Инсулинотерапия у больных сахарным диабетом и COVID-19 и ее взаимосвязь с факторами риска неблагоприятных исходов

Беликина Д.В.^{1,2},
Стронгин Л.Г.¹,
Некрасова Т.А.¹,
Малышева Е.С.^{1,2},
Некрасов А.А.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 603005, г. Нижний Новгород, Российская Федерация

² Инфекционный стационар для оказания стационарной помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) на базе Института педиатрии Университетской клиники ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, 603950, г. Нижний Новгород, Российская Федерация

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

Материал и методы. Под наблюдением находились 57 больных COVID-19 и СД, которые характеризовались средним возрастом $60,2 \pm 11,75$ года, индексом массы тела $31,7 \pm 5,58$ кг/м², преобладанием женщин по половому составу [39 (68,4%)]. Всех пациентов, находящихся на стационарном лечении, разделили на 2 группы: не нуждающиеся ($n=35$) и нуждающиеся ($n=22$) в назначении инсулина. Эти пациенты получали противовирусную и антибактериальную терапию, а также антикоагулянты (для профилактики тромботических осложнений каждому больному назначали эноксапарин). Глюкокортикоиды получали 25 (43,9%) пациентов. Оценка тяжести вирусного пневмонита и потребности в респираторной поддержке определяли по алгоритму SMRT-CO. Объем повреждения легочной ткани оценивали с помощью компьютерной томографии, сатурацию кислорода (SpO₂) – по пульсоксиметрии. Стандартными методами исследовали С-реактивный белок, гликированный гемоглобин, гликемию и другие параметры.

Результаты и обсуждение. Среднесуточная доза инсулина у получавших ИТ составила $15,6 \pm 18,25$ ЕД/сут. Потребность в ИТ у больных с сочетанной патологией возрастала по мере увеличения длительности и степени декомпенсации СД, тяжести и распространенности вирусного пневмонита, обусловленного COVID-19, интенсивности воспалительных нарушений при использовании глюкокортикоидов и увеличении их доз, а также при наличии значимой коморбидной патологии (прежде всего ишемической болезни сердца).

Заключение. ИТ связана с неблагоприятными исходами больных с сочетанной патологией лишь косвенно, за счет ее частой ассоциации с ишемической болезнью сердца, выраженными провоспалительными сдвигами и другими факторами, осложняющими течение пневмонита при COVID-19.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Беликина Д.В., Стронгин Л.Г., Некрасова Т.А., Малышева Е.С., Некрасов А.А. Инсулинотерапия у больных сахарным диабетом и COVID-19 и ее взаимосвязь с факторами риска неблагоприятных исходов // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 10, № 3. С. 8–14. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-3-8-14>

Статья поступила в редакцию 16.04.2021. Принята в печать 30.07.2021.

Ключевые слова:

сахарный диабет, COVID-19, гипергликемия, инсулинотерапия, глюкокортикоиды

Insulin therapy in patients with diabetes mellitus and COVID-19 and its correlation with risk factors for adverse outcomes

Belikina D.V.^{1,2},
Strongin L.G.¹,
Nekrasova T.A.¹,
Malysheva E.S.^{1,2},
Nekrasov A.A.¹

¹ Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 603005, Nizhny Novgorod, Russian Federation

² Infectious Diseases Hospital for inpatient care of patients with a new coronavirus infection (COVID-19) at the Institute of Pediatrics of the University Clinic, 603950, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Aim of the study – to study the features of insulin therapy (IT) in COVID-19 (COroNaVirusDisease 2019) and concomitant diabetes mellitus, as well as to assess its correlation with risk factors for adverse outcomes.

Material and methods. 57 patients with COVID-19 and diabetes mellitus were observed, with average age of 60.2±11.75 years, a body mass index (BMI) of 31.7±5.58 kg/m², with a predominance of women [39 (68.4%)]. All in-hospital treatment patients were divided into 2 groups: those who did not require (*n*=35) and those who required (*n*=22) the prescription of insulin during hospitalization. All patients received antiviral and antibacterial therapy, as well as anticoagulants treatment (enoxaparin was prescribed to each patient to prevent thrombotic complications). 25 (43.9%) patients received glucocorticosteroids (GCS). The assessment of the severity of viral pneumonitis and the need of respiratory support was determined using the SMRT-CO algorithm. The volume of lung tissue damage was assessed by computer tomography, oxygen saturation (SpO₂) – by pulse oximetry. Standard methods were used to study C-reactive protein, Hemoglobin A1c, glycemia, and other parameters.

Results and discussion. The average daily insulin dose among patients on IT was 15.6±18.25 units/day. The IT requirement in patients with concomitant pathology increased with the increase of the length and the degree of decompensation of diabetes mellitus, the severity and prevalence of COVID-19-related viral pneumonitis, the intensity of inflammatory disorders, with the use of corticosteroids and dosage increase, as well as with the presence of significant comorbid pathology (primarily, coronary heart disease, CHD).

Conclusion. IT is indirectly associated with unfavorable outcomes in patients with concomitant pathology, due to its frequent association with CHD, pronounced pro-inflammatory shifts and other factors that complicate the course of pneumonitis in COVID-19.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Belikina D.V., Strongin L.G., Nekrasova T.A., Malysheva E.S., Nekrasov A.A. Insulin therapy in patients with diabetes mellitus and COVID-19 and its correlation with risk factors for adverse outcomes. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye* [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2021; 10 (3): 8–14. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-3-8-14> (in Russian)

Received 16.04.2021. **Accepted** 30.07.2021.

Keywords:

diabetes mellitus,
COVID-19,
C-reactive protein,
hyperglycemia,
insulin therapy,
glucocorticosteroids

Вспышка новой коронавирусной инфекции (COVID-19) перешагнула границы, предъявляя повышенные требования к медицинским учреждениям мира. Сопутствующий сахарный диабет (СД) часто встречается у заболевших вирусной инфекцией SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) [1–3] и ассоциируется с ее осложненным течением [4–6], что делает проблему лечения сочетанной патологии особенно актуальной.

Как показало одно из недавних исследований, смертность пациентов с COVID-19 и СД 2-го типа увеличивается при плохом гликемическом контроле [7]. С этой точки зрения в условиях сочетанной патологии адекватная сахароснижающая терапия не менее важна для предотвращения неблагоприятных исходов, чем противовирусное лечение.

Инсулин всегда был предпочтительным средством контроля гликемии в экстренных ситуациях, в том числе при респираторной недостаточности, в связи с чем многие эксперты рекомен-

дуют 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.

Особенности ИТ при сочетанной патологии, ее оптимальные режимы в зависимости от клинической ситуации привлекают внимание исследователей, но пока не до конца изучены.

Также неясны и неоднозначно оцениваются экспертами многие другие аспекты применения инсулина при сочетанной патологии. 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 [7, 14], а с другой – есть указания на увеличение риска смерти

Таблица 1. Сахароснижающая терапия у больных COVID-19 и сахарным диабетом до, во время и после госпитализации

Вид терапии	До стационара (n=57), абс. (%)	В стационаре (n=57), абс. (%)	После выписки (n=52), абс. (%)
Инсулинотерапия (ИТ)	2 (3,5)	17 (29,8)	3 (5,8)
Пероральные сахароснижающие препараты	12 (21,1)	11 (19,3)	26 (50,0)
ИТ и пероральные сахароснижающие препараты	2 (3,5)	5 (8,8)	1 (1,9)
Без пероральных сахароснижающих препаратов и ИТ	41 (71,9)	24 (42,1)	22 (42,3)

Примечание. В качестве пероральных сахароснижающих препаратов использовали исключительно препараты сульфонилмочевины.

среди заболевших COVID-19 с СД, получавших ИТ [отношение шансов (ОШ) 3,58 (1,37; 9,35), $p=0,009$] [15]. Очевидно, что особенности и риски пациентов, нуждающихся в ИТ, требуют более глубокого изучения.

В связи с этим **целью** исследования стало изучение особенностей ИТ при COVID-19 и сопутствующем СД, а также оценка ее взаимосвязей с факторами риска неблагоприятных исходов.

Материал и методы

Проведено открытое проспективное исследование, в ходе которого на протяжении периода госпитализации наблюдали за состоянием 57 больных с COVID-19 и СД, поступивших в инфекционный стационар на базе Университетской клиники ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России в мае–июле 2020 г.

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

У 57 (41,0%) из 139 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 нижегородцев.

Все пациенты, находящиеся на стационарном лечении, были разделены на 2 группы: не нуждающиеся ($n=35$) и нуждающиеся ($n=22$) 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 – 39 (68,4%). Среди них у 34 (59,6%) пациентов выявлена артериальная гипертензия, у 19 (33,3%) – ишемическая болезнь сердца (ИБС), у 3 (5,3%) – хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), у 4 (7%) – бронхиальная астма, у 1 (1,8%) – онкологическая патология, у 9 (15,8%) – сопутствующие болезни желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Нозологическая структура СД у заболевших COVID-19 характеризовалась преобладанием СД 2-го типа (55 из 57 больных с сочетанной патологией, что составило 96,5%); в 2 (3,5%) случаях выявлен СД 1-го типа.

Из 55 больных с СД 2-го типа у 26 (47,3%) выявлен СД в анамнезе [в том числе более 5 лет – у 17 (30,9%) пациентов]. В 29 (52,7%) случаях диагноз СД 2-го типа был поставлен впервые [с учетом повышения HbA1c (%) при поступлении]. Уровень HbA1c во всей группе наблюдения в среднем составил $8,2 \pm 1,81\%$, в том числе у пациентов с анамнезом СД – $8,8 \pm 1,69\%$, а у пациентов с впервые выявленным СД – $7,6 \pm 1,78\%$. Поздние осложнения СД в виде диабетической полиневропатии нижних конечностей и диабетической нефропатии были выявлены у 17 (29,8%) участников исследования.

Все пациенты получали противовирусную и антибактериальную терапию, а также антикоагулянты (для профилактики тромботических осложнений каждому больному назначали эноксапарин). Глюкокортикоиды получали 25 (43,9%) пациентов, современные иммуномодуляторы (включая биологические препараты) – 27 (47,4%) больных. Сахароснижающая терапия до, во время и непосредственно после госпитализации подробно рассмотрена 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 пневмонита и потребности в респираторной поддержке определяли по алгоритму SMRT-CO. Объем повреждения легочной ткани оценивали с помощью КТ, сатурацию кислорода (SpO_2) – посредством пульсоксиметрии. Стандартными методами исследовали маркеры системного воспаления: С-реактивный белок (СРБ), аспартат- и аланинаминотрансферазу, уровень креатинина, показатели гемокоагуляции (D-димер, фибриноген, международное нормализованное отношение, протромбиновое время). HbA1c (%) 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 Манна–Уитни, качественных данных – χ^2 и Фишера, для оценки корреляционных связей – критерий Спирмена. Для выявления предикторов неблагоприятных исходов применяли однофакторный и пошаговый многофакторный анализ

в модели логистической регрессии. При описании выборок использовали среднее $\pm$ квадратическое отклонение ($M \pm S$). Различия при $p \leq 0,05$ считали достоверными.

Результаты и обсуждение

Данные о сахароснижающей терапии больных COVID-19 и СД до, во время и после госпитализации (согласно выданным при выписке рекомендациям) представлены в табл. 1.

В целом во время пребывания в стационаре различные режимы ИТ получали 22 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.

Как видно из табл. 1, для контроля гликемии во время госпитализации чаще всего применяли ИТ без пероральных сахароснижающих 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 17 пациентов, получавших только ИТ, базис-болюсный режим применяли у 10 (58,8%) человек, непрерывную внутривенную инфузию во время лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии – у 6 (35,3%), и лишь в 1 (5,9%) 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 [26 (50,0%)], что существенно больше, чем было до госпитализации [12 (21,1%)]. Последнее связано с отсутствием адекватной сахароснижающей терапии в догоспитальном периоде, которое подтверждалось высоким HbA1c (%) (см. «Материал и методы») и в итоге стало поводом для оптимизации лечения.

Таким образом, опыт ведения больных с сочетанной патологией в инфекционном 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. Результаты сравнительного анализа показаны в табл. 2.

Как следует из табл. 2, 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 к увеличению 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 указывают 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 в 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 время госпитализации ($R=0,48$, $p=0,073$), причем в начале стационарного периода эта взаимосвязь была максимальной [например, на 5-й день суточная доза глюкокортикоидов тесно коррелировала с дозой введенного инсулина короткого действия ($R=0,87$, $p=0,002$) и с суточной дозой инсулина ($R=0,65$, $p=0,040$)].

Наконец, данные сравнительного анализа показывают, что получавшие ИТ пациенты характеризовались большей интенсивностью и устойчивостью воспалительных нарушений: в том числе у них выявлено более значимое повышение С-реактивного белка на 3–5-й день ($p=0,002$) и в конце госпитализации ($p=0,012$). Кроме того, в подгруппе ИТ выявлено большее увеличение фибриногена при поступлении ($p=0,039$) и на 3–5-й 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 [18], 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 вирусного пневмонита, 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-й день лечения [ОШ 1,01 (1,02; 11,68), $p=0,019$], наличие

Таблица 2. Сравнительная характеристика больных COVID-19 и сахарным диабетом, нуждающихся и не нуждающихся в инсулинотерапии (ИТ)

Показатель	Пациенты, не получающие ИТ (n=35)	Пациенты, получающие ИТ (n=22)	p
Возраст, годы	58,1±10,84	63,7±12,54	0,083
Пол (муж.), абс. (%)	11 (31,4)	7 (31,8)	0,99
Индекс массы тела, кг/м ²	32,1±5,99	30,9±4,87	0,43
Сопутствующие болезни, абс. (%):			
– артериальная гипертензия	25 (71,4)	18 (81,8)	0,29
– ишемическая болезнь сердца	7 (20,0)	12 (54,5)	0,008
– болезни легких	4 (11,4)	3 (13,6)	0,55
– онкология	1 (2,9)	–	–
– болезни почек	2 (5,7)	5 (22,7)	0,070
– болезни желудочно-кишечного тракта	5 (14,3)	4 (18,2)	0,48
Койко-день	16,2±4,08	16,7±6,01	0,98
Повреждения по результатам компьютерной томографии, %:			
– при поступлении	43,5±15,78	56,2±15,78	0,010
– при выписке	34,5±16,44	54,7±19,38	0,0003
Сатурация O ₂ при поступлении	93,6±3,65	89,1±5,51	0,0007
Риск по SMRT-CO	2,1±1,06	2,95±1,05	0,002
Длительность сахарного диабета >5 лет	7 (20,0%)	9 (40,9%)	0,080
Глюкоза крови при поступлении, ммоль/л	6,7±1,88	9,35±3,10	0,0009
HbA1c, %	7,6±1,66	9,2±1,62	0,005
Назначение глюкокортикоидов, абс. (%)	11 (31,4)	14 (63,6)	0,017
Доза глюкокортикоидов за время госпитализации, мг (дексаметазон/эквивалент)	65,9±72,42	81,9±63,10	0,036
D-димер, мг/л:			
– при поступлении	0,9±1,29	1,4±1,74	0,26
– на 3–5-й день	0,8±1,10	0,7±0,75	0,50
– при выписке	0,6±1,04	1,0±1,53	0,13
Фибриноген, г/л:			
– при поступлении	5,5±1,75	6,6±1,88	0,039
– на 3–5-й день	4,7±1,33	5,5±1,48	0,0505
– при выписке	3,9±1,48	3,8±1,22	0,95
Протромбиновое время, с:			
– при поступлении	13,5±3,56	12,8±1,28	0,76
– на 3–5-й день	13,1±3,96	13,5±2,50	0,10
– при выписке	12,5±2,65	12,4±1,63	0,78
Международное нормализованное отношение:			
– при поступлении	1,2±0,33	1,1±0,10	0,54
– на 3–5-й день	1,15±0,36	1,1±0,10	0,43
– при выписке	1,1±0,25	1,1±0,14	0,90
Аспаратаминотрансфераза, ед/л:			
– при поступлении	42,0±26,27	50,4±50,15	0,90
– на 3–5-й день	59,1±36,04	68,6±71,73	0,41
– при выписке	47,8±27,94	57,5±53,62	0,92
Аланинаминотрансфераза, ед/л:			
– при поступлении	40,5±26,73	36,8±28,38	0,30
– на 3–5-й день	73,6±69,34	84,2±104,04	0,84
– при выписке	62,3±46,69	79,8±93,79	0,86
C-реактивный белок, мг/л:			
– при поступлении	73,6±79,54	87,5±68,62	0,21
– на 3–5-й день	39,0±44,12	84,2±59,47	0,002
– при выписке	7,4±10,32	31,6±49,23	0,012

Показатель	Пациенты, не получающие ИТ (n=35)	Пациенты, получающие ИТ (n=22)	p
Креатинин, мкмоль/л:			
– при поступлении	89,3±24,75	124,5±32,23	0,014
– на 3–5-й день	107,8±34,65	128,8±63,07	0,34
– при выписке	94,6±24,10	124,7±92,41	0,83
Лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии, абс. (%)	5 (14,3)	10 (45,5)	0,011
Летальный исход, абс. (%)	0 (0)	5 (22,7)	–

ИБС [ОШ 11,7 (2,85; 47,89), $p=0,0004$], гормональная терапия [ОШ 12,7 (1,37; 117,43), $p=0,021$] и ИТ [ОШ 12,8 (2,90; 56,42), $p=0,0001$]. Однако по результатам пошагового многофакторного анализа значимыми предикторами неблагоприятных исходов при сочетанной патологии были только объем (%) повреждения легких по результатам КТ и ИБС в анамнезе [ОШ 1,13 (1,04; 1,23) и 34,2 (3,83; 304,16) соответственно, $p=0,000001$].

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 пневмонита при COVID-19. Однако по тем же причинам не вызывает сомнений необходимость тщательного наблюдения за пациентами с COVID-19 и СД, нуждающимися в ИТ на протяжении всей госпитализации, для своевременной коррекции потенциальных осложнений.

Заключение

Опыт ведения больных с сочетанной патологией в инфекционном стационаре подтверждает: 1) широкое применение и важность интенсивных режимов ИТ, а также 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 вирусного пневмонита, 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 течение COVID-19.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Беликина Дарья Викторовна (Daria V. Belikina)* – аспирант, ассистент кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, дежурный врач инфекционного стационара для оказания помощи пациентам с COVID-19 на базе ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, Нижний Новгород, Российская Федерация

E-mail: stepanova_dar@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-0333-4092>

Стронгин Леонид Григорьевич (Leonid G. Strongin) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, Нижний Новгород, Российская Федерация

E-mail: malstrong@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-2645-2729>

Некрасова Татьяна Анатольевна (Tatiana A. Nekrasova) – доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, Нижний Новгород, Российская Федерация

E-mail: tatnecrasova@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-3184-8931>

Малышева Екатерина Сергеевна (Ekaterina S. Malysheva) – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, врач-консультант-эндокринолог инфекционного стационара для оказания помощи пациентам с COVID-19 на базе ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, Нижний Новгород, Российская Федерация

E-mail: kayash3@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6588-1011>

Некрасов Алексей Анатольевич (Alexey A. Nekrasov) – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, Нижний Новгород, Российская Федерация

E-mail: anekrassov@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-3325-4405>

* Автор для корреспонденции.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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. Vol. 8. P. 546–550.
2. 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. Vol. 166. Article ID 108346.
3. 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. Vol. 323. P. 2052–2059.
4. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China] // *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2020. Vol. 41. P. 145–151.
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. Vol. 323. P. 1061–1069.
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. Vol. 31. P. 1068–1077.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. Vol. 14. P. 211–212.
9. Kosinski C., Zanchi A., Wojtuszczyk A. [Diabetes and COVID-19 infection] // *Rev. Med. Suisse.* 2020. Vol. 16. P. 939–943.
10. 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.
11. Umpierrez G., Hellman R., Korytkowski M.T. et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an Endocrine Society clinical practice guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97, N 1. P. 16–38.
12. Moghissi E.S., Korytkowski M.T., Dinardo M.M. et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control // *Diabetes Care.* 2009. Vol. 32, N 6. P. 1119–1131.
13. 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. P. 2114–2120. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa601>
14. 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>
15. 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>
16. 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>
17. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention // *JAMA.* 2020. Vol. 323, N 13. P. 1239. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
18. 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>

REFERENCES

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2020; 41: 145–51.
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.
9. Kosinski C., Zanchi A., Wojtuszczyk A. [Diabetes and COVID-19 infection]. *Rev Med Suisse.* 2020; 16: 939–43.
10. McDonnell M.E., Umpierrez G.E. Insulin therapy for the management of hyperglycemia in hospitalized patients. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2012; 41 (1): 175–201.
11. Umpierrez G., Hellman R., Korytkowski M.T., et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97 (1): 16–38.
12. Moghissi E.S., Korytkowski M.T., Dinardo M.M., et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care.* 2009; 32 (6): 1119–31.
13. Fadel R., Morrison A.R., Vahia A., et al. Early short course corticosteroids in hospitalized patients with COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020; 71 (16): 2114–20. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa601>
14. 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; 43 (7): 1408–15. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc20-0723>
15. 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; 43 (7): 1399–407. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc20-0660>
16. Shestakova M.V., Vikulova O.K., Isakov M.A., Dedov I.I. Diabetes and COVID-19: analysis of the clinical outcomes according to the data of the Russian diabetes registry. *Problemy endokrinologii [Problems of Endocrinology].* 2020; 66 (1): 35–46. DOI: <https://doi.org/10.14341/probl12458> (in Russian)
17. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020; 323 (13): 1239. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
18. 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; 93 (4): 390–93. DOI: <https://doi.org/10.1111/cen.14288>

Преодолеть барьер инсулинорезистентности!

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

Номер регистрационного удостоверения: ЛП-№(000188)-(PF-RU). Торговое название препарата: ИНКРЕСИНК®. Международное непатентованное наименование: пиоглитазон и алоглиптин. Фармакотерапевтическая группа: комбинация гипогликемических препаратов для приема внутрь. Код АТХ: A10BD09.

Показания к применению: Препарат Инкресинк показан для применения у взрослых от 18 лет во второй и третью линии терапии сахарного диабета 2-го типа (СД2):

- в качестве дополнения к диете и упражнениям для улучшения контроля гликемии у взрослых пациентов (особенно у пациентов с избыточной массой тела), у которых монотерапия пиоглитазоном не привела к надлежащему контролю гликемии и которые не могут получить метформин в связи с наличием противопоказаний или непереносимости.

- в комбинации с метформин (т.е. тройная комбинированная терапия) в качестве дополнения к диете и упражнениям для улучшения контроля гликемии у взрослых пациентов (особенно у пациентов с избыточной массой тела), у которых не достигнут надлежащий контроль гликемии при применении максимальной переносимой дозы метформина и пиоглитазона. Кроме того, препарат Инкресинк может применяться как замена таблеток алоглиптина и пиоглитазона, принимаемых отдельно, у тех взрослых пациентов (18 лет и старше) с СД2, которые ранее получали данную комбинацию.

Противопоказания: Гиперчувствительность к действующим веществам или к любому вспомогательному веществу, указанному в разделе 6.1 или серьезные реакции гиперчувствительности к любому ингибитору дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) в анамнезе, в том числе анафилактические реакции, анафилактический шок и ангионевротический отёк. Хроническая сердечная недостаточность или хроническая сердечная недостаточность в анамнезе (функциональный класс I–IV по функциональной классификации хронической сердечной недостаточности Нью-Йоркской кардиологической ассоциации. Печёночная недостаточность. Диабетический кетоацидоз. Рак мочевого пузыря или рак мочевого пузыря в анамнезе. Макрогематурия неясной этиологии.

Фертильность, беременность и лактация: Нет данных о применении препарата Инкресинк у беременных женщин. Применение препарата Инкресинк во время беременности противопоказано.

Режим дозирования и способ применения: Для различных режимов дозирования препарат Инкресинк доступен в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой, с дозировкой 25 мг + 15 мг, 25 мг + 30 мг. Взрослые (18 лет и старше). Доза препарата Инкресинк должна подбираться индивидуально на основании проводимого режима лечения пациента. Для пациентов, заменяющих отдельные таблетки алоглиптина и пиоглитазона, следует выбрать препарат с суточными дозировками алоглиптина и пиоглитазона, соответствующими уже принимаемым. Максимальная рекомендуемая суточная доза, равная 25 мг алоглиптина и 45 мг пиоглитазона, не должна превышать. Для пациентов с непереносимостью метформина или при наличии противопоказаний к приёму метформина, при недостаточном контроле на фоне монотерапии пиоглитазоном рекомендуемая доза препарата Инкресинк составляет: одна таблетка 25 мг + 15 мг или 25 мг + 30 мг один раз в сутки. У пациентов с недостаточным контролем на фоне двойной терапии пиоглитазоном и максимальной переносимой дозой метформина доза метформина остаётся прежней, при этом одновременно назначается препарат Инкресинк. Рекомендуемая доза составляет: одна таблетка 25 мг + 15 мг или 25 мг + 30 мг один раз в сутки. Следует соблюдать осторожность при назначении алоглиптина в комбинации с метформин и тиазолидиндион, так как при данной трёхкомпонентной терапии наблюдается повышенный риск гипогликемии. В случае гипогликемии следует рассмотреть

возможность уменьшения дозы тиазолидиндиона или метформина.

Особые указания и меры предосторожности при применении: Печёночная недостаточность. У пациентов с печёночной недостаточностью лёгкой степени тяжести (КК ≥ 50 мл/мин) не требуется коррекции дозы препарата Инкресинк. Препарат Инкресинк в дозировках 25 мг + 15 мг или 25 мг + 30 мг не рекомендуется пациентам с печёночной недостаточностью средней степени тяжести, с тяжёлым нарушением функции почек или терминальной стадией почечной недостаточности, требующей проведения диализа, поскольку данным пациентам показана меньшая дозировка алоглиптина, чем представленная в фиксированной комбинации препарата Инкресинк. Пациентам с печёночной недостаточностью рекомендуется проводить оценку функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) до начала и периодически в течение лечения препаратом Инкресинк).

Увеличение массы тела. В клинических исследованиях с применением пиоглитазона отмечено дозозависимое увеличение массы тела, что может быть связано с накоплением жировых масс и, в некоторых случаях, с задержкой жидкости. В некоторых случаях увеличение массы тела может быть симптомом сердечной недостаточности, поэтому массу тела следует тщательно контролировать. Пациентам с сахарным диабетом следует контролировать режим питания. Пациентов следует предупредить о необходимости строгого соблюдения низкокалорийной диеты. **Нежелательные реакции:** Наиболее частыми нежелательными реакциями, о которых сообщалось во время лечения Инкресинком, являются: инфекции верхних дыхательных путей (синусит или назофарингит), гипогликемия, головная боль, боль в животе, диспепсия, тошнота, зуд, миалгия, периферический отёк, увеличение массы тела. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению.

Отёки. Об отёке сообщалось у 6–9% пациентов, принимавших пиоглитазон в течение одного года в ходе контролируемых клинических исследований. Частота возникновения отёка в группах, получавших препарат сравнения (сульфонилмочевина, метформин), составила 2–5%. В отчётах описывались случаи от легкого до умеренного отёка, как правило, не требовавшие прекращения лечения.

Увеличение массы тела. В ходе исследований с контролем по активному препарату сравнения средняя прибавка веса при применении пиоглитазона в качестве монотерапии составила 2–3 кг на протяжении одного года. Эти показатели схожи с данными, полученными при анализе группы, получавшей активный препарат сравнения сульфонилмочевины. В ходе исследований комбинированной терапии, при применении пиоглитазона в качестве дополнения к метформину отмечалась средняя прибавка веса 1,5 кг на протяжении одного года, а при применении в качестве дополнения к препарату сульфонилмочевины этот показатель составил 2,8 кг.

Гипогликемия. В исследовании монотерапии частота распространённости гипогликемии составила 1,5% среди пациентов, получавших алоглиптин, по сравнению с 1,6% в группе плацебо. Использование алоглиптина в качестве дополнительной терапии к глибенкламиду или инсулину не повышало частоту распространённости гипогликемии по сравнению с плацебо. В исследовании монотерапии, сравнивавшем алоглиптин и производное сульфонилмочевины у пожилых пациентов, частота распространённости гипогликемии составила 5,4% для алоглиптина по сравнению с 26% для глизида. В клинических исследованиях пиоглитазона нежелательные реакции в виде гипогликемии были зарегистрированы на основании клинической оценки исследователей и не требовали подтверждения с помощью определения уровня глюкозы в периферической крови.

Более полную информацию смотрите в инструкции по медицинскому применению препарата.