

Маньковський Б. М., Галушко О. А.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна

Чому хворі на цукровий діабет мають гірші результати в лікуванні COVID-19? (аналітичний огляд і практичні рекомендації)

Резюме. Актуальність. Всесвітня організація охорони здоров'я 11 березня 2020 р. оголосила коронавірусну хворобу 2019 (COVID-19) пандемією. Станом на 15 травня 2020 р. в цілому по всьому світу було зареєстровано 4 539 401 випадки COVID-19 та зареєстровано 303 551 випадків смерті. В Україні коронавірусна інфекція COVID-19 вперше була діагностована 3 березня 2020 року в Чернівцях, і вже 13 березня було зафіксовано перший летальний випадок внаслідок коронавірусної інфекції. Станом на 15 травня 2020 року в Україні налічувалося 17 330 випадків захворювання, з них 476 летальних (летальність – 2,7 %), одужало – 4473 пацієнтів (25,8 % від тих, що захворіли). В Україні, як і в цілому світі, під час поширення важкого гострого респіраторного синдрому коронавірус-2 постійно оприлюднюються дані про те, що певні групи пацієнтів мають більший ризик заразитися COVID-19. Сюди входять пацієнти з гіпертонічною хворобою, серцевими захворюваннями та цукровим діабетом (ЦД). **Мета:** проаналізувати причини негативного впливу цукрового діабету на перебіг коронавірусної хвороби (COVID-19) і сформулювати рекомендації по профілактиці і лікуванню для хворих на ЦД та їх лікарів. **Матеріали та методи.** Для вирішення поставленого завдання був проведений пошук публікацій за допомогою пошукових систем PubMed та Google Scholar. Пошуковими термінами були: COVID-19, цукровий діабет, гіперглікемія, гіпоглікемія, ускладнення. У результаті проведеного пошуку за вказаними термінами загалом було виявлено 267 публікацій, які оприлюднені від початку епідемії у грудні 2019 року по 14 травня 2020 року. **Результати.** Основними факторами ризику розвитку і тяжкого перебігу COVID-19 вважають похилий вік, артеріальну гіпертензію, цукровий діабет (ЦД), серцево-судинні та цереброваскулярні захворювання. На основі аналізу профільних публікацій у пошукових системах PubMed та Google Scholar встановлені причини негативного впливу ЦД на перебіг і результати лікування COVID-19, сформульовані рекомендації з профілактики та лікування хворих у разі поєднання коронавірусної хвороби з супутнім ЦД. **Висновки.** Вважаємо за доцільне сформулювати рекомендації з менеджменту хворих на ЦД в умовах пандемії COVID 19, які створені на основі проведеного аналізу публікацій і сучасних міжнародних настанов.

Ключові слова: COVID-19; цукровий діабет; ускладнення; профілактика; лікування

Вступ

11 березня 2020 року Всесвітня організація охорони здоров'я оголосила коронавірусну хворобу 2019 (COVID-19) пандемією [1]. Станом на 15 травня 2020 року в цілому по всьому світу було зареєстровано 4 539 401 випадки COVID-19 та зареєстровано 303 551 випадків смерті [2].

В Україні коронавірусна інфекція COVID-19 вперше була діагностована 3 березня 2020 року в Чернівцях, і вже 13 березня було зафіксовано перший летальний випадок внаслідок коронавірусної інфекції. На 15 травня 2020 року в Україні налічувалося 17 330 випадків захворювання, з них 476 летальних (летальність – 2,7 %), одужало – 4473 пацієнтів (25,8 % від тих, що захворіли) [2].

В Україні, як і в цілому світі під час поширення важкого гострого респіраторного синдрому коронавірус-2 постійно оприлюднюються дані про те, що певні групи пацієнтів мають більший ризик заразитися COVID-19. Сюди входять пацієнти з гіпертонічною хворобою, серцевими захворюваннями та цукровим діабетом (ЦД). Основними факторами ризику розвитку COVID-19 називають похилий вік, артеріальну гіпертензію, цукровий діабет, ХОЗЛ, серцево-судинні та цереброваскулярні захворювання [3]. Проте, останнім часом на підставі отриманих епідеміологічних даних ЦД вважається не фактором ризику зараження SARS-CoV-2, але може бути пов'язаний з більш тяжким перебігом цього захворювання [4]. У чому ж

причина такого явища? Чому хворі на цукровий діабет погано переносять COVID 19? Необхідність дати відповіді на це запитання зумовила проведення цього дослідження.

Мета: проаналізувати причини негативного впливу цукрового діабету на перебіг коронавірусної хвороби (COVID-19) і сформулювати рекомендації по профілактиці і лікуванню для хворих на ЦД та їх лікарів.

Матеріал та методи

Для вирішення поставленого завдання був проведений пошук публікацій за допомогою пошукових систем PubMed та Google Scholar. Пошуковими термінами були: COVID-19, цукровий діабет, гіперглікемія, гіпоглікемія, ускладнення. У результаті проведеного пошуку за вказаними термінами загалом було виявлено 267 публікацій, які оприлюднені від початку епідемії у грудні 2019 року по 14 травня 2020 року.

Результати та обговорення

Огляд матеріалів літературних джерел розпочнемо із запитання – чи дійсно наявність у людини цукрового діабету погіршує перебіг захворювання на COVID-19?

Для відповіді на це запитання проаналізуємо матеріали, представлені у табл. 1.

Аналіз представлених даних дозволяє простежити чітку тенденцію – чим тяжчим був стан хворих, тим частіше в цій когорті зустрічався ЦД. Показові дані представлені у китайському дослідженні С. Wu, et al.

(2020): у хворих з легким перебігом інфекції ЦД реєструвався 5,1 % випадків, у хворих, госпіталізованих до відділень інтенсивної терапії (ВІТ) – у 19 % пацієнтів, і серед померлих хворих – у 25,0 % [16]. Подібну картину відображено в американському дослідженні, яке провела CDC COVID-19 Response Team. Поширеність ЦД в цьому дослідженні складала: у легких хворих – 6 %, у тяжких хворих, але не госпіталізованих у ВІТ – 24 %, у пацієнтів ВІТ – 32 % [9]. В Україні серед хворих, які померли від COVID-19, частка хворих на ЦД становила 22 % [17], тоді як поширеність ЦД серед українців, за оцінкою ВООЗ, складає 5-6 % [20].

Таким чином, представлені результати підтверджують тезу про те, що наявний ЦД може ускладнювати перебіг COVID-19, погіршувати стан хворих та збільшувати летальність.

Але про що говорять наведені цифри і представлені аргументи?

Уявімо типовий розвиток хвороби. Спочатку людина почуває себе задовільно – турбують кашель, нездужання, гіпертермія. Хворий лікується амбулаторно. У цій когорті частота хворих на ЦД відповідає поширеності ЦД в країні (3-12 %). Далі стан хворого погіршується – наростає інтоксикація, задишка, гіпертермія. Хворий госпіталізується у стаціонар. Ось у цій когорті частка хворих на ЦД становить вже 11-25 %. Це означає, що хворі на ЦД лікувалися вдома гірше, ніж хворі без ЦД, і тому їх частка в когорті госпіталізованих пацієнтів стала більшою. Що відбувається далі? У стаціонарі у частини хворих прогресує дихальна недостатність, вони потребують респіратор-

Таблиця 1. Поширення COVID-19 у хворих на ЦД в залежності від тяжкості стану і наслідків

Автори	Країна	Н хв.	Вік	Легкі	Середні/ не ВІТ	Тяжкі/ ВІТ	Померли
Hu L, et al. [5]	Китай	323	Mediana: 61 (23-91)	9,3%	15,1%	42,3%	30,2%
Huang R. et al. [6]	Китай	202	Mediana: 44 (33,0; 54,0)	6,1%	-	34,8%	-
Itelman E, et al. [7]	Ізраїль	162	52±20	12,0%	25,0%	30,8%	-
Fadini GP, et al. [8]	Італія	355	Mediana: 80,5 (31-103)	-	-	-	35,5%
CDC COVID-19 Response Team [9]	США	7162	-	6%	24%	32%	-
Bhatraju PK, et al. [10]	США	24	64±18	-	-	58%	-
Wu J, et al. [11]	Китай	280	43,12± 19,02	3,05%	-	33,73%	-
Wang D, et al [12]	Китай	138	56 (42-68)	5,9%	-	22,2%	-
Zhou F, et al. [14]	Китай	191	Mediana: 56 (46,0-67,0)	-	14%	-	31%
Korean Society of Infectious Diseases [15]	Південна Корея	54	Mediana: 75,5 (35-93)	-	-	-	29,6%
Wu C, et al. [16]	Китай	201	Mediana: 51 (43-60)	5,1%	-	19,0%	25,0%
Deng SQ, et al. [18]	Китай	45	-	-	-	-	42,3%
Zhang JJ, et al. [19]	Китай	140	Mediana: 57 (25-87)	-	11,0%	13,8%	-

ної підтримки і переводяться у ВІТ. І тут знову частка хворих на ЦД зростає, на цей раз до 20-40 %, а у США досягає 58 % (див. табл.1). Хворі лікуються у ВІТ, частині з них проводиться ШВЛ (частка хворих на ЦД в цій групі знову вища), але незважаючи на інтенсивне лікування певна група пацієнтів помирає. І в цій групі знову збільшується частка хворих на ЦД. Що ж відбувається?

Чому ж перебіг вірусної інфекції у діабетичних пацієнтів частіше є більш ускладненим, а результати – гіршими?

Аналіз наявних літературних джерел дозволяє виділити три групи причин, які, на нашу думку, погіршують перебіг інфекційного захворювання у хворих на ЦД:

Особливості власне ЦД і взаємовплив ЦД на COVID і навпаки – COVID на ЦД.

Вплив окремих груп препаратів, що застосовують при лікуванні обох захворювань.

Недоліки в організації лікування і догляду за хворими.

Розберемо всі причини послідовно.

Особливості власне ЦД і взаємовплив ЦД на COVID і навпаки – COVID на ЦД

Перший з механізмів, які ускладнюють перебіг коронарвірусної хвороби – **особливості вегетативної іннервації** у хворих на ЦД. Тяжкість COVID-19 при діабеті може бути прихована більш м'якими проявами інфекції на ГРВІ-CoV-2, оскільки пацієнти з ЦД менше відчувають лихоманку, озноб, скутість грудної клітки та задишку [21]. Цей феномен нагадує «мовчазні» симптоми, які спостерігаються при ЦД. Так, порушення вегетативної іннервації серця, що описане як «синдром кардіальної гіпестезії», призводить до ураження аферентних вісцеральних волокон, які визначають сприйняття болю при ураженні міокарда. Внаслідок цього у хворих на ЦД часто реєструють «безбольовий інфаркт міокарда» [22]. Те саме може спостерігатися й у пацієнтів з діабетом, коли при діагностованому COVID наявні симптоми недооцінюються пацієнтом, а адекватне лікування не проводиться вчасно і в повному об'ємі. Як результат – допомога відтермінується, розвиваються ускладнення, результати лікування погіршуються.

Другий механізм, які ускладнює перебіг коронарвірусної хвороби – **порушення функції підшлункової залози на фоні інфекції**. Вважається, що коронавірус призводить до тимчасових порушень функції клітин острівців підшлункової залози [23]. Вважалося також, що коронавіруси прикріплюються до клітин-господарів за допомогою дипептидил пептидази 4 (DPP-4), яка фізіологічно бере участь у модуляції дії інсуліну і як фермент відіграє головну роль у метаболізмі глюкози і несе відповідальність у деградації інкретинів, таких як глюкагон, як пептид-1 (GLP-1) [24,25]. Гіперглікемія, відмічена у пацієнтів із COVID-19, може бути викликана за допомогою таких (або аналогічних) механізмів [26]. Питання доцільності призначення

цукропонижуючих препаратів в умовах пандемії COVID – інгібіторів дипептидил пептидази 4 активно обговорювалося в науковій літературі, й на теперішній час немає даних стосовно необхідності відмінити лікування цими препаратами.

Ще один механізм, який ускладнює перебіг вірусної інфекції у хворих на ЦД – **взаємообтяжуючий вплив** захворювань. Так, сам по собі ЦД є фактором ризику, що впливає на прогресування та прогноз COVID-19. У дослідженні W. Guo, et al. (2020) було встановлено, що хворі на COVID-19, які не мали інших супутніх захворювань, але з діабетом, мали високий ризик розвитку важкої пневмонії, вивільнення пов'язаних з травмами тканин ферментів, надмірних неконтрольованих реакцій на запалення та гіперкоагуляційного стану, пов'язаного з порушенням регуляції обміну глюкози [27]. Крім того, рівень сироваткових біомаркерів, пов'язаних із запаленням, таких як ІЛ-6, С-реактивний білок, сироватковий феритин та індекс згортання, D-димер, були значно вищими ($p < 0,01$) у хворих на діабет, порівняно з тими, які не мали ЦД, що говорить про те, що пацієнти з діабетом є більш чутливими до комплексу запальних реакцій, а це, у свою чергу, з часом призводить до швидкого погіршення стану COVID-19 [27].

У свою чергу, COVID-19 може погіршити перебіг ЦД у хворих з діабетом. Як підкреслюють E. Maddaloni, R. Buzzetti (2020), взаємодія між COVID-19 та діабетом також може бути двонаправленою, оскільки SARS-CoV-2 потенційно може погіршити існуючий діабет або навіть схильність до діабету у осіб, які не страждають діабетом [21].

Вплив окремих груп препаратів, що застосовують при лікуванні обох захворювань

Інгібітори АПФ. Ангіотензинперетворюючий фермент (АПФ2) має багато фізіологічних ролей, зокрема: негативна регуляція ренін-ангіотензинової системи (РАС) та фасилітація транспорту амінокислот. Нещодавно АПФ2 був ідентифікований як рецептор SARS-CoV-2, який забезпечує критичний зв'язок між імунітетом, запаленням та серцево-судинними захворюваннями [28]. Дослідження показали, що ці ліки підвищують регуляцію рецептора АПФ2, який вірус SARS-CoV-2 використовує для входу в клітини господаря [29]. У свою чергу, вторгнення SARS-CoV-2 в клітини альвеолярного епітелію людини часто призводить до гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) – клінічне захворювання високої смертності, з яким пов'язують поганий прогноз пацієнтів із COVID-19 [30]. Крім того, ЦД збільшує експресію АПФ2, як показано в декількох експериментальних моделях [31, 32], і отримане в результаті збільшення вірусного навантаження також може пояснити більш тяжкий перебіг COVID-19 у хворих на діабет [33]. Усе це може ускладнювати перебіг COVID-19 і погіршувати стан хворих, які приймають інгібітори АПФ. У

деяких публікаціях пропонується замінити інгібітори АПФ та блокатори ангіотензинових рецепторів у хворих на артеріальну гіпертензію та ЦД на інші групи препаратів, наприклад, на блокатори кальцієвих каналів [34].

Проте, є й інші твердження. Зокрема, група американських і голландських дослідників під керівництвом А. Н. J. Danser, et al. (2020) стверджують, що інгібітори АПФ не інгібують АПФ2, оскільки АПФ та АПФ2 – різні ферменти, а отже і не можуть сприяти входженню вірусу в клітину [35]. Крім того, немає точних доказових даних, які підтверджують, що інгібітори АПФ або блокатори рецепторів ангіотензину II типу 1 полегшують введення коронавірусу, збільшуючи експресію АПФ2 [35]. З цією позицією згодні й деякі інші дослідники. Більше того, невідомо, чи не несуть такого ж ризику альтернативні антигіпертензивні засоби. Враховуючи недостатність доказової бази, Європейська медична асоціація (ЕМА) радить не припиняти прийом препаратів групи інгібіторів АПФ в умовах пандемії COVID-19 [36].

Ібупрофен та інші нестероїдні протизапальні засоби (НПЗП) часто використовують для лікування гіпертермії при вірусних інфекціях. Проте, у дослідженні М. Day (2020) було продемонстровано чотири випадки, коли у молодих пацієнтів із COVID-19, що не мали жодних основних проблем зі здоров'ям, розвивалися серйозні симптоми після використання НПЗП на ранній стадії захворювання [37]. Дещо раніше у дослідженні G. Voiriot, et al. (2019) були показані випадки складного перебігу із підвищеною частотою емпієми, кавітацією легенів та тривалим перебуванням у ВІТ пацієнтів, у яких НПЗП застосовувались на фоні пневмонії [38]. Тим не менш, сьогодні ВООЗ відзначає поточну відсутність доказів щодо розвитку тяжких побічних явищ та потреби використання додаткової медичної допомоги (госпіталізації, заходів інтенсивної терапії, кисневої підтримки) у пацієнтів із COVID-19 внаслідок використання НПЗП [39]. Проте, враховуючи, що використання НПЗП у хворих з діабетичною нефропатією протипоказане через можливість розвитку гострої ниркової недостатності, вважаємо за доцільне у хворих на ЦД та COVID-19 для лікування больового синдрому чи гіпертермії відмовитися від ібупрофену та інших НПЗП і використовувати парацетамол.

Гідроксихлорохін. Гідроксихлорохін використовується для профілактики та лікування малярії і деяких аутоімунних станів, таких як ревматоїдний артрит та системний червоний вовчак. Розглядається дослідниками як один із потенційних союзників для боротьби проти COVID-19 [40]. Проте, лікарські засоби гідроксихлорохін та хлорохін можуть мати серйозні побічні ефекти. Так, при застосуванні гідроксихлорохіну повідомлялося про випадки кардіоміопатії, що призводила до розвитку серцевої недостатності, у деяких випадках з летальним наслідком [41]. Відзначається також, що при застосуванні гідроксихлорохіну часто спостерігається подовження інтервалу QT, яке може

призводити до небезпечних аритмій [42]. Цікаво, що у згаданому дослідженні у десяти пацієнтів введення гідроксихлорохіну було припинено достроково через побічні явища: непереборну нудоту, гіпоглікемію та 1 випадок шлуночкової аритмії torsades de pointes [42]. Крім того, у хворих на ЦД на фоні лікування гідроксихлорохіном може виникати тяжка гіпоглікемія [43]. Проте, є й окремі позитивні відгуки. Зокрема, А. К. Singh, et al. (2020) вважають, що враховуючи мінімальний ризик при застосуванні, багаторічний досвід використання при інших захворюваннях, економічну ефективність та доступність гідроксихлорохіну та хлорохін можуть бути розглянуті для клінічного використання як експериментальні препарати, навіть у хворих на супутній ЦД [44]. Враховуючи дані літератури, вважаємо, що гідроксихлорохін може застосовуватися у хворих на ЦД та COVID лише у виняткових випадках, і звичайно – тільки у стаціонарі, в умовах ретельного моніторингу, і не можуть використовуватися хворими для самолікування.

Азитроміцин. Антибіотик широкого спектру дії, який має активність проти бактерій та інших мікроорганізмів. Щодо застосування азитроміцину разом із гідроксихлорохіном при COVID-19 наразі існує недостатньо доказів, або докази суперечливі [40]. У дослідженні Gautret et al., (2020) отримано позитивний результат у 6 пацієнтів з ураженням нижніх дихальних шляхів при COVID-19, пролікованих гідроксихлорохіном разом із азитроміцином [45]. У дослідженні E. S. Rosenberg, et al. (2020) серед 1438 госпіталізованих пацієнтів з діагнозом COVID-19 в Нью-Йорку лікування азитроміцином було проведено у 211 хворих, серед яких було 58 (27,5 %) хворих на ЦД. При цьому зазначене лікування не привело до змін у рівні летальності [13]. Якщо азитроміцин передбачається використовувати для лікування COVID-19, слід переглянути призначення та відмінити непотрібні ліки, які можуть продовжити інтервал QT; пацієнтам з відомим спадковим синдромом тривалого QT або наявною в анамнезі поліморфною шлуночковою тахікардією типу «пірует» (torsade de Pointes) індукованої лікарськими засобами, рішення щодо використання цих препаратів слід приймати лише після консультації з кардіологом [40].

Недоліки в організації лікування і догляду за хворими

Вже на амбулаторному етапі виявляються перші хиби в лікуванні хворих на COVID при супутньому ЦД. Неправильна організація амбулаторного прийому, недостатнє і незбалансоване харчування, відсутність забезпеченості лікарськими засобами і діагностичним приладдям, недостатня комунікація з ендокринологом і сімейним лікарем, нехтування правилами особистої гігієни і соціальної дистанції – ось далеко не всі проблеми в організації лікування і догляду за хворими в умовах пандемії COVID-19.

Які ж висновки потрібно зробити при лікуванні хворих на ЦД на фоні пандемії COVID-19? Вважаємо

за доцільне сформулювати рекомендації з менеджменту хворих на ЦД в умовах пандемії COVID-19, які створені на основі проведеного аналізу публікацій і сучасних міжнародних настанов [21, 46, 47].

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Специфічні заходи щодо профілактики COVID-19 у пацієнтів з діабетом:

1. Соціальна дистанція, а також домашня усамотненість – ці заходи зараз широко прийняті у багатьох країнах Європи та у всьому світі як ефективна проти-дія поширенню інфекції. Через підвищену небезпеку розвитку COVID-19 особам, хворим на цукровий діабет, слід суворо дотримуватися цих профілактичних заходів та максимально уникати контактів зі своїми родичами і знайомими.

2. Важливо підтримувати хороший глікемічний контроль, оскільки це може сприяти зниженню ризику самої інфекції, а також зменшити тяжкість захворювання у випадку зараження. Необхідний більш частий моніторинг рівня глюкози в крові (із застосуванням самоконтролю глюкози в крові). Хороший глікемічний контроль також може знизити вірогідність розвитку вторинної бактеріальної пневмонії.

3. Пацієнти з діабетом та наявними захворюваннями серця або нирок потребують особливої обережності, і слід намагатися стабілізувати показники діяльності серця і нирок, регулярно контролювати рівень АТ і ЧСС. Слід продовжувати прийом антигіпертензивних препаратів, призначених до епідемії, зокрема, препаратів групи інгібіторів АПФ (можлива зміна цієї рекомендації після відповідного рішення ВОЗ).

4. Важлива увага до харчування та достатнього споживання білка. Будь-які дефіцити мінералів і вітамінів потрібно коригувати. У разі карантинної ізоляції потрібно подбати про доставку необхідних продуктів та медикаментів.

5. Показано, що фізичні вправи покращують імунітет, хоча потрібно уникати місць переповнених людьми, таких як спортзал або басейн. У період карантину слід регулярно виконувати посильні фізичні вправи вдома.

6. Важливо робити щеплення проти грипу та пневмонії. Остання може знизити шанси вторинної бактеріальної пневмонії після респіраторної вірусної інфекції [46].

7. Слід налагодити тісний контакт з медичними працівниками, такими як ендокринологи у випадку діабету 1 типу або спеціалісти із внутрішньої медицини та лікарі загальної практики для хворих на діабет 2 типу. Однак, звичайні зустрічі особисто не рекомендуються людям з діабетом, оскільки вони повинні уникати скупчення людей (коридорів поліклінік).

8. Тому ми рекомендуємо телефонні дзвінки, відеодзвінки та електронні листи як основний спосіб, щоб пацієнти підтримували зв'язок зі своєю командою медичних працівників, щоб гарантувати оптимальний контроль захворювання.

9. Рекомендується людям з діабетом намагатися заздалегідь спланувати, що робити, якщо вони захворіють. Крім того, рекомендується забезпечити достатній запас ліків та приладдя для моніторингу рівня глюкози в крові під час домашнього карантину.

Специфічні заходи після зараження і для лікування COVID-19 у пацієнтів з діабетом в домашніх умовах:

1. Якщо у людини з діабетом спостерігається лихоманка, кашель, заложеність носа або задишка, необхідно повідомити відповідний орган охорони здоров'я (в першу чергу – сімейного лікаря), оскільки тестування на це захворювання доступне лише у вибраних місцях.

2. Враховуючи зглаженість клінічної картини, яка часто спостерігається у хворих на ЦД, важливо не недооцінювати ступінь тяжкості COVID-19 у хворих на діабет навіть за відсутності класичних тривожних ознак та симптомів [21].

3. Постраждалу людину потрібно ізолювати протягом 14 днів або до усунення симптомів (залежно від того, що триває довше). Необхідно дотримуватися конкретних рекомендацій, затверджених у країні.

4. Більшість пацієнтів мають захворювання легкого ступеню тяжкості і можуть лікуватися в домашніх умовах. Для таких випадків підходить більшість викладених вище рекомендацій щодо поведінки під час карантину.

5. Постраждалих осіб слід помістити в добре провентильовану одномісну кімнату, тоді як члени сім'ї повинні перебувати в іншій кімнаті або, якщо це неможливо, підтримувати відстань не менше одного метра від постраждалої людини (наприклад, спати в окремому ліжку) та виконувати гігієну рук (миття рук з милом) після будь-якого контакту з ураженою людиною або її найближчим оточенням.

6. Хворим на ЦД слід суворо підтримувати достатню гідратацію (пити достатню кількість рідини) та виконувати призначене симптоматичне лікування ацетамінофеном тощо.

7. Пацієнтам з діабетом 1 типу слід часто вимірювати рівень глюкози в крові та сечові кетони, якщо виникає лихоманка з гіперглікемією. Для підтримки нормоглікемії можуть знадобитися часті зміни дозування та корекційного болюсу.

8. Слід уникати антигіперглікемічних засобів, які можуть викликати гіповолемію або гіпоглікемію. Дозування пероральних протидіабетичних препаратів може потрібно буде зменшити. Пацієнти повинні дотримуватися вказівок, і може знадобитися частіший моніторинг рівня глюкози в крові та коригування ліків. Потрібно враховувати, що у хворих, які застосовують вимірювання рівня глікемії за допомогою системи постійного моніторування глюкози, на фоні прийому нестероїдних протизапальних препаратів (парацетамолу) може бути помилковий результат, тому потрібно орієнтуватися на показники глікемії, отримані за допомогою глюкометра.

9. Слід пам'ятати, що у хворих на ЦД, які заражені COVID-19, може раптово розвинутися декомпенсація вуглеводного обміну.

10. Для своєчасної корекції лікувальної програми слід мати необхідні телефони особистого лікаря та лікаря-ендокринолога. По можливості, слід налагодити регулярний відеозв'язок.

Особливості ведення хворих на цукровий діабет після госпіталізації з приводу COVID-19:

1. Госпіталізовані пацієнти з важким захворюванням потребують частого контролю рівня глюкози в крові.

2. В обстеженні потрібно передбачити комплекс лабораторних досліджень, що включають показники вуглеводного обміну (рівень глікемії, глікозильованого гемоглобіну, глюкозурії тощо), біохімічні параметри крові, визначення електролітів і газового складу.

3. Важливо налагодити ретельний моніторинг АТ, ЧСС, ЕКГ (кардіоскопію), оскільки стан пацієнта може несподівано і раптово погіршитися через гіпотонію, аритмію чи електролітні порушення, характерні для ЦД.

4. Усі показники моніторингу, балансу введеної (випитої та влітої внутрішньовенно) рідини слід ретельно фіксувати у Картах стаціонарного хворого. Туди ж ретельно заносяться і результати всіх лабораторних, біохімічних та інструментальних досліджень.

5. Прийом пероральних засобів потрібно припинити, оскільки зберігається ризик погіршення результатів лікування [48]. В умовах можливої гіповолемії не слід застосувати цукропонижуючі препарати – інгібітори натрій-залежного ко-транспортю глюкози 2 типу, оскільки в такому випадку може підвищитися ризик розвитку діабетичного кетоацидозу, а також слід припинити метформін, щоб не провокувати розвиток лактат-ацидозу. У разі тяжкого стану хворих і при порушеннях свідомості обов'язковим є перехід на інсулін.

6. Інсулін є кращим засобом для контролю гіперглікемії у госпіталізованих хворих. Крім того, що застосування інсуліну – це оптимальний спосіб корекції порушень вуглеводного обміну, слід зазначити, що немає даних, які б підтверджували погіршення результатів лікування COVID-19 у хворих на ЦД при застосуванні інсуліну [48].

7. У хворих, у яких на фоні гострої інфекції розвинулася декомпенсація вуглеводного обміну, найкращим шляхом введення інсуліну є внутрішньовенний з допомогою шприцевих насосів.

8. Ведення хворих у стаціонарі повинно відповідати згідно сучасних настанов по веденню госпіталізованих хворих на ЦД, наприклад згідно з "Стандартами медичної допомоги при діабеті» Американської діабетичної асоціації [49].

9. У разі розвитку декомпенсації вуглеводного обміну моніторинг і лікування повинно бути особливо ретельним. Рекомендується використовувати сучасні Настанови з лікування гіперглікемічних кризів, наприклад, Рекомендації Американської асоціації

клінічних ендокринологів та Американського коледжу ендокринологів (AAACE/ACE), Настанови від Об'єднаного британського діабетичного товариства (JBDS) для групи стаціонарної допомоги та клінічні огляди [50-52].

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Список літератури

1. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. 11 March 2020. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2020. – [web-сторінка Internet]. Доступно: URL <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.

2. Коронавірус в Україні. – [web-сторінка Internet]. Доступно: URL <https://index.minfin.com.ua/ua/reference/coronavirus/ukraine/>

3. Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. // *Aging (Albany NY)*. – 2020. Apr 8;12. – doi: 10.18632/aging.103000.

4. Kosinski C., Zanchi A., Wojtuszczyz A. Diabetes and COVID-19 infection. // *Rev Med Suisse*. – 2020. May 6;16(692):939-943.

5. Hu L., Chen S., Fu Y., et al. Risk Factors Associated with Clinical Outcomes in 323 COVID-19 Hospitalized Patients in Wuhan, China. // *Clin Infect Dis*. – 2020. May 3. pii: ciaa539. –doi: 10.1093/cid/ciaa539.

6. Huang R., Zhu L., Xue L., et al. Clinical findings of patients with coronavirus disease 2019 in Jiangsu province, China: A retrospective, multi-center study. // *PLoS Negl Trop Dis*. – 2020. May 8;14(5):e0008280. – doi: 10.1371/journal.pntd.0008280.

7. Itelman E., Wasserstrum Y., Segev A., et al. Clinical Characterization of 162 COVID-19 patients in Israel: Preliminary Report from a Large Tertiary Center. // *Isr Med Assoc J*. – 2020 May; 22(5):271-274. – PubMed PMID: 32378815.

8. Fadini G. P., Morieri M. L., Longato E., Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. // *J Endocrinol Invest*. – 2020. Mar 28. – doi: 10.1007/s40618-020-01236-2.

9. CDC COVID-19 Response Team. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 - United States, February 12-March 28, 2020. // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. – 2020 Apr 3; 69(13):382-386. –doi: 10.15585/mmwr.mm6913e2.

10. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region - Case Series. // *N Engl J Med*. – 2020. Mar 30. –doi: 10.1056/NEJMoa2004500.

11. Wu J., Li W., Shi X., et al. Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients with novel coronavirus disease (COVID-19). // *J Intern Med*. – 2020. Mar 27. –doi: 10.1111/joim.13063.

12. Wang D., Hu B., Hu C., et al. *Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China.* // *JAMA.* – 2020. Feb 7. – doi: 10.1001/jama.2020.1585.
13. Rosenberg E. S., Dufort E. M., Udo T., et al. *Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State.* // *JAMA.* – 2020. May 11. – doi: 10.1001/jama.2020.8630.
14. Zhou F., Yu T., Du R., et al. *Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study.* // *Lancet.* – 2020. Mar 28; 395(10229):1054-1062. – doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
15. Korean Society of Infectious Diseases and Korea Centers for Disease Control and Prevention. *Analysis on 54 Mortality Cases of Coronavirus Disease 2019 in the Republic of Korea from January 19 to March 10, 2020.* // *J Korean Med Sci.* – 2020. Mar 30; 35(12):e132. – doi: 10.3346/jkms.2020.35.e132.
16. Wu C., Chen X., Cai Y., et al. *Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China.* // *JAMA Intern Med.* – 2020. Mar 13. – doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
17. Центр громадського здоров'я МОЗ України. *Оперативна інформація.* – [web-сторінка Internet]. Доступно: URL <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/inshi-infekciyni-zakhvoryuvannya/koronavirusna-infekciya-covid-19>.
18. Deng S. Q., Peng H. J. *Characteristics of and Public Health Responses to the Coronavirus Disease 2019 Outbreak in China.* // *J Clin Med.* – 2020. Feb 20;9(2). pii:E575. – doi: 10.3390/jcm9020575.
19. Zhang J. J., Dong X., Cao Y. Y., et al. *Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China.* // *Allergy.* – 2020. Feb 19. – doi: 10.1111/all.14238.
20. *IDF Diabetes Atlas. 9th Edition 2019.* – [web-сторінка Internet]. Доступно: URL <https://www.diabetes-atlas.org/en/>
21. Maddaloni E., Buzzetti R.. *Covid-19 and diabetes mellitus: unveiling the interaction of two pandemics.* // *Diabetes Metab Res Rev.* – 2020. Mar 31:e33213321. – doi: 10.1002/dmrr.3321.
22. Fu R., Li S. D., Song C. X., et al. *Clinical significance of diabetes on symptom and patient delay among patients with acute myocardial infarction—an analysis from China Acute Myocardial Infarction (CAMI) registry.* // *J Geriatr Cardiol.* – 2019. May; 16(5):395-400. – doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2019.05.002.
23. Yang J. K., Lin S. S., Ji X. J., Guo L. M. *Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes.* // *Acta Diabetol.* – 2010;47:193–9. – doi: 10.1007/s00592-009-0109-4.
24. Kleine-Weber H., Schroeder S., Krger N., et al. *Polymorphisms in dipeptidyl peptidase 4 reduce host cell entry of Middle East respiratory syndrome coronavirus.* // *Emerg Microbes Infect.* – 2020. Jan 21; 9(1):155-168. – doi: 10.1080/22221751.2020.1713705.
25. Raj V. S., Mou H., Smits S. L., et al. *Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC.* // *Nature.* – 2013. Mar 14; 495(7440):251-4. – doi: 10.1038/nature12005.
26. Ilias I., Zabulienė L. *Hyperglycemia and the novel Covid-19 infection: Possible pathophysiologic mechanisms.* // *Med Hypotheses.* – 2020 Mar 26; 139:109699. – doi: 10.1016/j.mehy.2020.109699.
27. Guo W., Li M., Dong Y., et al. *Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19.* // *Diabetes Metab Res Rev.* – 2020. Mar 31:e3319. – doi:10.1002/dmrr.3319.
28. Gheblawi M., Wang K., Viveiros A., et al. *Angiotensin Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System.* // *Circ Res.* – 2020. Apr 8. – doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317015.
29. Shahid Z., Kalayanamitra R., McClafferty B., et al. *COVID-19 And Older Adults: What We Know.* // *J Am Geriatr Soc.* – 2020 Apr 7. – doi: 10.1111/jgs.16472.
30. Cheng H., Wang Y., Wang G. Q. *Organ-protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19.* // *J Med Virol.* – 2020 Mar 27. – doi: 10.1002/jmv.25785.
31. Soro-Paavonen A., Gordin D., Forsblom C., et al.; FinnDiane Study Group. *Circulating ACE2 activity is increased in patients with type 1 diabetes and vascular complications.* // *J Hypertens.* – 2012 Feb; 30(2):375-83. – doi: 10.1097/HJH.0b013e32834f04b6.
32. Gilbert A., Liu J., Cheng G., et al. *A review of urinary angiotensin converting enzyme 2 in diabetes and diabetic nephropathy.* // *Biochem Med (Zagreb).* – 2019 Feb 15; 29(1):010501. – doi: 10.11613/BM.2019.010501.
33. Stein R. *COVID-19: Risk Groups, Mechanistic Insights, and Challenges.* // *Int J Clin Pract.* – 2020. Apr 7:e13512. – doi: 10.1111/ijcp.13512.
34. Fang L., Karakiulakis G., Roth M. *Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection?* // *Lancet Respir Med.* – 2020. Apr; 8(4):e21. – doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8.
35. Danser A. H. J., Epstein M., Batlle D. *Renin-Angiotensin System Blockers and the COVID-19 Pandemic: At Present There Is No Evidence to Abandon Renin-Angiotensin System Blockers.* // *Hypertension.* – 2020. Mar 25: HYPERTENSIONAHA12015082. – doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15082.
36. *EMA advises continued use of medicines for hypertension, heart or kidney disease during COVID-19 pandemic.* – [web-сторінка Internet]. Доступно: URL <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-advises-continued-use-medicines-hypertension-heart-kidney-disease-during-covid-19-pandemic>
37. Day M. *Covid-19: Ibuprofen should not be used for managing symptoms, say doctors and scientists.* // *BMJ.* – 2020. Mar 17; 368:m1086. – doi.org/10.1136/bmj.m1086.
38. Voiriot G., Philippot Q., Elabbadi A., et al. *Risks related to the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in community acquired pneumonia in adult and pediatric patients.* // *J Clin Med.* – 2019; 8(6): E786. – doi.org/10.3390/jcm8060786. pii.

39. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in patients with COVID-19. — [web-сторінка Internet]. Доступно: URL [https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/the-use-of-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-\(nsaids\)-in-patients-with-covid-19](https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/the-use-of-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-(nsaids)-in-patients-with-covid-19)
40. Застосування ліків при COVID-19. Спецпроект Державного експертного центру МОЗ. — [web-сторінка Internet]. Доступно: URL <http://covid19.dec.gov.ua>
41. Liu J., Cao R., Xu M., et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. // *Cell Discov.* — 2020. Mar 18; 6:16. — doi: 10.1038/s41421-020-0156-0.
42. Mercurio N. J., Yen C. F., Shim D. J., et al. Risk of QT Interval Prolongation Associated With Use of Hydroxychloroquine With or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). // *JAMA Cardiol.* — 2020. May 1. — doi: 10.1001/jamacardio.2020.1834.
43. Baretic M. Case report of chloroquine therapy and hypoglycaemia in type 1 diabetes: What should we have in mind during the COVID-19 pandemic? // *Diabetes Metab Syndr.* — 2020. Apr 13; 14(4):355-356. — doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.014.
44. Singh A. K., Singh A., Shaikh A., et al. Chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19 with or without diabetes: A systematic search and a narrative review with a special reference to India and other developing countries. // *Diabetes Metab Syndr.* — 2020. Mar 26; 14(3):241-246. — doi: 10.1016/j.dsx.2020.03.011.
45. Gautret P., Lagier J. C., Parola P., et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. // *Int J Antimicrob Agents.* — 2020. Mar 20:105949. — doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
46. Gupta R., Ghosh A., Singh A. K., Misra A. Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic. // *Diabetes Metab Syndr.* — 2020. Mar 10; 14(3):211-212. — doi: 10.1016/j.dsx.2020.03.002.
47. Puig-Domingo M., Marazuela M., Giustina A. COVID-19 and endocrine diseases. A statement from the European Society of Endocrinology. // *Endocrine.* — 2020. Apr 11. — doi: 10.1007/s12020-020-02294-5.
48. Pal R., Bhadada S. K. Should anti-diabetic medications be reconsidered amid COVID-19 pandemic? // *Diabetes Res Clin Pract.* — 2020. Apr 10:108146. — doi: 10.1016/j.diabres.2020.108146.
49. American Diabetes Association. 15. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. // *Diabetes Care.* — 2020. Jan; 43(Suppl 1):S193-S202. — doi: 10.2337/dc20-S015.
50. Mechanick J. I., Pessah-Pollack R., Camacho P., et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Protocol for standardized production of clinical practice guidelines, algorithms, and checklists — 2017 Update. // *Endocr Pract.* — 2017. Aug; 23(8):1006-1021. — doi: 10.4158/EP171866.GL.
51. Flanagan D., Dhataria K., Kilvert A.; Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care group and Guidelines writing group. Self-management of diabetes in hospital: a guideline from the Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care group. // *Diabet Med.* — 2018. Aug; 35(8):992-996. — doi: 10.1111/dme.13677.
52. Karlioglu French E., Donihi A. C., Korytkowski M.T. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic syndrome: review of acute decompensated diabetes in adult patients. // *BMJ.* — 2019. May 29; 365:11114. — doi: 10.1136/bmj.11114.

Отримано 18.05.2020 ■

Маньковский Б. Н., Галушко А. А.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев, Украина

Почему больные сахарным диабетом имеют худшие результаты в лечении COVID-19? (аналитический обзор и практические рекомендации)

Резюме. Актуальность. Всемирная организация здравоохранения 11 марта 2020 объявила коронавирусную болезнь 2019 (COVID-19) пандемией. По состоянию на 15 мая 2020 в целом по всему миру было зарегистрировано 4539401 случай COVID-19 и зарегистрировано 303551 случаев смерти. В Украине коронавирусная инфекция COVID-19 впервые была диагностирована 3 марта 2020 в Черновцах, и уже 13 марта был зафиксирован первый летальный случай в результате коронавирусной инфекции. На 15 мая 2020 в Украине насчитывалось 17 330 случаев заболевания, из них 476 летальных (летальность - 2,7 %), выздоровели - 4473 пациентов (25,8 % от заболевших). В Украине, как и в целом в мире, во время распространения тяжелого острого респираторного синдрома коронавирус-2 постоянно публикуются данные о том, что определенные группы пациентов имеют больший риск заразиться COVID-19. Сюда входят пациенты с гипертонической болезнью, сердечными заболеваниями и сахарным диабетом (СД). **Цель:** проанализировать причины негативного влияния сахарного диабета на течение коронарвирусной болезни (COVID-19) и сформулировать рекомендации по профилактике и лечению для больных СД и их врачей. **Материалы и методы.** Для решения поставленной

задачи был проведен поиск публикаций с помощью поисковых систем PubMed и Google Scholar. Поисковыми терминами были: COVID-19, сахарный диабет, гипергликемия, гипогликемия, осложнения. В результате проведенного поиска по указанным терминам в целом было выявлено 267 публикаций, которые были обнаружены с начала эпидемии с декабря 2019 года по 14 мая 2020. **Результаты.** Основными факторами риска развития и тяжелого течения COVID-19 считают преклонный возраст, артериальную гипертензию, сахарный диабет (СД), сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания. На основе анализа профильных публикаций в поисковых системах PubMed и Google Scholar установлены причины негативного влияния СД на течение и результаты лечения COVID-19, сформулированы рекомендации по профилактике и лечению больных в случае сочетания коронарвирусной болезни с сопутствующим СД. **Выводы.** Считаем целесообразным сформулировать рекомендации по менеджменту больных СД в условиях пандемии COVID-19, созданных на основе проведенного анализа публикаций и современных международных рекомендаций. **Ключевые слова:** COVID-19; сахарный диабет; осложнения; профилактика; лечение

B. M. Mankovsky, O. A. Halushko

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

WHY DO PEOPLE WITH DIABETES HAVE POOR RESULTS IN THE TREATMENT OF COVID-19? (review and practical recommendations)

Abstract. Background. On March 11, 2020, the World Health Organization declared coronavirus disease 2019 (COVID-19) a pandemic. As of May 15, 2020, a total of 4,539,401 cases of COVID-19 and 303,551 deaths had been reported worldwide. In Ukraine, coronavirus infection COVID-19 was first diagnosed on March 3, 2020 in Chernivtsi, and on March 13 the first fatal case due to coronavirus infection was recorded. As of May 15, 2020, there were 17,330 cases of the disease in Ukraine, of which 476 were fatal (mortality - 2.7 %), 4473 patients recovered (25.8 % of those who fell ill). In Ukraine, as well as in the world as a whole, during the spread of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2, data are constantly published that certain groups of patients are at higher risk of COVID-19. These include patients with hypertension, heart disease and diabetes mellitus (DM). The purpose was to analyze the causes of the negative impact of diabetes on the course of COVID-19 and to formulate recommendations for prevention and treatment for patients with DM and their doctors. **Material and methods.** To solve this problem, a search was carried out for publications using the search engines PubMed and

Google Scholar. Search terms were used: COVID-19, diabetes mellitus, hyperglycemia, hypoglycemia, complications. As a result of the search for the indicated terms, a total of 267 publications were identified, published from the beginning of the epidemic in December 2019 to May 14, 2020. **Results.** The main risk factors for the development and severe course of COVID-19 are considered to be old age, arterial hypertension, diabetes mellitus (DM), cardiovascular and cerebrovascular diseases. Based on the analysis of specialized publications in the search engines PubMed and Google Scholar, the reasons for the negative impact of DM on the course and results of patients with COVID-19 treatment are established, recommendations are made for the prevention and treatment of patients in the case of a combination of COVID-19 disease and concomitant diabetes. **Conclusions.** We consider it appropriate to formulate recommendations for the management of patients with DM in the context of the COVID 19 pandemic created on the basis of the analysis of publications and modern international guidelines. **Keywords:** COVID-19; diabetes mellitus; complications; prevention; treatment