

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ МЕДИЦИНЫ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

СТАС МУХАМЕД САМИХ

**ВЛИЯНИЕ ИНИЦИАЦИИ ТЕРАПИИ АГОНИСТАМИ РЕЦЕПТОРОВ
ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА-1 НА ИСХОДЫ
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ
ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

3.1.19. ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Маркова Татьяна Николаевна

Москва, 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1 COVID-19 и сахарный диабет: два взаимоотягчающих заболевания.....	15
1.2 Сахароснижающие препараты: влияние на течение и исход COVID-19.....	22
1.2.1 Метформин	22
1.2.2 Препараты сульфонилмочевины	25
1.2.3 Тиазолидиндионы.....	27
1.2.4 Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа	29
1.2.5 Ингибиторы дипептидилпептидазы 4.....	31
1.2.6 Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1.....	32
1.2.7 Ингибиторы альфа-глюкозидазы – акарбоза	33
1.2.8 Инсулин	34
1.3 Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 как потенциальный компонент патогенетической терапии COVID-19: экстраглимемические механизмы.....	37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	40
2.1. Материалы исследования	40
2.1.1. Дизайн исследования.....	41
2.2. Методы исследования.....	42
2.2.1. Клиническое обследование.....	42
2.2.2. Лабораторные методы исследования	43
2.2.3. Инструментальные методы исследования.....	45
2.2.4. Статистический анализ базы данных.....	46
2.2.5. Этическая экспертиза	48
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ	49
3.1. Анализ влияния терапии арГПП-1 на углеводный обмен госпитализированных пациентов с COVID-19 и сахарным диабетом 2 типа	49
3.1.1. Общая характеристика групп	49
3.1.2. Анализ влияния на углеводный обмен	55
3.2. Неблагоприятные исходы у госпитализированных пациентов с сахарным диабетом 2 типа и COVID-19: влияние терапии арГПП-1 в качестве компонента патогенетической терапии и вклад в систему прогностических факторов	64
3.2.1. Влияние на смертность и перевод на ИВЛ.....	64
3.2.2. Влияние на перевод в ОРИТ	79
3.3. Оценка эффективности и безопасности терапии арГПП-1 по данным клинических и лабораторных показателей госпитализированных пациентов с COVID-19 и сахарным диабетом 2 типа	91

3.3.1. Влияние старта терапии арГПП-1 при госпитализации на клиническо-инструментальные показатели пациентов с сахарным диабетом 2 типа, госпитализированных по поводу COVID-19.....	91
3.3.2. Изменение лабораторных показателей при инициации терапии арГПП-1 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, госпитализированных по поводу COVID-19.	94
3.3.3. Безопасность старта терапии арГПП-1 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, госпитализированных с COVID-19	97
3.3.4. Клинический случай инициации терапии арГПП-1 у пациентки с сахарным диабетом 2 типа и ожирением в ходе COVID-19	98
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	103
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	113
ВЫВОДЫ	114
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	116
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	117
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	118
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	121

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Пандемия коронавирусной инфекции (COVID-19) Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) в марте 2020 г. расценена как чрезвычайная ситуация в области общественного здравоохранения в связи с масштабом распространения и высоким риском развития летального исхода [1]. В мае 2023 г. после трех лет непрерывной борьбы с инфекцией ВОЗ отменила данный статус в связи со стабилизацией эпидемиологической обстановки [2]. Однако за этот трехлетний период выявлены новые штаммы вируса, обладающие возможностью быстрого распространения и перехода в сезонное заболевание [3,4].

С первых месяцев пандемии COVID-19 стало очевидным, что пациенты, имеющие хронические неинфекционные заболевания, подвержены более тяжелому течению инфекции. Как свидетельствует статистика ВОЗ, сахарный диабет 2 типа (СД2 типа) относится к числу наиболее значимых коморбидных состояний, отягощающих клиническую картину COVID-19 [5]. Согласно данным исследования Holman N. и соавторов, проведенного среди населения Англии, повышенный риск летального исхода при COVID-19 был статистически значимо связан с рядом демографических, клинических и социально-экономических факторов. Наибольшее влияние оказывали мужской пол, пожилой возраст, а также наличие сопутствующих хронических заболеваний, в частности сердечной и почечной недостаточности. Кроме того, существенными предикторами неблагоприятного прогноза являлись перенесённое ранее острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), принадлежность к этническим группам неевропеоидного происхождения и низкий социально-экономический статус пациентов [6]. Среди вышеперечисленных факторов, негативно влияющих на прогноз инфекционного заболевания, СД2 типа выделяется как одно из наиболее распространенных заболеваний, существенно повышающих вероятность тяжелого течения болезни и развития неблагоприятных исходов. Обобщение данных 18 клинических исследований выявило, что СД встречается у 11,5% инфицированных

COVID-19, а наличие диабета является значимым предиктором развития тяжёлых форм болезни [7]. В рамках когортного исследования, проведенного в Шотландии по состоянию на 1 марта 2020 года ($n=5463300$), было зарегистрировано 319349 человек с диабетом (5,8%). Из них у 1082 пациентов (0,3%) наступили летальные исходы или требовался перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) вследствие COVID-19. В то же время среди населения без диабета ($n=5143951$) такие осложнения развились у 4 081 человека (0,1%) [8]. Согласно данным современных клинических исследований, у пациентов СД2 типа, госпитализированных с COVID-19, отмечается значительное ухудшение прогноза заболевания. Анализ научных публикаций демонстрирует увеличение риска перевода в ОРИТ в 2-3 раза, а также повышение показателей летальности не менее чем в 2 раза по сравнению с пациентами без нарушений углеводного обмена [9-11]. В частности, в работе Roncon L. и соавт. было установлено, что наличие СД достоверно повышает вероятность развития отрицательных исходов коронавирусной инфекции: риск госпитализации в ОРИТ возрастает в 2,79 раза (95% доверительный интервал (ДИ) 1,85-4,22, $p<0,001$), а вероятность летального исхода увеличивается в 3,21 раза (95% ДИ 1,82-5,64, $p<0,001$) [11]. Данные выводы подтверждаются метаанализом Palaiodimos L. и соавт., проанализировавшими 3713 случаев СД и 14793 контроля. Результаты продемонстрировали достоверное повышение вероятности летального исхода в группе пациентов с диабетическим статусом (Отношение шансов (ОШ) = 1,65; 95% ДИ: 1,35-1,96) [12].

Следует подчеркнуть, что гипергликемия играет значительную роль в ухудшении течения COVID-19 не только у пациентов с СД, но и у лиц без такового [13, 14]. Этот факт подтверждается результатами масштабного метаанализа, проведенного Lee M. и соавт. в 2021 г. Согласно полученным данным, у пациентов с гипергликемией наблюдалась высокая частота летальных исходов (17%), необходимости перевода в ОРИТ (11%), а также повышенная потребность в оксигенотерапии [13].

По имеющимся на сегодня данным у пациентов с COVID-19 нередко диагностируются впервые выявленный СД и транзиторная гипергликемия [15]. Точные причины развития нарушений углеводного обмена у этой категории пациентов до конца не изучены, однако предполагается, что в этом процессе участвуют несколько факторов и механизмов. Наиболее часто в научной литературе выделяют комбинацию глюкокортикоид- и стресс-индуцированной гипергликемии, наличие СД, недиагностированного ранее, ухудшение или появление инсулинорезистентности, а также прямое или опосредованное влияние вируса на β -клетки [16]. Исследования подтверждают прямое цитопатическое воздействие SARS-CoV-2 на β -клетки поджелудочной железы (ПЖ), при участии системной воспалительной реакции, характеризующейся активацией провоспалительных цитокинов и протромботических процессов [17].

Эпидемиологические данные подтверждают значимую частоту дебюта СД на фоне COVID-19. Ретроспективное исследование итальянской когорты ($n=413$) выявило впервые диагностированный СД у 5,1% пациентов [18]. Результаты метаанализа 8 исследований ($n>3700$) показали более высокую распространенность впервые выявленного диабета среди госпитализированных - 14,4% [19]. В российской популяции этот показатель составил 5,2% [20].

Примечательно, что течение COVID-19 у пациентов с СД2 типа имеет отличительные патофизиологические особенности, обусловленные длительной гипергликемией и наличием хронического воспаления. Отмечается, что в ходе заболевания, вызванного вирусом SARS-CoV-2, данная категория больных характеризуется выраженной воспалительной реакцией и склонностью к возникновению «цитокинового шторма» более выраженным воспалительным процессом [21-24].

С учетом перечисленных факторов, для выявления ключевых аспектов, влияющих на течение и исходы COVID-19 у пациентов с СД2 типа, инициировано множество проспективных и ретроспективных исследований, направленных на анализ клинических, лабораторных и анамнестических данных, при этом особый

акцент уделялся изучению роли сахароснижающих препаратов (ССП), применяемых в амбулаторных и стационарных условиях.

В Российской Федерации разработано консенсусное решение по выбору сахароснижающей терапии в зависимости от степени тяжести COVID-19, согласно которому при среднетяжелом течении заболевания возможно применение всех неинсулиновых ССП (за исключением тиазолидиндионов), однако их использование требует особой осторожности. В ситуациях, когда инфекционный процесс протекает в тяжелой или крайне тяжелой форме, предпочтение отдается инсулинотерапии, как наиболее эффективному методу контроля гликемии [25].

С учетом риска возникновения потенциальных побочных эффектов и влияния на углеводный обмен, инсулинорезистентность, функцию β -клеток ПЖ широко обсуждается целесообразность применения современных ССП, таких как агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1), ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2), ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), так же метформина в ходе COVID-19. Особый интерес представляет применение арГПП-1 в рамках стационарного этапа лечения инфекционного заболевания, объясняемый ранее выявленными противовоспалительными и антиоксидантными внетаргетными эффектами данного класса.

В литературе описываются противовоспалительные эффекты арГПП-1, которые могли бы влиять на течение COVID-19 и исходы заболевания. Так, обнаружено антиапоптотическое действие на β -клетки путем подавления транскрипционного ядерного фактора κB (NF- κB), фактора некроза опухоли α (ФНО- α), ИЛ-1 β [26-28]. Также описывается возможное влияние на легочную ткань путем повышения продукции сурфактанта, снижения выраженности процессов фиброобразования и уровня воспалительных цитокинов [29].

Несмотря на значительное количество исследований, посвященных оценке влияния арГПП-1 в амбулаторной практике на тяжесть течения COVID-19 (частота госпитализаций, необходимость в интенсивной терапии и искусственной

вентиляции легких (ИВЛ), уровень летальности), отсутствуют данные об эффективности их назначения после верификации диагноза коронавирусной инфекции. В данном исследовании впервые проводится комплексная оценка клинической эффективности и профиля безопасности включения арГПП-1 в состав патогенетической и сахароснижающей терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, госпитализированных с COVID-19.

Цель исследования

Оптимизировать подходы к сахароснижающей терапии у пациентов с СД2 типа, госпитализированных с COVID-19, с помощью инициации терапии арГПП-1 для улучшения течения и исхода COVID-19.

Задачи исследования

- 1) Оценить влияние инициации терапии арГПП-1 на показатели углеводного обмена (уровни глюкозы плазмы натощак и среднесуточной гликемии) и потребность в инсулинотерапии у больных СД2 типа, госпитализированных с COVID-19;
- 2) Определить значение старта терапии арГПП-1 на исходы коронавирусной инфекции: летальность/выживаемость, потребность в ИВЛ;
- 3) Изучить влияние лечения арГПП-1 на частоту перевода в ОРИТ, длительность госпитализации, показатели воспалительного статуса;
- 4) Провести анализ безопасности назначения арГПП-1 в ходе острой инфекции COVID-19: количество гипогликемий, появление диспептических расстройств.

Объект и предмет исследования

Объектом исследования выступили пациенты с установленным диагнозом СД2 типа, госпитализированные с подтверждённой COVID-19. В качестве предмета исследования рассматривались анамнестические характеристики, клинические параметры, результаты лабораторных и инструментальных методов диагностики, оказывающие влияние на клинические исходы у данной категории больных.

Научная новизна исследования

Впервые проведена оценка эффективности и безопасности инициации терапии арГПП-1 у госпитализированных пациентов с COVID-19 и СД2 типа.

Доказано, что инициация терапии арГПП-1 у пациентов с СД2 типа и COVID-19 уменьшает шанс наступления неблагоприятных исходов: смертельного исхода и перевода на ИВЛ.

Установлено, что старт терапии арГПП-1 у пациентов с СД2 типа, госпитализированных по поводу COVID-19 уменьшает потребность в болюсной инсулинотерапии.

Впервые получены данные о благоприятном влиянии применения арГПП-1 на клинические (уровень насыщения крови кислородом (SpO_2) и необходимость оксигенотерапии), лабораторные (уровни СРБ, ЛДГ, лимфоцитов) и инструментальные (поражение легочной ткани по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК)) показатели в ходе лечения COVID-19 у пациентов с СД2.

Впервые изучена безопасность использования арГПП-1 у госпитализированных пациентов с COVID-19 и СД2 типа: инициация терапии не увеличивает частоту эпизодов гипогликемии и диспептических нарушений, характерных для инфекции, вызванной SARS-CoV-2.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость работы состоит в оценке эффектности и безопасности инициации терапии арГПП-1 на неблагоприятные исходы COVID-19 у госпитализированных пациентов с СД2 типа, что позволяет предупредить их развитие путем персонализации и интенсификации проводимого лечения. По результатам работы предложено включить арГПП-1 в рекомендации по лечению COVID-19 в качестве не только сахароснижающего препарата, но и компонента комплексной терапии COVID-19 у больных с СД2 типа.

Установление факта безопасности старта терапии арГПП-1 в ходе стационарного лечения пациентов с СД2 типа и COVID-19 демонстрирует возможность более широкого применения данного класса сахароснижающих препаратов у пациентов с острой вирусной инфекцией.

Методология и методы исследования

В диссертационном исследовании использован комплексный методологический подход по изучению влияния инициации терапии арГПП-1 у пациентов с СД2 типа и COVID-19 в условиях стационара. Соблюдена этапность работы согласно поставленной цели и задачам исследования. Методология работы базировалась на современных принципах научного исследования. Для сбора и анализа клинико-лабораторных показателей использовались общепринятые статистические методы с обработкой данных в программах MS Excel 2017 и IBM SPSS Statistics (версия 26).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Компенсация нарушений углеводного обмена среди госпитализированных пациентов с коронавирусной инфекцией и СД2 типа достигается вне зависимости от старта терапии арГПП-1 при госпитализации, однако инициация арГПП-1 уменьшает частоту назначения болюсной инсулинотерапии.
2. Инициация терапии арГПП-1 при поступлении в стационар у пациентов с СД2 типа по поводу COVID-19 снижает вероятность наступления неблагоприятных исходов, таких как летальный исход и перевод на ИВЛ.
3. Применение арГПП-1 оказывает положительное влияние на ряд клинических показателей, обуславливающих течение COVID-19 (SpO_2 и необходимость оксигенотерапии), улучшает показатели провоспалительного статуса (уровни СРБ, ЛДГ, лимфоцитов) и уменьшает объем поражения легочной ткани по данным КТ ОГК.
4. Терапия арГПП-1 в ходе COVID-19 является безопасной, не увеличивает частоту эпизодов гипогликемии, распространенность и

выраженность диспептических нарушений, характерных для инфекции, вызванной SARS-CoV-2.

Степень достоверности и апробация полученных результатов

Достоверность научных результатов исследования подтверждена репрезентативным объемом клинической выборки, системным использованием как стандартизированных, так и специализированных диагностических методов, а также применением современных статистических алгоритмов анализа данных.

Исследование проведено в соответствии с этическими нормами, утверждёнными Межвузовским комитетом по этике Ассоциации медицинских и фармацевтических вузов (протокол №12-22 от 15 декабря 2022 года). Утверждение темы диссертационной работы состоялось на заседании Учёного совета Лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» (протокол №10 от 11 мая 2023 г.). Первичная документация проверена на базе ГБУЗ «Городская клиническая больница №52 Департамента Здравоохранения г. Москвы» (акт проверки первичной документации материалов диссертационной работы от 06.12.2024 г.).

Официальная апробация проведена в рамках расширенного совместного заседания профессорско-преподавательского состава кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России и практикующих специалистов эндокринологического отделения ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ» (протокол № 08/25 от 27.05.2025 г.).

Основные положения диссертационной работы представлены на X (XXVIII) Национальном диабетологическом конгрессе с международным участием «Сахарный диабет и ожирение - неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века» (г. Москва, Россия, 2022 г.), Российской научно-практической конференции с международным участием «Эндокринология – вызовы 21 века» (г. Москва, Россия, 2022 г.), X (XXIX) Национальном конгрессе эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» (г. Москва, Россия, 2023 г.), III научно-образовательной

конференции «Фундаментальная и клиническая диабетология в 21 веке: от теории к практике» (г. Москва, Россия, 2023 г.), 83-ой научной сессии Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association (ADA) 83rd Scientific Sessions, г. Сан-Диего, Соединенные Штаты Америки, 2023 г.), V (XXX) Национальном конгрессе эндокринологов «Инновационные технологии в эндокринологии» (г. Москва, Россия, 2024 г.).

Соответствие диссертации требованиям, установленным в п. 14

Положения о присуждении ученых степеней

Диссертация соответствует требованиям п.14 Положения «О присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 (с изменениями в редакции Постановления Правительства РФ от 16.10.2024 г. № 1382), что подтверждается справкой об оригинальности выполненной в автоматизированной системе специализированной обработки текстовых документов ФГБУ «Российская Государственная Библиотека», где установлено, что «уникальный (не совпадающий ни с одним источником) текст в проверенном документе составляет 90,69%, а 9,31% текста встречается в 28 (двадцати восьми) источниках». Результаты проверки: отсутствие неправомерных заимствований в тексте проверенного документа позволяет считать его оригинальным.

Личное участие автора в получении научных результатов

На основе анализа мировых и отечественных источников литературы автором изучено состояние научной проблемы, определены цель, задачи и структура диссертационного исследования. Проведен детальный обзор научной литературы, сбор и систематизация данных, а также выполнен статистический анализ с последующей интерпретацией результатов. Автор лично участвовал в работе с пациентами во время их госпитализации и вел динамическое наблюдение за их состоянием. Все публикации и доклады, связанные с темой диссертации, подготовлены автором самостоятельно.

Внедрение результатов исследования

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, внедрены в образовательный процесс на кафедре эндокринологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, где применяются в обучении студентов, ординаторов и аспирантов (акт внедрения от 12.12.2024 г.).

Ключевые положения работы, а также разработанные практические рекомендации были успешно апробированы в клинической практике терапевтического отделения ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ», специализированного на лечении пациентов с COVID-19 (акт внедрения от 13.12.2024 г.).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.19. Эндокринология (медицинские науки) и направлениям исследования: п. 4. «Развитие представлений об этиологии и патогенезе заболеваний эндокринной системы, метаболических заболеваний и состояний на основе системного анализа, фундаментальных и прикладных исследований» и п. 5 «Разработка научных, методологических и клинических подходов в диагностике заболеваний эндокринной системы с использованием современных клинических, лабораторных, инструментальных, других методов исследования и современных технологий».

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 11 научных работ, включая 4 статьи в рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК, из которых 2 статьи индексируются в международной базе данных SCOPUS. Также выпущено учебное пособие «Трудный пациент с COVID-19. Междисциплинарный подход».

Объем и структура диссертации

Диссертация выполнена на 153 страницах машинописного текста и включает введение, четыре главы (обзор литературы, материалы и методы исследования,

полученные результаты и их обсуждение), выводы, практические рекомендации, список сокращений и библиографию. В работе представлено 245 источников, из которых 11 отечественных и 234 зарубежных. Иллюстративный материал включает 14 таблиц и 31 рисунок.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 COVID-19 и сахарный диабет: два взаимоотягчающих заболевания

В ходе пандемии COVID-19 выявлены существенные различия в восприимчивости к инфекции среди различных групп населения. Как показывают клинические наблюдения, коморбидные состояния, включая СД2 типа, достоверно ассоциированы с повышенным риском тяжелого течения заболевания, необходимостью госпитализации и неблагоприятными исходами. В ходе ретроспективного анализа российской когорты ($n=337\,991$) за 2020-2022 гг., проведенного Мокрышевой Н.Г. и соавт., установлено, что общий уровень летальности среди пациентов с диабетом после перенесенного COVID-19 составил 17,1%. При этом зафиксирована значимая разница между типами диабета: 8,8% случаев при СД1 против 17,5% при СД2 [30]. Из 1042 госпитализированных пациентов в Сингапуре у 13% имелся СД, у 9% выявлен предиабет, а у 78% — нормогликемия, при этом тяжелая форма COVID-19 наблюдалась у 4,9% больных. По данным этого исследования выявлено, что наличие СД ассоциировано с риском тяжелого течения COVID-19 как в однофакторном (относительный риск (ОР) = 9,94; 95% ДИ: 5,54–17,84; $p<0,001$), так и в многофакторном анализе (ОР = 3,99; 95% ДИ: 1,92–8,31; $p<0,001$), тогда как наличие предиабета не влияло на данный риск (ОР = 0,94; 95% ДИ: 0,22–4,03; $p=0,929$) [31]. В исследовании, проведенном в Корее, проанализировано в общей сложности 5473 пациента с диагнозом COVID-19, включая 495 с СД2 типа и 4978 без диабета. Пациенты с СД2 типа чаще нуждались в переводе в ОРИТ ($p<0,001$) с развитием летального исхода ($p<0,001$). При поправке на возраст, пол, сопутствующие заболевания и наличие страхования шансы попадания в ОРИТ (скорректированное ОШ = 1,59; 95% ДИ 1,02–2,49; $p=0,04$) и внутрибольничной смерти (скорректированное ОШ = 1,90; 95% ДИ 1,13–3,21; $p=0,02$) у пациентов с СД2 типа оставались значительно выше [32].

Подобная связь, наблюдаемая в ходе пандемии COVID-19, между наличием СД2 типа и восприимчивостью к различным инфекциям давно известна [33]. Инфекции, вызывающие пневмонии, часто приводят к серьезным осложнениям у

пожилых пациентов, имеющих СД2 типа в анамнезе. Гипергликемия считается значимым предиктором тяжести заболевания и смертности у лиц, инфицированных H1N1, SARS-CoV и MERS-CoV, что наблюдается и в ходе инфекции, вызванной SARS-CoV-2 [34-37]. Тяжелое течение COVID-19 у пациентов с СД может быть связано с несколькими факторами. Повышенный уровень глюкозы в крови способствует развитию окислительного стресса и усилению воспалительных процессов. Кроме того, связывание вируса с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2) на ацинарных клетках может приводить к повреждению различных органов и тканей. Гипергликемия также подавляет пролиферацию лимфоцитов, что ослабляет иммунный ответ. С другой стороны, воспалительный процесс при COVID-19 стимулирует выработку глюкокортикоидов и катехоламинов как часть адаптационной реакции организма. Это может вызывать гипергликемию, которая, в свою очередь, нарушает функции иммунной системы и повышает риск тяжелого течения заболевания [38].

Высокий уровень глюкозы крови может создавать благоприятные условия для репликации вируса SARS-CoV-2 и увеличения вирусной нагрузки в связи с высокой чувствительностью клеток легких к вирусным инфекциям, повышенной продукцией активных форм кислорода (АФК) и воспалительных цитокинов в условиях гипергликемии [39-41]. Эти процессы могут усугублять воспаление и способствовать прогрессированию заболевания.

Кроме того, в организме человека связывание вируса SARS-CoV-2 с рецепторами АПФ-2 на поверхности ацинарных клеток ПЖ может вызывать их повреждение, что в конечном итоге может приводит к гипергликемии, повышению активности тромбоцитов и усилению провоспалительной активации моноцитов, в том числе у пациентов без нарушений углеводного обмена в анамнезе [15, 42-45]. Сообщается о повышении риска возникновения острого панкреатита и возможности воздействия вируса на экзокринную функцию ПЖ, которая подтверждается повышением уровня амилазы и липазы крови некоторых пациентов [43].

Примечательно, что феномный менделевский рандомизационный анализ выявил повышенную экспрессию рецепторов АПФ-2 в легочной ткани у пациентов с диабетом. Это наблюдение поддерживает гипотезу о том, что SARS-CoV-2 может более активно связываться с клетками легких у таких пациентов, что потенциально объясняет их повышенную восприимчивость к COVID-19. Данный механизм может играть ключевую роль в развитии осложнений, связанных с инфекцией, у этой категории пациентов [46]. Кроме того, сообщается, что повышенные уровни фурина у пациентов с СД играют решающую роль в проникновении вируса путем разрезания доменов спайкового белка S1 и S2 [47]. Нарушение иммунитета, опосредованного Т-хелперами 1, и замедленная гиперчувствительность часто наблюдаются у пациентов с диабетом [48]. Исследование, проведенное Kulcsar К.А. и соавт., продемонстрировало, что инфекция MERS-CoV у мышей с диабетом, получавших диету с высоким содержанием жиров, продлевала течение болезни из-за неконтролируемого воспаления легких, повышенного уровня цитокинов, таких как ИЛ-17, и дефицита числа клеток CD4, особенно у самцов [49]. Недавние исследования пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, согласуются с этими сообщениями, показывая измененное количество клеток CD4 и CD8, предполагая, что инфекция SARS-CoV-2 может вызывать апоптоз данных клеток и приводить к лимфоцитопении с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов [45, 50, 51]. Более того, при «цитокиновом шторме» секреция ИЛ-6, ФНО- α и других хемокинов (CCL2 и CXCL10) играет решающую роль в прогрессировании инфекции SARS-CoV-2, приводя к выраженному воспалению и нарушению функции различных органов и тканей [52-54]. Значительное повышение ферритина подтверждает активацию моноцитов/макрофагов [21, 52]. Кроме того, повышенные уровни D-димера и фибриногена указывают на то, что пациенты с диабетом более уязвимы к повышенной гиперкоагуляции и внутрисосудистому свертыванию [21, 52]. При этом микроангиопатические изменения также могут поражать дыхательные пути у этих пациентов, вызывая нарушения газообмена в легких.

Длительно декомпенсированный СД, характеризующийся хроническим повышением уровня глюкозы крови, негативно влияет на иммунную систему.

Гипергликемия подавляет созревание лимфоцитов и ухудшает работу ключевых иммунных клеток. Кроме того, она активирует систему комплемента, что усиливает воспалительные процессы [39, 55, 56]. Ослабленный иммунитет приводит к снижению реакций гиперчувствительности замедленного типа, что ухудшает прогноз в отношении сосудистых осложнений у пациентов с диабетом [57]. Исследование, проведенное Zwaak T.P. и соавт., продемонстрировало, что активация мембраноатакующего комплекса C5b-9 в кардиомиоцитах стимулирует NF-κB, что усиливает выработку провоспалительного цитокина ФНО-α [58]. У пациентов с COVID-19 также наблюдаются повышенное отложение фрагмента C3 в тканях легких и увеличение уровня C5a в плазме крови. Эти данные указывают на нарушение работы системы комплемента при COVID-19 и открывают возможности для применения ингибиторов комплемента в качестве потенциального метода лечения [54].

Стоит отметить, что эндотелиальная дисфункция является одной из значимых проблем у пациентов с COVID-19, особенно при наличии СД, так как именно эндотелий сталкивается с повреждениями при вирусной инфекции [59-61]. По своей сути эндотелиальная дисфункция представляет собой системное нарушение, которое наблюдается при различных заболеваниях, в том числе при СД, и характеризуется нарушением функций эндотелия, таких как способность к расширению сосудов, фибринолизу и предотвращению агрегации тромбоцитов [62]. Нарушения, происходящие в ходе респираторных инфекций (в том числе в ходе коронавирусной инфекции), у пациентов с СД имеют многофакторную природу и, помимо эндотелиальной дисфункции и микроангиопатии, включают окислительный стресс с нарушением биодоступности оксида азота и изменения в структуре соединительной ткани [63-65]. Примечательно, что хроническая эндотелиальная дисфункция способствует нарушению микроциркуляции за счет активации системы свертывания крови, что может стимулировать развитие полиорганной недостаточности [66, 67].

С другой стороны, вирус SARS-CoV-2 оказывает серьезный эффект на показатели углеводного обмена за счет влияния на инсулинорезистентность и β -клетки ПЖ. В настоящее время активно обсуждаются три основных направления возможного поражения β -клеток при COVID-19 - прямое инфицирование β -клеток вирусом SARS-CoV-2, эффект «свидетеля» (воздействие в результате инфицирования окружающих клеток) и/или системные эффекты COVID-19 с прямым или косвенным воздействием на β -клетку.

По данным ряда исследований получены доказательства проникновения различных вирусов (таких как энтеровирусы, например, вирус Коксаки, цитомегаловирусы и вирус ветряной оспы) в клетки организма человека [68, 69]. Вирус SARS-CoV-2 проникает в клетки через взаимодействие шиповидного гликопротеина с рецептором АПФ-2. Активация вируса происходит под действием человеческих протеаз [70,71]. Здесь, чтобы обеспечить слияние мембран, спайковый S-белок активируется протеазами клетки-хозяина, в том числе мембрано-связанной сериновой протеазы 2-го типа (TMPRSS2) и TMPRSS4, катепсинами, пропротеинконвертазой, фурином и другими [70,72-75]. Хотя протеаза TMPRSS2, по-видимому, наиболее важна для обработки шиповидного белка вируса SARS-CoV-2, его предварительная активация фурином может снизить роль других протеаз клеток-мишеней [70].

Интерес к островковому АПФ-2 на самом деле возник еще до пандемии COVID-19: в ряде исследований на грызунах, опубликованных в начале 21 века, предложена его роль в функционировании β -клеток. Иммуногистохимическими методами в ПЖ крыс установлена локализация этих рецепторов в ацинарных и островковых клетках [76]. В проведенном в 2008 году исследовании с использованием методов иммуногистохимии также сообщалось об экспрессии АПФ-2 в ацинарных и островковых клетках у мышей, и показано, что нокаут гена АПФ-2 в организме приводит к нарушению толерантности к глюкозе и снижению секреции инсулина в ранней фазе [77]. Опосредованная аденовирусом чрезмерная

экспрессия АПФ-2 в ПЖ снизила активность апоптоза клеток и увеличила массу клеток и толерантность к глюкозе у мышей линии db/db [78].

В нескольких работах при секвенировании всех РНК ПЖ выявлена экспрессия транскриптов АПФ-2 в островках [79-82], а при секвенировании РНК одной клетки в диспергированных островках человека также были получены доказательства экспрессии АПФ-2 или TMPRSS2 в ацинарных, протоковых, мезенхимальных, эндотелиальных, β - и α -клетках [83]. Вышеуказанные данные объясняют вероятное прямое действие SARS-CoV-2 на β -клетку.

Еще одним механизмом, с помощью которого инфекция COVID-19 может привести к повреждению островков, является инфицирование или поражение окружающих β -клетки тканей, что приводит к эффекту «свидетеля». Так, исследования показали, что панкреатит может привести к повреждению как экзокринных, так и эндокринных клеток с развитием СД [84-87]. Еще в начале пандемии установлена связь между инфекцией COVID-19, повреждением ПЖ и панкреатитом. В некоторых работах демонстрируются клинические случаи развития панкреатита после инфекции COVID-19 [88-92]. В ряде исследований выявлено, что повышение уровней амилазы и липазы может быть довольно распространенным признаком инфекции [93-94]. Также имеются данные об экспрессии рецепторов АПФ-2 и в экзокринных клетках ПЖ. Однако отсутствие признаков интерстициального отека, воспалительного инфильтрата, кровоизлияния или некроза в срезах ткани ПЖ некоторых людей с COVID-19 указывает на то, что панкреатит не является обязательным признаком инфекции [95].

Повреждение сосудистой сети ПЖ при COVID-19 может также способствовать нарушению функции островковых клеток. Инфекция COVID-19, как известно, приводит к состоянию гиперкоагуляции [96, 97], поскольку повреждение эндотелия, может вызывать воспаление на уровне микрососудистого русла с развитием тромбоза [98]. Также показано, что поражение эндотелия активирует иммунные клетки и воспалительный ответ в тканях, в том числе приводит к панкреатиту [99, 100]. Учитывая представленные выше данные

механизме инфицирования SARS-CoV-2 микроциркуляторного русла островков, вирус также может поражать β -клетки через микротромботические поражения сосудов [101].

Провоспалительные цитокины играют важную роль в патогенезе как СД, так и COVID-19. Цитокины могут вызвать дисфункцию, повреждение и гибель β -клеток при СД посредством встроенных клеточных сигнальных путей, а также за счет усиления ответа иммунных клеток островков. В частности, «цитокиновый шторм» - неконтролируемый синтез большого количества провоспалительных цитокинов как на локальном, так и на системном уровнях, может являться одной из основных причин смерти пациентов с COVID-19 [102].

Появляются данные относительно связи между инсулинорезистентностью и COVID-19. Существует мнение, что наиболее важную роль играет увеличение концентрации ангиотензина II вследствие связывания SARS-CoV-2 с АПФ-2 [103, 104]. В здоровом организме АПФ регулирует артериальное давление, преобразуя ангиотензин II в ангиотензин (1–7), тем самым уменьшая инсулинорезистентность, окислительный стресс и увеличивая активность ГЛЮТ-4 [105]. Однако при COVID-19 экспрессия АПФ снижается, и это приводит к чрезмерной активности ангиотензина II с последующим ухудшением инсулинорезистентности, окислительного стресса и воспаления [104].

Подобное влияние SARS-CoV-2 на β -клетки ПЖ и инсулинорезистентность подтверждаются и результатами клинических исследований, изучавших развитие впервые выявленного СД и транзиторной гипергликемии на фоне COVID-19. Так, в исследовании итальянских ученых среди госпитализированных больных с COVID-19, ранее не имевших нарушений углеводного обмена, гипергликемия обнаружена у 46% пациентов [106]. В российской популяции данный показатель достигает 41,7% [107]. В исследовании, вышедшем в январе 2022 г., китайские специалисты обратили внимание на рост числа случаев впервые выявленного СД1 после начала пандемии COVID-19 [108]. Российские ученые также сообщают, что у 12,5% из 120 детей, перенесших COVID-19 в период с июля 2020 г. по июнь 2021

г, был выявлен СД1 [109]. Эти данные подчеркивают возможную связь между COVID-19 и развитием диабета.

Таким образом, СД и COVID-19 являются двумя взаимоотношающимися патологиями, сочетание которых значительно влияет на прогноз течения острого инфекционного заболевания и повышает риск неблагоприятных исходов.

1.2 Сахароснижающие препараты: влияние на течение и исход COVID-19

Многочисленные исследования подтверждают значимую роль гипергликемии как независимого предиктора неблагоприятного прогноза при COVID-19, что актуально как для пациентов с установленным СД2, так и для лиц без предшествующих нарушений углеводного обмена. Достижение целевых показателей гликемии в остром периоде инфекционного процесса является серьезной клинической проблемой, с которой постоянно сталкиваются врачи во всем мире [13].

В соответствии с российскими клиническими рекомендациями, фармакотерапия гипергликемии при COVID-19 средней степени тяжести может включать практически все классы неинсулиновых сахароснижающих препаратов (за исключением тиазолидиндионов), однако требует особой осторожности при их назначении. В случаях тяжелого и критического течения коронавирусной инфекции предпочтение отдается инсулинотерапии как наиболее контролируемому и безопасному методу коррекции гликемии [25]. В последующих подглавах рассматриваются возможности использования различных групп ССП с изучением механизмов, способных улучшить или ухудшить течение COVID-19.

1.2.1 Метформин

На сегодняшний день метформин признан препаратом первой линии терапии СД2 типа в соответствии с большинством международных и национальных клинических рекомендаций. Существуют данные, доказывающие, что препарат имеет противовирусное действие через подавление mTOR-пути, активно участвующего в формировании противовирусного ответа (таблица 1) [110].

Таблица 1. Экспериментальные работы, направленные на анализ влияния метформина на репликацию SARS-CoV-2 в различных биологических моделях

Автор, год публикации	Условия исследования	Результаты
Gordon, 2020 [111]	In vitro	Применение метформина ассоциировано с угнетением репликации вируса и улучшением выживаемости клеток.
Sun, 2022 [112]	In vitro	Препарат подавлял рост ИЛ-1 β и ИЛ-18.
Schaller, 2021 [113]	Ex vivo и in vitro	Метформин уменьшил концентрацию вируса в образцах донорской легочной ткани.
Xian, 2021 [114]	Ex vivo и in vitro	Метформин подавлял активацию инфламماسомы NLRP3, уменьшал продукцию ИЛ-1 β и ИЛ-6.
Cory, 2021 [115]	In vitro	Метформин уменьшал гликолитическую активность моноцитов и снижал выработку провоспалительных цитокинов в ответ на стимуляцию субъединицей 1 спайкового белка SARS-CoV-2.
Chen, 2021 [116]	Ex vivo и in vitro	Метформин продемонстрировал способность значительно снижать концентрацию вирусной РНК, что указывает на его потенциальную роль в подавлении репликации вируса и уменьшении вирусной нагрузки.
Parthasarathy, 2022 [117]	In vitro	Метформин продемонстрировал выраженный противовирусный эффект в экспериментах с клетками дыхательных путей и кишечника.
Ventura-López, 2022 [118]	In vitro	Обработка глицинатом метформина снижала вирусную нагрузку в тканях на 98% в течение 48 часов. В клеточной линии H1299, обработанной метформином, через 48 часов после инфицирования SARS-CoV-2 не было

		зафиксировано гибели клеток, что свидетельствует о 100% выживаемости.
Bramante, 2023 [119]	In vivo	На фоне применения метформина средняя концентрация вируса SARS-CoV-2 оказалась в 3,6 раза ниже, чем в группе, где использовалось плацебо.

Примечание. ИЛ — интерлейкин; РНК — рибонуклеиновая кислота.

Проведены два крупных рандомизированных клинических исследования (РКИ) по применению метформина при COVID-19. В COVID-OUT (1431 пациент) метформин не показал значимого влияния на комбинированную конечную точку (гипоксия, госпитализация, смерть), но снизил риск тяжелых исходов. В исследовании TOGETHER (418 пациентов) метформин не снизил частоту госпитализаций, по сравнению с плацебо.

Объединенный анализ 15 исследований с участием 6185 пациентов, выявил, что использование метформина статистически значимо снижает частоту смертельного исхода при сравнении с другими ССП ($OR = 0,60$, 95% ДИ 0,47-0,77, $p < 0,001$), в то же время анализ четырех исследований не обнаружил влияние применения препарата на вероятность попадания в ОРИТ [122]. Схожие данные демонстрируют и результаты исследования, проведенного Ganesh A. и соавт. При анализе показателей 2916231 пациента из 32 когортных исследований обнаружена значимая связь между догоспитальным применением метформина и снижением летальности у пациентов с COVID-19 [123]. Крупный метаанализ, включивший когорту из более чем 3 миллионов пациентов, продемонстрировал статистически значимую ассоциацию между амбулаторным приемом метформина и снижением показателей летальности при COVID-19 [124]. Подобные сведения сообщаются и китайскими учеными, которые на основе анализа 54 исследований доказали, что использование метформина в составе сахароснижающей терапии до заражения COVID-19 снижает вероятность смерти [125]. Кроме того, Ma Z. и соавт. сообщили о наличии значимой связи между снижением внутрибольничной смертности и амбулаторной/стационарной терапией метформином у пациентов с СД2 типа и COVID-19. При анализе данных 22 ретроспективных наблюдательных

исследований было установлено, что амбулаторный приём метформина ассоциирован со снижением госпитальной летальности (скорректированное ОШ 0,71; 95% ДИ 0,50-0,99). Для стационарного применения связь не была статистически значимой после коррекции (ОШ 1,10; 95% ДИ 0,38-3,15) [126]. Примечательно, что Han T. и Chen Y. провели схожие анализы, по результатам которых становится очевидным факт благоприятного влияние амбулаторного приема метформина на уменьшение риска летальности [127, 128]. Таким образом, в настоящее время имеется множество данных, доказывающих, что амбулаторное использование метформина способствует снижению риска летального исхода от COVID-19.

1.2.2 Препараты сульфонилмочевины

Препараты сульфонилмочевины (ПСМ) занимают второе место по частоте назначения среди сахароснижающих средств в мире, уступая только метформину [129]. Главный механизм действия ПСМ заключается в стимуляции выработки инсулина β -клетками ПЖ, что приводит к быстрому снижению уровня глюкозы в крови. Низкая стоимость, высокая эффективность в снижении уровня гликемии и многолетний опыт клинического применения делают эти препараты популярными среди врачей, систем здравоохранения и экспертных сообществ при выборе стратегии лечения пациентов с СД2 типа. Однако их использование вызывает определенные опасения, связанные с повышенным риском гипогликемии, увеличением массы тела и вопросами в отношении кардиоваскулярной безопасности [130]. Хотя некоторые недавние крупные исследования и обнадеживают, показывая нейтральное влияние новых ПСМ на сердечно-сосудистые исходы, известно, что гипогликемия сама по себе оказывает пагубное влияние на благополучие сердечно-сосудистой системы [131]. При этом известно, что SARS-CoV-2 воздействует не только на дыхательную, но и на сердечно-сосудистую системы.

В ряде исследований обсуждаются потенциальные противовоспалительные свойства ПСМ. Например, Koshiba K. и соавт. выявили, что у пациентов с СД2 типа, получавших глимепирид, уровни маркеров системного воспаления, таких как

ФНО- α , ИЛ-6 и СРБ, были значительно ниже, по сравнению с теми, кто находился на инсулинотерапии [132]. В другом исследовании, где сравнивали монотерапию метформином и глибуридом, только глибурид продемонстрировал способность существенно снижать уровень СРБ в течение короткого периода, составлявшего 3 месяца [133]. Дополнительно глибурид показал способность подавлять экспрессию провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-18, активно участвующих в формировании «цитокинового шторма», а также снижал уровень мРНК в макрофагах [134, 135]. Кроме того, выявлено ингибирование инфламмосомы NLRP-3 в модели заживления переломов [136]. Приведенные данные позволяют предположить, что применение препаратов ПСМ может оказывать положительное влияние на течение COVID-19. Однако результаты исследований в этой области остаются противоречивыми и неоднозначными. На данный момент не проведено РКИ с применением ПСМ и оценкой влияния на исходы и течение COVID-19.

В таблице 2 представлены результаты крупных метаанализов, оценивающих использование ПСМ у пациентов с СД2 типа и COVID-19.

Таблица 2. Анализ совокупных данных метааналитических исследований, посвященных оценке воздействия терапии ПСМ на клинические исходы у пациентов с COVID-19

Первый автор	Количество исследований	Основные результаты
Kan C [137]	5 исследований	Использование ПСМ связано с более низким риском смертности у пациентов с СД2 типа, перенесших COVID-19 (объединенное ОШ = 0,80; 95% ДИ: 0,66–0,96; $p=0,016$).
Nassar M [122]	5 исследований	Прием ПСМ не влияет на смертность (ОР = 0,96, 95% ДИ: 0,54–1,70, $p\leq 0,88$) при сравнении с теми, кто не получал их.
Nguyen NN [124]	21 исследование	Применение ПСМ оказывало нейтральный эффект на смертность (ОШ = 0,92; 95% ДИ: 0,83–1,01).

Han T [127]	5 исследований	Терапия ПСМ снижает летальность (ОШ = 0,93; 95% ДИ: 0,89–0,98, $p=0,004$), но не влияет на частоту комбинированных неблагоприятных исходов (ОШ = 1,48; 95% ДИ: 0,61–3,60, $p=0,384$).
Chen Y [128]	10 исследований	Не наблюдалось существенной разницы смертности при применении ПСМ (объединенное ОШ = 0,97; 95% ДИ: 0,88–1,07; $p=0,56$).

Таким образом, результаты проведенных метаанализов демонстрируют неоднозначные данные относительно влияния ПСМ на исходы COVID-19. Два исследования выявили статистически значимое положительное влияние ПСМ на снижение уровня смертности среди пациентов с COVID-19. В то же время три других метаанализа не обнаружили существенной связи между применением ПСМ и улучшением клинических исходов, что свидетельствует о нейтральном эффекте данной группы препаратов в контексте COVID-19. Эти противоречивые данные подчеркивают необходимость дальнейших исследований для более точного определения роли ПСМ в лечении пациентов с коронавирусной инфекцией.

1.2.3 Тиазолидиндионы

Тиазолидиндионы представляют собой группу ССП, основным механизмом действия которых является снижение инсулинорезистентности [138]. Инсулинорезистентность, как известно, играет значительную роль в усилении воспалительных реакций в организме, что сопровождается повышением уровня таких маркеров воспаления, как СРБ, ИЛ-6 и ФНО- α [139]. Кроме того, инсулинорезистентность способствует ухудшению сердечно-сосудистого профиля, увеличивая риск развития атеросклероза и тромботических осложнений за счет повышения уровня фибриногена и ингибитора активатора плазминогена (РАI-1) [140].

Учитывая эти данные, предполагается, что тиазолидиндионы могут обладать не только сахароснижающим, но и противовоспалительным действием. Это подтверждается исследованиями, в которых было показано снижение уровня СРБ уже в первые недели после начала терапии [141]. Так, прием пиоглитазона (30–45

мг/день) в течение 3 месяцев значительно снижал уровни ИЛ-6 и ФНО- α у пациентов с инсулинорезистентностью. Препарат также подавлял выработку провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8) и стимулировал секрецию противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) в астроцитах [142, 143]. Эти свойства позволяют рассматривать тиазолидиндионы, и, в частности пиоглитазон, не только как средства для коррекции углеводного обмена, но и как препараты с потенциальным противовоспалительным действием. На данный момент не проведено РКИ с применением тиазолидиндионов и оценкой влияния на исходы и течение COVID-19.

В таблице 3 приведены сводные данные крупных метаанализов, посвященных изучению применения тиазолидиндионов у пациентов с СД2 типа на фоне COVID-19.

Таблица 3. Влияние тиазолидиндионов на течение и исход COVID-19 по результатам метаанализов

Первый автор	Количество исследований	Основные результаты
Nguyen NN [124]	8 исследований	Применение тиазолидиндионов оказывало нейтральный эффект на смертность (ОШ = 0,90; 95% ДИ: 0,71–1,14).
Chen Y [128]	5 исследований	Не наблюдалось существенной разницы смертности при применении тиазолидиндионов (объединенное ОШ = 1,00; 95% ДИ: 0,9-1,1; p=0,96).

Таким образом, анализ доступных данных свидетельствует о том, что использование тиазолидиндионов в большинстве случаев не оказывает значительного влияния на течение и исходы COVID-19, демонстрируя преимущественно нейтральный эффект.

1.2.4 Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа являются классом ССП, имеющим механизмы, оказывающие кардио- и нефропротективное действие. Эта группа ССП доказала протективные эффекты в больших РКИ, таких как EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced, EMPEROR-Preserved, CANVAS, CREDENCE, DECLARE-TIMI 58, DELIVER, DAPA-CKD, DAPA-HF [144-146]. Ингибиторы НГЛТ-2 обладают плеiotропными эффектами, такими как улучшение функции эндотелия и снижение уровня воспалительных маркеров (ферритин, ИЛ-6, СРБ), что может снизить риск возникновения «цитокинового шторма» и тромбозомболических осложнений при COVID-19 [147].

Данная группа препаратов демонстрирует значимый противовоспалительный потенциал и способность улучшать функцию эндотелия, что было подтверждено в ходе экспериментальных и клинических исследований. Множество исследований демонстрируют, что иНГЛТ-2 эффективно снижают количество воспалительных клеток в атеросклеротических бляшках, подавляют экспрессию матричной РНК, связанной с СРБ и моноцитарным хемоаттрактантным белком-1 (MCP-1), а также уменьшают уровень провоспалительных цитокинов [148, 149]. Основным механизмом, способствующим улучшению функции эндотелия, является снижение окислительного стресса, которое возникает вследствие ингибирования реабсорбции глюкозы и модификации метаболических путей, включая активацию окисления липидов при одновременном подавлении гликолитического пути. [150]. Вместе с тем, следует учитывать, что терапия иНГЛТ-2 сопряжена с определенными рисками, среди которых наиболее клинически значимыми являются генитальные инфекции, развитие диабетического кетоацидоза и острое повреждение почек [148].

Исследование DARE-19, опубликованное в The Lancet Diabetes & Endocrinology в 2021 году, показало, что дапаглифлозин незначительно снижает риск органной дисфункции или смерти у пациентов с COVID-19 (11,2% против 13,8% в плацебо; OR = 0,80; p=0,17). Летальность составила 6,6% в группе

дапаглифлозина и 8,6% в плацебо ($OR = 0,77$). Серьезные нежелательные явления встречались реже в группе дапаглифлозина (10,6% против 13,3%). На основании результатов данного исследования сделан вывод о том, что дапаглифлозин безопасен, но не обеспечивает значимого улучшения исходов при COVID-19 [151].

Результаты проведенных метаанализов демонстрируют неоднозначные данные относительно влияния иНГЛТ-2 на исходы COVID-19. Так, в метаанализе проведенном Nguyen N.N. и соавт. у пациентов, получавших данный класс препаратов, наблюдалась тенденция к снижению вероятности наступления летального исхода ($ОШ = 0,60$; 95% ДИ = 0,40–0,88) [124]. Подобные сведения сообщаются и по данным других метаанализов. Например, в работах Zhan K. и Chen Y., так же прослеживается связь между спадом риска смерти и амбулаторным приемом иНГЛТ-2 [125, 128]. В исследовании, целью которого являлось изучение вклада применения иНГЛТ-2 до госпитализации на исходы коронавирусной инфекции, доказано уменьшение частоты летальных исходов от COVID-19 при использовании глифлозинов [152]. Данной проблемой занимались ученые со всего мира. Так, группы китайских и немецких ученых в 2022 и 2023 гг., соответственно, сообщили о сокращении шансов смертельного исхода при приеме иНГЛТ-2 [153, 154]. Согласно результатам исследования, проведенного группой Nan T. и соавт., применение иНГЛТ-2 не оказывало статистически значимого влияния ни на показатели летальности, ни на частоту развития неблагоприятных исходов заболевания [127]. Аналогичные выводы были сделаны Nassar M. с коллегами, которые также не обнаружили существенных различий в уровне смертности между пациентами, получавшими терапию иНГЛТ-2, и контрольной группой ($OR = 0,82$; 95% ДИ: 0,65-1,04; $p=0,11$). Кроме того, в данном исследовании не было выявлено статистически значимых различий по таким показателям, как частота госпитализаций в ОРИТ или необходимость проведения ИВЛ. Вместе с тем, следует отметить, что пациенты, получавшие терапию иНГЛТ-2, достоверно реже нуждались в госпитализации по поводу COVID-19 ($OR = 0,89$; 95% ДИ: 0,84-0,95; $p<0,001$) [122]. Эти противоречивые данные подчеркивают необходимость

дальнейших исследований для более точного определения роли иНГЛТ-2 в лечении пациентов с коронавирусной инфекцией.

1.2.5 Ингибиторы дипептидилпептидазы 4

Дипептидилпептидаза-4 (ДПП-4) расщепляет инкретины (глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулиотропный полипептид (ГИП)), регулирующие секрецию инсулина и глюкагона. Ингибиторы ДПП-4 (иДПП-4) повышают уровень инкретинов, снижая риск гипогликемии, что актуально при COVID-19 [155–157]. ДПП-4 также модулирует иммунный ответ, влияя на активацию Т-клеток и цитокиновый каскад. Поскольку тяжелое течение COVID-19 связано с гипериммунным ответом (ОРДС, повреждение лёгких), иДПП-4 могут оказывать протективное действие, подавляя избыточное воспаление [157, 158]. Однако, рецепторы ДПП-4, используются вирусом MERS-CoV для входа в клетки, что может играть и при SARS-CoV-2, хотя основной рецептор иной. Мутации в S-белке SARS-CoV-2, выявленные при филогенетическом анализе, повышают его адаптивность, потенциально расширяя пути проникновения, включая ДПП-4 [159].

Клинические данные о влиянии иДПП-4 на исходы COVID-19 остаются противоречивыми. Так, в декабре 2021 года опубликованы результаты РКИ, проведенного в Израиле, в котором оценивалась эффективность линаглиптина у 64 пациентов с COVID-19. В группе линаглиптина медианное время до улучшения составило 7 дней vs 8 дней при стандартной терапии ($p=0,49$). Летальность была ниже (15,6% vs 25,0%; ОШ=0,56), но исследование прекращено досрочно из-за снижения заболеваемости COVID-19 [160].

Далее в 2022 году проведено РКИ с участием 73 пациентов с COVID-19 и гипергликемией, разделенных на группы линаглиптина с инсулином (LI) и только инсулина (I). В группе LI уровни глюкозы были ниже ($p < 0,05$), ИВЛ потребовалась реже (3 против 12 пациентов; ОР = 0,258; $p=0,009$), а смертность через 30 дней составила 2 против 6 случаев ($p=0,139$). Комбинация линаглиптина с инсулином

снизила риск ИВЛ на 74% и улучшила гликемический контроль без повышения риска гипогликемии [161].

Согласно результатам метаанализа, включающего данные 11 исследований, применение иДПП-4 было достоверно связано со снижением показателей летальности (ОШ составило 0,75; 95% ДИ: 0,56–0,99; $p < 0,05$) [162]. Сходные выводы были получены и в более масштабных метааналитических обзорах. В частности, исследовательская группа из Китая также продемонстрировала статистически значимое снижение смертности на фоне терапии иДПП-4 (объединённое ОШ = 0,88; 95% ДИ: 0,78–1,00; $p = 0,04$) [128]. Тенденцию к снижению риска наступления летального исхода при приеме иДПП-4 подтверждают и немецкие ученые [154]. Однако в научной литературе встречается и противоположная информация. Например, в крупном метаанализе 18 исследований наблюдается ассоциация между применением иДПП-4 и повышением риска внутрибольничной смерти от COVID-19 (ОШ = 1,23; 95% ДИ = 1,07–1,42) [124]. Кроме того, использование иДПП-4 также может отрицательно повлиять на риск госпитализации, перевода в ОРИТ и необходимости инициации ИВЛ, повышая вероятность наступления этих событий [122]. В то же время ряд авторов заявляет о нейтральном влиянии догоспитального приема иДПП-4 на течение и исход коронавирусной инфекции [125, 127]. Таким образом, вывод об эффективности и безопасности применения данной группы ССП в ходе COVID-19 остается неоднозначным и требует дальнейшего изучения.

1.2.6 Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1

Крупные клинические исследования, такие как LEADER, SUSTAIN-6, PIONEER-6 и REWIND, доказали, что арГПП-1 не только снижают уровень глюкозы, но и защищают сердце и сосуды, что делает их важными для пациентов с СД2 типа и ожирением. Кроме того, эти препараты обладают дополнительными положительными эффектами, влияющими на различные процессы в организме [163, 144]. Так, арГПП-1 обладают противовоспалительным действием, подавляя NF-κB-зависимый цитокиновый ответ, что особенно важно при "цитокиновом

шторме" [164,165]. У пациентов с СД2 и ожирением арГПП-1 достоверно снижают уровни ИЛ-1 β и ФНО- α по сравнению со стандартной терапией [165,166]. Подробное описание молекулярных механизмов, лежащих в основе противовоспалительного и антиоксидантного действия арГПП-1, представлено в главе 1.3. На данный момент рандомизированные клинические исследования, посвященные применению арГПП-1 у пациентов с COVID-19, отсутствуют.

В большинстве крупных метаанализов, изучавших влияние догоспитальной терапии арГПП-1 на течение и исход COVID-19, отмечается благоприятная тенденция. Так, в исследовании Nguyen N.N. и соавт. отмечено снижение риска наступления летального исхода при применении данного класса препаратов (ОШ = 0,51; 95% ДИ = 0,37–0,69) [124]. В метаанализе 7 исследований демонстрируется положительный вклад и на другие исходы: применение арГПП-1 статистически значимо снижало риск смертности (ОР = 0,56; 95% ДИ = 0,42–0,73; $p < 0,001$), необходимости перевода в ОРИТ и на ИВЛ (ОР = 0,79; 95% ДИ = 0,69–0,89; $p < 0,001$), а также частоту госпитализаций (ОР = 0,73; 95% ДИ = 0,54–0,98; $p = 0,04$). Схожие данные сообщаются и в ряде других метаанализов [125, 128, 153, 154]. Однако в исследовании Han T. и соавт. выявили нейтральное воздействие амбулаторной терапии арГПП-1 на течение коронавирусной инфекции, не подтвердился статистически значимый вклад в отношении смертности (ОШ = 0,92; 95% ДИ: 0,80–1,04; $p = 0,190$) и неблагоприятных исходов (ОШ = 0,86; 95% ДИ: 0,51–1,44; $p = 0,558$) при COVID-19 [127]. Таким образом, согласно данным большинства метаанализов, использование арГПП-1 оказывает благоприятное влияние на течение и исходы COVID-19. Эти препараты могут способствовать улучшению клинических результатов, что делает их перспективным вариантом для включения в схемы лечения пациентов с COVID-19, особенно на фоне СД или других метаболических нарушений.

1.2.7 Ингибиторы альфа-глюкозидазы – акарбоза

Акарбоза — это препарат из группы ингибиторов альфа-глюкозидазы, замедляющий усвоение глюкозы, воздействуя на ферменты в щеточной каемке

энтероцитов. Это приводит к снижению постпрандиального скачка уровня глюкозы. Хотя в мировой практике такие препараты применяются редко, в Китае они получили широкое распространение.

Одним из потенциальных свойств акарбозы является ее способность оказывать противовирусное действие в кишечнике. Исследования, проведенные Feng Q. и соавт., показали, что акарбоза способна блокировать распространение энтеровируса 71 (EV71) из кишечника в другие части организма [167]. Другое исследование, выполненное Dang M. и соавт., выявило, что акарбоза не только подавляет активность клеточных рецепторов, связанных с гликозилированными вирусами, но и конкурентно блокирует каньонную область вириона EV71, препятствуя его распространению [168]. Также высказываются гипотезы о том, что акарбоза может влиять на течение COVID-19 за счет ингибирования гликозилирование АПФ-2. Кроме того, препарат может оказывать положительное влияние на иммунную систему через модуляцию кишечного микробиома [169].

Несмотря на теоретическую пользу, на сегодняшний день отсутствуют крупные рандомизированные клинические исследования, посвященные оценке эффективности и безопасности акарбозы при COVID-19. В одном из метаанализов, проведенном Nguyen N.N. и соавт., установлено, что прием ингибиторов альфа-глюкозидазы, включая акарбозу, не оказывал значимого влияния на смертность от COVID-19 (ОШ = 0,61; 95% ДИ: 0,26–1,45) [124]. Однако в проспективном исследовании Li J и соавт. отметили, что использование акарбозы в стационаре ассоциировалось с более высокой выживаемостью среди пациентов с COVID-19: из 57 госпитализированных 52 (91,2%) были успешно выписаны [170]. Таким образом, имеющиеся данные не позволяют сделать однозначных выводов, а акарбоза остается перспективным препаратом для дальнейшего изучения в контексте лечения COVID-19.

1.2.8 Инсулин

Инсулин традиционно считается основным препаратом для использования в неотложных и тяжелых состояниях, включая случаи развития пневмонии и ОРДС.

В связи с этим многие специалисты рекомендуют назначать инсулинотерапию пациентам с СД2 типа, инфицированным SARS-CoV-2, особенно при тяжелых и критических формах заболевания [25,171, 172]. Однако применение инсулина сопряжено с риском развития гипогликемии, которая часто встречается у пациентов, находящихся в ОРИТ [173, 174].

Кроме того, исследования указывают на возможные нежелательные эффекты инсулина, связанные с усилением воспалительных процессов. В частности, было показано, что инсулин способен повышать уровень провоспалительных цитокинов, которые вырабатываются активированными макрофагами *in vitro* в условиях липополисахарид-индуцированного сепсиса [175]. Это подчеркивает необходимость тщательного мониторинга и индивидуального подхода при назначении инсулинотерапии, особенно у пациентов с тяжелыми инфекционными заболеваниями, такими как COVID-19.

В вышеописанном РКИ 2022 года сравнивали комбинацию линаглиптина (5 мг) с инсулином (группа LI) и монотерапию инсулином (группа I) у пациентов с COVID-19. Результаты показали, что в группе I чаще требовалась ИВЛ (12 пациентов против 3 в группе LI; ОР = 0,258; 95% ДИ = 0,092–0,719; $p = 0,009$). Однако различий в длительности госпитализации (12 ± 1 день в группе I против 10 ± 1 день в группе LI; $p = 0,343$) и 30-дневной летальности (6 случаев в группе I против 2 в группе LI; $p = 0,139$) выявлено не было. Таким образом, добавление линаглиптина снижало потребность в ИВЛ, но не влияло на сроки госпитализации или смертность [161].

Ввиду широкого применения инсулинотерапии накоплено большее количество данных метаанализов по влиянию инсулинотерапии на течение и исход COVID-19 (таблица 4).

Таблица 4. Метааналитические данные о взаимосвязи инсулинотерапии с клиническими исходами при COVID-19

Первый автор	Количество исследований	Основные результаты
Nguyen NN [124]	33 исследования	Применение инсулина ассоциировалось с повышенной смертностью (ОШ=1,7; 95% ДИ=1,33–2,19).
Chen Y [128]	14 исследований	Использование инсулина ассоциировано с высоким риском смерти (скорректированное ОШ=1,38; 95% ДИ=1,24-1,54, $p<0,001$).
Zhan K [125]	28 исследований	Лечение инсулином увеличивает риск смерти и госпитализации в ОРИТ (ОШ = 1,52; 95% ДИ=1,32-1,75 и ОШ = 2,32; 95% ДИ = 1,34–4,01 соответственно).
Zhu Z [153]	31 исследований	Использование инсулина ассоциировалось с высоким риском неблагоприятных исходов.
Kastora S [176]	57 801 пациента	Использование инсулина увеличивает риск смерти (ОР=2,80; 95% ДИ= 2,29-3,44, $p<0,001$).
Hariyanto TI [177]	24 исследования	Применение инсулина связано с неблагоприятными исходами (ОШ=2,06; 95% ДИ= 1,70–2,48, $p < 0,001$), увеличивает риск инфицирования COVID-19 (ОШ=1,70; 95% ДИ= 1,40–2,08, $p<0,001$), тяжелого течения заболевания (ОШ 2,30; 95% ДИ=1,60–3,30, $p < 0,001$) и смертности (ОШ=2,14; 95% ДИ= 1,47–3,10, $p < 0,01$).
Wang W [178]	6 исследований	Лечение инсулином ассоциировано с высоким риском смерти у пациентов с диабетом с COVID-19 (ОШ=2,59, 95% ДИ=1,66-4,05; $p<0,001$).
Schlesinger S [154]	26 исследований	Использование инсулина связано с увеличением риска смерти, связанной с COVID-19, на 33% (суммарное ОР= 1,33; 95% ДИ=1,18-1,49).

Обобщая результаты проведенных метаанализов, можно сделать вывод, что использование инсулина в лечении пациентов с COVID-19 ассоциируется с повышенной вероятностью развития тяжелых форм заболевания и

неблагоприятных исходов. Эти данные подчеркивают необходимость осторожного подхода к назначению инсулинотерапии у пациентов с СД2 типа и поиска альтернативных стратегий управления гликемией, особенно в условиях пандемии.

1.3 Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 как потенциальный компонент патогенетической терапии COVID-19: экстрагликемические механизмы

По данным литературы известно, что арГПП-1 оказывают несколько полезных плеiotропных эффектов, выходящих за рамки гликемического контроля [179, 180]. Одним из них является системный противовоспалительный эффект, который опосредуется ингибирующим действием данного класса препаратов на высвобождение цитокинов за счет их влияния на сигнальными пути NF-κB [181]. Этот противовоспалительный эффект арГПП-1 теоретически может притупить чрезмерную воспалительную реакцию, вызванную вирусом SARS-CoV-2.

Противовоспалительный аспект арГПП-1 хорошо продемонстрирован в исследованиях на животных [182]. Например, показано, что введение лираглутида при липополисахаридной эндотоксемии на животных моделях улучшает выживаемость и сосудистую дисфункцию, наряду с благотворным действием на воспалительные и гемостатические параметры [183]. Этот плеiotропный эффект арГПП-1 может быть полезным в контексте лечения COVID-19, поскольку потенциально способен снижать тяжесть вирусной инфекции. NF-κB также является ключевым и центральным медиатором главного сигнала для активации инфламмосомы NLRP3, и функционирует путем стимуляции транскрипционной экспрессии NLRP3 в ответ на многочисленные лиганды и цитокины рецепторов опознавания паттерна [184]. Инфламмосома NLRP3 состоит из NLRP3, связанного апоптоз-ассоциированным Speck-подобным белком, содержащего CARD (домены активации и рекрутирования каспаз) и прокаспазы-1, а также основного регуляторного белка, NIMA-родственной киназы 7 (NEK7) [185]. Ген NLRP3 является прямой мишенью NF-κB, который содержит сайты связывания NF-κB в своей промоторной области. При стимуляции NF-κB рецепторы воспаления

олигомеризуются, активируя прокаспазу 1 путем влияния апоптоз-ассоциированного спайк-подобного белка, что приводит к переходу прокаспазы 1 в каспазу 1, которая расщепляет про-ИЛ-1 β и про-ИЛ-18 в зрелые формы [186]. Следовательно, опосредованная NF- κ B секреция этих провоспалительных цитокинов посредством праймирования NLRP3 свидетельствует об увеличении тяжести заболевания при инфекции SARS-CoV-2. Поскольку арГПП-1 вмешиваются в сигнальные пути NF- κ B, они также могут ослаблять воспаление, опосредованное NLRP3.

Инфекция SARS-CoV-2 через пути, опосредованные NF- κ B, вызывает гипервоспалительное состояние («цитокинов шторм»), сопровождающееся значительными системными нарушениями [187]. К ним относится дисрегуляция железа, проявляющаяся в виде гиперферритинемии, связанной с тяжестью заболевания [188]. Гиперферритинемия индуцирует выработку АФК и способствует окислительному стрессу, что приводит к повреждению митохондрий [189], обуславливающему нарушение функций тромбоцитов. Участие дисфункциональных тромбоцитов в процесс коагуляции увеличивает риск нарушений свертывания крови и образования тромбов, что является одной из основных причин смерти при инфекции SARS-CoV-2 [190]. Поскольку арГПП-1 влияют на сигнальные пути NF- κ B, они также могут индуцировать митохондриальную защиту, приводящую к благоприятным антитромботическим эффектам. Это подтверждается и на экспериментальных моделях *ex vivo*. Так, выявлено, что нативный ГПП-1 (7–36) снижает образование цельных кровяных тромбов в моделях как венозного, так и артериального кровотока, приводя к формированию тромбов меньших размеров [191].

Хорошо известно, что арГПП-1 стимулируют секрецию инсулина β -клетками ПЖ. Инсулин играет ключевую роль в гликозилировании белков [192], а процесс гликозилирования играет важную роль в патогенезе COVID-19. Вирус SARS-CoV-2 использует свой высокогликозилированный тримерный шиповидный белок для связывания с гликопротеином рецептора АПФ-2 клеточной поверхности

и облегчения проникновения в клетку-хозяина [193]. Фактически, гликозилирование рецептора АПФ-2 по определенным аминокислотным остаткам (например, по положению 90) важно для его связывания с шиповидным белком SARS-CoV-2 [193]. Одним из ключевых путей гликозилирования является путь биосинтеза гексозамина [194]. Этот путь частично функционирует как сенсор глюкозы и регулирует клеточный ответ на инсулин, контролируя уровни уридиндифосфат-N-ацетилглюкозамин (УДФ-N-ацетилглюкозамин)-опосредованного гликозилирования мишеней, связанных с активностью инсулина [195]. Путь биосинтеза гексозамина сильно зависит от уровня глюкозы, и его поток значительно увеличивается в некоторых тканях пациентов с диабетом, что приводит к повышению уровня УДФ-N-ацетилглюкозамина и, таким образом, к повышенному гликозилированию. Длительное воздействие высокого уровня глюкозы увеличивает модификации О-связанного бета-N-ацетилглюкозамина (O-GlcNAc) и, следовательно, его биологические эффекты; например, в контексте диабета повышенное гликозилирование O-GlcNAc белков, такое как гликозилирование протеин-киназы В, может привести к усилению гибели β -клеток [196]. Основываясь на этих наблюдениях, можно предположить, что снижение уровня инсулина может увеличить гликозилирование рецептора АПФ2, увеличивая его сродство к шиповидному белку SARS-CoV-2. Таким образом, арГПП-1, помимо их благоприятного эффекта, опосредованного влиянием на сигнальные пути NF- κ B во время инфекции SARS-CoV-2, могут также препятствовать проникновению вируса, уменьшая гликозилирование белков, особенно АПФ-2.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Материалы исследования

В условиях ГБУЗ «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения г. Москвы» проведено проспективно-ретроспективное одноцентровое сравнительное наблюдательное исследование с июля 2021 года по февраль 2022 года. Целевая популяция включена в исследование путем сплошного способа формирования выборки согласно критериям включения и невключения.

Критерии включения:

- Подтвержденная COVID-19, методом полимеразной цепной реакции мазка из носо- и ротоглотки на вирус SARS-CoV2;
- Возраст от 18 до 85 лет;
- Наличие в анамнезе СД2 типа;
- Наличие признаков вирусной пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной клетки;
- Индекс массы тела $> 27,0 \text{ кг/м}^2$;
- Отмена иДПП-4 в основной группе.

Критерии невключения:

- 1) Медулярный рак щитовидной железы в анамнезе, в том числе в семейном; множественная эндокринная неоплазия 2 типа;
- 2) Беременность;
- 3) Наличие выраженной почечной недостаточности (клиренс креатинина менее $30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$);
- 4) Наличие печёночной недостаточности тяжёлой степени;
- 5) Наличие тяжелой ХСН IV функционального класса (в соответствии с классификацией NYHA);
- 6) Признаки острого панкреатита при госпитализации;

7) Желудочно-кишечные расстройства в виде тяжелой диареи и рвоты.

2.1.1. Дизайн исследования

Исследование проводилось на базе ГБУЗ «Городская клиническая больница №52 Департамента Здравоохранения Москвы», временно перепрофилированной для лечения пациентов с COVID-19. В работу включались больные, госпитализированные в эндокринологическое, терапевтическое и кардиологическое отделения. Все лабораторные исследования выполнялись в клинико-диагностической лаборатории №1 учреждения, а компьютерная томография органов грудной клетки - в рентгенологическом отделении той же больницы.

В исследовании участвовали 103 пациента с COVID-19 средней и тяжелой степени, которые были разделены на две группы по типу сахароснижающей терапии. Основная группа (n=53) получала дулаглутид в дозе 1,5 мг подкожно 1 раз в неделю, назначенный в первые 24 часа госпитализации, тогда как контрольная группа (n=50) получала стандартную сахароснижающую терапию без арГПП-1. Терапия арГПП-1 добавлялась к уже существующей сахароснижающей терапии, которая корректировалась с учетом тяжести состояния пациентов. При этом терапия иДПП-4 отменялась в связи нерациональностью комбинации с арГПП-1.

В исследуемых группах оценивались изучаемые параметры при поступлении и далее в двух контрольных точках: на 3-и и 7-е сутки, либо перед выпиской (рисунок 1). На 7-е сутки оценка изучаемых показателей проведена у 85,4% всех госпитализированных (n=88), остальным 14,6% на 5-й, 6-й дни перед выпиской, включенные в анализ (n=15).

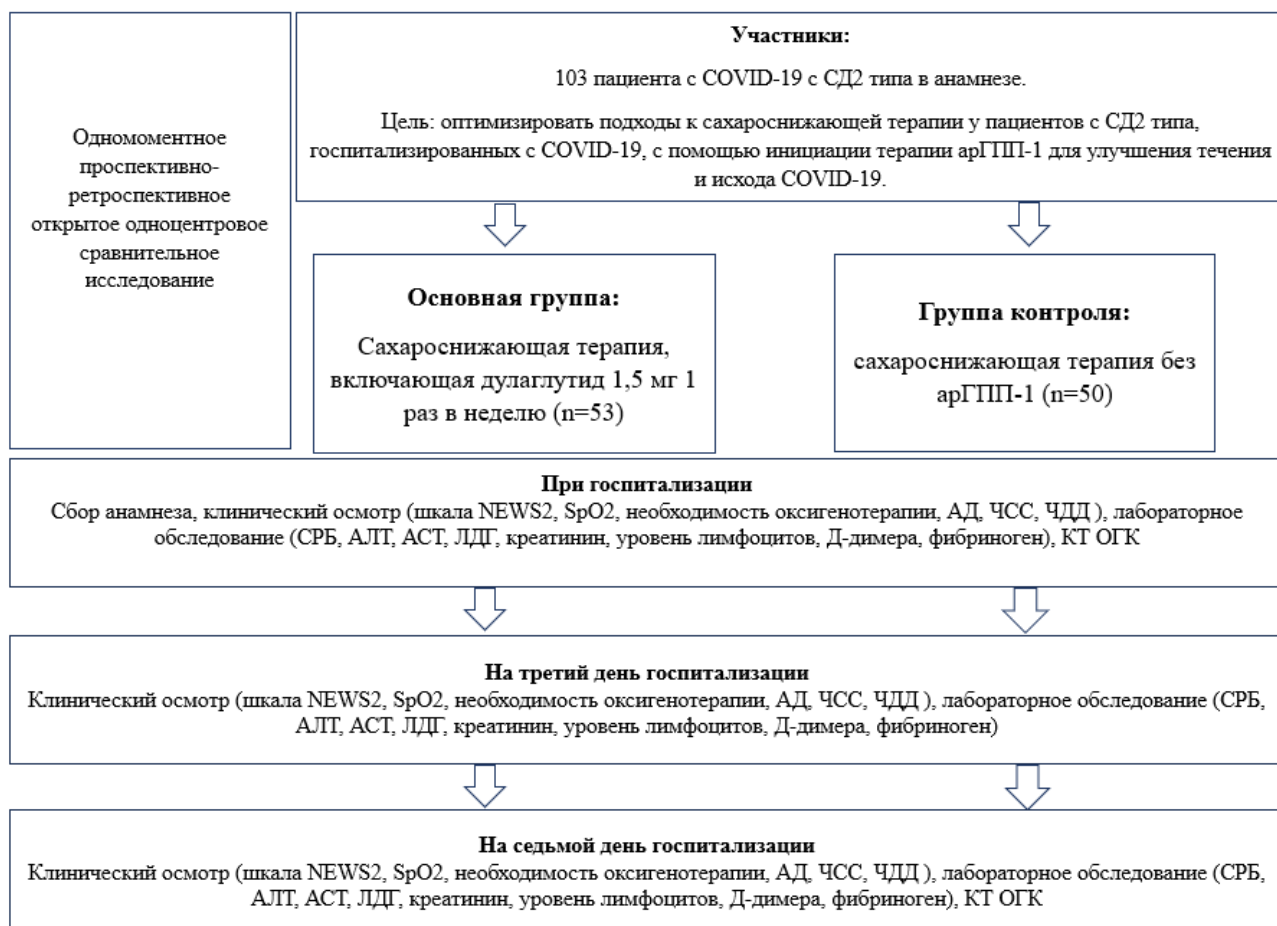


Рисунок 1. Дизайн исследования.

Примечание: АрГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, СРБ — С-реактивный белок, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, NEWS — шкала оценки тяжести состояния пациента, АД — артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЧДД — частота дыхательных движений.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Клиническое обследование

На основании данных объективного осмотра и электронных медицинских карт у пациентов исследовались следующие клинико-anamnestические параметры:

1. Демографические и антропометрические характеристики. Учитывались пол, возраст и индекс массы тела (ИМТ), который рассчитывался по стандартной формуле: масса тела (кг) / (рост - м²). Классификация избыточной массы тела и ожирения осуществлялась в соответствии с общепринятыми критериями.

2. В рамках исследования проводилась всесторонняя оценка коморбидного статуса пациентов с анализом наличия в анамнезе следующих патологий: цереброваскулярные заболевания, перенесённый инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, патология периферических артерий, деменция, хроническая обструктивная болезнь лёгких, бронхиальная астма, системные заболевания соединительной ткани, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронические заболевания печени, СД, гемиплегия, злокачественные опухоли, лейкомия, лимфома и синдром приобретённого иммунодефицита. Для количественной оценки уровня сопутствующей патологии использовался индекс коморбидности Чарлсона (Charlson Comorbidity Index), рассчитываемый с использованием стандартного табличного калькулятора [197]. В соответствии с набранной суммой баллов коморбидность классифицировалась следующим образом: умеренная — 1–5 баллов, выраженная — 6–7 баллов, тяжёлая — 8 баллов и более.

3. Динамическое наблюдение за тяжестью состояния пациентов осуществлялось с применением шкалы NEWS2 (National Early Warning Score 2), которая включает оценку частоты дыхательных движений, уровня сатурации кислорода (SpO_2), необходимости в дополнительной кислородной поддержке, систолического артериального давления, частоты сердечных сокращений, температуры тела, а также наличия когнитивных нарушений или изменений уровня сознания. Интерпретация совокупного балла по шкале осуществлялась следующим образом: значения от 1 до 4 указывали на низкий уровень риска, 5–6 баллов — на средний, а 7 и более — на высокий риск развития неблагоприятных событий.

Данный подход позволил комплексно оценить клиническое состояние пациентов, их коморбидный фон и динамику тяжести состояния в процессе госпитализации.

2.2.2. Лабораторные методы исследования

Все включенные в исследование пациенты при поступлении в стационар проходили стандартную процедуру верификации возбудителя: одновременный забор назального и орофарингеального мазков для последующего молекулярно-

генетического тестирования. Лабораторная диагностика проводилась методом ОТ-ПЦР с детекцией результатов посредством флуоресцентной гибридизации в аккредитованной лаборатории INVITRO, где использовалась отечественная тест-система "Вектор-Бест", соответствующая всем требованиям для выявления генетического материала SARS-CoV-2.

Для объективной оценки клинической динамики выполнено трехэтапное лабораторное мониторинговое исследование, включающее: исходные показатели при госпитализации, промежуточные данные на третьи сутки и контрольные измерения на седьмые сутки стационарного лечения (или перед выпиской). В рамках исследования были проанализированы следующие параметры. Оценка углеводного обмена включала уровень глюкозы в венозной плазме натощак (ГПН), суточный гликемический профиль, основанный на измерениях уровня глюкозы перед основными приёмами пищи (завтраком, обедом, ужином) и перед сном, а также среднесуточную гликемию (ССГ), рассчитанную как среднее арифметическое всех зарегистрированных в течение суток значений глюкозы. В качестве маркеров системного воспалительного ответа рассматривались абсолютное количество лейкоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов, концентрация СРБ, активность ЛДГ, уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ). Показатели коагуляционного статуса включали уровни фибриногена и D-димера. Оценивалась почечная функция путем определения уровня креатинина с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКР-ЕРІ.

Для определения уровня лейкоцитов (референсные значения: $4,0-9,0 \times 10^9/\text{л}$), лимфоцитов ($1,2-3,0 \times 10^9/\text{л}$) и нейтрофилов ($2,0-7,5 \times 10^9/\text{л}$) использовался автоматический гематологический анализатор DXI600 производства Beckman Coulter (США). Уровень СРБ ($0,0-6,0 \text{ мг/л}$) измерялся иммунотурбидиметрическим методом, активность ЛДГ ($0,0-248,0 \text{ ЕД/л}$) определялась с помощью ферментативного колориметрического метода, а концентрация креатинина ($74,0-110,0 \text{ мкмоль/л}$) – кинетическим методом (метод Яффе). Все биохимические исследования проводились на автоматическом анализаторе AU680 Beckman Coulter

(США). Оценка параметров коагулограммы, включая уровень фибриногена (2,76–4,71 г/л), выполнялась клоттинговым методом по Клауссу, а концентрация D-димера (0,0–232,0 нг/мл) определялась иммунотурбидиметрическим методом. Для проведения анализа использовался автоматический коагулометр CS-2100i Sysmex (Япония). Расчет СКФ выполнялся по формуле СКD-EPI с использованием специализированного онлайн-калькулятора Национального почечного фонда (www.nkdep.nih.gov). В расчетах учитывались: уровень креатинина сыворотки (метод Jaffe, норма 74,0–110,0 мкмоль/л), возраст, пол и расовая принадлежность обследуемых. Интерпретация результатов проводилась согласно современной классификации ХБП. Измерение глюкозы венозной плазмы натощак осуществлялось гексокиназным методом на автоматическом анализаторе AU680 (Beckman Coulter, США) с референсными значениями 4,1–6,1 ммоль/л. Суточный гликемический профиль оценивался с использованием портативной глюкометрической системы OneTouch Verio Pro+ (США).

2.2.3. Инструментальные методы исследования

Всем пациентам, включённым в исследование, проводилась мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки (МСКТ ОГК) дважды: при поступлении в стационар и повторно на седьмые сутки госпитализации либо перед выпиской, если продолжительность пребывания в стационаре составляла менее семи дней. Томографические исследования выполнялись на базе рентгенологического отделения ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ» с использованием 64-срезового мультиспирального компьютерного томографа Aquilion Prime (Toshiba Medical Systems, Япония). Параметры сканирования включали толщину среза 0,5 мм и питч-фактор 1,368. Обследование осуществлялось в стандартной позиции пациента: лёжа на спине с поднятыми над головой руками. Для количественной оценки степени поражения лёгочной ткани, обусловленного инфекцией SARS-CoV-2, применялась стандартизированная визуальная шкала: КТ-1 (лёгкая степень) — вовлечение менее 25% лёгочной паренхимы; КТ-2 (умеренная степень) — 25–50%; КТ-3 (тяжёлая степень) — 50–75%; КТ-4 (критическая степень) — поражение более 75% [200].

Классификация степени тяжести COVID-19 и объема поражения легких осуществлялась в соответствии с актуальной на момент проведения исследования версией временных методических рекомендаций Минздрава России по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) (версия 13.1 от 09.11.2021) [198].

Критерии среднетяжелого течения:

- Температура тела $> 38^{\circ}\text{C}$;
- Частота дыхательных движений $> 22/\text{мин}$;
- Одышка при физических нагрузках;
- Изменения при компьютерной томографии (рентгенографии), типичные для вирусного поражения;
- $\text{SpO}_2 < 95\%$;
- С-реактивный белок сыворотки крови $> 10 \text{ мг/л}$.

Критерии тяжелого течения:

- Частота дыхательных движений $> 30/\text{мин}$;
- $\text{SpO}_2 \leq 93\%$;
- Снижение уровня сознания, ажитация;
- Нестабильная гемодинамика (систолическое АД менее 90 мм.рт.ст. или диастолическое АД менее 60 мм.рт.ст.);
- Изменения в легких при компьютерной томографии (рентгенографии), типичные для вирусного поражения.

Все пациенты получали индивидуализированное лечение COVID-19 на основании стандартного протокола, изложенного в вышеуказанных рекомендациях.

2.2.4. Статистический анализ базы данных

Первичная обработка и систематизация данных осуществлялись с использованием программы Microsoft Office Excel 2017 (Microsoft Corp., США), в которую была сформирована электронная база. Статистический анализ проводился с применением пакета IBM SPSS Statistics версии 26 (StatSoft Inc., США). На начальном этапе анализа проверялась нормальность распределения количественных данных. В зависимости от объема выборки применялись

различные методы: для групп с числом наблюдений более 50 использовался критерий Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса, тогда как для менее многочисленных выборок — критерий Шапиро–Уилка. В дополнение к этим тестам учитывались значения коэффициентов асимметрии и эксцесса, а также осуществлялась визуальная оценка формы распределения с помощью гистограмм.

Формат представления количественных данных определялся характером их распределения. В случае нормального распределения показатели описывались как среднее значение с соответствующим стандартным отклонением ($M \pm SD$). При отклонении распределения от нормального данные приводились в виде медианы и интерквартильного размаха [Me (IQR)]. Качественные переменные описывались с использованием абсолютных и относительных частот (абсолютное значение и процентное соотношение). Для сравнения количественных переменных между группами применялись: t -критерий Стьюдента — при соблюдении условий нормальности распределения, и U -критерий Манна–Уитни — при наличии отклонений от нормального распределения. Сопоставление качественных признаков осуществлялось с использованием критерия χ^2 -Пирсона (для таблиц сопряженности 2×2), либо точного критерия Фишера в случаях, когда ожидаемая частота в одной или нескольких ячейках была менее пяти наблюдений. Для анализа взаимосвязанных выборок при сравнении трёх временных точек применялся критерий Фридмана с последующим *post-hoc* анализом, с учётом коррекции на множественные сравнения с использованием критерия Данна. При парных сравнениях между двумя этапами использовался критерий Уилкоксона.

Оценка прогностической ценности количественных параметров и вероятность неблагоприятных исходов осуществлялись с помощью ROC-анализа (Receiver Operating Characteristic). Применение данного метода позволило определить оптимальное пороговое значение (*cut-off*), обеспечивающее наилучшие показатели чувствительности (Se) и специфичности (Sp). Эффективность прогностической модели оценивалась по площади под ROC-кривой (AUC) с указанием стандартной ошибки, 95% доверительного интервала (ДИ) и уровня статистической значимости.

Для анализа различий в относительных величинах использовался расчёт отношения шансов (odds ratio, ОШ), характеризующего соотношение вероятностей наступления неблагоприятного исхода в группе с наличием фактора риска по сравнению с группой без него. Статистическая значимость различий оценивалась с применением критерия χ^2 . Значения $p \leq 0,05$ интерпретировались как статистически значимые различия.

2.2.5. Этическая экспертиза

Исследование проведено в соответствии с этическими нормами, утверждёнными Межвузовским комитетом по этике Ассоциации медицинских и фармацевтических вузов (протокол №12-22 от 15 декабря 2022 года). Обработка персональных данных осуществлялась с соблюдением требований Федерального закона №152-ФЗ от 27.07.2006 «О персональных данных».

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1. Анализ влияния терапии арГПП-1 на углеводный обмен госпитализированных пациентов с COVID-19 и сахарным диабетом 2 типа

3.1.1. Общая характеристика групп

В исследование было включено 103 пациента, соответствующих критериям отбора. Возраст участников варьировал от 18 до 85 лет, при этом средний возраст составил $62,3 \pm 8,6$ лет. Гендерное распределение было следующим: женщины составили 56,3% от общего числа участников, а мужчины – 43,7%. Согласно классификации возрастов, принятой ВОЗ, категория молодых (от 18 до 44 лет) заняла 2,9% ($n=3$), категория среднего возраста (от 45 до 59 лет) представлена 34% ($n=35$), пациенты пожилого возраста (от 60 до 74 лет, $n=58$) – 56,3%, а пациенты старческого возраста (старше 75 лет, $n=7$) – 6,8%. Все участники исследования имели подтвержденный диагноз СД2 типа. Средняя продолжительность заболевания в когорте составила 8,5 лет с широким диапазоном вариабельности от 3 до 14 лет. Анализ антропометрических показателей выявил, что подавляющее большинство пациентов (91,2%, $n=96$) страдали ожирением различной степени, что подтверждалось значениями ИМТ, превышающими 30 кг/м^2 . Медианное значение ИМТ в исследуемой группе достигло $35,5 \text{ кг/м}^2$ с межквартильным размахом от 31,5 до $40,0 \text{ кг/м}^2$, что соответствует II-III степени ожирения. Наиболее распространенным неинфекционным хроническим заболеванием в общей группе являлась хроническая болезнь почек (ХБП), так, 51 пациент (49,5%) имел ХБП С3а и более, из них 24,3% - ХБП С3б и более. Кроме того у 25 госпитализированных диагностирована ХСН (24,3%), за ней следовали нарушения ритма сердца, представленные фибрилляцией предсердий, частой экстрасистолой предсердного или желудочкового генеза – 12,6% ($n = 13$), далее хронические заболевания легких – 10,6% ($n = 11$), ишемическая болезнь сердца – 9,7%, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки – 7,8% ($n = 8$), онкологические заболевания – 6,7% ($n = 7$) и острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе – 3,9% ($n = 4$). Общая группа наблюдения демонстрировала высокую степень коморбидности с медианой CCI равной 5,0 [4,0; 6,0] баллов. К моменту

госпитализации распределение сахароснижающей терапии среди пациентов было следующим: 81,5% (84 пациента) получали исключительно таблетированные ССП, 11,7% (12 пациентов) находились на комбинированной терапии, включающей пероральные ССП и инсулин, 6,8% (7 пациентов) получали только инсулинотерапию.

У обследуемых пациентов (общая когорта) при поступлении на уровне приемного отделения выявлены следующие лабораторные показатели: медиана СРБ составила 42,9 [24,3; 100,7] мг/л, лейкоцитов - 6,1 [4,7; 7,7] $\times 10^9$ /л, нейтрофилов 3,9 [2,9; 5,6] $\times 10^9$ /л, лимфоцитов - 1,2 [0,8; 1,6] $\times 10^9$ /л, АЛТ - 29,4 [20,2; 46,0] ЕД/л, АСТ - 34,0 [24,7; 47,1] ЕД/л, ЛДГ - 278,9 [229,8; 337,6] ЕД/л, креатинина - 99,5 [82,6; 127,1] мкмоль/л, СКФ - 58 [44,5; 75] мл/мин/1,73м², D-димера - 185,5 [120,5; 304,3] нг/мл, фибриногена - 6,3 [5,4; 7,3] г/л. Результаты КТ ОГК выявили следующее распределение степени поражения легочной ткани в общей группе: у 45,6% пациентов (47 человек) диагностирована легкая степень поражения (КТ1), у 48,6% пациентов (50 человек) наблюдалась умеренная степень поражения (КТ2); среднетяжелая степень поражения (КТ3) была зафиксирована у 5,8% пациентов (6 человек), тяжелая степень поражения легочной ткани (КТ4) не выявлена.

На момент поступления в общей группе медиана SpO₂ составляла 95% [92; 96,5], при этом 34,5% нуждались в инсuffляции кислорода в связи с наличием признаков дыхательной недостаточности, медиана систолического АД – 130 [120; 140] мм.рт.ст., диастолического АД - 80 [70; 80] мм.рт.ст., ЧСС - 82 [78; 90] уд/мин, ЧДД - 18 [17; 19] дв/мин, NEWS2 - 2 [1; 3] балла. По степени тяжести COVID-19 группы на момент поступления сопоставимы: в основной группе 35 пациентов (66%) имели среднетяжелое течение и 18 пациентов – тяжелое (34%), подобное распределение выявлено в группе контроля, где 33 пациента (66%) имели среднетяжелое течение и 17 пациента – тяжелое (34%, p = 1,00).

Таким образом, госпитализированные пациенты с СД2 типа – это пациенты среднего и пожилого возраста, со стажем диабета около 8,5 лет, 18,5% которых получало инсулинотерапию, в 91,2% имевших ожирение, высокий уровень

коморбидности, провоспалительного статуса. При этом каждый второй госпитализированный имел повреждение легочной ткани более 25%, а 35% из них нуждались в инсуффляции кислорода в связи с дыхательной недостаточностью.

В исследовании приняли участие 103 пациента с СД2 типа, которые были рандомизированы на две сопоставимые группы. Основная группа (n=53) получала комбинированную сахароснижающую терапию с добавлением дулаглутида в дозе 1.5 мг подкожно 1 раз в неделю, причем лечение инициировали в первые сутки госпитализации. Выбор данного препарата был обусловлен его доказанной эффективностью и удобством применения (отсутствие необходимости титрации дозы, еженедельный режим введения). Контрольная группа (n=50) получала стандартную терапию без применения препаратов класса арГПП-1 как до, так и во время госпитализации. Исследуемые группы сопоставимы по основным анамнестическим данным (табл. 5).

Таблица 5. Сравнение анамнестических показателей/параметров групп при поступлении

Показатель/параметр	Основная группа (n = 53)	Группа контроля (n = 50)	p-value
Возраст, лет, M $\pm$ SD	61,2 $\pm$ 9,7	63,6 $\pm$ 7,2	0,150
Длительность диабета, лет, Me [Q1; Q3]	8 [2; 13]	10 [4; 15]	0,464
Мужской пол, абс. (%)	22 (41,5%)	23 (46,0%)	0,646
Индекс массы тела $\geq$ 30 кг/м ² , абс. (%)	48 (90,6%)	46 (92,0%)	1,0
Индекс массы тела, кг/м ² , Me [Q1; Q3]	36,4 [33,9; 41,9]	35,1 [32,7; 37,2]	0,06
Гипертоническая болезнь в анамнезе, абс. (%)	51 (96,2%)	44 (88%)	0,153

Инфаркт миокарда в анамнезе, абс. (%)	4 (7,5%)	6 (12,0%)	0,512
Хроническое заболевание легких в анамнезе, абс. (%)	7 (13,2%)	4 (8,0%)	0,527
Онкологическое заболевание в анамнезе, абс. (%)	4 (7,5%)	3 (6,0%)	1,00
Хроническая сердечная недостаточность в анамнезе, абс. (%)	14 (26,4%)	11 (22,0%)	0,601
Нарушения ритма сердца в анамнезе, абс.	8 (15,1%)	5 (10,0%)	0,557
Язвенная болезнь желудка и/или 12-перстной кишки в анамнезе, абс (%)	4 (7,5%)	4 (8,0%)	1,00
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, абс. (%)	3 (5,7%)	1 (2,0%)	0,618
Индекс коморбидности Charlson, балл, Ме [Q1; Q3]	5 [3; 6]	5 [4; 6]	0,262
Таблетированные препараты, абс. (%)	42 (79,2%)	42 (84,0%)	0,132
Метформин, абс. (%)	39 (73,6%)	37 (74,0%)	0,962
Препараты сульфонимочевины, абс. (%)	15 (28,3%)	13 (26,0%)	0,793
Ингибиторы дипептидилпептидазы-4, абс. (%)	7 (13,2%)	12 (24,0%)	0,206

Ингибиторы натрий- глюкозного котранспортера 2-го типа, абс. (%)	14 (26,4%)	6 (12%)	0,083
Комбинированная терапия, абс. (%)	9 (17,0%)	3 (6,0%)	0,124
Инсулинотерапия, абс. (%)	2 (3,8%)	5 (10,0%)	0,261
Стадии ХБП			
C1	9 (17%)	2 (4%)	0,062
C2	23 (43,4%)	17 (34,0%)	0,062
C3a	11 (20,8%)	15 (30,0%)	0,062
C3б	10 (18,9%)	16 (32,0%)	0,062

Особое значение имеет выявленная однородность исследуемых групп по степени поражения легочной ткани, подтвержденная КТ ОГК ($p=0,949$, рис. 2). Важно отметить, что при поступлении в стационар группы также не имели значимых различий по клиническим и лабораторным параметрам (таблица 6).

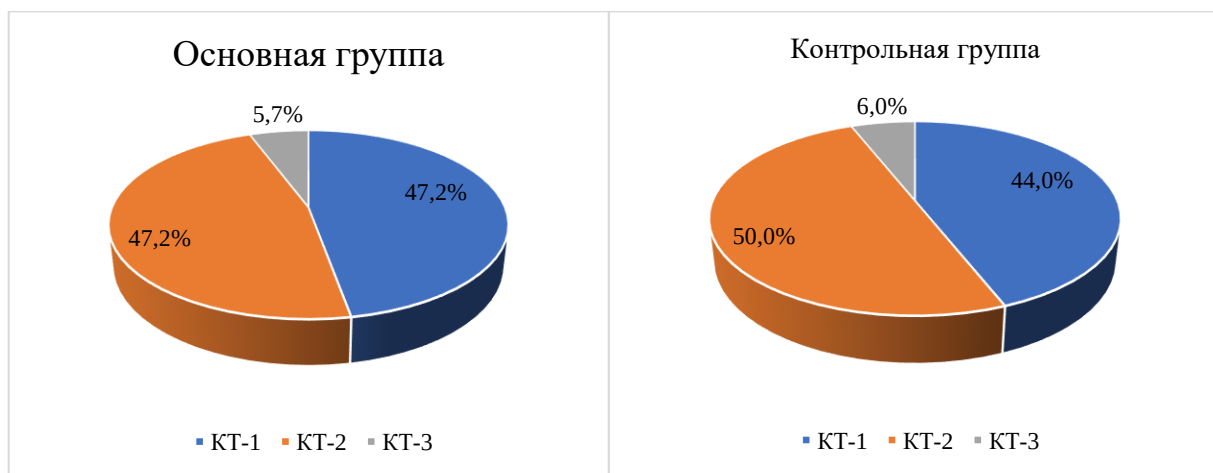


Рисунок 2. Распространенность поражения легочной ткани в исследуемых группах при госпитализации.

Примечание. КТ1 (2, 3) – объем поражения легких по данным компьютерной томографии 1 степени (2 степени, 3 степени).

Таблица 6. Клинические и лабораторные показатели/параметры на момент поступления в стационар

Показатель	Основная группа (n=50)	Группа контроля (n=53)	p
Клинические показатели			
Сатурация, %, Ме [Q1; Q3]	95 [92; 97]	95 [92; 96]	0,559
Систолическое артериальное давление, мм.рт.ст., Ме [Q1; Q3]	130 [120; 140]	130 [120; 140]	0,792
Диастолическое артериальное давление, мм.рт.ст., Ме [Q1; Q3]	80 [70; 87]	80 [70; 80]	0,187
Частота сердечных сокращений, уд/мин., Ме [Q1; Q3]	82 [77; 90]	83 [78; 92]	0,434
Частота дыхательных движений, движений/мин, Ме [Q1; Q3]	18 [17; 19]	18 [17; 19]	0,447
NEWS2, балл, Ме [Q1; Q3]	1 [1; 3]	2 [1; 3]	0,438
Лабораторные показатели			
Гликемия при поступлении, ммоль/л, Ме [Q1; Q3]	10,3 [7,06; 14,06]	8,6 [6,48; 13,6]	0,296
С-реактивный белок, мг/л, Ме [Q1; Q3]	38,3 [18,7; 85,3]	56,8 [30,1; 103,96]	0,128
Аланинаминотрансфераза, ЕД/л, Ме [Q1; Q3]	28,2 [20,4 ;43,1]	31,2 [19,7; 46,6]	0,989
Аспартатаминотрансфераза, ЕД/л, Ме [Q1; Q3]	31,7 [24,3; 42,2]	35,1 [24,9; 49,9]	0,273
Лактатдегидрогеназа, ЕД/л, Ме [Q1; Q3]	280,2 [222,9; 337,5]	273,7 [238,7; 337,7]	0,357

Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$, Ме [Q1; Q3]	6,2 [4,8; 8,5]	5,9 [4,3; 7,0]	0,395
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$, Ме [Q1; Q3]	4,05 [2,8; 6,05]	3,7 [2,9; 5,65]	0,654
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$, Ме [Q1; Q3]	1,2 [0,9; 1,6]	1,2 [0,8; 1,6]	0,561
D-димер, нг/мл, Ме [Q1; Q3]	191 [129; 320]	184 [115; 293,5]	0,261
Фибриноген, г/л, [Q1; Q3]	6,08 [4,95; 7,09]	6,43 [5,62; 7,53]	0,164

При сравнении стартовых схем лечения не выявлено существенных различий в объеме проводимой патогенетической и этиотропной терапии между группами (рис. 3).

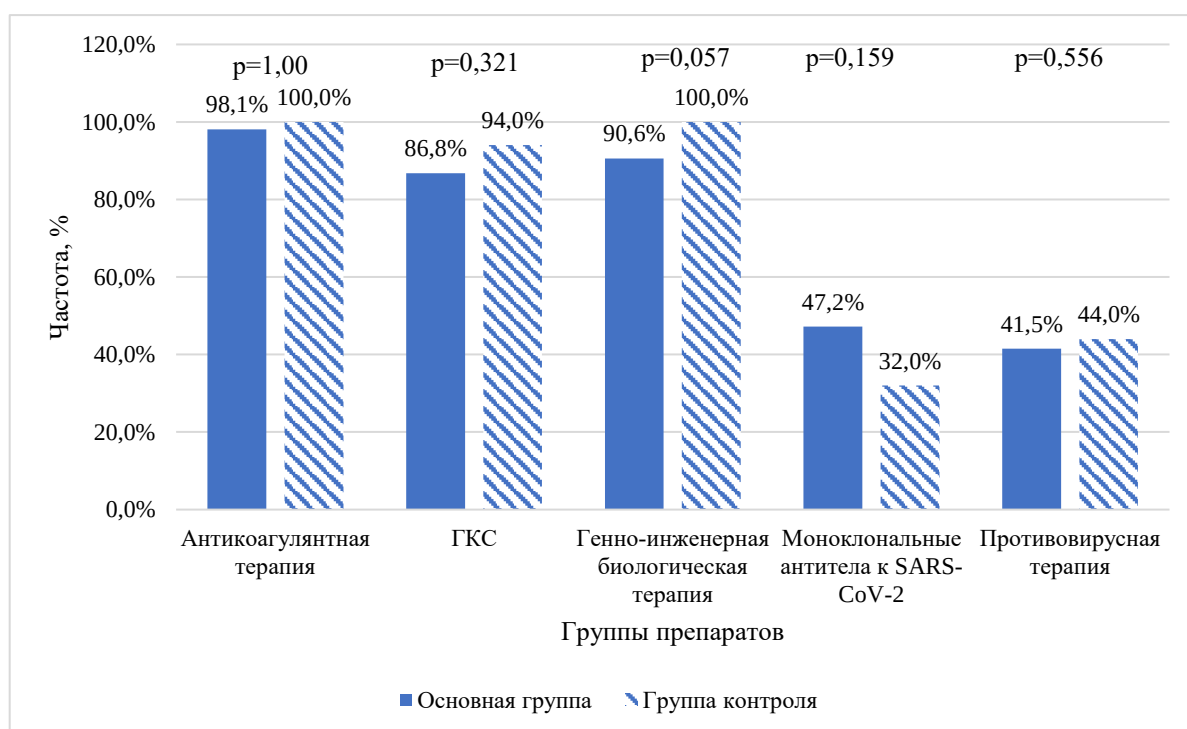


Рисунок 3. Сравнение стартовой терапии между исследуемыми группами

3.1.2. Анализ влияния на углеводный обмен

При поступлении в стационар уровень ГПН был сопоставим между группами: в основной группе медиана составила 10,3 ммоль/л [7,06; 14,06], а в контрольной группе – 8,6 ммоль/л [6,48; 13,6] ($p = 0,296$). В обеих группах в ходе

лечения было достигнуто значимое снижение уровня гликемии. В ходе исследования установлено, что в основной группе наблюдался спад медианного уровня ГПН с исходных 11,0 ммоль/л до 8,2 ммоль/л на 7-й день госпитализации ($p=0,013$), а также достоверное уменьшение ССГ с 11,45 до 9,7 ммоль/л ($p=0,022$). В контрольной группе также зарегистрировано значимое снижение ГПН с 9,3 до 8,1 ммоль/л ($p=0,003$), однако динамика ССГ не достигла статистической значимости ($p=0,147$). При сравнении групп между собой на 1-й день медиана ГПН составила 11,0 ммоль/л [7,4;14,1] в основной группе против 9,3 ммоль/л [7,4;13,3] в контроле ($p=0,598$), а ССГ - 11,45 ммоль/л [8,7;15,2] и 11,5 ммоль/л [9,1;15,1] соответственно ($p=0,985$). На 3-й день в основной группе зафиксированы значения ГПН 9,0 ммоль/л [7,0;10,7] против 10,4 ммоль/л [7,7;13,0] в контроле ($p=0,131$), ССГ - 10,6 ммоль/л [9,1;12,8] и 11,2 ммоль/л [9,2;14,3] ($p=0,263$). К 7-му дню различия между группами по ГПН (8,2 ммоль/л [6,0;9,8] в основной против 8,1 ммоль/л [6,5;9,8] в контроле, $p=0,935$) и ССГ (9,7 ммоль/л [8,3;11,8] против 11,1 ммоль/л [8,7;12,8], $p=0,182$) оставались статистически незначимыми, что отражено на рисунках 4а и 4б. Динамика уровня гликемии в ходе контрольных дней представлена в таблице 7. Высокие значения уровней гликемии во второй половине дня, вероятно, связаны с широким применением ГКС в исследуемых группах и фармакодинамическими особенностями данной группы препаратов.

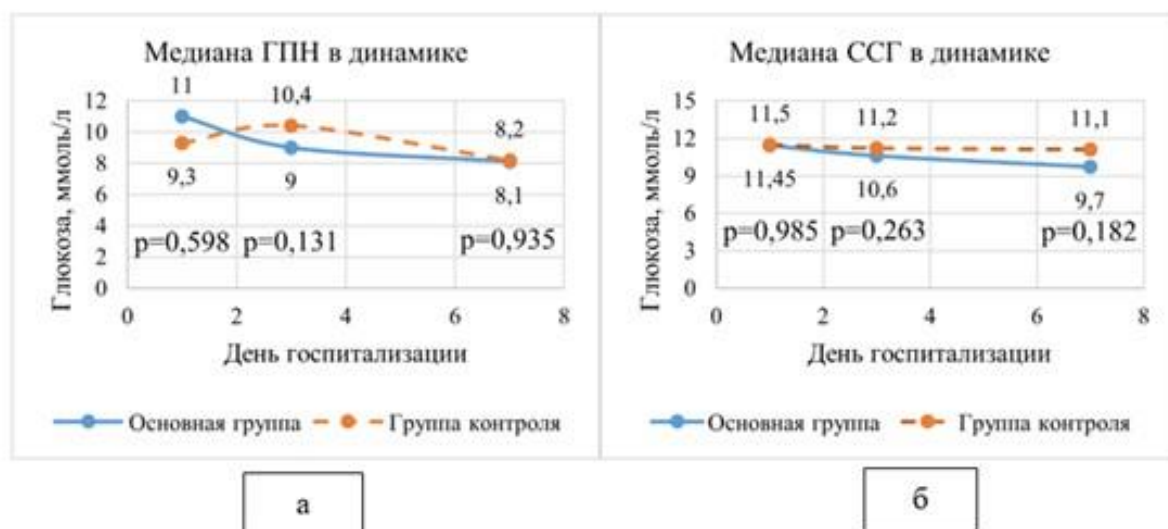


Рисунок 4. Динамика ГПН (а) и ССГ (б) в наблюдаемых группах на разных этапах лечения

В ходе госпитализации пациенты получали разные схемы сахароснижающей терапией, основанные на возможности назначения того или иного препарата с учетом тяжести состояния пациента, предполагаемой эффективности и безопасности. В первый день госпитализации инсулинотерапию получали 69,9% больных, из них впервые инициирована инсулинотерапия у – 65,3%. Так, в первый день госпитализации 24 пациента из основной группы получали базисную инсулинотерапию (45,3%), а в группе контроля – 15 (30,0%, $p=0,11$). В связи с возможностью симптоматического использования болюсная инсулинотерапия применялась чаще в обеих группах: в основной группе 35 человек (66,0%), в контрольной группе – 32 человека (64,0%, $p=0,828$). С учетом относительной безопасности среди пероральных ССП чаще назначались ПСМ: в основной группе 2 человека (3,8%), в группе контроля – 4 (8,0%, $p=0,428$). Примечательно, что терапию метформином получал только один пациент из группы контроля, иДПП-4 назначались только в контрольной группе троим госпитализированным, что составляет 6,0% от группы, иНГЛТ-2 никто из наблюдаемых больных не получал (рисунок 5).

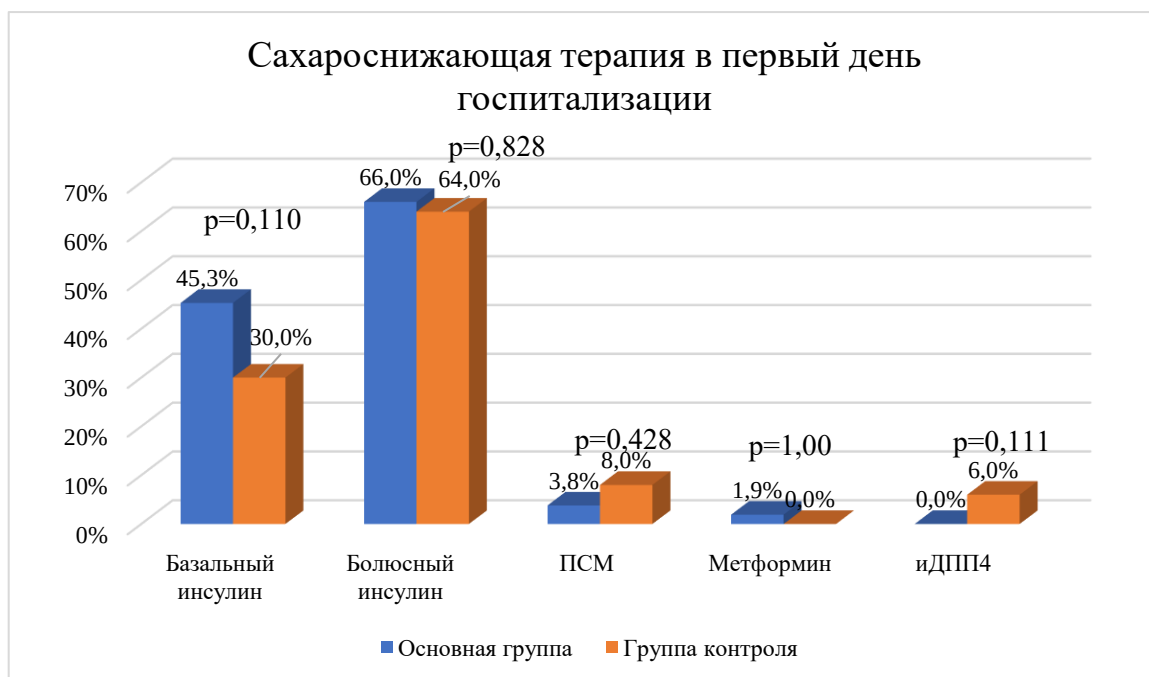


Рисунок 5. Сахароснижающая терапия в первый день госпитализации
Примечание. ПСМ – препараты сульфонилмочевины, иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы-4.

На третий день стационарного лечения применение как базисной, так и болюсной инсулинотерапии получило более широко распространение. Так, в основной группе терапию инсулином в базальном режим получали 52,8% (n=28) больных, а группе контроля – 40% (n=20, p=0,192). Терапия инсулинами короткого и ультракороткого действия назначалась 38 человек из основной группы (71,7%) и 39 человек из группы контроля (78,0%, p=0,462). В исследуемых группах приоритетными в использовании среди пероральных ССП остались ПСМ: в основной группе 3 пациента (5,7%), в контрольной группе – 7 (14,0%, p=0,193), терапию иДПП-4 продолжили получать 3 человека (6,0%) в контрольной группе, по одному человеку (1,9%) из основной группы получали терапию метформином и иНГЛТ-2 (рисунок 6).

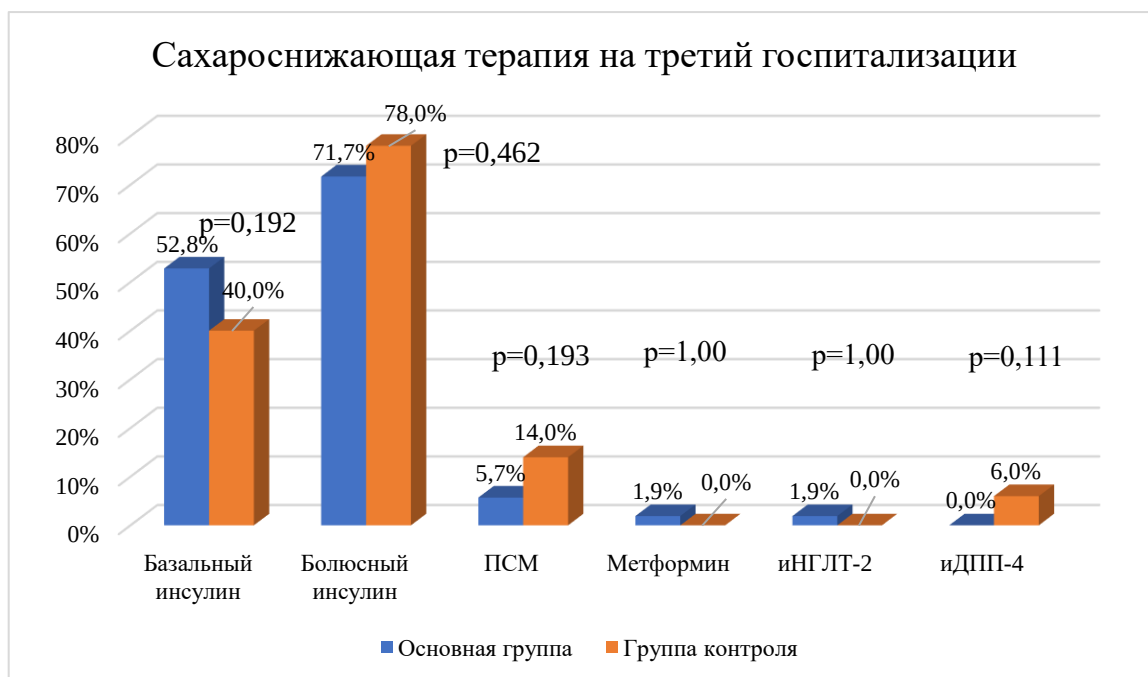


Рисунок 6. Сахароснижающая терапия в первый день госпитализации

Примечание. ПСМ – препараты сульфонилмочевины, иНГЛТ-2 - ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы-4.

К седьмому дню количество наблюдаемых пациентов уменьшилось в связи с выпиской и летальными исходами при равномерном распределении больных в группах (по 44 человека). По частоте назначения базисной инсулинотерапии группы были сопоставимы (22 человека vs 18 человек, 50,0% vs 40,9% соответственно, $p=0,392$), при этом разница по частоте применения болюсной инсулинотерапии статистически достоверна. Так, в основной группе на 7-ой день 33 человека (75,0%) получали терапию инсулинами короткого действия, а в контрольной 40 человек (90,9%, $p=0,047$). На данном этапе госпитализации по 4 человека в обеих группах получали метформин (9,1%, $p=1,0$), в основной группе 6 пациентам назначена терапия ПСМ (13,6%), а в группе контроля – 3 (6,8%, $p=0,484$), иДПП-4 применялись у 3 человек (6,8%) в контрольной группе, а иНГЛТ-2 у двух пациентов в основной группе (4,5%, рисунок 7).

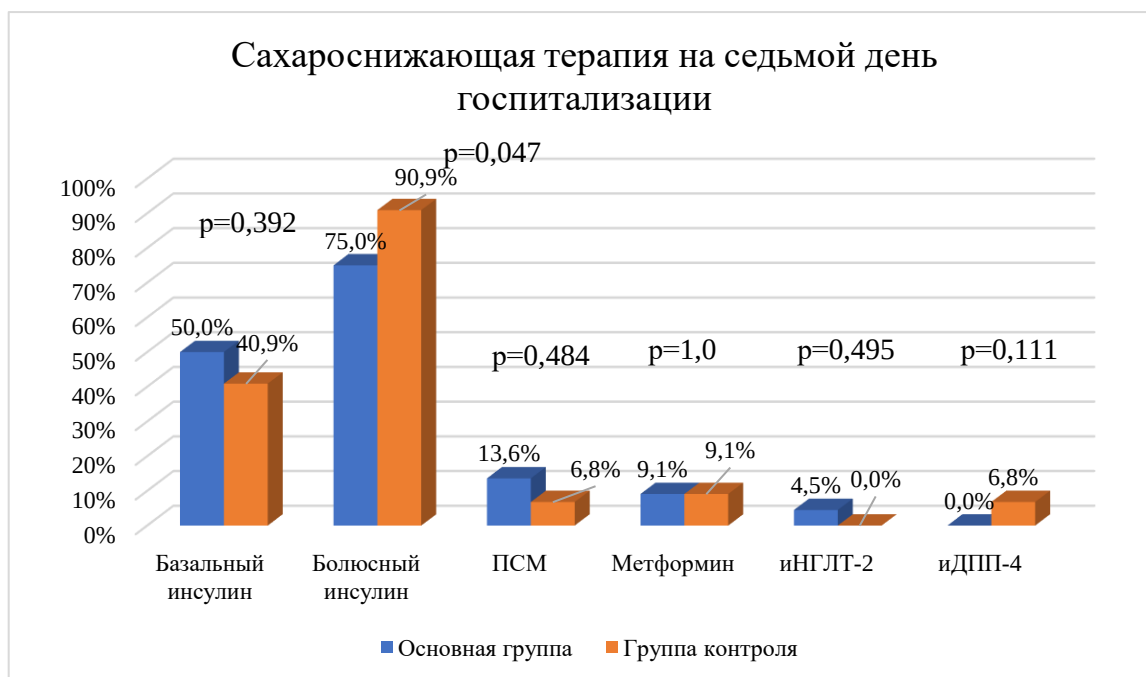


Рисунок 7. Сахароснижающая терапия в первый день госпитализации

Примечание. ПСМ – препараты сульфонилмочевины, иНГЛТ-2 - ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы-4.

Частота назначения инсулинотерапии в основной группе (79,2%; n=42) была ниже, чем в контрольной (90,0%; n=45), однако различие не являлось статистически значимым (p=0,176). Среднесуточные дозы инсулина (в пересчете на кг массы тела) также не различались между группами (0,52 vs 0,55 ЕД/кг; p=0,583). Суточная потребность в базальном инсулине также не демонстрировала значимых различий (35 ЕД против 41 ЕД соответственно, p=0,402). Что касается болюсной инсулинотерапии, то в обеих группах средняя суточная доза составила 24 ЕД (p=0,935).

Структура сахароснижающей терапии, рекомендуемой после выписки в группах неоднородна. Так, в основной группе терапия метформином назначена 47 участникам, в группе контроля – 31 (94,0% против 77,5%, p=0,03), ПСМ – 21 пациенту в основной группе и 19 пациентам в группе контроля (42,0% против 47,5%, p=0,602), иДПП-4 - 3 больным в основной группе, а в контрольной группе 21 больному (6,0% против 52,5%, p<0,001), арГПП-1 – 39 участникам в основной

группе и в группе контроля – 4 участникам (78,0% против 10,0%, $p<0,001$), иНГЛТ-2 – 22 пациентам в основной группе и 5 пациентам в группе контроля (44,0% против 12,5%, $p=0,001$).

Инсулиноterapia назначена 16 больным из основной группы (32,0%) и 14 больным из группы контроля (35,0%, $p=0,764$). Базисная инсулиноterapia инсулинами длительного действия выписана 10 пациентам из основной группы (20,0%) и 5 из группы контроля (12,5%, $p=0,404$). Терапия инсулинами короткого действия или инсулинами ультракороткого действия рекомендована 9 участникам из основной группы (18,0%), 12 участникам из группы контроля (30,0%, $p=0,215$) (рисунок 8). Терапия ИКД в большей части носила симптоматический характер и рекомендована к использованию при выраженном повышении уровня гликемии выше целевых значений.

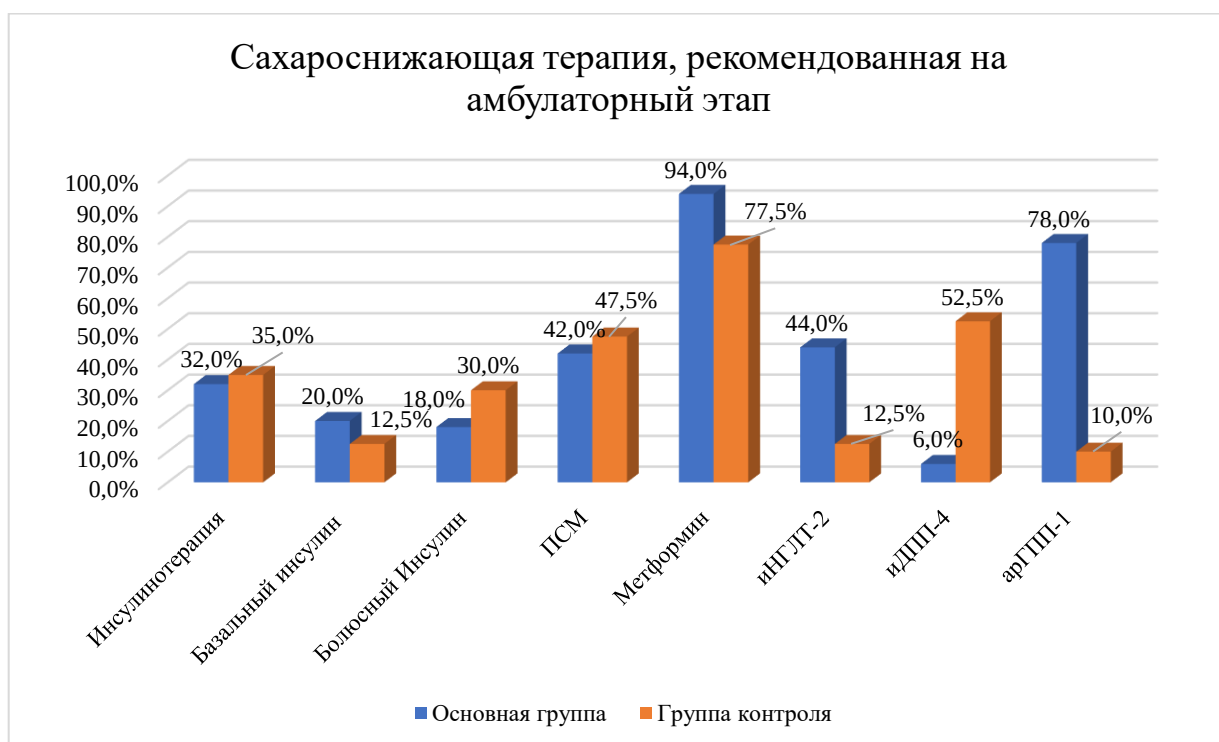


Рисунок 8. Сахароснижающая терапия в первый день госпитализации
Примечание. ПСМ – препараты сульфонилмочевины, иНГЛТ-2 - ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, иДПП-4 – ингибиторы

дипептидилпептидазы-4, арГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1.

Следовательно, терапию, рекомендованную на амбулаторный этап, только пероральными ССП в сочетании с инъекционными препаратами неинсулинового ряда в основной группе получали 34 человек (68,0%), в группе контроля – 26 человек (65,0%, $p=0,764$), комбинированную сахароснижающую терапию в основной группе получали 16 человек (32,0%), в группе контроля – 13 человек (32,5%, $p=0,96$), монотерапию инсулинами получал 1 человек из группы контроля (2,5%, $p=0,444$).

Таким образом, в исследуемых группах достигнута относительная компенсация углеводного обмена вне зависимости от инициации терапии арГПП-1. В ходе госпитализации и при подготовке к выписке схема сахароснижающей терапии претерпела значимые изменения, основанные на возможности назначения классов препаратов с учетом их безопасности и эффективности как на стационарном, так и на амбулаторном этапах.

Таблица 7. Динамика показателей углеводного обмена в контрольных точках (1-й, 3-й и 7-й дни).

Показатели гликемии	Основная группа (n=53)			Группа контроля (n=50)			p- value	Критерий Фридмана для основной группы	Критерий Фридмана для группы контроля
	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3			
Гликемия перед обедом 1	11,0	8,40	15,80	9,40	7,50	14,5	0,232	p = 0,019 p ₁₋₇ = 0,016	p = 0,007 p ₃₋₇ = 0,006
Гликемия перед обедом 3	11,0	8,10	13,30	10,90	8,60	13,2	0,497		
Гликемия перед обедом 7*	9,0	7,75	12,10	9,30	7,05	12,6	0,862		
Гликемия перед ужином 1	13,6	9,50	15,80	12,50	10,2	18,0	0,636	p = 0,039 p ₃₋₇ = 0,04	p = 0,227
Гликемия перед ужином 3	13,45	9,90	15,00	12,40	9,75	15,45	0,706		
Гликемия перед ужином 7*	11,0	8,30	14,20	12,80	9,60	14,8	0,174		
Гликемия перед сном 1	12,8	9,35	16,00	12,40	10,0	17,6	0,398	p = 0,307	p = 0,507
Гликемия перед сном 3	11,2	8,95	13,20	12,30	9,45	14,5	0,197		
Гликемия перед сном 7*	11,0	8,85	15,30	11,80	10,25	14,85	0,398		

*На 7-й день госпитализации, либо перед выпиской.

3.2. Неблагоприятные исходы у госпитализированных пациентов с сахарным диабетом 2 типа и COVID-19: влияние терапии арГПП-1 в качестве компонента патогенетической терапии и вклад в систему прогностических факторов

3.2.1. Влияние на смертность и перевод на ИВЛ

Общая летальность в когорте исследуемых пациентов составила 12,6%, при этом все больные, переведенные на ИВЛ, скончались ($n=13$). Среди госпитализированных, получавших дулаглутид, уровень смертности составил 5,7%, тогда как в контрольной группе этот показатель достигал 20,0%. Таким образом, в контрольной группе неблагоприятный исход наблюдался в 3,5 раза чаще, по сравнению с основной группой ($p=0,038$). При проведении однофакторного анализа выявлено, что начало терапии арГПП-1 у пациентов с СД2 типа, госпитализированных с COVID-19, снижало вероятность летального исхода и необходимости перевода на ИВЛ в 4,2 раза, по сравнению с контрольной группой (ОШ=0,24, 95% ДИ: 0,06–0,93). Связь между смертностью и применением арГПП-1 оценена как умеренная ($V=0,22$).

Для оценки влияния инициации терапии арГПП-1 как защитного фактора проведен анализ, учитывающий другие анамнестические, клинические, лабораторные и инструментальные данные. Целью исследования на данном этапе было определение их вклада в уровень смертности и вероятность перевода пациентов на ИВЛ.

Отбор клинических и лабораторно-инструментальных параметров, оказывающих влияние на летальный исход при COVID-19, проводился на основе анализа ROC-кривых. Для каждого показателя рассчитывалась площадь под кривой (AUC), а также определялось оптимальное сочетание чувствительности и специфичности. После этого участники исследования разделялись на группы в зависимости от наличия или отсутствия конкретного фактора. Для оценки вероятности наступления исхода рассчитывалось ОШ.

Такие факторы, как пол (ОШ=0,78; 95% ДИ: 0,24–2,57, $p=0,771$), наличие в анамнезе инфаркта миокарда (ОШ=1,86; 95% ДИ: 0,35–9,92, $p=0,611$), хронического заболевания легких (ОШ=0,67; 95% ДИ: 0,08–5,69, $p=1,0$), онкологического заболевания (ОШ=1,17; 95% ДИ: 0,13–10,55, $p=1,0$), ХСН (ОШ=3,2; 95% ДИ: 0,96–10,66, $p=0,078$), нарушений ритма сердца ($p=0,364$), язвенной болезни желудка (ОШ=0,99; 95% ДИ: 0,11–8,75, $p=1,0$), ОНМК (ОШ=2,42; 95% ДИ: 0,23–25,15, $p=0,422$), гипертонической болезни (ОШ=1,01; 95% ДИ: 0,11–8,96, $p=1,0$), ожирения (ОШ=0,46; 95% ДИ: 0,09–2,52, $p=0,317$) и стадия ХБП (анализ многопольная таблицы, $p=0,078$) не оказывали статистически значимого влияния на смертность при проведении однофакторного анализа.

Изучено влияние амбулаторной ССТ на шанс летального исхода. Согласно полученным результатам, амбулаторное использование метформина снижало шанс летального исхода в 5,99 раз (ОШ=0,18; 95% ДИ: 0,05–0,57, $p=0,004$), а догоспитальное применение ПСМ (ОШ=1,82; 95% ДИ: 0,54–6,13, $p=0,333$), иДПП-4 (ОШ=1,39; 95% ДИ: 0,34–5,62, $p=0,703$), иНГЛТ-2 (ОШ=2,06; 95% ДИ: 0,56–7,51, $p=0,273$) не ассоциировалось с влиянием на неблагоприятные исходы COVID-19. У пациентов, получавших инсулин как компонент ССТ амбулаторно, наблюдалась тенденция к повышению шанса летального исхода (ОШ=3,39; 95% ДИ: 0,97–11,89, $p=0,061$). Пациенты, которым проводилась монотерапия инсулином (базис-болюсная инсулиноterapia) на амбулаторном этапе, характеризовались высоким шансом смерти (ОШ=12,88; 95% ДИ: 2,48–66,9, $p<0,001$).

Анализированы клинические и лабораторные факторы, способные влиять на риска летального исхода при COVID-19. Отмечается близкая к статистической значимости связь между возрастом и ССИ и летальностью. Точкой «отсечения» возраста являлся порог в 64,5 лет с $AUC=0,67\pm0,07$ (95% ДИ: 0,53–0,81). При возрасте равном или превышающем данное значение прогнозировался высокий риск летального исхода. Чувствительность и специфичность метода составили 61,5% и 65,6% соответственно. Полученная модель статистически значимая

($p=0,045$, рисунок 9А), однако влияние на летальный исход оказалось только близким к значимому (ОШ=3,05; 95%: ДИ 0,92–10,1, $p=0,072$).

На основании однофакторного анализа влияния коморбидной патологии не выявлено прямого вклада отдельной сопутствующей патологии на смертность и перевод на ИВЛ. Однако индекс ССИ повышал шанс летального исхода, но без статистической значимости. Полученное значение индекса ССИ при поступлении $\geq 4,5$ балла с $AUC=0,68\pm 0,08$ с 95% ДИ: 0,53–0,82, статистически значимое и указывает на наличие связи между значением индекса и смертностью ($p=0,04$), однако модель характеризовалась хорошей чувствительностью 76,9% и низкой специфичностью 44,4% (рисунок 9Б), а шанс летальности повышался незначимо (ОШ=2,66; 95% ДИ: 0,69–10,34, $p=0,229$).

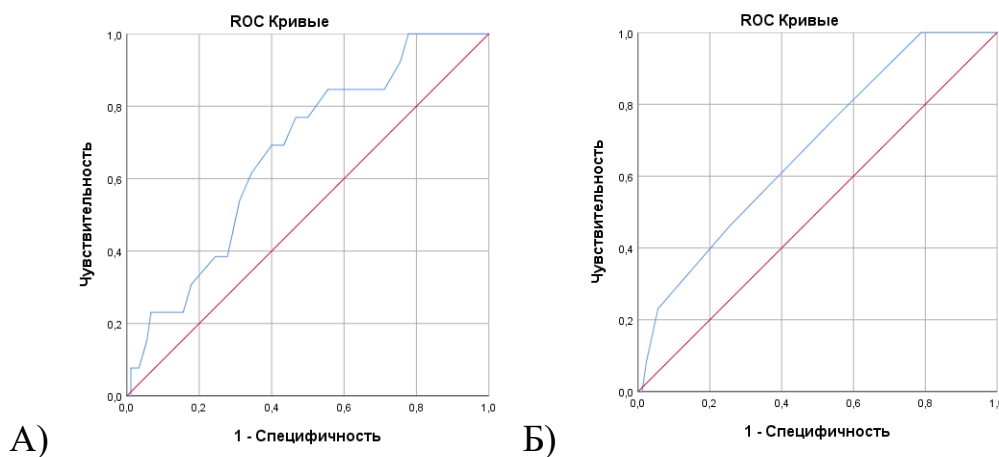


Рисунок 9. ROC-кривые, отражающие прогностическую значимость возраста (А) и индекса коморбидности Чарлсона (ССИ) (Б) при поступлении в стационар, для оценки вероятности летального исхода у пациентов с COVID-19 и СД2 типа.

Главными клиническими показателями при госпитализации, влияющими на риск летального исхода от COVID-19, стали SpO_2 , необходимость инсуффляции кислорода, ДАД и количество баллов по шкале NEWS2.

Так, площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза летального исхода и SpO_2 при поступлении, составила $0,68\pm 0,08$ с 95% ДИ: 0,52–0,83. Полученная модель статистически значимая ($p=0,04$), чувствительность и специфичность метода составили 61,5% и 69,7% соответственно (рис. 10А).

Пороговое значение SpO_2 в точке cut-off равно 93,5%. При SpO_2 равной или меньше данного значения увеличивался риск летального исхода в 3,67 раз (ОШ=0,27; 95% ДИ: 0,08–0,91, $p=0,027$). При этом необходимость инсуффляции кислорода при поступлении также увеличивала шанс летального исхода в 3,67 раз (95% ДИ: 1,1–12,26, $p=0,05$).

Анализ ROC-кривой для САД в отношении летального исхода показал значение $AUC=0,62\pm0,10$ (95% ДИ: 0,43–0,81), что не достигло статистической значимости ($p=0,116$). Пороговое значение САД $\leq 122,5$ мм.рт.ст. продемонстрировало чувствительность 61,5% и специфичность 65,2%, однако не было связано с достоверным увеличением риска смерти (ОШ=0,33; 95% ДИ: 0,1–1,11, $p=0,075$). В то же время, ДАД $\leq 70,5$ мм рт. ст. с $AUC=0,69\pm0,08$ (95% ДИ: 0,54–0,85, $p=0,025$), чувствительностью 69,2% и специфичностью 69,7%, статистически значимо повышало вероятность летального исхода в 5,2 раза (ОШ=0,19; 95% ДИ: 0,06–0,68, $p=0,011$) (рис. 10Б).

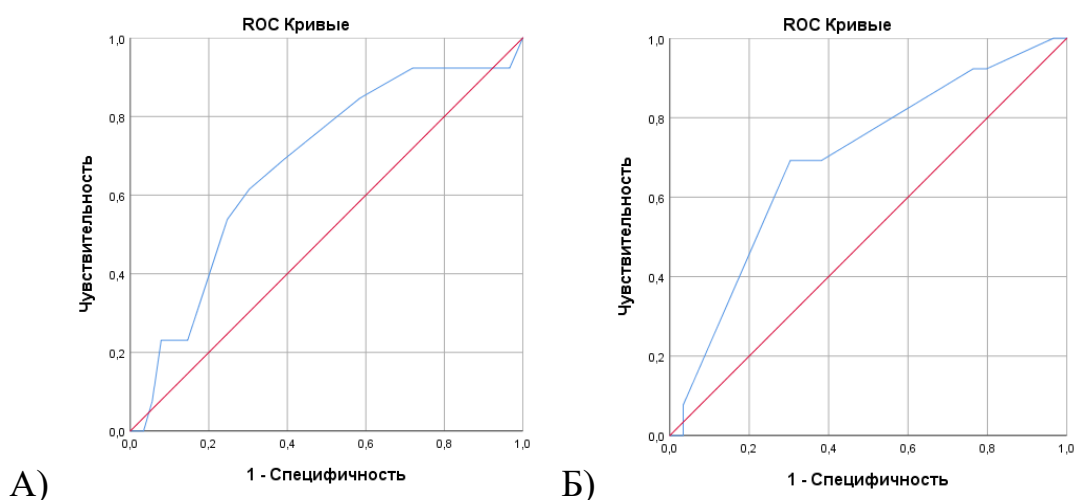


Рисунок 10. ROC-кривые, демонстрирующие прогностическую значимость уровня SpO_2 (А) и ДАД (Б) при госпитализации, в отношении риска летального исхода у пациентов с COVID-19 и СД2 типа.

Выявлена связь между прогнозом летального исхода и количеством баллов по шкале NEWS2 при поступлении. Так, площадь под кривой составила $0,74\pm0,07$ с 95% ДИ: 0,61–0,86, при этом модель значима статистически ($p=0,006$, рисунок 11). Пороговое значение NEWS2 в точке cut-off равно 2,5 балла. При NEWS2 равном

или больше данного значения прогнозировался высокий риск летального исхода. Чувствительность и специфичность метода составили 61,5% и 69,7% соответственно (ОШ=3,67; 95% ДИ: 1,1–12,26, $p=0,05$).

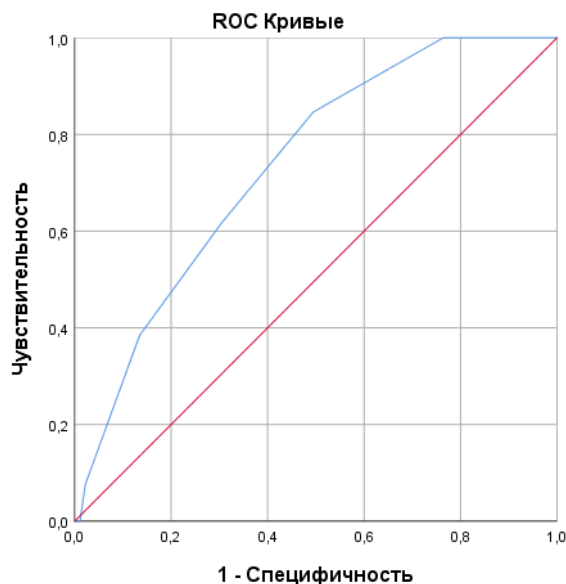


Рисунок 11. ROC-кривая, отражающая прогностическую значимость шкалы NEWS2 при поступлении в стационар для оценки риска смертности от COVID-19 у пациентов с СД2 типа.

При анализе лабораторных показателей на момент поступления наибольший вклад в прогнозировании летального исхода вносили уровень глюкозы венозной плазмы, СРБ и креатинина.

Так, обнаружена связь между вероятностью смерти и уровнем глюкозы венозной плазмы при поступлении, ROC-кривая характеризовалась $AUC=0,67\pm0,08$ с 95% ДИ: 0,52-0,82, $p=0,049$, чувствительность и специфичность метода составили 69,2% и 71,9% соответственно (рисунок 12). При глюкозе венозной плазмы равной или выше 12,55 ммоль/л прогнозировалось повышение шанса летального исхода в 5,76 раз (95% ДИ: 1,66– 20,41, $p=0,009$).

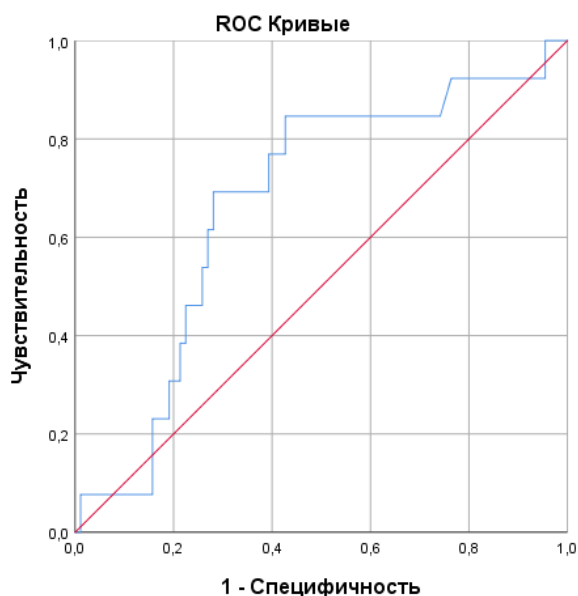


Рисунок 12. ROC-кривая прогностической значимости уровня ГПН при госпитализации на смертности от COVID-19 у пациентов с СД2 типа.

При построении ROC-кривых лабораторных показателей выявлены статистически значимые модели взаимосвязи уровня СРБ и креатинина с летальным исходом, при отсутствии значимого влияния на смертность. Анализ ROC-кривой для уровня СРБ при госпитализации выявил его связь с летальным исходом. Площадь под кривой составила $0,68 \pm 0,08$ (95% ДИ: 0,51–0,84, $p=0,041$) (рисунок 13А). Пороговое значение СРБ $\geq 56,83$ мг/л показало чувствительность 61,5% и специфичность 60,0%, однако статистически значимого увеличения риска смерти не наблюдалось (ОШ=2,4; 95% ДИ: 0,73–7,92, $p=0,229$). Для уровня креатинина пороговое значение, связанное с летальным исходом, составило 112,55 мкмоль/л. Модель показала $AUC=0,705 \pm 0,072$ (95% ДИ: 0,56–0,85) и была статистически значимой ($p=0,017$), с чувствительностью 61,5% и специфичностью 65,6%. Повышение уровня креатинина $\geq 112,55$ мкмоль/л у пациентов с СД2 типа при госпитализации было близко к статистически значимому и увеличивало вероятность летального исхода от COVID-19 (ОШ=3,05; 95% ДИ: 0,92–10,1, $p=0,072$) (рисунок 13Б).

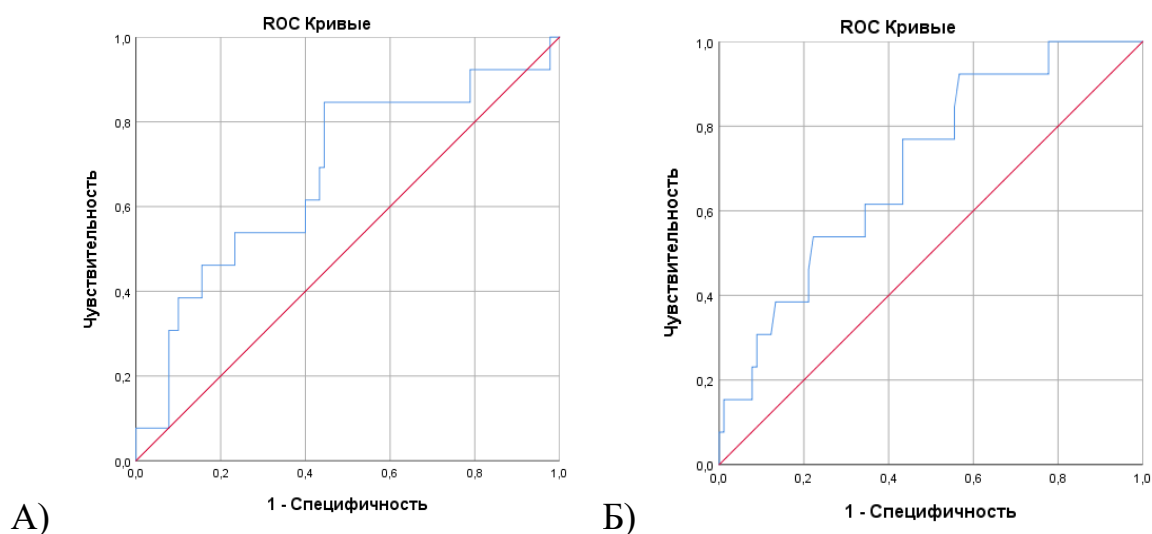


Рисунок 13. ROC-кривые, отражающие прогностическое значения уровня СРБ (А) и креатинина (Б) при поступлении в стационар на летальность от COVID-19 у пациентов СД2 типа.

Построены ROC-кривые для других лабораторных показателей с определением оптимальных точек cut-off (по чувствительности и специфичности) при поступлении. Уровень лейкоцитов $\leq 5,95 \times 10^9/\text{л}$ (ОШ=0,78; 95% ДИ: 0,24–2,52, $p=0,771$), нейтрофилов $\geq 3,95 \times 10^9/\text{л}$ (ОШ=0,88; 95% ДИ: 0,27–2,82, $p=1,0$), лимфоцитов $\leq 1,02 \times 10^9/\text{л}$ (ОШ=0,52; 95% ДИ: 0,16–1,68, $p=0,365$), АЛТ $\leq 25,4$ ЕД/л (ОШ=0,57; 95% ДИ: 0,18–1,84, $p=0,38$), АСТ $\leq 35,25$ ЕД/л (ОШ=0,78; 95% ДИ: 0,24–2,57, $p=0,771$), ЛДГ $\geq 302,6$ ЕД/л (ОШ=2,76; 95% ДИ: 0,84–9,15, $p=0,129$), D-димера $\geq 226,5$ ЕД/л (ОШ=3,0; 95% ДИ: 0,77–11,65, $p=0,159$), фибриногена $\leq 5,83$ г/л (ОШ=0,33; 95% ДИ: 0,1–1,11, $p=0,075$) не оказывали статистически значимого влияния на летальность от COVID-19 среди госпитализированных пациентов с СД2 типа. Примечательно, что не выявлено связи между степени поражения легочной ткани при госпитализации (КТ ОГК) и исследуемыми исходами ($p=1,0$).

Разработана система прогностических критериев, которые повышают или снижают риск изучаемых неблагоприятных исходов у госпитализированных

пациентов с СД2 типа (рисунок 14).

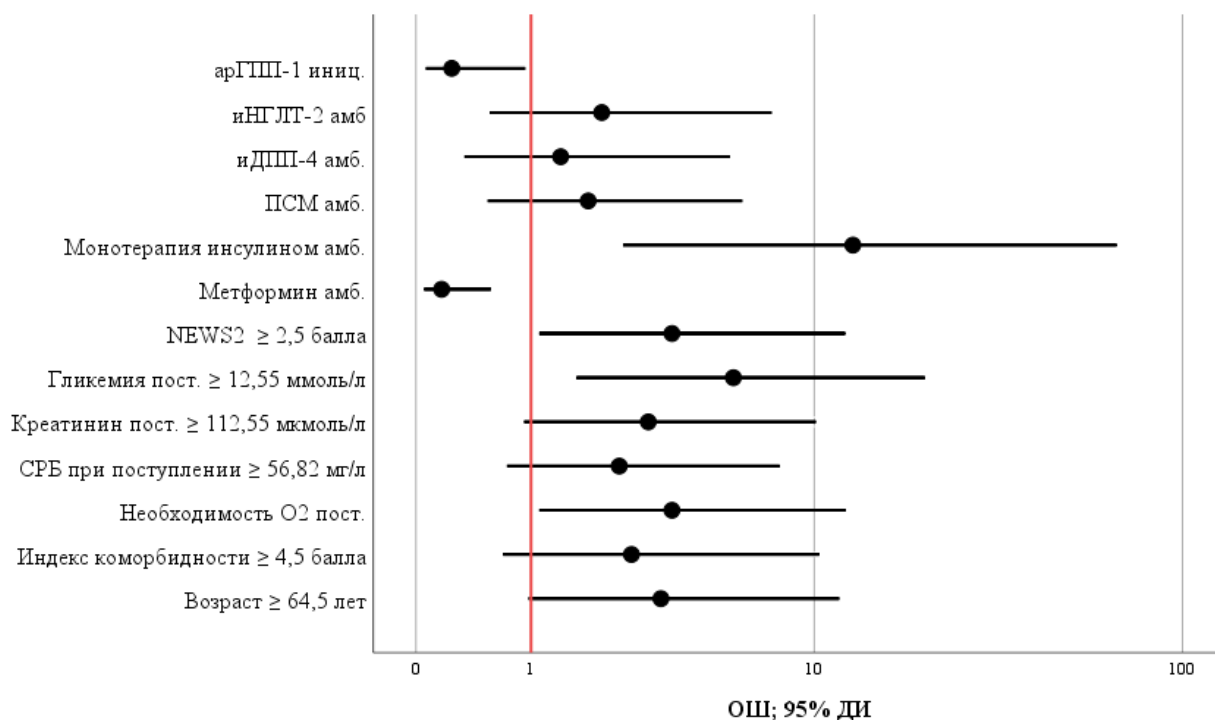


Рисунок 14. Факторы, исследованные при госпитализации и оказывающие влияние на шанс наступления летального исхода и перевода на ИВЛ в связи с COVID-19 у больных СД2 типа.

Таким образом, среди протективных факторов выделены инициация терапии арГПП-1 в первый день госпитализации и амбулаторный прием метформина, а среди факторов, ухудшающих течение заболевания и повышающих шанс летального исхода отмечены монотерапия инсулином на амбулаторном этапе, уровень глюкозы венозной плазмы, SpO_2 , ДАД, баллы по шкале NEWS2 при поступлении, а также необходимости кислородной поддержки.

С учетом влияния инициации терапии арГПП-1 на показатели углеводного обмена (глава 3.1), маркеры воспаления и тромботической активности (глава 3.3) анализированы клиничко-лабораторные и инструментальные прогностические факторы летального исхода на третьем и седьмом днях госпитализации.

Среди лабораторных показателей наибольший вклад в повышении шанса смерти на 3-й день госпитализации внесли уровень ЛДГ и ГПН.

Так, при построении ROC-кривой, отражающей взаимосвязь прогноза летального исхода и уровня ЛДГ, площадь под кривой составила $0,73 \pm 0,08$ с 95%

ДИ: 0,58-0,89, $p=0,008$. Чувствительность и специфичность метода составили 76,9% и 65,6% соответственно (рисунок 15А). Пороговое значение ЛДГ в точке cut-off равно 300 ЕД/л. При ЛДГ 300 ЕД/л $\geq$ прогнозировалось повышение шанса летального исхода в 6,3 раз (95% ДИ: 1,63 – 24,76, $p=0,005$).

Точка cut-off для уровня ГПН на 3-й день госпитализации составила 11,25 ммоль/л и характеризовалась $AUC=0,79\pm0,07$ с 95% ДИ: 0,65-0,94, $p=0,001$, Se – 76,9%, Sp – 76,8%. При значении ГПН $\geq 11,25$ ммоль/л отмечалось повышение вероятности смерти от COVID-19 в 11,05 раз (95% ДИ: 2,76– 44,31, $p<0,001$) (рисунок 15Б).

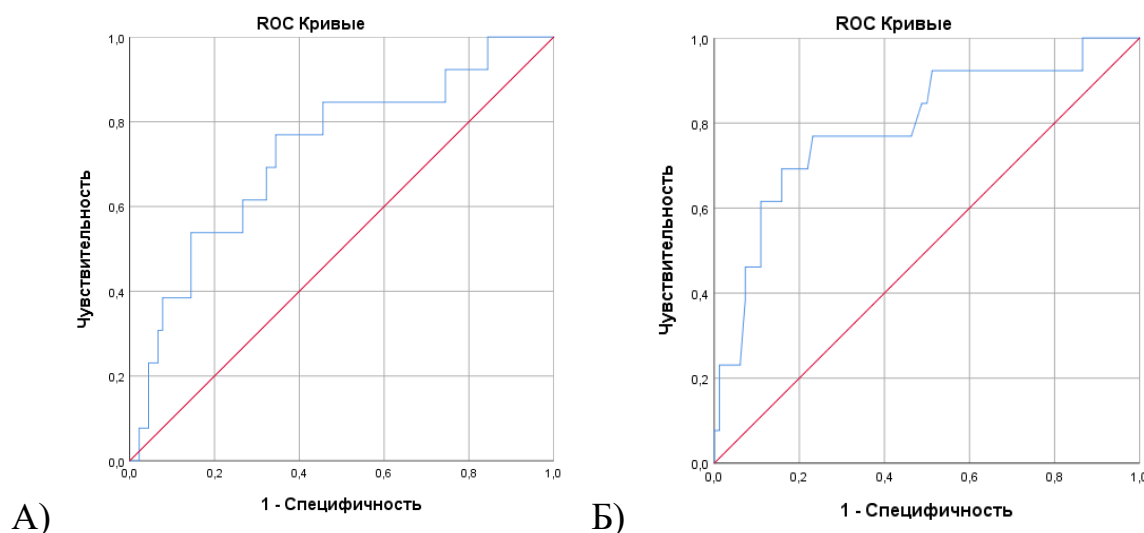


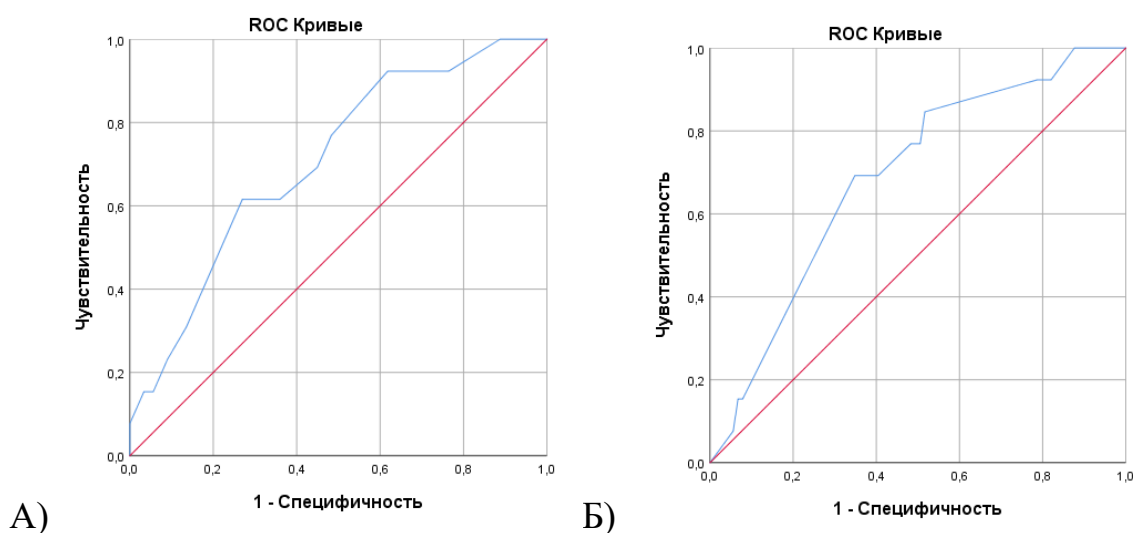
Рисунок 15. ROC-кривые, демонстрирующие прогностическую значимость уровня ЛДГ (А) и ГПН на третий день госпитализации (Б) в отношении летального исхода COVID-19 у пациентов с СД2 типа.

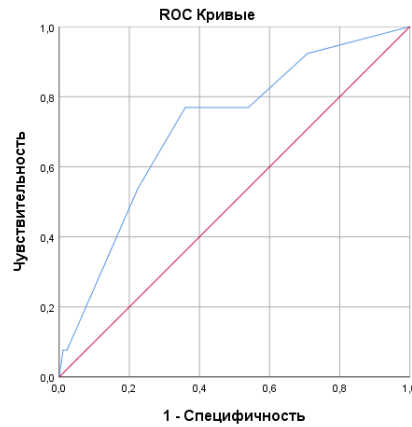
На 3-й день нахождения в стационаре свою диагностическую значимость сохраняли прежние клиническо-инструментальные показатели, а именно SpO_2 , необходимость кислородотерапии, уровень ДАД и количество баллов по шкале NEWS2.

Пороговое значение уровня SpO_2 на третий день госпитализации составило 91,5%. Показатели ROC-анализа для этого значения были следующими: $AUC=0,71\pm0,07$ (95% ДИ: 0,56–0,86, $p=0,016$), чувствительность – 61,5%, специфичность – 69,7%. Снижение уровня $SpO_2 \leq 91,5\%$ было связано с

увеличением риска летального исхода в 3,7 раза (95% ДИ: 0,08–0,91, $p=0,027$). Кроме того, необходимость кислородной поддержки на третий день госпитализации повышала вероятность смертельного исхода в 4,3 раза (95% ДИ: 1,1–16,59, $p=0,036$) (рисунок 16А).

Результаты анализа демонстрируют значимую прогностическую ценность ДАД, измеренного на 3-й день госпитализации, для оценки риска летального исхода. Критическое пороговое значение ДАД составило 71 мм.рт.ст., что подтверждается следующими статистическими показателями: площадь под ROC-кривой (AUC) $0,69 \pm 0,073$ (95% ДИ: 0,55–0,83) при уровне значимости $p=0,028$. Данный показатель характеризуется чувствительностью 69,2% и специфичностью 65,2%, что свидетельствует о его умеренной, но статистически значимой прогностической способности. Уровень ДАД на 3-й день госпитализации ≤ 71 мм.рт.ст. способствовал повышению вероятности смерти в 4,3 раз (95%ДИ: 0,07–0,83, $p=0,03$) (рисунок 16Б). Для шкалы NEWS2 отобрано значение в 2,5 балла, характеризовавшейся $AUC=0,71 \pm 0,08$ (95%ДИ: 0,57–0,86), $p=0,013$, Se – 76,9%, Sp – 64%. При значении равном или превышающем 2,5 балла отмечалось повышение шанса летального исхода в 5,9 раза (95%ДИ: 1,52 – 23,16, $p=0,007$) (рисунок 16В).





В)

Рисунок 16. ROC-кривые, отражающие прогностическую значимость уровней SpO₂ (А), ДАД (Б) и суммы баллов по шкале NEWS2 (В) на третий день госпитализации в стационар в отношении летального исхода COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

К седьмому дню стационарного лечения у больных СД2 типа с COVID-19 выявлен комплекс прогностически значимых параметров, ассоциированных с повышенным риском летального исхода. Статистически значимое влияние оказывали уровень сатурации, необходимость в кислородной поддержке, ДАД, ЧДД, количество баллов по шкале NEWS2, значения СРБ, ЛДГ, лимфоцитов, D-димера.

Так, полученное значение уровня СРБ на 7-й день госпитализации $\geq 4,61$ мг/л с $AUC=0,72 \pm 0,08$ (95% ДИ%: 0,57–0,87) статистически значимое ($p=0,011$) и оказывало влияние на прогнозирование летальности ($ОШ=7,67$; 95% ДИ: 2,10–28,05, $p=0,002$). Чувствительность и специфичность метода составили 69,2% и 77,3% соответственно (рисунок 17А). А при построении ROC-кривой взаимосвязи вероятности смерти и уровня ЛДГ на 7-й день нахождения в стационаре выявлено, что площадь под ROC-кривой составила $0,93 \pm 0,03$ с 95% ДИ: 0,87–0,99, при статистической значимости данной модели ($p<0,001$) и высоких показателях чувствительности и специфичности метода (92,3% и 74% соответственно, рисунок 17Б). При ЛДГ равном или превышающем 334,6 ЕД/л вероятность летального исхода возрастала в 34,2 раза (95% ДИ: 4,17–280,01, $p<0,001$).

Новым предиктором смертности на 7-й день госпитализации выступил уровень лимфоцитов. Получено пороговое значение уровня лимфоцитов $\leq 0,75$ х

$10^9/\text{л}$ с $\text{AUC}=0,786\pm0,82$ (95% ДИ: 0,63-0,95), модель статистически значима ($p=0,001$), чувствительность и специфичность методы высокие и составили 76,9% и 74% соответственно. Снижение уровня лимфоцитов на 7-й день госпитализации равное и меньше $0,75 \times 10^9/\text{л}$ повышало вероятность летального исхода в 12,5 раз ($\text{ОШ}=0,08$; 95%ДИ: 0,02–0,31, $p<0,001$, рисунок 17В).

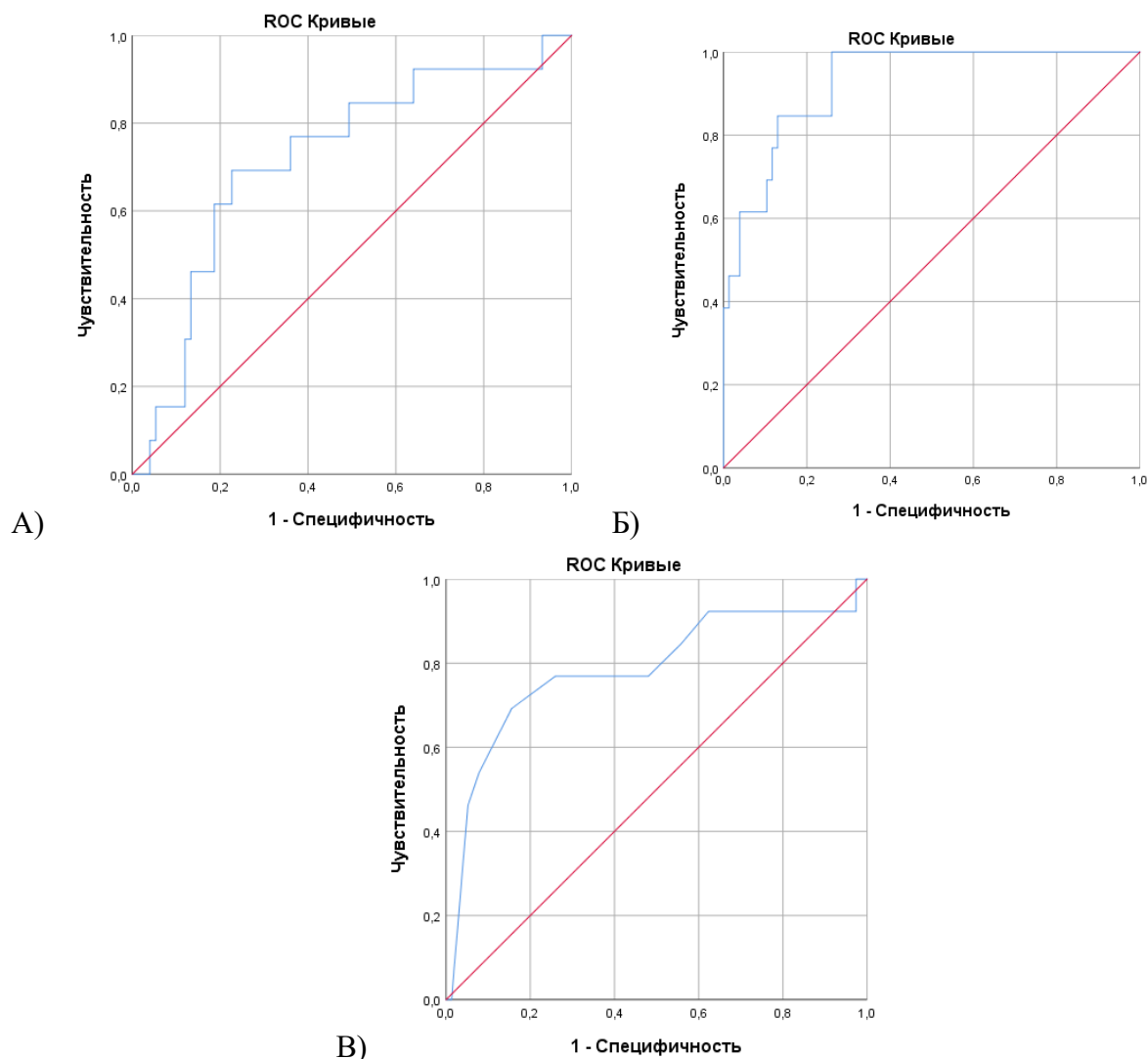


Рисунок 17. ROC-кривые, демонстрирующие прогностическую значимость уровней СРБ (А), ЛДГ (Б) и количества лимфоцитов (В) на седьмой день госпитализации в стационар в отношении летального исхода COVID-19 у пациентов с СД2 типа.

На 7-й день госпитализации выявлено пороговое значение D-димера, позволяющее прогнозировать летальный исход у пациентов с COVID-19. Оптимальным значением оказалось 430 нг/мл, при котором чувствительность составила 85,7%, а специфичность – 66%. Анализ ROC-кривой для этого показателя

показал $AUC=0,75\pm0,09$ (95% ДИ: 0,59–0,92), что подтверждает статистическую значимость модели ($p=0,03$). У пациентов с уровнем D-димера ≥ 430 нг/мл риск смертельного исхода увеличивался в 11,6 раза (95% ДИ: 1,30–104,73, $p=0,014$) (рисунок 18А).

Отдельно был проанализирован уровень ГПН на 7-й день госпитализации. ROC-кривая для этого показателя имела $AUC=0,68\pm0,10$ (95% ДИ: 0,49–0,87), однако статистическая значимость не была достигнута ($p=0,084$). Пороговое значение глюкозы $\geq 8,75$ ммоль/л показало чувствительность 69,2% и специфичность 62,5%, но не было связано с значимым повышением риска летального исхода ($ОШ=3,75$; 95% ДИ: 1,04–13,51, $p=0,062$) (рисунок 18Б).

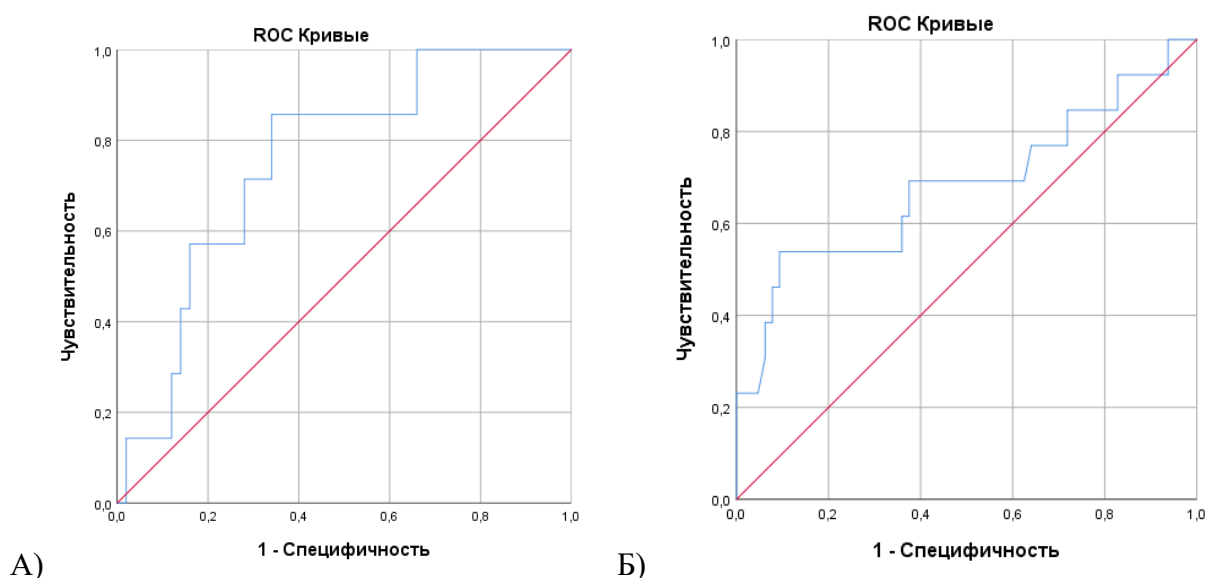


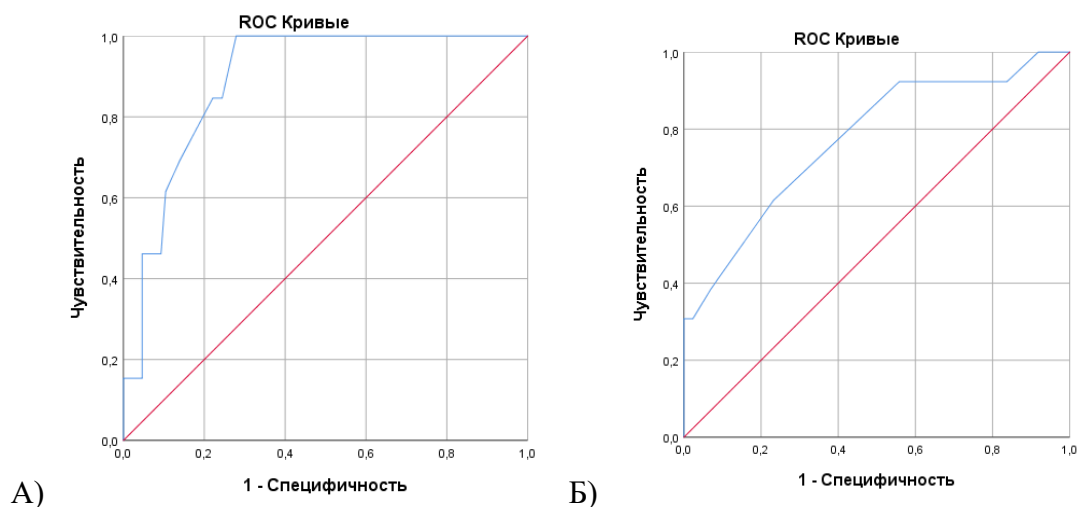
Рисунок 18. ROC-кривые, демонстрирующие прогностическую значимость уровней D-димера (А) и глюкозы плазмы натощак (Б) на седьмой день госпитализации в стационар в отношении летального исхода COVID-19 у пациентов с СД2 типа.

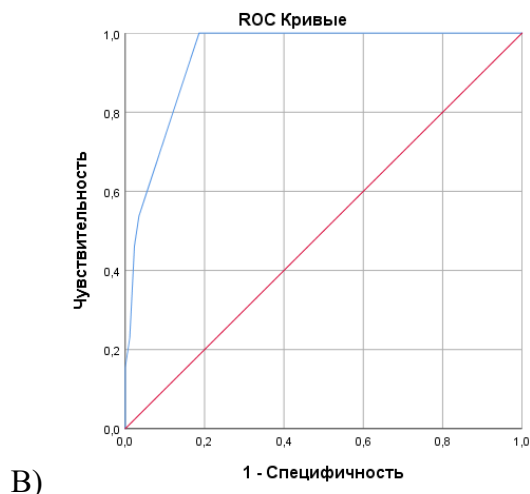
Прежний вклад в прогнозировании смерти от COVID-19 среди пациентов с СД2 типа, находящихся на стационарном лечении, к седьмому дню госпитализации сохранили SpO_2 , необходимость в кислородной поддержке, количество баллов по шкале NEWS2, новым фактором, влияющим на летальность, выступила ЧДД.

Пороговое значение SpO_2 на 7-й день госпитализации, используемое для прогнозирования летального исхода, составило 90,5%. Анализ ROC-кривой для

этого показателя показал следующие результаты: $AUC=0,89\pm0,03$ (95% ДИ: 0,83–0,96, $p<0,001$), что свидетельствует о высокой прогностической значимости. Чувствительность составила 84,6%, а специфичность – 77,9% (рисунок 19А). Снижение SpO_2 менее или равное 90,5% способствовало повышению шанса смерти в 18,7 раз (95%ДИ: 0,05–0,52, $p=0,006$), при этом все пациенты с летальным исходом нуждались в кислородной поддержке, а среди выживших доля пациентов, требующих оксигенотерапии, составляла 40,7% ($p<0,001$). У пациентов СД2 типа и COVID-19 ЧДД на седьмой день стационарного лечения $\geq 18,5$ дв/мин приводила к возрастанию шанса смерти в 5,28 раза (95% ДИ: 1,55 – 17,96, $p=0,008$). Отобранная точка имела $AUC=0,77\pm0,07$ с 95% ДИ: 0,63–0,92, $p=0,002$, Se – 61,5%, Sp – 76,7% (рисунок 19Б).

К седьмому дню госпитализации повысилась прогностическая значимость шкалы NEWS2. Так, площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза летального исхода и NEWS2 на 7-й день госпитализации, составила $0,94\pm0,02$ с 95% ДИ: 0,90-0,99. Полученная модель была статистически значимой ($p<0,001$) и характеризовалась 100% чувствительностью и 81,4% специфичностью (рисунок 19В). Все пациенты с летальным исходом имели более 3,5 баллов по шкале NEWS2, среди выживших доля пациентов с NEWS2 равным или более 3,5 баллов составила 18,6% ($p<0,001$).





В)

Рисунок 19. ROC-кривые, отражающие прогностическую ценность SpO_2 (А), ЧДД (Б) и суммарного балла по шкале NEWS2 (В) на седьмой день госпитализации для прогнозирования летального исхода COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Проведенный анализ продемонстрировал существенную зависимость частоты летальных исходов от объема поражения легочной ткани, оцененного методом КТ ОГК на 7-й день госпитализации (или выполненной перед выпиской). Выявлено статистически значимое различие в показателях смертности между больными с различной степенью поражения легких ($p < 0,001$). Так, отмечается, что среди пациентов с КТ-3 более высокая летальность, по сравнению с пациентами с КТ-2 ($p = 0,004$, таблица 8). Между сопоставляемыми признаками отмечалась сильная связь ($V = 0,693$), при этом наличие КТ-3 и выше повышало шанс летального исхода в 35,29 раз (95% ДИ: 6,95–179,19, $p < 0,001$).

Таблица 8. Частота смертности на 7-й день госпитализации в зависимости от КТ-степени поражения легочной ткани среди пациентов с COVID-19 и СД2 типа.

Степень КТ	Частота смертности		p
	Абс/п	%	
0	0/3	0	p < 0,001 p ₂₋₃ = 0,004
1	0/37	0	
2	2/40	5,0	
3	6/18	33,3	
4	5/5	100	

К 7-му дню стационарного лечения определены прогностические критерии, ассоциированные с повышенным риском смертности и необходимости перевода на ИВЛ у госпитализированных больных COVID-19 на фоне СД2 типа (рис. 20).

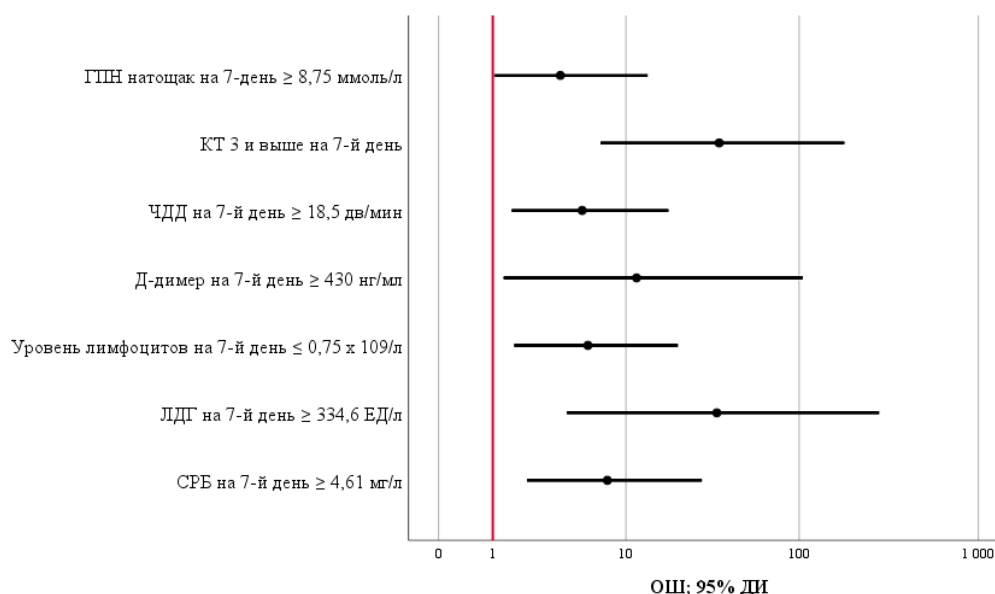


Рисунок 20. Факторы риска на 7-й день госпитализации, влияющие на шансы летальности и переводы на ИВЛ в связи с COVID-19 у пациентов с СД2 типа.

Таким образом, старт терапии арГПП-1 снижал вероятность наступления летального исхода и перевода на ИВЛ, при этом имеется множество параметров, вносящих вклад на возможность наступления вышеперечисленных неблагоприятных исходов в большей и меньшей мере на разных этапах госпитализации.

3.2.2. Влияние на перевод в ОРИТ

Общая частота перевода в ОРИТ в исследуемых группах составила 22,3%, так в основной группе неблагоприятный исход наступил у 9 человек (17,0%), тогда как в контрольной группе - у 14 пациентов (28%), статистически значимого различия не выявлено ($p=0,18$), а старт терапии арГПП-1 в первый день госпитализации не снижал шанс перевода в ОРИТ (ОШ=0,53, 95% ДИ: 0,2–1,36).

Изучены параметры, которые могут увеличивать или уменьшать вероятность перевода пациентов с СД2 типа, госпитализированных с COVID-19, в ОРИТ на

разных этапах лечения в стационаре. Среди анамнестических факторов статистически значимый вклад на шанс перевода в ОРИТ оказывали компоненты амбулаторной ССТ. Применение метформина снижало вероятность госпитализации в ОРИТ в 3,66 раз (95% ДИ: 0,1 – 0,73, $p=0,014$), а монотерапия инсулином увеличивала данную вероятность в 27,88 раз (95% ДИ: 3,15 – 246,87, $p<0,001$). Остальные составляющие ССТ не оказывали значимого влияния на данный риск. Так, догоспитальный прием ПСМ (ОШ=0,69; 95% ДИ: 0,23–2,07, $p=0,602$), иДПП-4 (ОШ=0,6; 95% ДИ: 0,16–2,27, $p=0,554$), иНГЛТ-2 (ОШ=2,26; 95% ДИ: 0,78–6,56, $p=0,143$) не оказывал ни положительного, ни отрицательного эффекта на возможность перевода в ОРИТ.

Среди заболеваний, обуславливающих коморбидность, наличие ОНМК в анамнезе увеличивало шанс перевода в ОРИТ в 11,85 раз (95% ДИ: 1,17–120,07, $p=0,034$). Наличие других состояний в анамнезе, таких как инфаркт миокарда (ОШ=1,56; 95% ДИ: 0,37–6,60, $p=0,689$), хроническое заболевание легких (ОШ=0,75; 95% ДИ: 0,15–3,75, $p=1,0$), онкологическое заболевание (ОШ=0,56; 95% ДИ: 0,06–4,91, $p=1,0$), ХСН (ОШ=1,51; 95% ДИ: 0,54–4,23, $p=0,423$), язвенная болезнь желудка (ОШ=1,18; 95% ДИ: 0,22–6,25, $p=1,0$), ожирение (ОШ=0,32; 95% ДИ: 0,08–1,29, $p=0,11$), гипертоническая болезнь (ОШ=2,11; 95% ДИ: 0,25–18,09, $p=0,68$), ХБП (анализ многопольной таблицы, $p=0,462$), а также половой фактор (ОШ=0,62; 95% ДИ: 0,24–1,63, $p=0,771$), не влияло на вероятность перевода в ОРИТ.

При построении ROC-кривых выявлено, что основные анамнестические количественные показатели также не влияли на шанс летального исхода. Так, модели для отобранных значений возраста $\geq 62,5$ лет с $AUC=0,57\pm 0,07$ (95% ДИ: 0,43–0,7), $Se - 60,9\%$, $Sp - 52,8\%$, $p=0,324$, ИМТ $\geq 35,3$ кг/м² с $AUC=0,51\pm 0,07$ (95% ДИ: 0,37–0,65), $Se - 60,9\%$, $Sp - 51,2\%$, $p=0,927$, индекса CCI $\geq 4,5$ балла с $AUC=0,59\pm 0,07$ (95% ДИ: 0,46–0,73), $Se - 65,2\%$, $Sp - 43,7\%$, $p=0,177$, стажа диабета $\geq 4,5$ лет с $AUC=0,47\pm 0,08$ (95% ДИ 0,31–0,67), $Se - 61,1\%$, $Sp - 37,5\%$, $p=0,724$ были статистически не значимы (рисунок 21).

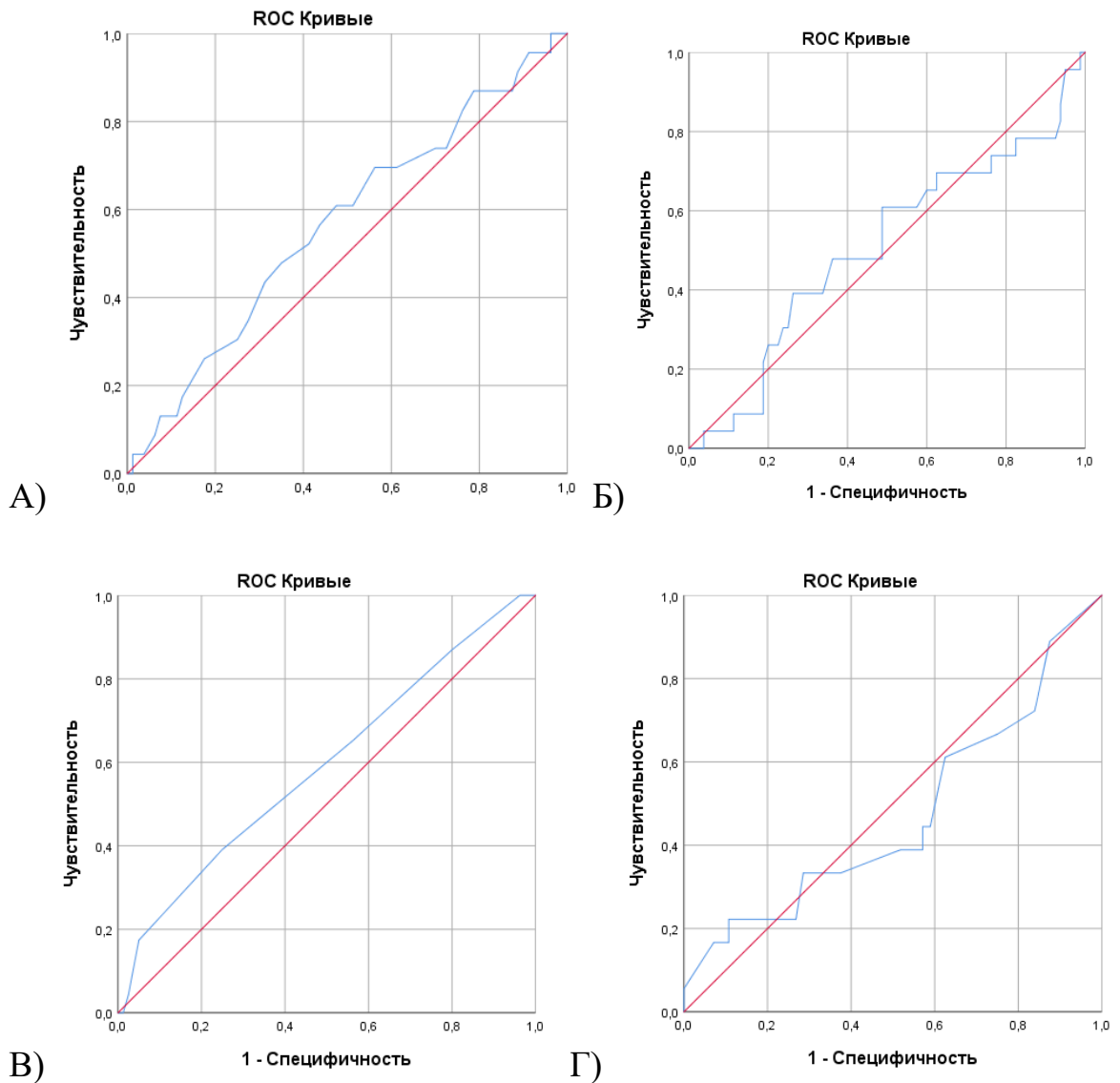


Рисунок 21. ROC-анализ прогностической значимости анамнестических показателей при поступлении для оценки риска перевода в ОРИТ пациентов с СД2 и COVID-19: (А) возраст, (В) ИМТ, (С) ССИ, (D) длительность течения СД2.

Среди лабораторных маркеров, оцениваемых при госпитализации, наиболее значимыми предикторами тяжелого течения COVID-19, требующего ОРИТ, являлись СРБ и ЛДГ. Так, при $\text{СРБ} \geq 56,83$ мг/л повышался шанс перевода в ОРИТ в 3,3 раза (95% ДИ: 1,25–8,71, $p=0,017$), отобранная точка характеризовалась площадью под ROC-кривой $0,69 \pm 0,07$ с 95% ДИ 0,56–0,82, Se – 65,2%, Sp – 63,7% (рисунок 22А). А при $\text{ЛДГ} \geq 301,1$ ЕД/л данная вероятность увеличивалась 4,7 раза (95% ДИ: 1,74–12,95, $p=0,003$), со следующими параметрами точки cut-off:

$AUC=0,65\pm0,07$ (95% ДИ: 0,5–0,79), Se – 69,6%, Sp – 67,5%. Обе модели статистически значимы $p=0,006$ для СРБ, а для ЛДГ - $p=0,029$ (рисунок 22Б).

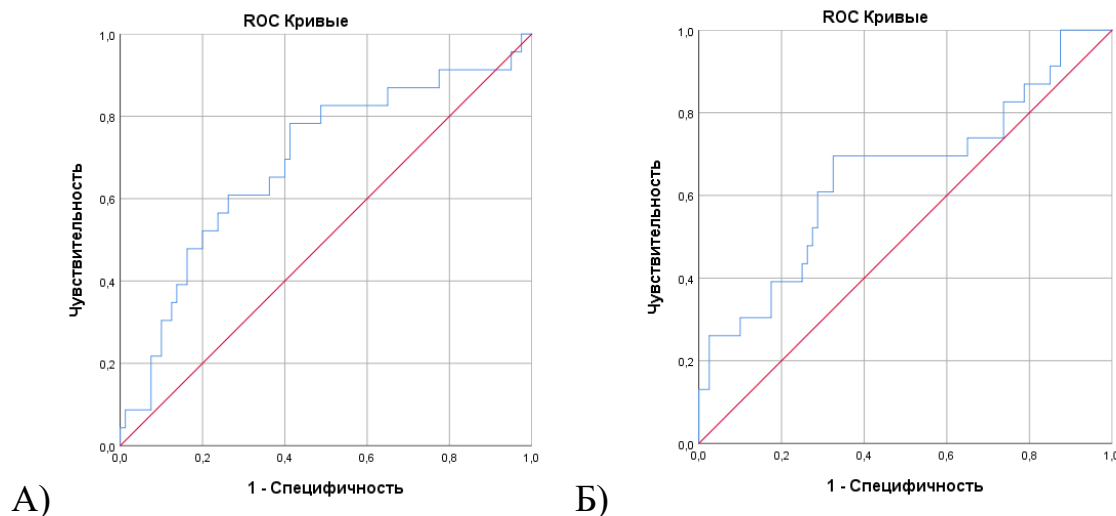


Рисунок 22. ROC-кривые, отражающие влияние уровней СРБ (А) и ЛДГ (Б) при поступлении на вероятность перевода в ОРИТ у пациентов с COVID-19 и СД2 типа.

При анализе влияния клинико-инструментальных показателей при госпитализации на вероятность перевода в реанимационное отделение, статистически значимый эффект оказывали уровень SpO_2 , необходимость оксигенотерапии и количество баллов по шкале NEWS2. Отобранное значение SpO_2 при поступлении составило 93,5%, с показателем $AUC=0,67\pm0,06$ (95%ДИ: 0,56–0,82), $p=0,004$, Se – 65,2%, Sp – 74,7% (рисунок 23А). Снижение уровня $SpO_2 \leq 93,5\%$ и необходимость в инсуффляции кислорода приводили к возрастанию шанса перевода в ОРИТ в 5,5 раз (ОШ для SpO_2 равно 0,181; 95% ДИ: 0,07–0,49, $p=0,001$, ОШ для необходимости инсуффляции равно 5,5; 95% ДИ: 2,04–14,98, $p=0,001$). Пороговое значение NEWS2 на 1-й день в точке cut-off равно 2,5 балла. При NEWS2 равном или больше данного значения прогнозировалось повышение шанса перевода в ОРИТ в 3,4 раза (95% ДИ: 1,29–8,79, $p=0,014$). Отобранное значение характеризовалось $AUC=0,71\pm0,06$ с 95% ДИ: 0,6–0,82, при этом чувствительность и специфичность метода составили 56,5% и 72,2% соответственно (рисунок 23Б).

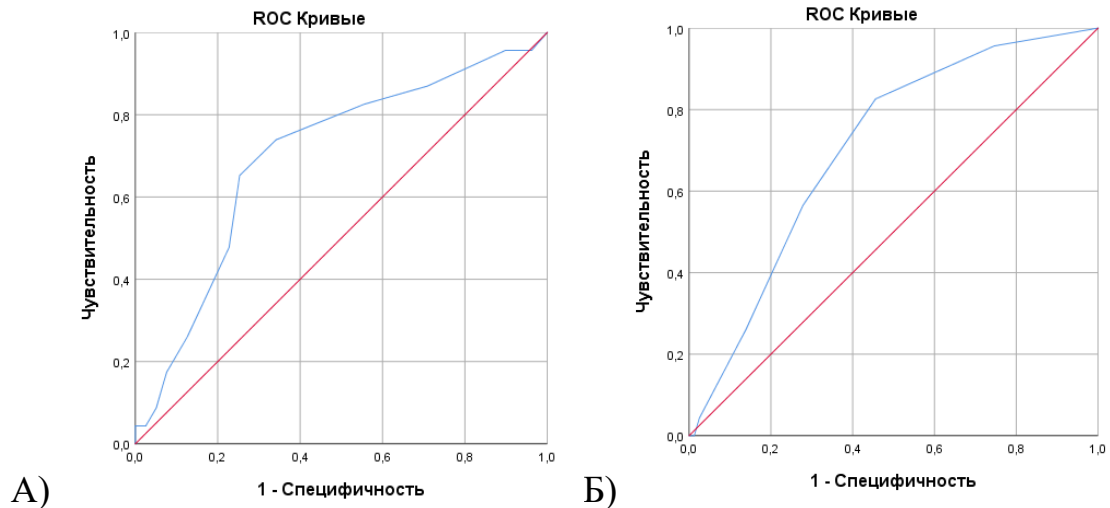


Рисунок 23. ROC-кривые, демонстрирующие влияние уровня SpO_2 (А) и суммы баллов по шкале NEWS2 (Б) при поступлении на вероятность перевода в ОРИТ у пациентов с COVID-19 и сахарным диабетом 2 типа.

Проведен анализ многопольной таблицы для оценки ассоциации степени поражения легочной ткани по данным КТ ОГК при поступлении и частоты перевода в ОРИТ, согласно которому не выявлено статистически значимой взаимосвязи ($p=0,405$).

Итоговые данные анализа клинических, анамнестических, лабораторных и инструментальных факторов риска, собранных при госпитализации и связанных с риском перевода пациентов с СД2 типа в ОРИТ визуализированы на блоббограмме (рисунок 24).

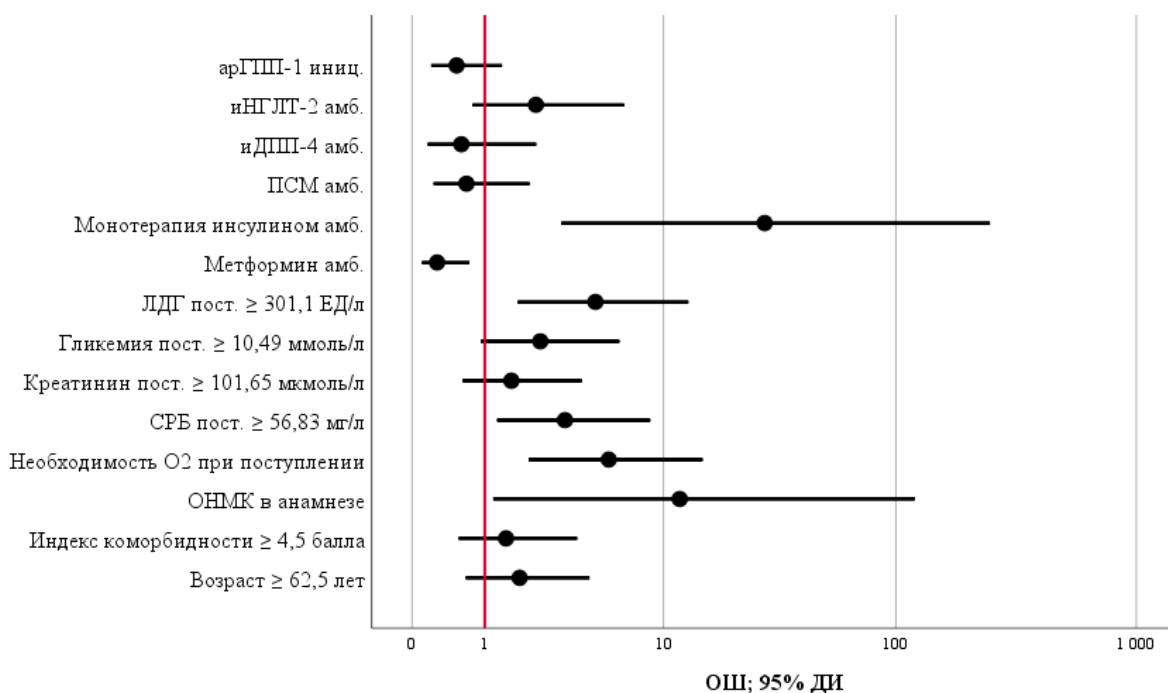


Рисунок 24. Факторы, влияющие на вероятность перевода в ОРИТ в связи COVID-19 у больных СД2 типа, в первый день госпитализации.

Результаты исследования позволяют заключить, что предшествующая госпитализации терапия метформинном ассоциирована со снижением риска перевода пациентов с СД2 типа и COVID-19 в ОРИТ, а среди факторов, ухудшающих течение заболевания и повышающих шанс данного неблагоприятного исхода отмечены монотерапия инсулином на амбулаторном этапе, наличие ОНМК в анамнезе, уровень СРБ, ЛДГ, SpO₂, баллы по шкале NEWS2 при поступлении, а также необходимости кислородной поддержки.

Примечательно, что свою диагностическую значимость и вклад на возможность перевода в ОРИТ среди лабораторных показателей на третий день госпитализации сохранили СРБ, ЛДГ, а новыми прогностическими факторами выступили уровень ГПН и показатели коагулопатии.

Результаты ROC-анализа демонстрируют, что уровень СРБ $\geq 22,41$ мг/л имеет прогностическую значимость для повышения вероятности перевода в ОРИТ. Показатели анализа составили AUC=0,63 $\pm$ 0,07 (95% ДИ: 0,49–0,78, $p<0,001$), с чувствительностью 60,9% и специфичностью 63,7%. Уровень СРБ $\geq 22,41$ мг/л увеличивал риск перевода в ОРИТ в 2,7 раза (95% ДИ: 1,05–7,10, $p=0,035$) (рисунок

25А). Пороговое значение ЛДГ составило 300 ЕД/л. ROC-кривая для этого показателя имела $AUC=0,73\pm0,06$ (95% ДИ: 0,6–0,85, $p=0,001$), с чувствительностью 73,9% и специфичностью 70,0%. Повышение уровня ЛДГ ≥ 300 ЕД/л было связано с увеличением риска перевода в ОРИТ в 6,6 раза (95% ДИ: 2,32–18,82, $p<0,001$) (рисунок 25Б).

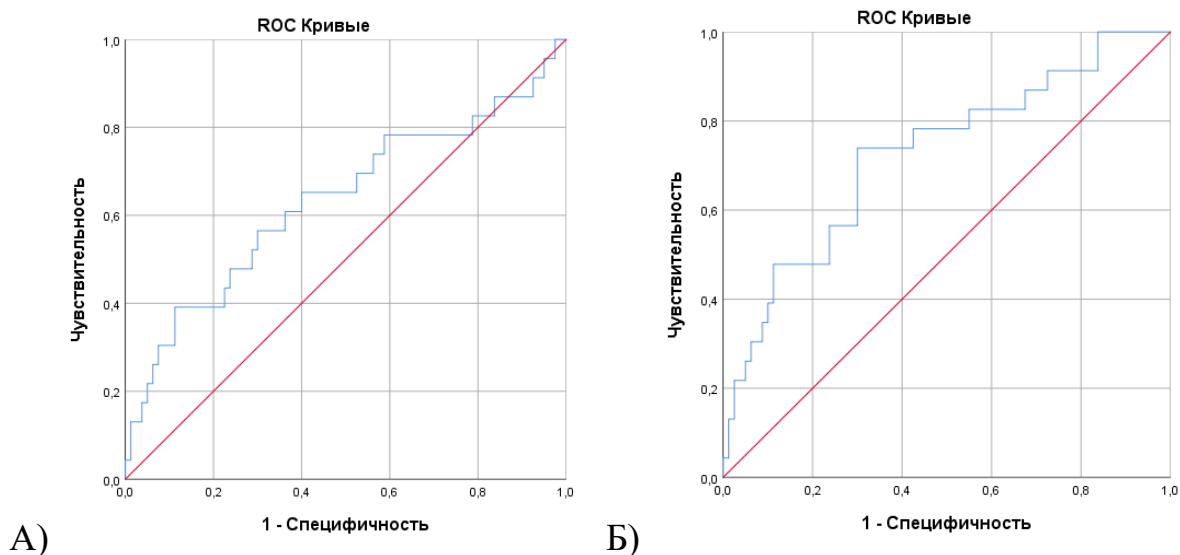


Рисунок 25. ROC-кривые, отражающие влияние уровней СРБ (А) и ЛДГ (Б) на третий день госпитализации на вероятность перевода в ОРИТ у пациентов с COVID-19 и СД2 типа.

При анализе параметров коагулопатии выявлено, что повышение уровня D-димера $\geq 320,0$ нг/мл ассоциировано с повышением шанса перевода в ОРИТ, а достижение уровня фибриногена $\leq 4,36$ г/д с его понижением. Так, при построении ROC-кривой площадь под кривой, соответствующей взаимосвязи уровень D-димера на 3-й день госпитализации и вероятности перевода в ОРИТ составила $0,69\pm0,07$ с 95% ДИ: 0,56–0,82, $p<0,001$. При D-димере $\geq 320,0$ нг/мл шанс перевода в отделение реанимации увеличивался в 4,0 раза (95% ДИ: 1,17–13,68, $p=0,035$). Чувствительность и специфичность метода составили 92,3% и 71,4% соответственно (рисунок 26А). А при достижении уровня фибриногена равном или менее 4,36 г/л на 3-й день госпитализации снижался шанс летального исхода в 3,35 раза (95% ДИ: 0,11–0,78, $p=0,015$). Отобранное значение cut-off имело следующие характеристики: $AUC=0,66\pm0,07$ (95% ДИ: 0,53–0,80), Se – 60,9%, Sp – 68,4%, модель статистически значима ($p=0,018$) (рисунок 26Б).

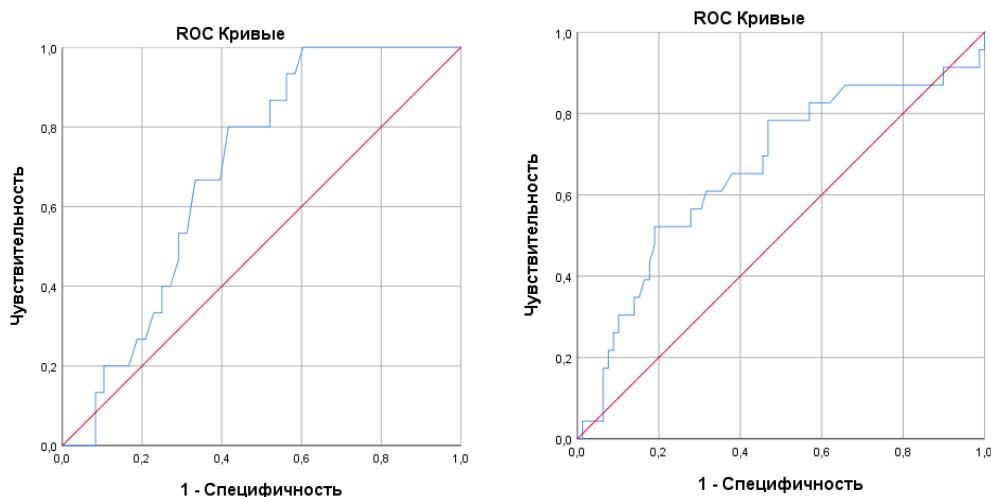


Рисунок 26. ROC-кривые, демонстрирующие влияние уровней D-димера (А) и фибриногена (Б) на третий день госпитализации на вероятность перевода в ОРИТ у пациентов с COVID-19 и СД2 типа.

К третьему дню стационарного лечения наиболее информативными показателями по-прежнему являлись SpO_2 , нужда в кислородной поддержке и сумма баллов по шкале NEWS2. По данным ROC-анализа наблюдалось снижение порогового значения SpO_2 до 92,5% на 3-й госпитализации, по сравнению с уровнем параметра при поступлении в стационар (93,5%). Данный уровень сатурации повышал вероятность перевода в ОРИТ в 4,0 раза (95% ДИ: 0,09–0,66, $p=0,007$). Точка отсечения характеризовалась следующими значениями: $AUC=0,73\pm0,06$ (95% ДИ: 0,61–0,85), $p=0,001$, Se – 65,2%, Sp – 68,4% (рисунок 27А). А необходимость кислородной терапии приводила к рост этого риска в 4,2 раза (95% ДИ: 1,48–11,7), $p=0,005$.

Модель прогнозирования перевода в ОРИТ среди пациентов с СД2 типа, госпитализированных с COVID-19, в зависимости от количества баллов по шкале NEWS2 статистически значима ($p=0,009$). Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза перевода в ОРИТ и NEWS2 на 3-й день госпитализации, составила $0,681\pm0,07$ с 95% ДИ: 0,55–0,81, Se – 73,9%, Sp – 68,4% (рисунок 27Б). При $NEWS2 \geq 2,5$ балла шанс перевода в ОРИТ возрастал в 6,1 раз (95% ДИ: 2,15–17,39), $p=0,001$.

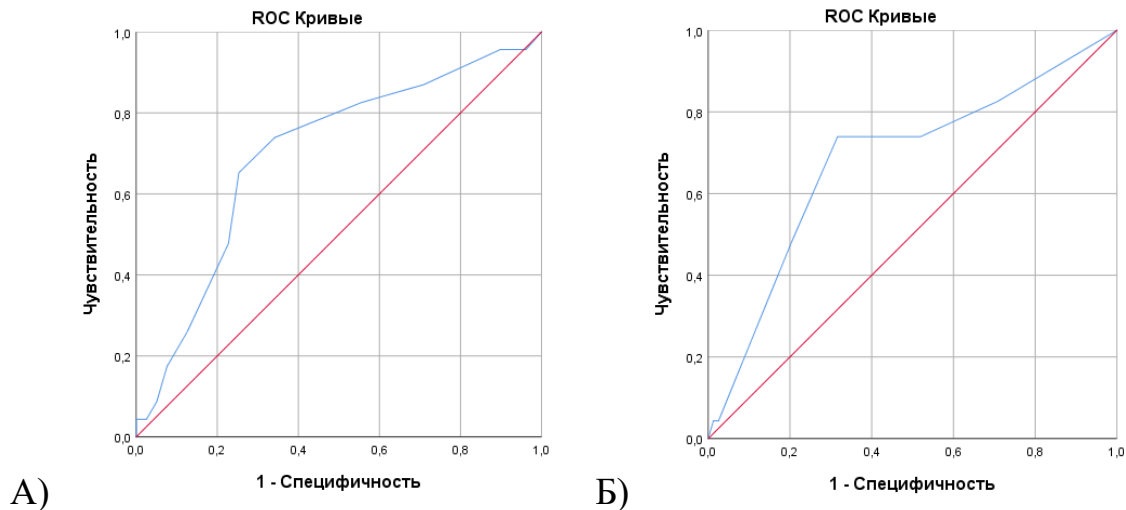


Рисунок 27. ROC-кривые оценки влияния SpO_2 (А) и NEWS2 (Б) на 3-й день госпитализации на перевод в ОРИТ у пациентов с COVID-19 и СД2 типа.

К седьмому дню наблюдения состав значимых прогностических маркеров претерпел умеренные изменения. В перечне лабораторных параметров сохранил прогностическую ценность показатель ЛДГ, при этом в число значимых факторов вошло содержание лимфоцитов. Так, значение cut-off к 7-й дню госпитализации для ЛДГ повысилось до 327,1 ЕД/л и характеризовалось $AUC=0,85\pm0,06$ с 95% ДИ: 0,74–0,96, модель статистически значима ($p<0,001$) и имела высокую чувствительность и специфичность, составляющие 87,0% и 77,6% соответственно (рисунок 28А). При уровне ЛДГ равном или превышающем данное значение значительно повышался шанс перевода в ОРИТ, а именно в 23,1 раза (95% ДИ: 6,04 – 88,49, $p<0,001$).

Полученное значение уровня лимфоцитов на 7-й день госпитализации $\leq 0,85 \times 10^9/\text{л}$ с $AUC=0,69\pm0,07$ (95% ДИ: 0,54–0,83) статистически значимое ($p=0,008$), чувствительность и специфичность метода составили 60,9% и 76,1%, и повышало шанс перевода в ОРИТ в 4,95 раз ($ОШ=0,202$; 95% ДИ: 0,07–0,55, $p=0,002$) (рисунок 28Б).

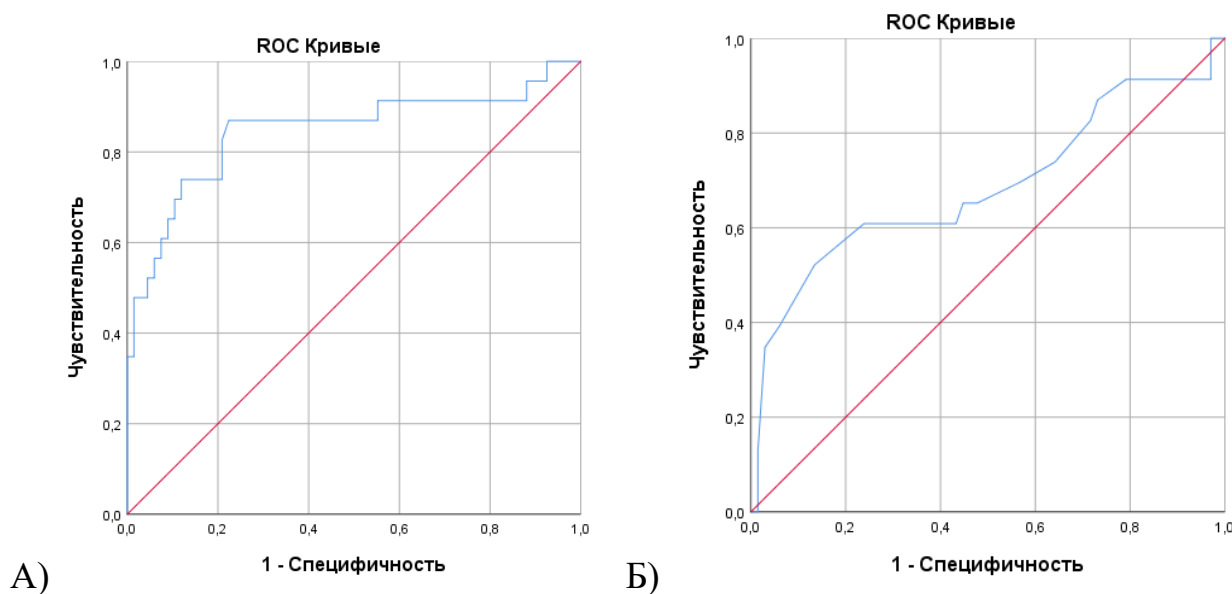


Рисунок 28. ROC-кривые оценки влияния ЛДГ (А) и уровня лимфоцитов (Б) на 7-й день госпитализации на перевод в ОРИТ у пациентов с COVID-19 и СД2 типа.

На 7-й день стационарного лечения проведена оценка влияния клинико-инструментальных показателей. Для уровня SpO_2 на седьмые сутки было выбрано пороговое значение, аналогичное показателю на третий день, – 92,5%. ROC-анализ показал $AUC=0,87\pm0,05$ (95% ДИ: 0,77–0,96, $p<0,001$), с Se 87,0% и Sp 77,6% (рисунок 29А). В отличие от данных на 3-й день, снижение $SpO_2 \leq 92,5\%$ достоверно увеличивало вероятность перевода пациентов с СД2 типа в ОРИТ в 23,3 раза (ОШ=0,043; 95% ДИ: 0,01–0,16, $p<0,001$). Кроме того, необходимость в кислородной терапии на 7-й день повышала риск перевода в ОРИТ в 11,4 раза (95% ДИ: 3,12–41,93, $p<0,001$).

Уровень САД и ЧДД на 7-й сутки госпитализации имели прогностическое значение на риск перевода в ОРИТ в связи с COVID-19 в отличие от других дней. При построении модели взаимосвязи уровня САД и перевода в ОРИТ выявлено, что при САД $\geq 126,5$ мм.рт.ст., имеющем $AUC=0,66\pm0,07$ (95% ДИ: 0,53–0,78), $p<0,001$, Se – 62,5%, Sp – 60,5% (рисунок 29Б), шанс перевода в ОРИТ повышался в 2,88 раза (95% ДИ: 1,09–7,61), $p=0,03$. Полученное значение ЧДД на 7-й день $\geq 18,5$ дв/мин. с $AUC=0,75\pm0,06$ (95% ДИ: 0,64–0,86), статистически значимое ($p<0,001$), чувствительность и специфичность метода составили 52,2% и 78,9%,

соответственно, и оказывало достоверное влияние на прогнозирование перевода в ОРИТ (ОШ=4,09; 95%ДИ: 1,56– 10,97, $p=0,007$) (рисунок 29В).

Наиболее значимый вклад на вероятность перевода в ОРИТ среди клинико-инструментальных показателей на 7-е сутки госпитализации внесло количество баллов по шкале NEWS. Пороговое значение в точке cut-off равно 3,5 балла. При NEWS2 равном или больше данного значения прогнозировалось повышение данного риска в 21,2 раза (95% ДИ: 6,54–69,16, $p<0,001$). ROC-кривая характеризовалась $AUC=0,85\pm0,05$ с 95% ДИ: 0,76–0,94, $p<0,001$, чувствительность и специфичность метода составили 78,3% и 85,5% соответственно (рисунок 29Г).

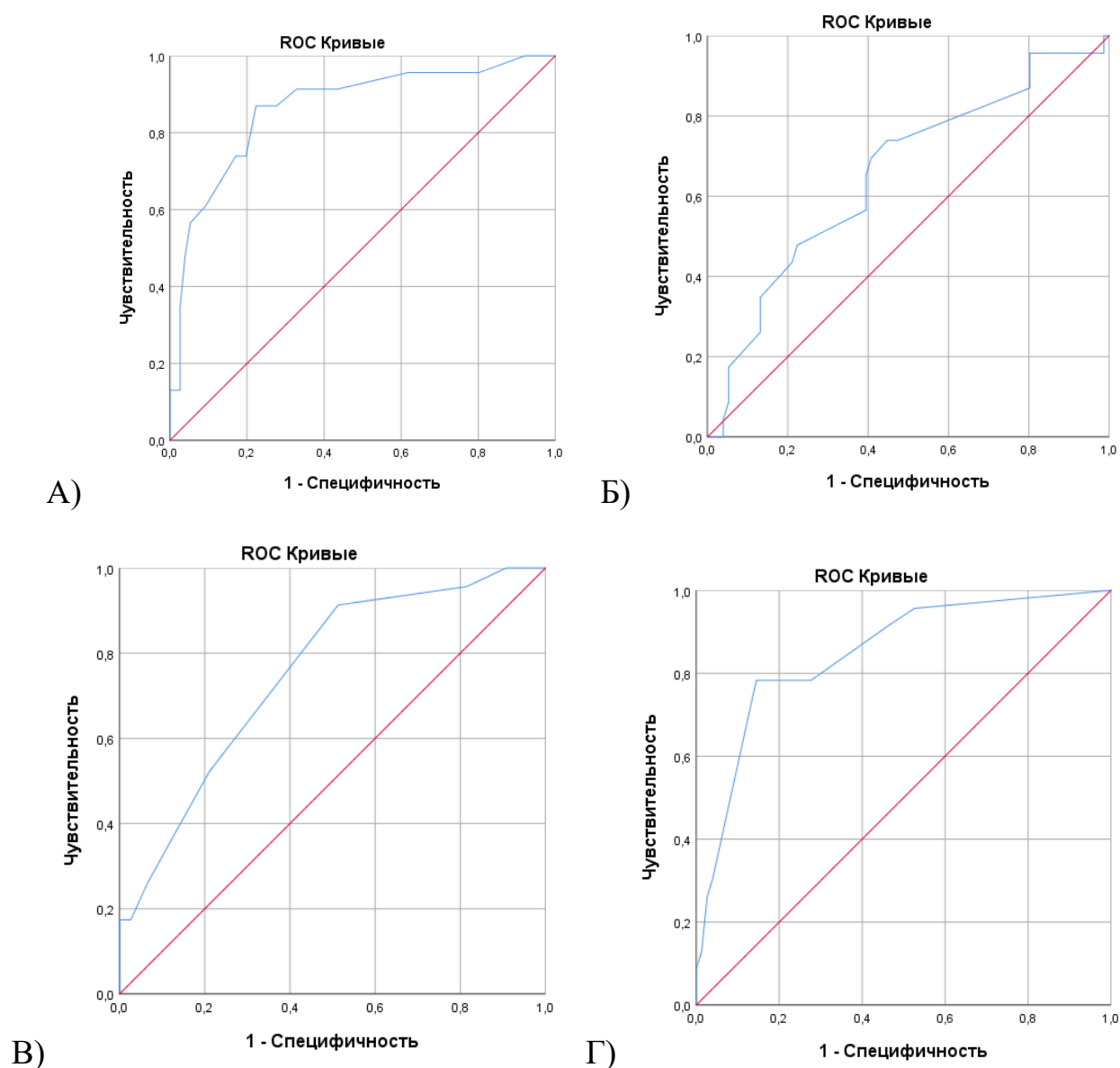


Рисунок 29. ROC-кривые оценки влияния SpO₂ (А), САД (Б), ЧДД (В) и NEWS2 (Г) на 7-й день госпитализации на перевод в ОРИТ у пациентов с COVID-19 и СД2 типа.

Статистический анализ выявил значимую разницу ($p < 0,001$) в частоте переводов в ОРИТ между группами с разной степенью поражения легких к 7-ому дню госпитализации. Пациенты с КТ-3 требовали перевода в реанимацию значительно чаще, чем больные с КТ-1 и КТ-2 ($p < 0,001$ и $p = 0,004$, соответственно, таблица 9).

Между сопоставляемыми признаками отмечалась сильная связь ($V = 0,61$), при этом наличие КТ-3 и выше повышало шанс летального исхода в 16,4 раза (95% ДИ: 5,31–51,37, $p < 0,001$).

Таблица 9. Зависимость частоты перевода в реанимацию от выраженности КТ-признаков поражения легких к 7-му дню стационарного лечения у больных COVID-19 и СД 2 типа.

Степень КТ	Частота перевода в ОРИТ		p
	Абс/п	%	
0	1/3	33,3	$p < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,004$
1	1/37	2,8	
2	6/40	15	
3	10/18	55,6	
4	5/5	100	

Таким образом, начало терапии арГПП-1 у пациентов с СД2 типа, госпитализированных по поводу COVID-19, не оказывает существенного влияния на частоту перевода в ОРИТ.

3.3. Оценка эффективности и безопасности терапии арГПП-1 по данным клинических и лабораторных показателей госпитализированных пациентов с COVID-19 и сахарным диабетом 2 типа

3.3.1. Влияние старта терапии арГПП-1 при госпитализации на клинико-инструментальные показатели пациентов с сахарным диабетом 2 типа, госпитализированных по поводу COVID-19

Полученные результаты свидетельствуют о достоверном положительном влиянии терапии арГПП-1 на показатели оксигенации у пациентов. При исходно сопоставимом уровне SpO_2 в обеих группах (см. табл. 10), к седьмому дню госпитализации в основной группе, получавшей арГПП-1, уровень насыщения кислородом был статистически значимо выше и составил 96 % по сравнению с 93 % в контрольной группе ($p=0,05$). Внутригрупповой анализ продемонстрировал достоверное увеличение SpO_2 в основной группе с 95 % до 96 % ($p=0,004$), при этом наибольшая положительная динамика отмечалась в интервале между третьим и седьмым днями терапии ($p=0,008$). В контрольной группе значимых изменений данного показателя за исследуемый период зарегистрировано не было. Кроме того, в контрольной группе наблюдалась значительно большая потребность в кислородной поддержке: на третьи сутки терапии кислородозависимость отмечалась у 59,2 % пациентов, тогда как в основной группе — у 37,7 % ($p=0,047$); к седьмому дню эти различия сохранялись — 60,4 % против 37,3 % соответственно ($p=0,027$).

Следовательно, терапия арГПП-1 положительно влияла на одни из главных клинических показателей, обуславливающих тяжесть течения COVID-19. Этот вывод подтверждается и результатами динамики степени поражения легочной ткани по данным КТ ОГК. Анализ динамики КТ-изменений на 7-е сутки госпитализации выявил значимые межгрупповые различия ($p=0,001$, критерий Уилкоксона). В основной группе распределение исходов составило: ухудшение воспалительно-инфильтративного процесса - 21,2%, улучшение - 19,2%, отсутствие

динамики - 59,6% ($p=0,838$), в контрольной группе отмечено статистически значимое преобладание негативной динамики: ухудшение - 42%, улучшение - 10%, без изменений - 48%.

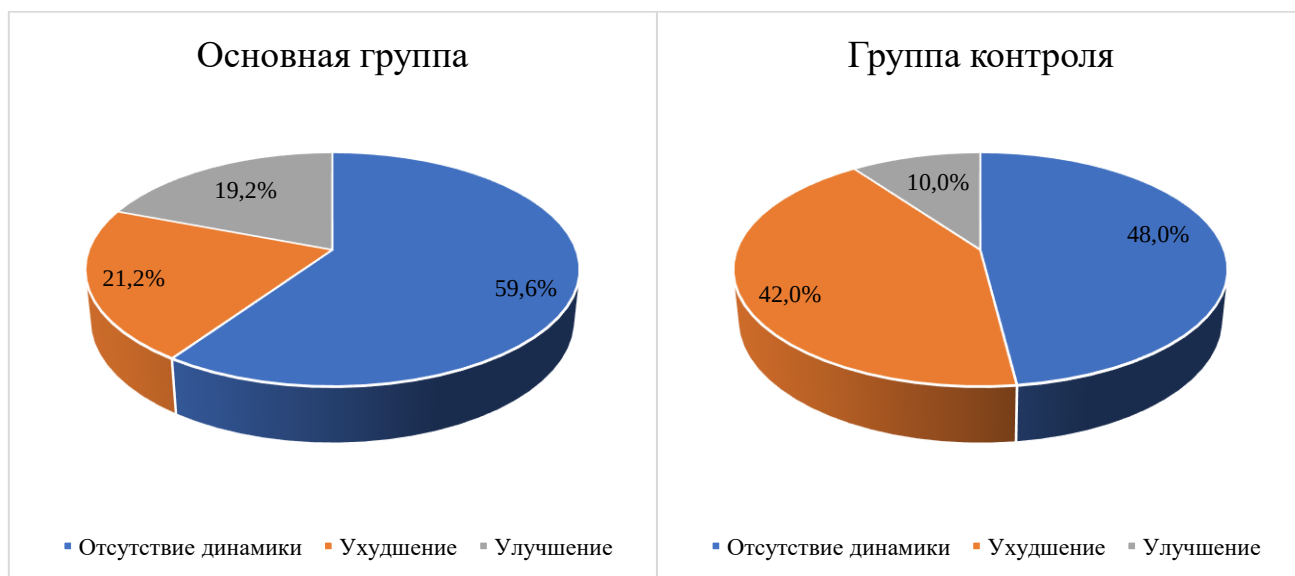


Рисунок 30. Динамика степени поражения легких по данным КТ на седьмой день госпитализации.

Основные клинические показатели (САД, ЧСС, ЧДД) не демонстрировали межгрупповых различий, однако оценка по шкале NEWS2 выявила значимое преимущество в группе вмешательства к 7-му дню госпитализации (разница 2 балла, $p=0,021$), что свидетельствует о менее выраженной степени тяжести состояния. Подробные данные приведены в таблице 10.

Таблица 10. Динамика клинических показателей в исследуемых группах на разных этапах наблюдения (3-й и 7-й дни нахождения в стационаре).

Показатели	Основная группа, n=53	Группа контроля, n=50	p*
Сатурация, 3-й день, %	95 [91; 96]	93 [90; 96]	0,444
Сатурация, 7-й день, %*	96 [92; 97]	93 [88,5; 97]	0,05*
Систолическое артериальное давление, 3-й день, мм.рт.ст.	125 [115; 132]	125 [120; 135]	0,533

Систолическое артериальное давление, 7-й день, мм.рт.ст.*	125 [120; 130]	124 [120;137]	0,247
Диастолическое артериальное давление, 3-й день, мм.рт.ст.	76 [70; 80]	75 [70;80]	0,803
Диастолическое артериальное давление, 7-й день, мм.рт.ст.*	80 [70; 80]	74,5 [70;80]	0,726
Частота сердечных сокращений, 3-й день, уд/мин	77 [73; 86]	76 [72;83]	0,617
Частота сердечных сокращений, 7-й день, уд/мин*	75 [68;79]	73 [64,5;80]	0,533
Частота дыхательных движений, 3-й день, движений/мин	18 [17;18]	18 [17;19]	0,019*
Частота дыхательных движений, 7-й день, движений/мин*	18 [17;18]	18 [17;19]	0,357
NEWS2, 3-й день, балл	2 [0; 3]	3 [1; 4]	0,086
NEWS2, 7-й день, балл*	1 [0; 2]	3 [0; 4]	0,021*

*на 7-й день или перед выпиской.

Таким образом, к седьмому дню госпитализации терапия арГПП-1 улучшала оксигенацию крови, снижала потребность в инсуффляции кислорода и уменьшала объем поражения легочной ткани по данным КТ при сравнении с контрольной группой. При этом важно отметить, что при сравнении степени тяжести COVID-19 на 7-й день госпитализации в исследуемых получены статистически значимые различия ($p=0,015$). Выявленные различия обусловлены более высокой частотой крайне-тяжелого течения среди пациентов в контрольной группе, по сравнению с основной (2,0% против 12,2%, $p=0,04$). Между сопоставляемыми признаками отмечалась сильная связь ($V = 0,602$).

В ходе исследования оценивалась эффективность дулаглутида в снижении потребности в повторной ГИБТ при прогрессировании COVID-19. В группе вмешательства отмечена выраженная тенденция к уменьшению частоты

повторного применения биологической терапии (64,2% vs 80,0%; $p=0,074$). При этом терапия дулаглутидом не оказывала статистически значимого влияния на суточную дозу дексаметазона (16 мг vs 22 мг; $p=0,664$) частоту антибактериальной терапии (24,5% vs 28,0%; $p=0,689$) и необходимость в непрерывной внутривенной инфузии раствора гепарина (22,6% vs 40,0%; $p=0,057$).

3.3.2. Изменение лабораторных показателей при инициации терапии арГПП-1 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, госпитализированных по поводу COVID-19

Проведенный анализ выявил значимое влияние терапии арГПП-1 на динамику ключевых маркеров воспалительного процесса. На третий день госпитализации в группе пациентов, получавших арГПП-1, зафиксированы статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой: более низкий уровень СРБ (15,8 мг/л против 24,4 мг/л; $p=0,025$) и более высокое содержание лимфоцитов ($1,2 \times 10^9/\text{л}$ против $0,9 \times 10^9/\text{л}$; $p=0,049$). К седьмому дню терапии межгрупповые различия по уровню СРБ нивелировались (2,39 мг/л против 3,41 мг/л; $p=0,192$), при этом внутригрупповой анализ выявил достоверное снижение данного показателя в обеих группах ($p<0,001$).

В отношении ЛДГ на третий день госпитализации значимых межгрупповых различий не наблюдалось (259,6 ЕД/л против 296,4 ЕД/л; $p=0,178$), однако к седьмому дню в основной группе зарегистрированы существенно более низкие значения (261,6 ЕД/л против 326,1 ЕД/л в контроле; $p=0,016$). Примечательно, что в контрольной группе отмечено статистически значимое повышение уровня ЛДГ с 273,7 до 326,1 ЕД/л ($p=0,034$), тогда как в группе арГПП-1 данный показатель оставался стабильным.

Анализ лимфоцитарного звена показал, что к седьмому дню различия между группами перестали быть статистически значимыми ($1,5 \times 10^9/\text{л}$ против $1,3 \times 10^9/\text{л}$; $p=0,731$). При этом в динамике наблюдалось достоверное увеличение уровня лимфоцитов в обеих группах: в основной группе с 1,2 до $1,5 \times 10^9/\text{л}$ ($p=0,001$), в контрольной - с 1,2 до $1,3 \times 10^9/\text{л}$ ($p=0,02$).

Зафиксирован сопоставимый рост лейкоцитов на 3-й и 7-й дни пребывания в стационаре в обеих группах ($p < 0,001$), однако на 7-й день выявлено статистически значимое различие в концентрации нейтрофилов крови ($6,8 \times 10^9/\text{л}$ против $8,4 \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,046$). Подобное увеличение показателей преимущественно было обусловлено перераспределительным лейкоцитозом, возникшим на фоне активного применения ГКС в качестве патогенетической терапии в исследуемых когортах.

Анализ показателей коагуляции не выявил межгрупповых различий по уровню D-димера на 3-и и 7-е сутки госпитализации. Однако в контрольной группе зафиксировано статистически значимое увеличение концентрации D-димера с 184 нг/мл до 460 нг/мл ($p = 0,015$). Значения фибриногена были сопоставимы на этапах наблюдения, в обеих группах на фоне использования антикоагулянтной терапии отмечалось статистически значимое снижение этого показателя ($p < 0,001$). Исследование не обнаружило значимых различий в уровнях АЛТ и АСТ между группами в указанные временные точки, несмотря на наблюдаемое синхронное повышение АЛТ в динамике ($p < 0,001$). Подробные результаты приведены в таблице 11.

Таблица 11. Динамика лабораторных показателей в исследуемых группах на основных этапах исследования.

Показатели	Основная группа, n=53	Группа контроля, n=50	p*
СРБ на 3-й день, мг/л	15,8 [8,82; 24,67]	22,4 [12,83;41,67]	0,035*
СРБ на 7-й день, мг/л*	2,39 [1,17; 4,53]	3,41 [1,63;5,97]	0,192
АЛТ на 3-й день, ЕД/л	34,00 [20,6; 45,00]	31,10 [19,2;40,8]	0,642
АЛТ на 7-й день, ЕД/л*	50,4 [37,0; 83,1]	61,3 [37,55;97,05]	0,609
АСТ на 3-й день, ЕД/л	27,3 [23,4;36,20]	30,2 [22,55;36,8]	0,917
АСТ на 7-й день, ЕД/л*	28,3 [17,3;36,3]	32,8 [25,6;46,0]	0,076
ЛДГ на 3-й день, ЕД/л	259,6 [218,5;343,1]	296,4 [253,0;340,8]	0,178

ЛДГ на 7-й день, ЕД/л*	261,6 [220,75;333,25]	326,1 [259,7;451,45]	0,016*
Лейкоциты на 3-й день, х 10 ⁹ /л	6,3 [4,6;8,8]	7,2 [4,8;10,6]	0,302
Лейкоциты на 7-й день, х 10 ⁹ /л*	9,4 [6,65;11,25]	10,4 [8,05;13,25]	0,070
Нейтрофилы на 3-й день, х 10 ⁹ /л*	4,7 [3,3;7,2]	5,9 [3,8;8,6]	0,120
Нейтрофилы на 7-й день, х 10 ⁹ /л*	6,8 [5,5;9,5]	8,4 [6,5;10,9]	0,046*
Лимфоциты на 3-й день, х 10 ⁹ /л	1,2 [0,7;1,6]	0,9 [0,7;1,2]	0,049*
Лимфоциты на 7-й день, х 10 ⁹ /л*	1,45 [0,8;1,8]	1,3 [0,8;1,7]	0,731
D-димер на 3-й день, нг/мл	275,0 [166;390]	290,0 [180,0;450,0]	0,289
D-димер на 7-й день, нг/мл*	275,0 [210;495]	450,0 [246,0;771,0]	0,063
Фибриноген на 3-й день, г/л	4,62 [4,02;5,35]	4,74 [4,01;5,76]	0,490
Фибриноген на 7-й день, г/л*	2,89 [2,42;3,51]	2,86 [2,44;3,22]	0,635

*на 7-й день или перед выпиской.

Таким образом, статистический анализ выявил значимые различия в динамике прогностических маркеров: ускоренная нормализация острофазовых показателей (СРБ, ЛДГ) и более быстрое восстановление лимфоцитов в группе получавших арГПП-1, что может объяснять наблюдаемое снижение частоты тяжелых исходов.

3.3.3. Безопасность старта терапии арГПП-1 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, госпитализированных с COVID-19

Принимая во внимание установленные нежелательные явления со стороны ЖКТ при терапии арГПП-1 и возможное гастроинтестинальное вовлечение при COVID-19, в ходе исследования проводился строгий мониторинг и документирование гастроинтестинальной симптоматики у всех участников. Диспептические явления отмечались независимо от вида терапии, однако их частота в контрольной группе (20 пациентов – 40,0%) была значительно выше, чем в основной группе (11 пациентов – 20,8%, $p=0,033$, таблица 12).

Таблица 12. Распространенность побочных явлений на фоне инициированной терапии арГПП-1 госпитализированным пациентам с СД2 типа и COVID-19 по сравнению с контрольной группой.

Побочный эффект	Основная группа	Группа контроля	p-value
	n (%)	n (%)	
Диспептические явления	11 (20,8%)	20 (40%)	0,033*
Запоры	6 (11,3%)	8 (16,0%)	0,572
Метеоризм	2 (3,77%)	0 (0%)	0,496
Диарея	2 (3,77%)	11 (22,0%)	0,007*
Тошнота	1 (1,89%)	3 (6,0%)	0,353
Рвота	0 (0%)	2 (4%)	0,233
Аллергия	1 (1,89%)	0 (0%)	1,0
Гипогликемии	0 (0%)	0 (0%)	1,0

Таким образом, терапия арГПП-1 у пациентов госпитализированных с COVID-19 и сопутствующим СД2 типа, безопасна, не является фактором риска возникновения гипогликемических явлений и учащения диспептических расстройств. В группе пациентов, получавших арГПП-1, наиболее часто среди диспептических расстройств встречались запоры (11,3%), метеоризм (3,77%) и диарея (3,77%).

3.3.4. Клинический случай инициации терапии аргпп-1 у пациентки с сахарным диабетом 2 типа и ожирением в ходе COVID-19

Пациентка Б., 58 лет, госпитализирована в середине ноября 2021 г. на шестой день заболевания с жалобами на общую слабость, лихорадку до 38,0 °С, периодический малопродуктивный кашель, одышку при минимальной нагрузке. На второй день появления вышеописанных симптомов подтверждено наличие РНК SARS-CoV-2 при приведении анализа отделяемого носо- и ротоглотки методом ПЦР. На амбулаторном этапе иницирована многокомпонентная терапия, включающая противовирусные (фавипиравир), антибактериальные препараты (цефтриаксон) и ГКС (дексаметазон) без положительного эффекта. На пятый день заболевания в связи с ухудшением состояния и нарастанием вышеупомянутых симптомов после обследования в поликлинике госпитализирована в эндокринологическое отделение ГKB №52.

Из анамнеза известно наличие СД2 типа в течение 3-х лет, гипергликемия выявлена случайно, в ходе профилактического медицинского осмотра с ГПН около 8,0 ммоль/л при манифестации. На момент госпитализации получала монотерапию метформином по 1000 мг 2 раза в день с достижением удовлетворительных показателей гликемии. Наиболее значимым сопутствующим заболеванием пациентки являлось морбидное ожирение, диагностированное с молодого возраста.

При клиническом обследовании пациентка демонстрирует признаки выраженного абдоминального ожирения: рост 158 см, масса тела 150 кг, ИМТ 60,1 кг/м² (III степень ожирения). Отмечается умеренно выраженный интоксикационный синдром: субфебрильная температура (37°С), тахикардия до 89 уд/мин. Со стороны дыхательной системы наблюдается клиника дыхательной недостаточности I-II степени: ЧДД - 20 в минуту, SpO₂ 91% на атмосферном воздухе, повышающаяся до 96% при применении оксигенотерапии.

Обращало на себе выраженное повышение маркеров системного воспаления и склонность к гиперкоагуляции: СРБ – 236 мг/л (0,00 - 6,00), ЛДГ – 289,1 ЕД/л (0,0

- 248,0), фибриноген – 7,03 г/л (2,76 - 4,71), ферритин 215 мкг/л (20 – 120). Примечательно, что уровень глюкозы венозной плазмы при поступлении незначительно превышал целевые значения и составлял 7,95 ммоль/л (таблица 12). Выполнена КТ ОГК с выявлением двусторонних множественных участков уплотнения легочной ткани по типу матового стекла – КТ-2 степень поражения (рис. 31а).

В соответствии с актуальными Временными рекомендациями Минздрава России (версия 12) была назначена комплексная терапия. Патогенетическое лечение включало пульс-терапию метилпреднизолоном в дозе 250 мг с последующим переходом на дексаметазон по 12 мг дважды в сутки. Для профилактики тромботических осложнений начата непрерывная внутривенная инфузия гепарина со скоростью 500 ЕД/час. Противовирусная терапия фавипиравиром была продолжена согласно ранее назначенной схеме. В качестве гастропротекции использовался омепразол в дозе 20 мг утром. В рамках генно-инженерной биологической терапии однократно введен сарилумаб в дозе 400 мг. В связи с текущим состоянием пациента было принято решение о временной отмене метформина.

В первые сутки госпитализации на фоне лечения глюкокортикоидами закономерно отмечалось повышение уровня глюкозы до 15,0 ммоль/л. В связи с наличием ожирения, неудовлетворительными показателями гликемии инициирована терапия дулаглутидом 1,5 мг, 1 раз в неделю. В ходе первого дня нахождения в стационаре отмечалось снижение интенсивности симптомов с сохранением низкого уровня SpO_2 , в связи с чем проведена повторная ГИБТ левилимабом 324 мг. Также при контроле АЧТВ сохранялась склонность к гиперкоагуляции (31,2 сек, целевым значениям на фоне терапии гепарином являются 40,0-60,0 сек) постепенно увеличена скорость внутривенного введения гепарина с 1,0 мл/час (500 ЕД/час) до 1,6 мл/час (800 ЕД/час).

В течение нескольких дней на фоне проводимой этиотропной и патогенетической терапии отмечалось субъективное улучшение состояния в виде

снижения интенсивности кашля и одышки. По данным лабораторного обследования, отмечалось снижение воспалительных показателей (ЛДГ, СРБ), повышение уровня лимфоцитов (таблица 13). К 4-му дню госпитализации скорректирована антикоагулянтная терапия с переводом на низкомолекулярные гепарины, а именно далтепарин натрия.

Таблица 13. Оценка лабораторных показателей пациентки Б. в динамике.

Показатели	1-й день	4-й день	7-й день	10-й день	Референсные значения
С-реактивный белок, мг/л	236	34,3	11,61	4,6	0-6
Лактатдегидрогеназа, ЕД/л	289,1	222,2	222,5	221,9	0-248
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,2	1,2	1,2	1,5	1,2 - 3,0
Аспартатаминотрансфераза, ЕД/л	29,0	21,6	35,2	18,0	0,0 - 38,0
Аланинаминотрансфераза, ЕД/л	14,5	18,2	75,4	48,9	0,0 - 38,0
Фибриноген, г/л	7,03	5,12	2,54	2,68	2,76 - 4,71
D-димер, нг/мл	225	141	230	-	0,00 - 232,00

В целях оценки динамики инфекционно-воспалительного процесса и в связи с сохраняющимися признаками дыхательной недостаточности повторно выполнена КТ органов на 4-й день госпитализации, на которых отмечается положительная динамика в виде уменьшения размеров очагов уплотнения типа "матового стекла" (рис. 31б). К 8-му дню госпитализации повторно выполнена КТ ОГК, выявившая в легких остаточные ретикулярные тяжи и слабо интенсивные уплотнения на месте (рис. 31в). Примечательно, что стабилизация уровня сатурации наблюдалась только к десятому дню госпитализации.

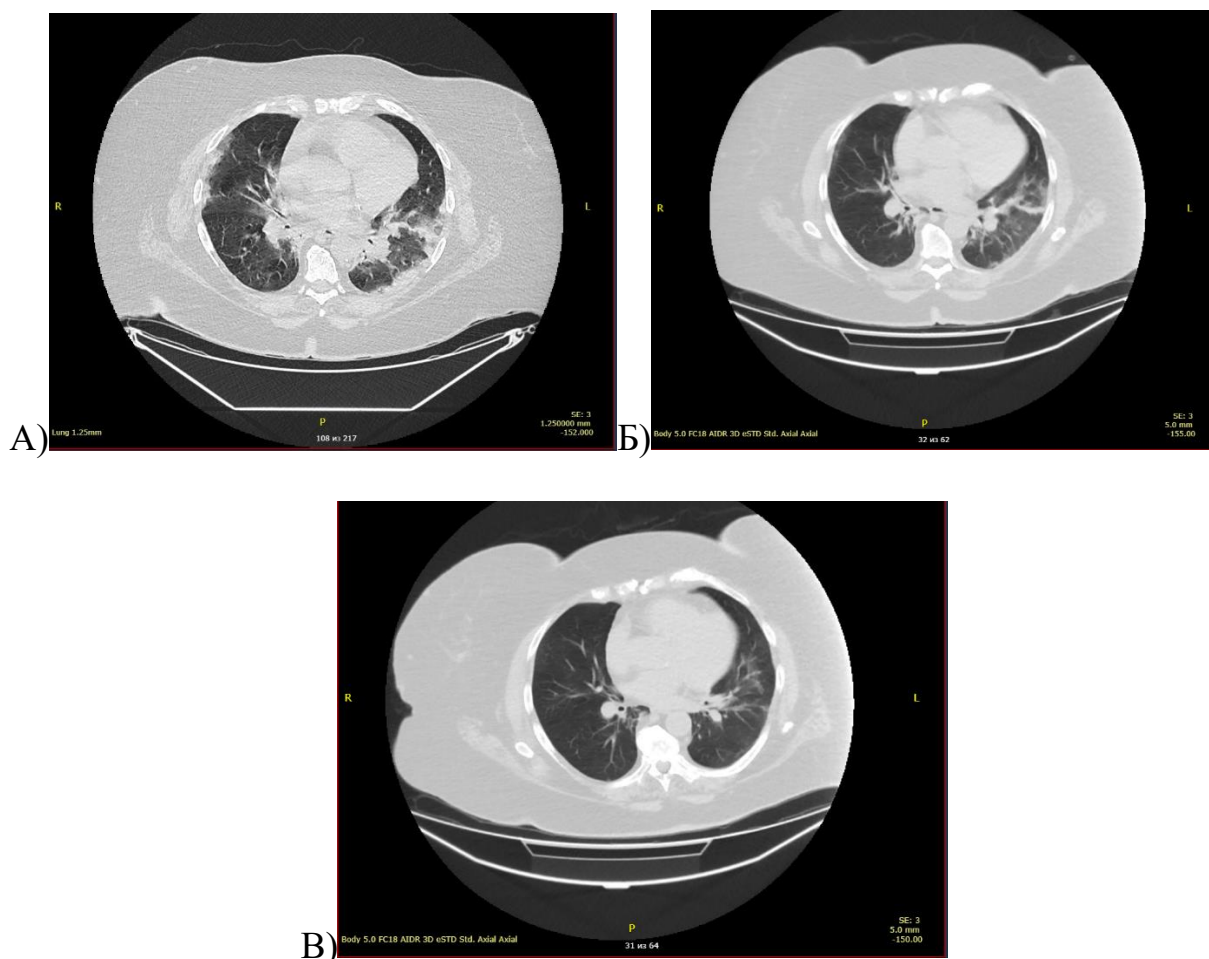


Рисунок 31. КТ органов грудной клетки пациентки Б. при поступлении (А), на 4-й день госпитализации (Б) и на 8-й день госпитализации (В).

На фоне проводимой патогенетической терапии дексаметазоном у пациентки наблюдалась тенденция к гипергликемии в ходе всей госпитализации, к терапии добавлен ИКД (таблица 14). С учетом тяжести течения инфекционного заболевания целевыми показателями гликемии являлись: глюкоза плазмы натощак/перед едой/на ночь, ммоль/л - $<7,5$ ммоль/л, глюкоза плазмы через 2 ч после еды, ммоль/л - $<11,0$. Таким образом, к концу госпитализации достигнута относительная компенсация показателей углеводного обмена.

Таблица 14. Гликемический профиль пациентки Б. в ходе госпитализации.

Время измерения	1-й госпитализации	4-й госпитализации	7-й госпитализации	10-й госпитализации
Перед завтраком	11,0	7,0	9,8	7,4

Перед обедом	12,0	6,2	8,9	8,9
Перед ужином	12,3	14,3	9,8	11,0
Перед сном	11,5	10,0	10,5	11,0

После нахождения в стационаре в течение 13-и дней пациентка выписана в удовлетворительном состоянии с усиленной сахароснижающей терапией представленной метформин по 500 мг 2 раза в день, утром и вечером, дулаглутидом 1,5 мг 1 раз в неделю и гликлазидом с модифицированным высвобождением 60 мг, 1 раз в день, утром.

В представленном клиническом случае продемонстрирован терапевтический подход в лечении пациентки с СД2 типа и ожирением, характеризующийся интенсивной многокомпонентной терапией, включающей инициацию терапии дулаглутидом с первого дня поступления в стационар, освещены сложности достижения целевых значений гликемии (несмотря на инициацию терапии арГПП-1) в период госпитализации в связи с новой коронавирусной инфекцией.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Пациенты с СД2 типа, госпитализированные в стационар в связи с COVID-19, относятся к группе высокого риска развития неблагоприятных исходов. В нашем исследовании продемонстрировано, что данная когорта пациентов представлена преимущественно пациентами среднего и пожилого возраста, со стажем диабета около 8,5 лет, 18,5% которых получало инсулинотерапию, в 91,2% имевших ожирение, высокий уровень коморбидности и провоспалительного статуса. При этом каждый второй госпитализированный имел повреждение легочной ткани более 25%, а 35% из них нуждались в инсуффляции кислорода в связи с дыхательной недостаточностью.

Большинство авторов склоняется, к тому, что категория пациентов с СД2 типа, в особенности больных, находящихся в длительной декомпенсации углеводного обмена, имеет более тяжелое течение коронавирусной инфекции, что объясняется выраженной воспалительной реакцией, обусловленной:

- 1) повышением экспрессии АПФ-2 и фурина, повышающую аффинность к связыванию вируса и возможность его проникновения;
- 2) снижением функции Т-клеток и лимфоцитопенией;
- 3) более выраженным «цитокиновым штормом»;
- 4) нарушением функции моноцитов и макрофагов;
- 5) склонностью к гиперкоагуляции;
- 6) замедлением выведения вируса после заражения SARS-CoV-2.

Достижение целевых показателей углеводного обмена у пациентов с СД2 типа и COVID-19 остается нерешенной проблемой в практической медицине. Некоторые авторы отмечают, что контроль уровня глюкозы крови у стационарных пациентов с COVID-19 достигается с большими трудностями в связи наличием выраженного воспалительного процесса, высоким уровнем стресса,

резистентности к инсулину [199-201]. На сегодня доказано, что SARS-CoV-2 может проникать в островки поджелудочной железы, вызвать повреждение β -клеток и, следовательно, способствовать дефициту инсулина, вносящий значимый вклад в затруднении адекватного контроля уровня гликемии [202, 203]. Кроме того, у пациентов с СД2 типа в момент острой коронавирусной инфекции усиливается инсулинорезистентность, что так же затрудняет достижение целевых показателей гликемии [103-106]. Вышеперечисленные патогенетические механизмы могут значительно ухудшить гликемический контроль или вызвать острую гипергликемию у пациентов с нормальным уровнем глюкозы в крови. Примечательно, что имеются противоположные отчеты, демонстрирующие значительное увеличение количества случаев гипогликемии у стационарных пациентов, вероятно, связанные с анорексией, астенизацией пациентов с COVID-19 и плохой адаптацией к назначенным ССП [204, 205]. По данным нашего исследования эпизоды гипогликемии отсутствовали как в группе больных, получавших дулаглутид, так и в контрольной группе. Стоит отметить, что другим важным фактором, участвующим в колебаниях уровня гликемии у пациентов с COVID-19 является широкое применения ГКС. В нашем исследовании 86,8% больных в основной группе и 94,0% в группе контроля получали ГКС, что подтверждает высокую распространенность использования этого класса препарата в качестве патогенетической терапии коронавирусной инфекции. В связи с чем необходимо учитывать их применение при выборе сахароснижающей терапии.

Дискутабельным остается вопрос о выборе целевых значений уровня глюкозы у пациентов с СД2 типа при COVID-19. Российские эксперты дифференцируют целевые уровни в зависимости от тяжести течения инфекционного процесса. Так, при легкой степени течения заболевания целевые показатели гликемии составляют менее 7,0 ммоль/л натощак и перед приемом пищи, а также менее 10,0 ммоль/л после еды. В случае среднетяжелого и тяжелого течения рекомендуемые уровни глюкозы — менее 7,5 ммоль/л до еды и менее 11,0 ммоль/л после приема пищи. При крайне тяжелом течении допустимыми считаются значения глюкозы менее 10,0 ммоль/л натощак и не выше 13,0 ммоль/л после еды

[25]. Американская диабетическая ассоциация рекомендует целевой диапазон гликемии равный 140–180 мг/дл (7,8–10 ммоль/л) у госпитализированных пациентов для профилактики возникновения как гипергликемических, так и гипогликемических состояний. Специалисты отмечают, что для пожилых пациентов с высоким риском гипогликемии следует стремиться к более мягким целям контроля. Таким образом, уровень глюкозы равный или более 180 мг/дл (10 ммоль/л) может быть приемлемым в условиях стационарного лечения, особенно в ситуациях, когда частый мониторинг глюкозы и пристальное наблюдение медсестры невозможны [206].

По данным нашего исследования тяжесть состояния больных и выраженная гипергликемия у большинства пациентов в ходе COVID-19 требовали широкого применения инсулинотерапии, а именно 79,2% больных в основной группе и 90,0% в контрольной группе получали инсулинотерапию в разных режимах (базисная, болюсная, базис-болюсная). Согласно исследованию британских ученых около 9,8% пациентов с СД, госпитализированных с COVID-19, потребовалась инфузия инсулина, при этом 27,4% уже находились на инсулинотерапии до госпитализации [207]. Другое исследование показало, что SARS-CoV-2 увеличивает вероятность назначения инсулина на 40% [208]. В проведенном нами исследовании преимущественно использован базис-болюсный режим инсулинотерапии. Известно, что инсулин является препаратом первого выбора для контроля гликемии, учитывая его эффективность и возможность быстрого титрования. Согласно мнению некоторых авторов, интенсивный режим инсулинотерапии с включением базального и прандиального инсулина является более предпочтительным вариантом лечения для госпитализированных пациентов в связи с COVID-19 с среднетяжелым и тяжелым течением инфекционного заболевания [206, 209, 210]. Начальная общая суточная доза инсулина, рекомендуемая для предотвращения как гипогликемии, так и гипергликемии, составляет 0,4–0,6 МЕ/кг массы тела [211], но может быть ниже, на уровне 0,2 МЕ–0,3 МЕ/кг массы тела, у пациентов в возрасте старше 70 лет или с клиренсом креатинина ниже 60 мл/мин [212]. В нашем исследовании средняя доза инсулина, рассчитанная на массу тела,

составила 0,52 ЕД/кг в основной группе и 0,55 ЕД/кг в контрольной группе. Так же рекомендовано, чтобы общая суточная доза инсулина распределялась как 50% базального инсулина и 50% короткого или быстрого инсулина, поровну разделенных перед каждым из трех основных приемов пищи [212]. Аналогичная динамика отмечена и в рамках проведенного нами исследования: среднесуточная потребность в базальном инсулине составила 35 ЕД в основной группе и 41,0 ЕД в контрольной. Что касается болюсной инсулинотерапии, средняя суточная доза в обеих группах была сопоставимой и составила 24 ЕД.

По завершении стационарного этапа лечения необходимость в продолжении инсулинотерапии сохранялась у значительного числа пациентов в обеих исследуемых группах: у 32,0 % в основной группе и у 35,0 % в контрольной. Данная тенденция преимущественно обусловлена применением ИКД, который назначался по ситуационным показаниям в комбинации с другими ССП. Выбор указанного режима терапии основывался на имеющихся данных о динамике гликемического контроля у пациентов с COVID-19. Полученные клинические данные свидетельствуют о патогенетической роли SARS-CoV-2 в нарушении углеводного обмена, обусловленного индуцированием инсулинорезистентности и непосредственной деструкцией β -клеток островков Лангерганса, что соответствует современным взглядам на патогенез гипергликемии при COVID-19. Выявленная взаимосвязь подтверждает, что динамическое наблюдение за метаболическими параметрами и своевременная оптимизация сахароснижающей терапии должны являться обязательными компонентами ведения пациентов, перенесших COVID-19, независимо от сроков выздоровления[213-215].

Результаты нашего исследования демонстрируют, что начало терапии арГПП-1 у госпитализированных пациентов с COVID-19 и сопутствующим СД2 типа ассоциировано со снижением риска летальности в 4,2 раза. Стоит отметить, что влияние инициации данной терапии непосредственно в остром периоде COVID-19 ранее не изучалось, однако имеющиеся метаанализы подтверждают протективный эффект амбулаторного применения арГПП-1 на течение и исходы заболевания

коронавирусной инфекции. Так, в метаанализе 31 исследований, проведенном Zhu Z и соавт., в котором анализированы данные 3 689 010 госпитализированных пациентов с COVID-19 для определения влияния амбулаторной сахароснижающей терапии на исходы инфекционного заболевания, арГПП-1 назначены в 15 исследований, суммарно 110 223 пациентов. При проведении парных сравнений арГПП-1 оказывали протективный эффект в контексте неблагоприятных исходов COVID-19 при сравнении с иДПП-4 ($\log OR = 0,44$; 95% ДИ: 0,12–0,74) и инсулинотерапией ($\log OR = 0,74$; 95% ДИ: 0,41–1,08), однако уступали иНГЛТ-2 ($\log OR = 0,17$; 95% ДИ: -0,2 – 0,54) [153].

Аналогичные данные демонстрируются в объединенном анализе 56 исследований, проведенных с декабря 2019 года по июнь 2022 года, по результатам которого отмечается, что применение метформина (ОШ = 0,66; 95% ДИ: 0,58–0,74; $p < 0,05$), арГПП-1 (ОШ = 0,73; 95% ДИ: 0,59–0,91; $p < 0,05$) и иНГЛТ-2 (ОШ = 0,77; 95% ДИ: 0,69–0,87; $p < 0,05$) ассоциировано с более низким риском смертности, тогда как использование инсулина связано с повышением данного риска (ОШ = 1,40; 95% ДИ: 1,26–1,55; $p < 0,05$), при этом выявлено уменьшение риска тяжелого течения COVID-19 при приеме метформина (ОШ = 0,65; 95% ДИ: 0,50–0,85; $p < 0,05$) и арГПП-1 (ОШ = 0,84; 95% ДИ: 0,76–0,94; $p < 0,05$), что было продемонстрировано и по данным нашего исследования. Примечательно, что амбулаторный прием метформина (ОШ = 0,77; 95% ДИ: 0,62–0,96; $p < 0,05$), арГПП-1 (ОШ = 0,86; 95% ДИ: 0,81–0,92; $p < 0,05$) и иНГЛТ-2 (ОШ = 0,87; 95% ДИ: 0,79–0,97; $p < 0,05$) понижает риск госпитализации, в то время как инсулинотерапия ассоциируется с возрастанием этого риска (ОШ = 1,31; 95% ДИ 1,12–1,52; $p < 0,05$). Авторы отмечают, что вышеописанные эффекты в большей степени реализовываются в группе молодого и среднего возраста [216]. Данные подтверждаются результатами независимого метаанализа, выявившего значимую ассоциацию между догоспитальным применением арГПП-1 и снижением COVID-19-ассоциированной летальности. Мета-регрессионный анализ продемонстрировал устойчивость этого эффекта независимо от возраста ($p = 0,213$), пола ($p = 0,421$), коморбидного фона (АГ

- $p=0,131$; сердечно-сосудистые заболевания - $p=0,293$) и сопутствующей сахароснижающей терапии (метформин - $p=0,189$; инсулин - $p=0,117$) [217].

Интересно, что протективный эффект арГПП-1 наблюдается и у пациентов без сахарного диабета. В недавно опубликованном субанализе исследования SELECT (Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in Patients With Overweight or Obesity), изучающего влияние семаглутида в дозе 2,4 мг в неделю на смертность и случаи смерти, связанные с COVID-19, на большой когорте пациентов (17604 участника) выявлены важные с точки зрения прогноза результаты. По данным исследования, продолжительность которого составила в среднем 3,3 года, из 833 смертей 485 (58%) имели сердечно-сосудистый генез, а 348 (42%) - не связанную с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Участники, которым был назначен семаглутид, имели более низкие показатели смертности от всех причин (ОР = 0,81; 95% ДИ: 0,71-0,93), сердечно-сосудистой смерти (ОР = 0,85; 95% ДИ: 0,71-1,01) и смерти, не связанной с СС-заболеваниями (ОР = 0,77; 95% ДИ: 0,62-0,95). Наиболее распространенными причинами смерти от ССЗ при приеме семаглутида по сравнению с плацебо были внезапная сердечная смерть (98 против 109; ОР=0,89; 95% ДИ: 0,68-1,17) и неопределенная смерть (77 против 90; ОР=0,85; 95% ДИ: 0,63-1,15). Инфекция была наиболее распространенной причиной смерти от несердечных заболеваний и возникала с меньшей частотой в группе семаглутида по сравнению с группой плацебо (62 против 87; ОШ = 0,71; 95% ДИ: 0,51-0,98). Семаглутид не снизил заболеваемость COVID-19, однако среди участников, заразившихся коронавирусной инфекцией, было меньше пациентов, получавших семаглутид, при этом они имели меньше серьезных нежелательных явлений, связанных с COVID-19 (232 против 277; $p=0,04$) или реже заканчивали летальным исходом от COVID-19 (43 против 65; ОР = 0,66; 95% ДИ: 0,44-0,96) [218].

В то время как одни исследования сообщают о протективном эффекте арГПП-1, другое метааналитическое исследование не подтверждает значимого влияния данной терапии на смертность (скорректированное ОШ = 0,92; 95% ДИ: 0,80-1,04;

$p=0,190$) и комбинированные исходы (скорректированное ОШ = 0,86; 95% ДИ: 0,51-1,44, $p=0,558$) [127].

Таким образом, в большинстве исследований доказывается снижение наступления неблагоприятных исходов при догоспитальном применении арГПП-1.

По данным нашего исследования наблюдается снижение маркеров воспаления на фоне терапии арГПП-1 у госпитализированных пациентов с СД2 типа и острым заболеванием, поражающим легочную ткань. Известно, что арГПП-1 обладают противовоспалительным действием, в том числе в бронхах и легочной ткани [219-222]. Примечательно, что как доклинические, так и клинические данные продемонстрировали их способность уменьшать воспаление при астме и сепсисе [222-229]. В нескольких моделях астмы на животных лираглутид ингибировал провоспалительные факторы транскрипции, уменьшал инфильтрацию иммунных клеток и снижал концентрацию провоспалительных цитокинов в легких [223, 230, 231]. Пациенты с астмой с сопутствующим СД2 типа, которым назначали арГПП-1, чаще всего лираглутид, в качестве лечения СД2 типа, демонстрировали меньше обострений и симптомов астмы по сравнению с пациентами, получавшими другие препараты для лечения СД2 типа [227]. В животных моделях эндотоксемии, вызванной липополисахаридом (ЛПС), лечение лираглутидом или другими арГПП-1 улучшило выживаемость, одновременно снизив маркеры системного воспаления и окислительного стресса [183, 232], а также воспаление, отек и повреждение легочной ткани [229, 233]. В модели сепсиса с перевязкой и пункцией слепой кишки лираглутид ослабил циркулирующие лейкоциты и АФК, а также уровни мРНК ФНО- α , ИЛ-6 и индуцируемой синтазы оксида азота (iNOS) в ткани аорты септических мышей [228].

В исследовании, проведенном Ваг В и соавт. показано, что предварительное лечение лираглутидом, ослабило острое повреждение легких, вызванное сепсисом, в модели мышей с двумя травмирующими агентами (сепсис + гипероксия, С + Г). Важно отметить, что достижение данного эффекта наблюдалось уже через 6 часов после действия травмирующих факторов. Так, через 6 часов после воздействия

травмирующих агентов предварительная обработка лираглутидом снизила мРНК ИЛ-1 β в легочной ткани у септических мышей, по сравнению с физиологическим раствором. Также наблюдались тенденции к снижению ИЛ-6 и хемокина CXCL-1 в легочной ткани, с одновременным повышением экспрессии мРНК ИЛ-10 у септических мышей, получавших арГПП-1, по сравнению с физиологическим раствором. Предварительная обработка не повлияла на экспрессию мРНК ФНО- α в легочной ткани у септических мышей через 6 часов после С + Г. В этой более ранней временной точке предварительная обработка лираглутидом также снизила общее количество клеток в бронхоальвеолярном лаваже у септических мышей, по сравнению с физиологическим раствором [234].

В ходе экспериментального исследования на модели крыс с индуцированным колитом было установлено, что применение дулаглутида приводит к значимому улучшению биохимических и молекулярных показателей. На системном уровне наблюдалось достоверное снижение концентрации ЛДГ и СРБ в сыворотке крови, что свидетельствует об уменьшении интенсивности воспалительного процесса. Одновременно зафиксировано выраженное снижение уровня малонового диальдегида - ключевого маркера перекисного окисления липидов, сопровождающееся активацией антиоксидантной системы: отмечалось повышение общей антиоксидантной емкости, увеличение содержания восстановленного глутатиона и усиление активности супероксиддисмутазы. На молекулярном уровне терапия дулаглутидом вызывала значительное подавление экспрессии провоспалительных медиаторов, включая трансформирующий фактор роста- β 1, фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K), протеинкиназу В и NF- κ B. Параллельно наблюдалось снижение продукции ключевых воспалительных цитокинов - ИЛ-6 и интерферона- γ . Важным аспектом фармакологического действия дулаглутида явилось значительное повышение уровня ГПП-1 и фактора трилистника-3, что способствовало активации процессов репарации слизистой оболочки кишечника и ускорению заживления повреждений. Полученные результаты демонстрируют комплексное протективное действие дулаглутида, реализуемое через модуляцию

окислительно-антиоксидантного баланса, подавление провоспалительных сигнальных путей и стимуляцию репаративных процессов в кишечной стенке [235].

Снижение маркеров воспаления подтверждается и в клинической практике. Так, недавнее исследование STEP-HFrEF показало, что у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и ожирением ($\text{ИМТ} > 30$) лечение подкожным семаглутидом (2,4 мг) привело к значительному снижению уровня СРБ при приеме семаглутида ($-43,5\%$ против $-7,3\%$ при приеме плацебо, расчетное соотношение лечения 0,61; 95% ДИ 0,51–0,72; $p < 0,001$) [236]. Исследование STEP-HFrEF-DM подтвердило преимущества еженедельного введения семаглутида также у пациентов с ожирением, страдающих СД2 типа. В этом исследовании уровни СРБ были значительно ниже, по сравнению с плацебо (соответственно $-42,0\%$ против $-12,8\%$, расчетное соотношение лечения 0,67; 95% ДИ: 0,55–0,80, $p < 0,001$) [237]. Эти данные были подтверждены в объединенном анализе двух исследований со снижением уровня СРБ при использовании семаглутида на -43% против -10% с плацебо (OR 0,64, 95% ДИ 0,56–0,72, $p < 0,001$) [238].

По данным литературы, желудочно-кишечные симптомы часто наблюдаются в ходе COVID-19 и после неё. Так, по данным исследования Zoghi G и соавт., изучавших истории болезни 507 пациентов с COVID-19, желудочно-кишечные расстройства выявляются в 47,9% наблюдений, наиболее распространенными были тошнота и/или рвота (31,6%), при этом наличие этих симптомов не ассоциировалось с летальным исходом ($p=0,134$) [239]. Схожие данные описываются и Freedberg D.E. и соавт., отмечавшими у половины пациентов с острым COVID-19 желудочно-кишечные симптомы, при этом они сохранялись в течение 6 месяцев после COVID-19 у 10–25% пациентов и оценивались как наиболее неприятный симптом у 11% всех пациентов. Эти симптомы включали изжогу, запор, диарею и боль в животе, постепенно уходящие с течением времени [240]. По данным нашего исследования желудочно-кишечные симптомы встречались у 30% госпитализированных пациентов, при этом использование

арГПП-1 не влияло на частоту развития этих событий. Такое различие может быть обусловлено влиянием арГПП-1 на кишечную микробиоту, участвующую в формировании адекватной реакции иммунитета при различных заболеваниях. Сообщается, что нарушение баланса кишечного микробиома может ухудшить состояние больных, усилив воспалительные реакции в организме [241]. Кроме того, изучение образцов кала госпитализированных пациентов с COVID-19 показало, что дисбактериоз сохранялся у больных даже после улучшения респираторных и системных симптомов [242]. Одним из ответственных механизмов считается воздействие на защитные бактерий, включая *Klebsiella*, *Streptococcus* spp., и *Ruminococcus gnavus*, повышающих секрецию провоспалительных цитокинов и вызывающих обострение цитокинового шторма у инфицированных пациентов [243]. Кроме того, из-за дисбаланса микробиома в желудочно-кишечном тракте снижается экспрессия рецепторов ГПП-1, сокращение этих рецепторов нарушает функцию ГПП-1 через ось кишечник-мозг-периферия [244]. Следовательно, можно было бы рассмотреть двунаправленную связь между секрецией ГПП-1 и микробиотой кишечника. Она подразумевает, что не только состояние кишечной микробиоты может влиять на секрецию ГПП-1, но и повышение концентрации ГПП-1 может положительно повлиять на состояние микробиоты [245].

Таким образом, продемонстрированное нами положительное влияние инициации терапии арГПП-1 у госпитализированных больных с коронавирусной инфекцией на прогноз за счет преимущественно противовоспалительных эффектов, позволяет более широко использовать данную группу препаратов у больных СД2 не только на этапах амбулаторного лечения, но и в острый период инфекционных заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инициация терапии арГПП-1 у пациентов с СД2 типа, госпитализированных по поводу COVID-19, не оказывает значимого влияния на компенсацию показателей углеводного обмена, но снижает частоту назначения болюсной инсулинотерапии. При этом старт терапии арГПП-1 в первые сутки нахождения в стационаре у пациентов с СД2 типа и COVID-19 снижает шанс наступления неблагоприятных исходов - смертельного исхода и перевода на ИВЛ.

Достижение данных эффектов обусловлено благоприятным влиянием на клинические (SpO_2 и необходимость оксигенотерапии), лабораторные (уровни СРБ, ЛДГ и лимфоцитов) и инструментальные (поражение легочной ткани по данным КТ ОГК) показатели.

Доказано, что использование арГПП-1 у пациентов с COVID-19 и СД2 типа безопасно, не увеличивает частоту эпизодов гипогликемии и не влияет на распространенность и выраженность диспептических нарушений, характерных для инфекции, вызванной SARS-CoV-2.

ВЫВОДЫ

1. Инициация терапии арГПП-1 госпитализированным пациентам с коронавирусной инфекцией и СД2 типа не оказывала значимого влияния на компенсацию углеводного обмена, но снижала потребность в болюсной инсулинотерапии, по сравнению с контрольной группой. Достижение целевых показателей гликемии на фоне острого инфекционного заболевания реализовано преимущественно за счет инсулинотерапии, которую получало 79,2% пациентов в основной группе и 90,0% в группе контроля ($p=0,176$).

2. Смертельный исход и частота перевода на ИВЛ среди госпитализированных пациентов с COVID-19 и СД2 типа основной группы были в 3,5 раза меньше, по сравнению с контрольной группой (5,7% против 20,0%, $p=0,038$). Старт терапии арГПП-1 снижал шанс неблагоприятных исходов в 4,2 раза ($ОШ=0,24$, 95% ДИ: 0,06–0,93), но не влиял на вероятность перевода в ОРИТ и на длительность госпитализации (10 койко-дней в основной группе против 11 койко-дней в группе контроля, $p=0,258$).

3. Инициация лечения арГПП-1 улучшает клиническое течение заболевания, способствует повышению оксигенации крови (96% против 93%, $p=0,05$), снижению потребности в инсуффляции кислорода (37,3% против 60,4%, $p=0,027$) и уменьшению объема поражения легочной ткани по данным КТ ОГК к седьмому дню госпитализации. Частота крайне-тяжелого течения среди пациентов основной группы на 7-ой день госпитализации была достоверно ниже по сравнению с контрольной группой (2,0% против 12,2%, $p=0,04$).

5. Старт терапии арГПП-1 у госпитализированных пациентов с COVID-19 и СД2 типа способствует более эффективному уменьшению провоспалительного статуса, оцениваемого по динамике уровней СРБ (15,8 мг/л против 22,4 мг/л, $p=0,035$), ЛДГ (261,6 ЕД/л против 326,1 ЕД/л, $p=0,016$) и лимфоцитов ($1,2 \times 10^9$ /л против $0,9 \times 10^9$ /л, $p=0,049$), при сравнении с группой контроля.

6. Терапия арГПП-1 у пациентов с СД2 типа, госпитализированных с COVID-19, безопасна: диспептические явления наблюдались вне зависимости от

получаемой терапии, а их распространенность в группе контроля превалировала над основной группой (40% против 20,8%, $p=0,033$). У пациентов, получавших арГПП-1, наиболее часто среди диспептических расстройств встречались запоры (11,3%), метеоризм (3,77%) и диарея (3,77%). В обеих группах отсутствовали эпизоды гипогликемии за период нахождения в стационаре.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В комплексной терапии госпитализированных пациентов с COVID-19 и СД2 типа целесообразно инициировать терапию арГПП-1 с целью не только компенсации показателей углеводного обмена, но и влияния на исходы инфекционного заболевания.

Эффективность инициированной терапии арГПП-1 при поступлении в стационар пациентов с СД2 типа и COVID-19 целесообразно оценивать на третьи и седьмые сутки госпитализации по клиническим признакам (SpO_2 , необходимости оксигенотерапии), уровню провоспалительных маркеров (СРБ, ЛДГ и лимфоцитов), четырехточечному гликемическому профилю, а также по рентгенологической картине по данным КТ ОГК (на 7-й день).

Старт терапии арГПП-1 у пациентов СД2 типа, госпитализированных по поводу коронавирусной инфекции, возможен вне зависимости от исходной сахароснижающей терапии и позволяет снижать кратность назначения болюсной инсулинотерапии на седьмые сутки госпитализации.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Результаты проведенного исследования открывают новые перспективы для дальнейшей разработки темы. В частности, представляется важным изучить влияние терапии арГПП-1 на течение и исходы COVID-19 у пациентов без СД2 типа. Кроме того, требует внимания исследование применения этих препаратов при других острых вирусных инфекциях с целью оценки их воздействия на динамику и исходы заболеваний.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АПФ-2 – ангиотензинпревращающий фермент-2

АрГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1

АСТ – аспаргатаминотрансфераза

АФК – активные формы кислорода

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия

ГКС – глюкокортикостероиды

ГЛЮТ-4 – глюкозный транспортёр тип 4

ГПН – глюкозы плазмы натошак

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание

ДИ – доверительный интервал

ИВЛ – искусственной вентиляции легких

иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы-4

ИКР – интерквартильный размах

ИЛ – интерлейкин

ИМТ – индекс массы тела

иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа

КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

мтДНК – митохондриальная дезоксирибонуклеиновая кислота

НОУ – нарушения углеводного обмена

ОНМК – острые нарушения мозгового кровообращения

ОР – относительный риск

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОШ – отношение шансов

ПЖ – поджелудочная железа

ПСМ – препараты сульфонилмочевины

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

РНК – рибонуклеиновая кислота.

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СРБ – С-реактивный белок

ССГ – среднесуточная гликемия

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССП – сахароснижающие препараты

ФНО- α – фактор некроза опухоли α

ХБП – хроническая почечная недостаточность

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧДД – частота дыхательных движений

ЧСС – частота сердечных сокращений

CCI – Charlson Comorbidity Index индекс коморбидности Charlson

CCL2 – хемокин C-C motif ligand 2

COVID-19 – Coronavirus disease 2019

NEWS2 – National Early Warning Score

NF- κ B – транскрипционный ядерный фактор κ B

SARS-CoV-2 – Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

SpO₂ – сатурация крови кислородом

TMPRSS2 – Transmembrane protease, serine 2, мембрано-связанная сериновая протеаза 2-го типа

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Всемирная организация здравоохранения. Выступление Генерального директора ВОЗ на брифинге по COVID-19 [Электронный ресурс]. 11 марта 2020 г. URL: <https://www.who.int/ru/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> (дата обращения: 09.11.2023).
2. Всемирная организация здравоохранения. Заявление пятнадцатого заседания Комитета по ЧС по COVID-19 [Электронный ресурс]. 5 мая 2023 г. URL: [https://www.who.int/ru/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/ru/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic) (дата обращения: 09.11.2023).
3. Всемирная организация здравоохранения. Рекомендации по клиническому ведению COVID-19 [Электронный ресурс]. 2023. URL: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/09082023eg.5_ire_final.pdf?sfvrsn=2aa2daee_1 (дата обращения: 09.11.2023).
4. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Новости [Электронный ресурс]. URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=25928 (дата обращения: 09.11.2023).
5. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report, 51 [Электронный ресурс]. 2020. URL: <https://iris.who.int/handle/10665/331475> (дата обращения: 09.11.2023).
6. Holman N., Knighton P., Kar P. et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study // The Lancet Diabetes & Endocrinology. - 2020. - Vol. 8, № 10. - P. 823-833. - DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30271-0.

7. Singh A. K., Gillies C. L., Singh R. et al. Prevalence of co-morbidities and their association with mortality in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. - 2020. - Vol. 22, № 10. - P. 1915-1924. - DOI: 10.1111/dom.14124.
8. McGurnaghan S. J., Weir A., Bishop J. et al. Risks of and risk factors for COVID-19 disease in people with diabetes: a cohort study of the total population of Scotland // *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. - 2021. - Vol. 9, № 2. - P. 82-93. - DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30405-8.
9. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // *The Lancet*. - 2020. - Vol. 395, № 10229. - P. 1054-1062. - DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
- 10.Маркова Т. Н., Пономарева А. А., Самсонова И. В. и др. Факторы риска летального исхода у больных сахарным диабетом 2 типа и новой коронавирусной инфекцией // *Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение*. - 2022. - Т. 1, № 38. - С. 8-16. - DOI: 10.33029/2304-9529-2022-11-1-8-16.
- 11.Roncon L., Zuin M., Rigatelli G., Zuliani G. Diabetic patients with COVID-19 infection are at higher risk of ICU admission and poor short-term outcome // *Journal of Clinical Virology*. - 2020. - Vol. 127. - Art. 104354. - DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104354.
- 12.Palaiodimos L., Chamorro-Pareja N., Karamanis D. et al. Diabetes is associated with increased risk for in-hospital mortality in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis comprising 18,506 patients // *Hormones*. - 2021. - Vol. 20, № 2. - P. 305-314. - DOI: 10.1007/s42000-020-00246-2.
- 13.Lee M. H., Wong C., Ng C. H. et al. Effects of hyperglycaemia on complications of COVID-19: A meta-analysis of observational studies // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. - 2021. - Vol. 23, № 1. - P. 287-289. - DOI: 10.1111/dom.14184.
- 14.Маркова Т. Н., Анчутина А. А., Лысенко М. А. Глюкоза плазмы натощак как фактор риска неблагоприятного исхода у госпитализированных

- пациентов с COVID-19 // Сборник тезисов IX (XXVIII) Национальный диабетологический конгресс с международным участием «Сахарный диабет и ожирение - неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века». - М., 2022. - С. 131. - DOI: 10.14341/Conf05-08.09.22-131.
15. Калмыкова З. А., Кононенко И. В., Скляник И. А. и др. Гипергликемия и возможные механизмы повреждения β -клеток у пациентов с COVID-19 // Сахарный диабет. - 2020. - Т. 23, № 3. - С. 229-234. - DOI: 10.14341/DM12485.
 16. Govender N., Khaliq O. P., Moodley J., Naicker T. Insulin resistance in COVID-19 and diabetes // Primary Care Diabetes. - 2021. - Vol. 15, № 4. - P. 629-634. - DOI: 10.1016/j.pcd.2021.04.004.
 17. Senapati S., Banerjee P., Bhagavatula S. et al. Contributions of human ACE2 and TMPRSS2 in determining host-pathogen interaction of COVID-19 // Journal of Genetics. - 2021. - Vol. 100, № 1. - Art. 12. - DOI: 10.1007/s12041-021-01262-w.
 18. Fadini G. P., Morieri M. L., Boscari F. et al. Newly-diagnosed diabetes and admission hyperglycemia predict COVID-19 severity by aggravating respiratory deterioration // Diabetes Research and Clinical Practice. - 2020. - Vol. 168. - Art. 108374. - DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108374.
 19. Sathish T., Kapoor N., Cao Y. et al. Proportion of newly diagnosed diabetes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis // Diabetes, Obesity and Metabolism. - 2021. - Vol. 23, № 3. - P. 870-874. - DOI: 10.1111/dom.14269.
 20. Шестакова М. В., Кононенко И. В., Калмыкова З. А. и др. Повышенный уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) у больных с COVID-19 является маркером тяжести течения инфекции, но не индикатором предшествующего сахарного диабета // Сахарный диабет. - 2020. - Т. 23, № 6. - С. 504-513. - DOI: 10.14341/DM12702.

21. Guo W., Li M., Dong Y. et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19 // *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. - 2020. - Vol. 36, № 7. - Art. e3319. - DOI: 10.1002/dmrr.3319.
22. Zhang Y., Li H., Zhang J. et al. The clinical characteristics and outcomes of patients with diabetes and secondary hyperglycaemia with coronavirus disease 2019: A single-centre, retrospective, observational study in Wuhan // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. - 2020. - Vol. 22, № 8. - P. 1443-1454. - DOI: 10.1111/dom.14086.
23. Zhu L., She Z. G., Cheng X. et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes // *Cell Metabolism*. - 2020. - Vol. 31, № 6. - P. 1068-1077.e3. - DOI: 10.1016/j.cmet.2020.04.021.
24. Mulchandani R., Lyngdoh T., Kakkar A. K. Deciphering the COVID-19 cytokine storm: Systematic review and meta-analysis // *European Journal of Clinical Investigation*. - 2021. - Vol. 51, № 1. - Art. e13429. - DOI: 10.1111/eci.13429.
25. Дедов И. И., Мокрышева Н. Г., Шестакова М. В. и др. Контроль гликемии и выбор антигипергликемической терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и COVID-19: консенсусное решение совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов // *Сахарный диабет*. - 2022. - Т. 25, № 1. - С. 27-49. - DOI: 10.14341/DM12735.
26. de Rivero Vaccari J. C., Dietrich W. D. et al. The inflammasome in times of COVID-19 // *Frontiers in Immunology*. - 2020. - Vol. 11. - Art. 583373. - DOI: 10.3389/fimmu.2020.583373.
27. Gurung P., Kanneganti T. D. Novel roles for caspase-8 in IL-1 β and inflammasome regulation // *The American Journal of Pathology*. - 2015. - Vol. 185, № 1. - P. 17-25. - DOI: 10.1016/j.ajpath.2014.08.025.
28. Kandasamy M. NF- κ B signalling as a pharmacological target in COVID-19: potential roles for IKK β inhibitors // *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of*

- Pharmacology. - 2021. - Vol. 394, № 3. - P. 561-567. - DOI: 10.1007/s00210-020-02035-5.
29. Vara E., Arias-Diaz J., Garcia C. et al. Glucagon-like peptide-1 (7-36)amide stimulates surfactant secretion in human type II pneumocytes // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. - 2001. - Vol. 163, № 4. - P. 840-846. - DOI: 10.1164/ajrccm.163.4.9912132.
 30. Мокрышева Н. Г., Шестакова М. В., Викулова О. К. и др. Анализ рисков летальности 337 991 пациента с сахарным диабетом, перенесшего COVID-19, за период 2020-2022 гг.: всероссийское ретроспективное исследование // Сахарный диабет. - 2022. - Т. 25, № 5. - С. 404-417. - DOI: 10.14341/DM12954.
 31. Koh H., Moh A. M. C., Yeoh E. et al. Diabetes predicts severity of COVID-19 infection in a retrospective cohort: A mediatory role of the inflammatory biomarker C-reactive protein // Journal of Medical Virology. - 2021. - Vol. 93, № 5. - P. 3023-3032. - DOI: 10.1002/jmv.26837.
 32. You J. H., Lee S. A., Chun S. Y. et al. Clinical Outcomes of COVID-19 Patients with Type 2 Diabetes: A Population-Based Study in Korea // Endocrinology and Metabolism. - 2020. - Vol. 35, № 4. - P. 901-908. - DOI: 10.3803/EnM.2020.787.
 33. Pearson-Stuttard J., Blundell S., Harris T. et al. Diabetes and infection: assessing the association with glycaemic control in population-based studies // The Lancet Diabetes & Endocrinology. - 2016. - Vol. 4, № 2. - P. 148-158. - DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00379-4.
 34. Schoen K., Horvat N., Guerreiro N. F. C. et al. Spectrum of clinical and radiographic findings in patients with diagnosis of H1N1 and correlation with clinical severity // BMC Infectious Diseases. - 2019. - Vol. 19. - Art. 964. - DOI: 10.1186/s12879-019-4592-0.
 35. Yang J. K., Feng Y., Yuan M. Y. et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS //

- Diabetic Medicine. - 2006. - Vol. 23, № 6. - P. 623-628. - DOI: 10.1111/j.1464-5491.2006.01861.x.
36. Banik G. R., Alqahtani A. S., Booy R., Rashid H. Risk factors for severity and mortality in patients with MERS-CoV: analysis of publicly available data from Saudi Arabia // *Virologica Sinica*. - 2016. - Vol. 31, № 1. - P. 81-84. - DOI: 10.1007/s12250-015-3679-z.
 37. Lippi G., Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. - 2020. - Vol. 58, № 7. - P. 1131-1134. - DOI: 10.1515/cclm-2020-0198.
 38. Wang A., Zhao W., Xu Z., Gu J. Timely blood glucose management for the outbreak of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) is urgently needed // *Diabetes Research and Clinical Practice*. - 2020. - Vol. 162. - Art. 108118. - DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108118.
 39. Knapp S. Diabetes and infection: is there a link? - A mini-review // *Gerontology*. - 2013. - Vol. 59, № 2. - P. 99-104. - DOI: 10.1159/000345107.
 40. Kohio H. P., Adamson A. L. Glycolytic control of vacuolar-type ATPase activity: a mechanism to regulate influenza viral infection // *Virology*. - 2013. - Vol. 444, № 1-2. - P. 301-309. - DOI: 10.1016/j.virol.2013.06.026.
 41. Petrie J. R., Guzik T. J., Touyz R. M. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: clinical insights and vascular mechanisms // *Canadian Journal of Cardiology*. - 2018. - Vol. 34, № 5. - P. 575-584. - DOI: 10.1016/j.cjca.2017.12.005.
 42. Zhou J., Tan J. Diabetes patients with COVID-19 need better blood glucose management in Wuhan, China // *Metabolism*. - 2020. - Vol. 107. - Art. 154216. - DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154216.
 43. Liu F., Long X., Zou W. et al. Highly ACE2 expression in pancreas may cause pancreas damage after SARS-CoV-2 infection // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. - 2020. - Vol. 18, № 9. - P. 2128-2130.e2. - DOI: 10.1016/j.cgh.2020.04.040.

44. Iqbal A., Prince L. R., Novodvorsky P. et al. Effect of hypoglycemia on inflammatory responses and the response to low-dose endotoxemia in humans // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. - 2019. - Vol. 104, № 4. - P. 1187-1199. - DOI: 10.1210/jc.2018-01168.
45. Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study // *The Lancet Respiratory Medicine*. - 2020. - Vol. 8, № 5. - P. 475-481. - DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
46. Rao S., Lau A., So H.-C. Exploring diseases/traits and blood proteins causally related to expression of ACE2, the putative receptor of SARS-CoV-2: a Mendelian randomization analysis highlights tentative relevance of diabetes-related traits // *Diabetes Care*. - 2020. - Vol. 43, № 7. - P. 1416-1426. - DOI: 10.2337/dc20-0643.
47. Fernandez C., Rysä J., Almgren P. et al. Plasma levels of the proprotein convertase furin and incidence of diabetes and mortality // *Journal of Internal Medicine*. - 2018. - Vol. 284, № 4. - P. 377-387. - DOI: 10.1111/joim.12783.
48. Hodgson K., Morris J., Bridson T. et al. Immunological mechanisms contributing to the double burden of diabetes and intracellular bacterial infections // *Immunology*. - 2015. - Vol. 144, № 2. - P. 171-185. - DOI: 10.1111/imm.12394.
49. Kulcsar K. A., Coleman C. M., Beck S. E., Frieman M. B. Comorbid diabetes results in immune dysregulation and enhanced disease severity following MERS-CoV infection // *JCI Insight*. - 2019. - Vol. 4, № 12. - Art. e131774. - DOI: 10.1172/jci.insight.131774.
50. Wu C., Chen X., Cai Y. et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China // *JAMA Internal Medicine*. - 2020. - Vol. 180, № 7. - P. 934-943. - DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.

51. Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome // *The Lancet Respiratory Medicine*. - 2020. - Vol. 8, № 4. - P. 420-422. - DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
52. Guo Y.-R., Cao Q.-D., Hong Z.-S. et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status // *Military Medical Research*. - 2020. - Vol. 7, № 1. - Art. 11. - DOI: 10.1186/s40779-020-00240-0.
53. Mehta P. K., Griendling K. K. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system // *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. - 2007. - Vol. 292, № 1. - P. C82-C97. - DOI: 10.1152/ajpcell.00287.2006.
54. Gao T., Hu M., Zhang X. et al. Highly pathogenic coronavirus N protein aggravates lung injury by MASP-2-mediated complement over-activation [Препринт] // *medRxiv*. - 2020. - DOI: 10.1101/2020.03.29.20041962.
55. Muniyappa R., Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus // *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. - 2020. - Vol. 318, № 5. - P. E736-E741. - DOI: 10.1152/ajpendo.00124.2020.
56. Ilyas R., Wallis R., Soilleux E. J. et al. High glucose disrupts oligosaccharide recognition function via competitive inhibition: a potential mechanism for immune dysregulation in diabetes mellitus // *Immunobiology*. - 2011. - Vol. 216, № 1-2. - P. 126-131. - DOI: 10.1016/j.imbio.2010.06.002.
57. Geerlings S. E., Hoepelman A. I. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM) // *FEMS Immunology and Medical Microbiology*. - 1999. - Vol. 26, № 3-4. - P. 259-265. - DOI: 10.1111/j.1574-695X.1999.tb01397.x.
58. Zwaka T. P., Manolov D., Ozdemir C. et al. Complement and dilated cardiomyopathy: a role of sublytic terminal complement complex-induced tumor necrosis factor-alpha synthesis in cardiac myocytes // *The American Journal of Pathology*. - 2002. - Vol. 161, № 2. - P. 449-457. - DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64201-0.

59. Galley H. F., Webster N. R. Physiology of the endothelium // *British Journal of Anaesthesia*. - 2004. - Vol. 93, № 1. - P. 105-113. - DOI: 10.1093/bja/ae163.
60. Evans P. C., Rainger G. E., Mason J. C. et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science // *Cardiovascular Research*. - 2020. - Vol. 116, № 14. - P. 2177-2184. - DOI: 10.1093/cvr/cvaa230.
61. Qin Z., Liu F., Blair R. et al. Endothelial cell infection and dysfunction, immune activation in severe COVID-19 // *Theranostics*. - 2021. - Vol. 11, № 16. - P. 8076-8091. - DOI: 10.7150/thno.61810.
62. Kaur R., Kaur M., Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies // *Cardiovascular Diabetology*. - 2018. - Vol. 17, № 1. - Art. 121. - DOI: 10.1186/s12933-018-0763-3.
63. Tai H., Jiang X.-L., Yao S.-C. et al. Vascular endothelial function as a valid predictor of variations in pulmonary function in T2DM patients without related complications // *Frontiers in Endocrinology*. - 2021. - Vol. 12. - Art. 622768. - DOI: 10.3389/fendo.2021.622768.
64. Violi F., Oliva A., Cangemi R. et al. Nox2 activation in Covid-19 // *Redox Biology*. - 2020. - Vol. 36. - Art. 101655. - DOI: 10.1016/j.redox.2020.101655.
65. Molitor M., Rudi W.-S., Garlapati V. et al. Nox2⁺ myeloid cells drive vascular inflammation and endothelial dysfunction in heart failure after myocardial infarction via angiotensin II receptor type 1 // *Cardiovascular Research*. - 2021. - Vol. 117, № 1. - P. 162-177. - DOI: 10.1093/cvr/cvaa042.
66. Liu Y., Du X., Chen J. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19 // *Journal of Infection*. - 2020. - Vol. 81, № 1. - P. e6-e12. - DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.002.
67. Pennathur S., Heinecke J. W. Oxidative stress and endothelial dysfunction in vascular disease // *Current Diabetes Reports*. - 2007. - Vol. 7, № 4. - P. 257-264. - DOI: 10.1007/s11892-007-0041-3.

68. Petzold A., Solimena M., Knoch K. P. Mechanisms of beta cell dysfunction associated with viral infection // *Current Diabetes Reports*. - 2015. - Vol. 15, № 10. - Art. 73. - DOI: 10.1007/s11892-015-0654-x.
69. Op de Beeck A., Eizirik D. L. Viral infections in type 1 diabetes mellitus - why the β cells? // *Nature Reviews Endocrinology*. - 2016. - Vol. 12, № 5. - P. 263-273. - DOI: 10.1038/nrendo.2016.30.
70. Shang J., Wan Y., Luo C. et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2 // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. - 2020. - Vol. 117, № 21. - P. 11727-11734. - DOI: 10.1073/pnas.2003138117.
71. Mahmoud I. S., Jarrar Y. B., Alshaer W., Ismail S. SARS-CoV-2 entry in host cells - multiple targets for treatment and prevention // *Biochimie*. - 2020. - Vol. 175. - P. 93-98. - DOI: 10.1016/j.biochi.2020.05.012.
72. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor // *Cell*. - 2020. - Vol. 181, № 2. - P. 271-280.e8. - DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
73. Strobe J. D., PharmD CHC, Figg W. D. TMPRSS2: potential biomarker for COVID-19 outcomes // *The Journal of Clinical Pharmacology*. - 2020. - Vol. 60, № 7. - P. 801-807. - DOI: 10.1002/jcph.1641.
74. Johnson B. A., Xie X., Kalveram B. et al. Furin cleavage site is key to SARS-CoV-2 pathogenesis [Препринт] // *bioRxiv*. - 2020. - DOI: 10.1101/2020.04.17.046417.
75. AbdelMassih A. F., Ye J., Kamel A. et al. A multicenter consensus: a role of furin in the endothelial tropism in obese patients with COVID-19 infection // *Obesity Medicine*. - 2020. - Vol. 19. - Art. 100281. - DOI: 10.1016/j.obmed.2020.100281.
76. Tikellis C., Wookey P. J., Candido R. et al. Improved islet morphology after blockade of the renin-angiotensin system in the ZDF rat // *Diabetes*. - 2004. - Vol. 53, № 4. - P. 989-997. - DOI: 10.2337/diabetes.53.4.989.

- 77.Niu M. J., Yang J. K., Lin S. S. et al. Loss of angiotensin-converting enzyme 2 leads to impaired glucose homeostasis in mice // *Endocrine*. - 2008. - Vol. 34, № 1-3. - P. 56-61. - DOI: 10.1007/s12020-008-9110-x.
- 78.Bindom S. M., Hans C. P., Xia H. et al. Angiotensin I-converting enzyme type 2 (ACE2) gene therapy improves glycemic control in diabetic mice // *Diabetes*. - 2010. - Vol. 59, № 10. - P. 2540-2548. - DOI: 10.2337/db09-0782.
- 79.Mastracci T. L., Turatsinze J. V., Book B. K. et al. Distinct gene expression pathways in islets from individuals with short- and long-duration type 1 diabetes // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. — 2018. — Vol. 20, № 8. — P. 1859-1867. — DOI: 10.1111/dom.13298.
- 80.Blodgett D. M., Nowosielska A., Afik S. et al. Novel observations from next-generation RNA sequencing of highly purified human adult and fetal islet cell subsets // *Diabetes*. — 2015. — Vol. 64, № 9. — P. 3172-3181. — DOI: 10.2337/db15-0039.
- 81.Dorrell C., Schug J., Lin C. F. et al. Transcriptomes of the major human pancreatic cell types // *Diabetologia*. — 2011. — Vol. 54, № 11. — P. 2832-2844. — DOI: 10.1007/s00125-011-2283-5.
- 82.Taneera J., El-Huneidi W., Hamad M. et al. Expression profile of SARS-CoV-2 host receptors in human pancreatic islets revealed upregulation of ACE2 in diabetic donors // *Biology*. — 2020. — Vol. 9, № 8. — Art. 215. — DOI: 10.3390/biology9080215.
- 83.Yang L., Han Y., Nilsson-Payant B. E. et al. A human pluripotent stem cell-based platform to study SARS-CoV-2 tropism and model virus infection in human cells and organoids // *Cell Stem Cell*. — 2020. — Vol. 27, № 1. — P. 125-136.e7. — DOI: 10.1016/j.stem.2020.06.015.
- 84.Zhi M., Zhu X., Lugea A. et al. Incidence of new onset diabetes mellitus secondary to acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis // *Frontiers in Physiology*. — 2019. — Vol. 10. — Art. 637. — DOI: 10.3389/fphys.2019.00637.

85. Tu J., Zhang J., Ke L. et al. Endocrine and exocrine pancreatic insufficiency after acute pancreatitis: long-term follow-up study // *BMC Gastroenterology*. — 2017. — Vol. 17, № 1. — Art. 114. — DOI: 10.1186/s12876-017-0663-0.
86. Pendharkar S. A., Mathew J., Petrov M. S. Age- and sex-specific prevalence of diabetes associated with diseases of the exocrine pancreas: a population-based study // *Digestive and Liver Disease*. — 2017. — Vol. 49, № 5. — P. 540-544. — DOI: 10.1016/j.dld.2016.12.010.
87. Ewald N., Hardt P. D. Diagnosis and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis // *World Journal of Gastroenterology*. — 2013. — Vol. 19, № 42. — P. 7276-7281. — DOI: 10.3748/wjg.v19.i42.7276.
88. Lakshmanan S., Malik A. Acute pancreatitis in mild COVID-19 infection // *Cureus*. — 2020. — Vol. 12, № 8. — Art. e9886. — DOI: 10.7759/cureus.9886.
89. Hadi A., Werge M., Kristiansen K. T. et al. Coronavirus disease-19 (COVID-19) associated with severe acute pancreatitis: case report on three family members // *Pancreatology*. — 2020. — Vol. 20, № 4. — P. 665-667. — DOI: 10.1016/j.pan.2020.04.021.
90. Anand E. R., Major C., Pickering O., Nelson M. Acute pancreatitis in a COVID-19 patient // *British Journal of Surgery*. — 2020. — Vol. 107, № 7. — P. e182. — DOI: 10.1002/bjs.11657.
91. Alves A. M., Yvamoto E. Y., Marzinotto M. A. N. et al. SARS-CoV-2 leading to acute pancreatitis: an unusual presentation // *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. — 2020. — Vol. 24, № 6. — P. 561-564. — DOI: 10.1016/j.bjid.2020.08.011.
92. Ghosh A., Gupta V., Misra A. COVID19 induced acute pancreatitis and pancreatic necrosis in a patient with type 2 diabetes // *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. — 2020. — Vol. 14, № 6. — P. 2097-2098. — DOI: 10.1016/j.dsx.2020.10.008.
93. McNabb-Baltar J., Jin D. X., Grover A. S. et al. Lipase elevation in patients with COVID-19 // *The American Journal of Gastroenterology*. — 2020. — Vol. 115, № 8. — P. 1286-1288. — DOI: 10.14309/ajg.0000000000000732.

94. Bruno G., Fabrizio C., Santoro C. R., Buccoliero G. B. Pancreatic injury in the course of coronavirus disease 2019: a not-so-rare occurrence // *Journal of Medical Virology*. — 2020. — Vol. 93, № 1. — P. 74-75. — DOI: 10.1002/jmv.26134.
95. Coate K. C., Cha J., Shrestha S. et al. SARS-CoV-2 cell entry factors ACE2 and TMPRSS2 are expressed in the microvasculature and ducts of human pancreas but are not enriched in β cells // *Cell Metabolism*. — 2020. — Vol. 32, № 5. — P. 1028-1040.e4. — DOI: 10.1016/j.cmet.2020.11.006.
96. Abou-Ismaïl M. Y., Diamond A., Kapoor S. et al. The hypercoagulable state in COVID-19: incidence, pathophysiology, and management // *Thrombosis Research*. — 2020. — Vol. 194. — P. 101-115. — DOI: 10.1016/j.thromres.2020.06.029.
97. Singhanian N., Bansal S., Nimmatoori D. P. et al. Current overview on hypercoagulability in COVID-19 // *American Journal of Cardiovascular Drugs*. — 2020. — Vol. 20, № 5. — P. 393-403. — DOI: 10.1007/s40256-020-00431-z.
98. Lowenstein C. J., Solomon S. D. Severe COVID-19 is a microvascular disease // *Circulation*. — 2020. — Vol. 142, № 17. — P. 1609-1611. — DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050354.
99. Varga Z., Flammer A. J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 // *The Lancet*. — 2020. — Vol. 395, № 10234. — P. 1417-1418. — DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
100. Dumnicka P., Maduzia D., Ceranowicz P. et al. The interplay between inflammation, coagulation and endothelial injury in the early phase of acute pancreatitis: clinical implications // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2017. — Vol. 18, № 2. — Art. 354. — DOI: 10.3390/ijms18020354.
101. Kusmartseva I., Wu W., Syed F. et al. Expression of SARS-CoV-2 entry factors in the pancreas of normal organ donors and individuals with COVID-19 // *Cell Metabolism*. — 2020. — Vol. 32, № 6. — P. 1041-1051.e6. — DOI: 10.1016/j.cmet.2020.11.005.

102. Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19 // *Journal of Infection*. — 2020. — Vol. 80, № 6. — P. 607–613. — DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.037.
103. Underwood P.C., Adler G.K. The renin angiotensin aldosterone system and insulin resistance in humans. // *Current Hypertension Reports*. — 2013. — Vol. 15, № 1. — P. 59–70. — DOI: 10.1007/s11906-012-0323-2.
104. Finucane F.M., Davenport C. Coronavirus and obesity: could insulin resistance mediate the severity of Covid-19 infection? // *Frontiers in Public Health*. — 2020. — Vol. 8. — Art. 184. — DOI: 10.3389/fpubh.2020.00184.
105. Takeda M., Yamamoto K., Takemura Y., et al. Loss of ACE2 exaggerates high-calorie diet-induced insulin resistance by reduction of GLUT4 in mice // *Diabetes*. — 2013. — Vol. 62, № 1. — P. 223–233. — DOI: 10.2337/db12-0177.
106. Montefusco L., Ben Nasr M., D'Addio F. et al. Acute and long-term disruption of glycometabolic control after SARS-CoV-2 infection // *Nature Metabolism*. — 2021. — Vol. 3, № 6. — P. 774–785. — DOI: 10.1038/s42255-021-00407-6.
107. Маркова Т.Н., Лысенко М.А., Иванова А.А., и др. Распространенность нарушений углеводного обмена у пациентов с новой коронавирусной инфекцией // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24, № 3. — С. 222–230. — DOI: 10.14341/DM12712.
108. Lee M. S., Lee R., Ko C. W., Moon J. E. Increase in blood glucose level and incidence of diabetic ketoacidosis in children with type 1 diabetes mellitus in the Daegu-Gyeongbuk area during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: a retrospective cross-sectional study // *Journal of Yeungnam Medical Science*. — 2022. — Vol. 39, № 1. — P. 46–52. — DOI: 10.12701/yujm.2021.01221.
109. Хайдарова Ф.А., Алимова Н.У., Алиева А.В., и др. Влияние COVID-19-инфекции на развитие сахарного диабета 1 типа у детей и подростков //

- Сахарный диабет. — 2022. — Т. 25, № 1. — С. 21–26. — DOI: 10.14341/DM12785.
110. McCarthy M. W. Metformin as a potential treatment for COVID-19 // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. — 2023. — Vol. 24, № 10. — P. 1199–1203. — DOI: 10.1080/14656566.2023.2215385.
 111. Gordon D. E., Jang G. M., Bouhaddou M. et al. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing // *Nature*. — 2020. — Vol. 583, № 7816. — P. 459–468. — DOI: 10.1038/s41586-020-2286-9.
 112. Sun X., Liu Y., Huang Z. et al. SARS-CoV-2 non-structural protein 6 triggers NLRP3-dependent pyroptosis by targeting ATP6AP1 // *Cell Death & Differentiation*. — 2022. — Vol. 29, № 6. — P. 1240–1254. — DOI: 10.1038/s41418-021-00916-7.
 113. Schaller M. A., Sharma Y., Dupee Z. et al. Ex vivo SARS-CoV-2 infection of human lung reveals heterogeneous host defense and therapeutic responses // *JCI Insight*. — 2021. — Vol. 6, № 18. — Art. e148003. — DOI: 10.1172/jci.insight.148003.
 114. Xian H., Liu Y., Rundberg Nilsson A. et al. Metformin inhibition of mitochondrial ATP and DNA synthesis abrogates NLRP3 inflammasome activation and pulmonary inflammation // *Immunity*. — 2021. — Vol. 54, № 7. — P. 1463–1477.e11. — DOI: 10.1016/j.immuni.2021.05.004.
 115. Cory T. J., Emmons R. S., Yarbrow J. R. et al. Metformin Suppresses Monocyte Immunometabolic Activation by SARS-CoV-2 Spike Protein Subunit 1 // *Frontiers in Immunology*. — 2021. — Vol. 12. — Art. 733921. — DOI: 10.3389/fimmu.2021.733921.
 116. Chen S., Han Y., Yang L. et al. SARS-CoV-2 Infection Causes Dopaminergic Neuron Senescence : [препринт] // *Research Square*. — 2021. — P. rs.3.rs-513461. — DOI: 10.21203/rs.3.rs-513461/v1.
 117. Parthasarathy H., Tandel D., Siddiqui A. H., Harshan K. H. Metformin suppresses SARS-CoV-2 in cell culture // *Virus Research*. — 2022. — Vol. 323. — Art. 199010. — DOI: 10.1016/j.virusres.2022.199010.

118. Ventura-López C., Cervantes-Luevano K., Aguirre-Sánchez J. S. et al. Treatment with metformin glycinate reduces SARS-CoV-2 viral load: An in vitro model and randomized, double-blind, Phase Iib clinical trial // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. — 2022. — Vol. 152. — Art. 113223. — DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113223.
119. Bramante C. T., Beckman K. B., Mehta T. et al. Metformin reduces SARS-CoV-2 in a Phase 3 Randomized Placebo Controlled Clinical Trial : [препринт] // *medRxiv*. — 2023. — P. 2023.06.06.23290989. — DOI: 10.1101/2023.06.06.23290989.
120. Bramante C. T., Huling J. D., Tignanelli C. J. et al. Randomized Trial of Metformin, Ivermectin, and Fluvoxamine for Covid-19 // *The New England Journal of Medicine*. — 2022. — Vol. 387, № 7. — P. 599–610. — DOI: 10.1056/NEJMoa2201662.
121. Reis G., Dos Santos Moreira Silva E. A., Medeiros Silva D. C. et al. Effect of early treatment with metformin on risk of emergency care and hospitalization among patients with COVID-19: The TOGETHER randomized platform clinical trial // *The Lancet Regional Health – Americas*. — 2022. — Vol. 6. — Art. 100142. — DOI: 10.1016/j.lana.2021.100142.
122. Nassar M., Abosheaishaa H., Singh A. K. et al. Noninsulin-based antihyperglycemic medications in patients with diabetes and COVID-19: A systematic review and meta-analysis // *Journal of Diabetes*. — 2023. — Vol. 15, № 2. — P. 86–96. — DOI: 10.1111/1753-0407.13359.
123. Ganesh A., Randall M. D. Does metformin affect outcomes in COVID-19 patients with new or pre-existing diabetes mellitus? A systematic review and meta-analysis // *British Journal of Clinical Pharmacology*. — 2022. — Vol. 88, № 6. — P. 2642–2656. — DOI: 10.1111/bcp.15258.
124. Nguyen N. N., Ho D. S., Nguyen H. S. et al. Preadmission use of antidiabetic medications and mortality among patients with COVID-19 having type 2 diabetes: A meta-analysis // *Metabolism*. — 2022. — Vol. 131. — Art. 155196. — DOI: 10.1016/j.metabol.2022.155196.

125. Zhan K., Weng L., Qi L. et al. Effect of Antidiabetic Therapy on Clinical Outcomes of COVID-19 Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Annals of Pharmacotherapy*. — 2023. — Vol. 57, № 7. — P. 776–786. — DOI: 10.1177/10600280221133577.
126. Ma Z., Krishnamurthy M. Is metformin use associated with low mortality in patients with type 2 diabetes mellitus hospitalized for COVID-19? A multivariable and propensity score-adjusted meta-analysis // *PLOS ONE*. — 2023. — Vol. 18, № 2. — Art. e0282210. — DOI: 10.1371/journal.pone.0282210.
127. Han T., Ma S., Sun C. et al. Association Between Anti-diabetic Agents and Clinical Outcomes of COVID-19 in Patients with Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Archives of Medical Research*. — 2022. — Vol. 53, № 2. — P. 186–195. — DOI: 10.1016/j.arcmed.2021.08.002.
128. Chen Y., Lv X., Lin S. et al. The Association Between Antidiabetic Agents and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients With Diabetes: A Bayesian Network Meta-Analysis // *Frontiers in Endocrinology*. — 2022. — Vol. 13. — Art. 895458. — DOI: 10.3389/fendo.2022.895458.
129. Agarwal A.A., Jadhav P.R., Deshmukh Y.A. Prescribing pattern and efficacy of anti-diabetic drugs in maintaining optimal glycemic levels in diabetic patients // *Journal of Basic and Clinical Pharmacy*. — 2014. — Vol. 5, № 3. — P. 79–83. — DOI: 10.4103/0976-0105.139731.
130. Koufakis T., Dimitriadis G., Kotsa K. A lion in the room: has the CAROLINA trial definitely resolved the issue of the cardiovascular safety of sulfonylureas? // *Journal of Diabetes*. — 2020. — Vol. 12, № 7. — P. 499–502. — DOI: 10.1111/1753-0407.13035.
131. Frier B.M., Schernthaner G., Heller S.R. Hypoglycemia and cardiovascular risks // *Diabetes Care*. — 2011. — Vol. 34, Suppl. 2. — P. S132–S137. — DOI: 10.2337/dc11-s220.
132. Koshiha K., Nomura M., Nakaya Y., Ito S. Efficacy of glimepiride on insulin resistance, adipocytokines, and atherosclerosis // *Journal of Medical*

- Investigation. — 2006. — Vol. 53, № 1–2. — P. 87–94. — DOI: 10.2152/jmi.53.87.
133. Putz D.M., Goldner W.S., Bar R.S., et al. Adiponectin and C-reactive protein in obesity, type 2 diabetes, and monodrug therapy // *Metabolism*. — 2004. — Vol. 53, № 11. — P. 1454–1461. — DOI: 10.1016/j.metabol.2004.06.013.
 134. Niedźwiedzka-Rystwej P., Majchrzak A., Kurkowska S., et al. Immune signature of COVID-19: in-depth reasons and consequences of the cytokine storm // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2022. — Vol. 23, № 9. — Art. 4545. — DOI: 10.3390/ijms23094545.
 135. Salazar J.J., Ennis W.J., Koh T.J. Diabetes medications: impact on inflammation and wound healing // *Journal of Diabetes and its Complications*. — 2016. — Vol. 30, № 4. — P. 746–752. — DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2015.12.017.
 136. Yang X., Qu C., Jia J., Zhan Y. NLRP3 inflammasome inhibitor glyburide expedites diabetic-induced impaired fracture healing // *Immunobiology*. — 2019. — Vol. 224, № 6. — P. 786–791. — DOI: 10.1016/j.imbio.2019.08.008.
 137. Kan C., Zhang Y., Han F. et al. Mortality Risk of Antidiabetic Agents for Type 2 Diabetes With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Frontiers in Endocrinology*. — 2021. — Vol. 12. — Art. 708494. — DOI: 10.3389/fendo.2021.708494.
 138. Lebovitz H.E. Thiazolidinediones: the Forgotten Diabetes Medications // *Current Diabetes Reports*. — 2019. — Vol. 19, № 12. — Art. 151. — DOI: 10.1007/s11892-019-1270-y.
 139. Esser N., Legrand-Poels S., Piette J., et al. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes // *Diabetes Research and Clinical Practice*. — 2014. — Vol. 105, № 2. — P. 141–150. — DOI: 10.1016/j.diabres.2014.04.006.
 140. King G.L., Park K., Li Q. Selective Insulin Resistance and the Development of Cardiovascular Diseases in Diabetes: The 2015 Edwin Bierman Award

- Lecture // Diabetes. — 2016. — Vol. 65, № 6. — P. 1462–1471. — DOI: 10.2337/db16-0152.
141. Pfützner A., Schöndorf T., Hanefeld M., Forst T. High-sensitivity C-reactive protein predicts cardiovascular risk in diabetic and nondiabetic patients: effects of insulin-sensitizing treatment with pioglitazone // Journal of Diabetes Science and Technology. — 2010. — Vol. 4, № 3. — P. 706–716. — DOI: 10.1177/193229681000400324.
 142. Xie X., Sinha S., Yi Z. Role of adipocyte mitochondria in inflammation, lipemia and insulin sensitivity in humans: effects of pioglitazone treatment // International Journal of Obesity. — 2017. — Vol. 41, № 8. — P. 1296–1304. — DOI: 10.1038/ijo.2017.192.
 143. Qiu D., Li X.N. Pioglitazone inhibits the secretion of proinflammatory cytokines and chemokines in astrocytes stimulated with lipopolysaccharide // International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics. — 2015. — Vol. 53, № 9. — P. 746–752. — DOI: 10.5414/CP202339.
 144. ElSayed N. A., Aleppo G., Aroda V. R. et al. Introduction and Methodology: Standards of Care in Diabetes – 2023 // Diabetes Care. — 2023. — Vol. 46, Suppl. 1. — P. S1–S4. — DOI: 10.2337/dc23-Sint.
 145. Marx N., Federici M., Schütt K. et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes // European Heart Journal. — 2023. — Vol. 44, № 39. — P. 4043–4140. — DOI: 10.1093/eurheartj/ehad192.
 146. Мкртумян А.М., Маркова Т.Н., Мищенко Н.К. Кардиопротективные механизмы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа // Сахарный диабет. — 2021. — Т. 24, № 3. — С. 291–299. — DOI: 10.14341/DM12541.
 147. Patoulas D., Papadopoulos C., Boulmpou A., Doumas M. Meta-analysis of the hallmark cardiovascular and renal outcome trials addressing the risk for respiratory tract infections with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors:

- Implications for the COVID-19 pandemic // Diabetes, Obesity and Metabolism. — 2021. — Vol. 23, № 7. — P. 1696–1700. — DOI: 10.1111/dom.14359.
148. Lim S., Bae J. H., Kwon H. S., Nauck M. A. COVID-19 and diabetes mellitus: From pathophysiology to clinical management // Nature Reviews Endocrinology. — 2021. — Vol. 17, № 1. — P. 11–30. — DOI: 10.1038/s41574-020-00435-4.
 149. Katsiki N., Ferrannini E. Anti-inflammatory properties of antidiabetic drugs: A “promised land” in the COVID-19 era? // Journal of Diabetes and its Complications. — 2020. — Vol. 34, № 8. — Art. 107723. — DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107723.
 150. Kosiborod M., Berwanger O., Koch G. G. et al. Effects of dapagliflozin on prevention of major clinical events and recovery in patients with respiratory failure because of COVID-19: Design and rationale for the DARE-19 study // Diabetes, Obesity and Metabolism. — 2021. — Vol. 23, № 4. — P. 886–896. — DOI: 10.1111/dom.14296.
 151. Kosiborod M. N., Esterline R., Furtado R. H. M. et al. Dapagliflozin in patients with cardiometabolic risk factors hospitalised with COVID-19 (DARE-19): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial // The Lancet Diabetes & Endocrinology. - 2021. - Vol. 9, № 9. - P. 586-594. - DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00180-7.
 152. Permana H., Audi Yanto T., Ivan Hariyanto T. Pre-admission use of sodium glucose transporter-2 inhibitor (SGLT-2i) may significantly improves Covid-19 outcomes in patients with diabetes: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression // Diabetes Research and Clinical Practice. - 2023. - Vol. 195. - Art. 110205. - DOI: 10.1016/j.diabres.2022.110205.
 153. Zhu Z., Zeng Q., Liu Q. et al. Association of Glucose-Lowering Drugs With Outcomes in Patients With Diabetes Before Hospitalization for COVID-19: A Systematic Review and Network Meta-analysis // JAMA Network Open. - 2022. - Vol. 5, № 12. - Art. e2244652. - DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.44652.

154. Schlesinger S., Lang A., Christodoulou N. et al. Risk phenotypes of diabetes and association with COVID-19 severity and death: an update of a living systematic review and meta-analysis // *Diabetologia*. - 2023. - Vol. 66, № 8. - P. 1395-1412. - DOI: 10.1007/s00125-023-05928-1.
155. Drucker D. J., Nauck M. A. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes // *The Lancet*. - 2006. - Vol. 368, № 9548. - P. 1696-1705. - DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69705-5.
156. Klemann C., Wagner L., Stephan M., von Hörsten S. Cut to the chase: a review of CD26/dipeptidyl peptidase-4's (DPP4) entanglement in the immune system // *Clinical and Experimental Immunology*. - 2016. - Vol. 185, № 1. - P. 1-21. - DOI: 10.1111/cei.12781.
157. Shao S., Xu Q., Yu X. et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors and their potential immune modulatory functions // *Pharmacology & Therapeutics*. - 2020. - Vol. 209. - Art. 107503. - DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107503.
158. Shi Y., Wang Y., Shao C. et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses // *Cell Death & Differentiation*. - 2020. - Vol. 27, № 5. - P. 1451-1454. - DOI: 10.1038/s41418-020-0530-3.
159. Chen C. F., Chien C. H., Yang Y. P. et al. Role of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with diabetes infected with coronavirus-19 // *Journal of the Chinese Medical Association*. - 2020. - Vol. 83, № 8. - P. 710-711. - DOI: 10.1097/JCMA.0000000000000338.
160. Abuhasira R., Ayalon-Dangur I., Zaslavsky N. et al. A Randomized Clinical Trial of Linagliptin vs. Standard of Care in Patients Hospitalized With Diabetes and COVID-19 // *Frontiers in Endocrinology*. - 2021. - Vol. 12. - Art. 794382. - DOI: 10.3389/fendo.2021.794382.
161. Guardado-Mendoza R., Garcia-Magaña M. A., Martínez-Navarro L. J. et al. Effect of linagliptin plus insulin in comparison to insulin alone on metabolic control and prognosis in hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection //

- Scientific Reports. - 2022. - Vol. 12, № 1. - Art. 536. - DOI: 10.1038/s41598-021-04511-1.
162. Zein A. F. M. Z., Raffaello W. M. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-IV) inhibitor was associated with mortality reduction in COVID-19 - A systematic review and meta-analysis // Primary Care Diabetes. - 2022. - Vol. 16, № 1. - P. 162-167. - DOI: 10.1016/j.pcd.2021.12.008.
 163. Abudalo R. A., Alqudah A. M., Roarty C. et al. Oxidative stress and inflammation in COVID-19: potential application OF GLP-1 receptor agonists // European Review for Medical and Pharmacological Sciences. - 2023. - Vol. 27, № 13. - P. 6459-6471. - DOI: 10.26355/eurrev_202307_33007.
 164. Banerjee Y., Pantea Stoian A., Silva-Nunes J. et al. The role of GLP-1 receptor agonists during COVID-19 pandemic: a hypothetical molecular mechanism // Expert Opinion on Drug Safety. - 2021. - Vol. 20, № 11. - P. 1309-1315. - DOI: 10.1080/14740338.2021.1970744.
 165. Lee J. H. Potential therapeutic effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on COVID-19-induced pulmonary arterial hypertension // Medical Hypotheses. - 2022. - Vol. 158. - Art. 110739. - DOI: 10.1016/j.mehy.2021.110739.
 166. Bray J. J. H., Foster-Davies H., Salem A. et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists improve biomarkers of inflammation and oxidative stress: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // Diabetes, Obesity and Metabolism. - 2021. - Vol. 23, № 8. - P. 1806-1822. - DOI: 10.1111/dom.14399.
 167. Feng Q., Zhou H., Zhang X. et al. Acarbose, as a potential drug, effectively blocked the dynamic metastasis of EV71 from the intestine to the whole body // Infection, Genetics and Evolution. - 2020. - Vol. 81. - Art. 104210. - DOI: 10.1016/j.meegid.2020.104210.
 168. Dang M., Wang X., Wang Q. et al. Molecular mechanism of SCARB2-mediated attachment and uncoating of EV71 // Protein & Cell. - 2014. - Vol. 5. - P. 692-703. - DOI: 10.1007/s13238-014-0087-3.

169. Luo S. K., Hu W. H., Lu Z. J. et al. Diabetes patients with comorbidities had unfavorable outcomes following COVID-19: A retrospective study // *World Journal of Diabetes*. - 2021. - Vol. 12, № 10. - P. 1789-1808. - DOI: 10.4239/wjd.v12.i10.1789.
170. Li J., Wei Q., McCowen K. C. et al. Inpatient use of metformin and acarbose is associated with reduced mortality of COVID-19 patients with type 2 diabetes mellitus // *Endocrinology, Diabetes & Metabolism*. - 2022. - Vol. 5, № 1. - Art. e00301. - DOI: 10.1002/edm2.301.
171. Bornstein S. R., Rubino F., Khunti K. et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19 // *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. - 2020. - Vol. 8. - P. 546-550. - DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30152-2.
172. Gupta R., Ghosh A., Singh A. K., Misra A. Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic // *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. - 2020. - Vol. 14. - P. 211-212. - DOI: 10.1016/j.dsx.2020.03.002.
173. Gerstein H. C., Miller M. E., Byington R. P. et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // *The New England Journal of Medicine*. - 2008. - Vol. 358. - P. 2545-2559. - DOI: 10.1056/NEJMoa0802743.
174. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Hypoglycemia in the diabetes control and complications trial // *Diabetes*. - 1997. - Vol. 46. - P. 271-286. - DOI: 10.2337/diab.46.2.271.
175. Brundage S. I., Kirilcuk N. N., Lam J. C. et al. Insulin increases the release of proinflammatory mediators // *The Journal of Trauma*. - 2008. - Vol. 65. - P. 367-372. - DOI: 10.1097/TA.0b013e31817e5c1b.
176. Kastora S., Patel M., Carter B. et al. Impact of diabetes on COVID-19 mortality and hospital outcomes from a global perspective: An umbrella systematic review and meta-analysis // *Endocrinology, Diabetes & Metabolism*. - 2022. - Vol. 5, № 3. - Art. e00338. - DOI: 10.1002/edm2.338.

177. Hariyanto T. I., Lugito N. P. H., Yanto T. A. et al. Insulin Therapy and Outcome of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression // *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders Drug Targets*. - 2022. - Vol. 22, № 5. - P. 481-489. - DOI: 10.2174/1871530321666210709164925.
178. Wang W., Sun Y., Wang S., Sun Y. The Relationship Between Insulin Use And Increased Mortality In Patients With COVID-19 And Diabetes: A Meta-Analysis // *Endocrine Research*. - 2022. - Vol. 47, № 1. - P. 32-38. - DOI: 10.1080/07435800.2021.1967376.
179. Nauck M. A., Meier J. J., Cavender M. A. et al. Cardiovascular actions and clinical outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors // *Circulation*. - 2017. - Vol. 136, № 9. - P. 849-870. - DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028136.
180. Verges B., Bonnard C., Renard E. Beyond glucose lowering: glucagon-like peptide-1 receptor agonists, body weight and the cardiovascular system // *Diabetes & Metabolism*. - 2011. - Vol. 37, № 6. - P. 477-488. - DOI: 10.1016/j.diabet.2011.05.003.
181. Rowlands J., Heng J., Newsholme P. et al. Pleiotropic effects of GLP-1 and analogs on cell signaling, metabolism, and function // *Frontiers in Endocrinology*. - 2018. - Vol. 9. - Art. 672. - DOI: 10.3389/fendo.2018.00672.
182. Li Z., Li S., Wang N. et al. Liraglutide, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, suppresses osteoclastogenesis through the inhibition of NF-kappaB and MAPK pathways via GLP-1R // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. - 2020. - Vol. 130. - Art. 110523. - DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110523.
183. Steven S., Hausding M., Kroller-Schon S. et al. Gliptin and GLP-1 analog treatment improves survival and vascular inflammation/dysfunction in animals with lipopolysaccharide-induced endotoxemia // *Basic Research in Cardiology*. - 2015. - Vol. 110, № 2. - Art. 6. - DOI: 10.1007/s00395-014-0458-1.
184. Liu Z., Wang X., Wang Y. et al. NLRP3 inflammasome activation regulated by NF-kappaB and DAPK contributed to paraquat-induced acute kidney injury

- // Immunologic Research. - 2017. - Vol. 65, № 3. - P. 687-698. - DOI: 10.1007/s12026-017-8903-5.
185. Latz E., Xiao T. S., Stutz A. Activation and regulation of the inflammasomes // Nature Reviews Immunology. - 2013. - Vol. 13, № 6. - P. 397-411. - DOI: 10.1038/nri3452.
186. Liu T., Zhang L., Joo D. et al. NF-kappaB signaling in inflammation // Signal Transduction and Targeted Therapy. - 2017. - Vol. 2. - Art. 17023. - DOI: 10.1038/sigtrans.2017.23.
187. Song P., Li W., Xie J. et al. Cytokine storm induced by SARS-CoV-2 // Clinica Chimica Acta. - 2020. - Vol. 509. - P. 280-287. - DOI: 10.1016/j.cca.2020.06.017.
188. Kernan K. F., Carcillo J. A. Hyperferritinemia and inflammation // International Immunology. - 2017. - Vol. 29, № 9. - P. 401-409. - DOI: 10.1093/intimm/dxx031.
189. Park E., Chung S. W. ROS-mediated autophagy increases intracellular iron levels and ferroptosis by ferritin and transferrin receptor regulation // Cell Death & Disease. - 2019. - Vol. 10, № 11. - Art. 822. - DOI: 10.1038/s41419-019-2064-5.
190. Wang J., Saguner A. M., An J. et al. Dysfunctional coagulation in COVID-19: from Cell to Bedside // Advances in Therapy. - 2020. - Vol. 37. - P. 3033-3039. - DOI: 10.1007/s12325-020-01399-7.
191. Sternkopf M., Nagy M., Baaten C. et al. Native, intact glucagon-like peptide 1 Is a natural suppressor of thrombus growth under physiological flow conditions // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. - 2020. - Vol. 40, № 3. - P. e65-e77. - DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.313854.
192. Majumdar G., Wright J., Markowitz P. et al. Insulin stimulates and diabetes inhibits O-linked N-acetylglucosamine transferase and O-glycosylation of Sp1 // Diabetes. - 2004. - Vol. 53, № 12. - P. 3184-3192. - DOI: 10.2337/diabetes.53.12.3184.

193. Zhao P., Praissman J. L., Grant O. C. et al. Virus-Receptor Interactions of Glycosylated SARS-CoV-2 Spike and Human ACE2 Receptor // *Cell Host & Microbe*. - 2020. - Vol. 28, № 4. - P. 586-601.e6. - DOI: 10.1016/j.chom.2020.08.004.
194. de Queiroz R. M., Oliveira I. A., Piva B. et al. Hexosamine Biosynthetic Pathway and Glycosylation Regulate Cell Migration in Melanoma Cells // *Frontiers in Oncology*. - 2019. - Vol. 9. - Art. 116. - DOI: 10.3389/fonc.2019.00116.
195. Akella N. M., Ciraku L., Reginato M. J. Fueling the fire: emerging role of the hexosamine biosynthetic pathway in cancer // *BMC Biology*. - 2019. - Vol. 17, № 1. - Art. 52. - DOI: 10.1186/s12915-019-0671-3.
196. Ma J., Hart G. W. Protein O-GlcNAcylation in diabetes and diabetic complications // *Expert Review of Proteomics*. - 2013. - Vol. 10, № 4. - P. 365-380. - DOI: 10.1586/14789450.2013.820536.
197. Charlson M. E., Pompei P., Ales K. L., MacKenzie C. R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation // *Journal of Chronic Diseases*. - 1987. - Vol. 40, № 5. - P. 373-383. - DOI: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
198. Авдеев С. Н., Адамян Л. В., Алексеева Е. И. и др. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 13.1. — М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021. — 225 с. — URL: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/211/original/BMP-13.pdf> (дата обращения: 01.01.2023).
199. Vasbinder A., Anderson E., Shadid H. et al. Inflammation, Hyperglycemia, and Adverse Outcomes in Individuals With Diabetes Mellitus Hospitalized for COVID-19 // *Diabetes Care*. - 2022. - Vol. 45, № 3. - P. 692-700. - DOI: 10.2337/dc21-2102.

200. Zhou J., Tan J. Diabetes patients with COVID-19 need better blood glucose management in Wuhan, China // *Metabolism*. - 2020. - Vol. 107. - Art. 154216. - DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154216.
201. Wu X., Luo S., Zheng X. et al. Glycemic control in children and teenagers with type 1 diabetes around lockdown for COVID-19: A continuous glucose monitoring-based observational study // *Journal of Diabetes Investigation*. - 2021. - Vol. 12, № 9. - P. 1708-1717. - DOI: 10.1111/jdi.13519.
202. Pugliese G., Vitale M., Resi V., Orsi E. Is diabetes mellitus a risk factor for COronaVirus Disease 19 (COVID-19)? // *Acta Diabetologica*. - 2020. - Vol. 57, № 11. - P. 1275-1285. - DOI: 10.1007/s00592-020-01586-6.
203. Kapoor R., Timsina L. R., Gupta N. et al. Maintaining Blood Glucose Levels in Range (70-150 mg/dL) is Difficult in COVID-19 Compared to Non-COVID-19 ICU Patients-A Retrospective Analysis // *Journal of Clinical Medicine*. - 2020. - Vol. 9, № 11. - Art. 3635. - DOI: 10.3390/jcm9113635.
204. Sardu C., D'Onofrio N., Balestrieri M. L. et al. Outcomes in Patients With Hyperglycemia Affected by COVID-19: Can We Do More on Glycemic Control? // *Diabetes Care*. - 2020. - Vol. 43, № 7. - P. 1408-1415. - DOI: 10.2337/dc20-0723.
205. Gianchandani R., Esfandiari N. H., Ang L. et al. Managing Hyperglycemia in the COVID-19 Inflammatory Storm // *Diabetes*. - 2020. - Vol. 69, № 10. - P. 2048-2053. - DOI: 10.2337/dbi20-0022.
206. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 16. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2022 // *Diabetes Care*. - 2022. - Vol. 45, Suppl. 1. - P. S244-S253. - DOI: 10.2337/dc22-S016.
207. Llanera D. K., Wilmington R., Shoo H. et al. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients in a Regional Population With Diabetes Mellitus: The ACCREDIT Study // *Frontiers in Endocrinology*. - 2022. - Vol. 12. - Art. 777130. - DOI: 10.3389/fendo.2021.777130.

208. Wander P. L., Lowy E., Korpak A. et al. SARS-CoV-2 infection is associated with higher odds of insulin treatment but not with hemoglobin A1c at 120 days in U.S. Veterans with new-onset diabetes // *Diabetes Epidemiology and Management*. - 2023. - Vol. 11. - Art. 100151. - DOI: 10.1016/j.deman.2023.100151.
209. Longo M., Caruso P., Maiorino M. I. et al. Treating type 2 diabetes in COVID-19 patients: the potential benefits of injective therapies // *Cardiovascular Diabetology*. - 2020. - Vol. 19, № 1. - Art. 115. - DOI: 10.1186/s12933-020-01090-9.
210. Migdal A. L., Idrees T., Umpierrez G. E. Selecting Insulin Regimens for the Management of Non-ICU Patients With Type 2 Diabetes // *Journal of the Endocrine Society*. - 2021. - Vol. 5, № 10. - Art. bvab134. - DOI: 10.1210/jendso/bvab134.
211. Rubin D. J., Rybin D., Doros G., McDonnell M. E. Weight-based, insulin dose-related hypoglycemia in hospitalized patients with diabetes // *Diabetes Care*. - 2011. - Vol. 34, № 8. - P. 1723-1728. - DOI: 10.2337/dc10-2434.
212. Umpierrez G. E., Hellman R., Korytkowski M. T. et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. - 2012. - Vol. 97, № 1. - P. 16-38. - DOI: 10.1210/jc.2011-2098.
213. Fignani D., Licata G., Brusco N. et al. SARS-CoV-2 Receptor Angiotensin I-Converting Enzyme Type 2 (ACE2) Is Expressed in Human Pancreatic β -Cells and in the Human Pancreas Microvasculature // *Frontiers in Endocrinology*. - 2020. - Vol. 11. - Art. 596898. - DOI: 10.3389/fendo.2020.596898.
214. Reiterer M., Rajan M., Gómez-Banoy N. et al. Hyperglycemia in acute COVID-19 is characterized by insulin resistance and adipose tissue infectivity by SARS-CoV-2 // *Cell Metabolism*. - 2021. - Vol. 33, № 11. - P. 2174-2188.e5. - DOI: 10.1016/j.cmet.2021.09.009.
215. Peralta Amaro A. L., Ramírez Ventura J. C., Bañuelos García L. R. et al. Importance of Insulin Resistance in the COVID-19 Era: A Retrospective

- Analysis of a Single Center in Mexico // *Cureus*. - 2022. - Vol. 14, № 9. - Art. e29542. - DOI: 10.7759/cureus.29542.
216. Song Z. H., Huang Q. M., Xu S. S. et al. The Effect of Antihyperglycemic Medications on COVID-19: A Meta-analysis and Systematic Review from Observational Studies // *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*. - 2024. - Vol. 58, № 4. - P. 773-787. - DOI: 10.1007/s43441-024-00633-6.
217. Hariyanto T. I., Intan D., Hananto J. E. et al. Pre-admission glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1RA) and mortality from coronavirus disease 2019 (Covid-19): A systematic review, meta-analysis, and meta-regression // *Diabetes Research and Clinical Practice*. - 2021. - Vol. 179. - Art. 109031. - DOI: 10.1016/j.diabres.2021.109031.
218. Scirica B. M., Lincoff A. M., Lingvay I. et al. The Effect of Semaglutide on Mortality and COVID-19-Related Deaths: An Analysis From the SELECT Trial // *Journal of the American College of Cardiology*. - 2024. - Vol. 84, № 17. - P. 1632-1642. - DOI: 10.1016/j.jacc.2024.08.007.
219. Lee Y.-S., Park M.-S., Choung J.-S. et al. Glucagon-like peptide-1 inhibits adipose tissue macrophage infiltration and inflammation in an obese mouse model of diabetes // *Diabetologia*. - 2012. - Vol. 55. - P. 2456-2468. - DOI: 10.1007/s00125-012-2592-3.
220. Bruen R., Curley S., Kajani S. et al. Liraglutide dictates macrophage phenotype in apolipoprotein E null mice during early atherosclerosis // *Cardiovascular Diabetology*. - 2017. - Vol. 16. - Art. 143. - DOI: 10.1186/s12933-017-0626-3.
221. Lee Y. S., Jun H. S. Anti-inflammatory effects of GLP-1-based therapies beyond glucose control // *Mediators of Inflammation*. - 2016. - Vol. 2016. - Art. 3094642. - DOI: 10.1155/2016/3094642.
222. Shyangdan D., Royle P., Clar C. et al. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. - 2011. - Art. CD006423. - DOI: 10.1002/14651858.CD006423.pub2.

223. Yang F., Zeng F., Luo X. et al. GLP-1 receptor: a new target for sepsis // *Frontiers in Pharmacology*. - 2021. - Vol. 12. - Art. 706908. - DOI: 10.3389/fphar.2021.706908.
224. Zhu T., Wu X., Zhang W., Xiao M. Glucagon like peptide-1 (GLP-1) modulates ova-induced airway inflammation and mucus secretion involving a protein kinase A (PKA)-dependent nuclear factor- κ B (NF- κ B) signaling pathway in mice // *International Journal of Molecular Sciences*. - 2015. - Vol. 16, № 9. - P. 20195-20211. - DOI: 10.3390/ijms160920195.
225. Gou S., Zhu T., Wang W. et al. Glucagon like peptide-1 attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis, involving the inactivation of NF- κ B in mice // *International Immunopharmacology*. - 2014. - Vol. 22, № 2. - P. 498-504. - DOI: 10.1016/j.intimp.2014.07.010.
226. Zhang Z. M., Wang Y. C., Chen L., Li Z. Protective effects of the suppressed NF- κ B/TLR4 signaling pathway on oxidative stress of lung tissue in rat with acute lung injury // *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. - 2019. - Vol. 35, № 4. - P. 265-276. - DOI: 10.1002/kjm2.12065.
227. Foer D., Beeler P. E., Cui J. et al. Asthma exacerbations in patients with type 2 diabetes and asthma on glucagon-like peptide-1 receptor agonists // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. - 2021. - Vol. 203, № 7. - P. 831-840. - DOI: 10.1164/rccm.202004-0993OC.
228. Helmstädter J., Keppeler K., Aust F. et al. GLP-1 analog liraglutide improves vascular function in polymicrobial sepsis by reduction of oxidative stress and inflammation // *Antioxidants*. - 2021. - Vol. 10, № 8. - Art. 1175. - DOI: 10.3390/antiox10081175.
229. Zhou F., Zhang Y., Chen J. et al. Liraglutide attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice // *European Journal of Pharmacology*. - 2016. - Vol. 791. - P. 735-740. - DOI: 10.1016/j.ejphar.2016.10.016.
230. Yanay O., Bailey A. L., Kernan K. et al. Effects of exendin-4, a glucagon like peptide-1 receptor agonist, on neutrophil count and inflammatory cytokines in

- a rat model of endotoxemia // *Journal of Inflammation Research*. - 2015. - Vol. 8. - P. 129-135. - DOI: 10.2147/JIR.S84993.
231. Toki S., Goleniewska K., Reiss S. et al. Glucagon-like peptide 1 signaling inhibits allergen-induced lung IL-33 release and reduces group 2 innate lymphoid cell cytokine production in vivo // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. - 2018. - Vol. 142, № 5. - P. 1515-1528.e8. - DOI: 10.1016/j.jaci.2017.11.043.
 232. Steven S., Jurk K., Kopp M. et al. Glucagon-like peptide-1 receptor signalling reduces microvascular thrombosis, nitro-oxidative stress and platelet activation in endotoxaemic mice // *British Journal of Pharmacology*. - 2017. - Vol. 174, № 12. - P. 1620-1632. - DOI: 10.1111/bph.13549.
 233. Zhu T., Li C., Zhang X. et al. GLP-1 analogue liraglutide enhances SP-A expression in LPS-induced acute lung injury through the TTF-1 signaling pathway // *Mediators of Inflammation*. - 2018. - Vol. 2018. - Art. 3601454. - DOI: 10.1155/2018/3601454.
 234. Baer B., Putz N. D., Riedmann K. et al. Liraglutide pretreatment attenuates sepsis-induced acute lung injury // *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. - 2023. - Vol. 325, № 3. - P. L368-L384. - DOI: 10.1152/ajplung.00041.2023.
 235. Mahdy R. N. E., Nader M. A., Helal M. G. et al. Protective effect of Dulaglutide, a GLP1 agonist, on acetic acid-induced ulcerative colitis in rats: involvement of GLP-1, TFF-3, and TGF- β /PI3K/NF- κ B signaling pathway // *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. - 2025. - Vol. 398, № 5. - P. 5611-5628. - DOI: 10.1007/s00210-024-03631-5.
 236. Kosiborod M. N., Abildstrøm S. Z., Borlaug B. A. et al. Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity // *The New England Journal of Medicine*. - 2023. - Vol. 389, № 12. - P. 1069-1084. - DOI: 10.1056/NEJMoa2306963.
 237. Kosiborod M. N., Petrie M. C., Borlaug B. A. et al. Semaglutide in Patients with Obesity-Related Heart Failure and Type 2 Diabetes // *The New England*

- Journal of Medicine. - 2024. - Vol. 390, № 15. - P. 1394-1407. - DOI: 10.1056/NEJMoa2313917.
238. Butler J., Shah S. J., Petrie M. C. et al. Semaglutide versus placebo in people with obesity-related heart failure with preserved ejection fraction: a pooled analysis of the STEP-HFpEF and STEP-HFpEF DM randomised trials // The Lancet. - 2024. - Vol. 403, № 10437. - P. 1635-1648. - DOI: 10.1016/S0140-6736(24)00469-0.
 239. Zoghi G., Moosavy S. H., Yavarian S. et al. Gastrointestinal implications in COVID-19 // BMC Infectious Diseases. - 2021. - Vol. 21. - Art. 1135. - DOI: 10.1186/s12879-021-06824-y.
 240. Freedberg D. E., Chang L. Gastrointestinal symptoms in COVID-19: the long and the short of it // Current Opinion in Gastroenterology. - 2022. - Vol. 38, № 6. - P. 555-561. - DOI: 10.1097/MOG.0000000000000876.
 241. Yeoh Y. K., Zuo T., Lui G. C. et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19 // Gut. - 2021. - Vol. 70, № 4. - P. 698-706. - DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323020.
 242. Zuo T., Zhang F., Lui G. C. Y. et al. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization // Gastroenterology. - 2020. - Vol. 159, № 3. - P. 944-955.e8. - DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.048.
 243. Chhibber-Goel J., Gopinathan S., Sharma A. Interplay between severities of COVID-19 and the gut microbiome: implications of bacterial co-infections? // Gut Pathogens. - 2021. - Vol. 13, № 1. - Art. 14. - DOI: 10.1186/s13099-021-00406-8.
 244. Yamane S., Inagaki N. Regulation of glucagon-like peptide-1 sensitivity by gut microbiota dysbiosis // Journal of Diabetes Investigation. - 2018. - Vol. 9, № 2. - P. 262-264. - DOI: 10.1111/jdi.12708.
 245. Guo C., Huang T., Chen A. et al. Glucagon-like peptide 1 improves insulin resistance in vitro through anti-inflammation of macrophages // Brazilian

Journal of Medical and Biological Research. - 2016. - Vol. 49, № 12. - Art. e5826. - DOI: 10.1590/1414-431X20165826.