

Сахарный диабет и инфекция COVID-19

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

Ассистент кафедры терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядыка
Могилевская К.Э.

Ассистент кафедры терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядыка, к.мед.н.
Приколота А.В.

Пандемия COVID-19, распространившись на все континенты Земного шара, продолжается уже более 2 лет.

За прошедшее время общее количество случаев этой инфекции в мире составило более 250 миллионов (еженедельно – около 3 миллионов новых случаев), а общее количество связанных с ней смертей приблизилось к 5 миллионам (еженедельно – 50-60 тысяч).

Многие страны Западной и Восточной Европы (включая Российскую Федерацию и Украину), Америки и Азии демонстрируют характерные волнообразные периоды повышения и снижения заболеваемости и смертности, оказывающие значительное воздействие на все сферы общественной деятельности и личность каждого из нас.

Поражают масштаб угрозы, быстрая изменчивость ситуации и ее плохая предсказуемость.

Дополнительно усугубляет проблему 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.

Твердо установлена ассоциация сахарного диабета (СД) с повышением риска различных инфекционных заболеваний.

В целом ряде работ продемонстрирована «J»-образная связь между уровнями гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) и риском тяжелого течения инфекций, в т.ч. респираторного тракта.

Подобное повышение риска, связанное с диабетом, ранее было отмечено для вирусов SARS (severe acute respiratory syndrome), MERS (Middle East respiratory syndrome), гриппа H1N1.

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

Если 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%.

Госпитализированные в стационар больные с COVID-19 и СД в сравнении с такими же лицами с COVID-19, но без диабета, обычно имеют более тяжелое течение пневмоний, высокие уровни лактатдегидрогеназы, аланинаминотрансферазы, гамма-глутамилтрансферазы, выраженные лейкоцитоз и лимфопению и, что особенно важно, существенно более высокую смертность.

Риск летального исхода инфекции COVID-19 у больных с СД 2 типа в 2-2,5 раза, а у лиц с СД 1 типа – в 1,5-2 раза выше, чем в общей популяции.

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

СД и COVID-19 взаимно утяжеляют течение друг друга (рис. 1).

Люди с СД и ожирением не только более склонны к развитию тяжелых форм COVID-19, но у них также чаще развивается постковидный синдром, кроме того, вакцинация у них более часто оказывается недостаточно эффективной, чем у лиц без диабета.

На рис. 2 схематично представлены механизмы, определяющие более тяжелое течение инфекции COVID-19 у лиц с СД.

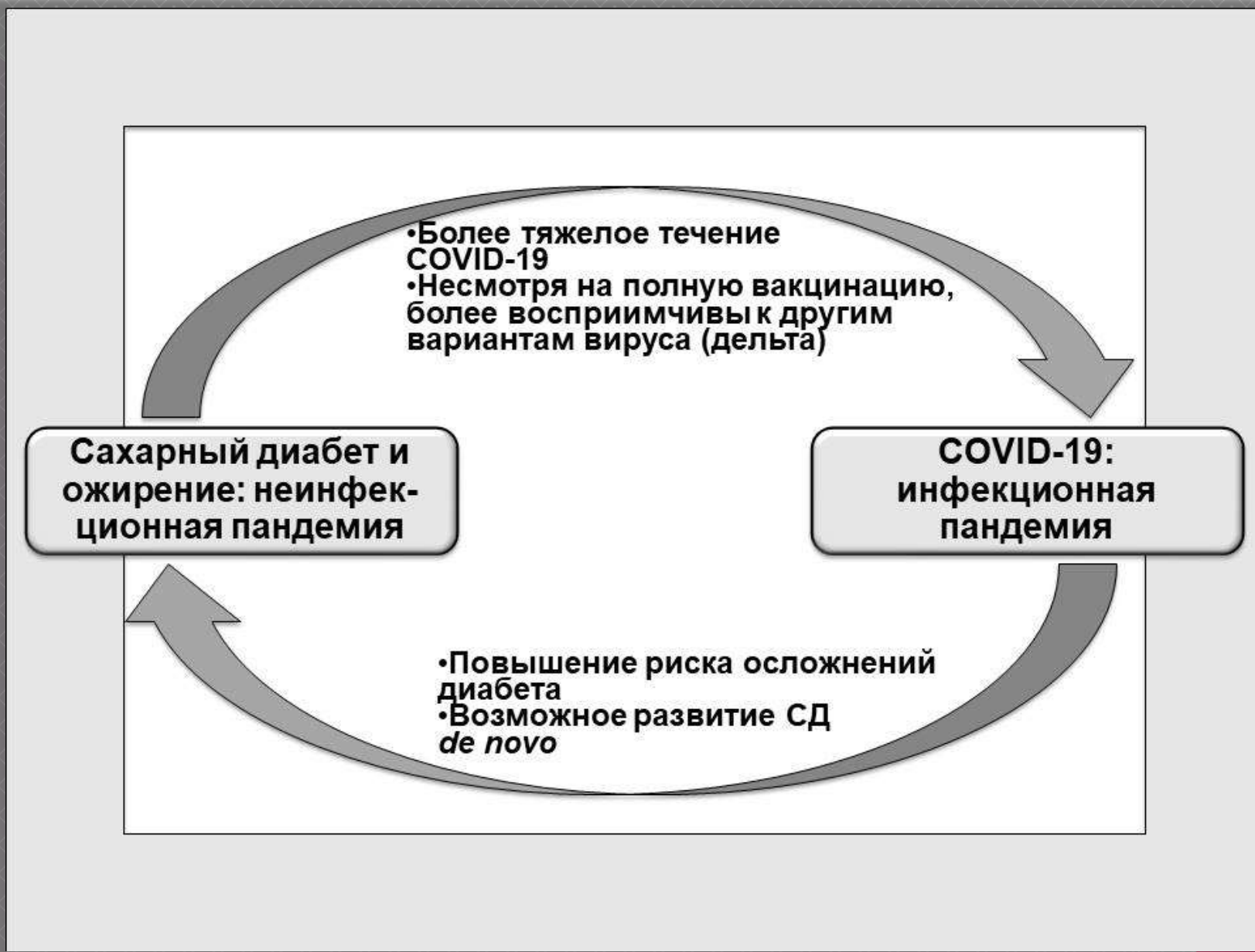


Рис. 1. Взаимоотношение двух пандемий: СД и COVID-19 (адаптировано из Steenblock Ch et al., 2021)

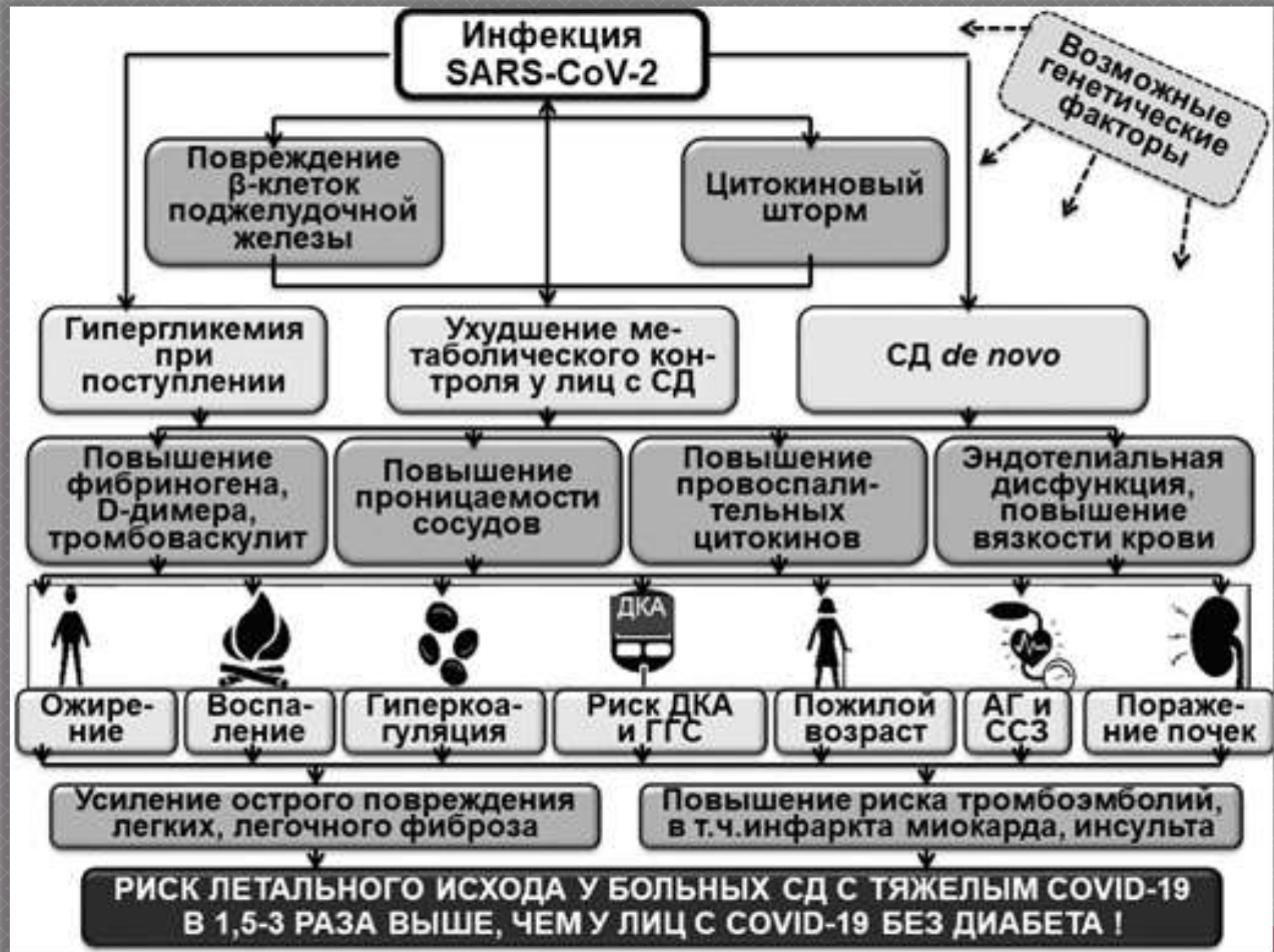


Рис. 2. Патофизиологические связи СД и инфекции COVID-19
 ДКА – диабетический кетоацидоз; ГГС – гиперосмолярное гипергликемическое состояние; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

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

С другой стороны, наличие СД ассоциировано 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 и тромбэмболических и системных проявлений COVID-19, и в результате ухудшать прогноз.

Механизмы развития гипергликемии и СД в связи с инфекцией COVID-19 многообразны (рис. 3).

Среди них – прямые повреждающие эффекты вируса SARS-CoV-2 на β -клетки поджелудочной железы, стрессовая гипергликемия, глюкокортикоид-индуцированный СД, а также демаскирование ранее недиагностированного диабета.

С учетом представленной многофакторности патогенетических механизмов установить, насколько важен вклад повреждающего действия вируса на β -клетки в развитии СД *de novo*, в настоящее время пока затруднительно.



Рис. 3. Механизмы развития гипергликемии и СД *de novo* при COVID-19

Значимая гипергликемия у лиц, находящихся на стационарном лечении по поводу различных тяжелых состояний, обычно считается одним из маркеров степени их тяжести и критерием неблагоприятного прогноза.

У части из этих лиц гипергликемия является транзиторной, у других диагностируется СД (1 или 2 типа).

Феномен развития гипергликемии и СД на фоне острых инфекционных и неинфекционных заболеваний достаточно широко известен; среди его механизмов указывают на «стрессовую гипергликемию», а также на проявление под действием этих заболеваний имевшейся ранее предрасположенности к диабету (дисгликемия, субклинический СД).

Развитие гипергликемии и СД на фоне COVID-19 *de novo*

Развитие гипергликемии и СД на фоне COVID-19 – частое явление.

Показано, что среди госпитализированных в стационары пожилых лиц с этой инфекцией, ранее не имевших диабета, его развитие в ходе лечения отмечается в 14-21% случаев, а еще в 28% наблюдений выявляются различные варианты дисгликемии (пограничные уровни гликемии натощак – 5,6-6,9 ммоль/л или уровни HbA_{1c} в пределах 5,7-6,4%).

Значительно возрастает в ходе инфекции и вероятность развития СД 1 типа (как у молодых взрослых, так и у подростков и детей), причем его течение в таком дебюте весьма агрессивное (с нередким манифестированием клиникой диабетического кетоацидоза, в т.ч. тяжелого).

Количество диагностированных в 2020-2021 гг. случаев СД 1 типа в Лондоне оказалось на 80% выше, чем за аналогичные периоды прошлых лет, что в числе прочего связывают с пандемией (у значительной части этих лиц присутствовала инфекция COVID-19).

Формирование гипергликемии и СД *de novo* на фоне инфекции COVID-19 сопровождается ухудшением прогноза с повышением риска неблагоприятного исхода в 1,8-2,4 раза.

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

На базе ЦГКБ №1 г. Донецка и Дорожной клинической больницы станции Донецк в течение 18 месяцев оценивалось состояние углеводного обмена у пациентов с пневмонией COVID-19: всего 587 пациентов, среди них 271 мужчина и 316 женщин, средний возраст $58,4 \pm 7,6$ лет.

Среди больных с тяжелым течением этой инфекции, госпитализированных в реанимационные отделения и требовавших респираторной поддержки, доля лиц с гипергликемией составила 38%, при этом у 27% имел место СД.

Частота как гипергликемии в целом (10,5%), так и диабета (5,3%) оказалась 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 пациентов, у которых в период пребывания в стационаре впервые была выявлена гипергликемия, она сохранялась через 3 месяца в 66% случаев и через 6 месяцев – в 54,6% случаев.

Глюкокортикоид-индуцированный диабет

Достаточно широко в лечении COVID-19 используются глюкокортикоиды, преимущественно в ситуациях с тяжелым течением заболевания, в том числе у больных, находящихся на респираторной поддержке.

Эти препараты могут усиливать гипергликемию у лиц с уже имевшимся диабетом, демаскировать ранее недиагностированный СД, а также способствовать развитию собственно глюкокортикоид-индуцированного диабета.

Среди пациентов с СД в целом глюкокортикоид-индуцированный диабет составляет около 2% случаев, хотя сейчас высказывается предположение о более высокой доле этого состояния в общей структуре СД.

Риск развития СД у больных, длительно получающих глюкокортикоиды, считается в 1,4-2,3 раза более высоким, чем у лиц, не получающих такого лечения.

Факторами риска развития глюкокортикоид-индуцированного СД являются:

- 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;
- данные о ранее перенесенном гестационном диабете или глюкокортикоид-индуцированной гипергликемии;
- исходные уровни $HbA_{1c} \geq 6\%$.

Среди механизмов развития глюкокортикоид-индуцированного диабета выделяют:

- повышение инсулинорезистентности и увеличение массы тела;
- усиление глюконеогенеза в печени;
- возможно – косвенные повреждающие эффекты на β -клетки (пока не доказаны);
- снижение высвобождения инсулина;
- повышение образования свободных жирных кислот.

Подходы к лечению пациентов с СД и COVID-19

Больные с СД – один из наиболее уязвимых контингентов населения во время этой пандемии.

Для снижения риска развития инфекции COVID-19, а также для обеспечения адекватного контроля за факторами сердечно-сосудистого риска и имеющимися микро- и макрососудистыми осложнениями диабета рекомендуется выполнение ряда общих рекомендаций (рис. 4).

Ранее использовавшиеся больным сахароснижающие и гипотензивные препараты обычно следует продолжать.

Сведения о благоприятных эффектах при COVID-19 ряда препаратов нуждаются в более тщательном изучении и подтверждении, а установление их влияния на прогноз при сочетании СД с COVID-19 требует проведения соответствующих рандомизированных клинических исследований (РКИ).

Далее перечислены данные о возможностях применения разных классов гипогликемических и вазопротекторных препаратов во время инфекции COVID-19.

Рекомендовать больным с СД ограничить социальные контакты для снижения риска инфекции

Рекомендовать 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, количество шагов в день), стараться устойчиво их придерживаться

Наладить дистанционное общение с врачом (телефон, смартфон, компьютер), с передачей врачу данных контроля температуры тела, АД и др.

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

Следить за факторами сердечно-сосудистого риска и АД

Поощрять продолжение приема статинов, ингибиторов АПФ или сартанов

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

Интенсифицировать контроль уровней гликемии (например, самоконтроль не реже 5 раз в сутки при СД 1 типа или 2-3 раз в сутки при СД 2 типа, непрерывное мониторирование гликемии) – для своевременного выявления декомпенсации

Тщательно избегать гипогликемии 2 степени (2,2-3,0 ммоль/л) и 3 степени (1,7-2,2 ммоль/л)

Целевые уровни:

- глюкоза плазмы натощак – 4,0-8,0 ммоль/л
- глюкоза натощак в отделениях интенсивной терапии – 6,7-11,1 ммоль/л
- HbA1C <7%

Рис. 4. Общие рекомендации для лиц с СД при пандемии COVID-19 (адаптировано из Steenblock Ch et al., 2021)

Метформин

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 больных, пребывающих в реанимационных отделениях – не использовать (заменять на инсулин).

При приеме требуется регулярный контроль уровней креатинина крови.

Препараты сульфонилмочевины

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

Данные о применении тиазолидиндионов при COVID-19 также весьма ограничены.

Хотя потенциально могут оказывать органопротекторные эффекты, их осторожное применение ограничивают лицами с нетяжелым течением COVID-19; они не используются при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания.

Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2

Показаны благоприятные биологические эффекты ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера-2 (иНГЛТ-2) при COVID-19.

Лишь для этого класса сахароснижающих препаратов имеется пока единственное РКИ (DARE-19), в котором они изучались у лиц с COVID-19.

Исследование включало 1250 больных, госпитализированных с этой инфекцией (исключались лица в критическом состоянии, с выраженным респираторным дистрессом), средний возраст которых составлял 61 год, и которые имели ≥ 1 фактора кардиометаболического риска, при этом СД наблюдался у 51%, артериальная гипертензия – у 85%.

Рандомизация проводилась на прием дапаглифлозина 10 мг/сут или плацебо.

По результатам исследования 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 заболевания их не назначают.

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4

В ряде экспериментальных и эпидемиологических исследований ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) продемонстрировали 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.

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1

В эпидемиологических исследованиях эффекты агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) на смертность при сочетании СД и COVID-19 оказывались нейтральными.

При тяжелом течении COVID-19 их применение могут ограничивать снижение аппетита и желудочно-кишечные побочные эффекты.

В то же время, могут быть благоприятны потенциальные противовоспалительные эффекты.

Препараты инсулина

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

Во многих случаях потребность в инсулине может быть очень высокой, отражая негативное влияние «гипервоспаления» на инсулинорезистентность.

Препараты инсулина также обладают противовоспалительными эффектами (снижая оксидативный и воспалительный стресс).

Многие из больных, получавших ранее пероральные сахароснижающие препараты, в острой фазе COVID-19 будут нуждаться в переводе на инсулин, подкожное введение которого затем нужно будет продолжать и после перехода на амбулаторный режим лечения.

Важными задачами являются адекватный подбор дозы инсулина, уменьшение риска развития гипогликемии, возможный возврат приема пероральных сахароснижающих средств.



Рис. 5. Рекомендации по выбору сахароснижающих препаратов у лиц с СД и COVID-19 (адаптировано из Steenblock Ch et al., 2021)

ОРИТ – отделения реанимации и интенсивной терапии

Место ингибиторов АПФ и сартанов при инфекции COVID-19

С учетом данных о том, что вазопротекторный компонент ренин-ангиотензиновой системы – ангиотензин-превращающий фермент-2 (АПФ) – является основным рецептором для фиксации вируса SARS-CoV-2 на клетках человека, имелись опасения, что воздействие на эту систему ингибиторами АПФ или сартанами может повысить восприимчивость к инфекции COVID-19, однако существовали и надежды на другой, позитивный результат этого взаимодействия.

Масштабные эпидемиологические данные ни одну из этих теорий не поддерживают.

Ингибиторы АПФ 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 инфекции COVID-19

Еще одним важным органопротекторным классом лекарственных средств у больных с СД являются статины.

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

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

Также необходим и контроль функции почек.

Таким образом, существует необходимость в дополнительном изучении влияния различных режимов приема сахароснижающих препаратов (в частности, метформина и ингибиторов дипептидилпептидазы-4), препаратов, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (ингибиторы АПФ, сартаны), и гиполипидемических средств (статины) на течение и прогноз сахарного диабета (прежде всего 2 типа) в сочетании с инфекцией COVID-19, что обосновывает продолжение научного поиска в этой области.

Литература:

1. Lu R, Zhao X, Li J et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020; 395: 565-574.
2. Игнатенко Г.А., Багрий А.Э., Оприщенко А.А. и др. Сахарный диабет: руководство для врачей. Донецк, 2022, 640 с.
3. Steenblock Ch, Schwarz PEH, Ludwig B et al. COVID-19 and metabolic disease: mechanisms and clinical management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021; 9 (11): 786-798.
4. Yang J, Zheng Ya, Gou X et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020; 94: 91-95.
5. Bassendine MF, Bridge SH, McCaughan GW et al. COVID-19 and comorbidities: A role for dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) in disease severity? *J Diabetes*. 2020; 12 (9): 649-658.
6. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [Feb 23, 2022].
7. Coppelli A, Giannarelli R, Aragona M et al. Hyperglycemia at hospital admission is associated with severity of the prognosis in patients hospitalized for COVID-19: The Pisa COVID-19 study. *Diabetes Care*. 2020; 43 (10): 2345-2348.

**Благодарим
за внимание!**

