

Государственная образовательная организация
высшего профессионального образования
«Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»

Две пандемии: сахарный диабет и COVID-19

А.Э. Багрий – д.мед.н., профессор, заведующий
кафедрой внутренних болезней № 2,

О.А. Приколота – к.мед.н., доцент кафедры терапии
ФИПО им. проф. А.И. Дядька,

К.Э. Могилевская – асс. кафедры терапии ФИПО им.
проф. А.И. Дядька,

М.В. Хоменко – к.мед.н., доцент кафедры терапии
ФИПО им. проф. А.И. Дядька

V международный медицинский форум Донбасса
«Наука побеждать ... болезнь»
Донецк, 11 – 12 ноября 2021

Две пандемии

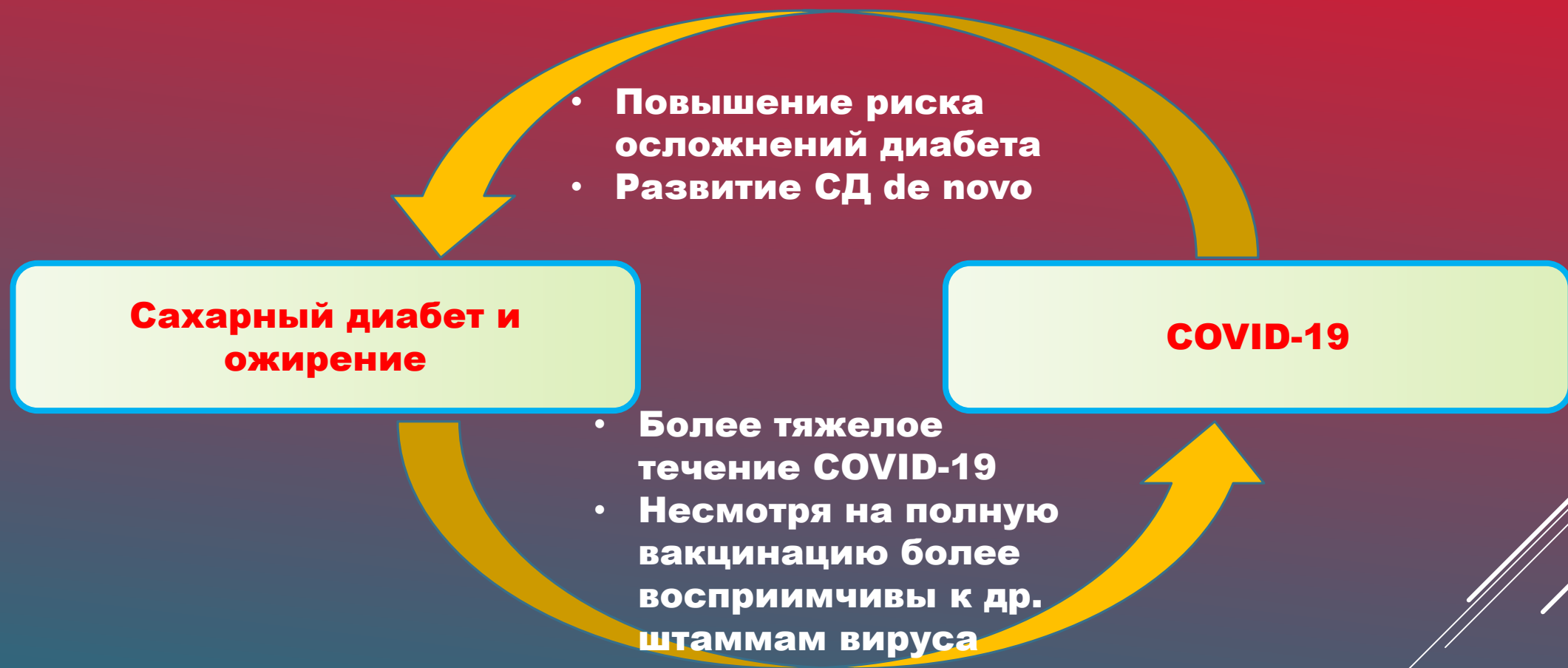
САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

- За период с 1980 по 2014 г. количество людей, страдающих диабетом, выросло со **108 миллионов до 422 миллионов**
- в 2019 г. (до пандемии COVID-19) диабет стал непосредственной причиной **1,5 миллиона случаев смерти**
- С 2000 по 2016 г. преждевременная смертность от диабета увеличилась на 5%
- Это единственное неинфекционное заболевание, показатели преждевременной смертности от которого не снижаются, а растут.

COVID-19

- За период пандемии COVID-19 общее количество случаев составило ~ **250 миллионов**
- Общее количество смертей, связанных с ней ~ **5 миллионов**
- Появление и стремительное распространение различных вариантов вируса (от альфа до дельта, и далее к ламбда и мю), что свидетельствует о его способности к быстрому развитию и прогрессированию.

Две пандемии



Steenblock Ch et al., 2021

Сахарный диабет и COVID-19: эпидемиология

СД (как 1, так и 2 типа) считается одним из факторов риска тяжелого течения COVID-19 и смерти от этой инфекции

В целом частота диабета среди больных с COVID-19 близка к таковой в общей популяции (8-10%), то среди лиц с ее тяжелым течением она достигает 35%

Риск летального исхода инфекции COVID-19 у больных с СД 2 типа выше в 2-2,5 раза

Риск летального исхода инфекции COVID-19 у больных с СД 1 типа выше в 1,5-2 раза

Значительную роль в повышении риска заболеваемости и смертности отводят присущим диабету сопутствующим нарушениям – артериальной гипертензии и ожирению (провоспалительные эффекты, усиление гиповентиляции), а также осложнениям – микро- и макрососудистым.

Сахарный диабет и COVID-19: патогенез

β-клетки поджелудочной железы являются одной из мишеней для вируса SARS-CoV-2, что представляется важным фактором как ухудшения контроля гликемии у лиц с диабетом, так и формирования СД de novo в ходе инфекции COVID-19

СД ассоциирован с целым рядом нарушений, включая центральное ожирение (и сопровождающее его хроническое воспаление), гиперкоагуляцию, сердечно-сосудистые заболевания, поражение почек, повышенный риск развития диабетического кетоацидоза и гиперосмолярного гипергликемического состояния; в совокупности все это может усугублять течение как респираторных, так тромбэмболических и системных проявлений COVID-19

В последнее время активно обсуждается возможная роль генетических факторов, определяющих повышение восприимчивости к вирусу SARS-CoV-2, а также более тяжелое течение инфекции COVID-19

Сахарный диабет и COVID-19: патогенез



COVID-19 и развитие СД de novo



Глюкокортикоид-индуцированный СД

Взросла доля больных с COVID-19, получающих глюкокортикоиды, после представления данных РКИ RECOVERY о благоприятном влиянии дексаметазона на прогноз у лиц с тяжелым течением

Метаболические побочные эффекты глюкокортикоидов:

- ↑ гипергликемия у лиц с уже имевшимся диабетом
- демаскировка ранее недиагностированного СД
- способствуют развитию собственно глюкокортикоид-индуцированного диабета.

Факторы риска развития глюкокортикоид-индуцированного СД:

- использование более высоких дозировок глюкокортикоидов (преднизолон > 20 мг/сут внутрь или дексаметазон > 4 мг/сут внутрь)
- длительный их прием (> 3-6 мес)
- возраст
- наличие СД в семейном анамнезе, гестационный диабет или глюкокортикоид-индуцированная гипергликемия в анамнезе
- исходные уровни HbA1C $\geq$ 6%

Лечебная тактика при глюкокортикоид-индуцированном СД:

- Среди пероральных сахароснижающих средств предпочтителен метформин и пиоглитазон, которые повышают чувствительность тканей к инсулину
- Тактика инсулинотерапии:
 - если доза П $\geq$ 40 мг/сут внутрь или Д $\geq$ 8 мг/сут внутрь, то дозы инсулина около 0,4 ед/кг/сут
 - если дозы П 30-40 мг/сут или Д 6-8 мг/сут, то – 0,3 ед/кг/сут;
 - если дозы П 20-30 мг/сут или Д 4-6 мг/сут, то – 0,2 ед/кг/сут;
 - если дозы П 10-20 мг/сут или Д 2-4 мг/сут, то – 0,1 ед/кг/сут.

Общие вопросы оказания медицинской помощи лицам с СД во время пандемии COVID-19

- **Все лица, имеющие хронические заболевания (в т.ч. И СД), в период пандемии столкнулись с серьезной проблемой значительного сокращения возможностей получения адекватной медицинской помощи.**
- **Значительно ограничены консультативные и лечебные возможности всех необходимых для таких больных специалистов: эндокринологов, кардиологов, нефрологов, офтальмологов, неврологов, сосудистых хирургов, специалистов в области диабетической стопы и др.**
- **Ресурсы систем здравоохранения, как материальные, так кадровые и административные, отвлечены на борьбу с пандемией, перепрофилированы стационарные отделения, ограничен доступ к амбулаторной помощи**
- **Существенно ухудшилось обеспечение населения целым рядом лекарственных препаратов и изделий медицинского назначения (включая средства для лечения и контроля СД)**
- **Связанные с пандемией макро-экономические проблемы способствуют росту цен и в еще большей мере ограничивают доступ больных к качественной медицинской помощи.**

Общие вопросы оказания медицинской помощи лицам с СД во время пандемии COVID-19

Больным с СД ограничить социальные контакты для ↓ риска инфекции

Рекомендовать больным с СД прививаться в первую очередь !

Несмотря на дистанционный характер работы и учебы и на карантин, поощрять придерживаться здорового образа жизни без гиподинамии

Советовать установить индивидуализированные цели для самоконтроля (частота оценки гликемии, массы тела, окружности талии, АД, к-во шагов в день)

Наладить дистанционное общение с врачом (телефон, компьютер)

Интенсифицировать наблюдение за стопами: крайне важно в условиях ограничений для полноценной и доступной медицинской помощи!

Поощрять продолжение приема статинов, ингибиторов АПФ или сартанов

У лиц с ДНП: самоконтроль отеков, массы тела, протеинурии (тест-полоски)

Контроль гликемии: при СД 1 типа не реже 5 р/с; при СД 2 – 2-3 р/с – для своевременного контроля декомпенсации

Тщательно избегать гипогликемии 2 степени (2,2 – 3,0 ммоль/л)

Сахароснижающие препараты

Классы препаратов	Потенциальные благоприятные эффекты	Потенциально неблагоприятные эффекты
Метформин	Стабилизирует АПФ2, модулирует ось АПФ2-ангиотензин II – рецептор ангиотензина II. Ингибирует связь вируса с клеткой. Замедляет созревание вируса. Улучшает ф-цию эндотелия	Риск дегидратации, лактоацидоза, ОПП
иНГЛТ-2	Снижают вирусную нагрузку, благоприятные эффекты на сердце и почки	Риск дегидратации, ДКА, ОПП
арГПП-1	Противовоспалительные эф--ты, улучшение функции эндотелия, благоприятные эффекты на сердце и почки	Снижают аппетит. Побочные эффекты на ЖКТ
идПП-4	Блокируют поступление вируса в клетки, снижают воспаление	?
Инсулин	Противовоспалительные эффекты	Гипогликемия. При ↑ дозах - ↑ смертность

Примечание: иНГЛТ-2 - ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2
арГПП-1 – агонисты рецепторов глюкогоноподобного пептида-1
идПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (глиптины)
ОПП- острое повреждение почек; ДКА – диабетический кетоацидоз

Сахароснижающие препараты

Метформин: В экспериментальных исследованиях показал ряд потенциальных благоприятных эффектов при COVID-19. Считается достаточно безопасным у амбулаторных больных с нетяжелым течением этой инфекции. В связи с риском дегидратации и лактатацидоза у госпитализированных лиц с COVID-19 его следует применять с осторожностью, а у лиц, пребывающих в реанимационных отделениях – не использовать (заменять на инсулин). При приеме требуется регулярный контроль уровней креатинина крови.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2: Это – единственный из классов сахароснижающих препаратов, для которых имеется пока единственное РКИ (DARE-19), в котором они изучались у лиц с COVID-19. Результат: не было отмечено снижения риска развития респираторной, сердечно-сосудистой или почечной дисфункции и смертности на фоне дапаглифлозина, однако подтверждена его удовлетворительная переносимость. Данные DARE-19 позволяют достаточно уверенно использовать препараты ИНГЛТ-2 при нетяжелом течении COVID-19, а у лиц с его средней тяжестью – с осторожностью. Из-за риска дегидратации, диабетического кетоацидоза и острого повреждения почек при тяжелом течении инфекции их не назначают.

Ингибиторы дипептидилпептидазы 4: В ряде экспериментальных и эпидемиологических исследований продемонстрированы потенциальные позитивные биологические эффекты при инфекции COVID-19, хотя благоприятное влияние на прогноз не доказано. Препараты этого класса хорошо переносятся даже при тяжелом течении COVID-19. Ввиду этого их использование можно продолжать при COVID-19 различной степени тяжести.

Сахароснижающие препараты

Препараты сульфонилмочевины: При сочетании СД и COVID-19 изучены меньше других препаратов. В связи с риском развития гипогликемии даже при нетяжелом течении COVID-19 рекомендуют соблюдать особую осторожность. При среднетяжелом и тяжелом течении этой инфекции прием препаратов сульфонилмочевины считают нежелательным

Тиазолидиндионы: При COVID-19 данные весьма ограничены. Хотя потенциально могут оказывать органопротекторные эффекты, их осторожное применение ограничивают лицами с нетяжелым COVID-19; они не используются при среднетяжелом и тяжелом течении инфекции.

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1: В эпидемиологических исследованиях эффекты этого класса на смертность при сочетании СД и COVID-19 оказывались нейтральными. При тяжелом течении COVID-19 их применение могут ограничивать снижение аппетита и ЖКТ побочные эффекты. В то же время, могут быть благоприятны потенциальные противовоспалительные эффекты (пульмопротекция ?)

Препараты инсулина: Это – ведущий класс сахароснижающих препаратов при тяжелом течении COVID-19 (внутривенное применение) для обеспечения адекватного контроля гликемии и снижения риска ацидоза.

Суточные дозы инсулина у госпитализированных лиц могут составлять:

- 0,3 ед/кг – у лиц с острым повреждением почек, хронической болезнью почек при СКФ < 30 мл/мин, при выраженном снижении функции печени, у истощенных и у пожилых
- 0,4 ед/кг – у лиц с СД 1 типа; ранее не получавших инсулина больных с СД 2 типа при индексе массы тела < 30 кг/м²
- 0,5 ед/кг – у ранее не получавших инсулина больных с СД 2 типа при индексе массы тела ≥ 30 кг/м²
- 0,6 ед/кг – у лиц с СД 2 типа, получающих глюкокортикоиды

Ингибиторы АПФ и сартаны при COVID-19

С учетом данных о том, что вазопротекторный компонент ренин-ангиотензиновой системы – ангиотензин-превращающий фермент-2 является основным рецептором для фиксации вируса SARS-CoV-2 на клетках человека, с одной стороны, имелись опасения, что воздействие на эту систему ингибиторами АПФ или сартанами может повысить восприимчивость к инфекции COVID-19, с другой стороны, существовали и надежды на другой, позитивный результат этого взаимодействия. Масштабные эпидемиологические данные ни одну из этих теорий не поддерживают.

Ингибиторы и сартаны, по современным представлениям, больным с СД при наличии инфекции COVID-19 следует продолжать использовать, что мотивируется наличием у них многообразных органопротекторных эффектов и доказанного благоприятного влияния на прогноз.

На фоне их применения требуется регулярный контроль состояния функции почек

Статины при COVID-19

Статины являются важным органопротекторным классом лекарственных средств у больных с СД

Лицам с СД и COVID-19 прием статинов рекомендуют продолжать, с учетом наличия у них противовоспалительных эффектов (обсуждают их потенциальные благоприятные эффекты при цитокиновом шторме), широкой органопротекции, способности снижать сердечно-сосудистый риск.

Принимая во внимание достаточно высокую распространенность повышения уровней печеночных ферментов у лиц с тяжелым течением COVID-19, использование статинов требует регулярного контроля этих показателей и соблюдения стандартных мер печеночной безопасности. Также необходим и контроль функции почек.

Новые классы лекарственных средств при COVID-19

Ремдесивир (Веклури) – противовирусный препарат, связывается с РНК-зависимой полимеразой вируса SARS-CoV-2 и ингибирует его репликацию.

РКИ: АССТ-1.

Показания при COVID-19: госпитализированные больные, особенно на респираторной поддержке.

Применение: в/в 200 мг в 1-й день, затем по 100 мг 9 дней.

Противопоказан при СКФ < 30 мл/мин

Рекомбинантные моноклональные антитела против эпитопов спайк-протеина SARS-CoV-2. **Показания при COVID-19:** больные с нетяжелым и средне-тяжелым течением, желательно до 10 дней от начала симптомов

Применение: Касиривимаб 600 мг + имдевимаб 600 мг в/в 1 инфузия

Бамланивимаб 2800 мг + этесевимаб 2800 мг в/в 1 инфузия

Сотровимаб 500 мг в/в 1 инфузия

Для каждого есть РКИ с положительным результатом

Моноклональные антитела - ингибиторы интерлейкина-6

Показания при COVID-19: среднетяжелые и тяжелые госпитализированные больные с быстрой респираторной декомпенсацией

Применение: Тоцилизумаб (Актемпра) - в/в 1 инфузия 8 мг/кг (макс 800 мг) – 2 РКИ

Олокизумаб (Артлегия) – 1 п/к введение 160-320 мг – отечественный препарат РКИ не имеет

Новые классы лекарственных средств при COVID-19

Ингибиторы янус-киназ – блокируют поступление SARS-CoV-2 в клетки легких
РКИ: есть с положительным результатом

Показания при COVID-19: тяжелые госпитализированные больные

Применение:

Барицитиниб (Олумиант) – таблетки по 4 мг 1 р/д – 14 дней, при СКФ 60-30 мл/мин – 2 мг/с, при СКФ 30-15 мл/мин – 1 мг/с

Тофацитиниб (яквинус) – таблетки по 10 мг 2 раза в день 14 дней

Ингибитор интерлейкина 1 – возможно, уменьшает цитокиновый шторм

РКИ: нет. В рекомендациях отсутствует

Анакинра (Кинерет) п/к или в/в 1 раз 100 мг

Моноклональное антитело – ингибитор TNF-α – возможно, уменьшает цитокиновый шторм

РКИ: нет. В рекомендациях отсутствует

Адалимумаб (Хумира, Далибра) –п/к 1 раз 80-160 мг

Препараты и лечебные подходы, не показавшие в РКИ позитивных результатов и не рекомендованные при COVID-19

- Гидроксихлорохин
- Азитромицин
- Витамины С и D
- Препараты цинка
- Колхицин
- Флувоксамин
- Интерфероны (α и β)
- Ингаляционный будесонид

- Лопинавир / ритонавир
- Плазма лиц, выздоровевших от COVID-19
- Специфический иммуноглобулин против COVID-19
- Мезенхимальные стволовые клетки
- Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор

Вопросы вакцинации

Вакцины, имеющиеся в распоряжении специалистов разных стран, демонстрируют достаточно высокую эффективность в отношении уменьшения как риска развития инфекции COVID-19 в целом и, так частоты ее тяжелых случаев, а также смертности, что подтверждается и данными РКИ, и широкой клинической практикой.

Двухкомпонентная вакцина Спутник-V (Гам-КОВИД-Вак, разработка Научно-исследовательского Центра Эпидемиологии и Микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи) – характеризуется эффективностью, достигающей 92-97,6%, в том числе в отношении различных вариантов вируса SARS-CoV-2 (включая дельта).

Спутник-Лайт (представляющая собой первый компонент Спутника-V) – характеризуется меньшей эффективностью (79,4 %)

С учетом присущего диабету более высокого риска развития тяжелых и осложненных форм инфекции COVID-19, проведение максимально более ранней и полной вакцинации у этого контингента больных считается приоритетным во всех странах.

Полная вакцинация (> 14 дней после введения вакцины) обеспечивает больным с СД такую же выраженную степень защиты (в относительном выражении), что и у лиц без диабета.

С учетом типичного для СД исходно более высокого риска, абсолютная степень снижения этого риска у больных с СД после вакцинации оказывается существенно больше, чем в общей популяции.

Достаточно высокая эффективность и безопасность вакцинации продемонстрированы в различных возрастных группах, включая лиц в возрасте >65 и >85 лет.

Вопросы вакцинации

Вакцинации присущи некоторые ограничения

1. Исходно выраженная степень защищенности в отношении COVID-19 спустя несколько месяцев после полной вакцинации может существенно ослабевать. Рекомендуются проведение ревакцинации через 6 месяцев после предыдущего введения вакцины (это касается и вакцины Спутник).
2. Осложнения вакцинации:
 - умеренно выраженные общие (гипертермия, слабость, сонливость, астения, артралгии) и локальные (боль, припухлость, краснота, зуд) проявления хорошо известны, развиваются у 12-47% больных и имеют транзиторный характер
 - для вакцины ChAdOx1 (Oxford-Astra Zeneca) описано развитие угрожающего жизни синдрома VITT (вакцин-индуцированной тромбоцитопении с тромбозом). Критериями его диагностики являются сроки возникновения от 5 до 30 дней после первого введения вакцины, тромбозы, тромбоцитопения ($<150000/\text{мл}$), уровни D-димера > 4000 фибриноген-эквивалентных единиц и наличие антител к тромбоцитарному фактору 4 (PF4). Возможно развитие тромбозов разной локализации - церебральных вен, синус-тромбозов, тромбозов глубоких вен нижних конечностей, венозных тромбозов внутренних органов, реже - артериальных тромбозов).

Отдаленные последствия и хронический COVID-19 (постковидный синдром «post-COVID», «long-COVID»)

Отмечено, что у части больных возможно продолжительное (до 12 месяцев и более) сохранение дислипидемии, инсулинорезистентности, дисгликемии. Не является редкостью и развитие хронического пост-вирусного синдрома, характеризующегося сочетанием хронической усталости, вариабельных и неспецифичных миалгий, депрессии, тревожности, раздражительности, гипертермии (включая субфебрильную и эпизоды фебрильной), нарушений сна и другие проявления

Этот симптомокомплекс нередко обозначается в отечественной литературе как **«постковидный синдром»** (за рубежом также используются термины **«post-COVID»**, **«long COVID»**). Некоторые авторы считают правомочным применение обозначения «хронический COVID» (с учетом данных о возможности длительной персистенции вирусных частиц в различных тканях организма). Синдром охватывает лиц, уже перенесших инфекцию COVID-19 (обычно тех, у которых прошло более 28-30 дней от ее начала) и продолжающих иметь нарушения самочувствия. В структуре больных, переносивших COVID-19, таких не менее **30-50%**.

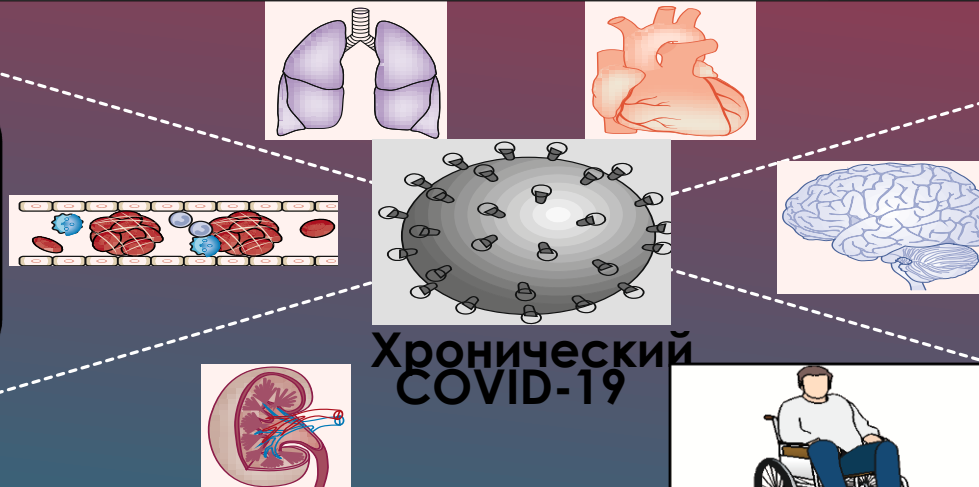
У лиц, перенесших COVID-19, констатируется повышение риска тромбоэмболических осложнений (включая тромбоэмболию легочной артерии, инфаркты миокарда, ишемические инсульты), а также общей смертности. Не менее 1/3 лиц, выписанных из стационаров, где они находились по поводу инфекции COVID19, в течение ближайших 6 месяцев нуждаются в повторных госпитализациях вследствие различных причин. После перенесенного COVID-19 многим больным требуется продолжение тщательного врачебного наблюдения с применением мультидисциплинарного подхода

Мультидисциплинарный подход для ведения хронического COVID-19

Пульмонология / кардиология:
Оценка симптомов больного через 4-6 нед и через 12 нед после выписки, далее – регулярно 1 раз в 3 мес

Одышка,
сохраняется потребность в кислороде:
Диагностика ТЭЛА, КТ органов грудной клетки, КТ-пульмоангиография, эхокардиография

Гематология:
Для лиц с высоким риском тромбозов / эмболий – длительная тромбопрофилактика



Нейропсихические проявления: скрининг для выявления депрессии, тревожности, нарушений сна, когнитивных нарушений

Поражение почек:
Для лиц, имевших ОПП на фоне COVID-19, наблюдение нефролога, контроль СКФ

Первичное звено (общая практика):
Реабилитационные программы, образование больного

Заключение

Авторы располагают собственными данными анализа частоты гипергликемии и СД у лиц с инфекцией COVID-19 разной степени тяжести.

Среди больных с тяжелым течением этой инфекции, госпитализированных в реанимационные отделения и требовавших респираторной поддержки, доля лиц с гипергликемией составила 34%, при этом у 25% имел место СД.

Частоты как гипергликемии в целом (9%), так и диабета (4%) оказались значительно ниже в группе лиц со среднетяжелым течением COVID-19, находившихся на лечении в терапевтических отделениях.

При анализе данных наблюдения за больными после выписки отмечено, что среди тех лиц, у которых в период пребывания в стационаре впервые была выявлена гипергликемия, она сохранялась через 3 месяца в 68% случаев, и через 6 месяцев – в 53% случаев.