

Осложнения глюкокортикоидной терапии при COVID-19 на фоне сахарного диабета 2-типа

Фарангиз Зокрировна Урунова
Шохидабону Абдукодировна Амирова
Вазира Равшановна Базарова
Мохигуль Бахтиёровна Бахронова
Абдурасул Тахирович Даминов
СамГМУ

Аннотация: В 2020 г. мир столкнулся с беспрецедентным вызовом для людей, связанным со вторжением нового коронавируса SARS COV-2. Это также вызов и для систем здравоохранения всех стран мира. Наиболее уязвимыми в данных условиях оказались пациенты с сахарным диабетом (СД) вследствие особенностей состояния их иммунного статуса и иммунного ответа на вирусную атаку, вследствие чрезмерно высокой активности вируса в условиях гипергликемии, вследствие коморбидности и ожирения, которые часто сопутствуют течению СД. Тяжелое течение заболевания COVID-19 требует обязательного пересмотра привычной сахароснижающей терапии. Крайне важным остается сохранение оптимального контроля гликемии, предупреждение развития кетоацидоза, в связи с чем в большинстве случаев приоритетным препаратом для контроля гликемии становится инсулин. Продолжаются поиски новых препаратов для борьбы с коронавирусной инфекцией, стартуют новые рандомизированные клинические испытания препаратов. В качестве кандидатов на потенциально эффективные средства для борьбы с коронавирусом испытываются в том числе и инновационные антидиабетические средства. Было установлено, что коронавирусная инфекция протекает тяжелее у лиц с сопутствующими хроническими заболеваниями. Также были выявлены частые осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, обмена веществ, аутоиммунные процессы и т.д. В данной статье приведен обзор исследований гипергликемии на фоне терапии глюкокортикоидами при ковид-ассоциированной пневмонии у лиц без предшествовавших нарушений углеводного обмена. Описаны механизмы развития гипергликемии на фоне патогенетической терапии цитокинового шторма при COVID-19. Целью данной статьи было изучение патофизиологии гипергликемии и выявление гипергликемии как одного из часто обнаруживаемых нежелательных осложнений при лечении глюкокортикоидами на фоне ковид-ассоциированной пневмонии. В статье приведены данные нескольких мировых групп

исследователей об эффективных адекватных путях коррекции гипергликемии в соответствии с длительностью действия определенных инсулинов. Также показано, что тяжесть заболевания в большинстве случаев связана с гликемическим статусом пациентов, и этот показатель коррелирует с прогнозом течения коронавирусной инфекции. Кроме того, изучено значение биомаркеров воспалительных процессов при COVID-19. В статье приводятся данные о целевых показателях гликемии при гипергликемии во время лечения глюкокортикоидами на фоне COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, АПФ-2, ОРДС, цитокины, цитокиновый шторм, пневмония, глюкокортикоидная терапия, гипергликемия, цитотоксического эффекта, инсулинотерапия, плохой прогноз

Complications of glucocorticoid therapy for COVID-19 against the background of type 2 diabetes mellitus

Farangiz Zokrirovna Urunova
Shokhidabonu Abdukodirovna Amirova
Vazira Ravshanovna Bazarova
Mohigul Bakhtiyorovna Bakhronova
Abdurasul Takhirovich Daminov
Samara State Medical University

Abstract: In 2020, the world faced an unprecedented challenge for people associated with the invasion of the novel coronavirus SARS COV-2. It is also a challenge for the health systems of all countries of the world. The most vulnerable in these conditions were patients with diabetes mellitus (DM) due to the peculiarities of their immune status and immune response to a viral attack, due to excessively high activity of the virus in conditions of hyperglycemia, due to comorbidity and obesity, which often accompany the course of DM. The severe course of the COVID-19 disease requires a mandatory review of the usual hypoglycemic therapy. It is extremely important to maintain optimal glycemic control and prevent the development of ketoacidosis, and therefore, in most cases, insulin becomes the priority drug for glycemic control. The search for new drugs to fight coronavirus infection continues, new randomized clinical trials of drugs start. Innovative anti-diabetic drugs are also being tested as candidates for potentially effective agents to combat coronavirus. It has been found that coronavirus infection is more severe in people with concomitant chronic diseases. Frequent complications from the cardiovascular system, metabolism, autoimmune processes, etc. were also identified. This article provides an overview of

studies of hyperglycemia during glucocorticoid therapy in covid-associated pneumonia in individuals without previous disorders of carbohydrate metabolism. The mechanisms of hyperglycemia development against the background of pathogenetic therapy of cytokine storm in COVID-19 are described. The purpose of this article was to study the pathophysiology of hyperglycemia and to identify hyperglycemia as one of the most frequently detected undesirable complications in the treatment of glucocorticoids against the background of covid-associated pneumonia. The article presents data from several world research groups on effective adequate ways to correct hyperglycemia in accordance with the duration of action of certain insulins. It was also shown that the severity of the disease in most cases is associated with the glycemic status of patients, and this indicator correlates with the prognosis of the course of coronavirus infection. In addition, the significance of biomarkers of inflammatory processes in COVID-19 has been studied. The article provides data on the target indicators of glycemia in hyperglycemia during treatment with glucocorticoids against the background of COVID-19.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, ACE-2, ARDS, cytokines, cytokine storm, pneumonia, glucocorticoid therapy, hyperglycemia, cytotoxic effect, insulin therapy, poor prognosis

Введение. COVID-19 был впервые зарегистрирован в Китае в городе Ухань в декабре 2019 года. По состоянию на 20.01.2023 года на информационной панели Всемирной организации здравоохранения по COVID-19 было зарегистрировано свыше 663 640 386 подтвержденных во всем мире случаев COVID-19, в том числе свыше 6 млн летальных исходов (WHO).

SARS-CoV-2 - это РНК-содержащий вирус, который способен к мутации. В клетках человека основным рецептором проникновения SARS-CoV-2 является ангиотензин превращающий фермент 2 (АПФ2), который экспрессируется в большом количестве в альвеолярных клетках легких, кардиомиоцитах, эндотелии сосудов и различных других типах клеток [1].

У больных, умерших от осложнений коронавирусной инфекции при патологоанатомическом вскрытии были выявлены диффузное альвеолярное повреждение и инфильтрация воспалительными клетками с образованием гиалиновых мембран в легких, воспаление миокарда, инфильтрация лимфоцитами печени, скопление макрофагов в головном мозге, повреждения аксонов, микротромбы в клубочках и очаговый панкреатит [2]. Эти данные ещё раз подтверждают то, что в организме происходит острый воспалительный процесс. Ретроспективное исследование 317 пациентов с лабораторно подтвержденным COVID-19 показало наличие активных воспалительных реакций (повышение уровней интерлейкина-6, IL-6, и лактатдегидрогеназы) в

течение 24 часов после госпитализации, которые коррелировали с тяжестью заболевания [3]. Кроме того, уровни IL-6 и лактатдегидрогеназы в крови являются независимыми предикторами тяжести COVID-19. Уровень IL-6, обладающего провоспалительными свойствами, коррелирует как со степенью тяжести заболевания, так и с показателями коагуляции. IL-6, вызывая оксидативный стресс в организме, оказывает повреждающий эффект, и этот эффект может привести к метаболическим процессам при COVID-19 [4].

Кроме того, при COVID-19 наблюдается повышение таких воспалительных маркеров как D-димер, ферритин, прокальцитонин, СРБ (С-реактивный белок) и СОЭ (скорость оседания эритроцитов), что может увеличить риск микрососудистых и макрососудистых осложнений, возникающих из-за повреждения эндотелия [3].

Известно, что любая вирусная инфекция, в том числе и коронавирусная, действует на организм человека на клеточном уровне и оказывает цитотоксический эффект. Вследствие этого эффекта в организме происходит выделение факторов воспаления (цитокинов), что является триггером аутоиммунного процесса [5]. Поэтому применение глюкокортикоидов при тяжелых формах COVID-19 вполне патогенетически обосновано.

Рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) RECOVERY продемонстрировало, что дексаметазон (6 мг в день в течение 10 дней) у госпитализированных пациентов с COVID-19 снижает 28-дневную летальность (отношение шансов (ОШ) 0,83; 95-процентный доверительный интервал [ДИ] 0,75-0,93), длительность госпитализации и необходимость перехода к ИВЛ. Проспективный метаанализ 7 РКИ дополнительно подтвердил пользу кортикостероидной терапии в снижении смертности тяжелобольных пациентов с COVID-19 (суммарное ОШ 0,66, 95%CI, 0,53-0,82) [6].

Таким образом, терапия кортикостероидами эффективна при тяжелой форме COVID-19 [7]. Она направлена на поддержку центральной регуляторной функции активированного глюкокортикоидного рецептора α (GC-GR α). Чем больше экспрессия глюкокортикоидных рецепторов в миелоидных клетках бронхоальвеолярного лаважа, тем менее выражены нейтрофильное воспаление легких, рост уровня нейтрофилов и тяжесть симптомов. Трансляционные исследования у пациентов с ОРДС (острым респираторным дистресс-синдромом), рандомизированных для применения метилпреднизолона, показали восстановление клеточных концентраций и функции активированного GC-GR α на фоне терапии глюкокортикоидами, что приводит к подавлению активности маркеров воспаления, коагуляции и пролиферации фиброцитов [6].

Согласно рекомендациям, Китайского торакального общества, терапия глюкокортикоидами [8] короткими курсами в низких и средних дозах у

критических больных COVID-19 улучшает исходы, но увеличивает риск гипергликемии. Также было доказано, что низкие дозы дексаметазона снижают смертность госпитализированных пациентов с COVID-19, которым требуется респираторная поддержка [9].

Нарушениям углеводного обмена во время пандемии COVID-19 посвящено несколько ретроспективных исследований. В одно из исследований было включено 39 пациентов без сахарного диабета и терапии стероидными препаратами в анамнезе, госпитализированных по поводу лабораторно подтвержденной коронавирусной пневмонии. У 20 из этих пациентов (51%) отмечалась гипергликемия, сохранявшаяся весь период госпитализации. Уровень гликемии нормализовался к концу лечения. Учитывая механизм действия стероидных противовоспалительных препаратов, можно было бы объяснить возникновение гипергликемии при COVID-ассоциированной пневмонии на фоне терапии глюкокортикоидами именно контринсулярным механизмом действия глюкокортикоидов [10].

Однако при коронавирусной инфекции нарушаются все метаболические процессы в организме, в том числе и углеводный обмен. На фоне воспалительного процесса усиливается инсулинорезистентность, происходит нарушение обмена веществ, что еще больше усиливается при цитокиновом шторме. В моноцитах человека, повышенный уровень глюкозы непосредственно увеличивает репликацию SARS-CoV-2, а гликолиз поддерживает репликацию SARS-CoV-2 за счет продукции митохондриальных активных форм кислорода и активации фактора, индуцируемого гипоксией 1 α . Следовательно, гипергликемия может способствовать распространению вируса. В соответствии с этим было сделано предположение, что гипергликемия является независимым предиктором заболеваемости и смертности у пациентов с SARS [11].

Гипергликемия связана с ухудшением прогноза COVID-19 и является независимым предиктором тяжелого течения заболевания [12]. Клинические руководства рекомендуют поддерживать уровень глюкозы натошак на уровне 7,8-10 ммоль/л для пациентов в критическом состоянии и более строгие целевые показатели 4,4-6,1 ммоль/л для пациентов с легкой степенью тяжести COVID-19, без значительной гипогликемии [13, 14, 15].

Кроме того, следует учитывать непосредственный цитотоксический эффект SARS-CoV-2 на β -клетки поджелудочной железы, гепатоциты, миоциты и т.д. Повреждение β -клеток является непосредственной причиной возникновения инсулинодефицита, снижения уровня собственного инсулина и, как следствие, гипергликемии. Повреждение гепатоцитов и миоцитов ведет к усилению инсулинорезистентности [16].

Xiao et al. сообщили, что из 95 пациентов с SARS, получавших глюкокортикоиды в максимальной терапевтической дозе, у 34,7% пациентов произошла манифестация стероид-индуцированного диабета, и максимальная суточная доза метилпреднизолона была единственным предиктором диабета [24]. У большинства пациентов гликемия натощак вернулась к нормальным значениям после соответствующей инсулинотерапии и после отмены глюкокортикоидной терапии [17].

Коррекция гипергликемии на фоне терапии глюкокортикоидами. В целом, стартовая доза инсулинотерапии при гипергликемии, выявленной впервые на фоне применения глюкокортикоидов по поводу респираторных заболеваний, по рекомендациям разных авторов колеблется от 0,3 до 0,5 ЕД/кг в сутки (таблица 1). Режим терапии - базис-болюсный [18].

Таблица 1

Рекомендуемая доза инсулина в зависимости от дозы и препарата глюкокортикоида, применяемого при лечении COVID-19 [4]

Метил- преднизолон, мг/сут	Преднизолон, мг/сут	Дексаметазон, мг/сут	Гидрокортизо н, мг/сут	Общая доза инсулина, ЕД/кг веса/сутки
≥32	>40	≥8	≥200	0,4
24	30	6	150	0,3
16	20	4	100	0,2
8	10	2	50	0,1

Авторы из Словении [19] опубликовали в феврале 2021 года работу, в которой привели результаты ретроспективного наблюдения пациентов с пневмониями и стероид-индуцированной гипергликемией, выявленной в стационаре. Контроль гликемии проводился 4 раза в день (перед основными приемами пищи и перед сном). Основываясь на опыте индийских коллег, авторы рекомендуют при гликемии натощак и перед едой от 7,0 до 11,1 ммоль/л и перед сном выше 11,1 ммоль/л применять репаглинид, при гликемии выше 11,1 ммоль/л при как минимум 2 измерениях в течение дня авторы рекомендуют начинать инсулинотерапию по базис-болюсной схеме, причем доза инсулина зависит от получаемой дозы глюкокортикоидов [20].

При этом 60% суточной дозы отводится базальному инсулину, 40% - ультракороткому в соотношении 2:2:1 перед завтраком, обедом и ужином. Титровать дозу инсулина авторы рекомендуют каждые 2-3 дня на 20% при стойкой гипергликемии выше 11,1 ммоль/л.

Индийские авторы при выборе стартовой дозы инсулинотерапии ориентируются на уровень гликированного гемоглобина. При HbA1c от 6,5 до 8,5% рекомендуемая стартовая доза составляет 0,4 ЕД/кг (50% суточной дозы отводилось продленному инсулину) с корректирующей подколкой при применении глюкокортикоида. При HbA1c выше 8,5% суточная доза инсулина

на старте рассчитывается как 0,5 ЕД/кг, также с корректирующей подколкой во время применения глюкокортикоидов [20].

Пик гипергликемии на фоне терапии метилпреднизолоном наблюдается через 4-6 часов. Поэтому для коррекции гипергликемии на фоне назначения метилпреднизолона лучше применять инсулин НПХ, профиль действия которого полностью соответствует пику гипергликемии под влиянием метилпреднизолона [21, 22, 23]. Гликемический эффект дексаметазона, который может длиться до 48 часов, лучше всего компенсировать аналоговым инсулином длительного действия (гларгином или инсулином детемир), который имеет гипогликемический эффект более 24 часов [24, 25, 26, 27]. При этом дополнительная инъекция инсулина проводится одновременно с введением препарата глюкокортикоида.

Таким образом, при терапии COVID-19 системными кортикостероидами в силу высокой вероятности возникновения гипергликемии необходимо интенсифицировать контроль гликемии и проводить ее коррекцию, выбирая препарат инсулина в соответствии с профилем конкретного системного глюкокортикоида [27].

Выводы:

Под действием цитотоксического эффекта вируса SARS-CoV-2 в организме больных происходит сбой иммунной системы, деструкция β -клеток поджелудочной железы и активация воспалительного процесса, которые приводят к нарушению гомеостаза и обменным нарушениям, в том числе углеводного обмена.

Гипергликемия является независимым предиктором повышенного риска госпитализации и тяжелого течения заболевания у больных с COVID-19.

- На фоне приема глюкокортикоидов повышается риск манифестации сахарного диабета, декомпенсации гликемического профиля, а также возникновения транзиторной гипергликемии.

- Контроль и коррекция гликемии с учетом профиля действия конкретного глюкокортикоида соответствующим препаратом инсулина обеспечивает улучшение гликемического профиля и, соответственно, исходов COVID-19.

Использованная литература

1. Nazira, K., Siddikovna, T. G., Davranovna, D. A., Takhirovich, D. A., & Tulkinovich, O. S. (2021). Cardiovascular complications in patients who have had covid on the background of diabetes mellitus 2. Central Asian Journal of Medical and Natural Science, 2(3), 37-41.

2. Takhirovich, D. A., Corners, S. J. A., Shukhratovna, N. G., Shukhratovna, S. G., & Zaynuddinovna, M. G. (2022). COURSE OF COVID-19 IN PATIENTS WITH

DIABETES MELLITUS. Web of Scientist: International Scientific Research Journal, 3(02), 73-76.

3. Lim S, Bae JH, Kwon HS, Nauck MA. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17(1):11-30. DOI: 10.1038/s41574-020-00435-4

4. Zeng Z, Yu H, Chen H, et al. Longitudinal changes of inflammatory parameters and their correlation with disease severity and outcomes in patients with COVID-19 from Wuhan, China. *Crit Care.* 2020;24(1):525. DOI: 10.1186/s13054-020-03255-0

5. Soy M, Keser G, Atagündüz P, et al. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. *Clin Rheumatol.* 2020;39(7):2085-2094. DOI: 10.1007/s10067-020-05190-5

6. Arabi YM, Chrousos GP, Meduri GU. The ten reasons why corticosteroid therapy reduces mortality in severe COVID-19. *Intensive Care Med.* 2020;46(11):2067-2070. DOI: 10.1007/s00134-020-06223-y

7. Sardu C, D'Onofrio N, Balestrieri ML, et al. Outcomes in Patients With Hyperglycemia Affected by COVID-19: Can We Do More on Glycemic Control? *Diabetes Care.* 2020;43(7):1408-1415. DOI: 10.2337/dc20-0723

8. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2021;384(8):693-704. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436

9. Perez A, Jansen-Chaparro S, Saigi I, et al. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *J Diabetes.* 2014;6(1):9-20. DOI: 10.1111/1753-0407.12090

10. Hamdy O, Gabbay RA. Early Observation and Mitigation of Challenges in Diabetes Management of COVID-19 Patients in Critical Care Units. *Diabetes Care.* 2020;43(8):e81-e82. DOI: 10.2337/dc20-0944

11. Heinemann L, Linkeschova R, Rave K, et al. Time-action profile of the long-acting insulin analog insulin glargine (HOE901) in comparison with those of NPH insulin and placebo. *Diabetes Care.* 2000;23(5):644-649. DOI: 10.2337/diacare.23.5.644

12. Pérez A, Ramos A, Carreras G. Insulin Therapy in Hospitalized Patients. *Am J Ther.* 2020;27(1):e71-e78. DOI: 10.1097/MJT.0000000000001078

13. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033-1034. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0

14. Калмыкова З.А., Кононенко И.В., Скляник И.А., и др. Гипергликемия и возможные механизмы повреждения β -клеток у пациентов с COVID-19 // Сахарный диабет. 2020. Т. 23. № 3. С. 229-234. [Kalmykova ZA, Kononenko IV, Sklyanik IA, et al. Hyperglycemia and possible mechanisms of β -cell damage in

patients with COVID-19. Diabetes mellitus. 2020;23(3):229-234. (In Russ)]. DOI: 10.14341/DM12485

15. American Diabetes Association. 15. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. Diabetes Care. 2020;43(Suppl 1):S193-S202. DOI: 10.2337/dc20-S015

16. Lim S, Bae JH, Kwon HS, Nauck MA. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. Nat Rev Endocrinol. 2021;17(1):11-30. DOI: 10.1038/s41574-020-00435-4

17. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. JAMA. 2020;324(13):1330-1341. DOI: 10.1001/jama.2020.17023

18. Tatalovic M, Lehmann R, Cheetham M, et al. Management of hyperglycaemia in persons with non-insulin-dependent type 2 diabetes mellitus who are started on systemic glucocorticoid therapy: a systematic review. BMJ Open. 2019;9(5):e028914. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-028914

19. Dobravc VM, Gruban J, Kerec KM. Incidence and control of steroid-induced hyperglycaemia in hospitalised patients at a tertiary care centre for lung diseases. Pharmacol Rep. 2021;73(3):796-805. DOI: 10.1007/s43440-021-00234-2

20. Lakhani OJ, Kumar S, Tripathi S, et al. Comparison of Two Protocols in the Management of Glucocorticoid-induced Hyperglycemia among Hospitalized Patients. Indian J Endocrinol Metab. 2017;21(6):836-844. DOI: 10.4103/ijem.IJEM_226_17

21. Seggelke SA, Gibbs J, Draznin B. Pilot study of using neutral protamine Hagedorn insulin to counteract the effect of methylprednisolone in hospitalized patients with diabetes. J Hosp Med. 2011;6(3):175-176. DOI: 10.1002/jhm.874

22. Low Wang CC, Draznin B. Practical approach to management of inpatient hyperglycemia in select patient populations. Hosp Pract (1995). 2013;41(2):45-53. DOI: 10.3810/hp.2013.04.1025

23. Donner T, Sarkar S. Insulin — Pharmacology, Therapeutic Regimens, and Principles of Intensive Insulin Therapy. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., eds. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2019.

24. Zayed Y, Barbarawi M, Ismail E, et al. Use of glucocorticoids in patients with acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis and trial sequential analysis. J Intensive Care. 2020;8:43. DOI: 10.1186/s40560-020-00464-1

25. Zhao JP, Hu Y, Du RH, et al. Expert consensus on the use of corticosteroid in patients with 2019-nCoV pneumonia. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2020;43(0):E007. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0007

26. Krinsley JS, Preiser JC, Hirsch IB. Safety and efficacy of personalized glycemic control in critically ill patients: a 2-year before and after interventional trial. *Endocr Pract.* 2017;23(3):318-330. DOI: 10.4158/EP161532.OR
27. Xiao JZ, Ma L, Gao J, et al. Glucocorticoid-induced diabetes in severe acute respiratory syndrome: the impact of high dosage and duration of methylprednisolone therapy. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2004;43(3):179-182.