

УДК 616.379-008.64:616.98:578.834COVID-19]-092-085

Л. В. ЖУРАВЛЬОВА, О. В. ОГНЕВА

/Харківський національний медичний університет, Харків, Україна/

## Нова проблема: цукровий діабет та COVID-19

### Резюме

Ризик інфікування COVID-19 у хворих із цукровим діабетом підвищений. Цей ризик можна знизити, хоча й не повністю усунути, за рахунок доброго глікемічного контролю. Важливими є вивчення впливу інфекції у випадках інфікування пацієнтів із цукровим діабетом та розробка заходів, що можуть знизити ризик інфікування й розвитку ускладнень коронавірусної інфекції у діабетиків.

**Мета** – проаналізувати дані щодо можливого зв'язку цукрового діабету із ризиком інфікування COVID-19 та більш тяжким перебігом цього вірусного захворювання і виявити заходи запобігання інфікуванню й виникненню ускладнень у даної категорії хворих.

**Результати.** У статті розглянуто сучасні результати досліджень щодо зв'язку цукрового діабету із підвищеним ризиком інфікування та летальних випадків від COVID-19. Проаналізовано деякі патогенетичні особливості вірусу, що пов'язані з механізмом дії окремих препаратів.

Представлено заходи щодо запобігання інфікуванню COVID-19 для пацієнтів із цукровим діабетом 1-го та 2-го типів, а також рекомендації з корегування гіпоглікемічної терапії для хворих на цукровий діабет обох типів.

**Висновки.** Наші знання про поширеність COVID-19 та перебіг хвороби у людей, хворих на цукровий діабет, розвиватимуться по мірі більш детального аналізу. Наразі обґрунтовано припущення, що люди з цукровим діабетом мають підвищений ризик розвитку коронавірусної інфекції. Хворі цієї категорії під час епідемії потребують посиленого контролю компенсації діабету та дотримання певних заходів для зниження ризику інфікування, а також, при інфікуванні – коригування гіпоглікемічної терапії.

**Ключові слова:** цукровий діабет, COVID-19, підвищений ризик інфікування, корекція терапії

COVID-19 (коронавірусна хвороба – 2019) – захворювання, що спричинене коронавірусом SARS-CoV-2 (тяжкий гострий респіраторний синдром-коронавірус-2), що вражає понад 100 країн світу в даний час. Згідно з діючим наказом МОЗ України, коронавірусна хвороба (COVID-19) (шифр за МКХ-10: U07.1 2019-nCoV) гостра респіраторна хвороба, що підтверджена лабораторним тестуванням, незалежно від тяжкості клінічних ознак або симптомів (вірус ідентифікований) [1]. Інфікування SARS-CoV-2 відбувається контактним та крапельним шляхами. Повітряний (аерогенний) шлях для COVID-19 не характерний [2, 3]. Не можна виключити й інші шляхи передачі, оскільки вірус був виявлений у випорожненнях та сечі уражених осіб. Тяжкість захворювання варіює від легкої самообмежувальної грипоподібної хвороби до фульмінантної пневмонії, дихальної недостатності та смерті. Існують регіональні відмінності в показниках смертності, і ці оцінки швидко змінюються в міру того, як з'являється все більше даних. Враховуючи, що кількість незафіксованих та непідтверджених випадків, ймовірно, буде значно більшою, ніж зареєстровані випадки, фактична смертність може бути меншою [4, 5]. Розуміння епідеміологічних особливостей цієї інфекції змінюється щодня, із поширенням хвороби в різні куточки земної кулі.

### Діабет, респіраторні інфекції та COVID-19

Ризик інфікування COVID-19 хворих із цукровим діабетом (ЦД) підвищений. Цей ризик можна знизити, хоча й не повністю усунути,

за рахунок хорошого глікемічного контролю. Всім людям із ЦД (старше 2 років) рекомендуються протипневмококові та щорічні щеплення проти грипу. ЦД роцінювали як значний фактор ризику смертності у пацієнтів, інфікованих вірусом пандемічного грипу А 2009 (H1N1) та коронавірусом, пов'язаним з тяжким гострим респіраторним синдромом (SARS-CoV) й коронавірусом, що викликав респіраторний синдром Близького Сходу (MERS-CoV) [6–9].

Дані про COVID-19 у пацієнтів із ЦД на сьогодні обмежені. Діабет був виявлений у 42,3 % із 26 смертельних випадків через COVID-19 в Ухані, Китай [10]. У дослідженні на 140 пацієнтах із COVID-19 в Ухані, діабет не був фактором ризику тяжкого перебігу захворювання [13]. Однак інше дослідження на 150 пацієнтах (68 випадків смерті та 82 пацієнтів, які одужали) в Ухані показало, що кількість супутніх захворювань є важливим фактором прогнозування смертності [12]. Аналіз 11 досліджень щодо лабораторних порушень у пацієнтів із COVID-19 не відзначив підвищення рівня глюкози в крові або наявності ЦД як передвісника тяжкого перебігу захворювання [13]. Незважаючи на ці дані, звіт про 72 314 випадків COVID-19, опублікований Китайським центром контролю та профілактики захворювань, продемонстрував підвищення смертності серед хворих на діабет (2,3 %, загалом і 7,3 %, пацієнтів із діабетом) [14].

На сьогодні добре відомо, що старший вік та наявність ЦД, гіпертензії та тяжкого ожиріння (ІМТ  $\geq 40$  кг/м<sup>2</sup>) збільшують захворюваність та смертність у пацієнтів із COVID-19 [5, 15]. Враховуючи

високу поширеність серцево-судинних захворювань (ССЗ), ожиріння та гіпертонічної хвороби у хворих на ЦД, невідомо, чи самостійно сприяє ЦД підвищеному ризику. Потенційні механізми, які можуть підвищити сприйнятливості до COVID-19 у пацієнтів із ЦД, включають: 1) вищу спорідненість клітинного зв'язування та ефективне проникнення вірусу; 2) зниження вірусного кліренсу; 3) пригнічення функцій Т-клітин; 4) підвищення сприйнятливості до гіперзапалення та синдрому цитокинової бурі; 5) наявність ССЗ.

Цікаво, що в осіб з ЦД відзначався підвищений ризик розвитку атипової пневмонії і гострих респіраторних вірусних захворювань. У Сполучених Штатах Америки (США) 34,2 мільйона осіб, або 10,5 % від загальної численності населення, мають ЦД [15]. Серед осіб у віці 65 років і старше, які мають високий ризик смерті від COVID-19, 26,8 % хворіють на ЦД [15]. Гіпертензія і тяжке ожиріння наявні в 68,4 % і 15,5 % осіб з діагнозом ЦД відповідно. Протягом останніх декількох місяців значна частина населення США була інфікована SARS-CoV-2 [16]. Незважаючи на те, що багато людей має безсимптомний перебіг, велика частка осіб з симптомами, що потребують госпіталізації, збільшується з віком [16]. У осіб старше 60 років ця частка коливається від 17 до 27 %. Крім того, в старшій віковій групі відсоток госпіталізованих пацієнтів, які потребують лікування у відділенні інтенсивної терапії, становить 27–71 %, а коефіцієнт смертності від інфекцій коливається від 2,2 до 9,3 % [16]. Хоча ці оцінки є попередніми і можуть змінитися, з огляду на поширеність ЦД, гіпертензії й тяжкого ожиріння в світі загалом, а також на значно вищий ризик виникнення COVID-19 і його ускладнень у пацієнтів із цими станами, ймовірно, пандемія має потенціал, щоб викликати значну смертність і захворюваність. Фахівці та медичні працівники надають клінічну допомогу багатьом пацієнтам із COVID-19 в умовах стаціонару, амбулаторії та телемедицини. Підвищена обізнаність про клінічні особливості, патофізіологію і потенційні механізми, що підвищують ризик, необхідна для забезпечення кращого догляду і стимулювання нових досліджень, як базових, так і клінічних, для кращого розуміння COVID-19 у пацієнтів з діабетом.

## Заходи щодо запобігання COVID-19

Наші знання про поширеність COVID-19 та перебіг хвороби у людей, хворих на ЦД, розвиватимуться по мірі більш детального аналізу. Наразі обґрунтовано припускають, що люди з ЦД мають підвищений ризик розвитку інфекції SARS-CoV-2. Для профілактики цього захворювання пропонуються наступні заходи [10]:

### Конкретні заходи у хворих на діабет

1. Важливо, щоб люди з ЦД підтримували хороший глікемічний контроль, оскільки це може допомогти зменшити ризик зараження, а також тяжкість перебігу захворювання. Необхідний більш частий моніторинг рівня глюкози в крові (із застосуванням самоконтролю). Добрий глікемічний контроль також може знизити шанси розвитку бактеріальної пневмонії.

2. Пацієнти з ЦД та захворюваннями серця або нирок потребують особливої обережності, слід намагатися стабілізувати серцево-судинний/нирковий статус.

3. Важливо приділити увагу якості харчування та достатньому споживанню білка. Потрібно подбати про профілактику будь-якого дефіциту мінералів і вітамінів.

4. Фізичні вправи покращують імунітет, проте при заняттях спортом потрібно уникати місць, переповнених людьми, як от тренажерні зали або басейн.

5. Важливо робити щеплення проти грипу та пневмонії. Щеплення проти пневмонії може знизити шанси розвитку вторинної бактеріальної пневмонії після респіраторної вірусної інфекції.

### Загальні запобіжні заходи

1. Слід ретельно мити руки з милом. Застосування протирянь розчинами на основі спирту також є ефективним.

2. Необхідно практикувати належну гігієну дихання з прикриттям рота і носа зігнутих ліктем або тканиною чи серветкою при кашлі або чханні. Слід уникати дотиків до рота, носа та очей.

3. Контакт з інфікованою людиною потрібно звести до мінімуму. Рекомендоване використання маски для обличчя при контакт з людиною із респіраторними симптомами.

4. Слід уникати подорожей до основних уражених районів, щоб обмежити поширення інфекції.

### Заходи у хворих на діабет із інфекцією COVID-19

1. Якщо у людини із ЦД спостерігаються лихоманка, кашель, закладеність носа або задишка, необхідно повідомити відповідний орган охорони здоров'я, оскільки тестування на це захворювання доступне лише у певних місцях.

2. Постраждалу людину потрібно ізолювати протягом 14 днів або до зникнення симптомів (залежно від того, що триває довше). Необхідно дотримуватися конкретних вказівок.

3. Більшість пацієнтів мають легке захворювання і їх можна лікувати в домашніх умовах. Слід підтримувати гідратацію та призначити симптоматичне лікування ацетаминофеном, паровими інгаляціями тощо.

4. Пацієнтам з ЦД 1-го типу слід часто вимірювати рівні глюкози в крові та кетонів у сечі, якщо виникає лихоманка з гіперглікемією. Для підтримки нормоглікемії можуть знадобитися часті зміни дозування інсуліну.

5. Слід уникати гіпоглікемічних засобів, які можуть викликати дегідратацію або гіпоглікемію. З цієї причини може знадобитися зменшення дозування пероральних протидіабетичних препаратів. Можуть бути потрібними частіший моніторинг рівня глюкози в крові та коригування ліків.

6. Госпіталізовані пацієнти з тяжким захворюванням потребують частого контролю рівня глюкози в крові. Пероральні засоби, особливо метформін та інгібітори натрій-глюкозного котранспортера-2, повинні бути відмінені.

7. Інсулін є кращим засобом для контролю гіперглікемії у госпіталізованих хворих.

## Взаємозв'язок коронавірусу та деяких груп препаратів, які застосовують хворі на цукровий діабет

Патогенні коронавіруси людини зв'язуються з їх цільовими клітинами через ангіотензинперетворювальний фермент 2 (АПФ-2), який експресується епітеліальними клітинами легень,

кишечника, нирок та судин. Після аерозольованого поглинання коронавірусу інвазія респіраторного епітелію та інших клітин-мішеней SARS-CoV-2 передбачає зв'язування з АПФ-2. Підвищена експресія АПФ-2 може сприяти більш ефективному зв'язуванню та входу в клітини. Функції нейтрофілів та макрофагів у пацієнтів з ЦД порушені. Затримка ініціативного адаптаційного імунітету та порушення регуляції цитокінової відповіді при ЦД можуть призвести до ініціації цитокінової бурі [17].

Циркулюючий рівень фурину, клітинна протеаза, яка бере участь у полегшенні вірусного введення, розщеплюючи домени S1 і S2 протеїну шипа, підвищена у пацієнтів з ЦД [18]. Ці дослідження підтверджують гіпотезу, що пацієнти з ЦД сприйнятливі до інфекції SARS-CoV-2. Дійсно, нещодавнє дослідження повідомляло, що кліренс SARS-CoV-2 затримувався у пацієнтів із ЦД, проте цей висновок необхідно підтвердити в більших дослідженнях.

АПФ каталізує перетворення прогормону, ангіотензину (Ang) I в октапептид, AngII, тоді як АПФ-2 перетворює AngII в Ang1–7. AngII, через активацію рецепторів Ang II типу 1а, викликає звуження судин і проліферацію, тоді як Ang1–7 стимулює розширення судин і пригнічує ріст клітин. Підвищене співвідношення активності легневих АПФ/АПФ-2, яке спостерігається у пацієнтів із гострим респіраторним дистрес-синдромом, сприяє генеруванню AngII.

Приєднавшись до АПФ-2, SARS-CoV знижує клітинну експресію ACE2, а неопосередкована дія AngII сприяє гострому ураженню легень [19].

Експресія АПФ-2 значно збільшується у пацієнтів з ЦД 1-го або 2-го типів, які лікуються інгібіторами АПФ та блокаторами рецепторів ангіотензину II типу I (АРБ). Гіпертензію також лікують інгібіторами АПФ та АРБ, що призводить до збільшення регуляції АПФ-2. АПФ-2 також може підвищуватись при лікуванні тіазолідиндіонами, агоністами глюкагоноподібного пептиду-1, статинами та ібупрофеном. Ці дані свідчать про те, що експресія АПФ-2 збільшується при діабеті, а лікування інгібіторами АПФ та АРБ збільшує експресію АПФ-2. Отже, підвищена експресія АПФ-2 полегшить зараження COVID-19. Тому існує гіпотеза, що лікування ЦД та гіпертензії препаратами, що стимулюють АПФ-2, збільшує ризик розвитку тяжкої та смертельної COVID-19. Важливо зазначити, що введення інсуліну послаблює експресію АПФ-2 [17].

Незважаючи на наведені дані, не маючи додаткових доказів ризику чи користі, Американський кардіологічний коледж, Американська асоціація серця та Американське товариство гіпертензії рекомендували пацієнтам продовжувати лікування за допомогою звичайної антигіпертензивної терапії [20].

Наші знання про поширеність COVID-19 та перебіг хвороби у людей, хворих на цукровий діабет, розвиватимуться по мірі більш детального аналізу. Наразі обґрунтовано припущення, що люди із ЦД мають підвищений ризик розвитку коронавірусної інфекції.

Хворі цієї категорії під час епідемії потребують посиленого контролю компенсації діабету та дотримання певних заходів для зниження ризику інфікування, а також, при інфікуванні – коригування гіпоглікемічної терапії. Питання щодо корекції

стандартної терапії у пацієнтів із ССЗ на даний час документально не обґрунтоване.

**Додаткова інформація.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

## Список використаної літератури

1. Стандарти медичної допомоги «коронавірусна хвороба (COVID-19)»: наказ Міністерства охорони здоров'я України 28 березня 2020 року № 722.
2. Про внесення змін до стандартів медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)». Додаток 6: наказ МОЗ України від 16.06.2020 № 1411.
3. Del Rio C. COVID-19-New insights on a rapidly changing epidemic / C. Del Rio, P. N. Malani // J. Am. Med. Assoc. – 2020. – No. 28.
4. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report – URL: [https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200305-sitrep-45-covid-19.pdf?sfvrsn=ed2ba78b\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200305-sitrep-45-covid-19.pdf?sfvrsn=ed2ba78b_2)
5. China medical treatment expert group for covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China / W. J. Guan, Z.Y. Ni, Y. Hu [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2020. – No. 28.
6. Fauci A. S. COVID-19 – navigating the uncharted / A. S. Fauci, H. C. Lane, R. R. Redfield // N Engl J Med. – 2020. – No. 28
7. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS / J. K. Yang, Y. Feng, M. Y. Yuan [et al.] // Diabet Med. – 2006. – No. 23 (6). – P. 623–628.
8. Spectrum of clinical and radiographic findings in patients with diagnosis of H1N1 and correlation with clinical severity / K. Schoen, N. Horvat, N.F.C. Guerreiro [et al.] // BMC Infect Dis. – 2019. – No. 19 (1). – P. 964.
9. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight / Z. Song, Y. Xu, L. Bao [et al.] // Viruses. – 2019. – No. 14 (1). – P. E59.
10. Deng S. Q. Characteristics of and public health responses to the coronavirus disease 2019 outbreak in China / S. Q. Deng, H. J. Peng // J. Clin. Med. – 2020. – No. 20 (2). – P. E575.
11. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan / J. J. Zhang, X. Dong, Y. Y. Cao [et al.] // China. Allergy. – 2020. – No. 19.
12. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China / Q. Ruan, K. Yang, W. Wang [et al.] // Intensive Care Med. – 2020.
13. Lippi G. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection / G. Lippi, M. Plebani // Clin. Chem. Lab. Med. – 2020. – No. 3. pii://cclm.ahead-of-print/cclm-2020-0198/cclm-2020-0198.xml
14. Wu Z.Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention / Z. Wu, J. M. McGoogan // J. Am. Med. Assoc. – 2020. – No. 24.
15. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19 / Y. Bai, L. Yao, T. Wei [et al.] // JAMA. In press. DOI:10. 1001/jama.2020.2565. 3a.Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report, 2020. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, US Department of Health and Human Services, 2020.
16. Imperial College of London COVID-19 Response Team. Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand // N. Ferguson, D. Laydon, G. Nedjati Gilani [et al.]. DOI: 10.25561/77482.
17. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2 / C. M. Ferrario, J. Jessup, M. C. Chappell [et al.] // Circulation. – 2005. – No. 111. – P. 2605–2610. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461.
18. Plasma levels of the proprotein convertase furin and incidence of diabetes and mortality / C. Fernandez, J. Rysä, P. Almgren [et al.] // J. Intern. Med. – 2018. – No. 284. – P. 377–387. DOI: 10.1111/joim.12783.
19. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury / Kuba K, Imai Y, Rao S, [et al.] // Nat. Med. – 2005. – No. 11. – P. 875–879. DOI: 10.1038/nm1267.
20. Danser A. H. J. Renin-angiotensin system blockers and the COVID-19 pandemic: at present there is no evidence to abandon renin-angiotensin system blockers / A. H. J. Danser, M. Epstein, D. Battle // Hypertension. – 2020. – No. 120. – P. A12015082. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15082.

## Резюме

### Новая проблема: сахарный диабет и COVID-19

Л. В. Журавльова, Е. В. Огнева

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

Риск инфицирования COVID-19 у больных сахарным диабетом повышен. Этот риск можно снизить, хотя и не полностью устранить, за счет хорошего гликемического контроля. Важными являются изучение влияния инфекции в случаях инфицирования пациентов с сахарным диабетом и разработка мер, которые могут снизить риск инфицирования и развития осложнений коронавирусной инфекции у диабетиков.

**Цель** – проанализировать данные о возможной связи сахарного диабета с риском инфицирования COVID-19 и более тяжелым течением данного вирусного заболевания, выявить меры по предотвращению инфицирования и возникновения осложнений у больных данной категории.

**Результаты.** В статье рассмотрены современные результаты исследований о связи сахарного диабета с повышенным риском инфицирования и летальных случаев от COVID-19. Проанализированы некоторые патогенетические особенности вируса, связанные с механизмом действия отдельных препаратов. Представлены меры по предотвращению инфицирования COVID-19 для пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типов, а также рекомендации по коррективке гипогликемической терапии для больных сахарным диабетом обоих типов.

**Выводы.** Наши знания о распространенности COVID-19 и течении болезни у людей, больных сахарным диабетом, будут развиваться по мере более детального анализа. Сейчас обосновано предположение, что люди с сахарным диабетом имеют повышенный риск развития коронавирусной инфекции. Больные данной категории во время эпидемии требуют усиленного контроля компенсации диабета и соблюдения определенных мер по снижению риска инфицирования, а также, при инфицировании – коррективки гипогликемической терапии.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, COVID-19, повышенный риск инфицирования, коррекция терапии

## Summary

### A new problem: diabetes mellitus and COVID-19

L. V. Zhuravlyova, O. V. Ogneva

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

The risk of COVID-19 infection in patients with diabetes is increased. This risk can be reduced, though not completely eliminated, by good glycemic control. It is important to study the effects of infection in cases of infection in patients with diabetes mellitus and measures that may reduce the risk of infection and the development of complications of coronary viral infection in diabetics.

**Objective:** to analyze data on the possible association of diabetes mellitus with the risk of COVID-19 infection and the more severe course of this viral disease and to identify measures to prevent infection and complications in this category of patients.

**Results.** The article discusses current research on the association of diabetes with an increased risk of infection and death from COVID-19. Some pathogenetic features of the virus related to the mechanism of action of individual drugs have been analyzed. Measures to prevent COVID-19 infection for patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus are presented, as well as recommendations for adjusting hypoglycemic therapy for patients with both types of diabetes mellitus.

**Conclusions.** Our knowledge of the prevalence of COVID-19 and the course of the disease in people with diabetes will develop as more detailed analysis. It is now well established that people with diabetes have an increased risk of developing coronavirus infection. This category of patients during the epidemic requires enhanced control of diabetes compensation and compliance with certain measures to reduce the risk of infection, as well as, in case of infection - adjustment of hypoglycemic therapy.

**Key words:** diabetes mellitus, COVID-19, increased risk of infection, correction of therapy