et al.] // *CMAJ.* – 2012. – Vol. 184. – N 7. – P. 367–372.
103. The expression of ACE 2 in the human heart indicates a new potential mechanism of heart damage among patients infected with SARS-CoV-2 / L. Chen, H. Li, M. Chan [et al.] // *Cardiovasc Res.* – 2020. – Vol. 116. – P. 1097-1100.
104. The relationship of obesity, type 2 diabetes and hypertension with severe coronavirus disease 2019 at admission among Mexican patients / E. Denova-Gutierrez,

H. Lopez-Gatell, H.L. Alomiya-Zegarra [et al.] // *Obesity* (Silver Spring). – 2020. – Vol. 28. – P. 1826-1832.

105. The structure of the spike receptor-binding domain of SARS-CoV-2 associated with the ACE2 receptor / J. Lan, J. Ge, J. Yu [et al.] // *Nature*. – 2020. – Vol. 581. – P. 215-220.

106. Tratamiento de la hiperglucemia en el hospital / A. Perez, G. Conte, M. Aguilar Diosdado [et al.] // *Med Clinic*. – 2009. – Vol. 132. – P. 465–475.

107. Use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study / FJ. Abajo, S. Rodríguez-Martín, V. Lerma [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395. – P. 1705–1714.

108. Wang, Y. Coronaviruses: An Updated Overview of Their Replication and Pathogenesis / Y. Wang, M. Grunewald, S. Perlman // *Methods Mol Biol*. – 2020. – Vol. 2203. – P. 1-29.

109. Wu, Z. Characteristics and important lessons of the 2019 coronavirus outbreak (COVID-19) in China: Summary of the report on 72,314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention / Z. Wu, J.M. McGugan // *JAMA*. – 2020. – Vol. 323. – P. 1239.

110. Yousaf, Z. Use of SGLT-2 inhibitor in COVID-19: A cautionary tale / Z. Yousaf, W. Munir, R.A.M. Hammamy // *MedComm*. – 2021. – Vol. 2. – N 1. – P. 114-116.

111. Zhang, H. Geographical differences in the prevalence of obesity in adults in China: results of National Surveillance of Chronic Diseases and Risk Factors in 2013-2014 / H. Zhang, M. Zhang, Z. Zhao // *Ann Intern Med*. – 2020. – Vol. 172. – P. 291-293.

112. Zhou, J. Diabetic patients with COVID-19 need better blood glucose management in Wuhan, China / J. Zhou, J. Tan // *Metabolism*. – 2020. – Vol. 107.-P. 154.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Результаты проверки нормальности распределения изучаемых показателей

Результат проверки на нормальность распределения			
Показатель	N	p	Распределение
Возраст	140	0,8374	нормальное
Процент поражения лёгких по данным компьютерной томографии	140	0,2291	нормальное
Индекс массы тела	140	0,0262	отличное от нормального
Лейкоциты крови на 1 день	140	0,0350	отличное от нормального
Лейкоциты крови на 3 день	140	0,1371	нормальное
Лейкоциты крови на 5 день	139	0,0002	отличное от нормального
Лейкоциты крови на 7 день	140	0,0000	отличное от нормального
СОЭ на 1 день	140	0,5964	нормальное
СОЭ на 3 день	140	0,1543	нормальное
СОЭ на 5 день	140	0,0042	отличное от нормального
СОЭ на 7 день	140	0,0001	отличное от нормального
СРБ на 1 день	140	0,0412	отличное от нормального
СРБ на 3 день	140	0,0010	отличное от нормального
СРБ на 5 день	140	0,0000	отличное от нормального
СРБ на 7 день	140	0,0000	отличное от нормального
Ферритин на 1 день	140	0,0001	отличное от нормального
Ферритин на 3 день	140	0,0000	отличное от нормального
Ферритин на 5 день	140	0,0000	отличное от нормального
Ферритин на 7 день	140	0,0000	отличное от нормального
ИЛ-6 на 1 день	140	0,0000	отличное от нормального
ИЛ-6 на 3 день	140	0,0000	отличное от нормального
ИЛ-6 на 5 день	140	0,0000	отличное от нормального
ИЛ-6 на 7 день	140	0,0000	отличное от нормального
Гликемия натощак 1 день	140	0,0430	отличное от нормального
Гликемия натощак 3 день	140	0,0418	отличное от нормального
Гликемия натощак 5 день	140	0,0003	отличное от нормального
Гликемия натощак 7 день	140	0,0002	отличное от нормального
Гликемия натощак 8 день	140	0,0000	отличное от нормального

Продолжение приложения

Результат проверки на нормальность распределения			
Показатель	N	p	Распределение
Гликемия ч/з 2ч после еды 3 день	140	0,0070	отличное от нормального
Гликемия ч/з 2ч после еды 1 день	140	0,4852	нормальное
Гликемия ч/з 2ч после еды 5 день	140	0,0000	отличное от нормального
Гликемия ч/з 2ч после еды 7 день	140	0,0000	отличное от нормального
Гликемия ч/з 2ч после еды 8 день	140	0,0000	отличное от нормального
Средний показатель гликемии натощак	139	0,1115	нормальное
ПТИ	140	0,1732	нормальное
АЧТВ	140	0,0000	отличное от нормального
Фибриноген	140	0,3807	нормальное
МНО	131	0,0164	отличное от нормального
ЛДГ	99	0,1293	нормальное