

ИНСУЛИНОТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ТИПА ПРИ COVID-19 И ЕЕ ВЗАИМОСВЯЗЬ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМИ ИСХОДАМИ

<https://doi.org/10.5281/zenodo.14452914>

Жураева М.Ш

Шеров У.Н

Бухарский государственный медицинский институт

Кафедра «Эндокринология»

У пациентов с сахарным диабетом во время новой ковидной инфекции и после нее наблюдается резкие колебания уровня глюкозы крови. Причиной гипергликемии может быть повышение потребности клеток в инсулине-такая ситуация возможна при любой вирусной и бактериальной инфекции, в том числе при COVID-19. Более опасная причина повышения сахара крови-прямое или опосредованное повреждение клеток поджелудочной железы коронавирусами инфекциями.

Ключевые слова: *сахарный диабет 2-типа, гипергликемия, COVID-19, инсулинотерапия.*

Key words: *diabetes mellitus type 2,hyperglycemia,COVID-19,insulin therapy.*

Актуальность: При коронавирусе возможно внезапное падение уровня глюкозы крови. Такая ситуация наблюдается при отказе от пищи из-за плохого самочувствия, приеме некоторых гипогликемических препаратов совместно с противовирусными средствами. Как показало одно из недавних исследований, смертность пациентов с COVID-19 и Сахарном диабетом(СД) 2-типа увеличивается при плохом гликемическом контроле [7,3]. С этой точки зрения в условиях сочетанной патологии адекватная сахароснижающая терапия не менее важна для предотвращения неблагоприятных исходов, чем противовирусное лечение[4,6].

Инсулин всегда был предпочтительным средством контроля гликемии в экстренных ситуациях, в том числе при респираторной недостаточности, в связи с чем многие эксперты рекомендуют его применение при сочетанной патологии[1,8,9]. При этом большое значение имеет рациональный выбор варианта инсулинотерапии(ИТ). Например, при осложненном течении COVID-19 преимущество имеют ее интенсивные режимы (базис-болюсная ИТ и непрерывная внутривенная инфузия) [10,12]. Кроме того, при COVID-19 нередко назначают глюкокортикоиды [13], что также может требовать интенсификации ИТ.

Также неясны и неоднозначно оцениваются экспертами многие другие аспекты применения инсулина при сочетанной патологии[2,5]. В том числе имеются противоречивые мнения о влиянии ИТ на риск неблагоприятных исходов COVID-19.С одной стороны, улучшенный гликемический контроль ассоциируется с ростом

выживаемости пациентов [11,14,15], а с другой-есть указания на увеличение риска смерти.

Очевидно, что особенности и риски пациентов, нуждающихся в ИТ, требуют более глубокого изучения.

Цель исследования-изучение особенности инсулинотерапии (ИТ) при новой коронавирусной инфекции COVID-19 (Corona Virus Disease 2019) и сопутствующем сахарном диабетом (СД-2), а также оценка ее взаимосвязи с факторами риска неблагоприятных исходов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено открытое проспективное исследование, в ходе которого на протяжении периода госпитализации наблюдали за состоянием 17 больных с COVID-19 и СД, поступивших в инфекционный стационар на базе вновь созданных противоковидных госпиталей в городе Бухары.

Критерии включения в исследование :1) положительный результат исследования на COVID-19 мазка, взятого из носа и ротоглотки; 2) вирусная пневмония по результатам компьютерной томографии(КТ),(МСКТ). 3) наличие в анамнезе СД и или уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) выше верхней границы нормы 6,8% при поступлении.

У 17 (34,0%) из 50 госпитализированных больных выявлен сопутствующий СД, что выше аналогичных показателей в других регионах [16,17] и может быть связано с особенностями изучаемой популяции заболевших COVID-19 .

Все пациенты, находящиеся на стационарном лечении, были разделены на 2 группы: не нуждающиеся (n=8) и нуждающиеся (n=9) в назначении инсулина. Дизайн работы предполагал сравнительную оценку исходных клинических показателей у госпитализированных пациентов обеих групп наблюдения с последующим отслеживанием их в динамике. Неблагоприятным исходом считали возникшую потребность в лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Средний возраст больных с COVID-19 и СД составил $60,2 \pm 11,75$ года; индекс массы тела- $31,7 \pm 5,58$ кг/м², по половому составу преобладали женщины-9(68,4%). Среди них у 8(59,6%) пациентов выявлена артериальная гипертензия, у 5(33,3%)-ишемическая болезнь сердца(ИБС), у 3(25,3%)-хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), у 1(17, %) -бронхиальная астма.

Из больных с СД 2-типа у 6 (47,3%) выявлен СД в анамнезе [в том числе более 5 лет - у 3(30,9%) пациентов]. В 8 (52,7%) случаях диагноз СД 2-типа был поставлен впервые [с учетом повышения HbA1c (%)при поступлении]. Уровень HbA1c во всей группе наблюдения в среднем составил $8,2 \pm 1,69\%$, а у пациентов с впервые выявленным СД- $7,6 \pm 1,78\%$. Поздние осложнения СД в виде диабетической полинейропатии были выявлены у 3(29,8%) участников исследования. Все пациенты получали противовирусную и антибактериальную терапию, а также антикоагулянты (для профилактики тромботических осложнений каждому больному назначили

эноксапарин). Глюкокортикоиды получали 25(43,9%) пациентов, современные иммуномодуляторы (включая биологические препараты) -8(47,4%) больных. Сахароснижающая терапия до, во время и непосредственно после госпитализации подробно рассмотрено в разделе «Результаты и обсуждение». Среднесуточную дозу инсулина рассчитывали, как отношение его суммарной дозы за время госпитализации к числу дней пребывания больного в стационаре.

Оценку тяжести пневмонии и потребности в респираторной поддержке определяли по алгоритму SMRT-CO. Объем повреждения легочной ткани оценивали с помощью КТ, сатурация кислорода (SpO₂) - посредством пульсоксиметрии. С-реактивный белок (СРБ), аспартат-и аланинаминотрансферазу, уровень креатинина, показатели гемокоагуляции (D-димер, фибриноген, международное нормализованное отношение, протромбиновое время). HbсA1с (%) определяли на приборе Nycocard Reader II, гликемию-на стационарном лабораторном анализаторе.

При статистической обработке данных применяли пакеты программ Statistica 12.0 и MedCalc. Для сравнения количественных данных в двух независимых выборках использовали метод-Уитни, качественных данных - χ^2 и Фишера, для оценки корреляционных связей – критерий Спирмена. Для выявления предикторов неблагоприятных исходов применяли однофакторный и пошаговый многофакторный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В целом во время пребывания в стационаре различные режимы ИТ получали 9 пациента из 57 (38,6%), тогда как до госпитализации во введении инсулина нуждались всего 4(7,0%) человека. Среднесуточная доза инсулина у получавших ИТ составила $15,6 \pm 18,25$ ЕД/сут.

В целях контроля гликемии во время госпитализации чаще всего применяли ИТ без пероральных сахар снижающих препаратов: по сравнению с догоспитальным этапом доля таких пациентов увеличилась в 8,5 раза, составив 29,8% числа участников исследования. При этом чаще использовали интенсивные режимы ИТ [из 7 пациентов получавших только ИТ базис-болюсный режим применяли у 6 (58,8%) человек, непрерывную внутривенную инфузию во время лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии-у 2(35,3%), и лишь в 1 (17,9%) случае лечение ограничилось коррекционным подкожным введением инсулина короткого действия].

Доля пациентов, получавших только пероральные сахароснижающие препараты ,в стационаре практически не изменилась по сравнению с предшествующим периодом, однако их лечение претерпело качественные изменения (отмена метформина, глифлозинов и назначение препаратов сульфонилмочевины). При этом при выписке даны рекомендации продолжать прием пероральных сахароснижающих препаратов половине всех пациентов [8(50,0%)], что существенно больше, чем было до госпитализации [2 (21,1%)]. Последнее связано с отсутствием адекватной

сахароснижающей терапии в догоспитальном периоде, которое подтверждалось высоким HbA1c (%).

Таким образом, опыт ведения больных с сочетанной патологией в ковидном стационаре подтверждает:

1) широкое применение и важность интенсивных режимов ИТ;

2) недостаточность сахароснижающей терапии догоспитального этапа, что ведет к отсутствию компенсации СД на момент поступления и ставит задачу оптимизировать терапию СД в будущем.

Далее были сопоставлены подгруппы больных с сочетанной патологией, нуждающихся и не нуждающихся в назначении инсулина, для выявления ассоциированных с ИТ факторов риска тяжелого и осложненного течения заболевания.

ИТ закономерно чаще назначали больным с тяжелым СД и/или при неудовлетворительном контроле гликемии, что подтверждается большими средними показателями глюкозы в крови при поступлении ($p=0,0009$), HbA1c($p=0,005$), тенденцией у увеличения доли больных с длительностью СД более 5 лет ($p=0,080$).

Кроме того, потребность в ИТ чаще возникала при наличии значимой коморбидной патологии, особенно ИБС ($p=0,008$).

Менее выраженные, но сходные тенденции прослеживались в отношении почечной патологии ($p=0,070$), что сочеталось с преходящим увеличением креатинина при поступлении($p=0,014$).

Тяжелое течение COVID-19 также было аргументом в пользу назначения инсулина, на что указывает более высокие показатели расчетного индекса клинического риска по SMRT-CO у пациентов, получавших ИТ ($p=0,002$), большие объемы исходного повреждения легких по данным КТ ($p=0,010$) и увеличение доли больных, нуждающихся, а терапии в отделении реанимации и интенсивной терапии ($p=0,011$).

Среди различных видов противовирусной и патогенетической терапии наибольшую взаимосвязь с назначением инсулина имело применение глюкокортикоидов. В подгруппе ИТ отмечено более чем двукратное повышение доли пациентов, получавших глюкокортикоиды ($p=0,017$), наряду с увеличением их средних суммарных доз(в пересчете на дексаметазон или эквивалент, $p=0,036$). Тесные взаимосвязи ИТ с назначением глюкокортикоидов подтверждались также данными корреляционного анализа. Так, имелись корреляции между среднесуточными дозами инсулина и глюкокортикоидов за все времена госпитализации ($R=0,048$, $p=0,073$), причем в начале стационарного периода эта взаимосвязь была максимальной [например, на 5-день суточная доза глюкокортикоидов тесно коррелировала с дозой введенного инсулина короткого действия ($R=0,87$, $p=0,002$) и суточной дозой инсулина($R=0,65$, $p=0,040$)].

Наконец, данные сравнительного анализа показывают, что получившие ИТ пациенты характеризовались большей интенсивностью и устойчивостью воспалительных нарушений: в том числе у них выявлено более значимое повышение С-реактивного белка на 3-5-день ($p=0,002$) и в конце госпитализации ($p=0,0012$). Кроме того, в подгруппе ИТ выявлено большее увеличение фибриногена при поступлении ($p=0,039$) и на 3-5-день лечения ($p=0,0505$), при этом фибриноген служит важным компонентом как свертывающей системы, так и воспалительного ответа. Полученные результаты о взаимосвязи потребности в ИТ с интенсивностью воспалительных сдвигов хорошо соотносятся с некоторыми литературными источниками [5], согласно которым максимальные дозы инсулина для поддержания гликемического контроля требуются больным COVID-19 и СД, находящимся на пике воспалительного процесса. Таким образом, потребность в ИТ у больных с сочетанной патологией возрастала по мере увеличения стажа и степени декомпенсации СД, тяжести и распространенности вирусной пневмонии, обусловленного COVID-19, интенсивности воспалительных нарушений, при использовании глюкокортикоидов и увеличении их доз, а также при наличии значимой коморбидной патологии (прежде всего ИБС).

Далее была проанализирована взаимосвязь ИТ с неблагоприятными исходами сочетанной патологии в виде потребности пациента в лечении в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. По данным однофакторного анализа, предсказующую ценность в отношении неблагоприятных исходов имели объем поражения легких по результатам КТ [ОШ 1,09 (1,03;1,16), $p=0,001$], уровни фибриногена при поступлении [ОШ 1,68 (1,16;2,43), $p=0,005$] и С-реактивного белка на 3-5-день лечения [ОШ 1,01 (1,02;11,68), $p=0,019$].

Таким образом, можно сделать вывод, что ИТ связана с неблагоприятными исходами больных с сочетанной патологией лишь косвенно, за счет ее частой ассоциации с ИБС, выраженными провоспалительными сдвигами и другими факторами, осложняющими течение пневмонии при COVID-19. Однако по тем же причинам не вызывает сомнений необходимость тщательного наблюдения за пациентами с COVID-19 и СД, нуждающимся в ИТ на протяжении всей госпитализации, для своевременной коррекции потенциальных осложнений.

ВЫВОД

Опыт ведения больных с сочетанной патологией в противоковидном стационаре подтверждает: 1) широкое применение и важность интенсивных режимов ИТ 2) недостаточность сахароснижающей терапии догоспитального этапа, что ведет к отсутствию компенсации СД на момент поступления и ставит задачу оптимизировать терапию СД в будущем.

Потребность в ИТ у больных с сочетанной патологией возрастает по мере увеличения стажа и степени декомпенсации СД, тяжести и распространенности вирусной пневмонии, интенсивности воспалительных нарушений, при использовании

глюкокортикоидов и по мере увеличения их доз, а также при наличии значимой коморбидной патологии, включая ИБС. ИТ косвенно связана с неблагоприятными исходами у больных с сочетанной патологией за счет ее частой ассоциации с ИБС, выраженными провоспалительными сдвигами и другими факторами, осложняющими течения COVID-19.

CONCLUSION

The experience of managing patients with combined pathology in an anti-COVID hospital confirms: 1) the widespread use and importance of intensive insulin therapy regimens; 2) the insufficiency of hypoglycemic therapy at the pre-hospital stage, which leads to the lack of compensation for diabetes mellitus at the time of admission and sets the task of optimizing diabetes therapy in the future.

The need for insulin therapy in patients with combined pathology increases with the duration and degree of decompensation of diabetes mellitus, the severity and prevalence of viral pneumonia, the intensity of inflammatory disorders, with the use of glucocorticoids and with an increase in their doses, as well as in the presence of significant comorbid pathology, including coronary heart disease. Insulin therapy is indirectly associated with adverse outcomes in patients with combined pathology due to its frequent association with coronary heart disease, pronounced proinflammatory shifts and other factors complicating the course of COVID -19.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Wu L., Girgis C.M., Cheung N.W. COVID-19 and diabetes: Insulin requirements parallel illness severity in critically unwell patients // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2020. Vol. 93, N 4. P. 390–393. DOI: <https://doi.org/10.1111/cen.14288>
2. Bornstein S.R., Rubino F., Khunti K., Mingrone G., Hopkins D., Birkenfeld A.L., et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020; 8: 546–50.
3. Guo L., Shi Z., Zhang Y., Wang C., Do Vale Moreira N.C., Zuo H., et al. Comorbid diabetes and the risk of disease severity or death among 8807 COVID-19 patients in China: a meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract. 2020; 166: 108346.
4. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M., Crawford J.M., McGinn T., Davidson K.W., et al.; the Northwell COVID-19 Research Consortium. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. JAMA. 2020; 323: 2052–9.
5. Shang J., Wang Q., Zhang H., Wang X., Wan J., Yan Y., et al. The relationship between diabetes mellitus and COVID-19 prognosis: a retrospective cohort study in Wuhan, China. Am J Med. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.05.033>

6. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323: 1061–9.
7. Zhu L., She Z.G., Cheng X., Qin J.J., Zhang X.J., Cai J., et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. *Cell Metab*. 2020; 31: 1068–77.e3.
8. Gupta R., Ghosh A., Singh A.K., Misra A. Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic. *Diabetes Metab Syndr*. 2020; 14: 211–2. McDonnell M.E., Umpierrez G.E. Insulin therapy for the management of hyperglycemia in hospitalized patients // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am*. 2012. Vol. 41, N 1. P. 175–201.
9. Fadel R., Morrison A.R., Vahia A. et al. Early short course corticosteroids in hospitalized patients with COVID-19 // *Clin. Infect. Dis*. 2020. Vol. 71, N 16.
10. Sardu C., D’Onofrio N., Balestrieri M.L., Barbieri M., Rizzo M.R. et al. Outcomes in patients with hyperglycemia affected by COVID-19: can we do more on glycemic control? // *Diabetes Care*. 2020. Vol. 43, N 7. P. 1408–1415. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc20-0723>
11. Chen Y., Yang D., Cheng B., Chen J., Peng A. et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with diabetes and COVID-19 in association with glucose-lowering medication // *Diabetes Care*. 2020. Vol. 43, N 7. P. 1399–1407. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc20-0660>
12. Шестакова М.В., Викулова О.К., Исаков М.А., Дедов И.И. Сахарный диабет и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра сахарного диабета Российской Федерации // *Проблемы эндокринологии*. 2020. Т. 66, № 1. С. 35–46. DOI: <https://doi.org/10.14341/probl12458>
13. Л. Б. С., & М. Ш., Ж. . (2023). Клинико – Прогностические аспекты Течения Сахарного Диабета 2 Типа У Больных, Перенесших Covid-19. *Научно-исследовательский журнал исследований травм и инвалидности* , 2 (7), 75–78.
14. ERGASHEVA, G. T. (2024). OBESITY AND OVARIAN INSUFFICIENCY. *Valeology: International Journal of Medical Anthropology and Bioethics*, 2(09), 106-111.
15. Juraeva M. Sh , Ashurova N.G Features of the Flow COVID-19in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus . *EXCELLENCIA: INTERNATIONAL MULTI-DISCIPLINARY JOURNAL OF EDUCATION* Volume 02, Issue 08,2024ISSN (E): 2994-9521 182-188
16. Саидова, Л. Б., & Жураева, М. Ш. (2023). Клинико-Прогностические Аспекты Течения Сахарного Диабета 2 Типа У Больных, Перенесших Covid-19. *Research Journal of Trauma and Disability Studies*, 2(7), 75-78.
17. Tokhirova, E. G. (2024). COEXISTENCE OF CARDIOVASCULAR DISEASES IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES. *TADQIQOTLAR. UZ*, 40(3), 55-62.
18. Саидова, Л. Б. (2023). Реабилитационно-Восстановительные Критерии Больных С Сд-2 Типа В Постковидном Периоде. *Research Journal of Trauma and Disability Studies*, 2(7), 79-84.

19. Toxirovna, E. G. (2024). DETERMINATION AND STUDY OF GLYCEMIA IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS WITH COMORBID DISEASES. TADQIQOTLAR. UZ, 40(3), 71-77.

20. Эргашева, Г. Т. (2024). Эффект Применения Бигуанида При Сахарным Диабетом 2 Типа И Covid-19. Research Journal of Trauma and Disability Studies, 3(3), 55-61.