

На правах рукописи

СТАС МУХАМЕД САМИХ

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

3.1.19. Эндокринология (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России).

Научный руководитель:

Маркова Татьяна Николаевна, доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Галстян Гагик Радикович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И.И. Дедова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий отделением диабетической стопы, руководитель Экспертного центра

Каронова Татьяна Леонидовна, доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры эндокринологии с клиникой Института медицинского образования, главный научный сотрудник, руководитель НИЛ клинической эндокринологии

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Защита состоится «10» декабря 2025 года в 12:00 часов на заседании Диссертационного совета 21.3.054.06 на базе ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125445, г. Москва, ул. Беломорская д. 19/38 и на сайте <http://www.rmapo.ru>.

Автореферат разослан «___» _____ 2025 г.

Ученый секретарь

Самсонова Любовь Николаевна

Диссертационного совета

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации

Пандемия коронавирусной инфекции (COVID-19) Всемирной Организацией Здравоохранения расценена как чрезвычайная ситуация в области общественного здравоохранения в связи с масштабом распространения и высоким риском развития летального исхода. Сахарный диабет 2 типа (СД2 типа) является одним из самых частых коморбидных заболеваний среди госпитализированных пациентов с COVID-19 [Richardson S., 2020; Zhu L., 2020; Pallarès N., 2023]. Известно, что наличие СД повышает вероятность тяжелого течения COVID-19 и наступления неблагоприятных исходов (перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), необходимости инициации искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и смерти) [Kumar A., 2020; Kastora S., 2022]. Доказано, что гипергликемия ухудшает течение коронавирусной инфекции как у пациентов с СД, так и без такового [Lee MH., 2021]. Кроме того, пациенты с СД2 типа характеризуются высоким провоспалительным статусом в острый период COVID-19 в сравнении с пациентами без СД. В частности, у больных с СД2 типа отмечаются более высокие уровни С-реактивного белка (СРБ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), сывороточного ферритина, интерлейкина-6 (ИЛ-6), что в конечном итоге приводит к формированию тяжелого «цитокинового шторма», обуславливающего развитие неблагоприятных исходов [Mulchandani R., 2021, Guo W., 2020; Kristófi R., 2022].

В период острой коронавирусной инфекции большинству пациентов с СД требуется коррекция сахароснижающей терапии, а достижение целевых показателей гликемии в период госпитализации остается сложной задачей для лечащего врача [Zhu L., 2020]. Согласно решению совета экспертов Российской Ассоциации Эндокринологов по выбору антигипергликемической терапии в зависимости от тяжести течения COVID-19, при среднетяжелом течении заболевания возможно использование с осторожностью всех гипогликемических препаратов неинсулинового ряда (кроме тиазолидиндионов), а при тяжелом и крайне тяжелом течении рекомендована инсулиноterapia [Дедов И.И., 2022].

В научном сообществе активно обсуждается влияние сахароснижающих препаратов на течение и исход COVID-19. В настоящее время накоплено достаточно данных, подтверждающих благоприятное воздействие амбулаторного использования метформина, ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) до начала инфекционного процесса, проявляющегося снижением летальности и более легким течением заболевания [Nguyen N.N., 2022; Chen Y., 2022; Zhan K., 2023].

Результаты последних исследований продемонстрировали ряд эффектов арГПП-1, которые могут оказывать положительную роль на течение и исход острой фазы COVID-19. Так, обнаружены антиапоптотические,

противовоспалительные и антиоксидантные эффекты, реализуемые через различные внутриклеточные сигнальные пути, одним из которых является подавление арГПП-1 апоптоза клеток путем ингибирования транскрипционного ядерного фактора κB и активации каспаз (каспаза 8 и каспаза 1), участвующих в продукции таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ- 1β и фактор некроза опухоли α (ФНО- α) [Shiraki A., 2012; de Rivero Vaccari JC., 2020; Gurung P., 2015; Kandasamy M., 2021]. В клинической практике доказан противовоспалительный эффект данного класса у пациентов с СД2 типа без острого инфекционного процесса. Так, в метаанализе 40 рандомизированных клинических исследований отмечено значительное снижение уровней СРБ, ФНО- α и малонового диальдегида (маркер оксидативного стресса) в группе пациентов, получавших арГПП-1 [Bray JJH, 2021].

С учетом вышеперечисленного, изучение влияния инициации терапии арГПП-1 на исходы COVID-19 у госпитализированных пациентов с СД2 типа имеет научную и практическую значимость.

Степень разработанности темы исследования

Класс препаратов арГПП-1 доказал высокую сахароснижающую эффективность, кардио- и нефропротективное действие у больных с СД2 типа. Однако отсутствуют данные о влиянии инициации терапии этой группой на госпитальное течение COVID-19. По данным литературы на сегодня достаточно исследований, оценивших влияние догоспитального применения арГПП-1 на риск госпитализации, перевода в ОРИТ, использования ИВЛ и смертности у больных коронавирусной инфекцией [Nassar M, 2023; Schlesinger S, 2023; Nan T, 2022], однако сведения о влиянии инициации терапии арГПП-1 на показатели углеводного обмена, течение и исход инфекционного заболевания, вызванного SARS-CoV-2, отсутствуют. С учетом вышеперечисленных актуальных вопросов сформированы цель и задачи настоящего исследования.

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 (ГПН) 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

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 эффективности 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 параметров, 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.

Личный вклад автора в проведенное исследование

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 диссертации 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В условиях ГБУЗ «Городская клиническая больница №52 Департамента Здравоохранения г. Москвы», перепрофилированной для оказания помощи пациентам с COVID-19, проведено проспективно-ретроспективное одноцентровое сравнительное наблюдательное исследование с июля 2021 года по февраль 2022 года. В исследование включены пациенты, госпитализированные с коронавирусной инфекцией в эндокринологическое, терапевтическое и кардиологическое отделения. В работе применялся сплошной способ формирования выборки согласно критериям включения и исключения. Критерии включения в исследование: пациенты с СД2 типа с

индексом массы тела (ИМТ) более 27,0 кг/м², возрастом от 18 до 85 лет включались в исследование после подтверждения COVID-19 методом полимеразной цепной реакции мазка из носо- и ротоглотки на вирус SARS-CoV2, признаков вирусной пневмонии по данным КТ ОГК. При инициации терапии арГПП-1 отменялась терапия ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (идППП-4). Критериям невключения являлись наличие медуллярного рака щитовидной железы в анамнезе (в том числе в семейном) или множественной эндокринной неоплазии 2 типа, беременности, выраженной почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 30 мл/мин/1,73 м²), печёночной недостаточности тяжёлой степени, тяжелой хронической сердечной недостаточности (ХСН) IV функционального класса (в соответствии с классификацией NYHA (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация), признаков острого панкреатита при поступлении, желудочно-кишечных расстройств в виде тяжелой диареи и рвоты.

В исследовании приняли участие 103 пациента с COVID-19 средней и тяжелой степени тяжести, госпитализированных в стационар. Участники разделены на две группы в зависимости от типа получаемой сахароснижающей терапии. Основная группа включала 53 пациента, которым в первые 24 часа госпитализации назначена терапия арГПП-1 (дулаглутид в дозировке 1,5 мг подкожно один раз в неделю). Контрольная группа состояла из 50 пациентов, получавших сахароснижающую терапию без использования арГПП-1 (рисунок 1).

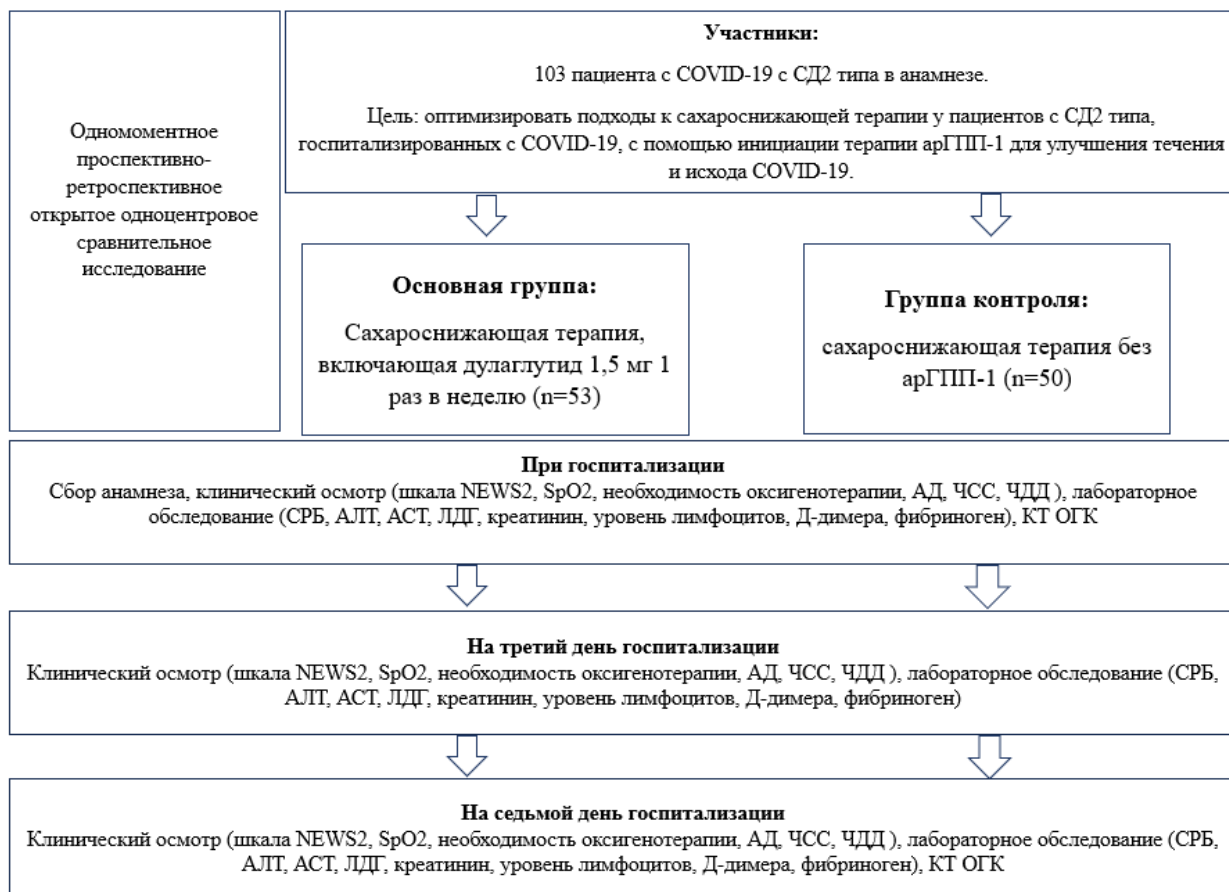


Рисунок 1. Дизайн исследования.

Терапия арГПП-1 добавлялась к уже существующей сахароснижающей терапии, которая корректировалась с учетом тяжести состояния пациентов.

В исследуемых группах оценивались изучаемые параметры при поступлении и далее в двух контрольных точках: на 3-и и 7-е сутки.

Статистический анализ

На основании полученных данных создана электронная база данных в программе Microsoft Office Excel 2017 (Microsoft Corp., США). Для статистической обработки использовалась программа IBM SPSS Statistics 26 версия (Stat Soft Inc., США). Анализировалась нормальность распределения количественных данных, при нормальном распределении показатели представлены в виде средних величин и стандартного отклонения [$M \pm SD$], при распределении отличном от нормального - в виде медианы и интерквартильного размаха [Me (ИКР)], качественные данные - в виде абсолютной и относительной частоты (абс., %). Для вычисления различий количественных показателей при нормальном распределении использовался t-критерий Стьюдента, при распределении, отличном от нормального - U-критерий Манна-Уитни, качественных показателей – критерий χ^2 -Пирсона для таблиц вида 2x2 или точного критерия Фишера при количестве наблюдений в одной из ячеек четырехпольной таблицы < 5 . Для сравнения связанных совокупностей рассчитывали критерий Фридмана с post-hoc анализом (поправка на множественность сравнений, критерий Данна), при сравнении двух этапов – критерий Уилкоксона. Для прогнозирования неблагоприятного исхода и определения «точек отсечения» количественных показателей применялся метод анализа ROC-кривых. Сравнение относительных показателей проводилось с помощью метода отношения шансов (ОШ). Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

1. Общая характеристика групп

В исследование включено 103 пациента, соответствующих критериям отбора. Возраст участников варьировал от 18 до 85 лет, средний возраст составил $62,3 \pm 8,6$ лет, 56,3% от общего числа участников представлены женщинами, а 43,7% - мужчинами. СД2 типа верифицирован у всех пациентов до госпитализации, медиана продолжительности заболевания составила 8,5 [3;14] лет. В общей когорте пациентов у 96 человек (91,2%) диагностировано ожирение ($ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$) с медианой ИМТ 35,5 [31,5; 40,0] кг/м^2 . Наиболее распространенным неинфекционным хроническим заболеванием в общей группе являлась хроническая болезнь почек (ХБП), ХБП С3а и более имели 49,5% больных ($n=51$), из них 24,3% - ХБП С3б. Кроме того, у 25 госпитализированных диагностирована ХСН (24,3%), нарушения ритма сердца - у 12,6% ($n=13$), хронические заболевания легких - у 10,6% ($n=11$), ишемическая болезнь сердца – у 9,7%, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки - у 7,8% ($n=8$), онкологические заболевания - у 6,7% ($n=7$) и острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в

анамнезе - у 3,9% (n=4). Общая группа наблюдения демонстрировала высокую степень коморбидности с медианой индекса коморбидности Charlson (CCI) равной 5,0 [4,0; 6,0] баллов. К моменту госпитализации 81,5% (84 пациента) получали таблетированные сахароснижающие препараты (ССП), 11,7% (12 пациентов) - комбинированную терапию (пероральные ССП и инсулин) и 6,8% (7 пациентов) - базис-болюсную 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, Д-димера - 185,5 [120,5; 304,3] нг/мл, фибриногена - 6,3 [5,4; 7,3] г/л. По данным КТ ОГК у 45,6% пациентов (47 человек) диагностирована легкая степень поражения (КТ1), у 48,6% пациентов (50 человек) - умеренная степень поражения (КТ2); среднетяжелая степень поражения (КТ3) - у 5,8% пациентов (6 человек).

На момент поступления в общей группе медиана SpO₂ составила 95% [92; 96,5], при этом 35,0% нуждались в инсуффляции кислорода в связи с наличием признаков дыхательной недостаточности, медиана систолического АД (САД) – 130 [120; 140] мм.рт.ст., диастолического АД (ДАД) - 80 [70; 80] мм.рт.ст., ЧСС - 82 [78; 90] уд/мин, ЧДД - 18 [17; 19] дв/мин, медиана среднего балла по шкале NEWS2 - 2 [1; 3].

После разделения на исследуемые группы в зависимости от получаемой сахароснижающей терапии отмечается сопоставимость по возрасту, полу, длительности СД2 типа, ИМТ и догоспитальной сахароснижающей терапии (таблица 1).

Таблица 1. Сравнительный анализ анамнестических показателей/параметров в основной группе и группе контроля

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
Стаж диабета, лет, Me [Q1;Q3]	8 [2;13]	10 [4;15]	0,464
Женский пол, абс. (%)	31 (58,5%)	27 (54%)	0,646
ИМТ, кг/м ² , Me [Q1;Q3]	36,4 [33,9; 41,9]	35,1 [32,7; 37,2]	0,06
Пероральные ССП, абс. (%)	42 (79,2%)	42 (84,0%)	0,132
Метформин, абс. (%)	39 (73,6%)	37 (74,0%)	0,962
ПСМ, абс. (%)	15 (28,3%)	13 (26,0%)	0,793
иДПП-4, абс. (%)	7 (13,2%)	12 (24,0%)	0,206
иНГЛТ-2, 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

В основной группе КТ-1 на момент поступления имели 47,2%, в контрольной группе – 44,0%, КТ-2 в основной группе – 47,2% vs 50,0% в группе контроля, КТ-3 в основной группе – 5,7% vs 6,0% в группе контроля (p = 0,949, анализ многопольной таблицы). Группы не имели значимого различия

по частоте встречаемой сопутствующей патологии, ССИ, клиническим показателям и данным лабораторной диагностики на момент госпитализации (таблица 2).

Таблица 2. Сопутствующая патология, клинические и лабораторные показатели/параметры на момент поступления в стационар в исследуемых группах

Показатель/параметр	Основная группа (n = 53)	Группа контроля (n = 50)	p-value
Сопутствующая патология			
ГБ, абс. (%)	51 (96,2%)	44 (88%)	0,153
Острый инфаркт миокарда в анамнезе, абс. (%)	4 (7,5%)	6 (12,0%)	0,512
Хронический обструктивные заболевания в анамнезе, абс. (%)	7 (13,2%)	4 (8,0%)	0,527
Онкологические заболевания в анамнезе, абс. (%)	4 (7,5%)	3 (6,0%)	1,00
ХСН в анамнезе, абс. (%)	14 (26,4%)	11 (22,0%)	0,601
НРС в анамнезе, абс.	8 (15,1%)	5 (10,0%)	0,557
Язвенная болезнь желудка в анамнезе, абс. (%)	4 (7,5%)	4 (8,0%)	1,00
ОНМК в анамнезе, абс. (%)	3 (5,7%)	1 (2,0%)	0,618
ССИ, балл, Ме [Q1;Q3]	5 [3; 6]	5 [4; 6]	0,262
Стадии ХБП			
С1, абс. (%)	9 (17%)	2 (4%)	0,062
С2, абс. (%)	23 (43,4%)	17 (34,0%)	0,062
С3а, абс. (%)	11 (20,8%)	15 (30,0%)	0,062
С3б, абс. (%)	10 (18,9%)	16 (32,0%)	0,062
Клинические показатели			
Сатурация, %, Ме [Q1;Q3]	95 [92; 97]	95 [92; 96]	0,559
САД, мм.рт.ст., Ме [Q1;Q3]	130 [120; 140]	130 [120; 140]	0,792
ДАД, мм.рт.ст., Ме [Q1;Q3]	80 [70; 87]	80 [70; 80]	0,187
ЧСС, уд/мин., Ме [Q1;Q3]	82 [77; 90]	83 [78; 92]	0,434
ЧДД, 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			
Глюкоза венозной плазмы, ммоль/л, Ме [Q1;Q3]	10,3 [7,06; 14,06]	8,6 [6,48; 13,6]	0,296
СРБ, мг/л, Ме [Q1;Q3]	38,3 [18,7; 85,3]	56,8 [30,1; 103,96]	0,128
АЛТ, ЕД/л, Ме [Q1;Q3]	28,2 [20,4; 43,1]	31,2 [19,7; 46,6]	0,989
АСТ, ЕД/л, Ме [Q1;Q3]	31,7 [24,3; 42,2]	35,1 [24,9; 49,9]	0,273
ЛДГ, ЕД/л, Ме [Q1;Q3]	280,2 [222,9; 337,5]	273,7 [238,7; 337,7]	0,357
Лимфоциты, 10 ⁹ /л, Ме [Q1;Q3]	1,2 [0,9; 1,6]	1,2 [0,8; 1,6]	0,561
Д-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

Также группы не отличались по стартовой патогенетической и этиотропной терапии (рисунок 3).

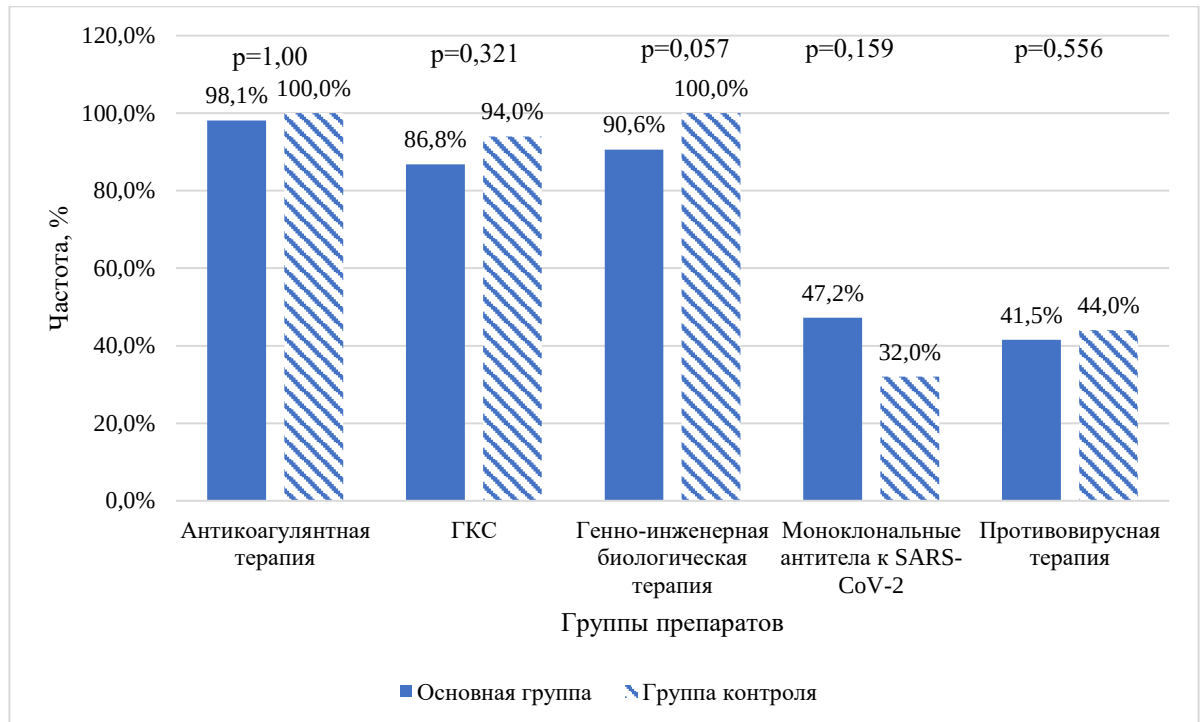


Рисунок 2. Сравнение стартовой терапии между исследуемыми группами

По степени тяжести COVID-19 группы на момент поступления были также сопоставимы: в основной группе 35 пациентов (66%) имели среднетяжелое течение и 18 пациентов (34%) – тяжелое, в группе контроля – 33 пациента (66%) имели среднетяжелое течение и 17 пациентов – тяжелое (34%, $p = 1,00$ в обоих случаях).

Таким образом, госпитализированные пациенты с СД2 типа – это пациенты среднего и пожилого возраста, со стажем диабета около 8,5 лет, преимущественно на таблетированной сахароснижающей терапии с высоким уровнем коморбидности и значительным провоспалительным статусом на момент поступления. При этом каждый второй больной имел повреждение легочной ткани более 25%, а 35% из них нуждались в инсуффляции кислорода в связи с дыхательной недостаточностью. На момент поступления основная группа и группа контроля были сопоставимы по коморбидной патологии, клинико-лабораторным сдвигам и тяжести состояния.

1. Анализ влияния инициации терапии арГПП-1 на углеводный обмен у госпитализированных больных с СД2 типа и COVID-19

При поступлении в стационар медиана уровня глюкозы венозной плазмы в основной группе 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 достигнуто значимое снижение уровня гликемии. В основной группе медиана уровня ГПН на 7-й день госпитализации снизилась с 11,0 до 8,2 ммоль/л, $p=0,013$, а среднесуточная гликемия (ССГ) уменьшилась с 11,45 до 9,7 ммоль/л, $p=0,022$. В контрольной группе также наблюдалось снижение медианы ГПН на 7-й день с 9,3 до 8,1 ммоль/л, $p = 0,003$, однако статистически значимого снижения ССГ в динамике зафиксировано не было ($p = 0,147$). Группы были

сопоставимы по степени компенсации углеводного обмена: на 1-й день медиана ГПН в основной группе составила 11,0 ммоль/л [7,4; 14,1], а в контрольной группе – 9,3 ммоль/л [7,4; 13,3] ($p=0,598$); на 3-й день – 9,0 ммоль/л [7,0; 10,7] в основной группе против 10,4 ммоль/л [7,7; 13,0] в контрольной группе ($p=0,131$); на 7-й день – 8,2 ммоль/л [6,0; 9,8] в основной группе и 8,1 ммоль/л [6,5; 9,8] в контрольной группе ($p=0,935$). Аналогичная динамика наблюдалась для ССГ: на 1-й день ССГ в основной группе составила 11,45 ммоль/л [8,7; 15,2], а в контрольной группе – 11,5 ммоль/л [9,1; 15,1] ($p=0,985$); на 3-й день – 10,6 ммоль/л [9,1; 12,8] в основной группе против 11,2 ммоль/л [9,2; 14,3] в контрольной группе ($p=0,263$); на 7-й день – 9,7 ммоль/л [8,3; 11,8] в основной группе и 11,1 ммоль/л [8,7; 12,8] в контрольной группе ($p=0,182$).

В ходе госпитализации применялись разные схемы сахароснижающей терапии, основанные на возможности назначения того или иного препарата с учетом тяжести состояния. В первый день госпитализации инсулинотерапию получали 69,9% больных, из них впервые инициирована инсулинотерапия 65,3% пациентам. Так, в первый день госпитализации базисная инсулинотерапия использовалась у 45,3% пациентов в основной группе и у 30,0% больных в группе контроля ($p=0,11$). Болюсная инсулинотерапия широко применялась в обеих группах: в основной группе получали 35 человек (66,0%), в контрольной группе – 32 человека (64,0%, $p=0,828$). Таблетированные ССП назначались в значительно меньшем проценте случаев (рисунок 3).

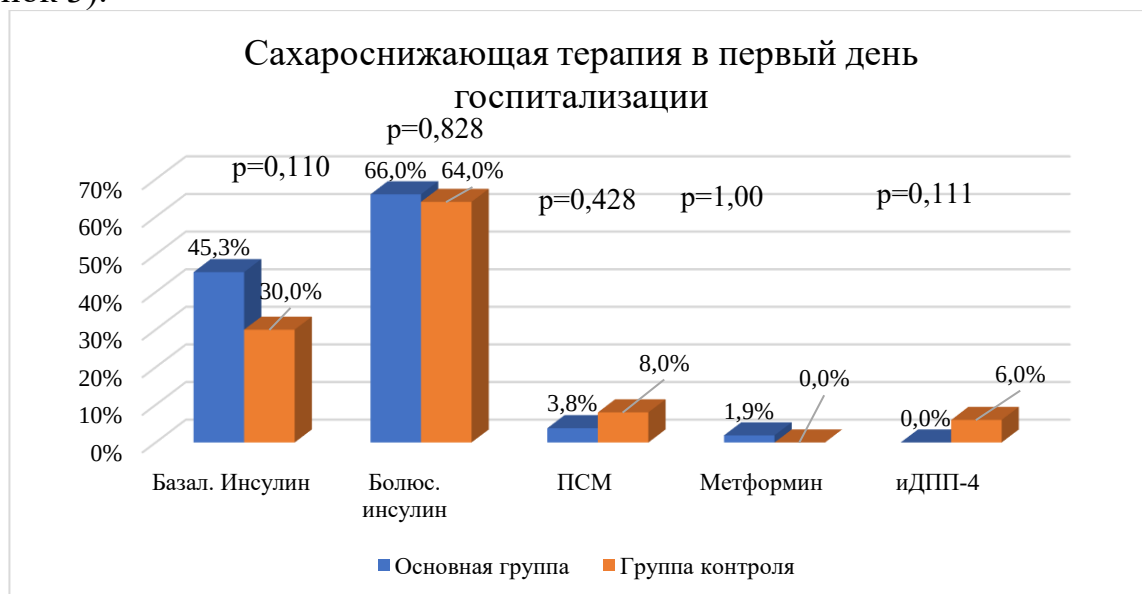


Рисунок 3. Сахароснижающая терапия в первый день госпитализации

К седьмому дню частота назначения базисной инсулинотерапии была сопоставима в исследуемых группах (50,0% в основной группе против 40,9% в контрольной группе, $p=0,392$), при этом выявлены различия по частоте применения болюсной инсулинотерапии. Так, в основной группе на 7-ой день 75,0% получали терапию инсулинами короткого действия, а в контрольной – 90,9% ($p=0,047$). Закономерно, что к концу госпитализации наблюдается

увеличение частоты назначения таблетированных ССП в связи с улучшением состояния и подготовкой к выписке (рисунок 4).

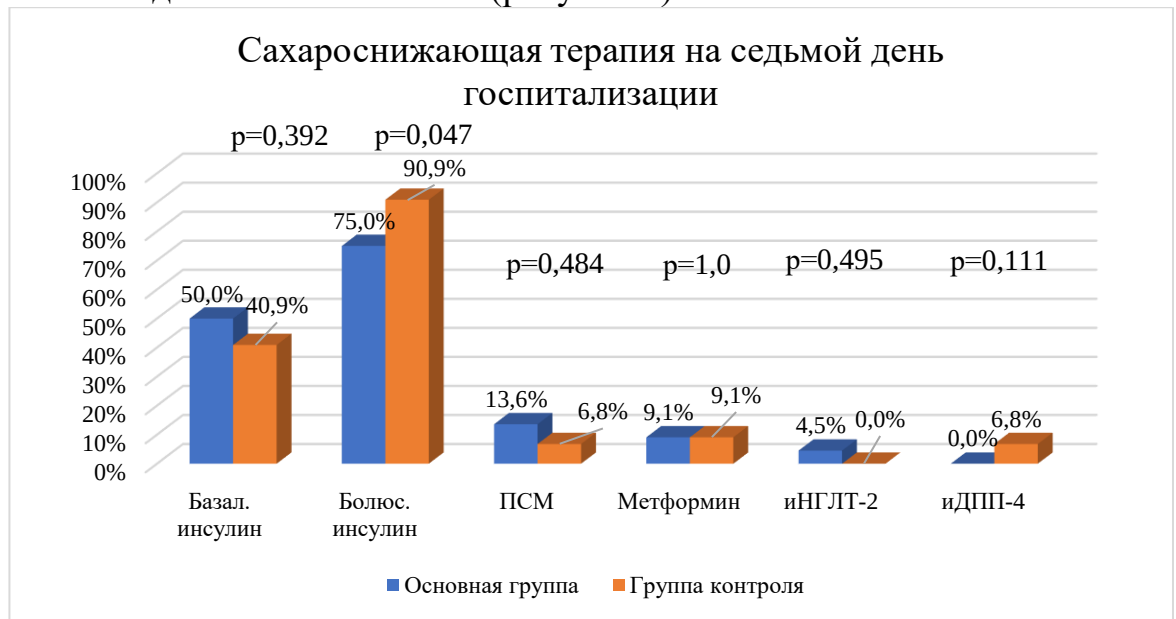


Рисунок 4. Сахароснижающая терапия на седьмой день госпитализации

В ходе госпитализации в основной группе 79,2% (n=42) пациентов получали инсулинотерапию, в группе контроля – 90,0% (n=45, p=0,176), при этом различий в дозе инсулина, рассчитанной на массу тела (0,52 ЕД/кг vs 0,55 ЕД/кг, p=0,583), в суточной потребности базисной и болюсной инсулинотерапии в исследуемых группах не выявлено (35 ЕД vs 41,0 ЕД, p=0,402 и 24 ЕД vs 24 ЕД, p=0,935, соответственно).

Таким образом, инициация терапии арГПП-1 среди госпитализированных пациентов с коронавирусной инфекцией и СД2 типа не оказывала значимого влияния на компенсацию углеводного обмена, но снизила потребность в болюсной инсулинотерапии к седьмому дню госпитализации, по сравнению с контрольной группой.

2. Оценка влияния старта лечения арГПП-1 в качестве компонента патогенетической терапии на неблагоприятные исходы у госпитализированных пациентов с СД2 типа и COVID-19

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% (рисунок 5). 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 старт терапии арГПП-1 у пациентов с СД2 типа, госпитализированных с COVID-19, снижал 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, переводом на ИВЛ и применением арГПП-1 оценена как умеренная (V=0,22).

Общая частота перевода в ОРИТ составила 22,3%, при этом в основной группе данный неблагоприятный исход наступил у 9 больных (17,0%), тогда как в контрольной группе у 14 пациентов (28%), статистически значимого различия не выявлено ($p=0,18$, рисунок 5), инициация терапии арГПП-1 в первый день госпитализации не снижала шанс перевода в ОРИТ (ОШ=0,53, 95% ДИ: 0,2–1,36). Не выявлено различий по длительности госпитализации (10 койко-дней в основной группе vs 11 койко-дней в группе контроля, $p=0,258$).

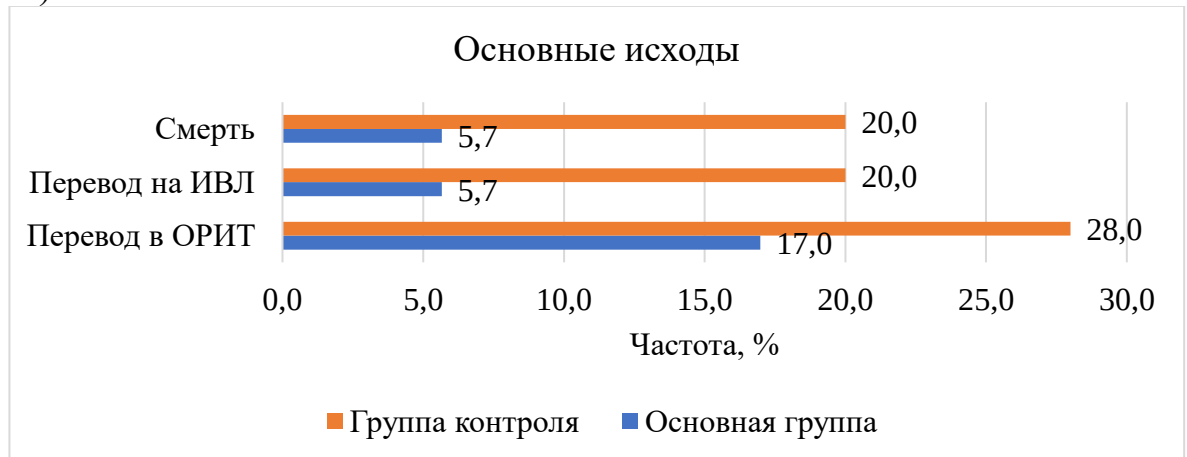


Рисунок 5. Основные исходы COVID-19 в сравнимых группах

Другими прогностически значимыми факторами риска, повышающими шанс летального исхода и перевода на ИВЛ при поступлении в стационар, являлись: уровень глюкозы венозной плазмы $\geq 12,55$ ммоль/л (ОШ=5,76; 95% ДИ: 1,66–20,41, $p=0,009$), количество баллов по шкале NEWS2 $\geq 2,5$ (ОШ=3,67; 95% ДИ: 1,1–12,26, $p=0,05$), уровень $SpO_2 \leq 93,5\%$ (ОШ=0,27; 95% ДИ: 0,08–0,91, $p=0,027$), необходимость оксигенотерапии (ОШ=3,67; 95% ДИ: 1,1–12,26, $p=0,05$) и монотерапия инсулином на амбулаторном этапе (ОШ=12,88; 95% ДИ: 2,48–66,9, $p<0,001$). Догоспитальный прием метформина оказывал протективное действие (ОШ=0,18; 95% ДИ: 0,05–0,57, $p=0,004$). К 7-ому дню основными факторами, увеличивающими риск наступления смертельного исхода, являлись: поражение легочной ткани, соответствующее КТ-3 степени и более (ОШ=35,29; 95% ДИ: 6,95–179,19, $p<0,001$), ЧДД $\geq 18,5$ уд/мин (ОШ=5,28; 95% ДИ: 1,55–17,96, $p=0,008$), Д-димер ≥ 430 нг/мл (ОШ=11,6; 95% ДИ: 1,30–104,73, $p=0,014$), уровень лимфоцитов $\leq 0,75 \times 10^9$ /л (ОШ=0,08; 95% ДИ: 0,02–0,31, $p<0,001$), ЛДГ $\geq 334,4$ ЕД/л (ОШ=34,2; 95% ДИ: 4,17–280,01, $p<0,001$), СРБ $\geq 4,61$ мг/л (ОШ=7,67; 95% ДИ: 2,10–28,05, $p=0,002$), уровень $SpO_2 \leq 90,5\%$ (ОШ=0,05; 95% ДИ: 0,05–0,52, $p=0,006$) и необходимость оксигенотерапии ($p<0,001$).

Таким образом, инициация терапии арГПП-1 снижала шанс летального исхода и вероятность перевода на ИВЛ в связи с COVID-19, из лабораторных показателей наиболее значимым прогностическим фактором наступления неблагоприятных исходов при поступлении являлся уровень глюкозы венозной плазмы.

3. Оценка динамики клинических, инструментальных и лабораторных показателей в группе на терапии арГПП-1 и контрольной группе

Анализ влияния терапии арГПП-1 на клинико-инструментальные показатели выявил, что на 7-й день госпитализации уровень SpO_2 был значительно выше в основной группе (96%) по сравнению с контрольной (93%, $p=0,05$), при исходно одинаковом значении данного показателя. При проведении внутригруппового анализа у пациентов, получавших арГПП-1, обнаружено увеличение SpO_2 крови с 95% до 96% ($p=0,004$), при этом наиболее заметное улучшение произошло в интервале между 3-м и 7-м днями госпитализации ($p=0,008$). В то же время в контрольной группе не зарегистрировано статистически значимых изменений уровня SpO_2 в динамике. Также на 3-й и 7-й дни наблюдалась значительно более высокая необходимость в кислородной поддержке в контрольной группе, по сравнению с основной: на 3-й день – 59,2% vs 37,7% ($p=0,047$), на 7-й день – 60,4% vs 37,3% ($p=0,027$).

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. Так, при оценке КТ картины на 7-й день госпитализации, по сравнению с исходной при поступлении в основную группу у 21,2% пациентов отмечалось прогрессирование воспалительно-инфильтративного процесса в легких, улучшение у 19,2% и отсутствие динамики у 59,6% пациентов ($p=0,838$), тогда как в группе контроля прогрессирование выявлено у 42%, улучшение у 10%, отсутствие динамики у 48% пациентов ($p=0,001$, критерий Уилкоксона).

При анализе других клинических показателей, таких как САД, ЧСС и ЧДД на ключевых этапах исследования не определены межгрупповые статистические различия (таблица 6). Однако, следует отметить, что на 7-й день госпитализации количество баллов по шкале NEWS2 в контрольной группе было достоверно выше (3 балла), по сравнению с основной группой (1 балл, $p=0,021$). Следовательно, к седьмому дню госпитализации терапия арГПП-1 улучшала оксигенацию крови, снижала потребность в инсуффляции кислорода и уменьшала объем поражения легочной ткани по данным КТ ОГК в основной группе при сравнении с контрольной.

Изучение динамики степени тяжести COVID-19 на 7-й день госпитализации в исследуемых группах продемонстрировало статистически значимые различия ($p=0,015$), 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%, $p=0,04$), при исходно одинаковом распределении пациентов по тяжести состояния. Между сопоставляемыми признаками отмечалась сильная связь ($V=0,602$).

При проведении внутригруппового и сравнительного анализа динамики основных лабораторных показателей на третий и седьмой дни госпитализации,

выявлено, что терапия арГПП-1 на различных этапах лечения влияла на важные маркеры воспалительного процесса, такие как уровни СРБ, ЛДГ, лимфоцитов (таблица 6).

Таблица 6. Динамика клинических и лабораторных показателей у госпитализированных пациентов с COVID-19 и СД2 типа

Показатели	Основная группа, n=53	Группа контроля, n=50	p- value
SpO ₂ , 3-й день, %	95 [91; 96]	93 [90; 96]	0,444
SpO ₂ , 7-й день, %	96 [92; 97]	93 [88,5; 97]	0,05*
САД, 3-й день, мм.рт.ст.	125 [115; 132]	125 [120; 135]	0,533
САД, 7-й день, мм.рт.ст.	125 [120; 130]	124 [120; 137]	0,247
ДАД, 3-й день, мм.рт.ст.	76 [70; 80]	75 [70; 80]	0,803
ДАД, 7-й день, мм.рт.ст.	80 [70; 80]	74,5 [70; 80]	0,726
ЧСС, 3-й день, уд/мин	77 [73; 86]	76 [72; 83]	0,617
ЧСС, 7-й день, уд/мин	75 [68; 79]	73 [64,5; 80]	0,533
ЧДД, 3-й день, движений/мин	18 [17; 18]	18 [17; 19]	0,019*
ЧДД, 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*
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
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*
Лимфоциты на 3-й день, 10 ⁹ /л	1,2 [0,7; 1,6]	0,9 [0,7; 1,2]	0,049*
Лимфоциты на 7-й день, 10 ⁹ /л	1,45 [0,8; 1,8]	1,3 [0,8; 1,7]	0,731

Таким образом, старт лечения арГПП-1 способствовал более эффективному улучшению провоспалительного статуса, оцениваемого по динамике уровней СРБ, ЛДГ, лимфоцитов и благоприятно влиял на течение заболевания, снижая необходимость в оксигенотерапии, повышая уровень сатурации крови.

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

С учетом известных побочных эффектов арГПП-1 как класса сахароснижающих препаратов и возможных вариантов течения COVID-19, сопровождающихся симптомами вовлечения желудочно-кишечной системы, особое внимание уделялось фиксации желудочно-кишечных расстройств в наблюдаемых группах. 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%, $p=0,033$). Структура жалоб представлена в таблице 7.

Таблица 7. Распространенность побочных явлений на фоне иницированной 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 с СД2 типа, госпитализированных с COVID-19, 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%).

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 опубликованных работ по теме диссертации:

1. Стас М.С. Оценка влияния инициации терапии агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 на исходы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, госпитализированных с коронавирусной инфекцией / Маркова Т.Н., Стас М.С., Анчутина А.А., Чибисова В.В. // Сахарный диабет и ожирение - неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века : сборник тезисов IX (XXVIII) Национального диабетологического конгресса с международным участием, Москва, 05–08 сентября 2022 года / ОО «Российская ассоциация эндокринологов»; ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. – Москва: Б. и., 2022. – С. 132.
2. Стас М.С. Влияние старта терапии арГПП-1 на воспалительные маркеры у больных сахарным диабетом 2 типа, госпитализированных с коронавирусной инфекцией/ Стас М.С., Маркова Т.Н. // Эндокринология – вызовы 21 века. Тезисы, секция молодых ученых. Российская конференция с международным участием, Москва, 27-28 октября 2022г. – 2022. – С.3.
3. Стас М.С. Трудности дифференциальной диагностики нарушений углеводного обмена у больных коронавирусной инфекцией в реальной клинической практике / Т. Н. Маркова, М. С. Стас, В. В. Чибисова, А. А. Анчутина. // Consilium Medicum. – 2023. – Т. 25, № 4. – С. 241-246. 6/1,5 с. ИФ – 0,67.
4. Стас М.С. Эффективность и безопасность инициации терапии агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, госпитализированных с коронавирусной инфекцией / Маркова Т.Н., Лысенко М.А., Стас М.С., Анчутина А.А. // Сахарный диабет. – 2023. – Т.26. – №6. – С. 537-548. 12/3 с. ИФ – 2,39.
5. Трудный пациент с COVID-19. Междисциплинарный подход : учебное пособие / под ред. М. А. Лысенко. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. — 208 с.
6. Стас М.С. Анализ потребности перевода на инсулинотерапию у госпитализированных больных сахарным диабетом 2 типа и COVID-19 / Т. Н. Маркова, А. А. Анчутина, М. С. Стас, М. М. Меджидова // Фундаментальная и клиническая диабетология в 21 веке: от теории к практике: Сборник тезисов III Конференции по лечению и диагностике сахарного диабета, Москва, 25–26 мая 2023 г. – 2023. – С. 57.
7. Стас М.С. Особенности клинического течения коронавирусной инфекции у госпитализированных пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получающих агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 / Стас М.С., Маркова Т.Н., Анчутина А.А. // Персонализированная медицина и

практическое здравоохранение : сборник тезисов X (XXIX) Национального конгресса эндокринологов с международным участием, Москва, 23–26 мая 2023 года. – Москва: Б. и., 2023. – С. 298.

8. TATIANA MARKOVA, MUKHAMED STAS, ANASTASIA ANCHUTINA; 768-P: Effect of Dulaglutide Therapy Initiation on the Course of Coronavirus Infection and the Dynamics of Inflammatory Markers in Hospitalized Patients with Type 2 Diabetes. Diabetes 20 June 2023; 72 (Supplement_1): 768–P.

9. Стас М.С. Особенности компенсации углеводного обмена у больных сахарным диабетом 2 типа, госпитализированных с коронавирусной инфекцией/ Т.Н. Маркова, А.А. Анчутина, М.С. Стас, М.М. Меджидова // Фарматека. – 2023. – Т.30. - №12. – С. 72-82. 11/2,8 с. ИФ – 0,457.

10. Стас М.С. Влияние инновационных сахароснижающих препаратов на течение и исход COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / Маркова Т.Н., Стас М.С. // Сахарный диабет. – 2024. –Т. 27. –№2. – С.174-184. 11/5,5 с. ИФ – 2,39.

11. Стас М.С. Влияние амбулаторной и госпитальной сахароснижающей терапии на исходы COVID-19 у госпитализированных пациентов с сахарным диабетом 2 типа / Стас М.С., Анчутина А.А., Каплун Е.А., Маркова Т.Н. // Сборник тезисов V (XXX) Национального конгресса эндокринологов «Инновационные технологии в эндокринологии» с международным участием (ИТЭ 2024) 21–24 мая 2024 года – М.: 2024. – С. 122. DOI: 10.14341/Cong21-24.05.24-122

Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза
 АрГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1
 АСТ – аспаратаминотрансфераза
 ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия
 ГКС – глюкокортикостероиды
 ГПН – глюкозы плазмы натощак
 ДАД – диастолическое артериальное давление
 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
 ОНМК – острые нарушения мозгового кровообращения
 ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
 ОШ – отношение шансов
 ПСМ – препараты сульфонилмочевины
 САД – систолическое артериальное давление
 СД – сахарный диабет
 СКФ – скорость клубочковой фильтрации
 СРБ – С-реактивный белок
 ССГ – среднесуточная гликемия

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
 COVID-19 – Coronavirus disease 2019
 NEWS2 – National Early Warning Score
 SARS-CoV-2 – Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
 SpO₂ – сатурация крови кислородом