

Ю. М. Громова, А. А. Бова

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И COVID-19: СМЕРТЕЛЬНЫЙ АЛЬЯНС ДВУХ ПАНДЕМИЙ. СТРАТЕГИИ УЛУЧШЕНИЯ ПРОГНОЗА (Часть 1)

*Военно-медицинский факультет
в УО «Белорусский государственный медицинский университет»*

Сахарный диабет является одним из наиболее распространенных коморбидных состояний у пациентов с COVID-19. Сложный двунаправленный характер взаимного влияния обеих заболеваний обуславливает тяжесть течения и повышенный риск смертности при коронавирусной инфекции. Клинический опыт специалистов многих стран позволил выработать оптимальные алгоритмы ведения пациентов с диабетом в условиях пандемии.

Ключевые слова: сахарный диабет, COVID-19, коморбидность, АПФ2.

Y. M. Hromava, A. A. Bova

DIABETES MELLITUS AND COVID-19: DEADLY ALLIANCE OF TWO PANDEMICS. STRATEGISE FOR IMPROVING FORECAST (Part 1)

Diabetes mellitus is one of the most common comorbidities in patients with COVID-19. The complex bidirectional cross impact of both diseases leads to the severity and an increased risk of mortality in patients with coronavirus infection. The clinical experience of specialists in many countries has led to the development of optimal algorithms for the management of diabetic patients in pandemic conditions.

Key words: diabetes mellitus, COVID-19, comorbidity, ACE2.

Эксперты ВОЗ называют сахарный диабет (СД) одной из наиболее опасных неинфекционных эпидемий XXI века, а эксперты Международной диабетической федерации (IDF) – «общемировой социальной катастрофой». Численность больных СД в мире за последние 10 лет увеличилась более чем в 2 раза, и к концу 2017 года превысила 425 млн. человек (8,8% взрослого населения). При этом большинство из них (327 млн.) – это лица в возрасте наибольшей социальной и трудовой активности (20–64 года). Еще 352 миллиона человек, страдающих нарушением толерантности к глюкозе, подвергаются высокому риску развития СД. Согласно прогнозам IDF к 2045 году сахарным диабетом будет страдать 629 млн. человек, при этом 483 млн. больных СД будут в возрасте от 20 до 64 лет [3]. Являясь одним из основных

факторов, вызывающих развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), СД занимает по данным ВОЗ седьмое место (10,7%) в структуре общей смертности (2016 г.) и одиннадцатое место среди наиболее частых причин инвалидности во всем мире [2]. По оценкам IDF в 2017 г. во всем мире от СД и его осложнений погибли 4 млн. человек (в 2000 г. – менее 1 млн.). По подсчетам ВОЗ к 2030 году СД станет причиной каждой седьмой смерти на планете.

В январе 2020 года мир столкнулся с ранее неизвестной коронавирусной инфекцией COVID-19, вызываемой зооантропоным РНК-содержащим вирусом SARS-CoV-2, впервые зарегистрированной и описанной в декабре 2019 года в китайском городе Ухань. По состоянию на 18.11.2020 г. пандемия COVID-19 обхватила 192 страны и уне-

сла жизни 1 млн. 337 тыс. человек. Определенные группы пациентов имеют особенно высокий риск тяжелого течения COVID-19. В качестве предикторов неблагоприятного течения инфекционного процесса выступают возраст (чем старше пациент, тем хуже прогноз), мужской пол (летальность среди мужчин в 2 раза выше), избыточная масса тела, артериальная гипертензия и другие ССЗ и – особенно – наличие сахарного диабета. Наряду с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (ИБС), сахарный диабет оказался одним из наиболее распространенных коморбидных состояний у пациентов с COVID-19 [1, 5, 9]. Результаты, представленные итальянской «COVID-19 Surveillance Group», свидетельствуют о том, что среди COVID-19 пациентов, 31,3% имели сахарный диабет. До 90% случаев диабета приходится на долю СД 2-го типа (СД2) – заболевания, возникающего на фоне и вследствие метаболического синдрома, который включает в себя не только нарушения углеводного обмена, но и артериальную гипертензию, дислипидемию с ранним развитием атеросклероза с поражением коронарных и церебральных сосудов, ожирение, что усугубляет коморбидность у таких пациентов и закономерно ухудшает их жизненный прогноз в случае развития инфекции. Взаимосвязь между риском смерти пациентов с СД2 и индексом коморбидности Charison index score была продемонстрирована еще в 2007 г. в исследовании Jette B. Kornum с соавторами. В контексте пандемии COVID-19 СД оказался фактором риска развития тяжелой пневмонии и септического течения вирусной инфекции, ассоциированного с развитием полиорганной недостаточности и повышением риска осложнений и смерти. По данным российских эпидемиологических исследований распространенность СД в популяции составляет 5,4%, а среди госпитализированных в московские клиники пациентов с COVID-19 – 26%. Летальность больных с СД2 в общей популяции в России на фоне «второй волны» коронавирусной инфекции со-

ставляет 2,5%, а среди пациентов с СД 2-го типа – 16%. В Великобритании летальность среди пациентов с СД2 и COVID-19 достигает 31,4%, причем, число умерших за период с 5 апреля по 17 мая 2020 г. среди пациентов с СД 1-го типа (СД1) составило 51%, при СД2 – 64%.

Коморбидность пациентов с COVID-19 является предиктором риска тяжелого течения заболевания и неблагоприятных исходов, что связано как с возрастающей вероятностью декомпенсации хронического заболевания, так и со спецификой поражения вирусом различных органов и систем. Риск респираторных инфекций при СД повышен у взрослых, независимо от возраста примерно в 3 раза. Так, повышенный риск инфекционных заболеваний среди пациентов с СД был зарегистрирован во время вспышек TOPS, MERS, вируса гриппа H1N1 [6]. Влияние даже недавно диагностированного СД2 на тяжесть течения инфекционных процессов было продемонстрировано в крупном датском исследовании 2017 г., включавшем более 69 тысяч амбулаторных и стационарных пациентов и показавшем более частую необходимость в назначении у таких пациентов антибактериальных препаратов и их комбинаций в сравнении в пациентами без СД.

По результатам американского исследования Team CC-R 2020, частота заражения COVID-19 у пациентов с СД не отличалась от таковой у населения в целом, но частота тяжелых форм была существенно повышена: по мере нарастания тяжести заболевания встречаемость диабета нарастала от 6% среди амбулаторных пациентов до 24% среди госпитализированных пациентов и достигала 32% среди пациентов отделений интенсивной терапии.

Плохо компенсированный СД, тем более в комбинации с другими заболеваниями и преклонным возрастом, считается одним из главных факторов тяжелого течения COVID-19. Хроническая гипергликемия оказывает негативное влияние на иммунную си-

стему, повышая риск тяжелого течения инфекционного процесса и его осложнений [1, 4, 7]. Однако, даже изолированный, хорошо контролируемый СД повышает этот риск. Данные систематических обзоров, мета-анализов и регрессионных мета-анализов показывают, что диабет ассоциирован с высокой частотой тяжелых и критических состояний у пациентов с COVID-19, увеличением риска развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) в 4,6 раз и летальности в 2–3 раза [8]. Наличие микроваскулярных или макроваскулярных осложнений диабета и увеличение возраста ассоциируются с повышенным риском летального исхода, а увеличение индекса массы тела (ИМТ) сопряжено с повышенной потребностью в механической вентиляции легких. Причем, ИМТ является независимым прогностическим фактором риска тяжелого течения COVID-19.

Исследование более 72000 случаев COVID-19 в Китае, опубликованное в феврале 2020 г. в журнале JAMA, показало, что у пациентов с сахарным диабетом смертность была в три раза выше, чем у пациентов без диабета (~7% против ~2%) [10, 13].

По данным французского исследования CORONADO, включавшем 1317 пациентов с диабетом, госпитализированных по поводу COVID-19 в 53 французских госпиталя в период между 10 и 31 марта 2020 г., к 7-му дню госпитализации каждый пятый пациент с диабетом (20,3%) был интубирован и находился в отделении интенсивной терапии на искусственной вентиляции легких, каждый десятый (10,3%) – умер, причем, среди умерших 2/3 составляли пациенты мужского пола [8]. Наличие микроваскулярных или макроваскулярных осложнений диабета повышало риск летального исхода на 7-е сутки госпитализации более чем в 2 раза. Летальность в группе пациентов в возрасте 75 лет и старше более чем в 14 раз превышала таковую для лиц моложе 55 лет, а для пациентов в возрасте 65–75 года – в 3 раза. Не было выявлено зависимости между проводимой до инфицирования са-

хароснижающей терапией, включая инсулинотерапию, и риском тяжелого течения COVID-19. Как и в общей популяции, факторами риска тяжелого течения COVID-19 являлись возраст и ИМТ. Пациенты с СД старших возрастных групп имеют, как правило, более длительный анамнез диабета с развитием его осложнений, что увеличивает риск смерти при коронавирусной инфекции.

Висцеральное ожирение является основным компонентом метаболического синдрома. Получены веские доказательства того, что ожирение само по себе является серьезным усугубляющим фактором течения коронавирусной инфекции. Нарушение адипокинового баланса, высокая продукция ряда провоспалительных цитокинов (интерлейкина 6, фактора некроза опухоли- α), наблюдающиеся при ожирении, являются мощными факторами поддержания активности воспаления. За счет увеличенного высвобождения медиаторов воспаления пациенты с СД2 имеют повышенный риск выраженного воспалительного ответа на инфекцию, включая так называемый «цитокиновый шторм» – гипериммунный ответ с развитием неконтролируемой гиперцитокинемии с повреждением легочной ткани в форме ОРДС и полиорганной недостаточности [7]. Избыточное отложение жировой ткани в межреберных промежутках, под диафрагмой нарушает нормальную вентиляцию легких за счет снижения жизненной емкости легких и подвижности диафрагмы. В плохо вентилируемых легких создаются благоприятные условия для развития инфекционного процесса и его тяжелых форм. Получены данные, что при COVID-19 у пациентов с ИМТ ≥ 30 кг/м² потребность в госпитализации увеличена в 1,8 раз, а при ИМТ ≥ 35 кг/м² – в 2,4 раза. Симптомные формы коронавирусной инфекции при ожирении развиваются на 36% чаще.

Повышенный риск тяжелого течения COVID-19 при СД объясняется не только наличием ряда сопутствующих заболеваний, но также наличием инсулинорезистентности и гипергликемии, за счет которых ослабляет-

ся иммунный ответ. По мнению ряда исследователей, инсулинорезистентность представляет собой важный фактор для осложненного течения COVID-19 даже на ее ранних стадиях развития, до возникновения развернутого метаболического синдрома [1, 7]. Инсулинорезистентность снижает активность Т-клеток, ослабляя иммунный ответ. Ослабление иммунной защиты при СД приводит к снижению привлечения нейтрофилов в очаг воспаления, нарушению продукции гамма-интерферона, нарушению презентации антигенов, дисрегуляции гуморального иммунитета. Несостоятельность иммунной защиты приводит к тому, что, с одной стороны, вирусу легче проникать в организм хозяина, с другой стороны, чаще развивается тяжелая иммунопатологическая реакция – «цитокиновый шторм».

Установлено, что любая гипергликемия (хроническая, стрессовая) является предиктором высокого риска смерти у пациентов с инфекционными процессами [7]. Уровень гликемии натощак – независимый фактор повышения смертности. Данные ретроспективного исследования показали, например, невозможность достижения оптимальных результатов терапии тоцилизумабом (иммунодепрессант, рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6 из подкласса иммуноглобулинов IgG₁) на фоне гипергликемии, даже при отсутствии у пациентов СД. Но и при достижении эугликемии при СД риск смерти остается повышенным в связи с наличием других механизмов утяжеления прогноза.

Гиперинсулинемия ассоциирована с повышенной частотой протромботических событий при инфекциях. Склонность к тромбэмболическим осложнениям в венозной и артериальной системах оказалась важным открытием у пациентов с тяжелым течением COVID-19. Система коагуляции может быть активирована многими различными вирусами, включая ВИЧ, вирус денге и вирус Эбола. Массивное воспаление, гипоксия, диффуз-

ная внутрисосудистая коагуляция, развивающиеся на фоне вирусной инфекции, являются предпосылками к развитию артериального и венозного тромбозов. При коронавирусных инфекциях в развитии гиперкоагуляции задействованы несколько патогенетических механизмов, включая эндотелиальную дисфункцию, характеризующуюся повышенным уровнем фактора Виллебранда, с индукцией агрегации тромбоцитов (эндотелий несет на себе рецепторы ангиотензин-превращающего фермента 2-го типа (АПФ2) и является мишенью для вируса SARS-COV-2), системное воспаление путем активации Toll-подобного рецептора и прокоагуляционное состояние за счет активации пути тканевого фактора. У пациентов с тяжелым течением COVID-19 наблюдаются высокие уровни провоспалительных цитокинов в плазме. Возможна прямая активация каскада коагуляции цитокиновым штормом. Образование тромба в условиях гипоксии облегчается как на животных моделях тромбоза, так и у людей. Сосудистый ответ на гипоксию контролируется главным образом индуцируемыми гипоксией транскрипционными факторами, гены-мишени которых за счет различных механизмов участвуют в регуляции образования тромба. Частично тромбообразованию могут способствовать и косвенные причины, такие как иммуноопосредованное повреждение компонентов системы гемостаза антифосфолипидными антителами. Опубликованы отдельные серии работ, в которых у пациентов с COVID-19 и массивным тромбозом выявлено транзиторное повышение титров антител к фосфолипидам, которое может носить неспецифический характер при выраженной воспалительной реакции. У пациентов с COVID-19 часто повышен уровень Д-димера, высокая концентрация которого является предиктором смерти. Уровень Д-димера > 1000 нг/мл – независимый фактор риска смерти, который при таких значениях показателя повышается в 18 раз. Эксперты Международного общества специалистов по тромбозу и гемостазу (ISTH) полагают, что

повышение уровня Д-димера в 3–4 раза у пациента с COVID-19 является самостоятельным показанием для госпитализации. Клинически тромботические осложнения у пациентов с COVID-19 проявляются тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА), тромбозами глубоких вен, ишемическим инсультом, острым коронарным синдромом [11, 12]. У пациентов с COVID-19 часто диагностируются как очевидные тромботические осложнения с выявлением крупных тромбов (причем, не только в венах и легочных артериях, но и в сердце, сосудах головного мозга, почек, печени), так и признаки тромбоза на микроциркуляторном уровне, который прижизненно доказать довольно сложно [15]. Часть исследователей предполагает, что при COVID-19 тромбоз микроциркуляторного русла может лежать в основе поражения многих органов вплоть до полиорганной недостаточности. В исследованиях, проведенных в Нидерландах и Франции, тромбоз различных локализаций был выявлен у 20–30 % тяжелобольных пациентов с COVID-19. По другим данным среди пациентов отделений интенсивной терапии с COVID-пневмонией частота венозных тромбоэмболических осложнений составляет 25–69%. Адекватная антикоагулянтная терапия наряду со своевременной противовоспалительной способствует снижению количества летальных исходов.

К особенностям течения COVID-19 при СД также относятся слабая выраженность и атипичность начальных симптомов инфекции, что затрудняет раннее начало лечения. В дальнейшем характерна более быстрая прогрессия симптомов с высокой вероятностью развития «цитокинового шторма», замедление процессов выздоровления и удлинение времени выздоровления, высокая вероятность вторичных бактериальных суперинфекций.

Негативный вклад в течение инфекции при СД носит и изменение образа жизни пациентов на фоне пандемии: увеличение потребления сахара и других углеводов, жира, снижение физической активности и частоты

самоконтроля гликемии. Все эти факторы, а также погрешности в сахароснижающей терапии и снижение аппетита на фоне инфекции могут приводить к декомпенсации СД с развитием гипергликемических (диабетический кетоацидоз (ДКА), лактатацидоз) или гипогликемических состояний [13]. По данным различных исследователей, инфекция является индуцирующим фактором у 30–60% с гипергликемическим или гиперосмолярным состоянием и у 15–58% пациентов с ДКА [10].

Сообщается о небольшом, в сравнении с пациентами с СД2, количестве случаев COVID-19 при СД1, что объясняется следующими факторами:

- пациенты с СД1 моложе;
- эффективно соблюдают социальную дистанцию;
- имеют меньшую распространенность ССЗ по сравнению с СД2, т.е. низкую коморбидность или ее отсутствие;
- не прямые эффекты аутоиммунных процессов при СД1 уменьшают негативные последствия инфекции.

Существуют как минимум два специфических механизма, которые играют роль при коронавирусной инфекции у пациентов с СД. «Входными воротами» для SARS-CoV-2 являются рецепторы трансмембранного белка АПФ2 – экзопептидазы, катализирующей превращение ангиотензина 2 в ангиотензин 1-7, а ангиотензина 1 – в ангиотензин 1-9. Ангиотензин 1-7, в противоположность ангиотензину 2, расширяет кровеносные сосуды, обладает кардиопротективным действием, улучшает функцию эндотелия, снижает степень фиброза, воспаления, повышает секрецию инсулина, снижает выраженность инсулинорезистентности и продукцию вазопрессина. Локализация АПФ2-рецепторов определяет органы-мишени COVID-19. Максимальная экспрессия АПФ2 отмечается в толстой кишке (чем объясняются желудочно-кишечные симптомы инфекции), в миокарде и почках (рис. 1). Несмотря на значительно меньшее количество АПФ2-рецепторов в легких, их

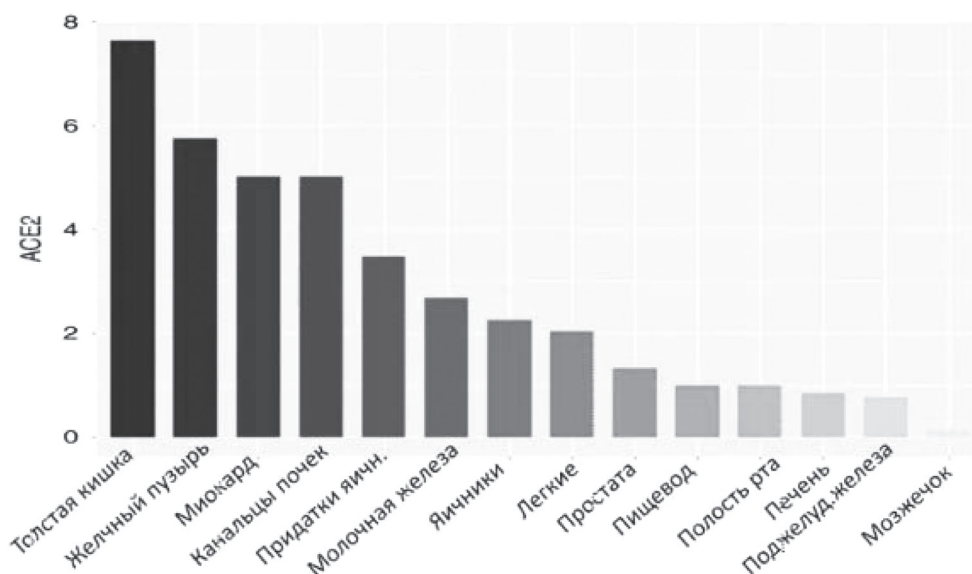


Рис. 1. Локализация АПФ2-рецепторов (ACE2) в тканях человека

доминирующее поражение при COVID-19 обусловлено путем проникновения вируса через респираторные пути. Кроме того, АПФ2-рецепторы экспрессируются в эндотелии сосудов, бета-клетках поджелудочной железы (экспрессия усиливается в условиях воспалительного стресса) и практически во всех эндокринных органах, а также в некоторых структурах головного мозга. Все большее подтверждение по данным клинически наблюдений и исследований получает гипотеза о возможном системном поражении (органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, органов пищеварения, почек) при COVID-19. При связывании SARS-CoV-2 с рецепторами АПФ2 и его дальнейшем проникновении в клетку количество АПФ2-рецепторов и свободно растворенного в плазме АПФ2 снижается, что, помимо повреждения клеток-мишеней, сопровождается активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) за счет нивелирования положительных эффектов ангиотензина 1-7.

Исследования на мышах показали, что активность АПФ2 при диабете парадоксально повышена во многих органах, возможно, как разновидность генетически обусловленной реакции на нарушение метаболизма. Аналогичные результаты были получены для

АПФ2 плазмы крови. Повышенная активность АПФ2 в легких, облегчающая процесс проникновения вируса в клетку и ассоциированная с повышением риска COVID-19, была обнаружена при ХОБЛ и у курильщиков. Восприимчивость к коронавирусу связывают с наличием рецепторов АПФ2 в нижних дыхательных путях, которые являются основными рецепторами для S-пептида (поверхностного гликопротеина) MERSCoV (возбудителя ближневосточного респираторного синдрома) и SARSCoV-2 (возбудителя COVID-19), причем сродство S-пептида последнего к рецепторам АПФ2 человека в 10–20 раз превышает таковую у MERS-CoV. Острая гипергликемия увеличивает экспрессию (активность) рецепторов АПФ2 на мембранах клеток, облегчая тем самым проникновение вируса в клетку. Хроническая гипергликемия при СД сопровождается даун-регуляцией экспрессии рецепторов АПФ2 в клетках с исходным снижением механизмов антиоксидантной и противовоспалительной защиты, что приводит к более выраженному воспалению и усугубляет повреждающие эффекты вируса. В ранее проведенных исследованиях с SARS-CoV-1 (возбудитель ТОРС – тяжелого острого респираторного синдрома) было установлено, что коронавирусы способны

разрушать человеческие бета-клетки поджелудочной железы и приводить к развитию инсулинозависимого сахарного диабета, что также объясняет повышенную потребность пациентов с COVID-19 в инсулине. В некоторых случаях даун-регуляция АПФ2 с развитием транзиторного сахарного диабета сохранялась в течение трех лет после перенесенной инфекции ТОРС. Итальянские коллеги сообщали о частых случаях диабетического кетоацидоза у госпитализированных пациентов с COVID-19, смертность при котором достигала 33,3%, и гипергликемических гиперосмотических состояний, а также о большей потребности у таких больных в инсулине по сравнению с неинфицированными пациентами с сахарным диабетом [7]. Среди возможных причин называют:

- отмену сахароснижающих препаратов из-за анорексии на фоне инфекции;
- прямое воздействие вируса на бета-клетки поджелудочной железы и – как следствие – снижение выработки инсулина на фоне стрессовой реакции на инфекцию и «цитокинового шторма».

За счет разрушения клеток островкового аппарата поджелудочной железы COVID-19 способен ухудшить течение имеющегося диабета, а вследствие гипергликемии повышается риск тяжелого течения инфекции. Повреждение органов и тканей, задействованных в обмене веществ – поджелудочной железы, скелетных мышц, жировой ткани и печени – может приводить к появлению новых случаев метаболического синдрома у пациентов, выживших после COVID-19. Предполагается, что в дальнейшем реконвалесценты COVID-19 будут иметь повышенный риск развития диабета [7, 8, 10]. Уже имеются единичные сообщения о развитии постковидного диабета. Масштаб и характеристики связанного с COVID-19 диабета призван изучить Международный регистр COVID-19-ассоциированного диабета.

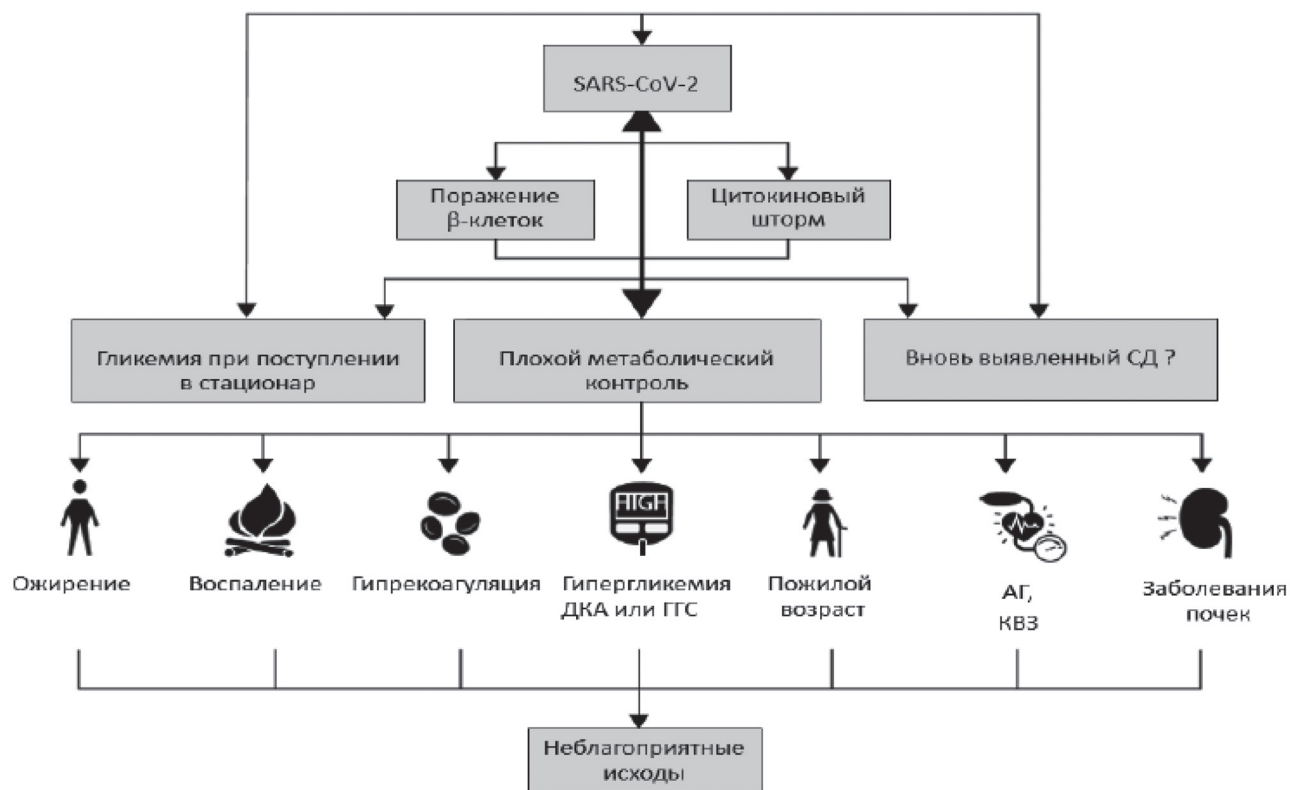
Проникая в клетки почек, также экспрессирующие АПФ2, SARS-CoV-2 вызывает почечное повреждение. Предполагается пря-

мое повреждающее действие вируса на эпителий почечных канальцев. 25–40% тяжелых больных с COVID-19, госпитализированных в отделения интенсивной терапии, имели острое почечное повреждение.

Коронавирусы обладают еще одним связанным с АПФ2-механизмом эффектом. При исследовании SARS-CoV-1 было установлено, что с момента проникновения в клетку вируса происходит даун-регуляция продукции АПФ2. Низкая экспрессия АПФ2 нарушает баланс между АПФ1 и АПФ2, что приводит к гиперактивации РААС и, как следствие, к неблагоприятным провоспалительным и метаболическим сдвигам, повышая риск развития острого респираторного дистресс-синдрома. Поскольку при диабете исходно имеется дисбаланс РААС, данные эффекты могут носить фатальный характер.

Некоторые антидиабетические препараты увеличивают экспрессию рецепторов АПФ2, что может способствовать проникновению вируса в клетку: аналог глюкагоноподобного пептида-1 эксендин-4 (пока не ясно, является ли это свойство класс-эффектом всей группы агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1)), пиоглитазон, метформин, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2).

Вторым потенциальным механизмом взаимосвязи диабета и COVID-19 является роль фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4). В исследованиях *in-vitro* было установлено, что ДПП-4 является основным функциональным рецептором для спайк-протеина вируса MERS-CoV: антитела к ДПП-4 ингибировали воздействие вируса на культуру клеток-мишеней. Область S1 (спайк-гликопротеин «шипа» вируса MERS-CoV) взаимодействует у человека с антигеном CD26, представляющим собой эктофермент ДПП-4 и являющийся ключевым иммуномодуляторным фактором. В процессе изучения препаратов, влияющих на ДПП-4 с точки зрения их иммуномодулирующих свойств, было выявлено их благоприятное влияние на углеводный обмен, что и определило направление даль-



ДКА - диабетический кетоацидоз, ГГС - гипергликемический гиперосмолярный синдром

Рис. 2. Схема взаимных эффектов сахарного диабета и COVID-19

нейшего развития препаратов этой группы как антидиабетических препаратов. ДПП-4 является важным активатором Т-клеточных антигенов, участвует в метаболизме огромного количества иммунорегуляторных факторов, хемокинов и гормонов [13]. Фермент присутствует в организме в мембранной форме и – в несколько укороченном варианте (аминокислоты 39-766) – в виде растворимой молекулы в крови и представлен практически во всех органах, являющихся мишенью коронавирусной инфекции. Причем, активность ДПП-4 значительно повышается при патологии данных органов. Например, в дыхательных путях ДПП-4 локализована в иммунocyтах, эндотелиальных клетках, пневмоцитах 1-го и 2-го типа, мезотелиоцитах плевры. Экспрессия ДПП-4 значимо увеличивается в пневмоцитах курильщиков и людей с заболеваниями легких, включая ХОБЛ. У пациентов с ожирением резко повышена активность этого фермента в жировой ткани,

чем объясняется худший ответ на терапию ингибиторами ДПП-4 при наличии выраженного ожирения. Поскольку ДПП-4 принимает участие не только в метаболизме глюкозы и инсулина, но также активирует воспаление при СД2, предполагают, что использование сахароснижающих препаратов группы ингибиторов ДПП-4 (иДПП-4) позволит за счет снижения концентрации фермента улучшить терапевтические возможности в лечении COVID-19. Помимо иДПП-4, противовоспалительным действием обладают пиоглитазон, иНГЛТ-2, аргПП-1 и инсулин.

Дальнейшие исследования на клеточных линиях показали, что SARS-коронавирусы, включая SARS-CoV-2, в отличие от MERS-коронавирусов, используют для проникновения в клетки-мишени рецепторы АПФ2, а не ДПП-4. Возможность проникновения SARS-CoV-2 в клетки хозяина у животных моделей и у людей с помощью рецепторов ДПП-4 пока остается вопросом будущих исследований.

Таким образом, взаимоотношения COVID-19 и сахарного диабета носят двунаправленный характер (рис. 2). С одной стороны, пациенты с СД2 имеют неблагоприятные исходы в связи с наличием сопутствующих заболеваний, ухудшающих исход. Сахарный диабет влияет на течение инфекций, увеличивая заболеваемость, частоту тяжелых форм, требу-

ющих госпитализации, частоту осложнений и летальность. С другой стороны, SARS-CoV-2 из-за тропизма к бета-клеткам поджелудочной железы и «цитокинового шторма» может вызвать устойчивую гипергликемию, развитие СД и острых осложнений диабета (ДКА и гиперосмолярного синдрома), что в свою очередь усугубляет исходы COVID-19 [1].

Литература

1. Бабенко А. Ю., Лаевская М. Ю. Сахарный диабет и COVID-19. Как они связаны? Современные стратегии борьбы. Артериальная гипертензия. 2020; 26(3):304–311. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-3-304-311.
2. Бова А. А. и соавт. Кардиоваскулярные риски у пациентов с сахарным диабетом: современные возможности улучшения прогноза: Руководство для врачей / А. А. Бова [и др.]. – Минск: НикитаГрафиксПлюс. – 2020. – 188 с.
3. Глобальный доклад по диабету [Global report on diabetes]. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2018. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
4. Климонтов В. В., Мякина Н. Е. Вариабельность гликемии при сахарном диабете: инструмент для оценки качества гликемического контроля и риска осложнений / Сахарный диабет. 2014;(2):76–82.
5. Митьковская Н. П., Карпов И. А., Арутюнов Г. П. и др. Коронавирусная инфекция (Обзор международных научных данных) / Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. – Том 4. – № 1, 2020 г. – С. 784–815.
6. Allad R, Leclerc P, Tremblay C, Tannenbaum TN. Diabetes and the severity of pandemic influenza A (H1N1) infection / Diabetes Care 2010; 33(7): 1491-1493.
7. Apicella M. et al. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes / The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2020; Vol. 8, Issue 9. – P. 782–792. doi.org:10.1016/S2213-8587(20)30238-2.
8. Carioi B., Hadjadi S., Wargny M. et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study / Diabetologia, 2020; doi:10.1007/s00125-020-05180-x.
9. Chen Y, Gong J, Wang L, Guo J. Effects of hypertension, diabetes and coronary heart disease on COVID-19 diseases severity: a systematic review and meta-analysis. medRxiv 2020; published online March 30. doi:10/1101/2020.03.25.20043133 (preprint).
10. Chia-Hsuiin Chang, Jiun-Ling Wang, Li-Chiu Wu et al. Diabetes, glycemic control and risk of Infection morbidity and mortality: a cohort study / Open Forum Infect Dis. 2019 Oct; 6(10): ofz358. Published online 2019 Aug 16. doi:10.1093/ofid/ofz358.
11. Erhöhtes Sterberisiko: COVID-19 und Diabetes – eine unheilige Allianz Dtsch Arztebl 2020; 117(26): A-1321/B-1123.
12. Kang Yu et al. Cardiovascular manifestations and treatment considerations in COVID-19 / Heart 2020. PMID: 32354800.
13. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) – China, 2020 / Chinese Center for Disease Control and Prevention. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team // CCDC Weekly / Vol. 2 / No. 8. – P. 113–122.
14. W. Yang et al. DPP-4 inhibitors and risk of infections: a meta-analysis of randomized controlled trials / Diabetes Metab Res Rev 2016; 32: 391–404.
15. Wichmann D. et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19 / Annals of Internal Medicine: Volume 173, Issue 4. – P. 268–277.

Поступила 1.02.2021 г.